

ยากลุ่ม Statin ในโรคหลอดเลือดสมอง Statin in Cerebrovascular Disease

พาวณี เมฆวิชัย, พบ.

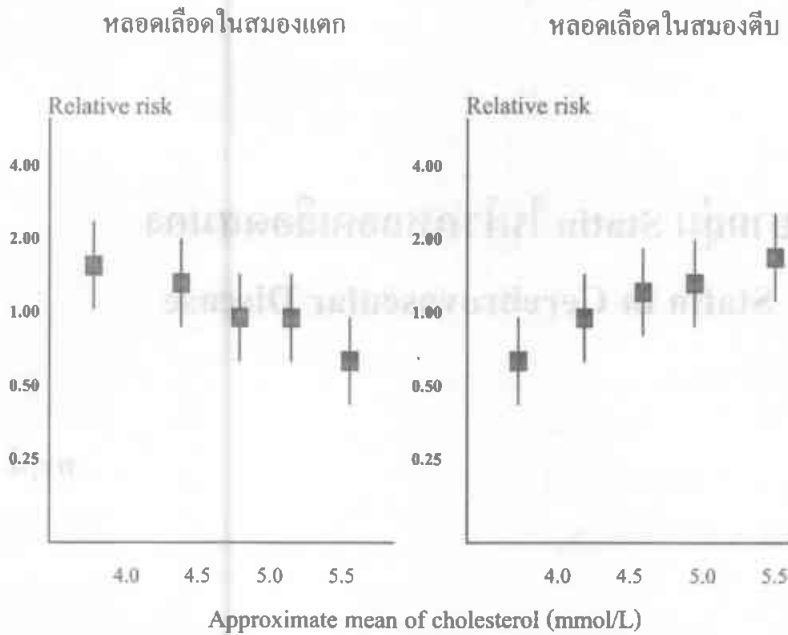
โรคหลอดเลือดสมอง จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อยที่สุดในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา⁽¹⁻³⁾ ดังนั้นหากสามารถป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้จะลดภาระงานและค่าใช้จ่ายลงได้อย่างมหาศาล ในปัจจุบันมีการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statin กันอย่างแพร่หลาย มีการศึกษาเกี่ยวกับยาในกลุ่มนี้มากมายในหลาย ๆ ด้านและการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดเชื่อว่าเป็นการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้

บทความฉบับนี้จะรวบรวมข้อมูลการศึกษาของยาในกลุ่มนี้ในด้านของโรคหลอดเลือดสมอง เพื่อความเข้าใจที่ถูกต้องในการใช้ยา

ระดับไขมันในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองหรือไม่

มีข้อมูลที่ยืนยันแน่นอนแล้วว่าระดับไขมันที่สูงนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁴⁾ แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์กันชัดเจนระหว่างระดับไขมันในเลือดกับโรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษาของ Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Project⁽⁵⁾ เป็นการรวบรวมข้อมูลจาก 11 การทดลอง พบว่าถ้ามีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดสมองตีบ แต่ถ้าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดลดลงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือด

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา



รูปที่ 1 การศึกษาของ Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Project ⁽⁵⁾

สมองแตก (รูปที่ 1) โดยการศึกษาเป็นเพียงการศึกษาเชิงสังเกตเท่านั้น จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนและไม่สามารถทำการศึกษาแบบสุ่มชนิคมิกกลุ่มควบคุมได้ เนื่องจากผิดต่อจริยธรรมในแง่โรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นในปัจจุบันจึงเป็นการศึกษาว่าการใช้ยาลดไขมันนั้นจะสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองได้หรือไม่

ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม Statin จะช่วยลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือไม่

ระยะแรกของการศึกษานั้นมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยที่การลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองนั้นเป็นผลพลอยได้

การศึกษา The West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS)⁽⁶⁾ ซึ่งเป็นการ

ใช้ pravastatin เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิพบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 11 เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.57$) ส่วนการศึกษา The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)⁽⁷⁾ เป็นการให้ simvastatin ในผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง และเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่แล้ว จำนวน 4,444 คน โดยเป็นการป้องกันในแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) พบว่าลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองได้ ร้อยละ 30 และมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาในการป้องกันแบบทุติยภูมิอีก คือ The Cholesterol and Recurrent Event Study (CARE)⁽⁸⁾ และ The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study (LIPIDS)⁽⁹⁾ ซึ่งใช้ pravastatin พบว่าลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือด

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาของยาในกลุ่ม statin ในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษา	จำนวน (คน)	การรักษา	%RR
4S ⁽⁷⁾	4,444	simvastatin	30*
CARE ⁽⁸⁾	4,159	pravastatin	31*
LIPIDS ⁽⁹⁾	9,014	pravastatin	19*
WOSCOPS ⁽⁵⁾	6,959	pravastatin	11

RR = relative risk reduction, * significant

สมองได้ร้อยละ 32 และร้อยละ 12 ตามลำดับ โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์เมื่อได้รับการรักษา (number needed to treat) ในเวลา 1 ปีเท่ากับ 555 คน ดังตารางที่ 1

จากการศึกษาทั้งหมดจึงสรุปได้ว่า การใช้ยาลดไขมันในกลุ่ม statin สามารถลดความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองได้ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ใช้ pravastatin และ simvastatin ในภาวะดังกล่าวเช่นกัน

ต่อมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับยาลดไขมันในโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้น โดยจากการศึกษา The Heart Protection Study (HPS)⁽¹⁰⁾ ซึ่งเป็นการใช้ simvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกในประชากรที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดมากกว่า 135 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองอย่างอื่นหรือเคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมอง, โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลายมาก่อน (ซึ่งเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ) พบว่าสามารถลดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดทั้งหมดได้ร้อยละ 4.4 ในกลุ่มรักษาและร้อยละ 6.0 ในกลุ่มยาหลอกโดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($2p < 0.001$) และยังสามารถลดโรคหลอดเลือดสมองได้ในทุกรูปแบบ (subtype) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($2p < 0.001$) โดยเฉพาะในหลอดเลือดสมองตีบ

ปี พ.ศ. 2546 ได้มีรายงานการศึกษา The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)⁽¹¹⁾ เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิโดยการให้ atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกในประชากร 10,305 คน ในอายุระหว่าง 40-79 ปี ซึ่งมีความดันโลหิตสูงร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงทางด้านโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ปัจจัยและมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดน้อยกว่า 205 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยติดตามคู่อัตรากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, โรคหลอดเลือดสมองทั้งแบบเสียชีวิตและไม่เสียชีวิต (fatal and nonfatal stroke) การศึกษานี้ต้องหยุดลงหลังจากเริ่มศึกษาได้ 3 ปี เนื่องจากพบมีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มยาหลอกอย่างชัดเจน ซึ่งสามารถลดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ร้อยละ 36 ($p = 0.005$) และลดโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 27 ($p = 0.005$) โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์เมื่อได้รับการรักษาเท่ากับ 143 คน ในปี พ.ศ. 2547 นี้จะมีผลการศึกษา The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level (SPARCL) ซึ่งเป็นการศึกษาในการป้องกันแบบทุติยภูมิ ของ atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein (LDL) ในเลือดระหว่าง 100-190 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาจึงอาจจะสรุปได้ว่า แม้ในประชากรที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วยการให้ statin (simvastatin หรือ atorvastatin) น่าจะสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในการป้องกันแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ

ผลของยาในกลุ่ม statin ในด้านอื่น ๆ

Statin สามารถลดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดง คาโรติด (carotid artery stenosis) ได้

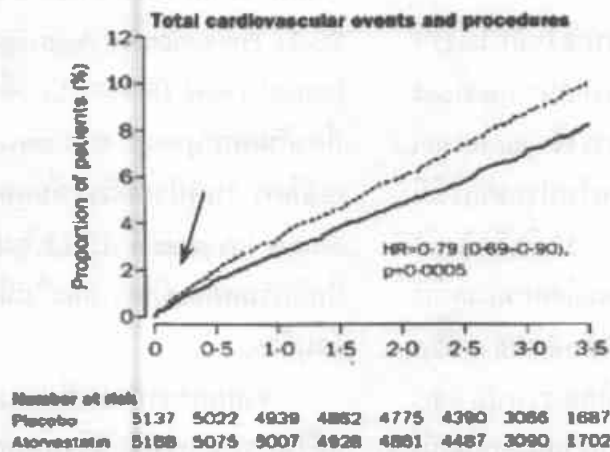
การศึกษาโดยใช้ pravastatin ใน The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study (LIPIDS)⁽⁹⁾ และ Pravastatin, Lipid and Atherosclerosis in the Carotid arteries (PLAC II)⁽¹²⁾ พบว่าหลังจากผ่านไป 4 ปี ความหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงคาโรติด ลดลง 0.048 มิลลิเมตร และร้อยละ 35 ตามลำดับและรวมถึงการใช้ lovastatin ใน Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS)⁽¹³⁾ ก็ลดลง 0.009 มิลลิเมตรต่อปีเช่นกัน

นอกจากนั้น การศึกษา Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP)⁽¹⁴⁾ ที่เป็นการเปรียบเทียบกันระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin พบว่าการใช้ atorvastatin จะมีความหนา

ของผนังลดลง 0.02 มิลลิเมตรต่อปี แต่ใน simvastatin พบว่ามีความหนาของผนังเพิ่มขึ้น

statin กับผลลดการอักเสบ

C-reactive protein (CRP) นั้นเป็นโปรตีนที่สร้างขึ้นจากตับในระยะแรกที่มีการอักเสบของร่างกายและพบว่าระดับ CRP นั้นมีความสัมพันธ์กับโรคของหลอดเลือด⁽¹⁵⁾ และน่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ ดังนั้นการลด CRP นั้นก็น่าจะลดอัตราการเกิดของโรคหลอดเลือดสมองได้ด้วย⁽¹⁸⁾ จากการศึกษาข้อย่อยใน CARE⁽¹⁹⁾ และ PRINCE⁽²⁰⁾ พบมีการลดลงของระดับ CRP ในเลือดหลังจากได้รับ pravastatin โดยไม่เกี่ยวข้องกันกับระดับ LDL ในเลือดที่ลดลง และใน ASCOT⁽¹¹⁾ พบว่าเส้นกราฟของกลุ่มรักษาและกลุ่มยาหลอกนั้น แยกห่างจากกันในเวลาที่ไม่ช้ามาก ก่อนที่จะเป็นผลจากการลดระดับไขมันได้ดังรูปที่ 2 ดังนั้น statin น่าจะมีฤทธิ์ลดภาวะการอักเสบได้ด้วย นอกเหนือจากการลดระดับไขมันในเลือด



รูปที่ 2 การศึกษา The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)⁽¹¹⁾

สรุป

การใช้ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบนั้น สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ ส่วนกรณีที่ยังไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบนั้น ยังไม่สามารถสรุปผลได้ พบเพียงแนวโน้มว่าจะลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังอาจลดความหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงคาโรติดและลดการอักเสบในร่างกายได้

เอกสารอ้างอิง

- ผลงานและสถิติ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา ประจำปีงบประมาณ 2544.
- ผลงานและสถิติ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา ประจำปีงบประมาณ 2545.
- ผลงานและสถิติ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมา ประจำปีงบประมาณ 2546.
- Expert panel on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- Blood pressure, Cholesterol, and Stroke in Eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet* 1998; 352: 1801-7.
- The West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with Pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Event (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study (LIPIDS). *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- The Heart Protection Study Collaborative Group: a randomized placebo-controlled trial (HPS). *Lancet* 2002; 360: 7-22 .
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Crouse JR 3rd, Byington RP, Band MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, et al. Pravastatin, Lipid and Atherosclerosis in the Carotid arteries(PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
- Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
- Muir KW, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 981-5.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring SE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Ridker PM, Cushman M, Stempfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*

1997; 336: 973-9.

18. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM. The Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary event. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-65.

19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Event (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.

20. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.

19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Event (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.

20. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.