

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาความร่วมมือในการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาสเตติน และมารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสุรินทร์ ผู้ศึกษาได้ทำการค้นคว้าเอกสารและงานวิจัย สาระสำคัญจากเอกสารที่เกี่ยวข้องสามารถสรุปออกมาได้โดยจะนำเสนอแบ่งเป็น 4 ส่วน

1. ความรู้เกี่ยวกับยาลดไขมันกลุ่มสแตติน
2. เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง
3. ความร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ
4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. ความรู้เกี่ยวกับยาลดไขมันกลุ่มสแตติน

ระดับโคเลสเตอรอลในกระแสเลือดที่สูงขึ้น โดยเฉพาะ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดโรคโคโรนารี นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง Triglyceride-rich lipoproteins บางตัวกับการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง โดยเพิ่มปัจจัยช่วยในการแข็งตัวของเลือด (clotting factor) และลดการย่อยสลายไฟบริน (fibrinolytic activity) เพราะฉะนั้นการรักษาที่สามารถลดระดับโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ และช่วยเพิ่ม HDL-C จึงเป็นการรักษาที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว (นภคกุล วนิชชากร และ วิทยา ศรีดามา, 2543)

ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins) เป็นยาที่สามารถลดการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลจากภายในร่างกาย (endogenous cholesterol) ได้โดยตรง ผลที่เกิดจากการลดลงของคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ (intracellular cholesterol) ทำให้เพิ่มปริมาณของ LDL-C receptor บนเซลล์ตับ (liver cell) และเป็นผลให้เกิดการเก็บกลับ (uptake) ของ LDL-C จากกระแสเลือด นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่ม HDL-C และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้บ้างในบางชนิดจึงเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ยากลุ่มนี้ที่มีใช้ในปัจจุบัน คือ atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin ,

cerivastatin และ rosuvastatin (cerivastatin ถูกถอนทะเบียนออกในปี ค.ศ. 2002 เนื่องจากพบผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อลายที่รุนแรงถึงชีวิต)

1.1 กลไกการออกฤทธิ์ ยากลุ่มสแตตินจะมีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase และขัดขวางการสร้างกรดเมวาโลนิก (Mevalonic acid) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่กำหนดอัตราเร็วของปฏิกิริยา (rate limiting step) ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอล ผลคือการลดลงของคอเลสเตอรอลภายในเซลล์ ทำให้มีการเพิ่มของ expression ของ LDL-C receptor ในตับซึ่งทำหน้าที่ในการจับและกำจัด LDL-C ออกจากกระแสเลือดเป็นผลให้ระดับโคเลสเตอรอลลดลง

Atorvastatin มีผลในการลดการสร้าง very low density lipoprotein (VLDL) จากตับ ทำให้มีการลดลงของไตรกลีเซอไรด์ด้วย นอกจากนี้ยากลุ่ม statins ยังมีผลในการลด apolipoprotein B, apolipoprotein C, apolipoprotein E และเพิ่ม apolipoprotein A นอกจากนี้ยากลุ่มนี้มีผลในการต่อต้านการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง โดยกลไกอื่นๆ ได้แก่

1. atorvastatin มีรายงานว่าสามารถยับยั้ง proliferation และ migration ของ smooth muscle cell ยิ่งไปกว่านั้น atorvastatin 80 มก./วัน ยังสามารถจะลด plasma viscosity ได้ร้อยละ 10 factor VIII activity ได้ร้อยละ 8 erythrocyte sedimentation rate ได้ร้อยละ 33 และลด arachidonic acid induced whole blood aggregation ได้ร้อยละ 11
2. pravastatin มีรายงานว่ามียุทธในการ stabilize plaque, เพิ่ม endothelial function ทำให้มีการลดลงของ platelet thrombus formation, อีกทั้งยังเพิ่ม fibrinolytic activity ด้วย
3. simvastatin มีรายงานว่ามียุทธในการยับยั้ง myocyte proliferation, ลดการเก็บกลับของ LDL-C โดย macrophage ไม่ให้เกิดเป็น foam cell โดยการลดการเกิด oxidation ของ LDL-C และยังพบการลดลงของ cholesterol ester formation และ accumulation ใน macrophage และยังลด factor VIII activity และยับยั้ง platelet activation ด้วย
4. fluvastatin มีรายงานว่าสามารถยับยั้ง monocyte adhesion ต่อ endothelial cell และสามารถยับยั้ง arterial smooth muscle cell proliferation ซึ่งเป็นแบบ concentration dependent นอกจากนี้ยังสามารถลด vascular ACE activity ซึ่งมีผลต่อการเกิด atherosclerosis plaque

1.2 เกสัชจลนศาสตร์ของยา เกสัชจลนศาสตร์ของยา HMG-CoA reductase inhibitors แสดงในตารางที่ 2.1

Atorvastatin มี protein bound มากกว่าร้อยละ 90 และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 14 ชั่วโมง แต่เนื่องจากมี active metabolite ทำให้ค่าครึ่งชีวิตจริงๆแล้วมีค่าเท่ากับ 20-30 ชั่วโมง โดยที่น้อยกว่าร้อยละ 2 ของยาจะถูกขับทางไต ดังนั้นในภาวะไตวายจึงไม่มีผลต่อค่าครึ่งชีวิตของยา แต่จะมีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นในผู้ป่วยโรคตับ

Fluvastatin จะถูกดูดซึมจากการรับประทานร้อยละ 98 และมากกว่าร้อยละ 90 ของยาจะจับกับ plasma protein ส่วนใหญ่ของยาจะถูกขับออกทางอุจจาระโดยผ่านทางตับ ค่าครึ่งชีวิต 1.2 ชั่วโมง ส่วนน้อยประมาณร้อยละ 6 ถูกขับออกทางปัสสาวะ

ตารางที่ 2.1 เกสัชจลนศาสตร์ของยา HMG-CoA reductase inhibitors

ยา	Bioavailability(%)	Protein binding (%)	Half-life (hr.)	Metabolism
Atorvastatin	12	> 90	14 – 21	CYP3A4
Fluvastatin	24	98	1 – 2	CYP2C9 Sulfation
Pravastatin	17	50	1 – 2	CYP3A4
Simvastatin	< 5	95	3	CYP2C9 (major)
Rosuvastatin	20	88	19	CYP2C19

Pravastatin อยู่ในรูป sodium salt ซึ่งจะดูดซึมอย่างรวดเร็ว ประมาณร้อยละ 50 ของยาจับกับ plasma protein, metabolite ที่สำคัญคือ 3-alpha-hydroxy isomeric compound ซึ่งมีฤทธิ์ประมาณ 1/14 ถึง 1/10 ของ pravastatin, ประมาณร้อยละ 40 ของยาจะถูกขับออกทางอุจจาระ และ 60% ทางปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวาย หรือโรคตับ มีการขับถ่ายออกทดแทนกันได้

Simvastatin จะถูกดูดซึมร้อยละ 60-80 ภายหลังรับประทานถูกแปรสภาพที่ตับโดยวิธีการ hydrolysed ให้ beta-hydroxy acid metabolite ซึ่งเป็น active metabolite และจะเก็บไว้ในตับ ร้อยละ 95 ของยาจับกับ plasma protein ค่าครึ่งชีวิต 1.9 ชั่วโมง พบในอุจจาระร้อยละ 60 และพบในปัสสาวะร้อยละ 13

Rosuvastatin ถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 20 การรับประทานยาพร้อมอาหารจะลดอัตราเร็วในการดูดซึมยาแต่ไม่มีผลต่อปริมาณของการดูดซึมยา ยาสามารถจับกับ albumin ในเลือดประมาณร้อยละ 88 ยามีค่าครึ่งชีวิต 19 ชั่วโมง ร้อยละ 90 ของยาถูกขับออกมาในสภาพไม่เปลี่ยนแปลงทางอุจจาระ เอนไซม์ CYP3A4 ไม่มีส่วนในการเปลี่ยนสภาพยาจึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาผ่านทาง CYP3A4 ลดลง

1.3 ประสิทธิภาพของยา ในแง่ของประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดในการลดระดับไขมันในเลือดแสดงไว้ในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดต่อระดับไขมันในเลือด

ชนิดของยา	ขนาดยา (มก.)	จำนวนผู้ป่วย/ ระยะเวลาในการศึกษา (สัปดาห์)	% การเปลี่ยนแปลงไขมันจาก baseline			
			Total cholesterol	LDL	HDL	TG
Atorvastatin	5	13/2	↓20	↓17	↑9	↓26
	10	40/24	↓27	↓30	↑11	↓25
	20	39/24	↓33	↓38	↑10	↓28
	80	189/52	↓43	↓52	↑7	↓33
Simvastatin	5	109/6	↓19	↓26	↑10	↓12
	10	134/24	↓19.6	↓27.5	↑9.6	↓3.9
	20	135/24	↓25.4	↓34.7	↑40.6	↓10.3
	40	206/8	↓29	↓41	↑6	↓19
Pravastatin	10	135/12	↓10.8	↓16.5	↑8.3	↓4.2
	20	133/6	↓18.4	↓25	↑6.1	↓12.9
	40	215/12	↓19	↓28	↑8	↓9
	80	62/16	↓30	↓31	↑6	↓14
Fluvastatin	20	705/6	↓16	↓22	↑6	↓10
	30	192/12	↓20	↓28	↑2	↓6
	40	108/6	↓19	↓26	↑13	↓13
	80	68/16	↓22	↓30	↑8	↓10

1.4 การศึกษาทางคลินิก

1. atorvastatin มีการทดลองทางคลินิกซึ่งเป็น secondary prevention อยู่หนึ่งการศึกษาคือ “AVERT” (The Atorvastatin Versus Revascularization treatment) (Bertram, 1999) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 341 รายซึ่งเป็น stable angina ระดับ LDL-C มากกว่า 115 มก./คล. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับ atorvastatin 80 มก./วัน อีกกลุ่มหนึ่งได้รับการทำ percutaneous revascularization angioplasty ร่วมกับการรักษาด้วยยาลดไขมันอื่นตามปกติ (ในกลุ่มนี้มีร้อยละ 10 ที่ได้รับ atorvastatin 20 มก./วัน) ติดตามเป็นระยะเวลา 18 เดือน

จุดมุ่งหมายในการศึกษาเป็นการเปรียบเทียบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด ischemic events ในกลุ่มที่ LDL-C ลดลงเหลือเฉลี่ย 77 มก./คล. (ในกลุ่มที่ได้ atorvastatin 80 มก./วัน) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่มี LDL-C ลดลงน้อยกว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิด ischemic event ลดลงร้อยละ 36 (ร้อยละ 13 เทียบกับร้อยละ 21 ; $p = 0.148$) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin ขนาดสูงมีระยะเวลาในการเกิด first ischemic event ช้ากว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$)

การศึกษาในคนเอเชีย (Wu et al, 2002) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา atorvastatin และ simvastatin ศึกษาในผู้ป่วย 157 คน ที่มีค่า LDL-C 160-250 มก./คล. และ triglyceride น้อยกว่า 400 มก./คล. เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า atorvastatin ลด LDL-C ได้ร้อยละ 42.5 จากค่าเริ่มต้น เมื่อเทียบกับ simvastatin ซึ่งลดได้ร้อยละ 34.8 ($p = 0.0006$) และยังลด VLDL Triglyceride และ total cholesterol ได้มากกว่า simvastatin ตั้งแต่ 8 สัปดาห์แรกที่ได้รับยา

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกเพื่อเปรียบเทียบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในด้านของประสิทธิภาพของยา (Smith and McBurney, 2003) ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย 3,887 คนที่ไม่มีโรคหลอดเลือดของหัวใจหรือหลอดเลือดส่วนปลายโดยเปรียบเทียบยา atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin และ simvastatin เป็นเวลา 54 สัปดาห์ เริ่มต้นการศึกษา ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะได้รับยาแต่ละตัวในขนาดต่ำสุด และค่อยๆเพิ่มขนาดยาทุก 6 สัปดาห์จนกระทั่งถึง LDL-C ที่ได้ตามเป้าหมายตาม NCEP II ผลการศึกษาพบว่า ยา atorvastatin มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สูงสุด โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C ที่ได้ตามเป้าหมายได้มากที่สุดและมีมูลค่าอย่างน้อยที่สุด ($p < 0.01$)

การศึกษาที่เฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ชื่อว่า Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (Colhoun et.al, 2004) เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา atorvastatin ในขนาด 10 มก./วัน ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิและเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มี LDL-C อยู่ในระดับสูง พบว่ายาสามารถลดการเกิด cardiovascular events ลงได้ถึงร้อยละ 37

2. simvastatin มีการทดลองทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจโคโรนารีที่สำคัญอยู่ 2 การศึกษาคือ

ก. Multicenter anti-atheroma study (MAAS) (MASS Investigators, 1994) เป็นการศึกษาในแง่ของ regression study โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 381 ราย ใช้ simvastatin 20 มก./วัน เทียบกับยาหลอก ศึกษาเป็นระยะเวลา 4 ปีพบว่าสามารถที่จะลดระดับไขมัน และลดการดำเนินของโรคหัวใจโคโรนารี เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ข. 4 S Study (Pederson and Scandinavian Simvastatin Survival Group, 1994) เป็นการศึกษาแบบ secondary prevention ซึ่งศึกษาโดยใช้ simvastatin 20-40 มก./วัน เทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 5.4 ปี ในผู้ป่วยหลังการเกิด acute myocardial infarction (MI) หรือ angina pectoris ในผู้ป่วย 4,444 ราย อายุระหว่าง 35-70 ปี โดยที่ระดับ total cholesterol ก่อนการรักษาเฉลี่ย 261 มก./วัน โดย simvastatin สามารถลดระดับ total cholesterol ได้ร้อยละ 25 ลด LDL-C ร้อยละ 35 ลด Triglyceride ร้อยละ 10 และเพิ่ม HDL-C ร้อยละ 8 และสามารถที่จะลดอัตราการเสียชีวิตรวมได้ร้อยละ 30 ลดอัตราตายจากโรคหัวใจได้ร้อยละ 42 รวมทั้ง non-fatal cardiovascular event ก็ลดลงด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยจำนวนของการตายจากสาเหตุที่ไม่ใช่โรคหัวใจไม่แตกต่างกัน

3. pravastatin มีการทดลองทางคลินิกหลายรายงานมากกว่ายาตัวอื่นในกลุ่ม ทั้ง primary และ secondary prevention

ก. การศึกษา primary prevention ที่สำคัญคือ WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study) (Shepherd et al, 1995) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโคเลสเตอรอลสูง 6,595 ราย ซึ่งยังไม่เคยมีโรคหัวใจโคโรนารีมาก่อน ผู้ป่วยกลุ่มปัจจัยเสี่ยงสูงอายุ 45-64 ปี ระดับ total cholesterol ก่อนการรักษา 272 มก./ดล. และ LDL-C 196 มก./ดล. โดยที่ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยมีประวัติสูบบุหรี่ โดยให้ยา pravastatin 40 มก. เทียบกับยาหลอก พบว่า pravastatin สามารถลดระดับ total cholesterol ได้ร้อยละ 26 และลด LDL-C ได้ร้อยละ 26 และทำให้อัตราตายลดลงโดยรวมร้อยละ 23 และไม่มีมีความแตกต่างของอัตราตายที่ไม่ใช่เกิดจากโรคหัวใจ

ข. การศึกษา secondary prevention ได้แก่การศึกษา CARE (cholesterol and recurrent events) (Salks et al, 1996) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารีที่มีระดับโคเลสเตอรอลสูงปานกลางจำนวน 4,299 ราย อายุระหว่าง 21-75 ปี (เฉลี่ย 59 ปี) แบ่งผู้ป่วยโดยได้รับ pravastatin 40 มก./วัน เทียบกับยาหลอกพบว่า pravastatin สามารถที่จะลด total cholesterol ได้ร้อยละ 20 ลด LDK ร้อยละ 28 และลดอัตราการตายจากโรคหัวใจร้อยละ 24 ลด coronary by pass surgery ร้อยละ 26 ลด coronary angioplasty ร้อยละ 23 และลด cerebrovascular accident ร้อยละ 31

การศึกษา (Tonokin, 1997) LIPID (long term intervention with pravastatin in ischemic disease) ศึกษาในผู้ป่วยมากกว่า 9,000 ราย อายุ 31-75 ปี โดยที่มีประวัติ MI หรือ unstable angina มาก่อน โดยผู้ป่วยได้รับ pravastatin ภายในระยะเวลา 3 ปีหลังเกิด coronary event พบว่า pravastatin สามารถลดอัตราการตายจากโรคหัวใจได้ร้อยละ 24 ลด stroke ร้อยละ 20 โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ total cholesterol สูงระดับปานกลางและสามารถลดอัตราการตายรวมได้ร้อยละ 23

ค. การศึกษา regression มีการศึกษาที่สำคัญอยู่ 4 การศึกษา คือการศึกษา KAPS (Kuopio atherosclerosis prevention study) (Byington et al, 1995 and Salonen et al, 1995) ซึ่งเป็นการศึกษาโดยอาศัยการประเมิน carotid artery โดย B-mode ultrasound ศึกษาในผู้ป่วย 447 ราย อายุระหว่าง 44-65 ปี ระดับ LDL-C > 155 มก./ดล. แบ่งผู้ป่วยโดยได้รับ pravastatin 40 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า maximum intimal-medial thickness ลดลงร้อยละ 45 ($p = 0.005$) ใน carotid artery ลดลงร้อยละ 66 ใน common carotid arteries ($p < 0.002$) และลดลงร้อยละ 30 ใน carotid bulb ($p = 0.056$)

การศึกษา PLAC I (pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries) (Salonen et al, 1995 and Pitt, 1993) โดยอาศัยหลักการประเมินโรคหัวใจโคโรนารี โดย coronary angiogram ศึกษาในผู้ป่วย 408 รายอายุน้อยกว่า 75 ปี ระดับ LDL-C ระหว่าง 132-190 มก./ดล. total triglyceride (TG) < 355 มก./ดล. แบ่งผู้ป่วยได้รับ pravastatin 40 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า minimal vessel diameter ลดลงร้อยละ 40 และส่วนใหญ่มักจะได้ผลดีในรายที่ lesion of stenosis at baseline น้อยกว่าร้อยละ 50

การศึกษา PLAC II (pravastatin, lipid and atherosclerosis in the carotid) (Byington et al, 1995 and Barth et al, 1992) โดยอาศัยการประเมิน carotid arteries โดย B-mode ultrasound ศึกษาในผู้ป่วย 151 ราย อายุระหว่าง 51-75 ปี ระดับ LDL-C เฉลี่ย 166 มก./ดล. Total

TG < 355 มก./ดล. แบ่งผู้ป่วยโดยได้รับ pravastatin 10-40 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 3 ปี พบว่า mean-maximum innitial-medical thickness ใน extracranial carotid arteries ลดลงร้อยละ 12 และ progression ของ common carotid arteries ลดลงร้อยละ 35

การศึกษา REGRESS (regression growth evaluation statin study) (DeGroot et. al, 1995 and Jukema et al, 1995) โดยอาศัยการประเมินระดับ coronary arteries โดย coronary angiogram ศึกษาในผู้ป่วย 884 ราย อายุน้อยกว่า 70 ปี ระดับ total cholesterol 155-310 มก./ดล. แบ่งผู้ป่วยโดยได้รับ pravastatin 40 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า minimum segment diameter ลดลงร้อยละ 40 minimum abstraction diameter ลดลงร้อยละ 67 และ progression ของ initial-medical thickness ใน common femoral artery ลดลงร้อยละ 54 ซึ่งทั้งหมดสนับสนุนว่าการให้การรักษาด้วย pravastatin สามารถที่จะทำให้เกิด regression ของภาวะอุดตันของหลอดเลือดได้ ทั้งใน carotid arteries และ coronary arteries

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา meta-analysis ของการศึกษาทั้งสี่การศึกษาข้างต้น ในแง่ของอัตราการตาย และอัตราพิการภายหลังได้รับการรักษาด้วย pravastatin พบว่าสามารถที่จะลดอัตราการเกิด MI ได้ร้อยละ 54.3 ลด stroke ร้อยละ 61.5 ลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจร้อยละ 44.2 ลดอัตราการตายรวมร้อยละ 34.2 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

4. Fluvastatin มีการศึกษาเฉพาะในส่วน of secondary prevention ซึ่งเป็น randomised double blind multicenter studies 3 การศึกษา คือ

การศึกษา FLARE study (Final result of the Fluvastatin angiographic restenosis) (Surreys et. al, 1998) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี ซึ่งได้รับการทำ PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) จำนวน 409 ราย โดยได้รับ fluvastatin 40 มก. วันละ 2 ครั้ง ก่อนทำ PTCA 2-4 สัปดาห์และหลังทำ PTCA เป็นระยะเวลา 40 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก จำนวน 425 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับ LDL-C น้อยกว่า 230 มก./ดล. พบว่ากลุ่มที่ได้รับ fluvastatin มีระดับ LDL ลดลงร้อยละ 37 และอัตราการตายลดลงร้อยละ 56.2 (ร้อยละ 0.7 เทียบกับร้อยละ 2.4) clinical events ลดลงร้อยละ 65 (ร้อยละ 1.4 เทียบกับร้อยละ 4.0 ; $p < 0.05$)

การศึกษา LCAS (the lipoprotein and coronary atherosclerosis study) (Herd et. al, 1997) ศึกษาในผู้ป่วย 429 ราย อายุระหว่าง 35-75 ปี โดยมีหลักฐานของโรคหัวใจโคโรนารีจาก angiography และระดับ LDL-C โดยเฉลี่ย 115-190 มก./ดล. ศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาในการศึกษา 2.5 ปี clinical events ลดลงร้อยละ 24.1 (ihvp)t 14.5 เทียบกับร้อยละ 19.1) และอัตราการตายลดลงร้อยละ 39.1 (ร้อยละ 1.4 เทียบกับร้อยละ 2.3; $p < 0.005$)

การศึกษา LISA study (the Lescol in severe Atherosclerosis study) (Greg and Dorina, 1995) ซึ่งศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารีที่มีอาการ ซึ่งมีระดับ total cholesterol มากกว่า 250 มก./ดล. และ LDL-C มากกว่า 160 มก./ดล. ทั้งหมดไม่เคยได้รับการทำ PTCA มาก่อน จำนวน 187 ราย ได้รับ fluvastatin 40-80 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก 178 ราย พบว่า อัตราการเกิด unstable angina, MI และ sudden cardiac death ลดลงร้อยละ 71.4 (ร้อยละ 1.6 เทียบกับร้อยละ 5.6; $p < 0.005$)

5. Rosuvastatin มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับยา atorvastatin, pravastatin และ simvastatin (Jones et al, 2003) ซึ่งการศึกษา STELLAR โดยศึกษาในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่มีค่า LDL-C 160-250 มก./ดล. และ Triglyceride น้อยกว่า 400 มก./ดล. จำนวน 2,431 คน โดยให้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ายา rosuvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลลด LDL-cholesterol ได้มากกว่า atorvastatin, pravastatin และ simvastatin ขนาด 10-80 มิลลิกรัมต่อวัน ประมาณร้อยละ 8.2, 26, 12-18 ตามลำดับ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่ายา rosuvastatin ช่วยเพิ่ม HDL-C ได้ประมาณร้อยละ 7.7-9.6 เทียบกับ atorvastatin, pravastatin และ simvastatin ซึ่งเพิ่มเพียงร้อยละ 2.1-6.8 ($p < 0.001$)

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูงที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจโคโรนารี (Schwartz et al, 2004) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C 160-250 มก./ดล. และ Triglyceride น้อยกว่า 400 มก./ดล. จำนวน 1,233 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10, 20 และ 80 มก./วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10, 40 และ 80 มก./วัน กลุ่มที่ 3 ได้รับยา atorvastatin ขนาด 10, 40 และ 80 มก./วัน โดยเริ่มต้นด้วยยาในขนาดต่ำแต่ละกลุ่มและปรับขนาดยาให้สูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 และ 18 ผลการวัดระดับ LDL-C ในสัปดาห์ที่ 12, 18 และ 24 พบว่ายา rosuvastatin สามารถลดระดับ LDL-C และควบคุม Lipid profile ของผู้ป่วยได้ดีกว่ายา atorvastatin แม้ในขนาดยาที่ต่ำกว่า แต่พบว่าระดับ triglyceride ของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

1.5 ผลข้างเคียง Statins ทุกตัวมีผลข้างเคียงคล้ายๆ กัน ที่พบบ่อยคือผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ แน่นท้อง ท้องผูก ปวดท้อง

Atorvastatin พบผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารได้น้อยกว่าร้อยละ 2 ขณะที่ความผิดปกติของตับ (SGOT, SGPT สูง) พบได้โดยเฉลี่ยร้อยละ 0.7 (ร้อยละ 0.2-3.0 ขึ้นกับขนาดยา) พบ pancreatitis ได้ 1 ราย จากการศึกษาหนึ่งที่ศึกษาในผู้ป่วย 1,135 ราย ยังไม่มีรายงาน myopathy (myalgia และ CPK สูงมากกว่า 10 เท่า) แต่พบว่ามีร้อยละ 3 ใน 152 ราย ที่มีรายงานว่ามี myalgia แต่ CPK ปกติ

Simvastatin พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้ร้อยละ 0.7-2.5 มีความผิดปกติของตับได้ร้อยละ 3 แต่พบระดับเอนไซม์สูงอยู่นานเพียงร้อยละ 1 ส่วน symptomatic hepatitis พบได้น้อยมาก พบว่าการเพิ่มขึ้นของ CPK แบบ transient ประมาณ 3 เท่า ได้ร้อยละ 5 และไม่มีมีความสำคัญทางคลินิก พบ myositis ได้แต่มักเป็นแบบหายได้เอง ขณะที่ myopathy พบได้น้อยมาก นอกจากนี้ยังมีปวดศีรษะได้ร้อยละ 1-3

Pravastatin พบผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารได้ประมาณร้อยละ 2 หน้าที่ตับผิดปกติได้โดยเฉลี่ยร้อยละ 1 พบ myopathy น้อยกว่าร้อยละ 0.1 แต่พบว่ามี myalgia ได้ประมาณร้อยละ 3

Fluvastatin พบผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารได้ประมาณร้อยละ 3.1 หน้าที่ตับผิดปกติได้โดยเฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 1 พบ myalgia ได้ร้อยละ 2.9 myopathy น้อยกว่าร้อยละ 0.3 นอกจากนี้ยังปวดศีรษะและนอนไม่หลับได้ร้อยละ 2.1 คลื่นไส้ร้อยละ 1.8 และท้องเดินร้อยละ 1.6

Rosuvastatin พบผลข้างเคียงหน้าที่ตับ ไต และกล้ามเนื้อลายผิดปกติน้อยกว่าร้อยละ 1 ในขนาด 5-40 มก./วัน

1.6 ข้อควรระวังในการใช้ยา ไม่ควรใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ cyclosporin, gemfibrozil, erythromycin และ nicotinic acid เพราะจะเพิ่มโอกาสในการเกิด myopathy สำหรับ atorvastatin จะรวมถึง azole antifungal ด้วย

1.7 ขนาดยาและวิธีใช้ ขึ้นกับชนิดของยาดังต่อไปนี้

atorvastatin ขนาดอยู่ระหว่าง 10-80 มก./วัน สามารถที่ใช้ในการรักษา primary hypercholesterolemia หรือ combine dyslipidemia โดยสามารถจะใช้เวลาใดก็ได้ แต่แนะนำว่า

ควรให้หลังอาหารเย็น ในผู้ป่วย hepatic insufficiency ควรลดขนาดยา และไม่ควรให้ยาในผู้ป่วยโรคตับที่ยัง active อยู่ หรือภาวะที่มีระดับเอนไซม์ของตับสูง โดยยังไม่ทราบสาเหตุ

simvastatin ขนาดเริ่มต้นคือ 5-10 มก./วัน ในตอนเย็น การปรับขนาดยาควรมีระยะเวลาในการปรับขนาดยาประมาณ 4 สัปดาห์ขึ้นไป ขนาดสูงสุดคือ 80 มก./วัน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในภาวะไตวายเล็กน้อยถึงปานกลาง สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาไตวายรุนแรงหรือได้รับ cyclosporin ควรเริ่มด้วยขนาด 5 มก./วันและติดตามอย่างใกล้ชิด โดยขนาดยาสูงสุดที่ควรใช้คือ 10 มก./วัน

pravastatin ขนาดยาที่แนะนำคือ 10-40 มก./วัน ให้ก่อนนอน (หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง) ขนาดยาเริ่มต้น 10-20 มก./วัน ปรับขนาดยาที่ 4 สัปดาห์เช่นกัน โดยผู้ป่วยโรคตับและโรคไตอาจต้องลดขนาดยาลง

fluvastatin ขนาดยาที่แนะนำคือ 20-80 มก./วัน ให้ก่อนนอน หรือหลังอาหารเย็น ก็ได้ มีการศึกษาเปรียบเทียบว่า ไม่มีความแตกต่างกันใน bioavailability ความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการให้ทั้งสองแบบ ขนาดเริ่มต้นที่ 10-20 มก./วัน ในกรณีที่ให้ยามากกว่า 40 มก./วัน มักแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น และเนื่องจากมีกลไกการออกฤทธิ์และมี extensive first pass ผ่านทางตับ จึงควรระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับ

rosuvastatin ขนาดยาที่แนะนำคือ 10-40 มก./วัน ให้เวลาใดก็ได้ มีค่า bioavailability ประมาณร้อยละ 20 การรับประทานยาพร้อมอาหารจะลดอัตราเร็วในการดูดซึมยาแต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมยา ไม่แนะนำการใช้ยาในขนาด 80 มก./วัน เนื่องจากมีรายงานการเกิด rhabdomyolysis นอกจากนี้ยังพบการมีโปรตีนในปัสสาวะและ microscopic hematuria ในผู้ป่วยที่เข้าตั้งแต่ 40 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป แต่อาการนี้หายได้เองและไม่ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง การใช้ยา rosuvastatin ร่วมกับยา cyclosporin A และยา gemfibrozil พบว่าทำให้ค่า Cmax และ AUC ของยา rosuvastatin เพิ่มขึ้น 11 และ 7 เท่าตามลำดับ ในขณะที่ยา gemfibrozil ทำให้ค่าเหล่านี้เพิ่มขึ้นเพียง 1 เท่า องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำกรณีต้องใช้ยา rosuvastatin ร่วมกับยา cyclosporin ให้ใช้ในขนาดไม่เกิน 5 มก./วัน และกรณีต้องใช้ร่วมกับยา gemfibrozil ให้ใช้ไม่เกิน 10 มก./วัน ส่วนการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อม(creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล./นาที่) ให้เริ่มขนาดยา 5 มก./วันและไม่เกิน 10 มก./วัน

สรุปโดยรวมยาในกลุ่ม statins ปัจจุบันมีอยู่ 5 ชนิดคือ atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin และ rosuvastatin (cerivastatin ถูกถอนทะเบียนออกแล้วตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002) มีผลในการลด LDL ได้ดี เพิ่ม HDL และลดระดับ triglyceride ลงได้บ้าง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร แต่มักไม่รุนแรง อาการปวดกล้ามเนื้อ myopathy เอนไซม์ของตับขึ้นชั่วคราว

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในโรคตับ ซึ่งยัง active อยู่ ในโรคไตให้ด้วยความระมัดระวัง

การศึกษาทดลองทางคลินิกมีทั้งระดับ primary prevention และ secondary prevention ในการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี โดยลดอัตราการตายจากโรคโคโรนารี ยับยั้งการดำเนินโรค ในกลุ่มยา simvastatin, pravastatin และ fluvastatin ส่วนยา cerivastatin และ atorvastatin มีผลต่อระดับไขมันเท่าเทียมกับยากลุ่มเดิม ในขนาดยาที่ใช้ต่อวัน แต่ยังไม่มีการทดลองทางคลินิกในระยะยาวในการป้องกันโรคหัวใจโคโรนารี ยาใหม่ในกลุ่มคือ rosuvastatin สามารถลดระดับไขมันได้มากกว่ายาเดิมและมีผลต่อการทำงานของตับน้อยกว่า

2. เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) ได้ระบุว่าเป้าหมายแรกของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงคือ ระดับของ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) เนื่องจากมีหลักฐานข้อมูลการทดลองในสัตว์ การสืบสวนทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลระบาดวิทยาและข้อมูลทางพันธุศาสตร์ชี้ชัดว่าระดับ LDL-C ที่มากเกินไปเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease ; CHD) (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001)

ค่า LDL-C ที่เป็นเป้าหมายของการรักษาอาจเปลี่ยนไปตามสภาวะของโรคที่เกี่ยวข้อง รวมถึงการเป็นโรคหัวใจโคโรนารี อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic disease) และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยดังต่อไปนี้คือ

- (1) สูบบุหรี่
- (2) เป็นความดันโลหิตสูง (พิจารณาจากค่าความดัน $\geq 140/90$ มิลลิเมตรปรอท หรือกำลังใช้ยารักษาความดันโลหิตสูงอยู่)
- (3) ค่า HDL-C น้อยกว่า 40 มก./ดล.
- (4) มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหัวใจโคโรนารี (ผู้ชายเป็นก่อนอายุ 55 ปี ผู้หญิงเป็นก่อนอายุ 65 ปี)

(5) อายุ (ผู้ชายมีอายุ ≥ 45 ปี ผู้หญิงมีอายุ ≥ 55 ปี)

นอกจากนี้ยังคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงที่เทียบเท่าการเป็นโรคหัวใจโคโรนารี (CHD risk equivalents) ซึ่งได้แก่

(1) โรคที่เป็นอาการทางคลินิกของโรคหลอดเลือดแข็ง (clinical forms of atherosclerotic disease)

(2) โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)

(3) เส้นเลือดเอออร์ติกที่ท้องโป่งพอง (abdominal aortic aneurysm)

(4) โรคของเส้นเลือดแดงคาร์โรทิดชนิดปรากฏอาการ (symptomatic carotid artery disease)

(5) โรคเบาหวาน

(6) มีหลายปัจจัยเสี่ยงซึ่งทำให้ค่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีในสิบปีมากกว่า 20% (จาก Framingham Point Scores)

หลังจากพิจารณาปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยเสี่ยงที่เทียบเท่าการเป็นโรคหัวใจโคโรนารีแล้วจึงมาพิจารณา LDL-C ที่เป็นเป้าหมายสำหรับการรักษาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม (ตามตารางที่ 2.3)

ตารางที่ 2.3 การแบ่งประเภทความเสี่ยงที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ค่า LDL-C เป้าหมาย (NCEP ATP III, 2001 และ Waters et al, 2004)

กลุ่มความเสี่ยง	LDL-C เป้าหมาย (มก./ดล.)
กลุ่มเสี่ยงสูงมาก คือมีโรคหัวใจโคโรนารีหรือมีปัจจัยเสี่ยงที่เทียบเท่าและค่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีในสิบปีมากกว่าร้อยละ 20	< 100 (< 70 *)
กลุ่มเสี่ยงปานกลางค่อนข้างสูง คือมีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปและค่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีอยู่ในช่วงร้อยละ 10-20	< 130 (< 100 **)
กลุ่มเสี่ยงปานกลาง คือมีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปและค่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีอยู่น้อยกว่าร้อยละ 10	< 130
กลุ่มเสี่ยงต่ำ คือไม่มีปัจจัยเสี่ยงหรือมีปัจจัยเสี่ยงหนึ่งชนิด	< 160

* ในกลุ่มที่มี triglyceride > 200 mg./dl. และมี non-HDL-C < 100 mg./dl.

** เป้าหมายที่เหมาะสมคือ < 100 mg./dl.

3. ความร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ

3.1 ความหมายของผู้สูงอายุ

คำว่าผู้สูงอายุ (Elderly) ถูกบัญญัติขึ้นในครั้งแรกของประเทศไทยโดย พล.ต.อ. ธรรมสิทธิ สิริสุนทร ในการประชุมระหว่างแพทย์อาวุโสและผู้สูงอายุจากวงการต่างๆ เมื่อวันที่ 1 ธันวาคม 2505 จนเป็นที่เข้าใจยอมรับ และใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน

การประชุมสมัชชาสหประชาชาติว่าด้วยผู้สูงอายุ (World Assembly on Aging) ซึ่งจัดขึ้นที่กรุงเวียนนา ประเทศออสเตรีย เมื่อ 26 กรกฎาคม – 6 สิงหาคม 2525 ที่ประชุมได้ให้ความหมายของผู้สูงอายุว่าหมายถึงผู้ที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 60 ปีขึ้นไปทั้งเพศชายและหญิง

ในปี พ.ศ. 2533 วิฑูรย์ แสงสิงแก้ว ได้ให้ความหมายของผู้สูงอายุว่า คือผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เป็นวัยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดำเนินไปสู่การเปลี่ยนแปลงที่ดำเนินไปสู่ความเสื่อมทั้งทางกายจิตใจ แต่การเปลี่ยนแปลงจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อมของชีวิตที่ผ่านมา ตลอดจนภาวะโภชนาการของแต่ละบุคคล

กระบวนการผู้สูงอายุเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นธรรมดาในชีวิตที่มีวุฒิภาวะแล้ว ภายใต้อาณัติสิ่งแวดล้อมและจะเปลี่ยนแปลงมากขึ้นตามอายุ แบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ คือ

(1) ความสูงอายุด้านร่างกาย (Biological aging) เป็นการเปลี่ยนแปลงด้านร่างกายเนื่องจากประสิทธิภาพการทำงานของอวัยวะต่างๆในร่างกายลดน้อยลง เป็นผลจากความเสื่อมตามกระบวนการสูงอายุ ซึ่งเป็นตามอายุขัยของแต่ละบุคคล

(2) ความสูงอายุด้านจิตใจ (Psychological aging) หมายถึงความสามารถในการปรับตัวตามสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไปได้มากยิ่งขึ้น ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ การรับรู้ การแก้ปัญหา เจตคติ ตลอดจนบุคลิกภาพ สิ่งเหล่านี้มีการพัฒนามากขึ้น

(3) ความสูงอายุด้านสังคม (Sociological aging) หมายถึงบทบาทสถานภาพในครอบครัว และการทำงาน รวมทั้งความคาดหวัง ของสังคมต่อบุคคลนั้น ซึ่งเกี่ยวกับอายุ การแสดงออกตามคุณค่าและความต้องการของสังคม

จากความหมายของผู้สูงอายุที่กล่าวมาทั้งหมด พอสรุปได้ว่า ผู้สูงอายุ (ในประเทศไทย) หมายถึงบุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ในขณะที่ประเทศยุโรปและอเมริกาเหนือได้กำหนดเอาอายุ 65 ปีขึ้นไปเป็นเกณฑ์ เนื่องจากสภาพแวดล้อมและบริบททางสังคมมีความแตกต่างกันและการที่ผู้สูงอายุมีอายุที่คาดหมายเฉลี่ยยืนยาวขึ้น แสดงให้เห็นว่ากฎเกณฑ์มาตรฐานของสังคมหนึ่งไม่ว่าจะเป็นสังคมส่วนใหญ่หรือส่วนย่อยก็ตามอาจไม่เหมาะสมที่จะนำไปใช้กับอีกสังคมหนึ่ง

สำหรับสังคมไทยยังมีความเหมาะสมที่จะใช้อายุ 60 ปีขึ้นไปเป็นเกณฑ์ตราใบที่บ่งชี้ทางสังคมวัฒนธรรมและเศรษฐกิจยังคงดำรงอยู่เช่นปัจจุบัน อาทิ ยังคงกำหนดให้ข้าราชการเกษียณอายุรับราชการเมื่ออายุครบ 60 ปี โดยวัยสูงอายุเป็นวัยของความเสื่อมถอยของร่างกาย จิตใจ และอารมณ์ ความอ่อนแอหรือความเจ็บป่วย ขึ้นอยู่กับพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม โภชนาการ และโรคภัยของแต่ละบุคคล และเป็นวัยที่สำคัญโดยเฉพาะในเรื่องของหน้าที่การงาน และบทบาททางสังคมลดลง เป็นเรื่องที่ควรได้รับการดูแลช่วยเหลือ อุปการะจากบุคคลภายในครอบครัว และสังคมรอบข้าง เพื่อให้มีความสุข

3.2 ความร่วมมือในการรักษา

ในช่วง 40 ปีที่ผ่านมาวงการแพทย์ได้เริ่มให้ความสำคัญกับการศึกษาพฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนเป็นจำนวนมากที่ชี้ชัดว่าประสิทธิภาพการรักษาส่วนหนึ่งขึ้นกับความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย โดยเฉพาะในโรคเรื้อรังหรือโรคที่ต้องติดตามการรักษาเป็นเวลานาน

ความร่วมมือในการรักษา (Compliance) หมายถึง “ระดับพฤติกรรมของบุคคลในการใช้ยา ควบคุมอาหาร และ/หรือเปลี่ยนรูปแบบวิถีชีวิตตามคำแนะนำจากผู้ให้บริการสุขภาพ” (Joyce and Bert, 1991)

วิธีการประเมินความร่วมมือในการรักษา แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ

(1) ประเมินเชิงอัตวิสัย (Subjective) เป็นวิธีการประเมินที่ตรงไปตรงมา ทำได้ง่ายและมีราคาถูก แต่ต้องระวังการเกิดอคติสูงทั้งจากตัวผู้ประเมินที่แตกต่างกันและการรับรู้ของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน การประเมินวิธีนี้ได้แก่

(1.1) การประเมินโดยผู้ให้บริการ เช่น จากระเบียนประวัติผู้ป่วย (OPD card) บันทึกของแพทย์และการสัมภาษณ์หรือดูแลผู้ป่วย โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุดวิธีหนึ่งเนื่องจากทำได้ง่าย สะดวก ไม่ต้องการเครื่องมือมาก ราคาค่าถูก ค่าถามที่ใช้ในการสัมภาษณ์ควรเป็นคำถามปลายเปิด วิธีนี้บางครั้งข้อมูลอาจเกินความจริง (Overestimate) จากการปิดบังข้อมูลของผู้ป่วย

(1.2) ประเมินโดยให้ผู้ป่วยรายงานเอง (Self-report) หมายถึงบันทึกหรือรายงานที่ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยบันทึกด้วยตนเอง

(2) ประเมินเชิงวัตถุวิสัย (Objective) ได้แก่

(2.1) การสังเกตผู้ป่วยรับประทานยา (Observation) เช่นการใช้โปรแกรมสังเกตการรับประทานยาแต่ละมื้อของผู้ป่วย (Direct Observed Treatment, DOT) ในผู้ป่วยวัณโรค จัดเป็นวิธีการวัดโดยตรงที่มีประสิทธิภาพที่สุดในการวัดความร่วมมือการรักษา แต่มีข้อเสียคือทำได้ยากและสิ้นเปลืองทรัพยากรมาก

(2.2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Physical tests) การวัดผลทางคลินิกจากเลือด ปัสสาวะ เช่นการวัดระดับน้ำตาลในเลือด เป็นการวัดผลทางคลินิกโดยตรง แต่มีข้อเสียคือ ราคาแพง ผู้ป่วยต้องทนเจ็บปวดขณะเจาะเลือด ผลที่ได้เป็นผลจากการรับประทานยาในช่วงเวลาจำกัด ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละคนและคุณภาพของการเก็บตัวอย่าง

(2.3) การนับเม็ดยาที่เหลืออยู่ของผู้ป่วย (Pill Counts) เป็นวิธีที่ใช้กันมาก ควรนับเม็ดยาต่อหน้าผู้ป่วยและมีการสัมภาษณ์ประวัติควบคู่กันไปด้วย แต่มีข้อเสียคือผู้ป่วยอาจลืมนำยามาหรือมีการทิ้งยาบางส่วนก่อนมาโรงพยาบาล และค่าที่ออกมาอาจไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยจะช้ยาได้อย่างถูกต้อง ในผู้ป่วยสูงอายุพบว่าประเมินได้ค่าประมาณที่ต่ำกว่าความเป็นจริง (Grymonpre et. al, 1998) วิธีนี้มีข้อจำกัดการวัดในรูปแบบยาบางชนิดเช่นยาฉีดหรือพ่น

(2.4) ดูจากบันทึกประวัติการจ่ายยา (Dispensing Records) เช่น คำนำมาจากจำนวนวันที่ผู้ป่วยต้องมารับยา แต่วิธีนี้อาจมีข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจากสถานบริการหลายแห่ง

(2.5) การบันทึกข้อมูลเวลา และวันในการเปิดขวดยาด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (Medication Event Monitoring Systems, MEMS) เป็นวิธีเดียวที่วัดแบบแผน (Pattern) การรับประทานยาของผู้ป่วยได้ แต่เครื่องมือมีราคาแพงและไม่อาจวัดจำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยรับประทานแต่ละครั้งได้

(2.6) การประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยด้วยหลายวิธีร่วมกัน (Composite Adherence Score , CAS)

จะเห็นว่าการเลือกประเมินความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยมีหลายวิธีด้วยกัน ไม่มีวิธีใดวิธีหนึ่งที่ถือเป็นมาตรฐาน ควรเลือกใช้หลายๆวิธีแล้วนำข้อมูลมาปรับใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลก ยังแนะนำว่าการดำเนินกิจกรรมเพื่อให้ผู้ป่วยเพิ่มความร่วมมือในการรักษานั้นควรมีความต่อเนื่อง พร้อมทั้งมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับแต่ละสถานการณ์และช่วงเวลาอยู่เสมอ

3.3 ปัจจัยที่อาจมีผลต่อความร่วมมือในการรักษา ปัจจัยที่อาจมีผลต่อความร่วมมือในการรักษาโดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (Carmel, 2004) แบ่งได้เป็นสามกลุ่มใหญ่ๆ คือ

- (1) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา
 - (1.1) วิธีการบริหารยาและจำนวนครั้งต่อวัน
 - (1.2) จำนวนชนิดของยา
 - (1.3) อาการไม่พึงประสงค์
 - (1.4) บรรจุภัณฑ์
- (2) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย
 - (2.1) การเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยา
 - (2.2) โรคอื่นที่เป็นร่วม
 - (2.3) ความสามารถในการจำ
 - (2.4) ความเชื่อด้านสุขภาพ
 - (2.5) แบบแผนด้านสังคมและจิตวิทยาของแต่ละบุคคล
- (3) ปัจจัยอื่นๆ
 - (3.1) ความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยและแพทย์
 - (3.2) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยา เช่น สิทธิการรักษา การจำกัดรายการยา แต่ละโรงพยาบาล เป็นต้น
 - (3.3) การยอมรับของสังคม

ปัจจุบันสิ่งที่กำลังเป็นที่สนใจและศึกษากันมากว่ามีผลต่อพฤติกรรมความร่วมมือของผู้ป่วยคือแบบจำลองความเชื่อทางด้านสังคม (Social Cognitive Models) และแบบจำลองทางจิตวิทยา (Psychological Models) ซึ่งมีผลสำคัญให้กรอบแนวคิดการศึกษาทางด้านพฤติกรรมสุขภาพขยายวงกว้างกว่าเดิม (Conner and Norman, 1996) เป็นกุญแจสำคัญทำให้ผู้ให้บริการเข้าใจผู้ป่วยมากขึ้นโดยมีการวิเคราะห์ร่วมกับแบบจำลองความเชื่อเกี่ยวกับสุขภาพ (Health Belief Model) ความเชื่ออำนาจควบคุมทางสุขภาพ (Health Locus of Control) ทฤษฎีการรับรู้ประสิทธิผลแห่งตน (Self-efficacy Theory) ทฤษฎีการกระทำด้วยเหตุผล (Theory of Reasoned Action) และทฤษฎีพฤติกรรมตามแผน (Theory of Planned Behaviour) แล้วนำมาประมวลผลพฤติกรรมความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยสูงอายุปัจจัยที่มีผลต่อพฤติกรรมความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยเป็นผลจากหลายปัจจัยร่วมกันมิใช่เกิดจากอายุเพียงอย่างเดียว (Balkrishnan, 1998) สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ที่มีหลายกลุ่มอายุพบว่าเมื่ออัตราความไม่ร่วมมือในการรักษาของแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน (Weintraub, 1980) แต่มีสัดส่วนมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุที่มีการควบคุมโรคได้ไม่ดี ซึ่งอาจเป็นผลจากการใช้ยามากชนิดและมีโรคแทรกซ้อนหลายอย่าง (ญาดา โดอุตชนม์, 2547) นอกจากนี้การหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็นอีกสาเหตุหนึ่งในการปรับลดขนาดยาเองของผู้ป่วยสูงอายุ

3.4 แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ (Health Belief Model)

การที่มนุษย์จะเกิดพฤติกรรมใดพฤติกรรมหนึ่งนั้นมีตัวแปรต่าง ๆ เข้ามาเกี่ยวข้องอย่างมากไม่ว่าจะเป็นด้านสิ่งแวดล้อม ธรรมเนียมหรือตัวแปรด้านจิตสังคม จึงเป็นผลให้มนุษย์มีพฤติกรรมแตกต่างกันออกไป ดังนั้นในเรื่องความรู้จึงเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดทัศนคติ และก่อให้เกิดพฤติกรรมตามมา แต่ในระยะหลังทฤษฎีดังกล่าวจึงไม่เป็นที่ยอมรับเพราะได้มีการศึกษายืนยันแล้วว่าความรู้ ทัศนคติและพฤติกรรมนั้นไม่มีความสัมพันธ์กัน

แต่ความเชื่อของบุคคลจึงเป็นตัวแปรทางด้านจิตสังคมที่มีส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรม เนื่องจากความเชื่อนั้นเป็นส่วนประกอบในตัวบุคคลซึ่งฝังแน่นอยู่ในความคิด ความเข้าใจซึ่งอาจมีเหตุผลหรือไม่มีเหตุผลก็ได้ เมื่อบุคคลมีความเชื่ออย่างหนึ่งอย่างใด ความเชื่อนั้นจะเป็นตัวที่กำหนดพฤติกรรมให้บุคคลมีการประพฤติดุกรหนึ่งให้บุคคลมีการประพฤติปฏิบัติตามความคิดเห็นและความเข้าใจนั้น ๆ โดยที่บุคคลอาจรู้ตัวหรือไม่ รู้ตัวก็ได้ และความเชื่อในสิ่งนั้น ๆ ไม่จำเป็นว่าจะต้องอยู่บนพื้นฐานแห่งความเป็นจริงเสมอไป ความเชื่ออาจเป็นความรู้สึกนึกคิดที่เป็นผลจากการที่บุคคลได้รับประสบการณ์มาแล้วไม่ว่าประสบการณ์นั้นจะได้รับทางตรงหรือทางอ้อมก็ตาม ทำให้เกิดความเชื่อ ความเข้าใจ ซึ่งจะมามีบทบาทสำคัญในการวางหลักแห่งการกระทำ หรือวางกรอบความคิดเห็นในด้านต่าง ๆ ของบุคคล และยังเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในการช่วยให้บุคคลสามารถปรับพฤติกรรมที่แสดงออกมาให้เข้ากับสถานการณ์ต่าง ๆ ได้เหมาะสมอีกด้วย

ความเชื่อด้านสุขภาพเป็นความเชื่อเกี่ยวกับสุขภาพอนามัยของบุคคลซึ่งมีอิทธิพลต่อการเจ็บป่วยและการรักษา เมื่อเกิดความเจ็บป่วยขึ้น บุคคลจะปฏิบัติตัวแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับองค์ประกอบหลายประการ เช่น ความรู้เกี่ยวกับสาเหตุของโรค อาการและการรักษา การรับรู้เกี่ยวกับความรุนแรงของโรค ความเชื่อเดิม ความสนใจและค่านิยม ในการที่จะอธิบายถึง

พฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพอนามัยของบุคคลนั้นได้มีนักวิชาการและนักวิจัยหลายท่านได้เสนอแนวคิดเกี่ยวกับแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ ซึ่งองค์ประกอบพื้นฐานของแบบแผนนี้ได้แสดงถึงความแตกต่างด้านจิตสังคมของบุคคล เพื่อค้นหาคำตอบที่ว่าทำไมบุคคลบางคนทำกิจกรรมป้องกันไม่ให้เจ็บป่วยในขณะที่บางคนไม่ทำกิจกรรมนั้นๆ ในการที่จะอธิบายถึงพฤติกรรมของบุคคลที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพอนามัยนั้นเป็นสิ่งที่ยุ่งยาก และสลับซับซ้อนอย่างยิ่งเพราะการตัดสินใจกระทำสิ่งหนึ่งสิ่งใดแต่ละครั้งจะขึ้นอยู่กับแรงจูงใจซึ่งเกิดมาจากความเชื่อของบุคคล ภายหลังจากการเปรียบเทียบข้อได้เปรียบและเสียเปรียบ ของผลลัพธ์ที่ตามมา อันเนื่องจากการปฏิบัตินั้น ๆ

การที่บุคคลจะมีพฤติกรรมด้านสุขภาพอนามัยใด ๆ นั้น จะต้องมีส่วนต่อไปนี้คือ

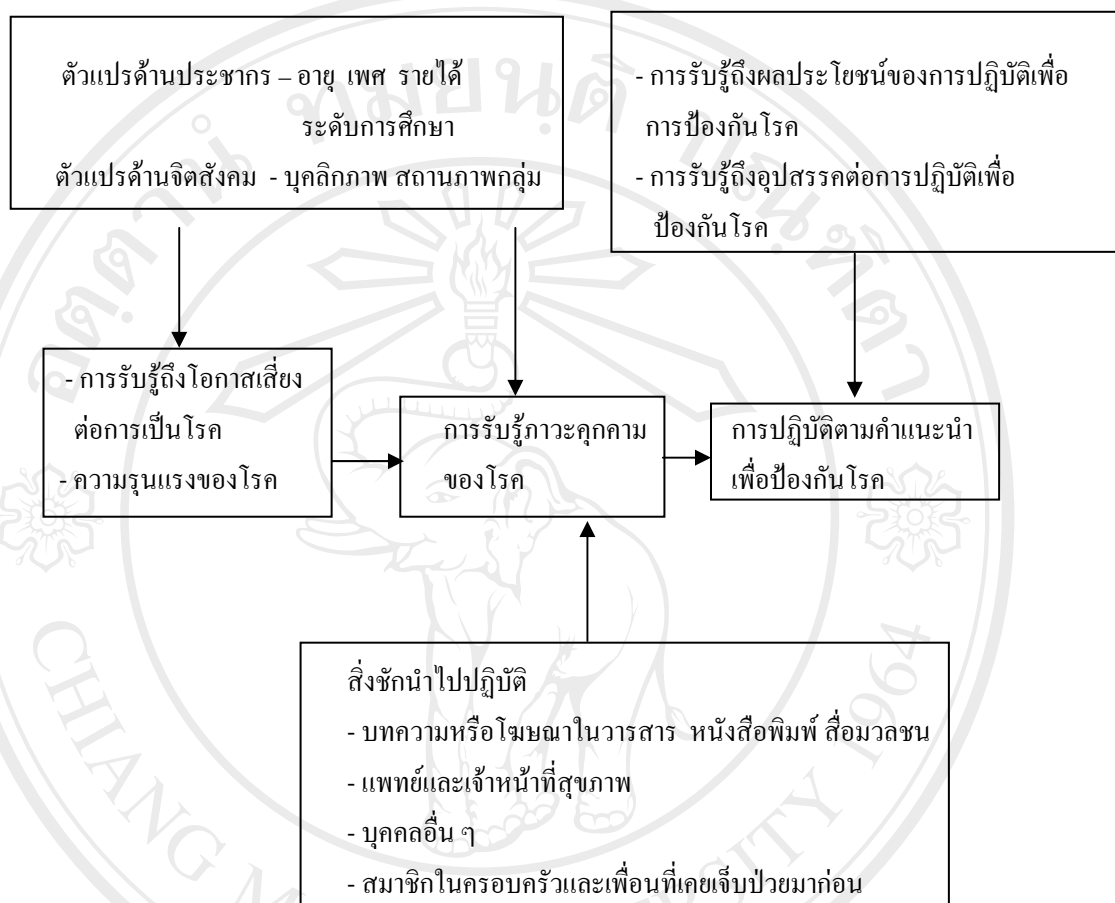
- (1) แรงจูงใจให้หลีกเลี่ยงความเจ็บป่วย หรือวิธีทำให้สบายใจขึ้น
- (2) ความต้องการมีสุขภาพดี
- (3) ความเชื่อว่า พฤติกรรมอนามัยนั้น ๆ จะป้องกันความเจ็บป่วยหรือรักษาโรคได้

ได้มีการศึกษาทฤษฎีการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (Robin et. al, 2004) พบว่าแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพมีผลต่อปรากฏการณ์นี้และสามารถนำมาจำแนกผู้ป่วยเป็นสามแบบคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา (non-adherence) กลุ่มผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษาบางส่วน (partially adherence) และกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรักษา (near-optimally adherence)

แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ เกี่ยวกับการรับรู้และความเชื่อของบุคคลเมื่อเกิดการเจ็บป่วย มีองค์ประกอบดังนี้

- (1) การรับรู้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อความเจ็บป่วย
- (2) การรับรู้ถึงความรุนแรงของโรค
- (3) การรับรู้ถึงประโยชน์ของการรักษาและค่าใช้จ่ายหรืออุปสรรคต่าง ๆ
- (4) การรับรู้ถึงอุปสรรคของการปฏิบัติตน
- (5) การรับรู้ภาวะคุกคาม
- (6) แรงจูงใจด้านสุขภาพทั่วไป
- (7) ปัจจัยร่วมอื่น ๆ

ภาพประกอบที่ 2.1 แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ เกี่ยวกับการรับรู้และความเชื่อของบุคคลเมื่อเกิดการเจ็บป่วย



1. การรับรู้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อความเจ็บป่วย

เมื่อบุคคลอยู่ในภาวะเจ็บป่วย และได้รับทราบการวินิจฉัยของตน การรับรู้โอกาสเสี่ยงต่อความเจ็บป่วยจะแตกต่างไปจากผู้ที่มิสุขภาพดีทั่วไปในลักษณะต่อไปนี้

ความเชื่อเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีผลคุกคามต่อชีวิต บุคคลที่มีความเชื่อด้านสุขภาพที่ผิด ๆ หรือไม่มีความเชื่อมั่นในแพทย์จะไม่ยอมรับการวินิจฉัยของแพทย์ ทำให้การรับรู้โอกาสเสี่ยงต่อความเจ็บป่วยไม่ตรงตามความเป็นจริง ในแต่ละบุคคลจะคาดคะเนได้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ ถ้าบุคคลนั้นเคยเจ็บป่วยมาก่อน ถ้าบุคคลอยู่ในภาวะเจ็บป่วย จะมีระดับการรับรู้ต่อโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคสูงขึ้น และทำให้เกิดความรู้สึกว่าตนมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากขึ้น

Brewer และคณะ (2004) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด พบว่าการตรวจวัดระดับ LDL-C และการบันทึกการใช้ยาด้วยตนเองในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและเชื่อว่าสามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้คงที่แล้ว เป็นวิธีที่ช่วยเพิ่มการรับรู้ความเสี่ยงต่อการเกิดความรุนแรงของโรคมามากขึ้น ผู้ป่วยจะมีความตระหนักและมีส่วนร่วมในการรักษามากขึ้น

2. การรับรู้ถึงความรุนแรงของโรค

การรับรู้ความรุนแรงของโรค หมายถึง ความเชื่อที่บุคคลประเมินความรุนแรงของโรคที่มีต่อร่างกาย การก่อให้เกิดความพิการ เสียชีวิต ความยากลำบาก และต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา การเกิดโรคแทรกซ้อน หรือมีผลกระทบต่องานทางสังคมของตน เช่น ด้านครอบครัว การทำงาน ซึ่งการรับรู้ต่อความรุนแรงของโรคที่กล่าวถึงอาจมีความแตกต่างจากความรุนแรงของโรคที่แพทย์เป็นผู้ประเมิน ซึ่งอาจมิได้หมายถึงความรุนแรงของโรคที่เกิดขึ้นจริง แต่หมายถึงการประเมินตามความรู้สึกนึกคิดของบุคคลที่มีต่อความร้ายแรงของโรค

การรับรู้ความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อพฤติกรรมอนามัยของบุคคล และมีผลต่อพฤติกรรมการเจ็บป่วย ในแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพยอมรับว่าบุคคลถึงแม้จะรับรู้ถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเจ็บป่วยก็ไม่เพียงพอที่จะกระตุ้นให้เกิดพฤติกรรมความร่วมมือในการรักษาหากแต่บุคคลจะต้องมีความเชื่อว่าความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นนั้นมีผลกระทบที่รุนแรงต่อร่างกาย จิตใจ สัมพันธภาพในครอบครัว ความสามารถในการทำงานและบทบาททางสังคมของเขาด้วย จึงจะเป็นแรงสนับสนุนให้มีพฤติกรรมร่วมมือในการรักษาเกิดขึ้น

3. การรับรู้ถึงประโยชน์ของการรักษาและค่าใช้จ่ายหรืออุปสรรคต่าง ๆ

ความเชื่อต่อประโยชน์ที่จะได้รับและค่าใช้จ่ายหรืออุปสรรคต่าง ๆ เป็นตัวทำนายที่สำคัญของพฤติกรรมการป้องกันโรคและการรักษาของผู้ป่วย เนื่องจากเมื่อบุคคลมีความเชื่อต่อโอกาสเสี่ยงของการเป็นโรค และมีความเชื่อว่าโรคนั้นมีความรุนแรงหรือก่อให้เกิดผลเสียต่อตนเองแล้ว บุคคลจะพยายามหลีกเลี่ยงภาวะคุกคามเหล่านั้นด้วยการแสวงหาการป้องกันหรือรักษาโรคดังกล่าว แต่การที่บุคคลจะต้องยอมรับหรือปฏิเสธในสิ่งใดนั้น บุคคลจะต้องมีความเชื่อว่าวิธีการนั้น ๆ เป็นทางออกที่ดี ก่อให้เกิดผลดี มีประโยชน์และเหมาะสมที่สุด ที่จะไม่ให้ป่วยเป็นโรคหรือหายจากโรคนั้น ในขณะเดียวกันบุคคลจะต้องมีความเชื่อว่าค่าใช้จ่ายซึ่งเป็นข้อเสียหรืออุปสรรคของการปฏิบัติในการป้องกันและรักษาโรคจะต้องมีน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับประโยชน์ที่จะได้รับ ซึ่งค่าใช้จ่ายหรืออุปสรรคในที่นี้ นอกจากจะหมายถึงเงินที่ต้องเสียไปแล้ว ยังรวมถึงเวลา ความไม่สะดวกสบาย ความอายุ การเสี่ยงต่อความปลอดภัย และอาการแทรกซ้อนด้วย บุคคลจะทำการประเมินค่าใช้จ่ายแล้วนำไปสัมพันธ์กับทรัพยากรที่มีอยู่หรือที่จะ

หามาได้ ตลอดจนประสบการณ์ที่ผ่านมาเกี่ยวกับเรื่องนั้น ถึงแม้ว่าบุคคลจะมีความพร้อมที่จะปฏิบัติคือมีการรับรู้ต่อภาวะคุกคามของโรคแล้วก็ตาม การที่บุคคลจะปฏิบัติหรือไม่จะขึ้นอยู่กับความเชื่อต่อประสิทธิผลของการกระทำที่จะช่วยลดภาวะคุกคามเปรียบเทียบกับความยุ่งยาก หรืออุปสรรคที่เกิดจากการกระทำนั้น ๆ

Joshua และคณะ (2005) ได้รายงานปัจจัยที่มีผลต่อความไม่ร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยที่ใช้ยาคุมสแตติน พบว่าปัจจัยที่สำคัญคือการขาดความเชื่อมั่นในประสิทธิผลของยา ทำให้ผู้ป่วยมีความเชื่อว่าตนจะไม่ได้รับประโยชน์จากยาอย่างแท้จริง ทำให้ไม่ร่วมมือในการรักษา

4. การรับรู้อุปสรรคของการปฏิบัติตน

การรับรู้อุปสรรคเป็นการคาดการณ์ล่วงหน้าของบุคคลต่อการปฏิบัติพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพอนามัยของบุคคลในทางลบ ได้แก่ ค่าใช้จ่าย เวลาในการมารับบริการ สุขภาพ ความพึงพอใจในบริการที่ได้รับ ความเจ็บป่วย ความอาย เป็นต้น ซึ่งอุปสรรคในการปฏิบัติตนเป็นตัวแปรที่สำคัญสามารถทำนายพฤติกรรมการไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาได้

5. การรับรู้ภาวะคุกคาม

การรับรู้ภาวะคุกคามเป็นผลที่เกิดจากตัวแปรด้านประชากรด้านจิตสังคม การรับรู้โอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคและความรุนแรงของโรค และสิ่งชักนำให้มีการปฏิบัติ ส่งผลให้การรับรู้ภาวะคุกคามของโรค และมีผลต่อการปฏิบัติตามคำแนะนำเพื่อป้องกันโรค

6. แรงจูงใจด้านสุขภาพทั่วไป

แรงจูงใจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมความร่วมมือในการรักษา แรงจูงใจหมายถึง ภาวะใด ๆ ก็ตามที่กระตุ้นให้บุคคลแสดงพฤติกรรมออกมา แรงจูงใจเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นตลอดเวลา ตามความต้องการของมนุษย์ ซึ่งมีความต้องการทำให้สภาวะของร่างกายเกิดความไม่สมดุล เมื่อร่างกายเกิดความไม่สมดุลจะทำให้มีแรงขับ ที่จะกำหนดทิศทางเพื่อแสดงพฤติกรรมและการกระทำไปสู่เป้าหมาย แรงจูงใจด้านสุขภาพทั่วไปนั้นเป็นสัญญาณเกี่ยวกับการดำรงชีวิต คือ เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะไม่สมดุล ความไม่สมดุลทางด้านร่างกายจะเป็นแรงจูงใจให้ร่างกายได้มีพฤติกรรมต่าง ๆ เกิดขึ้น เพื่อให้ร่างกายอยู่ในสภาวะที่สมดุล อันเป็นผลให้บุคคลสามารถดำรงชีวิตต่อไปได้ นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับสัญญาณเกี่ยวกับความตาย เพราะบุคคลทุกคนมักจะให้ความสนใจในเรื่องเกี่ยวกับความตาย เกรงกลัวว่าตนจะถึงแก่ความตาย ดังนั้นทำให้สนใจในสุขภาพอนามัยของตนเองไปพบแพทย์เพื่อทำการตรวจรักษา

7. ปัจจัยร่วมอื่น ๆ ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อพฤติกรรม มีดังนี้

(1) สัมพันธภาพระหว่างผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ สัมพันธภาพระหว่างผู้ป่วยกับเจ้าหน้าที่เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วย เช่น สัมพันธภาพระหว่างแพทย์หรือพยาบาลกับผู้ป่วยที่มีความตึงเครียดในการสนทนา ไม่เป็นกันเองต่อผู้ป่วย การใช้คำสั่งหรือบังคับผู้ป่วย และไม่เกิดโอกาสให้ผู้ป่วยซักถามสิ่งเหล่านี้ จะทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาแต่การสนทนาติดต่อสื่อสารที่เป็นไปด้วยดี การแสดงความเอื้ออาทร เข้าใจในปัญหาของผู้ป่วย จะสร้างความประทับใจ ความพึงพอใจต่อผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยพร้อมที่จะให้ความร่วมมือในการรักษาพยาบาล

(2) ความต่อเนื่องในการตรวจรักษาจากแพทย์คนเดิม การได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์คนเดิมอย่างต่อเนื่อง จะทำให้ผู้ป่วยเกิดความคุ้นเคยและมั่นใจ และมีผลต่อความร่วมมือในการรักษาด้วย

(3) ตัวแปรด้านประชากร ตัวแปรด้านประชากร เช่น อายุ เพศ การศึกษา และสถานภาพสมรส จะมีผลต่อความร่วมมือในการรักษา

นอกจากนี้ยังพบว่าสิ่งที่มีอิทธิพลต่อการรับรู้ของบุคคลและพฤติกรรมที่สัมพันธ์กับสุขภาพ นอกเหนือจากตัวแปรดังที่กล่าวมาแล้วยังมีพบว่าสิ่งชักนำให้มีการปฏิบัติซึ่งเป็นสิ่งกระตุ้นหรือสิ่งชักนำให้บุคคลมีพฤติกรรมที่เหมาะสมกับสถานการณ์นั้น ๆ อาจเป็นสิ่งที่กระตุ้นมาจากภายใน เช่น การรับรู้สุขภาพของตนเอง หรือสิ่งกระตุ้นจากภายนอก เช่น ปฏิสัมพันธ์ระหว่างบุคคล สื่อสารมวลชนต่าง ๆ บุคลากรสุขภาพ เป็นต้น

Stergachis (1998) ได้ทำการศึกษาความไม่ร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย พบว่าไม่สามารถระบุได้ว่าเกิดจากปัจจัยใดเพียงอย่างเดียว แต่เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน สามารถจำแนกได้เป็น 3 ปัจจัยคือ

1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและโรค

(1) ผู้ป่วย เช่น ความจำ การขาดความเชื่อมั่นในประสิทธิภาพของยา การได้รับผลข้างเคียงจากยา ขาดความเข้าใจข้อมูลยา

(2) โรค เช่น การไม่ปรากฏอาการของโรคหรือมีอาการน้อยมาก ไม่ค่อยรับรู้ถึงความรุนแรงของโรค หรืออาการผิดปกติที่เป็นนานจนเกิดความเคยชิน

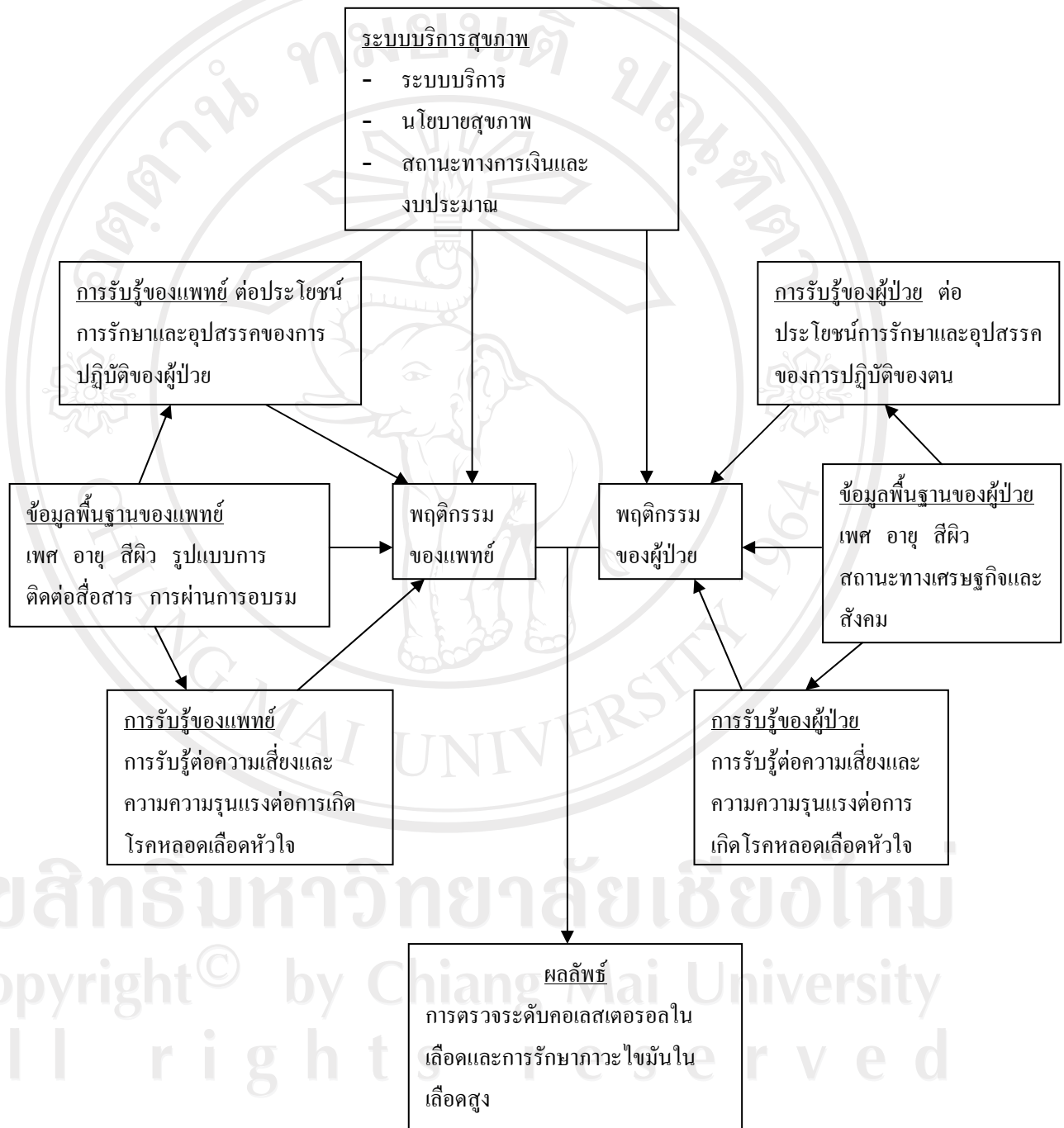
2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา เช่น ใช้ยาที่มีรายละเอียดการใช้ที่ก่อให้เกิดความยุ่งยากกับผู้ป่วย ใช้ยาหลายขนาน ยาที่มีผลข้างเคียงสูง ยาที่มีกลิ่นหรือรสชาติไม่ดี บรรจุภัณฑ์ที่ยากต่อการเปิดใช้ หรือยาที่ต้องใช้เป็นเวลานาน

3. ปัจจัยที่เกี่ยวกับระบบบริการสุขภาพ เช่น ยาราคาแพง ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแพทย์และเภสัชกรบ่อยครั้ง หรือไม่พึงพอใจต่อการบริการของบุคลากรทางการแพทย์

Kim และคณะ (2003) ได้ทบทวนเพื่ออธิบายอุบัติการณ์การคัดกรองและรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยงในระดับที่ต่ำเกินไป โดยใช้แบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพ สามารถสร้างแบบจำลองตามภาพประกอบที่ 2.2

จากแบบจำลองดังกล่าวสรุปได้ว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องใน 3 ด้าน คือ ผู้ป่วย แพทย์ และระบบบริการสุขภาพ ซึ่งมีผลต่อการตรวจระดับไขมันในเลือดและการรักษาผู้ป่วยหญิงที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

ภาพประกอบที่ 2.2 แบบจำลองแบบแผนความเชื่อด้านสุขภาพต่อการคัดกรองและรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในกลุ่มผู้หญิงที่มีความเสี่ยง



4. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Salzman (1995) ได้รายงานความร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ พบว่าอยู่ในช่วงร้อยละ 40-75 ความไม่ร่วมมือส่วนใหญ่เกิดจากการใช้ยาผิดวิธี ใช้มากเกินไปจนความจำเป็นลืมรับประทานยา และเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงขนาดยาและวิธีการใช้ยาของแพทย์

Mallion และคณะ (1997) พบว่าทั้งเพศและอายุไม่มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการรักษาในโรคความดันโลหิตสูง แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกิจกรรมมากในแต่ละวันผู้ป่วยอายุมีแนวโน้มจะลืมรับประทานยามากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความสามารถในการจำที่ลดลง

Park และคณะ (1992) ได้ศึกษาถึงความแตกต่างของความร่วมมือต่อการรักษาในแง่ของการใช้ยาโดยเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มคือกลุ่มสูงอายุที่อายุมาก (อายุเฉลี่ย 78 ปี) กับกลุ่มสูงอายุที่อายุน้อยกว่า (อายุเฉลี่ย 66 ปี) ที่มีการใช้ยาน้อยสองชนิดต่อวัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มสูงอายุที่อายุน้อยกว่ามีความร่วมมือต่อการรักษามากกว่ากลุ่มสูงอายุที่อายุมากอย่างชัดเจน

Shalansky และ Levy (2002) ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดต้องรับประทานเป็นเวลานาน (อายุเฉลี่ย 61 ปี) พบว่าการใช้ยาน้อยชนิดกว่าทำให้มีความร่วมมือต่อการรักษาต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ยาจำนวนมากกว่า ซึ่งเป็นสิ่งที่ตรงข้ามกับความคาดหมาย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่ใช้ยาจำนวนมากมีความรุนแรงของโรคมักกว่าอาจส่งผลให้มีแรงจูงใจในการใช้ยาให้ถูกต้องมากกว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า ซึ่งผลกระทบจากการใช้ยาไม่ถูกต้องมีน้อยกว่า ทำให้ผู้ป่วยไม่เห็นความสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ตระหนักว่าตนกำลังป่วยอยู่และมีการใช้ยามากชนิดมีแนวโน้มที่จะใส่ใจในการใช้ยาเพื่อรักษาสุขภาพมากกว่า (Billups et al, 2000)

Farmer และคณะ (1994) ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุเฉลี่ย 67 ปี) ที่ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม Calcium channel antagonists เป็นเวลานาน พบว่าผู้ป่วยเกือบร้อยละ 80 มีความร่วมมือต่อการรักษาดี และสรุปว่าอายุไม่ใช่ปัจจัยสำคัญ แต่สิ่งที่มีผลคือจำนวนชนิดของยาที่ต้องรับประทานแต่ละมื้อและระยะเวลาในการรักษา

Monane และคณะ (1994) ศึกษาความไม่ร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากที่สุด (อายุมากกว่า 85 ปี) เป็นกลุ่มที่มีความร่วมมือต่อการรักษามากที่สุด ซึ่งอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผู้ให้ข้อมูลการใช้ยาเป็นอย่างดี สะท้อนถึงการมีเกสซกรในหน่วยบริการปฐมภูมิที่สามารถดูแลการใช้ยาผู้ป่วยอย่างทั่วถึงทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือต่อการรักษาดี

Cline และคณะ (1999) ได้ศึกษาระดับของความไม่ร่วมมือในการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ ที่นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจล้มเหลว (Congestive Heart Failure) โดยให้ข้อมูลตามมาตรฐานครบถ้วน (เชื้อยา รูปแบบยา ขนาดยา มื้อที่ต้องรับประทานยา สรรพคุณ) เมื่อผู้ป่วยมีการมาติดตามการรักษาในครั้งต่อไปเภสัชกรจะเป็นผู้สัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อประเมินความเข้าใจ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จำข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ตนใช้ไม่ได้ จึงสรุปว่าการใช้ยาหลายขนานส่งผลให้ผู้ป่วยมีความไม่ร่วมมือมากขึ้นมากกว่าผลจากอายุที่มากขึ้น

Carney และคณะ (1995) ศึกษาผลต่อภาวะซึมเศร้าต่อความร่วมมือในการรักษา (ในแง่ของการใช้ยา) ของผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับความไม่ร่วมมือในการใช้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันโรค ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยสนใจเฉพาะยาที่ทำให้หายจากอาการซึมเศร้าเท่านั้นจึงปฏิเสธยาที่ใช้ป้องกันอาการของโรคหัวใจ

การศึกษาในผู้สูงอายุเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างพฤติกรรมการใช้ยากับความเชื่อในเรื่องไขมันในเลือดสูง (Monane et al, 1994) พบว่ามีปัจจัยที่สำคัญสามประการที่มีผลสำคัญต่อการทำนายความร่วมมือต่อการรักษา (ในแง่ของการใช้ยา) และระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยคือการทราบถึงผลกระทบของระดับไขมันในเลือดสูง อาการแสดงของผู้ป่วยและระยะเวลาในการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีความเชื่อมั่นมากกว่าระดับไขมันในเลือดสูงจะก่อให้เกิดผลต่อโรคหัวใจ และหลอดเลือดสมองจะมีความร่วมมือในการใช้ยาและมีการควบคุมระดับไขมันที่ดีกว่า

ในปี ค.ศ. 2002 Joshua และคณะ (2002) ได้ออกแบบการศึกษาแบบ Retrospective cohort study โดยทำการศึกษาการใช้ยา statin ระยะยาวในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปที่ใช้สิทธิการรักษา Medicaid และ Pharmaceutical Assistance to the Aged and Disabled (PAAD) ในรัฐ New Jersey USA คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เริ่มใช้ statin ในระหว่างเดือนมกราคม ค.ศ. 1990 ถึงเดือนธันวาคม ค.ศ. 1998 ได้ทั้งหมด 34,501 คน โดยเก็บข้อมูลการติดตามการรักษาของผู้ป่วยจากข้อมูลในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ผลการศึกษาพบว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการติดตามการรักษาลดลงอย่างเห็นได้ชัดตั้งแต่ 6 เดือนแรกของการรักษาและได้เสนอแนะว่าควรมีการทำ intervention ตั้งแต่ช่วงแรกของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะมีความร่วมมือในการรักษาต่ำ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้คือคนผิวดำและมีเศรษฐกิจทางสังคมไม่ดีรวมทั้งผู้ป่วยที่มี coronary heart disease events หลังจากรักษาด้วย statin แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการรักษากับผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ในปีเดียวกัน Cynthia และคณะ (2002) ได้ตีพิมพ์การศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุในประเทศแคนาดาโดย Cynthia ได้ทำการศึกษาประชากรผู้สูงอายุที่ใช้ยา statin ที่มีอายุตั้งแต่ 66 ปีขึ้นไปในรัฐ Ontario ซึ่งประมาณ 10% ของผู้สูงอายุทั้งหมดในรัฐนี้ได้รับยา statin คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาได้มากกว่า 100,000 คน ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Joshua คือผู้ป่วยสูงอายุทั้งที่มีและไม่มี acute coronary syndromes มีอัตราการติดตามการรักษาด้วยยา statin ในระดับต่ำ และได้ตั้งข้อสังเกตว่าในช่วงต้นของการรักษาผู้ป่วยอาจยังไม่เห็นผลจากการรักษาชัดเจนจึงตัดสินใจหยุดยาเอง นอกจากนี้ยังได้แนะนำว่าควรหากลยุทธ์ในการเพิ่มความร่วมมือในการรักษาด้วยยา statin ในผู้ป่วยสูงอายุโดยเฉพาะในขั้นตอนที่สำคัญที่สุดคือช่วงเริ่มต้นของการรักษา ซึ่งตรงกับข้อสรุปของการศึกษาที่ผ่านมาว่าการให้ intervention แก่ผู้ป่วยตั้งแต่แรกนั้นจะให้ผลลัพธ์ทางคลินิก (Muhlestein et al, 2001) และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ดีกว่า (Feeley et al, 1999)

Elizabeth และคณะ (2002) ได้ทำการศึกษาความร่วมมือในการรักษาด้วยยาสแตตินและการควบคุมระดับ LDL-cholesterol ในผู้ป่วยเบาหวานและไขมันในเลือดสูง โดยเก็บข้อมูลร้อยละของวันที่ผู้ป่วยได้รับยา พบว่าถ้าผู้ป่วยมีความครอบคลุมการใช้ยาร้อยละ 80 ขึ้นไป จะมีความน่าจะเป็นที่จะมีการควบคุมระดับ LDL-cholesterol ให้ได้ตามเป้าหมายสูง โดยมีค่าความสัมพันธ์ (Pearson correlation) เป็นไปในทางบวก ($r = 0.393$, $p < 0.001$)

NCEP ATP III ได้กล่าวถึงความสำคัญของการความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอเป็นตัวเลขที่บ่งชี้ถึงการปลอดจากโรคหัวใจโคโรนารีซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการประมาณค่าผลที่ได้จากการใช้ยาลดไขมัน นอกจากนี้ยังได้แนะนำว่าการร่วมดูแลผู้ป่วยแบบสหสาขาวิชาชีพจะช่วยขยายผลประสิทธิผลของแนวทางนี้ในกลุ่มประชากรอย่างแท้จริงทั้งในแบบการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) และการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention)

จากการทบทวนความรู้และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทำให้ได้ข้อสรุปมาสร้างกรอบแนวคิดของการศึกษาความร่วมมือในการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาสแตติน ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2.3

ภาพประกอบที่ 2.3 กรอบแนวคิดของการศึกษา

