

การติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยา Simvastatin ร่วมกับ Amlodipine ใน รพ.ปทุมราชวงศา

นายสิทธิชัย หงษ์ชาลี เกษัชกรปฏิบัติกร
นางจันทร์จรรย์ ดอกบัว เกษัชกรชำนาญการพิเศษ
โรงพยาบาลปทุมราชวงศา

บทคัดย่อ

ยา Simvastatin และ Amlodipine ถูกใช้ควบคู่กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงเพื่อป้องกันการเกิด Cardiovascular event แต่การศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยา Simvastatin และการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบกล้ามเนื้อ ในรพ.ชุมชน ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยถึงความชุกและความรุนแรงของอาการข้างเคียงเหล่านี้ ซึ่งจาก Drug information handbook 2014 แนะนำขนาดยา Simvastatin ไม่เกิน 20 mg ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Amlodipine ร่วมด้วย การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตเพื่อค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของ Simvastatin ร่วมกับ Amlodipine และพัฒนาเครื่องมือในการเก็บข้อมูลอาการข้างเคียงจากปฏิกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วย โดยศึกษาในผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลปทุมราชวงศาจำนวนทั้งหมด 60 คน คนที่ได้รับยา Simvastatin ขนาดมากกว่า 20 mg ร่วมกับ Amlodipine จำนวน 12 คน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Simvastatin ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 mg ร่วมกับ Amlodipine จำนวน 48 คน ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 1 เมษายน 2561 ณ โรงพยาบาล ปทุมราชวงศา การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อพิจารณาจาก ICD 10 ส่วนความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับอันตรกิริยาระหว่างยาประเมินโดยใช้ Drug Interaction Probability Scale (DIPS) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยาจำนวนทั้งหมด 4 คน (6.67%) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในกลุ่มทดลอง 1 คน โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อชนิด Myalgia 1 คน (8.34%) ในกลุ่มควบคุมพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ 3 คน โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อชนิด Myalgia 3 คน(6.25%) ซึ่งพบว่าการใช้ยา Simvastatin ขนาดมากกว่า 20 mg ร่วมกับ Amlodipine เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Simvastatin ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20mg ร่วมกับยา Amlodipine แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P=1.00) ข้อมูลดังกล่าวจึงอาจจะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถตัดสินใจในการสั่งใช้ยา Simvastatin ขนาดมากกว่า 20 mg . ร่วมกับ Amlodipine ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับบางรายได้ เนื่องจากกรอบยาในโรงพยาบาลปทุมราชวงศายังขาดยาในกลุ่ม High intensity statin ในการป้องกันรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีประสิทธิภาพ

บทนำ

Drug Interaction เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างกัน ทำให้มีประสิทธิภาพหรือพิษของยาชนิดหนึ่งหรือหลายชนิดเปลี่ยนแปลงไป ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statins เป็นยาลดไขมันในเลือดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Stone et al., 2013) ยา statins เป็นยาที่ปลอดภัยในการใช้และผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี แต่อย่างไรก็ตามยังคงพบกลุ่มอาการกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) ซึ่งเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ และส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (Armitage, 2007; Kashani et al., 2006; Law and Rudnicka, 2006) และพบว่ายา Simvastatin สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาชนิดอื่นได้หลายชนิด (Chatzizisis et al., 2010)

ในปัจจุบัน ถึงแม้จะมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สามารถช่วยคัดกรองใบสั่งยาที่มีอันตรกิริยาระหว่างยา แต่ยังคงพบการสั่งใช้ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาร่วมกัน โดยในประเทศไทยพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ จากการใช้ยากลุ่ม statins ที่เป็นผลสัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากว่าร้อยละ 40 จากผู้ป่วยที่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมด (Boonmuang et al., 2013) Simvastatin เป็นยาในกลุ่ม statins ที่พบรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยามากที่สุดตัวหนึ่ง เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่มีการเปลี่ยนแปลงยาผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก (Neuvonen et al., 2006; Shitara and Sugiyama, 2006) ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวทำหน้าที่เปลี่ยนรูปยาหลายชนิด รวมถึงมีจำนวนมากที่สามารถยับยั้งการทำงานหรือกระตุ้นการทำงานของ CYP3A4 ในปีพ.ศ. 2554 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้เปลี่ยนแปลงคำเตือนเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย โดยเฉพาะการเพิ่มรายการยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับ Simvastatin (USFDA, 2011) ในประเทศไทย Simvastatin เป็นยาที่มีอัตราการสั่งใช้สูง เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่การศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Simvastatin ร่วมกับยา Amlodipine ที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยายังมีจำกัด ดังนั้นในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาอุบัติการณ์และลักษณะของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Simvastatin ร่วมกับยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา

สถานการณ์ในโรงพยาบาลปทุมราชก็ยังคงมีการสั่งใช้ยาร่วมกันระหว่างยาทั้ง 2 ตัว โดยยังมีการใช้ยาในขนาดที่สูงกว่าเกณฑ์ที่กำหนดในผู้ป่วยบางราย ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์แก่ผู้ป่วยได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อค้นหาอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของ simvastatin
2. เพื่อพัฒนาเครื่องมือในการเก็บข้อมูลอาการข้างเคียงจากปฏิกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. เพื่อให้มีการควบคุมขนาดยาให้มีความเหมาะสม และเกิดประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยสูงสุด
2. ลดอัตราการเกิดและความรุนแรงของอาการข้างเคียง จากการใช้ยาร่วมกัน Simvastatin & Amlodipine
3. เพื่อลดค่าใช้จ่ายด้านยาในโรงพยาบาล

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของกลุ่มที่ได้รับยา Simvastatin ในขนาดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 มก. ร่วมกับ Amlodipine ทุกขนาด กับ ผู้ป่วยที่ได้รับ Simvastatin ขนาดมากกว่า 20 มก. ร่วมกับ Amlodipine ทุกขนาด ในช่วงวันที่ 1 ตุลาคม 2560 ถึง 1 เมษายน 2561

นิยามศัพท์เฉพาะ

ประเด็นในการพิจารณาความรุนแรงของปฏิกิริยา Onset , Severity

Onset หมายถึง ความรวดเร็วของการแสดงผลทางคลินิกของปฏิกิริยา

Rapid หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นชัดเจนภายใน 24 ชั่วโมง ภายหลังการใช้ยาร่วมกันซึ่งทำให้จำเป็นต้องเตรียมพร้อมเพื่อการแก้ไขทันที

Delayed หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นยังไม่ชัดเจนจนกว่าจะ ใช้คุ้ย่าที่เกิดปฏิกิริยาร่วมกันเป็นระยะเวลาหลายวัน หรือหลายสัปดาห์ไม่จำเป็นต้องแก้ไขทันที

Severity หมายถึง การประเมินความรุนแรงของปฏิกิริยาระหว่างยา

Major หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตหรือเกิดความเสียหายอย่างถาวร

Moderate หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลงต้องให้การรักษาเพิ่มขึ้น/อยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น

Minor หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นน้อย ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบวิธีวิจัย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนกลับ (Retrospective cohort) โดยรวบรวมข้อมูลการสั่งใช้ยาของผู้ป่วย กลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้ยา Simvastatin ร่วมกับ Amlodipine ในแผนกผู้ป่วยนอกของ รพ. ปทุมราชวงศา ระหว่างเดือนมีนาคม 2560 - เดือนมีนาคม 2561 โดยรวบรวมข้อมูลทาง

ห้องปฏิบัติการ Creatinine, Creatine kinase และบันทึกผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 ตัวมากกว่า 1 ปี เป็นจำนวน 60 ราย จากนั้นค้นหาเวชระเบียนของผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีการบันทึก principle diagnosis, comorbid และ external cause ด้วย ICD 10 ได้แก่ drug induce myopathy , myalgia other specified disorder of muscle, unspecified disorder of muscle เพื่อระบุอาการข้างเคียงทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากการได้รับยา simvastatin

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าร่วมงานวิจัย

1. ผู้ป่วยแผนก OPD ที่ได้รับยา simvastatin ร่วมกับ amlodipine เป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี

เกณฑ์การคัดประชากรออกจากกลุ่มตัวอย่าง

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติเกี่ยวกับโรคระบบกล้ามเนื้อ
2. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี
3. มีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในการทดลอง

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง การศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยได้คำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม Power and Sample Size Program สำหรับการเปรียบเทียบค่าสัดส่วน 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันแบบศึกษาย้อนหลัง กำหนดอำนาจการทดสอบ (Power of test) 80% ระดับนัยสำคัญ (Level of Significance) .05

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย ประกอบด้วย

1. เครื่องมือในการดำเนินการวิจัย

- 1.ระบบโปรแกรม HOSxP
- 2.แบบประเมินอาการความผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากการใช้ยา
- 3.แบบประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เกิดอันตรกิริยาจากการใช้ยาจำนวนทั้งหมด 4 คน (6.67%) พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อในกลุ่มทดลอง 1 คน โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อชนิด Myalgia 1 คน (8.34%) ในกลุ่มควบคุมพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ 3 คน โดยพบอาการปวดกล้ามเนื้อชนิด Myalgia 3 คน(6.25%) ซึ่งพบว่าการใช้ยา Simvastatin ขนาดมากกว่า 20 mg ร่วมกับ Amlodipine เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Simvastatin ขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20mg ร่วมกับยา Amlodipine แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P=1.00) โดยอาการข้างเคียงทั้งหมดที่เกิดขึ้นมีระดับ severity อยู่ในระดับ Mild to moderate และ onset เป็นชนิด delayed type

บรรณานุกรม

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
2. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14