

## ผลลัพธ์การรักษาและแบบแผนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอส

### Treatment Outcome and Regimens of Lipid-Lowering Drugs among HIV-Infected Patients Receiving Protease Inhibitors

กฤษฎา บุญทศ, ภ.ม.<sup>1</sup>, วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, พ.บ.<sup>2</sup>, อิติมา เพ็งสุภาพ, วท.ด.<sup>1</sup>,  
ชานุกิจ พุฒิเลอพงค์, ภ.ด.<sup>1\*</sup>

Krisda Boonthos, M.Sc.<sup>1</sup>, Weerawat Manosuthi, M.D.<sup>2</sup>, Thitima Pengsuparp, Ph.D. (Pharmacognosy)<sup>1</sup>,  
Chankit Puttilerpong, Ph.D. (Pharmaceutical Care)<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

<sup>2</sup>แผนกอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข อ.เมือง จ.นนทบุรี 10110 ประเทศไทย

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

<sup>2</sup>Department of Medicine, Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Mueang, Nonthaburi 11000, Thailand.

\*E-mail: Chankit.P@chula.ac.th

Songkla Med J 2016;34(5):247-257

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช และทุนสนับสนุนโครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ ประจำปีงบประมาณ 2558 คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รับต้นฉบับวันที่ 3 พฤษภาคม 2559 รับลงตีพิมพ์วันที่ 24 มิถุนายน 2559

**บทคัดย่อ:**

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาผลลัพธ์การรักษาและแบบแผนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาเอนไซม์โปรตีเอส

**วัสดุและวิธีการ:** การศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาเอนไซม์โปรตีเอสและยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมด้วย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 ณ สถาบันบำราศนราดูร

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 121 ราย อายุเฉลี่ย  $46.7 \pm 8.9$  ปี มีการใช้ยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว ร้อยละ 62.8 โดยแบบแผนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดที่พบมากที่สุด คือ ยา atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน ร้อยละ 20.7 รองลงมาคือ ยา atorvastatin ร่วมกับ fenofibrate ร้อยละ 16.5 หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 1 ปี พบว่า ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ 621.6 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด  $\leq 20$  ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 98.3 แต่ผู้ป่วย 86 ราย (ร้อยละ 71.1) มีภาวะไขมันในเลือดสูงผิดปกติ โดยมีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol และ triglycerides เท่ากับ 230.5, 150.0, 52.6 และ 283.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับและไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษา

**สรุป:** ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ยาเอนไซม์โปรตีเอสและได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี มีผลการรักษาในการควบคุมเชื้อไวรัสเอชไอวีได้ดี แต่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยให้บรรลุเป้าหมายการรักษาได้

**คำสำคัญ:** ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ, ยาเอนไซม์โปรตีเอส, ยาลดระดับไขมันในเลือด, เอชไอวี

**Abstract:**

**Objective:** To determine treatment outcome and regimens among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving protease inhibitors treated with lipid-lowering drugs.

**Material and Method:** This retrospective, descriptive study was conducted in HIV-infected outpatients who were receiving protease inhibitors treated with lipid-lowering drugs at Bamrasnaradura Infectious Disease Institute during January 1<sup>st</sup>, 2014 to December 31<sup>st</sup>, 2014.

**Results:** Of 121 patients identified, the mean age was  $46.7 \pm 8.9$  years. Sixty-two point eight percent received statins alone of which the most commonly prescribed regimens were atorvastatin 20 mg/day (20.7%) and atorvastatin-fenofibrate combination (16.5%). One year after treatment, the patients' mean CD4<sup>+</sup> count was 621.6 cell/mm<sup>3</sup> and about 98.3% of patients had HIV-1 viral load  $\leq 20$  copies/mL. However, the eighty-six of patients (71.1%) still had dyslipidemia; the mean values for total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides were 230.5, 150.0, 52.6 and 283.3 mg/dL, respectively. There were no reported adverse drug events.

**Conclusion:** HIV-infected patients receiving protease inhibitors treated with lipid-lowering drugs had virologically suppressed outcomes for at least 1 year but these regimens could not improve lipid values to achieve the therapeutic targets in the treatment of dyslipidemia.

**Keywords:** Dyslipidemia, HIV, lipid lowering drugs, protease inhibitors

## บทนำ

ปัจจุบันการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ด้วยสูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงอย่างน้อยสามชนิดร่วมกัน (highly active antiretroviral therapy) อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ มีประสิทธิผลในการลดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดและเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ได้ดีกว่าการใช้ยาต้านไวรัสเพียงชนิดเดียวหรือสองชนิดร่วมกัน<sup>1-3</sup> ทำให้อัตราความเจ็บป่วยและเสียชีวิตของผู้ป่วยลดลงอย่างมาก แต่ยังมีรายงานอัตราการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีสูงกว่าคนปกติ โดยมีสาเหตุอันดับต้นๆ มาจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases)<sup>4,5</sup> ข้อมูลจากการศึกษาหลายฉบับ พบว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitors; PIs) มีผลข้างเคียงต่อระบบเมแทบอลิซึมของร่างกายที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>6-11</sup> ดังนั้นการควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้<sup>12-14</sup> ยาลดระดับไขมันในเลือดที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง คือ ยายับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase inhibitors) หรือยากลุ่มสแตติน (statins) และยากลุ่มไฟเบรต (fibrates หรือ fibric acids) แต่มีข้อจำกัดเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านไวรัส เนื่องจากยากลุ่ม statins จะเกิดอันตรกิริยา (interaction) กับยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>15</sup> โดยมีผลทำให้ระดับยากลุ่ม statins เพิ่มสูงขึ้น และอาจทำให้เกิดภาวะพิษจากยากลุ่ม statins<sup>16</sup> ซึ่งอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา มากขึ้น หรืออาจทำให้ผู้ป่วยมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้<sup>17,18</sup> ในทางตรงกันข้าม หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาหรือไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ ก็จะไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาวได้

เนื่องด้วยนโยบายบัญญัติยาหลักแห่งชาติ ประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559<sup>19</sup> กำหนดให้มียากลุ่ม statins เพียง 2 ชนิด อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ simvastatin และ atorvastatin (เฉพาะขนาด 40 มิลลิกรัม) ส่งผลทำให้ทางเลือกในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยากลุ่ม statins ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ลดลง และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสมากขึ้นตามไปด้วย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์การรักษาและแบบแผนการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส

## วัสดุและวิธีการ

การศึกษาวินิจฉัยเชิงพรรณนา โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกัน ณ สถาบันบำราศนราดูร ระหว่างวันที่ 1 มกราคม - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย ได้แก่ (1) ผู้ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี (2) มีภาวะไขมันในเลือดสูงตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP/ATP III) ได้แก่ ค่า total cholesterol มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่า low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) มากกว่า 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่า triglycerides มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (3) ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดต่อเนื่องอย่างน้อยนาน 1 ปี (4) มีข้อมูลผลตรวจระดับไขมันในเลือดย้อนหลังอย่างน้อย 1 ปี (5) มีข้อมูลผลตรวจการทำงานของตับและไตเป็นปกติ และมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออก ได้แก่ (1) ผู้ป่วยที่เป็นหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (2) ผู้ป่วยที่ถูกส่งต่อเพื่อไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น (3) ผู้ป่วยที่มีประวัติขาดการรักษาอย่างต่อเนื่องตามนัดมากกว่า 1 เดือน โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย และโรคร่วม ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการรักษา ได้แก่ ชนิดของยาต้านไวรัส ชนิดของยาลดระดับไขมันในเลือด ส่วนที่ 3 ข้อมูลผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือด ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด ผลตรวจระดับไขมันในเลือด (ได้แก่ total cholesterol, LDL-C, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) และ triglycerides) และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยา ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ภาวะ

ดับอักเสบ และภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว เป็นต้น โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาอนุมัติโครงการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย สถาบันบำราศนราดูร (เลขที่โครงการวิจัย S003h/57)

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและแบบแผนการรักษา แสดงในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เปรียบเทียบข้อมูลผลการรักษา และอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างก่อนและ 1 ปี หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดและยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอส วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Student's t-test หรือ Mann-Whitney u-test และ chi-square test หรือ Fisher's exact test โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows) Version 22 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย จำนวนทั้งหมด 121 ราย เป็นเพศชาย 67 ราย (ร้อยละ 55.4) มีอายุเฉลี่ย  $46.7 \pm 8.9$  ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $61.3 \pm 11.7$  กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $23.1 \pm 3.9$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร เมื่อพิจารณาข้อมูลโรคประจำตัวของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย 12 ราย (ร้อยละ 9.9) สำหรับข้อมูลชนิดของยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอสที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ คือ ยา lopinavir/ritonavir (LPV/r) 96 ราย (ร้อยละ 79.3) ส่วนข้อมูลการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง เมื่อจำแนกตามชนิดของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว 76 ราย (ร้อยละ 62.8) โดยแบบแผนการใช้ยาที่พบมากที่สุด ได้แก่ ยา atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน 25 ราย (ร้อยละ 20.7) รองลงมาคือ ยา atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน 16 ราย (ร้อยละ 13.2) ส่วนกลุ่มที่สองได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ร่วมกับยากกลุ่ม fibrates 45 ราย (ร้อยละ 37.2) โดยแบบแผนการใช้ยาที่พบมากที่สุด ได้แก่ ยา atorvastatin ร่วมกับยา fenofibrate 20 ราย (ร้อยละ 16.5) รองลงมาคือ ยา atorvastatin ร่วมกับยา

gemfibrozil 15 ราย (ร้อยละ 12.4) สำหรับข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ (CD4+ cell count) เท่ากับ 610.6 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และส่วนใหญ่มีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV viral load) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร 119 ราย (ร้อยละ 98.3) ส่วนค่าผลตรวจระดับไขมันในเลือด พบว่า ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol, LDL-C, HDL-C และ triglycerides เท่ากับ 241.5, 159.9, 50.3 และ 264.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติ ตามเกณฑ์การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ NCEP/ATP III (ตารางที่ 1)

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วย ยาลดระดับไขมันในเลือดและยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอสที่ 1 ปี พบว่าประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอสต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยมีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร 119 ราย (ร้อยละ 98.3) และมีค่าเฉลี่ยของระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย เท่ากับ 621.6 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังการรักษา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยมีค่า total cholesterol ลดลง จาก 241.5 เป็น 230.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $p\text{-value} = 0.008$ ) และค่า LDL-C ลดลงจาก 159.9 เป็น 150.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $p\text{-value} = 0.011$ ) ส่วนค่า HDL-C เพิ่มขึ้นจาก 50.3 เป็น 52.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $p\text{-value} = 0.022$ ) และค่า triglycerides เพิ่มขึ้นจาก 264.2 เป็น 283.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ( $p\text{-value} = 0.19$ ) อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดทุกค่าของผู้ป่วย ยกเว้น HDL-C หลังการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ที่ผิดปกติ (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยังไม่พบรายงานผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างที่ใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอส

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลค่าเฉลี่ยของระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอนไซม์โปรตีเอส พบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของระดับ total cholesterol, LDL-C และ triglycerides ที่ผิดปกติ เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงของ NCEP/ATP III ตลอดช่วงระยะเวลา 1 ปี แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมด้วย (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา (n=121)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
<b>เพศ</b>	
ชาย	67 (55.4)
หญิง	54 (44.6)
<b>สิทธิการรักษา</b>	
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า ประกันสังคม (โครงการ National AIDS Program)	104 (86.0)
ข้าราชการ	17 (14.0)
<b>โรคประจำตัวร่วมอื่น ๆ</b>	
ไม่มีโรคประจำตัวร่วม	109 (90.1)
โรคความดันโลหิตสูง	12 (9.9)
<b>ชนิดของยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ได้รับ</b>	
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	96 (79.3)
Atazanavir + ritonavir (ATV + RTV)	18 (14.9)
Darunavir + ritonavir (DRV + RTV)	7 (5.8)
<b>ชนิดของยาลดระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ</b>	
ยากลุ่ม statins ชนิดเดี่ยว	76 (62.8)
Atorvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน	25 (20.7)
Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน	16 (13.2)
Atorvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน	14 (11.6)
Rosuvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน	13 (10.7)
Rosuvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน	2 (1.7)
Simvastatin 10 มิลลิกรัมต่อวัน	4 (3.3)
Atorvastatin 80 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (0.8)
Rosuvastatin 5 มิลลิกรัมต่อวัน	1 (0.8)
ยากลุ่ม statins + ยากลุ่ม fibrates	45 (37.2)
Statins + fenofibrate	28 (23.1)
Atorvastatin + fenofibrate	20 (16.5)
Rosuvastatin + fenofibrate	6 (4.9)
Simvastatin + fenofibrate	2 (1.7)
Statins + gemfibrozil	17 (14.1)
Atorvastatin + gemfibrozil	15 (12.4)
Rosuvastatin + gemfibrozil	2 (1.7)
<b>ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV viral load; ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร)</b>	
>20	2 (1.7)
≤20	119 (98.3)

## ตารางที่ 1 (ต่อ)

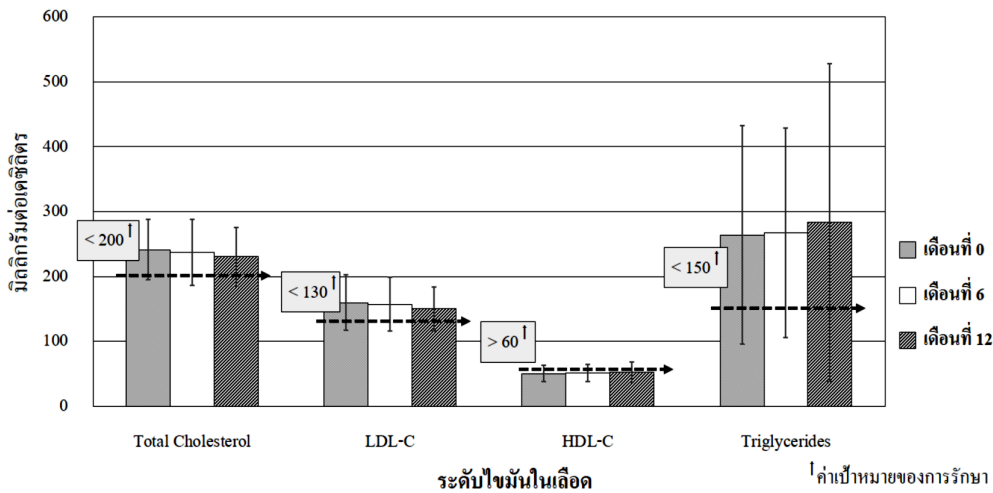
	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
อายุ (ปี)	46.7±8.9
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	61.3±11.7
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	23.1±3.9
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ (CD4 <sup>+</sup> cell count; เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)	610.6±246.0
ระดับไขมันในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	
Total cholesterol	241.5±46.7
LDL-C	159.9±42.5
HDL-C	50.3±12.8
Triglycerides	264.2±168.3

## ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในช่วงระยะเวลา 1 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วย statins ร่วมกับ PIs

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวน (ร้อยละ)		P-value
	ก่อนการรักษา	หลังรักษา 1 ปี	
ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV viral load; ก๊อปปี้ต่อมิลลิเมตร)			
>20	119 (98.3)	119 (98.3)	1.000
≤20	2 (1.7)	2 (1.7)	
	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		P-value
	ก่อนการรักษา	หลังรักษา 1 ปี	
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ (CD4 <sup>+</sup> cell count; เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)	610.6±246.0	621.6±242.8	0.120
ระดับไขมันในเลือด (มก.ต่อดล.)			
Total cholesterol	241.5±46.7	230.5±45.1	0.008*
LDL-C	159.9±42.5	150.0±33.5	0.011*
HDL-C	50.3±12.8	52.6±15.3	0.022*
Triglycerides	264.2±168.3	283.3±244.9	0.190

\*p-value&lt;0.05

ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือด



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดยังเอนไซม์โปรตีเอสที่ 6 เดือน และ 12 เดือน

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลระดับไขมันในเลือดหลังการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดและยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสที่ 1 ปี จำแนกผู้ป่วยตามระดับไขมันชนิด LDL-C ที่บรรลุเป้าหมายการรักษาระดับไขมันในเลือดสูงตามแนวทางของ NCEP/ATP III (มีค่า LDL-C น้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) พบว่าค่า total cholesterol และ LDL-C มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันชนิด LDL-C ได้ตามเป้าหมาย จำนวน 86 ราย (ร้อยละ 71.1) มีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol, LDL-C และ triglycerides ที่สูงกว่าเป้าหมาย และมีค่าเฉลี่ยของ HDL-C ที่ต่ำกว่าค่าเป้าหมาย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับไขมันชนิด LDL-C ได้ตามเป้าหมาย มีจำนวน 35 ราย (ร้อยละ 28.9) และสามารถควบคุมระดับ total cholesterol และ LDL-C ได้ตามเป้าหมายการรักษา (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสจะมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดทั้งจากยาในกลุ่ม statins เพียงชนิดเดียวหรือยาในกลุ่ม statins ร่วมกับ fibrates โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม statins เพียงชนิดเดียวในการรักษาได้รับยา atorvastatin สูงสุด (ร้อยละ 46.3) รองลงมาคือ rosuvastatin (ร้อยละ 13.2) และ simvastatin (ร้อยละ 3.3) ซึ่งมีความสอดคล้องใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นหลังของ Singh และคณะ<sup>20</sup> ในคลินิกเอชไอวีขนาดใหญ่ 2 แห่งในผู้ป่วย 700 ราย พบว่ามีการใช้ยาในกลุ่ม statins ได้แก่ ยา atorvastatin (ร้อยละ 44.3), pravastatin (ร้อยละ 40.0) และ rosuvastatin (ร้อยละ 13.6) ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องจากแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส และมีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วยของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย ได้กำหนดข้อห้ามใช้ยา simvastatin และ lovastatin สำหรับการรักษาระดับไขมันในเลือดสูง เนื่องจากถ้าใช้ยาดังกล่าวร่วมกันจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ทำให้ระดับยา simvastatin และ lovastatin เพิ่มสูงขึ้น จนเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาในกลุ่ม statins ซึ่งมีอันตรายถึงแก่ชีวิต

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบผลตรวจระดับไขมันในเลือดหลังรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสที่ 1 ปี ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถควบคุมและไม่สามารถควบคุมระดับไขมันชนิด LDL-C ได้ตามเป้าหมาย

ผลตรวจระดับไขมันในเลือด	ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)		P-value
	กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C>130 (n=86)	กลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า LDL-C≤130 (n=35)	
Total cholesterol	243.4±34.5	198.6±53.4	0.001*
LDL-C	165.4±25.5	112.4±16.8	0.001*
HDL-C	53.4±15.2	53.1±15.8	0.418
Triglycerides	264.5±125.7	329.5±411.3	0.183

\*p-value<0.05

ได้ ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin ในขนาดต่ำเป็นหลัก แต่ในการศึกษานี้ยังพบผู้ป่วย 4 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ทั้งนี้เนื่องจากบริบทของประเทศ ไทยมีนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติและกำหนดให้ผู้ป่วยที่มีสิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้าใช้ยาตามกรอบบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นหลัก หากใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติผู้ป่วยจะต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยตนเอง ดังนั้นก่อนที่จะมีการประกาศใช้บัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2556<sup>19</sup> จะมีเฉพาะยา simvastatin เพียงชนิดเดียวเท่านั้นที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ส่วนยา atorvastatin ยังคงเป็นยานอกบัญชียาหลักและมีราคาแพง จนกระทั่งมีการประกาศใช้บัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2556 จึงมีการกำหนดรายการยาในกลุ่ม statins เพิ่มเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ยา simvastatin และ atorvastatin (เฉพาะขนาด 40 มิลลิกรัม) เท่านั้น ด้วยเหตุนี้จึงทำให้เกิดข้อจำกัดของทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส และมีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย ทำให้มีผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ร่วมกับยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้ร่วมกับยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากขนาดยา simvastatin ที่ใช้ในการรักษานี้เป็นขนาดยาที่ต่ำมาก คือ 10 มิลลิกรัม

ต่อวัน จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้น้อย ผู้ป่วยจึงสามารถทนต่อยาได้ดี ประกอบกับข้อจำกัดในการเข้าถึงยาตามสิทธิการรักษา แพทย์จึงไม่ได้ปรับเปลี่ยนยาให้แก่ผู้ป่วย จึงทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย simvastatin อย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันแม้จะมีรายงานหลายการศึกษาที่ระบุว่า ยา rosuvastatin ให้ประสิทธิผลในการลดระดับไขมันชนิด LDL-C ได้มากกว่ายาในกลุ่ม statins ชนิดอื่น<sup>20-22</sup> หรือแนะนำให้ใช้ยา fluvastatin, pravastatin และ pitavastatin ซึ่งมีความปลอดภัยมากกว่าเมื่อจำเป็นต้องใช้ร่วมกับยาขับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส<sup>1, 2, 12</sup> แต่ด้วยข้อจำกัดในการรักษาตามสิทธิการรักษาของผู้ป่วยและนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2559 ทำให้มีข้อจำกัดของการใช้ยา rosuvastatin, fluvastatin, pravastatin และ pitavastatin ในการรักษา ประกอบกับราคายาที่ค่อนข้างสูง นอกจากนี้ในสถาบันที่ทำงานวิจัยนี้ มียาในกลุ่ม statins เพียง 3 ชนิดเท่านั้น ได้แก่ ยา simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin จึงไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับการรักษาด้วยยา pravastatin, fluvastatin หรือ pitavastatin

จากการศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยระดับไขมัน total cholesterol และ LDL-C มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ triglycerides กลับเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเหตุผล 2 ประการ คือ ประการแรก ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70.0 ในการศึกษานี้ได้รับ



การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว ซึ่งโดยคุณสมบัติของยากลุ่ม statins นั้นไม่ได้มีบทบาทหลักในการลดระดับ triglyceride มากนัก และประการที่สองผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 79.3 ในการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วยยา LPV/r ซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัดต่อการเพิ่มระดับ triglycerides ในเลือด จึงอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ยังคงมีระดับ triglycerides สูงและยังไม่สามารถควบคุมระดับ triglycerides ให้อยู่ในระดับเป้าหมายการรักษาได้

สำหรับผู้ป่วยที่มีการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ fibrates ทุกราย สามารถทนต่อยาได้ดีและไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น<sup>23-25</sup> ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากขนาดยากลุ่ม statins ที่ใช้ร่วมด้วยมีขนาดยาที่ต่ำ และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อย ประกอบกับการศึกษาย้อนหลังในระยะเวลาที่สั้น จึงไม่สามารถสรุปผลการรักษาในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม statins ร่วมกับ fibrates ในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสโปรตีเอสได้อย่างชัดเจน

สำหรับผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโปรตีเอส ร่วมกับยากลุ่ม statins ในเลือดในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทั้งในด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาบรรลุเป้าหมายของการรักษา และไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยา แสดงให้เห็นว่าการใช้ยากลุ่ม statins ในเลือดไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหลายฉบับในต่างประเทศ<sup>26-30</sup> ในทางตรงกันข้าม ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันในเลือดพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงได้ แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียวหรือยากลุ่ม statins ร่วมกับ fibrates หรือเมื่อพิจารณาตามความสามารถในการควบคุมระดับไขมันชนิด LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมาย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ 86 ราย (ร้อยละ 71.1) มีค่าเฉลี่ยของ total cholesterol, LDL-C และ triglycerides ที่ผิดปกติ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่จะนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ทั้งนี้เนื่องมาจากอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว

ของยาต้านไวรัสโปรตีเอส ซึ่งผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ ความกังวลในเรื่องความปลอดภัยของอันตรกิริยาที่รุนแรงระหว่างยากลุ่ม statins และยาต้านไวรัสโปรตีเอส จึงต้องเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม statins และยาต้านไวรัสโปรตีเอส ด้วยขนาดยาที่ต่ำที่สุดก่อน ประกอบกับข้อจำกัดของนโยบายบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2556 ทำให้ผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการเลือกใช้ยากลุ่ม statins ในเลือด รวมทั้งการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็นยากลุ่มอื่น

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ มีกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย และเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เพื่อประเมินผลการรักษาในระยะเวลาที่สั้น ทำให้ไม่สามารถสรุปผลการรักษาในระยะยาวได้ อีกทั้งมีปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่อระดับไขมันในเลือดที่ไม่สามารถควบคุมได้ เช่น พฤติกรรมการบริโภค และการออกกำลังกาย ประกอบกับไม่มีการบันทึกข้อมูลความสม่ำเสมอและต่อเนื่องในการรับประทานยาต้านไวรัสและยากลุ่ม statins ในเลือด ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีข้อมูลหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจนเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวของยาต้านไวรัสโปรตีเอส และข้อจำกัดของการพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่ม statins ในเลือดสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจะส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น ผู้วิจัยจึงเสนอให้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับทางเลือกหรือแนวทางการรักษาใหม่ๆ ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโปรตีเอส เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดในการรักษา สามารถลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในอนาคต ซึ่งในปัจจุบันเริ่มมียากลุ่ม statins ในเลือดกลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่ยากลุ่ม statins (non-statin drugs) เช่น ยา ezetimibe ที่มีข้อดีคือ มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือด โดยไม่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสโปรตีเอส<sup>31,32</sup> และสามารถใช้อย่างปลอดภัยเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins หรือ fibrates<sup>33-36</sup> ทั้งนี้ควรมีการติดตามวัดความสม่ำเสมอและต่อเนื่องในการรับประทานยาต้านไวรัสและยากลุ่ม statins ในเลือดที่ใช้ร่วมกัน เพื่อนำมาใช้ประเมินผลการรักษาและความปลอดภัยในระยะยาว

## สรุป

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดอย่างน้อย 1 ปี มีประสิทธิผลที่ดีในการยับยั้งเชื้อไวรัสและมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีสี่ที่เพิ่มสูงขึ้นอยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษา โดยไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ร่วมกัน แต่ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์เป้าหมายของการรักษาที่กำหนด ดังนั้นควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและได้รับยายับยั้งเอนไซม์โปรตีเอสที่มีประสิทธิผลและความปลอดภัยสูงสุดต่อไป เพื่อจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่งานประสานงานวิจัย และเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียน สถาบันบำราศนราดูร ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ตลอดจนจนได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก “ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย” บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช และทุนวิจัยทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประจำปีงบประมาณ 2558

## เอกสารอ้างอิง

- Manosuthi W, Ongwadee S, Bhakeecheep S, et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2014, Thailand. *AIDS Res Ther* 2015; 12: 12.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [monograph on the Internet]. Maryland: Department of Health and Human Services; 2015 [cited 25 Jan 2016]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Erb P, Battegay M, Zimmerli W, et al. Effect of antiretroviral therapy on viral load, CD4 cell count, and progression to acquired immunodeficiency syndrome in a community human immunodeficiency virus-infected cohort. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1134 – 40.
- Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006; 145: 397–406.
- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs); fact sheet [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [cited 2016 Jan 18]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Fellay J, Ledergerber B, Bernasconi E, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001; 358: 1322 – 7.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002; 360: 1747 – 8.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179 – 93.
- Hiransuthikul N, Hiransuthikul P, Kanasook Y. Lipid profiles of Thai adult HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007; 38: 69 – 77.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D: A: D) study. *J Infect Dis* 2010; 201: 318 – 30.
- Group DS. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 2007: 1723 – 35.
- Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 613 – 27.
- Expert Panel on Detection E. 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.

14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720 – 32.
15. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569 – 77.
16. Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, et al. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111 – 2.
17. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 3445 – 50.
18. Penzak SR, Chuck SK. Risk-benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert opinion on drug safety* 2002; 1: 5 – 17.
19. The National List of Essential Medicines (NLEM) [monograph on the Internet]. Bangkok: The Ministry of Public Health [cited 2015 Nov 25]. Available from: [http://www.nlem.in.th/sites/default/files/attachments/essential\\_book\\_56.pdf](http://www.nlem.in.th/sites/default/files/attachments/essential_book_56.pdf)
20. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, et al. Comparative effectiveness and toxicity of statins among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 387–95.
21. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* 2008; 6: 572 – 8.
22. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010; 24: 77 – 83.
23. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003; 17: 851 – 9.
24. Visnegarwala F, Maldonado M, Sajja P, et al. Lipid lowering effects of statins and fibrates in the management of HIV dyslipidemias associated with antiretroviral therapy in HIV clinical practice. *J Infect* 2004; 49: 283 – 90.
25. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, et al. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21: 757 – 67.
26. Sklar PA, Masur H, Grubb JR, et al. Pravastatin does not have a consistent antiviral effect in chronically HIV-infected individuals on antiretroviral therapy. *AIDS* 2005; 19: 1109 – 11.
27. Moncunill G, Negredo E, Bosch L, et al. Evaluation of the anti-HIV activity of statins. *AIDS* 2005; 19: 1697 – 700.
28. Negredo E, Clotet B, Puig J, et al. The effect of atorvastatin treatment on HIV-1-infected patients interrupting antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20: 619 – 21.
29. Ganesan A, Crum-Cianflone N, Higgins J, et al. High dose atorvastatin decreases cellular markers of immune activation without affecting HIV-1 RNA levels: results of a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Infect Dis* 2011; 203: 756 – 64.
30. Calza L, Vanino E, Salvadori C, et al. Tenofovir/emtricitabine/efavirenz plus rosuvastatin decrease serum levels of inflammatory markers more than antiretroviral drugs alone in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2014; 15: 1 – 13.
31. Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther* 2003; 25: 2352 – 87.
32. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas A, et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 467 – 94.
33. Negredo E, Molto J, Puig J, et al. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006; 20: 2159 – 64.
34. Chastain LM, Bain AM, Edwards KL, et al. A retrospective study of the lipid-lowering efficacy and safety of ezetimibe added to hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase therapy in HIV-infected patients with hyperlipidemia. *J Clin Lipidol* 2007; 1: 634 – 9.
35. Van Den Berg-Wolf M, Klibanov OM, Gaughan JP, et al. Ezetimibe combined with low-dose statin effectively lowers LDL in protease inhibitor treated patients. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 483 – 8.
36. Chow D, Chen H, Glesby MJ, et al. Short-term ezetimibe is well tolerated and effective in combination with statin therapy to treat elevated LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2009; 23: 2133.