



ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันคอเลสเตอรอล ไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ที่ได้รับยา Atorvastatin

Factors Associated with Changing the Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) among Patients with Ischemic Heart Disease Receiving Atorvastatin

จารุวิทย์ บุษบรณ^{1*}
Jaruvit Bussaban^{1*}

บทคัดย่อ

การศึกษาเชิงพรรณนาชนิดติดตามไปข้างหน้าครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ขึ้นทะเบียนรักษาในโรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2562 ถึง 31 มีนาคม 2563 ได้รับยา Atorvastatin 40 mg จำนวน 66 คน ติดตามการรักษาและผลการตรวจ LDL-C ณ ช่วง 3 และ 6 เดือน วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา Repeated measurement ANOVA และ General Estimating Equation (GEE) ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin 40 mg มีค่า LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.001) และปัจจัยการป่วยด้วยโรคไตวายเรื้อรัง (Mean Difference: 16.24, 95%CI: 7.38 ถึง 25.09) การได้รับยา Amlodipine (-12.31, -20.31 ถึง -4.31) และ Losartan (25.32, 6.14 ถึง 44.50) HbA1C (5.05, 3.22 ถึง 6.88) ความเข้มข้นของเลือด (2.09, 1.04 ถึง 3.13) และค่าครีเอตินินสูง (10.77, 4.11 ถึง 17.43) มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษา ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่มีค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ สูงผิดปกติ ควรได้รับยา เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ และเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

คำสำคัญ: ค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ, โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ, Atorvastatin

* Corresponding authors: Email: jombussaban@gmail.com, Tel: 0649858785

Received: August 25, 2020; Revised: October 28, 2020; Accepted: November 2, 2020

¹ พ.บ., ภูมิบัตรายาศาสตร์โรคหัวใจ
โรงพยาบาลควนขนุน อำเภอ
ควนขนุน จังหวัดพัทลุง 93110

¹ M.D., Diploma of the Thai
Board of Cardiology
Khuankhanun Hospital,
Khuankhanun District,
Phatthalung Province, 93110,
Thailand

Abstract

The purpose of this prospective descriptive study was to investigate factors associated with changing the Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) among patients with ischemic heart disease receiving Atorvastatin. Sixty-six patients with ischemic heart disease who registered in treatment from March 1st, 2019 to March 31th, 2020 in Khunkhanun Hospital, Phatthalung Province, and receiving Atorvastatin were included in the study. Subjects were followed up and had a complete laboratory testing of LDL-C at baseline, 3 and 6 months. The data were analyzed using descriptive statistics, repeated-measures ANOVA and General Estimating Equation (GEE). The results revealed that factors; chronic kidney diseases (Mean difference = 16.24, 95%CI: 7.38 to 25.09); receiving Enalapril (-12.31, -20.31 to -4.31) and Losartan (25.32, 6.14 to 44.50; HbA1C (5.05, 3.22 to 6.88), hematocrit (2.09, 1.04 to 3.13) and creatinine (10.77, 4.11 to 17.43) were significantly associated with changing the LDL-C among patients with ischemic heart disease receiving Atorvastatin. It suggested that patients with ischemic heart disease who had high-level LDL-C need to be treated with Atorvastatin in order to reduce the risk of relapses and mortality from ischemic heart disease.

Keywords: Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), Ischemic Heart Disease, Atorvastatin

บทนำ

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด (Dyslipidemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติมีหลายลักษณะ แต่ที่สำคัญคือระดับไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ (Low Density lipoprotein cholesterol; LDL-C) สูง ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease) หรืออาจเรียกรวมกันในกลุ่มโรค Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Ischemic heart disease) โรคหลอดเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (Peripheral arterial disease) โรคหลอดเลือดไตตีบ (Renal artery stenosis) โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง (Abdominal aortic aneurysm) เป็นต้น โดยเฉพาะโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และโรคหลอดเลือดสมองตีบ

เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคสูง และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรไทยและหลายประเทศทั่วโลก

ภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พบว่ามีจำนวนประชากรป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวนมากและเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง⁽¹⁾ ในปี พ.ศ. 2554 องค์การอนามัยโลกรายงานว่าประชากรในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ประมาณ 3.7 ล้านคน เสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งสาเหตุหลักของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง⁽²⁾ สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขรายงานว่าในปี พ.ศ. 2548 ประชากรไทยเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นอันดับหนึ่งและสอง ตามลำดับ⁽³⁾ ซึ่งภาวะคอเลสเตอรอลสูงในเลือด (Hypercholesterolemia) เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค และการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับผลการรักษาภาวะ hypercholesterolemia ของคนเอเชียใน 6 ประเทศ (REALITY-Asia) พบว่า

สามารถควบคุมระดับไขมันในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบหรือผู้ป่วยเบาหวานให้ได้ตามเป้าหมาย (NCEP-ATP III) ได้เพียง 38%⁽⁴⁾ ต่อมาการศึกษาในประเทศไทย (CEPHESUS) เกี่ยวกับผลการรักษาภาวะ hypercholesterolemia ในคนไทยพบว่าสามารถควบคุมภาวะ hypercholesterolemia ได้ตามเป้าหมาย (NCEP-ATP III) 52.7%⁽⁵⁾ ภาวะไขมันในเลือดชนิด LDL-C สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้น การลดระดับไขมัน LDL-C ด้วยยาลดไขมัน สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตได้⁽⁶⁾ ยา Statin เป็นยาที่มีฤทธิ์ในการลดระดับไขมัน LDL-C ในเลือด ซึ่งช่วยในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Primary and secondary prevention) โดยการให้ยา Statin สามารถลดระดับ LDL-C ได้ทุกๆ 39 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (1 mmol/L) ลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 21⁽⁷⁾ นอกจากนี้ ลดการป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองทุกชนิดได้ร้อยละ 20 และลดโรคหลอดเลือดสมองตีบได้ร้อยละ 28⁽⁸⁾ ตามแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเบาหวาน โดยมีเป้าหมายการควบคุมระดับ LDL-C ในกรณีที่ยังไม่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบไม่เกิน 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งโรงพยาบาลควนขนุนเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 90 เตียง มีจำนวนประชากรประมาณ 84,000 คน มีอายุรแพทย์โรคหัวใจ 1 คน ในปีงบประมาณ 2562 โรงพยาบาลควนขนุนมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมันสามารถควบคุมระดับไขมัน LDL-C น้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพียงร้อยละ 36.6⁽⁹⁾ จากปี 2560 และ 2561 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) รายใหม่

ที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติคิดเป็นร้อยละ 29.16 และ 27.92 ตามลำดับ และยังพบว่าเป็นผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction) ที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติสูงถึงร้อยละ 55.21 และ 45.05 ตามลำดับ⁽¹⁰⁾ จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น การควบคุมระดับ LDL-C จึงมีความสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอย่างยิ่ง เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบซ้ำ อันจะนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพหรือการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม การควบคุมหรือการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ได้นั้นอาจจะขึ้นอยู่กับความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ หลายปัจจัย และยังไม่พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C ในพื้นที่อำเภอควนขนุน จังหวัดพัทลุง ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางในการควบคุมระดับ LDL-C ซึ่งจะสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ และป้องกันการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ในอำเภอควนขนุน จังหวัดพัทลุง ต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ (LDL-C) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin

วิธีการวิจัย

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาชนิดย้อนหลัง (Retrospective cohort study) จากชุดข้อมูลทุติยภูมิ (Secondary data) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ขึ้นทะเบียนการรักษาและบันทึกผลการรักษาในฐานข้อมูล Hos-Xp โรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2563

ประชากร คือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ขึ้นทะเบียนรักษาในโรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2562 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2563

จำนวน 69 คนเลือกกลุ่มตัวอย่าง โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria) คือ 1) ได้รับการวินิจฉัยจากอายุรแพทย์โรคหัวใจว่าป่วยด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (Ischemic heart disease) ตามการจำแนกโรค ICD-10 : I259, I252, I251 และ I255 2) มีอายุระหว่าง 35-70 ปี และ 3) ได้รับการรักษาการลดระดับ LDL-C ด้วยยา Atorvastatin ขนาด 40 mg ทำการคัดกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ในกรณีที่ผู้ป่วย 1) มีการใช้ยา Steroid ควบคุมกับการรักษา 2) ขาดนัด (Lost to follow-up) 3) รับประทานยาไม่เป็นไปตามแผนการรักษา (Incompliance) 4) มีผลข้างเคียงจากการใช้ยา Atorvastatin เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และ 5) แพทย์สั่งให้หยุดการใช้ยา Atorvastatin ได้กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาจำนวน 66 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา แบ่งออกเป็น 4 ส่วน ดังนี้ส่วนที่ 1 คุณลักษณะทางประชากรประกอบด้วย เพศ อายุ ระดับการศึกษา สถานภาพสมรส อาชีพ สิทธิการรักษา ค่าดัชนีมวลกาย การดื่มสุรา และการสูบบุหรี่ ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางสุขภาพประกอบด้วย ประเภทการวินิจฉัย การป่วยด้วยโรคเบาหวาน ระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน การมีโรคร่วม ประกอบด้วยโรคร่วมจากโรคความดันโลหิตสูง ระยะเวลาการเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคร่วมจากโรคไตวายเรื้อรัง และระยะเวลาการเป็นโรคไตวายเรื้อรัง ส่วนที่ 3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย FBS, HbA1C, Hct, BUN, Cr, GFR, LDL-C, HDL, Cholesterol และ Triglyceride ส่วนที่ 4 ข้อมูลการใช้ยาประกอบด้วย Aspirin, Atenolol, Metformin, Enalapril, Metoprolol, Amlodipine, Losartan, Pioglitazone และ Glipizide

จากการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาจากข้อมูลทุติยภูมิ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ที่ขึ้นทะเบียนการรักษาและบันทึกผลการรักษาในฐานข้อมูล Hos-Xp โรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง โดยการจัดทำคู่มือลงรหัสตามคู่มือ (Coding book) ในแบบ

ลงรหัส (Data dictionary) นำเข้าข้อมูลด้วยโปรแกรม My-SQL และ Data sheet ก่อนนำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมทางสถิติ ตรวจสอบความถูกต้องและความสมบูรณ์ของข้อมูลก่อนการวิเคราะห์ข้อมูลสำหรับข้อมูลคุณลักษณะทางประชากร และข้อมูลทางสุขภาพ และข้อมูลระดับ LDL-C วิเคราะห์โดยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าระดับ LDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin ตัวแปรตาม คือ ค่าระดับ LDL-C เป็นตัวแปรในระดับ Interval scale และมีการวัดซ้ำจำนวน 3 ครั้ง ได้แก่ ณ ช่วงเริ่มต้นการรักษา (Baseline) 3 และ 6 เดือน ของการรักษา ทำการวิเคราะห์เพื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของค่าระดับ LDL-C ณ ช่วงเริ่มต้นการรักษา ช่วงเวลา 3 เดือน และช่วงเวลา 6 เดือนของการรักษาด้วยสถิติ Repeated measurement ANOVA ในส่วนการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลง ทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติ General Estimating Equation (GEE) ทำการวิเคราะห์อย่างหยาบ (Bivariate analysis) เพื่อพิจารณาตัวแปรในการวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariate analysis) สำหรับการคัดเลือกตัวแปร การศึกษาครั้งนี้ทำการคัดเลือกตัวแปรที่มีค่า p-value ของ Wald's test น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.25 นำเข้าสมการ และนำออกจากสมการด้วยวิธีการ Backward elimination นำเสนอด้วยค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (Mean difference) และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95%CI)

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการขออนุญาตใช้ข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลควนขนุน จังหวัดพัทลุง และผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพัทลุง เลขที่ 1/2563 ลงวันที่ 5 มิถุนายน พ.ศ. 2563

ผลการศึกษา

จากการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบประมาณ 2 ใน 3 เป็นเพศชาย (69.70%) ประมาณครึ่งมีอายุมากกว่า 60 ปี (51.52%) มีอายุเฉลี่ย 59.41 (SD = 7.89) ปี มีคู่สมรส (54.55%) ประมาณ 1 ใน 3 จบการศึกษาระดับปริญญาตรี (37.88%) มีอาชีพเกษตรกร (39.39%) ประมาณ 2 ใน 3 มีสิทธิการรักษาเบิกได้ (63.64%) ส่วนใหญ่มีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 23 kg/m² (75.76%) ประมาณเกือบครึ่งดื่มสุรา (48.48%) และสูบบุหรี่ (48.48%) เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านสุขภาพ พบว่า 2 ใน 3 ได้รับการวินิจฉัยหลักด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (62.16%) ประมาณ 2 ใน 3 มีโรคร่วม (65.15%) จำแนกเป็นโรคเบาหวาน (37.88%) มีระยะเวลาป่วยเป็นโรคเบาหวานเฉลี่ย 8.24 (SD = 6.29) ปี และโรคความดันโลหิตสูง (36.36%) มีระยะเวลาที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงเฉลี่ย 10.67 (SD = 6.93) ปี และโรคไตวายเรื้อรัง (71.21%) มีระยะเวลาป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรังเฉลี่ย 1.74 (SD = 1.09) ปี

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้รับยา Aspirin (100%) Enalapril (54.55%) Atenolol (30.30%) Metoprolol (30.30%) Metformin (19.70%) Glipizide (18.46%) Pioglitazone (16.67%) Amlodipine (13.64%) และ Losartan (4.55%) ตามลำดับ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ ช่วงแรกของการรักษา 3 และ 6 เดือน

สำหรับการลดลงของ LDL-C ที่ ≤ 70 mg/dl และ ≤ 100 mg/dl มีค่าเฉลี่ย ณ ช่วงแรกของการรักษา ช่วง 3 เดือน และ 6 เดือน เท่ากับ 131.04 ± 25.74 , 96.79 ± 23.04 และ 81.96 ± 20.97 และพบว่าค่า LDL-C มีความแตกต่างระหว่างช่วงแรกของการรักษา ช่วงเวลา 3 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) เพื่อพิจารณาตามแนวทางการรักษา ณ ช่วงเวลาของการรักษา 3 และ 6 เดือน หลังการได้รับยา Atorvastatin 40 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 9.09 และ 40.91 มีค่า LDL-C น้อยกว่า 70 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และร้อยละ 71.22 และ 81.82 มีค่า LDL-C น้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การลดลงของ LDL-C หลังได้รับยา Atorvastatin ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่มีค่า (N = 66)

ค่าระดับ LDL-C	ช่วงเวลาของการติดตาม		
	Baseline	3 เดือน	6 เดือน
การลดลงของ LDL-C, N (%)			
≤ 70 mg/dl	-	6 (9.09)	47 (71.22)
≤ 100 mg/dl	-	27 (40.91)	54 (81.82)
Mean $\pm$ SD*	131.04 ± 25.74	96.79 ± 23.04	81.96 ± 20.97

* Repeated measurement ANOVA (p-value <0.001)

จากการวิเคราะห์อย่างหยาบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin พบว่า ปัจจัยด้านคุณลักษณะทางประชากรประกอบด้วยปัจจัยด้านเพศ อายุ สถานภาพสมรส ระดับ

การศึกษา อาชีพ สิทธิการรักษา ดัชนีมวลกาย การดื่มสุราและการสูบบุหรี่ ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า LDL-C ในส่วนปัจจัยด้านสุขภาพพบว่า ปัจจัยการมีโรคร่วม (Mean difference = 12.62, 95%CI: 4.22 ถึง 21.02) และ

การป่วยด้วยโรคไตวายเรื้อรัง 13.23, 0.72 ถึง 25.74) มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การใช้ยา Metformin (-12.63, -22.90 ถึง -2.37) Enalapril (11.50, 1.81 ถึง 21.19) Amlodipine (-20.31, -28.42 ถึง -12.21) มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งการวิเคราะห์ปัจจัยผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า ปัจจัย FBS (0.23, 0.04 ถึง 0.39) HbA1C (6.02, 3.81 ถึง 8.23) และ Triglyceride (0.11, 0.02 ถึง 0.19) มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์พหุตัวแปรปัจจัยมีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่า LDL-C พบว่า การได้รับยา Amlodipine (-12.31, -20.31 ถึง -4.31) มีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ปัจจัยการป่วยด้วยโรคไตวายเรื้อรัง (16.24, 7.38 ถึง 25.09) การได้รับยา Lorsatan (25.32, 6.14 ถึง 44.50) การมีค่าผลทางห้องปฏิบัติการ ณ ช่วงแรกของการรักษา ได้แก่ HbA1C (5.05, 3.22 ถึง 6.88) Hematocrit (2.09, 1.04 ถึง 3.13) และ Creatinine สูง (10.77, 4.11 ถึง 17.44) มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์พหุตัวแปรปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin (N = 66)

Factors	Crude Mean Diff. (95%CI)	Adjusted Mean Diff. (95%CI)	p-value
การป่วยด้วยโรคไตเรื้อรัง			<0.001
ไม่ใช่	Ref.	Ref.	
ใช่	13.23 (0.72 ถึง 25.74)	16.24 (7.38 ถึง 25.09)	
การได้รับยา Amlodipine			
ไม่ใช่	Ref.	Ref.	
ใช่	-20.31 (-28.42 ถึง -12.21)	-12.31 (-20.31 ถึง -4.31)	0.003
การได้รับยา Lorsatan			0.010
ไม่ใช่	Ref.	Ref.	
ใช่	20.42 (-10.11 ถึง 50.95)	25.32 (6.14 ถึง 44.50)	
HbA1C at baseline (%)	6.02 (3.81 ถึง 8.23)	5.05 (3.22 ถึง 6.88)	<0.001
Hematocrit at baseline (%)	1.43 (-0.17 ถึง 3.02)	2.09 (1.04 ถึง 3.13)	<0.001
Creatinine			0.002
Normal (<20 mg/dL)	Ref.	Ref.	
High (≥20 mg/dL)	10.98 (-0.08 ถึง 22.03)	10.77 (4.11 ถึง 17.44)	

Mean Diff. = Mean difference, Ref. = Reference group, 95%CI = 95 Percent confidence interval

อภิปรายผล

โดยสรุป ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin 40 mg มีค่า LDL-C ในช่วงเวลา 3 เดือน และ 6 เดือนของการรักษาลดลงจากช่วงเริ่มต้นการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า การได้รับยา Amlodipine เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปัจจัยการป่วยด้วยโรคไตวายเรื้อรัง การได้รับยา Losartan การมีค่า HbA1C, Hematocrit และ Creatinine สูง มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับยา Atorvastatin 40 mg มีค่า LDL-C ในช่วงเวลา 3 เดือนและ 6 เดือนของการรักษาลดลงจากช่วงเริ่มต้นการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เนื่องจากตัวยา Atorvastatin 40 mg เป็นกลุ่มยา Statin ประสิทธิภาพสูง (High-intensity statin) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA Reductase ที่ควบคุมกระบวนการผลิต Cholesterol ส่งผลให้ระดับการผลิต Cholesterol และ Lipoprotein ที่ต่ำลง⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ จากการที่ Cholesterol ภายในเซลล์ลดลงส่งผลให้เกิดการกระตุ้น Sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2) ซึ่งเป็น Nuclear transcription factor ที่เป็นตัวกระตุ้นการผลิต LDL receptor (LDLR) และการปรับตัวของเซลล์เพื่อไม่ให้ระดับ Cholesterol ต่ำจนเกินไป เมื่อ LDLR เพิ่มขึ้น ทำให้การนำ LDL มากำจัดที่ตับเพิ่มขึ้นส่งผลให้ระดับ LDL-C ในเลือดลดลง⁽¹²⁾ อย่างไรก็ตาม ยา Statin แต่ละชนิดมีความสามารถในการลดระดับ LDL-C แตกต่างกัน จากการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) พบว่า ยา Statin ประสิทธิภาพสูงสามารถลดระดับ LDL-C (1 mmol) และอัตราการตายโดยรวม (10%) อีกทั้งสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Major vascular events) ได้มากกว่า ยา Statin ประสิทธิภาพต่ำหรือปานกลางถึงร้อยละ 15

(95% CI: 11-18, p-value <0.001)⁽¹³⁾ การศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย STEMI และ NSTEMI ที่ได้รับยา Atorvastatin พบว่า ค่ามัธยฐานของค่า LDL-C ลดลงเหลือ 62 มก./ดล. เมื่อติดตามผู้ป่วยระยะเวลา 2 ปี และสามารถลดผลลัพธ์หลอดเลือดแดงรวมลง 16% (22.4% เทียบกับ 23.6%, p-value = 0.005) ภายใน 30 วัน⁽¹⁴⁾

จากการศึกษาพบว่า การป่วยด้วยโรคไตวายเรื้อรังมีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมักมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ทั้งชนิด Hypertriglyceridemia, ระดับ HDL-C ต่ำ และมีอัตราส่วนของ Apolipoprotein (Apo) B/ApoAI และ LDL-C เพิ่มขึ้น⁽¹⁵⁾ ซึ่งเกิดจากกลไกการกำจัด (Catabolism) Triglyceride-rich lipoproteins (TRL) ช้าลง และอัตราการผลิต (Production rate) TRL เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมักมีภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เกิด Lipolysis ของเซลล์ไขมัน ซึ่งจะทำให้ Free fatty acid ไปผลิต VLDL เพิ่มขึ้น อีกทั้งยังมีการทำงานของเอนไซม์ Lipoprotein lipase (LPL) และ Hepatic lipase (HL) ลดลง ส่งผลให้อัตราการกำจัด TRL ช้าลง⁽¹⁶⁾ การทำงานของเอนไซม์ Paraoxonase ของ HDL ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการ Oxidation ของ LDL ลดลง ทำให้เกิด Oxidized LDL ได้ง่ายขึ้น⁽¹⁷⁾ ด้วยกลไกข้างต้นจึงทำให้ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีค่าไขมันผิดปกติ (Dyslipidemia) โดยเฉพาะค่า LDL-C สูง สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีค่า HDL-C ลดลงและ LDL-C เพิ่มขึ้น⁽¹⁸⁾

สำหรับปัจจัยการได้รับยา Losartan ซึ่งพบว่ามี ความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น Losartan เป็นยาในกลุ่ม Angiotensin II Receptor Antagonists ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมน Angiotensin II มีผลต่อการรักษาภาวะที่เกี่ยวข้องกับระบบการไหลเวียนของเลือด ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และทำให้เลือดหมุนเวียนได้ดีขึ้น

ซึ่งมักใช้รักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ช่วยลดความเสี่ยงการเกิดเส้นเลือดในสมองแตกหรือตีตันในผู้ป่วยโรคหัวใจ หรือลดความเสียหายของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย โดยจากการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) ในการรักษาความดันโลหิตสูงและดูการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด พบว่าสามารถทำให้ระดับไขมันในเลือดเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น โดยยา losartan พบว่าสามารถลดระดับ LDL และ triglyceride ได้⁽¹⁹⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาการใช้ยา losartan ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าสามารถลด proteinuria และลดระดับไขมัน LDL-C ได้⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาดังกล่าวไม่สอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษาครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา losartan เพียง 3 คน (4.55%) เท่านั้น จึงอาจทำให้ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ

ค่า HbA1C ณ ช่วงแรกของการได้รับยามีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาผู้ป่วยโรคหัวใจประมาณ 1 ใน 3 (37.88%) มีโรคเบาหวานร่วมด้วย มีระยะเวลาป่วยเป็นโรคเบาหวานเฉลี่ย 8.24 ปี (SD = 6.29) และมีค่า HbA1C ณ ช่วงแรกของการรักษาเฉลี่ยเท่ากับ 7.55% (SD = 1.98) ซึ่งสูงกว่าค่าเป้าหมาย แสดงให้เห็นได้ว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ ส่งผลต่อภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance)⁽¹¹⁾ ซึ่งทำให้เซลล์ไขมัน (adipocyte) มีการสลาย free fatty acid เข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น ทำให้ระดับผลิต Very-Low Density Lipoprotein (VLDL) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การขนย้าย LDL ออกจากกระแสเลือดได้น้อยกว่าปกติ⁽²¹⁾ นอกจากนี้ การที่มีภาวะ Glycosylation ที่อ่อนของ LDL ทำให้ LDL เปลี่ยนแปลงและมีการขนย้ายผ่าน LDL receptor ลดลง⁽²²⁾ ภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลให้อินซูลินสูงในเลือด (hyperinsulinemia) ซึ่งจะกระตุ้นเอนไซม์ hepatic

lipase และ cholesterol ester transfer protein (CEPT) ให้ทำงานมากขึ้น เป็นผลให้ระดับ HDL ในเลือดต่ำลง และ LDL ในเลือดสูงขึ้น⁽¹¹⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) สูง จะส่งผลต่อการมีระดับ LDL-C สูงด้วย⁽²³⁾

สำหรับตัวแปรค่าความเข้มข้นของเลือด (Hematocrit) ในช่วงเวลาเริ่มต้นการรักษามีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่น กลไกสำคัญของการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นเลือดต่อการเปลี่ยนแปลงของ lipid profile โดยเฉพาะค่า total cholesterol และ LDL-C เชื่อว่าเป็นผลจาก reverse cholesterol transport ซึ่งเป็นกระบวนการนำ cholesterol จากเซลล์ไปกำจัดที่ตับ โดยการใช้ HDL ที่ผลิตจากตับและลำไส้ ทำหน้าที่รับ cholesterol ส่วนเกินกลับจากเซลล์ต่างๆ จากนั้นจึงลำเลียงไปกำจัดที่ตับ⁽²⁴⁾ การศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่อดอาหารมาก่อนเจาะเลือด เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ Dehydration ก็จะทำให้ค่าความเข้มข้นเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่า LDL-C เพิ่มขึ้นด้วย (Mean = 10.5 95%CI = 2.25 - 18.8)⁽²⁵⁾ และการศึกษาที่พบว่าค่า hematocrit ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่า total cholesterol และ LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁶⁾

สำหรับตัวแปรค่าครีเอตินินมีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่น ค่าครีเอตินินมีความสัมพันธ์กับอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ค่าครีเอตินินที่สูงจะมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽¹³⁾ ซึ่งการที่ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีค่าครีเอตินินสูง เนื่องจากครีเอตินินมีการกำจัดทางปัสสาวะโดยผ่านการกรองของไต เมื่อประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลงจึงส่งผลให้ครีเอตินินในเลือดสูง นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินินสูงจะมีค่าไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ได้ โดยเฉพาะ LDL-C สูงและ HDL-C ต่ำ⁽¹⁴⁾ ซึ่งจากการ

ศึกษาครั้งนี้พบว่ากลุ่มตัวอย่าง ร้อยละ 28.79 มีโรคไตร่ร่วมด้วย โดยระยะเวลาที่เป็นโรคเฉลี่ย 1.74 ปี ($SD = 1.09$, $Min = 1$, $Max = 5$) จึงมีค่าครีเอตินินที่สูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจะส่งผลให้ค่า LDL-C เพิ่มขึ้น⁽²⁷⁾

ในขณะที่การได้รับยา Amlodipine มีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของค่า LDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Amlodipine เป็นยาในกลุ่ม calcium channel blocker (CCB) มีกลไกยับยั้งการไหลเข้าของแคลเซียมไอออนสู่กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหัวใจ ทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว และยังสามารถลดแรงต้านของหลอดเลือดและลดความดันโลหิต โดยทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดงที่ Peripherral artery⁽²⁸⁾ การให้ยา Amlodipine จึงเป็นการรักษาเพื่อลดระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายเพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽²⁹⁾ โดยการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา amlodipine ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงต่อผลของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดพบว่ายาามีผลต่อการลดลงของระดับไขมันในเลือด โดยเฉพาะ LDL-C⁽²⁸⁾ ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม CCB ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด⁽³⁰⁾ และการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา amlodipine ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด⁽³¹⁾ ทั้งนี้อาจเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวศึกษาในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงที่ไม่มีโรคร่วมอื่น แต่ในการศึกษาครั้งนี้ กลุ่มตัวอย่างประมาณ 2 ใน 3 มีโรคร่วม (65.15%) จำแนกเป็นโรคเบาหวาน (37.88%) มีระยะเวลาป่วยเป็นโรคเบาหวานเฉลี่ย 8.24 ($SD = 6.29$) ปี และโรคความดันโลหิตสูง (36.36%) มีระยะเวลาที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงเฉลี่ย 10.67 ($SD = 6.93$) ปี และโรคไตวายเรื้อรัง (71.21%) มีระยะเวลาป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรังเฉลี่ย 1.74 ($SD = 1.09$) ปี

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันคอเลสเตอรอลไลโปโปรตีน-ความหนาแน่นต่ำ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่ได้รับการรักษาด้วย Atorvastatin พบว่าควรวางแผนการให้ยา Atorvastatin ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบที่มีค่า LDL-C สูงผิดปกติ เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำและเสียชีวิต และในการรักษาควรคำนึงถึงปัจจัยด้านการป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรัง การได้รับยา Losartan และการมีค่า HbA1C ความเข้มข้นของเลือดและครีเอตินินสูง เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวส่งผลต่อการมีค่า LDL-C สูงขึ้น นอกจากนี้การศึกษารังต่อไปควรศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคไตร่ร่วม โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ เพื่อลดระดับ LDL-C ให้ได้ตามเป้าหมายตามแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาโรค ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S., Anand, S. Global burden of cardiovascular disease: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001; 104(23): 2855–2864.
2. World Health Organization. Non communicable Disease in the South-East Asia Region. [Internet]. 2011. [Cited in 2 November 2019]. Available from: http://www.searo.who.int/entity/non_communicabledisease/documents.
3. Porapakkham, Y., Rao, C., Pattaraechachai, J. Estimated causes of death in Thailand 2005 : Implications for health policy. *Population Health Metrics*. 2010; 8(14): 24–34.

4. Hyo-Soo, K., Yangfeng, W., Shing-Jong, L., Chaicharn, D., Robaayah, Z., Liancheng, Z. Current status of cholesterol goal attainment after statin therapy among patients with hypercholesterolemia in Asian countries and region: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy in Asia (REALITY-Asia) study. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24: 1951–1963.
5. Sukonthasarn, A., Homsanit, M., Prommete B., Chotinaiwattarakul, C., Piamsomboon, C., Likittanasombat, K. Lipid-lowering treatment in hypercholesterolemic patients: the CEPHEUS Thailand survey. *Journal of the Medicine Association Thailand*. 2011; 94(12): 1424–1434.
6. Trialist, C., Baigent, C., Blackwell, L. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010; 376: 1670–1681.
7. Law, MR., Wald, NJ., Rudnicka, AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta - analysis. *British Medical Journal*. 2003; 326: 1423–1427.
8. Quehenberger, O., Dennis, EA. The human plasma lipidome. *New England Journal Medicine*. 2011; 365: 1812–1823
9. Khuankhanun Hospital. Khuankhanun Hospital Registration Report, Phatthalung Province. Khuankhanun Hospital, Khuankhanun District, Phatthalung. (2018). (In thai).
10. Khuankhanun Hospital. Monthly Report Summary Emergency and Accident work, Phatthalung Province. Khuankhanun Hospital, Khuankhanun District, Phatthalung. (2018). (In thai).
11. Brown, MS., Goldstein, JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986; 232: 34–47.
12. Tobert, JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003; 2: 517–526.
13. Goldberg, IJ. Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86: 965–971.
14. Ray, KK., Cannon, CP., McCabe, CH. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: result from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46: 1405–1410.
15. Mikolasevic, I., Zutelija, M., Mavrinac, V., Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017; 10: 35–45.
16. Batista, MC., Welty, FK., Diffenderfer MR. Apolipoprotein A-I, B-100, and B-48 metabolism in subjects with chronic kidney disease, obesity, and the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004; 53: 1255–1261.
17. Dantoine, TF., Debord, J., Charmes, JP. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998; 9: 2082–2088.

18. Mustafa, C., Tuncay, D., Baris, A., Nuray, N., Masanari, K., Adrian, C., Mehmet, K., Disorders of Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*. 2018; 46: 144–152.
19. Kyvelou, SM., Vyssoulis, GP., Karpanou, EA., Adamopoulos, DN. Effects of antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers on lipid profile: an open multi-drug comparison trial. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2006; 47: 21–28.
20. Andrew, MT., William, FK., Zhongxin, Z., Paulette, AL. Effect of LDL Cholesterol and Treatment With Losartan on End-Stage Renal Disease in the RENAAL Study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 445–447.
21. Ketema, EB., Kibret, KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. *Archives Public Health*. 2015; 73(1): 43–48.
22. Gingberg, HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2000; 106: 453–458.
23. Samdani, TS., Mitra, P., Rahim, MA. Relationship of Glycated Haemoglobin with Lipid Profile among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Birdem Medical Journal*. 2017; 7: 43–47.
24. Hellerstein, M., Turner, S. Reverse cholesterol transport fluxes. *Current Opinion Lipidology*. 2014; 25: 40–47.
25. Campbell, NR., Wickert, W., Magner, P., Shumak, SL., Dehydration During Fasting Increases Serum Lipids and Lipoproteins. *Clinical and Investigative Medicine*. 1994; 17: 570–576.
26. Gabriel, PR., Marcos, AG., Leila, A. Evaluation of relationship between hematocrit and lipid profile in adults. *J Bras Patol Med Lab*. 2018; 54:146–152.
27. Elzbieta, K., Janusz, S., Lucyna, J. LIPOPROTEIN PROFILES AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY. *Renal Failure*. 2000; 22: 69–71.
28. Ahaneku, JE., Sakata, K., Urano, T. Lipids, Lipoproteins and Fibrinolytic Parameters during Amlodipine Treatment of Hypertension. *Journal of Health Science*. 2000; 46: 455–458.
29. Saker, H., Hamed, A., Jamee, A., Wadi, M. Effect of Amlodipine Alone and in Combination with Enalapril on Lipid Profile in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease (Gaza Strip). *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 4: 146–150.
30. Masuo, K., Mikami, H., Ogihara, T., Tuck, ML. Metabolic effects of long-term treatments with nifedipine-retard and captopril in young hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 2006; 10: 600–10.
31. Saker, H., Hamed, A., Jamee, A., Wadi, M. Effect of Amlodipine Alone and in Combination with Enalapril on Lipid Profile in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease (Gaza Strip). *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 4:146–150.