

อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin (statin-associated muscle symptoms: SAM)

สิรินุช พละภิญโญ

บทนำ

ยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือ HMG-CoA reductase inhibitors นำมาใช้ลดไขมันในเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีประโยชน์เพื่อรักษาและป้องกันภาวะหัวใจหลอดเลือดผิดปกติ ยาลดไขมันกลุ่ม statin สามารถลดอัตราการเกิดความพิการและเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคหัวใจหลอดเลือดได้ โดยมีประสิทธิภาพลด low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และ pleiotropic effects เป็นกลไกหลักในการทำให้เกิด plaque stabilization นอกจากนี้ยาลดไขมันกลุ่ม statin สามารถลด triglyceride (TG) ในเลือดได้ร้อยละ 30-50 และมีผลเพิ่ม high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ได้ร้อยละ 5-10⁽¹⁾ แม้ว่ายาลดไขมันกลุ่ม statin จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยดี แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งหยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกล้ามเนื้อซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อย มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกล้ามเนื้อมากถึงร้อยละ 10-15 ในการศึกษาเชิงสังเกต (observational study)^(1, 2) แต่ในปีพ.ศ. 2557 มีการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกล้ามเนื้อระดับปานกลาง เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อโดยไม่มีการทำลายของกล้ามเนื้อ มักไม่พบความผิดปกติของระดับ creatine kinase (CK) เรียกว่า ภาวะปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) หรือเริ่มพบการทำลายของกล้ามเนื้อ พบค่า CK สูงกว่า 10 เท่าของค่าปกติ เรียกว่า ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myopathy) ในผู้ที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก⁽³⁾ ซึ่งหากไม่หยุดใช้ยา อาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เรียกว่า rhabdomyolysis ผู้ป่วยมักมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อรุนแรง กล้ามเนื้อถูกทำลายเซลล์กล้ามเนื้อตาย (muscle necrosis) หรือมีภาวะ myoglobinuria ร่วมกับมีระดับ creatinine kinase สูงขึ้นมากถึง 40 เท่า รายงานการเกิดประมาณ 1-3/10,000 ผู้ป่วยต่อปี (treated persons-year)⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกล้ามเนื้อเป็นสาเหตุหลักในการหยุดใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือความไม่ร่วมมือในการใช้ยา⁽⁵⁾ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการทุเลาลงและกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยา แต่มีผู้ป่วยบางรายที่อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อรุนแรงขึ้นแม้จะหยุดยาไปแล้ว สันนิษฐานว่าเกิด autoimmune myopathy วินิจฉัยโดยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) พบ muscle necrosis และ autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน^(6, 7) บทความนี้ทบทวนระบาดวิทยา กลไกการเกิดและการจำแนกอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin

อาการและอาการแสดง

อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin มีหลายรูปแบบ แม้ว่ายังไม่ มีแนวทางเวชปฏิบัตินิยามอาการของภาวะดังกล่าวอย่างชัดเจน⁽⁸⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการปวด กล้ามเนื้อ (muscle pain or aching or myalgia) อ่อน (weakness) ร่วมกับมีอาการคล้ายกับอาการของโรค หวัด (flu-like symptoms) อาการตึง (stiffness or tenderness) หรือตะคริว (cramping) มักแสดงอาการ ตอนกลางคืน (nocturnal cramping) โดยไม่พบความผิดปกติของค่า CK หรือที่เรียกรวมกันว่า myalgia ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการกล้ามเนื้ออักเสบเรียกว่า myositis ซึ่งอาการหลักคือภาวะ myalgia โดยเกิด ร่วมกับภาวะ myonecrosis มีค่า CK สูงกว่าปกติ สามารถแบ่งความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ 1) ระดับเล็กน้อย (mild) มีค่า CK สูงกว่าปกติ 3-10 เท่า 2) ระดับปานกลาง (moderate) มีค่า CK สูงกว่า ปกติ 10-50 เท่า อาจเรียกอาการปวดกล้ามเนื้อที่มีค่า CK สูงกว่าปกติมากกว่า 10 เท่าของ upper normal limit ว่า myopathy และ 3) ระดับรุนแรง (severe) มีค่า CK สูงกว่าปกติ 40-50 เท่าขึ้นไป อาจพบ อาการอื่น ๆ ได้แก่ น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ หัวใจเต้นเร็ว คลื่นไส้ ปัสสาวะมีสีน้ำตาลเนื่องจาก การสลายตัวของ myoglobin ผู้ป่วยบางรายพัฒนาอาการรุนแรงขึ้น เกิดภาวะ rhabdomyolysis ผู้ป่วยมี อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อรุนแรง กล้ามเนื้อถูกทำลายเซลล์กล้ามเนื้อตาย (muscle necrosis) หรือมีภาวะ myoglobinuria ร่วมกับมีระดับ serum creatinine สูงขึ้น และระดับ CK สูงขึ้นมากถึง 40-50 เท่าของค่า ปกติ เรียกอาการทั้งหมดรวมกันว่า statin-associated muscle symptoms: SAM⁽⁸⁻¹⁰⁾ อาการ SAM นั้น ส่วนใหญ่พบอาการปวดหรืออ่อนของกล้ามเนื้อที่สมมาตรกัน มักพบความผิดปกติบริเวณกล้ามเนื้อขนาดใหญ่ เช่น สะโพก ต้นขา น่องหรือหลัง เป็นต้น ระยะเวลาเกิดอาการรายงานแตกต่างกันไป ตั้งแต่ช่วงแรก ของการเริ่มใช้ยา (ภายใน 4-6 สัปดาห์) หรือเกิดความผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องมาหลายปี ทั้งนี้ อาการผิดปกติดังกล่าวอาจสังเกตพบในผู้ที่ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยา ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยา⁽¹¹⁾

ระบาดวิทยา

อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin เป็นปัญหาที่ชัดเจน ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 เนื่องจากยา cerivastatin ถอนออกจากตลาดเนื่องจากพบอุบัติการณ์ rhabdomyolysis และการเสียชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามปัจจุบันไม่มีนิยามหรือคำจำกัดความเฉพาะ สำหรับอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยาลดไขมันกลุ่ม statin รายงานอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจาก การศึกษาทางคลินิก (clinical trials) พบได้ค่อนข้างต่ำ (เพียงร้อยละ 1.5-5) มีรายงานการเกิด rhabdomyolysis ร้อยละ 0.01-0.04 โดยข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trials) จำนวน 42 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการผิดปกติทาง

กล้ามเนื้อไม่แตกต่างจากยาหลอก ในขณะที่การศึกษาเชิงสังเกต (observational study) รายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 10-15 และในทางเวชปฏิบัติพบรายงานมากถึงร้อยละ 10-25 อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อจากยาลดไขมันกลุ่ม statin ถือเป็นปัญหาหลักที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการใช้ยาลดไขมันกลุ่มนี้ได้⁽³⁾ อุตบัติการณ์เกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อในทางเวชปฏิบัติพบมากกว่ารายงานจากการศึกษาทางคลินิก อาจเกิดจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาทางคลินิกทำให้ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาของยาลดไขมันกลุ่ม statin กับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น ถูกคัดออกจากการศึกษา จึงสังเกตพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้นเมื่อนำมาใช้⁽¹²⁾ นอกจากนี้มีปัจจัยภายในตัวผู้ป่วยและขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับที่มีผลต่อการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ โดยการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อมีโอกาสเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดสูง⁽¹³⁾ ปัจจุบันองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาเตือนให้ระวังการใช้ยา simvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม^(13, 14) ข้อมูลในประเทศไทยปี ค.ศ. 1996-2009 รายงานจำนวนผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อทั้งสิ้น 198 ราย โดยจำนวนนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่วินิจฉัย rhabdomyolysis (ร้อยละ 55.6) เนื่องจากอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อชนิดไม่รุนแรงอาจไม่มีการรายงานข้อมูลอย่างครบถ้วนทุกกรณี ในการศึกษาดังกล่าวแสดงปัจจัยเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ ได้แก่ อายุผู้ป่วย เพศหญิง โรคร่วมและยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาลดไขมันกลุ่ม statin⁽¹⁵⁾

กลไกการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin

กลไกการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin นั้นมีความเข้าใจกันอยู่จำกัด แต่ก็เริ่มชัดเจนมากขึ้น โดยสันนิษฐานกันว่าเกิดจากหลายกลไกเสริมกัน ได้แก่

- การที่มี isoprenoid ลดลง โดย isoprenoid เป็นกลุ่มไขมันที่เป็นผลผลิตจาก HMG-CoA reductase pathway ประกอบด้วย farnesyl pyrophosphate (F-PP) และ geranylgeranyl pyrophosphate (GG-PP) เป็นหลัก เมื่อมี F-PP และ GG-PP ลดลง ทำให้ membrane protein (prenylated proteins) เช่น GTPase ไม่มีที่ยึดเกาะกับเยื่อหุ้มเซลล์ การส่งสัญญาณภายในเซลล์จึงผิดปกติ มีผลไปเพิ่ม cytosolic calcium ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น caspase-3 และส่งสัญญาณไปทำให้เซลล์เกิด apoptosis การสร้างโปรตีนลดลง หรือมี expression ของยีนผิดปกติไป⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การลดลงของ isoprenoid ทำให้ coenzyme Q10 (ubiquinone) ลดลง ซึ่งสารนี้สำคัญใน mitochondrial electron transport chain การใช้ยาจึงมีผลต่อการสร้างพลังงานภายในเซลล์กล้ามเนื้อ ทั้งนี้ไม่มีหลักฐานพิสูจน์ความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของ coenzyme Q10 ในกล้ามเนื้อกับการเกิดกล้ามเนื้อผิดปกติ⁽¹³⁾ มีเพียงการศึกษาขนาดเล็กที่แสดงประโยชน์ของการให้ coenzyme Q10 100 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยลดความรุนแรงและผลกระทบต่อการดำเนิน

ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยที่เกิด SAM แต่ไม่มีผลช่วยลดระดับเอนไซม์ CK^(17, 18) อย่างไรก็ตามการแนะนำให้ coenzyme Q10 ยังมีข้อถกเถียง เนื่องจากภาวะพร่อง coenzyme Q10 สามารถพบได้ในผู้สูงอายุ ผู้ที่ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin ขนาดสูง หรือผู้ที่ได้มี statin bioavailability มากกว่าปกติเนื่องจากการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ หรือกลุ่มผู้ป่วย metabolic syndromes เช่น familial mitochondrial encephalomyopathy หากแก้ไขภาวะพร่อง coenzyme Q10 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำให้โอกาสเกิด SAM ลดลงจากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการใช้ coenzyme Q10 เพื่อป้องกัน SAM⁽¹⁹⁾

- การที่มี cholesterol ใน sarcolemal และ sarcoplasmic reticular ลดลง ส่งผลให้สมดุลระหว่าง membrane และ plasma lipids เสียไป membrane lipids จึงไม่สามารถคงสภาพอยู่ได้ ทั้งนี้มีการศึกษาแย้งข้อสันนิษฐานนี้ เป็นการศึกษาในเซลล์แสดงว่าไม่เกิดพิษต่อเซลล์กล้ามเนื้อเมื่อลดไขมันโดยยับยั้งกระบวนการ squalene synthetase ใน myotubule ของเซลล์กล้ามเนื้อ⁽²⁰⁾

- การเสียสมดุลของแคลเซียม (disturbed intracellular calcium homeostasis) แคลเซียมมีบทบาทสำคัญในการเกิดควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ L-type calcium channel เป็นสื่อกลางทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้น ตัวรับ ryanodine ที่อยู่ใน sarcoplasmic reticulum ส่งสัญญาณทำให้เกิด action potential ขึ้นและส่งผลให้กล้ามเนื้อหดเกร็งตัว มีการศึกษาโดยตัดชิ้นเนื้อจากกล้ามเนื้อของผู้ป่วยที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin และเกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงพบว่ามี ryanodine receptors 3 (RR3) เพิ่มขึ้น⁽⁸⁾

- การทำลายเซลล์กล้ามเนื้อผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นโดย statin พบว่า HLA allele class II DRB 1*11:01 สัมพันธ์กับการสร้าง anti-HMG-CoA reductase autoantibodies ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HLA DRB1*11:01 มีโอกาสเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (odds ratios) ในคนขาวเท่ากับ 25 และในคนดำมากถึง 50 เท่าของผู้ที่ไม่มีแอนติเจนดังกล่าว อีกประการเมื่อเซลล์กล้ามเนื้อได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin จะเพิ่มการแสดงผลของ HMG-CoA reductase และจำนวน HMG-CoA reductase protein มากกว่าภาวะปกติ ซึ่งอาจก่อให้เกิด autoimmunity รวมถึงการจับกันระหว่างยากับ HMG-CoA reductase อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีนที่จัดเป็นสารแปลกปลอม⁽²¹⁾ นอกจากนี้การศึกษาผู้ป่วยที่มีรายงานเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อที่มีอาการรุนแรงหรือยังมีอาการหลังหยุดยาโดยการตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) พบ muscle necrosis และ autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase⁽²¹⁾

การประเมินอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin

การประเมินอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin ควรพิจารณารอบด้าน ทั้งจากอาการเกี่ยวกับกล้ามเนื้อและอาการอื่น ๆ ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (เอนไซม์ CK เพิ่มขึ้น) ความเสี่ยงทั้งตัวผู้ป่วยและยาที่ได้รับทั้งหมด ความสอดคล้องระหว่างอาการและเวลาเริ่มใช้ยา อาการหลังจากหยุดใช้ยาดังกล่าว (de-challenge) รวมถึงอาการหลังใช้ยาอีกครั้งหนึ่ง (re-challenge) เป็นหลัก ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐาน (no gold standard diagnosis)⁽¹¹⁾

ทีมบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยต้องพิจารณาแยกปัจจัยอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของความผิดปกติของกล้ามเนื้อและทบทวนข้อบ่งชี้ของยาลดไขมันกลุ่ม statin ในผู้ป่วยอีกครั้ง⁽¹¹⁾ จากนั้นจัดทำ timeline เพื่อใช้ในการประเมินผู้ป่วยและสื่อสารข้อมูลในทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงที่กระทบต่ออาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อประกอบด้วยหลายปัจจัย ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลศึกษา relative risk ของแต่ละปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่ชัดเจน^(9, 22) ควรนำข้อมูลความเสี่ยงในการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อมาใช้ประกอบการประเมินผู้ป่วย ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin (SAM) ประกอบด้วย 2 ปัจจัยหลัก ได้แก่

I. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย

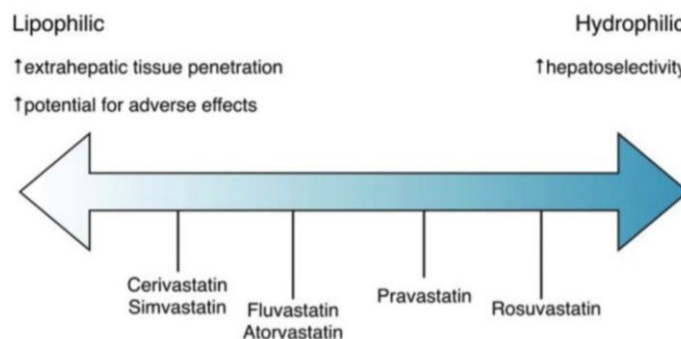
1. ปัจจัยทั่วไปของผู้ป่วย ผู้สูงอายุหรือผู้หญิงหรือผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ⁽⁹⁾ กิจกรรมที่มีผลต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น การออกกำลังกายหนักหน่วง การใช้กล้ามเนื้อผิดท่า⁽¹¹⁾
2. ประวัติอาการผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อหรือข้อก่อนได้รับยารวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดตะคริว (cramp) บ่อย ๆ รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาลดไขมันชนิดอื่นหรือประวัติครอบครัวเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อเนื่องจากยาลดไขมัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin มีโอกาสแสดงอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อมากกว่าบุคคลทั่วไป เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติ amyotrophic lateral sclerosis (ALS) เมื่อใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin พบว่าผู้ป่วยมักเกิดตะคริวบ่อยขึ้นรวมกับการกำเริบของโรค ALS เป็นต้น^(9, 23) รวมถึงผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับกล้ามเนื้อ เช่น polymyalgia rheumatic⁽¹¹⁾
3. โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วย เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) เป็นสาเหตุหนึ่งในสาเหตุการเกิดภาวะ secondary dyslipidemia และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin หากมีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ

พิจารณาตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์^(8, 11) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ถือเป็นความเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อชนิดรุนแรงที่เรียกว่า ภาวะ rhabdomyolysis⁽²⁴⁾ ผู้ป่วย hypothyroid ได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin เมื่อเกิดกล้ามเนื้อผิดปกติ มีรายงานกรณีศึกษาทั้งผู้ป่วยที่อาการกล้ามเนื้อผิดปกติหายหลังจากหยุดยาลดไขมัน statin แต่ผู้ป่วยบางรายอาการกล้ามเนื้อผิดปกติจะหายไปก็ต้องหยุดยาลดไขมันกลุ่ม statin และได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนกระทั่งการทำงานของไทรอยด์เป็นปกติ⁽²⁴⁾

4. ยาหรือสารเคมีที่มีผลต่อกล้ามเนื้อ เช่น ยาลดอักเสบกลุ่ม corticosteroid, ยาจิตเวช (risperidone, haloperidone), ยาคุมกำเนิด, แอลกอฮอล์ หรือโคเคน เป็นต้น
5. พันธุกรรมของตัวรับยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือพันธุกรรมของเอนไซม์ CYP ยาลดไขมันกลุ่ม statin ทุกชนิดยกเว้น fluvastatin เข้าสู่เซลล์ตับผ่านทาง organic anion transporting polypeptide หรือ OATP1B1 ซึ่งควบคุมการทำงานด้วยยีน SCLO1B1 จากการศึกษา SEARCH (Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine collaborative group) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเกิด SAM กับความแตกต่างทางพันธุกรรมของตัวรับยาลดไขมันกลุ่ม statin ที่เซลล์ตับ พบว่าการเกิดภาวะ myopathy สัมพันธ์กับ non-coding single nucleotide polymorphisms (SNPs) ที่ intron ลำดับที่ 11 บนยีน SCLO1B1 หรือตำแหน่ง rs4363657 เมื่อแทนที่ allele ด้วย C จำนวน 1 ตำแหน่ง โอกาสเสี่ยงต่อการเกิด myopathy มากถึง 4.3 เท่า (95% CI = 2.6-7.2) แต่ถ้าเปลี่ยนแปลงโดยการแทนที่ allele ด้วย c จำนวน 2 ตำแหน่ง (CC homozygous) เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด myopathy มากถึง 17.4 เท่า (95% CI = 4.8-62.9) เมื่อเทียบกับ TT homozygous^(8, 25) ต่อมาการศึกษา STRENGTH (Statin Response Examined by Genetic Haplotype Markers) รวบรวมข้อมูลศึกษาการเปลี่ยนแปลงของยีนทั้ง CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, และ SLCO1B1 พบว่า SLCO1B1*5 มีสัมพันธ์กับการเกิด SAM ชัดเจน โดยอัตราการเกิดภาวะ myopathy เมื่อ allele ไม่เปลี่ยนแปลง เท่ากับร้อยละ 17 ขณะที่หากมีการแทนที่ 1 และ 2 ตำแหน่ง เท่ากับร้อยละ 27 และ 50 ตามลำดับ ($p=0.01$)^(8, 26) เอนไซม์ CYP มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิซึมขั้นที่ 1 ของยาลดไขมันกลุ่ม statin ปัจจุบันเอนไซม์ CYP ที่เรารู้จักมากกว่า 30 isozymes โดยยา statin แต่ละชนิดใช้ CYP isozyme ที่แตกต่างกัน ความแตกต่างทางพันธุกรรมเอนไซม์ CYP มีผลต่ออัตราการเกิดเมตาบอลิซึมของยา ปัจจัยที่ทำให้เมตาบอลิซึมของยา statin เปลี่ยนไปมี 2 ประการ คือ 1) ผู้ป่วยได้รับยาต้องเมตาบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP เช่นเดียวกับยา statin ส่งผลให้เอนไซม์ปรับเปลี่ยนการทำงานให้เหมาะสมผลของกระบวนการเมตาบอลิซึมจึงแตกต่างจากกระบวนการปกติ และ 2) ยา statin

ที่ผู้เมตาบอลิซึมผ่านกระบวนการ glucuronidation ซึ่งไม่เกี่ยวกับการทำงานของเอนไซม์ CYP⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจทางพันธุกรรมมีค่าใช้จ่ายสูงและการดำเนินการตรวจส่วนใหญ่ต้องทำในห้องปฏิบัติการเฉพาะ ดังนั้นการตรวจความแตกต่างทางพันธุกรรมของตัวรับและเอนไซม์จึงยังไม่นิยมในทางเวชปฏิบัติมากนัก

II. ปัจจัยเกี่ยวกับยา ยาลดไขมันกลุ่ม statin แต่ละชนิดมีคุณสมบัติแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ความชอบน้ำหรือไขมันของยา (hydrophilic or lipophilic properties) ยา pravastatin และ rosuvastatin จัดเป็นยาที่ชอบน้ำมากที่สุดจำเป็นต้องใช้ OATP นำยาเข้าสู่เซลล์ตับ ส่งผลให้ยากลุ่มนี้เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ (myocyte) ได้เพียงเล็กน้อย⁽⁸⁾ จากรายงานการเกิดอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อเนื่องจากยาลดไขมันกลุ่ม statin ยาที่จัดอยู่ในกลุ่มชอบน้ำมีรายงานการเกิดอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อน้อยมาก ข้อมูลจากผู้ป่วย 19,592 คน สุ่มได้รับยา pravastatin หรือยาหลอกพบว่าผู้ที่ได้รับยา pravastatin มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ creatinine phosphokinase (CPK) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยไม่พบรายงานการเกิด myopathy หรือ rhabdomyolysis⁽²⁷⁾ ยากลุ่มที่ชอบไขมัน (lipophilic) มีคุณสมบัติเข้าสู่เซลล์ได้ดี จึงสามารถเข้าสู่เซลล์ตับ เซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์เนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้ดี จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ยาเข้าสู่กล้ามเนื้อและนำไปสู่ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ คุณสมบัติความชอบน้ำหรือไขมันของยาลดไขมันกลุ่ม statin ดังแสดงในรูปที่ 1⁽²⁸⁾ cerivastatin เป็นยาที่มีคุณสมบัติชอบไขมันมากที่สุด แต่ออกจากท้องตลาดไปเนื่องจากพบอุบัติการณ์การเกิด rhabdomyolysis มาก ปัจจุบัน simvastatin เป็นยาที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน มีรายงานการเกิดกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) พบรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง (simvastatin 80 mg) ดังนั้นขนาดยาที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยที่มีผลนอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาถือเป็นอีกปัจจัยหลักที่เป็นสาเหตุของการเกิดอุบัติการณ์ดังกล่าว⁽²⁹⁾



รูปที่ 1 คุณสมบัติความชอบน้ำหรือไขมันของยาลดไขมันกลุ่ม statin⁽²⁸⁾

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาลดไขมันกลุ่ม statin

ยา	ความชอบไขมัน (lipophilicity)	CYP-mediated metabolism	LDL-C reduction with maximal dose
Pravastatin	ไม่	None (sulphonation)	38
Rosuvastatin	ไม่	2C9, 2C19	63
Pitavastatin	ใช่	2C9, 2C8	41
Fluvastatin	ใช่	2C9	38
Atorvastatin	ใช่	3A4	55
Lovastatin	ใช่	3A4	41
Simvastatin	ใช่	3A4	41

ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาหลายชนิดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ myopathy มากขึ้นเนื่องจากรายการยาที่ผู้ป่วยใช้อาจมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 โดยเฉพาะ CYP3A4 ซึ่งส่งผลให้ระดับยาลดไขมันกลุ่ม statin เพิ่มมากขึ้น ยา statin แต่ละชนิดเมตาบอลิซึมผ่าน CYP แตกต่างกัน simvastatin, lovastatin และ atorvastatin เมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 ถ้าได้รับร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ได้มากมีโอกาสเกิด rhabdomyolysis เพิ่มขึ้นถ้ายาที่ได้รับร่วมกันมีผลยับยั้ง CYP 3A4 ได้น้อยถึงปานกลาง (ตารางที่ 2) พบรายงานความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (myotoxicities) ได้ ยา fluvastatin มีบางส่วนเมตาบอลิซึมโดย CYP2C9 นอกจากนี้การได้รับยาลดไขมันกลุ่ม statin ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม fibrate หรือ niacin พบรายงานการเกิดอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้น รวมถึงการใช้ยาร่วมกับยา colchicine⁽³⁰⁻³²⁾

ประเมินอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดและล้า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการปวดล้ากล้ามเนื้อส่วน proximal ที่ symmetrical กัน เช่น ต้นขา สะโพก น่องและหลัง เป็นต้น⁽³³⁾ ระยะเวลาเกิดอาการอาจพบตั้งแต่เริ่มยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือใช้ยามาเป็นเวลานานหลายปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อหลังเริ่มใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin มาเป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ โดยอาจมีอาการผิดปกติต่อเนื่องไปหลายปี อาการผิดปกติดังกล่าวมักพบเมื่อเพิ่มขนาดยา statin หรือได้รับยาที่มีอันตรกิริยาส่งผลให้ระดับยา statin สูงขึ้น หรือผู้ป่วยที่ออกกำลังกายมาก เมื่อหยุดยาอาการจะหายไปและหากเริ่มใช้ยา statin ชนิดเดิมอีกครั้งผู้ป่วยจะมี

อาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อทันทีที่ทั้งนี้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนมาใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ชนิดอื่นได้โดยไม่เกิดอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อ^(11, 34)

ตารางที่ 2 ยาที่มีผลยับยั้ง Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)⁽³⁵⁾

ยาที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 ได้มาก	ยาที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 ได้น้อย-ปานกลาง
Anti-retroviral agents ได้แก่ ยากลุ่ม protease inhibitors เช่น atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir	ยาที่มีผลต่อหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ - Calcium channel blockers เช่น verapamil และ diltiazem - Anti arrhythmic agents เช่น amiodarone, dronedarone
Anti-bacterial agents เช่น clarithromycin, telithromycin	Anti-bacterial agents เช่น erythromycin,
Anti-fungal agents เช่น itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	Anti-fungal agents เช่น fluconazole
Antidepressants เช่น nefazodone	ยาอื่น ๆ เช่น cimetidine, aprepitant, cyclosporine, imatinib, grapefruit juice เป็นต้น

ระดับเอนไซม์ creatinine kinase (CK) เป็นผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สะท้อนการทำงานของกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อหัวใจและสมอง การส่งตรวจระดับ CK ก่อนเริ่มยาลดไขมันกลุ่ม statin นั้นยังไม่จำเป็นในผู้ป่วยทุกราย โดย American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute แนะนำให้ตรวจระดับ CK ก่อนเริ่มยา ขณะที่ National Lipid Association's muscle expert panel ให้ความเห็นว่าการตรวจระดับ CK ก่อนเริ่มยาทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ดังนั้นการตรวจระดับ CK ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาลดไขมันกลุ่ม statin แนะนำเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ (โดยเฉพาะ อายุ >75 ปี), ผู้ป่วยใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาหรือใช้ยาหลายขนานร่วมกัน, ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคตับหรือโรคไต นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายไม่จำเป็นต้องติดตามระดับ CK เป็นประจำ เฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเท่านั้นที่ต้องตรวจระดับ CK เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการประเมินหรือวินิจฉัยภาวะ SAM⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ SAM อาจมีระดับ CK ปกติ⁽³⁶⁾ ทั้งนี้อาจมีผู้ป่วยบางรายที่มีระดับ CK สูงขึ้นโดยไม่พบอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ ซึ่งมักไม่มีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากระดับ CK อาจสูงขึ้นได้จากหลายกรณี เช่น ผู้ที่ออกกำลังกายหักโหม เป็นต้น แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการผิดปกติของกล้ามเนื้ออย่างใกล้ชิด บุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรให้ความรู้และมีส่วนช่วยในการเฝ้า

ระวังการเกิด SAM อาจพิจารณาตรวจติดตามระดับ CK อีกครั้งในช่วงเวลาที่เหมาะสม^(8, 11) โดยสรุปผู้ป่วยที่สงสัยเกิด SAM อาการจะดีขึ้นหรือระดับ CK เป็นปกติหลังจากหยุดยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือหยุดยาอื่นที่ทำให้เกิดอันตรกิริยาภายในระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ เมื่อทำการ rechallenge พบอาการผิดปกติภายใน 1 เดือน ขึ้นกับชนิดหรือขนาดยาที่ได้ หากต้องการยืนยันการวินิจฉัย SAM พิจารณา rechallenge ด้วยยาหลอกแต่วิธีดังกล่าวค่อนข้างยุ่งยากในทางเวชปฏิบัติ⁽¹¹⁾

กลุ่มผู้ป่วยที่อาการ/ระดับ CK ผิดปกติหรือมีอาการรุนแรงมากขึ้นแม้ว่าหยุดใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin มาเป็นระยะเวลานาน ต้องพิจารณาหาสาเหตุอื่นและรักษาเหตุอื่น หากไม่พบสาเหตุอื่น สงสัยภาวะ statin-associated autoimmune myopathy แนะนำให้ส่งตรวจ electromyography หรือตัดชิ้นเนื้อบริเวณกล้ามเนื้อที่มีอาการ กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ statin-associated autoimmune myopathy มักพบ muscle-cell necrosis, infiltration ของ macrophages และมี anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase autoantibody ซึ่ง autoantibody ดังกล่าวไม่พบในผู้ที่มีภาวะ SAM ปัจจุบัน enzyme-linked immunosorbent assays for anti-HMG-CoA reductase autoantibodies มีโอกาสเกิด false positive ประมาณร้อยละ 0.7⁽²¹⁾

แนวทางการดูแลและการรักษาอาการผิดปกติทางกล้ามเนื้อที่เกิดเนื่องจากยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statin

แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ SAM นั้นมีหลายรูปแบบ ก่อนอื่นต้องชั่งน้ำหนักประโยชน์ด้านหลอดเลือดและหัวใจกับความรุนแรงของภาวะ SAM ที่เกิดขึ้น ทบทวนข้อบ่งชี้ของยาลดไขมันกลุ่ม statin ร่วมกับแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อประโยชน์ในการรักษาและป้องกันโรคหัวใจหลอดเลือด⁽¹¹⁾

1. ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อร่วมกับมีระดับ CK มากกว่า 4 เท่าของค่าปกติสูงสุด (upper limit of normal, ULN) แต่น้อยกว่า 10 เท่าของ ULN ถ้ามีความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดน้อย แนะนำให้หยุดใช้ยากกลุ่ม statin ถ้ามีความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดสูงแนะนำให้ยา statin ต่อร่วมกับติดตามระดับ CK หากติดตามต่อมพบว่าระดับ CK มากกว่า 10 เท่าของ ULN แนะนำให้หยุดใช้ยากกลุ่ม statin กระทั่งระดับ CK ลดลงน้อยกว่า 10 เท่าของ ULN เริ่มใช้ยาลดไขมัน statin ในขนาดต่ำและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ถ้าหยุดยาแล้วผู้ป่วยมีระดับ CK สูงต่อเนื่องเป็นเวลานาน ควรพิจารณาหาสาเหตุอื่น เช่น hypothyroidism, metabolic muscle disease หรือ ออกกำลังกาย
2. ผู้ป่วยมีอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อร่วมกับมีระดับ CK มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติสูงสุด หากไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ถ้ามีความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดสูง

แนะนำให้หยุดใช้ยากลุ่ม statin เนื่องจากมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ rhabdomyolysis เมื่อระดับ CK ลดลงเป็นปกติ สามารถเริ่มใช้ยากลุ่ม statin ตัวอื่น แนะนำให้เริ่มใช้ในขนาดยาที่ต่ำและค่อย ๆ ติดตามอย่างใกล้ชิด ยกเว้นผู้ป่วยรายที่อาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการสนับสนุนการเกิดภาวะ rhabdomyolysis ห้ามให้ยาลดไขมันกลุ่ม statin อีกครั้ง

หลังจากหยุดใช้ยา statin แล้วอาการและระดับ CK กลับเป็นปกติ หากพิจารณาเริ่มใช้ยา statin อีกครั้ง อาจเริ่มใช้ยาเดิมในขนาดยาน้อย หรือเลือกใช้ยา statin ที่ชอบน้ำ เช่น pravastatin หรือ fluvastatin โดยเริ่มยาขนาดน้อย จากนั้นปรับขนาดยาเพิ่มทีละน้อยจนสามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายการรักษาโดยไม่พบความผิดปกติต่อกล้ามเนื้อ หากเริ่มยาด้วยวิธีดังกล่าวแล้วเกิดความผิดปกติต่อกล้ามเนื้อจนไม่สามารถให้ยาต่อได้ พิจารณาให้ยาแบบ intermittent dosing คือการให้รับประทานยาวันเว้นวันหรือสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในกล้ามเนื้อผู้ป่วยที่มีภาวะ SAM การให้ยา statin แบบวันเว้นวันหรือสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ยา statin ที่ควรเลือกให้ยาแบบนี้ควรเป็น high intensity statin ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เช่น atorvastatin, rosuvastatin หรือ pitavastatin จากการศึกษาสามารถลด LDL-C ได้ ร้อยละ 12-38 โดยที่ผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 70 สามารถให้ยา statin ด้วยวิธีนี้โดยไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อ^(11, 37, 38)

ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม statin ได้หรือใช้ยากลุ่ม statin แล้ว LDL-C ยังไม่เป็นไปตามเป้าหมายการรักษา ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจหลอดเลือดสูงพิจารณาใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นโดยแนะนำให้เลือกยา ezetimibe เป็นอันดับแรก หากไม่สามารถทนยาได้หรือไม่บรรลุเป้าหมายการรักษา พิจารณาเลือกใช้ยาลดไขมันอื่นโดยสามารถใช้ได้ทั้งเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ได้แก่ bile acid sequestrants หรือ fenofibrate (ไม่แนะนำให้เลือกใช้ยา gemfibrozil) สำหรับยา niacin นั้น ไม่แนะนำให้เลือกใช้เนื่องจากไม่มีข้อมูลแสดงประโยชน์ต่อโรคหัวใจหลอดเลือดและเป็นยาที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์มาก ปัจจุบันถ้าไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยบรรลุเป้าหมายการรักษาได้ มียาที่เป็นแนวทางการรักษาใหม่ คือ ยากลุ่ม proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) monoclonal anti body therapy^(11, 39) ผลิตภัณฑ์จากราแดง (Red yeast rice, *Monascus purpureus*) เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีข้อมูลลด LDL-C ได้ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ lovastatin มีผลลดการสร้าง cholesterol ที่ตับ แต่ไม่มีข้อมูลประโยชน์ต่อโรคหัวใจหลอดเลือดและข้อมูลความปลอดภัยการให้ระยะยาว แต่สันนิษฐานว่าเป็นผลิตภัณฑ์คล้าย statin จึงมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อได้^(11, 40)

นอกจากนี้ยังมีทางเลือกสำหรับจัดการผู้ป่วยที่มีภาวะ SAM เช่น การให้รับประทาน ubiquinone หรือ coenzyme Q10 เพื่อทดแทนสารดังกล่าวในกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามข้อมูลการวิเคราะห์แบบอภิมาน

(meta-analysis) พบว่าการให้ coenzyme Q10 ไม่มีประสิทธิผลในการลดอาการหรือความผิดปกติ เนื่องจากภาวะ SAM ได้ นอกจากนี้มีแนวคิดในการใช้ coenzyme Q10 เพื่อป้องกันภาวะ SAM ยังมีข้อมูลน้อยไม่แสดงประโยชน์ชัดเจน⁽⁴¹⁾ หรือการให้วิตามินดี ซึ่งข้อมูลการศึกษาที่แสดงประโยชน์ของวิตามินดียังเป็นที่ยกเถียงกัน ผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากวิตามินดีส่วนใหญ่มีภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D deficiency)^(11, 42)

สำหรับผู้ป่วยได้รับวินิจฉัย statin-associated autoimmune myopathy ภายหลังจากหยุดยาเฝ้าระวังอาการผิดปกติของกล้ามเนื้อ หากอาการรุนแรงมากขึ้นสามารถพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน แนะนำให้เริ่มใช้ยา prednisolone 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อวัน ถ้าอาการเป็นระดับปานกลางสามารถใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil ร่วมด้วย หากทำการรักษาต่อเนื่อง 8-12 สัปดาห์ แล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจจำเป็นต้องใช้ intravenous immune globulin ทั้งนี้เมื่ออาการกลับเป็นปกติเฝ้าระวังการเกิดอาการซ้ำหรือภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ และพิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกันที่ละน้อย

สรุป

ยาลดไขมันกลุ่ม statin หรือ HMG-CoA reductase inhibitors ถือเป็นยาหลักสำหรับลดไขมันในเลือดที่มีประสิทธิภาพดีและมีประโยชน์เพื่อรักษาและป้องกันภาวะหัวใจหลอดเลือดผิดปกติ ปัญหาที่พบบ่อยของการใช้ยา statin คือ อาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อกล้ามเนื้อ มีรายงานมากถึงร้อยละ 10-15 แม้ว่าอาการดังกล่าวจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่รุนแรง แต่อาจนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เรียกว่า rhabdomyolysis ผู้ป่วยมักมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อรุนแรง กล้ามเนื้อถูกทำลายเซลล์กล้ามเนื้อตาย (muscle necrosis) หรือมีภาวะ myoglobinuria ร่วมกับมีระดับ creatinine kinase สูงขึ้นมากถึง 40 เท่า รายงานการเกิดประมาณ 1-3/10,000 ผู้ป่วยต่อปี (treated persons-year) หากผู้ป่วยเผชิญปัญหาดังกล่าวบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องมีบทบาทในการประเมินอาการดังกล่าวสัมพันธ์กับยาหรือไม่ ประโยชน์และความเสี่ยงในการใช้ยาต่อเนื่องรวมถึงเลือกแนวทางการจัดการผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;253:281-344.
2. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.
3. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014;168:6-15.
4. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52c-60c.
5. Sung JC, Nichol MB, Venturini F, Bailey KL, McCombs JS, Cody M. Factors affecting patient compliance with antihyperlipidemic medications in an HMO population. *Am J Manag Care* 1998;4:1421-30.
6. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62:2757-66.
7. Lahaye C, Beaufriere AM, Boyer O, Drouot L, Soubrier M, Tournadre A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. *Joint Bone Spine* 2014;81:79-82.
8. Abd TT, Jacobson TA. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:373-87.
9. Tomaszewski M, Stepien KM, Tomaszewska J, Czuczwar SJ. Statin-induced myopathies. *Pharmacol Rep* 2011;63:859-66.
10. Holder K. Myalgias and Myopathies: Drug-Induced Myalgias and Myopathies. *FP Essent* 2016;440:23-7.
11. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society

Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 2015;36:1012-22.

12. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
13. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29:253-60.
14. micromedex simvas.
15. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Suwankesawong W, Pokhagul P, Teerawattanapong N, et al. Characterization of Statin-Associated Myopathy Case Reports in Thailand Using the Health Product Vigilance Center Database. *Drug Saf* 2013;36:779-87.
16. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A, Zamboulis C, Giannoglou GD. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis* 2009;202:18-28.
17. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-7.
18. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409-12.
19. Chatzizisis YS, Vaklavas C, Giannoglou GD. Coenzyme Q10 Depletion: Etiopathogenic or Predisposing Factor in Statin Associated Myopathy? *The American Journal of Cardiology* 2008;101:1071.
20. Nishimoto T, Tozawa R, Amano Y, Wada T, Imura Y, Sugiyama Y. Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T-91485, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol* 2003;66:2133-9.
21. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med* 2016;374:664-9.
22. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.
23. Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, Patton D, Kiss A. Are statin medications safe in patients with ALS? *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:223-8.
24. Ambapkar SN, Shetty N, Dwivedy A, Malve HO. Statin-induced rhabdomyolysis in patient with renal failure and underlying undiagnosed hypothyroidism. *Indian Journal of Critical*

Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine
2016;20:305-7.

25. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
26. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, et al. The SLCO1B1*5 Genetic Variant is Associated with Statin-Induced Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54:1609-16.
27. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002;105:2341-6.
28. Singla S, Jacobson JR. Statins as a novel therapeutic strategy in acute lung injury. *Pulm Circ* 2012;2:397-406.
29. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 2:S325-30.
30. Baker SK, Goodwin S, Sur M, Tarnopolsky MA. Cytoskeletal myotoxicity from simvastatin and colchicine. *Muscle Nerve* 2004;30:799-802.
31. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *Jama* 1990;264:71-5.
32. Duell PB, Connor WE, Illingworth DR. Rhabdomyolysis after taking atorvastatin with gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998;81:368-9.
33. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96-103.
34. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
35. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
36. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581-5.
37. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006;119:400-9.

38. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
39. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
40. Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med* 2014;25:592-9.
41. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2015;90:24-34.
42. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011;215:23-9.