

# ความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins ในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี

รุ่งวิทย์ เहरาบัตย์ พบ.\*

## บทคัดย่อ

การวิจัยเชิงพรรณนาคั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกต่อระบบกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins ในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี ศึกษาความเสี่ยงในการเกิด myopathy ที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยา statins กับค่าการทำงานของตับ ไต และกล้ามเนื้อ กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยนอกที่มาได้รับการรักษาให้ยา statins ในโรงพยาบาลชลบุรี โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผ่านระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ผู้ป่วยนอกในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ chi – square tests, logistic regression

ผลการวิจัยพบว่าส่วนใหญ่ได้รับยาเป็น simvastatin คิดเป็นร้อยละ 94.45 ของผู้ได้รับ statins มีความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins ทั้งหมด ร้อยละ 6.9 เมื่อแยกตามชนิดยา คือ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin มีความชุกร้อยละ 6.6, 8.6, 4.4 ตามลำดับ เมื่อใช้ยา statins ร่วมกับ macrolides พบว่ามีความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) สูงถึง 2.951 เท่า และเมื่อใช้ร่วมกับ amlodipine มีความเสี่ยงรองลงมาคือ 1.056 เท่า ตามลำดับ ขนาดของ simvastatin และ atorvastatin เมื่อใช้ในปริมาณมากขึ้น มีผลต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) เพิ่มขึ้น 1.419 เท่าและ 1.411 เท่า แต่ยา rosuvastatin กลับพบว่ามีความปลอดภัยในการใช้ แม้จะเพิ่มปริมาณการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบผลกระทบต่อกล้ามเนื้อเมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยา simvastatin และ atorvastatin พบผลกระทบต่อการการทำงานของไตเมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยา simvastatin สูงขึ้นและพบผลกระทบต่อการการทำงานของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยา rosuvastatin จากผลดังกล่าวแสดงว่าผู้ป่วยที่มีปัญหาในเรื่องกล้ามเนื้อร่วม ควรได้รับยา rosuvastatin โดยพึงระวังค่าการทำงานของตับ

**คำสำคัญ :** ความชุก, ผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins

## The Prevalence of Statin – Associated Myopathy among Outpatients at Chonburi Hospital

Rungwit Hearabut MD.\*

## Abstract

The purposes of this descriptive research were to study prevalence of statin - associated myopathy among outpatients at Chonburi hospital, risk of myopathy from using statins with another drugs, and relations between doses of statins and liver function, kidney function, muscular function. The samples were outpatients using statins at Chonburi hospital. Data were collected between January 2018 and December 2018. Data were analysis by using descriptive statistics such as percentage, mean, standard deviation and inferential statistics including chi – square tests, logistic regression.

\* นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ กลุ่มงานผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี

\* Medical Physician, Senior Professional Level, Outpatient Department, Chonburi Hospital

The results revealed that most patients were using simvastatin (94.45%). The prevalence of statin - associated myopathy was 6.9% with simvastatin 6.6%, atorvastatin 8.6%, rosuvastatin 4.4%. Risk of myopathy by using statins with macrolides were 2.91 times, and with amlodipine 1.056 times. Doses of simvastatin and atorvastatin were affected to increase risk of myopathy 1.419, 1.411 times. Effect of myopathy increased when doses of simvastatin and atorvastatin were increased, but safety for increased doses of rosuvastatin statistically significant. Effects on kidney function with increased doses of simvastatin and effects on liver function with increased doses of rosuvastatin were statistically significant. This study suggested that patients with muscle symptoms should received rosuvastatin with awareness of effect on liver function.

**Keywords :** prevalence, statin - associated myopathy

## บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งตัว (atherosclerosis) ทำให้เกิดความผิดปกติ (หรือความเสื่อม) ที่ผนังด้านในของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญ ได้แก่ สมอง หัวใจและไต ทำให้เกิดโรคเรื้อรังหลายชนิดและความพิการในอวัยวะเหล่านี้ นำไปสู่โรคหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease) ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมก่อนวัยอันควร ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถตรวจหาโดยตรงจากระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง หรือจากดัชนีมวลกาย (Body Mass Index หรือ BMI) และภาวะอ้วน เนื่องจากระดับไขมันในเลือดรวม (Total cholesterol : TC) และระดับแอลดีแอล คอเลสเตอรอล (low density lipoprotein cholesterol : LDL-C) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเกิดและอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ นั่นคือหากลดระดับ Total cholesterol : TC หรือ LDL-C ลง สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดรวมทั้งอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจได้ การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ สามารถกระทำได้ทั้งการไม่ใช้ยา คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิตและการใช้ยาต่าง ๆ ในหลายกลุ่ม ได้แก่กลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG Co-A) reductase inhibitors หรืออนุพันธ์ของไฟบริคแอซิด (fibrin acid derivatives) หรือ bile acid, niacin เป็นต้น สำหรับยาที่นิยมใช้กันแพร่หลาย คือ ยากลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors (statins) ซึ่งมีประสิทธิผลและลดระดับ LDL ได้มากที่สุด<sup>2</sup> การใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ บางครั้งต้องลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราวหรือถาวรจะพิจารณาปรับลดขนาดหรือหยุดยาเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น myopathy, rhabdomyolysis จากการใช้ยา statins มีการทำงานของตับหรือไตลดลงหรือถ้าพบว่า LDL-C ในเลือด < 40 มก./ดล. สองครั้ง<sup>3</sup>

ยากลุ่ม HMG Co-A reductase inhibitors หรือ statins เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจาก

มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิได้<sup>4</sup> จัดเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี แต่ยังคงพบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อผิดปกติ โดยอาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (myopathy) อาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) และกล้ามเนื้ออักเสบ (myonecrosis) ได้ เป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา จากงานวิจัยทางคลินิก เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins มีค่อนข้างต่ำ แต่ในทางปฏิบัติจริงพบว่ามียารายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มสูงขึ้น โดยมีปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ คือ drug interaction ยา simvastatin เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย พบรายงานการเกิด drug interaction มากที่สุด เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่เปลี่ยนรูปยาหลายชนิด รวมถึงมีจำนวนมากที่สามารถยับยั้งการทำงานหรือกระตุ้นการทำงานของ CYP3A4<sup>5</sup>

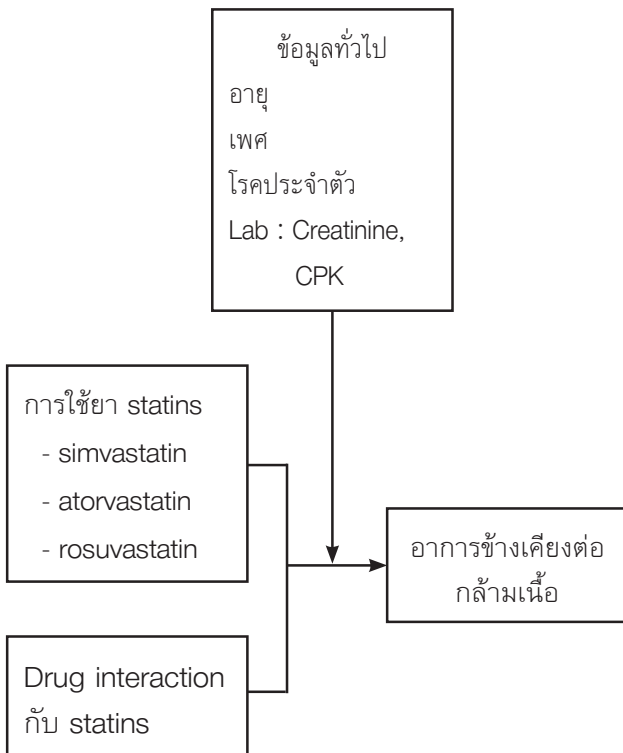
โรงพยาบาลชลบุรี จัดเป็นโรงพยาบาลศูนย์ ระดับตติยภูมิ ที่มีการใช้ยาอย่างหลากหลาย และมีการใช้ยามูลค่าหลายร้อยล้านบาทต่อปี เนื่องจากผู้มารับบริการเป็นผู้ป่วยนอกโรคเรื้อรังจำนวนมาก โดยในปี พ.ศ. 2560 มีจำนวน 634,275 คน มีมูลค่าการใช้ยา statins จำนวน 618,627 บาท และในปี พ.ศ. 2561 มีจำนวน 645,624 คน มีมูลค่าการใช้ยา statins จำนวน 665,933 บาท ตามลำดับ โดยที่มีจำนวนการใช้ใบสั่งยาที่เป็นผู้ป่วยโรคเรื้อรังที่มีการใช้กลุ่มยาลดไขมันสูงร่วมด้วยในหลายโรค เช่น โรคความดันสูง โรคหัวใจ โรคเบาหวาน เป็นต้น ทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มดังกล่าวได้ แม้ว่าการสั่งใช้ยาลดไขมันในเลือดกระทำโดยแพทย์ อาจารย์แพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน และใช้โดยเปรียบเทียบกับเงื่อนไขบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งเป็นเกณฑ์การใช้ยาที่เหมือนกับแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ National Cholesterol Education Program Adult

Treatment Panel III (NCEP-ATP III) เพื่อนำมาใช้พิจารณาปรับแนวทางการใช้ยา HMG Co-A reductase inhibitors (statins) ให้เกิดการจัดการที่ดี มีความเหมาะสมและให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins ในผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561
2. เพื่อศึกษาความเสี่ยงในการเกิด myopathy ที่เกิดจากการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการใช้ยา statins กับการทำงานของตับ ไต และกล้ามเนื้อ

### กรอบแนวคิด



### วัสดุและวิธีการ

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study กลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยากลุ่ม statins ผ่านระบบการสั่งยาตามโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ephs ย้อนหลัง ได้แก่ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดยมีเงื่อนไขดังนี้

### เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยนอกที่มีการสั่งใช้ยา statins ในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลชลบุรี ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดยมีเงื่อนไขดังนี้

1.1 รวบรวมข้อมูลร่วมกับการสั่งใช้ยา

- ยาลดไขมัน gemfibrozil, fenofibrate
- ยาลดความดัน amlodipine, diltiazem
- ยาระบบหัวใจ verapamil, amiodarone
- ยาต้านไวรัส lopinavir, ritonavir, atazanavir, darunavir

- ยารักษาโรคเก๊าท์ colchicine

- ยาปฏิชีวนะ roxithromycin, clarithromycin, azithromycin

- ยาต้านเชื้อรา ketoconazole, itraconazole, cyclosporine, danazol

และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการคือ creatinine, creatine kinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase

2. และได้มีการลงบันทึกระบบการวินิจฉัยโรค ตามระบบ ICD 10 ได้แก่

- Drug induced myopathy (G 72.0)
- Myalgia (M 79.1)
- Other specified disorder of muscle (M 62.8)
- Unspecified disorder of muscle (M 62.9)
- Other specified disorder of muscle rhabdomyolysis (idiopathic) (M62.8)
- Other specified myopathy (G 72.8)
- Myopathy, unspecified (G 72.9)
- Myopathy in metabolic diseases (G 73.6)

### เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มี รหัส ICD 10 ที่ระบุไว้ แต่เกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ จากสาเหตุอื่น ได้แก่

1. Trauma : crush syndrome
2. Exertion : seizure, excess exercise, alcohol withdrawal syndrome
3. Genetic defects : glycogen storage disease, lipid metabolism disorder
4. Muscle hypoxia : arterial occlusion, compression disorder
5. Infection disease : Influenza virus, EBV, HIV, Legionella

6. Body temperature change : Heat stroke, Malignant hyperthermia

7. Metabolic and Electrolyte disorders : hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia

8. Drug and toxin : alcohol, heroin, cocaine

**เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย**

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง

ตอนที่ 2 ชนิดยาไขมันที่ใช้รักษาและยาที่ใช้ร่วมกัน

ได้แก่ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ร่วมกับยาชนิดอื่นได้แก่ gemfibrozil, fenofibrate, amlodipine, diltiazem, verapamil, colchicine, amiodarone, macrolides, cyclosporine, ketoconazole, protease inhibitor, danazol

ตอนที่ 3 ผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ creatinine, SGOT, SGPT, creatine kinase

ตอนที่ 4 ผลกระทบของยาลดไขมันต่อกล้ามเนื้อ

การวินิจฉัยโรคเดิมที่มีความผิดปกติทางกล้ามเนื้อ ร่วมกับผลทางห้องปฏิบัติการ

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

1. สถิติพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. สถิติอนุมาน (Inferential statistics) ได้แก่ chi-square tests, logistic regression

**ผลการวิจัย**

1. ข้อมูลพื้นฐานการใช้ยา statins

ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่โรงพยาบาลชลบุรี ในปี พ.ศ. 2561 มีจำนวน 645,624 คน มีการใช้ยา statins จำนวน 53,970 คน คิดเป็นร้อยละ 8.4 ของผู้ป่วยที่มารับบริการ โดยแบ่งตามชนิดของ statins พบว่า ส่วนใหญ่เป็น simvastatin จำนวน 39,277 คน รองลงมาเป็น atorvastatin จำนวน 1,669 คน และ rosuvastatin จำนวน 635 คน มีประวัติการใช้ยา statins จำนวน 10,720 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 75.1, 3.2, 1.2, 20.5 ตามลำดับ ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่มารับยา statins ในปี พ.ศ. 2561

| Simvastatin |      | Atorvastatin |     | Rosuvastatin |     | ประวัติเคยใช้ยา statins |      |
|-------------|------|--------------|-----|--------------|-----|-------------------------|------|
| จำนวน       | %    | จำนวน        | %   | จำนวน        | %   | จำนวน                   | %    |
| 39,277      | 75.1 | 1,669        | 3.2 | 635          | 1.2 | 10,720                  | 20.5 |

2. การใช้ยา statins แยกตามข้อมูลพื้นฐาน

จำนวนผู้ใช้ยา statins เมื่อจำแนกตามอายุผู้ป่วยพบว่า ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 61.4 รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 36 – 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 36.7 ค่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 63.91 ปี เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายคิดเป็นร้อยละ 55.8 และ 44.2 ตามลำดับ มีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย (BMI) 25.01 จัดว่าอยู่ในกลุ่มอ้วน เมื่อพิจารณาถึงการใช้ชนิดยา statins พบว่าเป็น simvastatin ร้อยละ 75.1 atorvastatin ร้อยละ 3.2 rosuvastatin ร้อยละ 1.2 และมีประวัติการใช้ยา statins ร้อยละ 20.5 เหตุผลของการใช้ simvastatin เป็นจำนวนมาก เนื่องจากจัดเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งสามารถใช้ได้ในทุกสิทธิของผู้ป่วย ในขณะที่การใช้ยา atorvastatin และ rosuvastatin มีการจำกัดสิทธิให้เฉพาะรายที่จำเป็นหรือเบิกได้ตามระเบียบกรมบัญชีกลาง ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** แสดงข้อมูลจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่รับยา statins จำแนกตามข้อมูลพื้นฐาน

| ข้อมูลพื้นฐาน                 | จำนวน  | ร้อยละ |
|-------------------------------|--------|--------|
| <b>อายุ (ปี)</b>              |        |        |
| 18 – 35                       | 1,052  | 1.9    |
| 36 – 60                       | 19,794 | 36.7   |
| >60                           | 33,124 | 61.4   |
| Mean = 63.91, SD = 13.02      |        |        |
| <b>เพศ</b>                    |        |        |
| ชาย                           | 23,881 | 44.2   |
| หญิง                          | 30,089 | 55.8   |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> |        |        |
| <23                           | 19,447 | 36.0   |
| 23-30                         | 26,866 | 49.8   |
| >30                           | 7,657  | 14.2   |
| Mean = 25.01, SD = 20.52      |        |        |
| <b>ชนิดของ statins</b>        |        |        |
| simvastatin                   | 39,277 | 75.1   |
| atorvastatin                  | 1,669  | 3.2    |
| rosuvastatin                  | 635    | 1.2    |
| ประวัติเคยใช้ยา statins       | 10,720 | 20.5   |

3. ความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins

ความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins โดยคิดจากจำนวนผู้ใช้ยา statins แต่ละชนิดที่มีค่า creatine kinase ผิดปกติ เทียบกับจำนวนผู้ใช้ยา statins

ทั้งหมดพบว่า มีความชุกร้อยละ 6.9 เมื่อแยกตามชนิดยา คือ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin มีความชุกร้อยละ 6.6, 8.6, 4.4 ตามลำดับ ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** แสดงความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins

| ชนิดยา statins | จำนวนคนที่มีอาการ / จำนวนคนที่ใช้ยา (คน) | ความชุก (ร้อยละ) |
|----------------|--|------------------|
| Simvastatin    | 2,593 / 39,277                           | 6.6              |
| Atorvastatin   | 143 / 1,669                              | 8.6              |
| Rosuvastatin   | 28 / 636                                 | 4.4              |
| รวมยา statins  | 3,727 / 53,970                           | 6.9              |

4. ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ statins ร่วมกับยาชนิดอื่นกับการเกิดผลต่อกล้ามเนื้อ

เมื่อพิจารณาถึงการใช้ยา statins ร่วมกับยาชนิดอื่นแล้วทำให้เกิดผลต่อกล้ามเนื้อ พบว่าเมื่อใช้ statins ร่วมกับ macrolides พบว่ามีความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) สูงถึง 2.951 เท่า หรือใช้ร่วมกับยาลดความดันสูงคือ amlodipine มีความเสี่ยงรองลงมาคือ 1.056 เท่า เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา statins อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แสดงความสัมพันธ์ของการใช้ยา statins ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดผลต่อกล้ามเนื้อ

| ยาที่ใช้ร่วม | OR    | 95% CI        |
|--------------|-------|---------------|
| Macrolides   | 2.951 | 1.354 – 6.433 |
| Amlodipine   | 1.056 | 1.008 – 1.006 |

5. ขนาดของยา statins ที่มีผลต่อกล้ามเนื้อ

เมื่อใช้ simvastatin ในปริมาณสูงขึ้นไปพบว่าผลต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) เพิ่มขึ้นตามไปด้วย กล่าวคือเมื่อใช้ขนาด 10 mg, 20 mg, 40 mg มีผลต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเป็น 1.419, 1.703, 1.820 เท่า ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ atorvastatin เมื่อใช้ในปริมาณสูงขึ้นไปพบว่าผลต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเช่นกัน กล่าวคือเมื่อใช้ปริมาณ 10 mg, 20 mg, 40 mg มีผลต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเป็น 1.411, 2.357, 1.311 เท่า ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยา rosuvastatin เมื่อใช้ปริมาณ 10 mg, 20 mg มีต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเพียง 1.278,

1.009 เท่า แสดงว่ามีความปลอดภัยต่อกล้ามเนื้อเมื่อเพิ่มปริมาณยาขึ้นไป สรุปว่า statins ทั้งสองชนิดคือ simvastatin และ atorvastatin เมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยาพบว่ามีความปลอดภัยต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นตามไปด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ rosuvastatin ไม่มีผลเมื่อเพิ่มปริมาณยา ดังตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** แสดงขนาดของยา statins แต่ละชนิดที่มีผลต่อกล้ามเนื้อ

| ยาและขนาด           | จำนวน / ร้อยละ | ความชุก (95% CI)         | p-value |
|---------------------|----------------|--------------------------|---------|
| <b>Simvastatin</b>  |                |                          |         |
| 10 mg               | 6,135 / 15.6%  | 1.419<br>(1.32 - 1.525)  | 0.00    |
| 20 mg               | 28,645 / 72.9% | 1.703<br>(1.563 - 1.856) | 0.00    |
| 40 mg               | 4,497 / 11.4%  | 1.820<br>(1.70 - 1.948)  | 0.00    |
| <b>Atorvastatin</b> |                |                          |         |
| 10 mg               | 51 / 3.1%      | 1.411<br>(1.211 - 1.645) | 0.00    |
| 20 mg               | 834 / 50.0%    | 2.357<br>(1.092 - 5.090) | 0.02    |
| 40 mg               | 784 / 47.0%    | 1.311<br>(1.054 - 1.631) | 0.02    |
| <b>Rosuvastatin</b> |                |                          |         |
| 10 mg               | 112 / 17.6%    | 1.278<br>(0.795 - 2.054) | 0.31    |
| 20 mg               | 489 / 76.9%    | 1.009<br>(0.424 - 2.404) | 0.98    |
| 40 mg               | 35 / 5.5%      | 1.052<br>(0.443 - 2.862) | 0.00    |

6. การใช้ยามีผลต่อการทำงานของไตและตับผิดปกติ  
เมื่อพิจารณาถึงการใช้ยา statins ทั้งสามชนิด พบว่าเฉพาะ simvastatin เท่านั้นที่พบว่าปริมาณยาที่เพิ่มขึ้นมีผลกระทบต่อการทำงานของไตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยา atorvastatin และ rosuvastatin ไม่พบว่าปริมาณยาที่มีผลเกี่ยวข้องกับการทำงานของไต ดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** แสดงถึงผลการใช้ยา statins ที่มีผลต่อค่าการทำงานของไต

| ยา                  | SGOT  |         | $\chi^2$ | Df | P    |
|---------------------|-------|---------|----------|----|------|
|                     | ปกติ  | ผิดปกติ |          |    |      |
| <b>Simvastatin</b>  |       |         | 24.464   | 2  | 0.00 |
| 10 mg               | 78.3% | 21.7%   |          |    |      |
| 20 mg               | 80.8% | 19.2%   |          |    |      |
| 40 mg               | 78.9% | 21.1%   |          |    |      |
| <b>Atorvastatin</b> |       |         | 1.185    | 2  | 0.55 |
| 10 mg               | 78.4% | 21.6%   |          |    |      |
| 20 mg               | 78.9% | 21.1%   |          |    |      |
| 40 mg               | 76.7% | 23.3%   |          |    |      |
| <b>Rosuvastatin</b> |       |         | 4.642    | 2  | 0.09 |
| 10 mg               | 90.2% | 9.8%    |          |    |      |
| 20 mg               | 83.2% | 16.8%   |          |    |      |
| 40 mg               | 77.1% | 22.9%   |          |    |      |

เมื่อพิจารณาถึงการใช้ยา statins ทั้งสามชนิด พบว่า simvastatin, rosuvastatin เมื่อเพิ่มปริมาณยาแล้วมีผลกระทบต่อการทำงานของตับ โดยเฉพาะยา rosuvastatin มีผลกระทบต่อการทำงานของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เฉพาะยา atorvastatin เท่านั้นที่ปริมาณยาดังกล่าวไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของตับ ดังตารางที่ 7 และ 8

**ตารางที่ 7** แสดงถึงผลการใช้ยา statins ที่มีผลต่อค่าการทำงานของตับ

| ยา                  | SGOT  |         | $\chi^2$ | Df | P    |
|---------------------|-------|---------|----------|----|------|
|                     | ปกติ  | ผิดปกติ |          |    |      |
| <b>Simvastatin</b>  |       |         | 34.062   | 2  | 0.00 |
| 10 mg               | 69.7% | 30.3%   |          |    |      |
| 20 mg               | 73.4% | 26.6%   |          |    |      |
| 40 mg               | 72.6% | 27.4%   |          |    |      |
| <b>Atorvastatin</b> |       |         | 2.497    | 2  | 0.29 |
| 10 mg               | 72.5% | 27.5%   |          |    |      |
| 20 mg               | 73.5% | 26.5%   |          |    |      |
| 40 mg               | 76.8% | 23.2%   |          |    |      |
| <b>Rosuvastatin</b> |       |         | 11.057   | 2  | 0.01 |
| 10 mg               | 91.1% | 8.9%    |          |    |      |
| 20 mg               | 80.6% | 19.4%   |          |    |      |
| 40 mg               | 68.6% | 31.4%   |          |    |      |

**ตารางที่ 8** แสดงถึงผลการใช้ยา statins ที่มีผลต่อค่าการทำงานของตับ

| ยา                  | SGOT  |         | $\chi^2$ | Df | P    |
|---------------------|-------|---------|----------|----|------|
|                     | ปกติ  | ผิดปกติ |          |    |      |
| <b>Simvastatin</b>  |       |         | 20.062   | 2  | 0.00 |
| 10 mg               | 69.9% | 30.1%   |          |    |      |
| 20 mg               | 72.8% | 27.2%   |          |    |      |
| 40 mg               | 71.8% | 28.2%   |          |    |      |
| <b>Atorvastatin</b> |       |         | 1.720    | 2  | 0.42 |
| 10 mg               | 70.6% | 29.4%   |          |    |      |
| 20 mg               | 73.3% | 26.7%   |          |    |      |
| 40 mg               | 75.8% | 24.2%   |          |    |      |
| <b>Rosuvastatin</b> |       |         | 7.906    | 2  | 0.02 |
| 10 mg               | 86.6% | 13.4%   |          |    |      |
| 20 mg               | 75.5% | 24.5%   |          |    |      |
| 40 mg               | 68.6% | 31.4%   |          |    |      |

เมื่อพิจารณาถึงการใช้ยา statins พบว่ายา simvastatin, atorvastatin เมื่อเพิ่มปริมาณยาแล้วมีผลกระทบต่อกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่ยา rosuvastatin กลับพบว่าไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อเมื่อเพิ่มปริมาณยาแล้ว ดังตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** แสดงถึงผลการใช้ยา statins ที่มีผลต่อค่าการทำงานของกล้ามเนื้อ

| ยา                  | SGOT  |         | $\chi^2$ | Df | P    |
|---------------------|-------|---------|----------|----|------|
|                     | ปกติ  | ผิดปกติ |          |    |      |
| <b>Simvastatin</b>  |       |         | 304.1    | 2  | 0.00 |
| 10 mg               | 22.6% | 77.4%   |          |    |      |
| 20 mg               | 21.5% | 78.5%   |          |    |      |
| 40 mg               | 33.2% | 66.8%   |          |    |      |
| <b>Atorvastatin</b> |       |         | 9.576    | 2  | 0.01 |
| 10 mg               | 15.7% | 84.3%   |          |    |      |
| 20 mg               | 25.1% | 74.9%   |          |    |      |
| 40 mg               | 30.5% | 69.5%   |          |    |      |
| <b>Rosuvastatin</b> |       |         | 1.243    | 2  | 0.53 |
| 10 mg               | 25.9% | 74.1%   |          |    |      |
| 20 mg               | 21.5% | 78.5%   |          |    |      |
| 40 mg               | 25.7% | 74.3%   |          |    |      |



## วิจารณ์

1. จำนวนผู้ใช้ยา statins ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 61.4 รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 36 – 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 36.7 โดยมีค่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 63.91 ปี จัดเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายคิดเป็นร้อยละ 55.8 และ 44.2 ตามลำดับ และมีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกาย (BMI) อยู่ที่ 25.01 จัดว่าอยู่ในกลุ่มอ้วน เมื่อพิจารณาถึงการใช้นิตยา statins พบว่าเป็น simvastatin ร้อยละ 75.1 atorvastatin ร้อยละ 3.2 rosuvastatin ร้อยละ 1.2 และเคยใช้ยา statins ร้อยละ 20.5 เหตุผลของการใช้ simvastatin เป็นจำนวนมาก เนื่องจากจัดเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งสามารถใช้ได้ในทุกสิทธิของผู้ป่วยดังกล่าวมาแล้ว สอดคล้องกับงานวิจัยของ Goldberg และคณะ<sup>1</sup> ที่พบว่าภาวะไขมันในเลือดสูงมีความเกี่ยวข้องกับดัชนีมวลกาย และภาวะอ้วน

2. ผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่โรงพยาบาลชลบุรี ในปี พ.ศ. 2561 มีจำนวน 645,624 คน มีการใช้ยา statins จำนวน 53,970 คน คิดเป็นร้อยละ 8.4 ของผู้ป่วยที่มารับบริการ โดยแบ่งตามชนิดของ statins ได้แก่ simvastatin จำนวน 39,277 คน atorvastatin จำนวน 1,669 คน rosuvastatin จำนวน 635 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 71.1, 3.2, 1.2 ตามลำดับ มีความชุกของผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อจากการใช้ยา statins โดยคิดจากจำนวนผู้ใช้ยา statins แต่ละชนิดที่มีค่า creatine kinase ผิดปกติ เทียบกับจำนวนผู้ใช้ยา statins ทั้งหมด พบว่า มีความชุกร้อยละ 6.9 เมื่อแยกตามชนิดยา คือ simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin มีความชุกร้อยละ 6.6, 8.6, 4.4 ตามลำดับ

3. การใช้ยา statins ร่วมกับยาชนิดอื่นแล้วทำให้เกิดผลต่อกล้ามเนื้อ พบว่าเมื่อใช้ statins ร่วมกับ macrolides พบว่ามีความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อ (myopathy) สูงถึง 2.951 เท่า หากใช้ยา statins ร่วมกับยาลดความดันสูงคือ amlodipine มีความเสี่ยงรองลงมาคือ 1.056 เท่า อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับงานวิจัยของ พรวลัย บุญเมือง และคณะ<sup>2</sup> ที่พบว่ายาที่มี drug interaction กับ statins คือ ยาในกลุ่ม fibrates, HIV protease inhibitors, non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs), azoles, macrolides, colchicine จนเกิดภาวะ rhabdomyolysis มากกว่าในต่างประเทศที่มีการรายงานไว้

4. เมื่อพิจารณาถึงปริมาณยาที่มีผลต่อกล้ามเนื้อ พบว่าขนาดของ simvastatin เมื่อใช้ขนาด 10 mg, 20 mg, 40 mg มีผลต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเป็น 1.419, 1.703, 1.802 เท่า ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ atorvastatin เมื่อใช้ในปริมาณมากขึ้น 10 mg, 20 mg, 40 mg มีผลต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเป็น 1.411, 2.357, 1.311 เท่า ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ายา rosuvastatin มีความปลอดภัยใน

การใช้ แม้จะเพิ่มปริมาณการใช้ยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับ Armitage และคณะ<sup>7</sup> ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางกล้ามเนื้อ หรือ toxic myopathy ได้แก่ การใช้ยา statins ในขนาดสูง, กรรมพันธุ์, เชื้อชาติทางแถบเอเชีย, สูงอายุ (มากกว่า 75 ปี), โรคเรื้อรังต่าง ๆ ได้แก่ โรคตับ ไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคติดเชื้อภูมิคุ้มกันบกพร่อง การใช้ยา statins ร่วมกับยากลุ่มอื่นที่มีผลต่อการเพิ่มระดับยา statins ในเลือด องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา<sup>8</sup> จึงได้แนะนำให้ควบคุมขนาดการใช้ simvastatin ไม่เกิน 40 mg ต่อวัน ในผู้ป่วยรายใหม่ ไม่แนะนำให้เพิ่มถึง 80 mg ต่อวัน ยกเว้นในรายที่ใช้ยามานานเกิน 12 เดือนไม่มีผลข้างเคียง และได้มีการแนะนำจำกัดขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกับยาต่าง ๆ

5. ผลกระทบต่อการทำงานของไต พบว่าเฉพาะ simvastatin เท่านั้นที่พบว่าปริมาณยาที่เพิ่มขึ้นมีผลกระทบต่อการทำงานของไตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยา atorvastatin และ rosuvastatin ไม่พบว่าปริมาณยาที่มีผลเกี่ยวข้องกับการทำงานของไต สอดคล้องกับ Culhane และคณะ<sup>5</sup> ที่พบว่าอาการไม่พึงประสงค์จะพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูง simvastatin และ atorvastatin ถูก metabolize โดย CYP4A4 มี interaction กับยาชนิดอื่น ๆ มากกว่ายา statins ชนิดอื่น ๆ ในขณะที่ rosuvastatin ถูก metabolized โดย CYP2C9 ทำให้มี interaction กับยาชนิดอื่น ๆ น้อยกว่า

6. ผลกระทบต่อการทำงานของตับ พบว่า simvastatin, rosuvastatin เมื่อเพิ่มปริมาณยาแล้วมีผลกระทบต่อการทำงานของตับ โดยเฉพาะยา rosuvastatin มีผลกระทบต่อการทำงานของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เฉพาะยา atorvastatin เท่านั้นที่ปริมาณยาดังกล่าวไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของตับ สอดคล้องกับ Kiman และคณะ<sup>9</sup> ที่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ rhabdomyolysis, proteinuria, renal failure, liver toxicity ได้บ่อยกว่า เมื่อใช้ในขนาดสูง เป็นผลจากยามี bioavailability สูงกว่า จึงไม่ควรใช้ยาในขนาดยาสูงสุดตาม clinical trials เนื่องจากคนเอเชียมีความแตกต่างของ cytochrome enzyme ทำให้มี metabolism ของยาน้อยกว่าและมีระดับยาในเลือดสูงกว่าในชาวผิวขาว 2 – 3 เท่า

## ข้อเสนอแนะ

1. การพิจารณาเลือกใช้ statins แต่ละชนิดนั้น ควรพิจารณาตามข้อบ่งชี้ต่าง ๆ อย่างเคร่งครัด และควรระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ เสมอ โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolides และยาลดความดันโลหิตสูง amlodipine มีผลต่อกล้ามเนื้ออย่างชัดเจน

2. เมื่อเลือกใช้ statins แล้ว ควรระวังผลกระทบต่อกล้ามเนื้อหากเลือกใช้ยา simvastatin และ atorvastatin เมื่อมีการเพิ่มปริมาณยา ดังนั้นควรเฝ้าระวังและตรวจการทำงานของเอนไซม์กล้ามเนื้ออย่างสม่ำเสมอ

3. ผลกระทบต่อการทำงานของไตเมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยา simvastatin สูงขึ้น และผลกระทบต่อการทำงานของตับเมื่อเพิ่มปริมาณการใช้ยา simvastatin, rosuvastatin โดยเฉพาะยา rosuvastatin นั้นมีผลกระทบต่อการทำงานของตับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นเมื่อเลือกใช้ยาทั้งสองชนิด ควรตรวจเลือดเพื่อเฝ้าระวังการทำงานของไตและตับอย่างสม่ำเสมอ

4. ดังนั้นกรณีผู้ป่วยมีปัญหาในเรื่องกล้ามเนื้อร่วม ควรเลือกยา rosuvastatin เนื่องจากมีความปลอดภัยทั้งชนิดและการเพิ่มปริมาณการใช้ยามากกว่า simvastatin และ atorvastatin แต่ระวังผลกระทบต่อการทำงานของตับที่เพิ่มขึ้นตามมา

#### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. สมหมาย คชนาม ที่ปรึกษาในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จไปได้ด้วยดี

#### เอกสารอ้างอิง

- Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care* 2007;13:530-4.
- McKenney JM. Dyslipidemias, atherosclerosis, and coronary heart disease. In: Koda-Kimble MA, Hoang LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, editors. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*. 8<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 1310-43.
- ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พ.ศ. 2559. ปทุมธานี: เอพลัสพรินท์; 2560.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Culhane NS, Lettieri SL, Skae JR. Rosuvastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Pharmacotherapy* 2005;25:990-1000.
- Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Suwankesawong W, Pokhagul P, Teerawattapanong N, et al. Characterization of statin associated myopathy case report in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Safety* 2013;36:779-87.
- Armitage J, Bowman L, Wallendzus K, Bulbulia R. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double blind randomized trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [Internet]. 2011 [cited 2016 March 07]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
- Kimman K, Johnson JA, Derendorf H. Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms. *J Clin Pharmacol* 2004;42:1116-21.