

ยาลดไขมัน...ผลไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสัชกรหญิง นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

“ยาลดไขมัน” ในที่นี้หมายถึงยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสแตติน (statins) ตัวอย่างยา เช่น ซิมวาสแตติน (simvastatin), พราวาสแตติน (pravastatin), ฟลูวาสแตติน (fluvastatin), อะทอร์วาสแตติน (atorvastatin), โรซุวาสแตติน (rosuvastatin), พิทาวาสแตติน (pitavastatin) ยาเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจและสมองขาดเลือดในผู้ที่มีเคยเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวมาก่อน หรือผู้ที่มีภาวะแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล (LDL-cholesterol) ในเลือดสูงมาก แต่ยานี้มีผลไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อจนอาจทำให้ผู้ใช้ยาบางรายเกิดความกังวลหรือเลิกใช้ยา จึงขอให้อ่านข้อมูลที่เกี่ยวข้องเพื่อความเข้าใจในเรื่องดังกล่าว

ยาในกลุ่มสแตตินมีประโยชน์อย่างไร?

ไขมันในเลือดอาจอยู่ในรูปกรดไขมันอิสระและโคเลสเตอรอลอิสระ หรืออยู่ในรูปที่จับกับสารอื่นเป็นไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) และไลโปโปรตีน (lipoproteins) ซึ่งไลโปโปรตีนมีทั้งไตรกลีเซอไรด์ โคเลสเตอรอล โปรตีนและสารอื่นรวมอยู่ด้วยกัน การมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ซึ่งหมายถึงการมีภาวะไขมัน (รวมถึงโคเลสเตอรอล) ในเลือดสูง จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และหลอดเลือดตีตัน ทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะหัวใจและสมอง อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ยาในกลุ่มสแตตินมีฤทธิ์ลดโคเลสเตอรอลในเลือดจึงลดความเสี่ยงต่ออันตรายดังกล่าว นอกจากนี้ยาในกลุ่มสแตตินยังอาจมีฤทธิ์อื่นที่ช่วยส่งเสริมการลดความเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและหลอดเลือดตีตัน เช่น ช่วยลดการอักเสบของหลอดเลือด ตลอดจนช่วยให้เซลล์บุหลอดเลือดทำหน้าที่ดีขึ้น

ยาในกลุ่มสแตตินลดโคเลสเตอรอลได้อย่างไร?

การสร้างโคเลสเตอรอลที่ตับต้องอาศัยเอนไซม์ที่มีความสำคัญมากชนิดหนึ่งคือ เอชเอ็มจี-โคเอ รีดักเทส (HMG-CoA reductase หรือ hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase) ยาในกลุ่มสแตตินมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว จึงยับยั้งการสร้างโคเลสเตอรอล ทำให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดลดลง

ผลไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มสแตติน

โดยรวมถือว่ายาในกลุ่มสแตตินค่อนข้างปลอดภัย ผลไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงพบได้น้อย ผลไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ง่วงนอนหรือนอนไม่หลับ คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ปวดกล้ามเนื้อ ระบายการทำงานของตับและไต

ยาในกลุ่มสเตตินทำให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อได้อย่างไร?

ยาในกลุ่มสเตตินอาจทำให้เกิดอาการผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อได้ ไม่ว่าจะเป็นปวดกล้ามเนื้อ (ที่กล่าวในหัวข้อ “ผลไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มสเตติน”) กดเจ็บ ตึง ไม่มีแรง หรืออื่น ๆ อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้อาจเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวกับการใช้ยา เช่น การปฏิบัติกิจวัตรต่าง ๆ อุบัติเหตุ การบาดเจ็บหรือความเจ็บป่วยอย่างอื่น ปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจนว่ายากลุ่มสเตตินทำให้เกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อได้อย่างไร คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีความแตกต่างของยีนบางชนิด หรือเกิดจากฤทธิ์ยาที่ขัดขวางการสร้างพลังงานในเซลล์กล้ามเนื้อ โดยยาอาจทำอันตรายโดยตรงต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ซึ่งเป็นแหล่งสร้างพลังงานในเซลล์ หรือเป็นผลมาจากการยับยั้งเอนไซม์เอชเอ็มจี-โคเอ รีดักเทสที่ใช้สร้างโคเลสเตอรอล (ที่กล่าวในหัวข้อ “ยาในกลุ่มสเตตินลดโคเลสเตอรอลได้อย่างไร?”) ทำให้ขาดสารบางอย่างรวมถึงโคเอนไซม์คิว 10 (coenzyme Q10 หรือ CoQ10) ซึ่งเป็นสารที่พบในไมโทคอนเดรียและทำหน้าที่ในกระบวนการสร้างพลังงาน นอกจากนี้ผลเสียต่อกล้ามเนื้ออาจเกิดจากปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน

ผลเสียต่อกล้ามเนื้อเนื่องจากยาในกลุ่มสเตตินจะเริ่มเกิดเมื่อไร?

การเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อที่เนื่องจากยาในกลุ่มสเตตินไม่อาจจะระบุได้ชัดเจนว่าจะเกิดขึ้นเมื่อไร โดยทั่วไปพบได้ในช่วงประมาณ 1 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยาหรือหลังจากปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น แต่อาจเกิดล่าช้ากว่านั้น จากข้อมูลที่ผ่านมาอาจเกิดได้แม้ใช้ยาไปแล้วเกือบ 10 ปี ด้วยเหตุนี้ผู้ที่ใช้ยามานานแล้วโดยไม่มีปัญหาต่อกล้ามเนื้อนั้น ไม่ได้หมายความว่าในอนาคตจะไม่เกิดปัญหาดังกล่าว

ผลเสียต่อกล้ามเนื้อเนื่องจากยาในกลุ่มสเตตินเป็นอันตรายถึงชีวิตหรือไม่?

ผลเสียต่อกล้ามเนื้อที่เกิดจากยาในกลุ่มสเตติน อาจพบอาการปวดกล้ามเนื้อ กดเจ็บ ตึง เกร็ง เกิดตะคริว ไม่มีแรง อาการเหล่านี้อาจเกิดเพียงเล็กน้อยจนแทบไม่รู้สึกรถึงความผิดปกติและหายไปเองได้หลังใช้ยาไประยะหนึ่งหรือตรงกันข้ามคืออาการอาจเพิ่มความรุนแรงขึ้น ถึงขั้นเจ็บปวดกล้ามเนื้อจนทนไม่ได้ ร่วมกับมีปัสสาวะสีเข้ม เป็นสัญญาณบ่งชี้ถึงภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ซึ่งเป็นอันตรายมากและต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เพราะเมื่อเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายจะมีการปลดปล่อยอิเล็กโทรไลต์และโปรตีนต่าง ๆ รวมถึงเอนไซม์สู่กระแสเลือด เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งเป็นอันตราย ผู้ที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายจะมีระดับเอนไซม์ครีเอทีนไคเนส (creatin kinase) ในเลือดสูงเกินขีดจำกัดของค่าปกติอย่างมาก (กว่า 40 เท่า) และพบโปรตีนจากกล้ามเนื้อในปัสสาวะ (myoglobinuria) ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและอาจเสียชีวิตได้

ปัจจัยส่งเสริมการเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อเนื่องจากยาสแตติน

มีปัจจัยหลายอย่างที่ส่งเสริมการเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อเนื่องจากยาสแตติน เช่น

- การใช้ยาในขนาดสูงและการใช้เป็นเวลานาน จะมีโอกาสเกิดได้มากกว่าการใช้ยาขนาดต่ำในช่วงเวลาที่สั้นกว่า
- ผู้ที่ใช้ยา มีอายุมากกว่า 80 ปี หรือมีโครงร่างเล็ก ผอมบาง หรือซีโรค
- ผู้ที่เป็นโรคไต
- ผู้ที่ขาดวิตามินดี
- ผู้ที่บริโภคผลไม้ตระกูลส้มเปลือกหนา (grapefruits) เป็นประจำ เพราะในน้ำผลไม้ดังกล่าวมีสารที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสภาพยาในกลุ่มสแตติน ทำให้ยาถูกกำจัดได้ช้าลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ
- การใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลเสียต่อกล้ามเนื้อด้วยเช่นกัน เช่น เอเซติไมบ์ (ezetimibe), วอริโคนาโซล (voriconazole), เลฟลูนอมิด (leflunomide), ไซโดวูดีน (zidovudine), ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) ซึ่งยาเหล่านี้นำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แตกต่างกันไป
- การใช้ร่วมกับยาอื่นที่ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสภาพยาในกลุ่มสแตตินได้ เช่น ใช้ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ในกลุ่มไซโทโครมพี 450-3A4 (CYP3A4 inhibitors) ตัวอย่างยาเช่น คลาริโทรไมซิน (clarithromycin), อีริโทรไมซิน (erythromycin), ฟลูโคนาโซล (fluconazole), คีโตโคนาโซล (ketoconazole), อะทาแซนาเวียร์ (atazanavir), โลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir) ยาเหล่านี้ทำให้ยาในกลุ่มสแตตินถูกกำจัดได้ช้าลง จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ

คำแนะนำในการใช้ยา

ยาทุกชนิดล้วนมีผลไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น การได้รับข้อมูลที่ถูกต้องเกี่ยวกับผลไม่พึงประสงค์ของยาจะช่วยให้ผู้ใช้ยามีความระมัดระวังมากขึ้น และไม่ทำให้เกิดความหวาดวิตกกังวลเกินไป ซึ่งยาในกลุ่มสแตตินให้ประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่มีเหตุจากหัวใจและสมองขาดเลือด ส่วนการเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อที่รุนแรงจากยาพบได้น้อย จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังถือว่าประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยามีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดผลเสียต่อกล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตามเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาในกลุ่มสแตติน ผู้ที่ใช้ยาควรเอาใจถึงความผิดปกติต่อกล้ามเนื้อที่อาจเกิดขึ้น โดยเฉพาะในกรณีที่เกิดขึ้นโดยหาสาเหตุไม่ได้ หรือมีอาการเจ็บปวดกล้ามเนื้อรุนแรงอย่างเฉียบพลัน ควรรีบพบแพทย์ผู้ให้การรักษาโดยไม่ต้องรอให้ถึงเวลานัดในครั้งต่อไป

แหล่งข้อมูลเพิ่มเติม

1. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:e38-e81.
2. Akimoto H, Negishi A, Oshima S, Okita M, Numajiri S, Inoue N, et al. Onset timing of statin-induced musculoskeletal adverse events and concomitant drug-associated shift in onset timing of MAEs. *Pharmacol Res Perspect* 2018. doi: 10.1002/prp2.439. Accessed: November 2019.
3. Oddis CV. Myopathy for the general internist: statins and much more. *Cleve Clin J Med* 2019; 86:656-64.
4. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. *Circ Res* 2019; 124:328-50.
5. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Martínez MÁ, et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018; 14:215-24.
6. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2019. doi: 10.1186/s12916-019-1298-5. Accessed: November 2019.
7. Sharma U. Statin-induced delayed rhabdomyolysis. *BMJ Case Rep* 2019. doi: 10.1136/bcr-2019-231125. Accessed: November 2019.
8. Tournadre A. Statins, myalgia, and rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine* 2019. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.018. Accessed: November 2019.