



ยาลดไขมันกลุ่มสแตตินในการรักษาไขมันสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

วรพจน์ อุบยโสธร พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (อายุรศาสตร์โรคไต)¹

ธันนดา ตระการวานิช พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), วว. (อายุรศาสตร์โรคไต)²

ทวีชัย ทิพย์ประสาน พ.บ., วว. (อายุรศาสตร์), อว. (อายุรศาสตร์โรคไต)²

สาธิต คุระทอง พ.บ., อว. (อายุรศาสตร์), อว. (อายุรศาสตร์โรคไต), อว. (เวชศาสตร์ครอบครัว)^{2*}

¹ หน่วยไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสิรินธร

² หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: sathit@edu.vajira.ac.th

บทคัดย่อ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยากลุ่มสแตตินเป็นยากลุ่มหลักที่ถูกแนะนำให้ใช้ chez ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งไตทำงานปกติ มีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยากลุ่มนี้ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งแบบปฏิกิริยาและทุติยภูมิ แต่การศึกษาของยาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังให้ข้อมูลที่ขัดแย้งกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีการล้างไต การศึกษา 4D และ AURORA แสดงให้เห็นว่ายาสแตตินอาจไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมือนผู้ป่วยปกติ นอกจากนี้ เป้าหมายระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก็ยังไม่เป็นที่แน่ชัด การให้ยาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงควรพิจารณาข้อดีและข้อเสียควบคู่กันไป และควรมีการศึกษาขนาดใหญ่เพื่อตอบปัญหานี้ต่อไปในอนาคต



Statins in Management of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease

Worapoj Uppayasothorn, MD, FRCPT¹

Thananda Trakarnvanich, MD, FRCPT²

Taweechai Teeprasan, MD, FRCPT²

Sathit Kurathong, MD, FRCPT^{2*}

¹ Renal unit, Internal Medicine Department, Sirindhorn Hospital

² Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital. Navamindradhiraj University.

* Corresponding author, email address: sathit@edu.vajira.ac.th

Abstract

Dyslipidemia is one of the risk factor for cardiovascular disease (CVD) in patients with chronic kidney disease (CKD). Statin is the drug of choice for the treatment of hypercholesterolemia in patients with normal kidney function. There are abundant of data suggesting the benefit of statin treatment as primary or secondary CVD prevention. However, studies of statin in CKD patients have yielded conflicting results, especially in end-stage kidney disease (ESKD) requiring renal replacement therapy. The 4D and AURORA studies failed to demonstrate the benefit of statin in dialysis patients, thus benefit of this drug in CKD patients was obviously less than that in patients without CKD. Furthermore, target blood cholesterol level for patients with impaired kidney function remains questionable. The decision to treat these patients with statin therefore requires balancing risk and benefit. Further large randomized controlled trial is required to answer this question.

บทนำ

ในคนปกติ เมื่อรับประทานอาหารที่ประกอบไปด้วยไขมัน จะถูกดูดซึมโดยลำไส้และเปลี่ยนแปลงเป็น chylomicron แล้วถูกย่อยโดย lipoprotein lipase เป็น chylomicron remnants นำเข้าสู่ตับ และจับกับ receptor ในตับ อีกส่วนหนึ่งจะเป็น free fatty acid ไปสะสมที่ กล้ามเนื้อ เซลล์ไขมันและตับ แล้วจึงหลั่งออกมาเป็น very-low-density lipoprotein (VLDL) และจากนั้นโดนย่อยกลายเป็น intermediate-density lipoprotein (IDL) โดย lipoprotein lipase และกลายเป็น low-density lipoprotein (LDL) โดย hepatic triglyceride lipase High-density lipoprotein (HDL) มีความสำคัญ ในการเปลี่ยนไขมัน จาก peripheral cells ไปสู่ตับ โดยผ่าน ATP-binding cassette transporter 1, apolipoprotein A-I (ApoA-I) และ apolipoprotein A-IV (ApoA-IV)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease หรือ CKD) จะมีความแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไปดังนี้¹

1. Total cholesterol และ LDL cholesterol รวมถึง non-HDL cholesterol จะสูงในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 1-5 และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง แต่จะต่ำหรือปกติ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

2. HDL cholesterol ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 1-5 และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง จะมีค่าต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาจมีค่าต่ำหรือปกติ

3. Triglyceride มีค่าสูงทั้งใน ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 1-5 ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และล้างไตทางช่องท้อง

4. Lipoprotein(a) มีค่าสูงในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 1-5 และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง และมีค่าสูงหรือปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

5. ApoA-I มีค่าต่ำทั้งในผู้ป่วย CKD, ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

6. ApoA-IV มีค่าสูงในผู้ป่วย CKD และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง มีค่าสูงหรือปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

7. ApoB มีค่าสูงในผู้ป่วย CKD และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง มีค่าต่ำหรือปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

สาเหตุที่ทำให้ triglyceride มีค่าสูงในผู้ป่วยไตวายส่วนหนึ่งเกิดจากการ heparinization ระหว่างทำการฟอกเลือด, การเพิ่มขึ้นของ apoC-III/apoC-II ratio ทำให้มีการลดลงของการทำงานของ lipoprotein lipase และ hepatic triglyceride lipase ทำให้ ลดการย่อยสลายของ triglyceride ส่งผลให้ระดับ triglyceride ในเลือดสูงขึ้น²

HDL มีค่าลดลงจาก การลดลงของ apo-AI lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) ทำให้ ลดการเปลี่ยน HDL3 subfraction เป็น HDL2 subfraction³ ส่งผลให้ HDL ลดลง สำหรับ LDL มักไม่สูงในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย โดยเฉพาะ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด แต่จะมี sdLDL (small dense LDL) และ IDL ที่สูงได้⁴

ผลของยากกลุ่มสแตตินต่อไต

ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor หรือ สแตติน มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอ็นไซม์ HMG-CoA reductase ในกระบวนการสังเคราะห์ cholesterol ของร่างกาย จึงช่วยในการรักษาภาวะไขมันสูง นอกจากนี้ ยังมีประโยชน์อื่น ๆ อีกมากมาย (pleiotropic effect) รวมทั้งผลต่อไต⁵

1. ผลต่อเซลล์ในไต

- 1.1. Mesangial anti-proliferative effect: ยับยั้ง mesangial cell proliferation โดยมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในห่องปฏิบัติกร⁶

- 1.2. Podocyte-protective effects โดยผ่าน anti-apoptotic effects และ cytoskeletal และ barrier preservation ทำให้มี stabilization ของ podocytes cytoskeletal⁷ โดยมีการศึกษาว่า rosuvastatin ในหนูทดลอง พบว่า สามารถป้องกัน apoptosis ได้⁸ การศึกษาของยา fluvastatin พบมีประโยชน์ ลดการทำลายของ podocytes ได้^{9,10}

- 1.3. Endothelial-protective effects¹¹ มีการศึกษาว่า atorvastatin ในหนูทดลอง พบว่าทำให้เกิด

endothelial relaxation และยังสามารถลดความดันโลหิต ลดแอลบูมินในปัสสาวะและลดการเกิด glomerulosclerosis จากผล anti-oxidative และฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด

1.3. Stem cell-activating effect

1.4. Anti-fibrotic effect ผ่านทางการยับยั้ง TGF-beta¹² และยับยั้งการสร้าง extracellular matrix โดยเซลล์ mesangial และ fibroblasts¹³

2. ผลต่อระบบต่าง ๆ ภายในไต^{2,3}

2.1. Anti-inflammatory effect โดยผ่านการยับยั้ง การแสดงออกของยีน monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)¹⁴ และมีผลลดการ infiltration ของ เซลล์ macrophage และลิมโฟไซต์ชนิด T-cell

2.2. Immunomodulatory effect เปลี่ยนแปลง ระบบภูมิคุ้มกันภายในไต โดยการศึกษาในหนู โดยใช้ยา atorvastatin พบว่าสามารถลดลิมโฟไซต์ชนิด T cell, macrophage, neutrophil และ ลิมโฟไซต์ชนิด Th-17 ใน interstitial และ glomerular และต่อมน้ำเหลืองลงได้¹⁵

2.3. Hemodynamic effects โดยมีผลให้หลอดเลือดขยายตัวและยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นกลไกซึ่งมีประโยชน์ต่อไต¹⁶

2.4. Anti-oxidative effect โดยผ่านการเพิ่มขึ้นของ nitric oxide synthase activity¹⁷

กลไกของการเกิด atherosclerosis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. Oxidative stress and inflammation

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีการ oxidation ของ lipoproteins และนำมาซึ่งการเกิด injury ต่อเซลล์ endothelial ทำให้มีการสูญเสียหน้าที่ไป ร่วมกับการ กระตุ้นเม็ดเลือดขาว เพิ่มการ adhesion และ infiltration เข้าไปในผนังของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial dysfunction) รวมถึงเกิด fibrosis อีกด้วย¹⁸

2. Impaired cholesterol metabolism

การสะสมของ VLDL remnants หรือ IDL ซึ่งไวต่อ

การเกิด oxidation ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ LDL ที่ผิดปกติ และการลดลงของ HDL ทำให้เกิดการลดลงของระบบ antioxidant, anti-inflammatory และทำให้ระบบการขนส่ง cholesterol มีการย้อนกลับ (reverse transport capacities)¹⁹

3. Impaired chylomicron metabolism

มีการสะสมของ chylomicron remnants ซึ่งไวมากต่อการเกิด oxidation²⁰

การศึกษาของยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จะมีความผิดปกติของไขมันในร่างกาย โดยจะมี triglyceride, LDL, lipoprotein(a), chylomicron remnants และ oxidative LDL-cholesterol เพิ่มขึ้น แต่จะมี cholesterol ปรกติหรือต่ำ และมี HDL- cholesterol ต่ำลง

ดังนั้น การรักษาที่สำคัญ คือจึง การปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิต โดยเฉพาะการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย สำหรับการให้ยากกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor หรือสแตติน ซึ่งได้รับการพิสูจน์ว่ามีผลดีในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไต ทั้งแบบ primary และ secondary prevention²¹ กลับมีผลที่แตกต่างออกไปในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการรักษาโดยบำบัดทดแทนไต

การศึกษาที่ผ่านมา ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไต ได้แก่ 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis) และ SHARP (Study of Heart And Renal Protection) มีความแตกต่างกัน ดังนี้

4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie)²²

เป็นการศึกษาแรก ทำในกลุ่มประชากรที่ได้รับการล้างไตโดยการฟอกเลือดมาอย่างน้อย 2 ปี เริ่มทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2548 โดยมีกลุ่มประชากรที่ศึกษาจาก 178 ศูนย์ในประเทศเยอรมัน และเป็น randomized, double-blind, prospective study รวมทั้งหมด 1,255 คน อายุตั้งแต่ 18-

80 ปี เป็นผู้ป่วยเบาหวาน โดยสุ่มให้ได้รับยา atorvastatin 20 mg กับกลุ่มยาหลอก โดยเป้าหมายหลักเพื่อลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจหรือสาเหตุอื่น ๆ และการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เป้าหมายรองเพื่อลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดไม่ว่าจะเป็นหัวใจหรือโรคหลอดเลือดในสมอง โดยติดตามผลไปเป็นเวลา 4 ปี ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นไม่แตกต่างกัน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin จำนวน 619 ราย ได้ยาหลอก 636 ราย พบว่าสามารถลด LDL ลงได้จาก 125 mg/dl เป็น 75 mg/dl ตั้งแต่ 1 เดือนแรกของการรักษา คิดเป็นร้อยละ 42 และสามารถลด LDL ลงได้ตลอดการศึกษา สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก สามารถลด LDL ได้ร้อยละ 1.3

มีผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบ 4 ปี จำนวน 469 คน คิดเป็นร้อยละ 37 แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin 226 ราย และยาหลอก 243 ราย ผลการศึกษาพบว่า atorvastatin ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย และยังมีผลทำให้เกิด fatal stroke เพิ่มขึ้น คือ 27 ราย (ร้อยละ 4) เทียบกับ กลุ่มยาหลอก 13 คน (ร้อยละ 2) โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เกิด ischemic stroke 18 รายและ hemorrhagic stroke 3 ราย

การศึกษานี้ไม่สามารถลดการอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย อาจะมาจากการเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดอยู่แล้ว จึงอาจจะไม่พบประโยชน์ในการรักษาด้วยยาสแตติน อาจใช้ขนาดยาสแตตินที่ต่ำเกินไป และสุดท้ายการให้ยาสแตตินในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตแล้ว อาจจะเข้าเกินไป ในการที่จะหวังผลในการรักษาโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ

ในปี พ.ศ. 2554 จึงได้มีการนำข้อมูลจากการศึกษา 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) มาวิเคราะห์แบบ post hoc analysis อีกครั้ง โดยแบ่งระดับตาม LDL ตั้งต้นของการศึกษา²³ ออกเป็น 4 กลุ่ม ตามระดับของ LDL คือ LDL < 103 mg/dl 297 ราย, LDL 104-122 mg/dl 328 ราย, LDL 123-144 mg/dl 316 ราย และ LDL >145 mg/dl 314 ราย พบว่า LDL สูง มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ และ atorvastatin สามารถลด

adverse outcomes ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ LDL สูงกว่า 145 mg/dl ได้ จึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของ atorvastatin ต่อการลดความเสี่ยงในระบบหลอดเลือดและหัวใจ ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการล้างไตโดยการฟอกเลือด และมีระดับ LDL สูงกว่า 145 mg/dl ต่อไป

AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis)²⁴

เป็นการศึกษาในปี 2552 โดยประชากรเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการล้างไตด้วยการฟอกเลือดมาอย่างน้อยไม่ต่ำกว่า 3 เดือน ทำใน 25 ประเทศ และเป็น multicenter (280 center), randomized, double-blind, prospective trial กลุ่มตัวอย่างจำนวน 2,776 ราย อายุตั้งแต่ 50-80 ปี ได้รับยา rosuvastatin ขนาด 10 mg เทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยมีเป้าหมายเพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และติดตามผลไปเป็นเวลา 3.8 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาครบจำนวน 804 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา rosuvastatin 396 รายและยาหลอก 408 ราย มีค่าเฉลี่ย LDL 100 mg/dl และมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาไป 440 ราย แบ่งเป็น 207 รายในกลุ่ม rosuvastatin และ 233 รายในกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยมี 370 รายจากได้รับการปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน

ผลการศึกษา rosuvastatin สามารถลด LDL ได้ร้อยละ 43 ใน 3 เดือนแรกของการรักษา และสามารถลด triglyceride ได้ในระดับหนึ่ง แต่ไม่ได้เท่ากับ LDL และสามารถลด high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) แต่ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย และยังทำให้เกิด hemorrhagic stroke เพิ่มขึ้นอีกด้วย

สาเหตุที่การศึกษานี้ไม่ได้ประโยชน์ อาจะมาจากการที่ตัดคนไข้ที่อาจได้ประโยชน์จากการรักษาออกไป เช่น ผู้ป่วยที่มี LDL สูงมาก การหยุดการรักษาของผู้ป่วยในระหว่างการศึกษา จำนวนผู้ป่วยน้อยทำให้มี statistical power ไม่เพียงพอ

SHARP (Study of Heart And Renal Protection)²⁵

ได้มีการศึกษาในปี 2011 โดยได้ใช้ประชากร ที่มีอายุมากกว่า 40 ปีซึ่งไม่เคยมีโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน และแพทย์ผู้ดูแลไม่มั่นใจว่าจำเป็นต้องรักษาหรือไม่ โดยกลุ่มประชากรที่ศึกษาจะแตกต่างไปจาก 4D และ AURORA ตรงที่รวมกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ทำการล้างไตเข้ามาศึกษาด้วย โดยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 9438 ราย เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่จำเป็นต้องได้รับการล้างไต 3,023 ราย และไม่ได้ล้างไต 6,247 ราย แบ่งตามเชื้อชาติเป็นผิวขาวร้อยละ 72 ผิวดำร้อยละ 3 และชาวเอเชียร้อยละ 23 โดยติดตามการรักษาไป 4.9 ปี

การศึกษานี้นิยามโรคไตเรื้อรังโดย ระดับค่าครีเอตินินมากกว่า 1.7 mg/dl ในเพศชาย และมากกว่า 1.5 mg/dl ในเพศหญิง สุ่มให้ simvastatin 20 mg ร่วมกับ ezetimibe 10 mg หรือยาหลอก โดยในระยะแรกของการศึกษาใน 1 ปี แรก ได้แยกกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 mg ร่วมกับ ezetimibe 10 mg กลุ่มที่สอง ได้ simvastatin 20 mg อย่างเดียว และสุดท้าย คือ กลุ่มยาหลอก เพื่อจะดูความแตกต่างและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากยา ezetimibe เนื่องจากเป็นยาใหม่ โดยผลที่ออกมาไม่ได้มีผลข้างเคียงสูงกว่ายา simvastatin แต่อย่างใด โดยค่า LDL เฉลี่ย อยู่ที่ 108 mg/dl โดย simvastatin ร่วมกับ ezetimibe สามารถ ลด LDL ได้ร้อยละ 43 และสามารถลดการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 17 โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของผลข้างเคียง ไม่ว่าจะเป็นการเกิดมะเร็ง ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ นิวในถุงน้ำดี ไม่พบว่ามีผลแตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาทำในกลุ่มที่ล้างไตแล้วกลับพบว่า ไม่สามารถลดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดลงได้ ซึ่งก็เหมือนในการศึกษาที่ผ่านมา ไม่ว่าจะเป็น 4D หรือ AURORA

สำหรับการรักษาไขมันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีการศึกษา ALERT Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients²⁶ ซึ่งเป็นการศึกษาสุ่ม multicenter ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกเช่นกัน โดยศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 2,102 ราย โดยสุ่มให้ยา fluvastatin XL 80 mg ต่อวันหรือยาหลอก ติดตามการรักษาเป็นเวลา 5-6 ปี แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ fluvastatin

1,050 รายและ ยาหลอก 1,052 ราย โดยดูถึงผลต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลการรักษาพบว่าสามารถลด LDL ได้ร้อยละ 32 แต่ไม่สามารถลดการเสียชีวิตจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ จึงได้มีการศึกษาต่อเพิ่มเติม (ALERT extension) ต่ออีก 2 ปี²⁷ ในผู้ป่วยจากการศึกษา ALERT จำนวน 1,787 ราย ศึกษาต่อเนื่องอีก 2 ปี จำนวน 1,652 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของ LDL ลดลงจาก 159 mg/dl เป็น 98 mg/dl คิดเป็นร้อยละ 29 และสามารถลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้ ซึ่งแสดงว่าสามารถลด primary endpoint ได้ จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า การศึกษาที่ใช้ระยะเวลาไม่นาน อาจจะไม่สามารถแสดงให้เห็นว่าการรักษาได้ผลหรือไม่ และอาจจะจำเป็นต้องทำการศึกษาให้นานเพียงพอ²⁸

สรุป

คำแนะนำในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของ KDIGO ในปีพ.ศ. 2556²⁹ แนะนำให้รักษาด้วยยากกลุ่มสแตตินในกลุ่มต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 หรือ 2 หากมีอายุมากกว่า 50 ปี) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุระหว่าง 18-49 ปี หากมีโรคหัวใจมาก่อน เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือเคยได้รับการรักษา coronary revascularization โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองชนิด ischemic หรือประเมินความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่าร้อยละ 10 ภายใน 10 ปีข้างหน้า และ 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใช้ยากกลุ่มสแตตินร่วมกับ ezetimibe ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป แต่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต หากมีอายุมากกว่า 50 ปีอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไต KDIGO แนะนำไม่ให้เริ่มยากกลุ่มสแตตินเนื่องจากไม่มีการศึกษาที่บ่งชี้ถึงประโยชน์ที่ได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ในผู้ป่วยที่เริ่มล้างไตโดยได้รับยากกลุ่มนี้มาก่อน KDIGO แนะนำว่าควรให้ยากกลุ่มนี้ต่อไป

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ตามความเหมาะสมโดยเปรียบเทียบประโยชน์และโทษที่จะเกิดขึ้น³⁰ นอกจากนี้ การรักษาโดยมุ่ง

แต่ลดระดับไขมันเพียงอย่างเดียวอาจจะไม่เพียงพอต่อการป้องกันโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรจะต้องพิจารณาให้การรักษา ภาวะอื่น ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อหัวใจและหลอดเลือดร่วมไปด้วย เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิต ความผิดปกติของ แคลเซียมและฟอสเฟต เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr; 18(4): 1246-61.
2. Prinsen BH, de Sain-van der Velden MG, de Koning EJ, Koomans HA, Berger R, Rabelink TJ. Hypertriglyceridemia in patients with chronic renal failure: possible mechanisms. *Kidney Int Suppl*. 2003 May; 84: S121-4.
3. Miida T, Miyazaki O, Hanyu O, Nakamura Y, Hirayama S, Narita I, et al. LCAT-dependent conversion of prebeta1-HDL into alpha-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Mar; 14(3): 732-8.
4. Wanner C, Krane V, Metzger T, Quaschnig T. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency and dialysis. *J Nephrol*. 2001 Nov-Dec; 14 Suppl 4: S76-80.
5. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb 21; 8(4): 214-23.
6. Choi KH, Kang SW, Lee SW, Lee HY, Han DS, Kang BS. The effect of lovastatin on proliferation of cultured rat mesangial and aortic smooth muscle cells. *Yonsei Med J*. 1995 Jul; 36(3): 251-61.
7. Amann K, Benz K. Statins--beyond lipids in CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb; 26(2): 407-107.
8. Nam HK, Lee SJ, Kim MH, Rho JH, Son YK, Lee SM, et al. Rosuvastatin attenuates inflammation, apoptosis and fibrosis in a rat model of cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Nephrol*. 2013; 37(1): 7-15.
9. Shibata S, Nagase M, Fujita T. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rats via modulation of excessive Rho signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Mar; 17(3): 754-64.
10. Sakurai N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Hiramatsu N, Takeuchi S, Tomioka M, et al. Fluvastatin prevents podocyte injury in a murine model of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug; 24(8): 2378-83.
11. Caliman IF, Lamas AZ, Dalpiaz PL, Medeiros AR, Abreu GR, Figueiredo SG, et al. Endothelial relaxation mechanisms and oxidative stress are restored by atorvastatin therapy in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2013 Nov 21; 8(11): e80892.
12. Koepke ML, Weber M, Schulze-Lohoff E, Beirowski B, Segerer S, Gross O. Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Apr; 22(4): 1062-9.
13. Abe Y, Murano M, Murano N, Morita E, Inoue T, Kawakami K, et al. Simvastatin attenuates intestinal fibrosis independent of the anti-inflammatory effect by promoting fibroblast/myofibroblast apoptosis in the regeneration/healing process from TNBS-induced colitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Feb; 57(2): 335-44.
14. Ota T, Takamura T, Ando H, Nohara E, Yamashita H, Kobayashi K. Preventive effect of cerivastatin on diabetic nephropathy through suppression of glomerular macrophage

- recruitment in a rat model. *Diabetologia*. 2003 Jun; 46(6): 843-51
15. Eller P1, Eller K, Wolf AM, Reinstadler SJ, Tagwerker A, Patsch JR, et al. Atorvastatin attenuates murine anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2010 Mar; 77(5): 428-35.
16. Hafez KS, Inman SR, Stowe NT, Novick AC. Renal hemodynamic effects of lovastatin in a renal ablation model. *Urology*. 1996 Dec; 48(6): 862-7.
17. Varela M, Garvin JL. Acute and chronic regulation of thick ascending limb endothelial nitric oxide synthase by statins. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb; 15(2): 269-75.
18. Stenvinkel P, Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure; links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 5: 32-7.
19. Moradi H1, Yuan J, Ni Z, Norris K, Vaziri ND. Reverse cholesterol transport pathway in experimental chronic renal failure. *Am J Nephrol*. 2009; 30(2): 147-54.
20. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial*. 2009 Nov-Dec; 22(6): 644-51
21. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014 Apr; 35 (15): 960-8.
22. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21; 353(3): 238-48.
23. März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun; 6(6): 1316-25.
24. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2; 360(14): 1395-407
25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jun 25; 377(9784): 2181-92.
26. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14; 361(9374): 2024-31.
27. Holdaas H, Fellström B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant*. 2005 Dec; 5(12): 2929-36.
28. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R Jr, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work

Group of the National Kidney Foundation
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am
J Transplant. 2004; 4 Suppl 7: 13-53.

- 29.Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving
Global Outcomes Lipid Guideline Development
Work Group Members. Lipid management in
chronic kidney disease: synopsis of the Kidney
Disease: Improving Global Outcomes 2013
clinical practice guideline. Ann Intern Med.
2014 Feb 4; 160(3): 182-9.

- 30.Nelson RG, Tuttle KR, Bilous RW,
Gonzalez-Campoy JM, Mauer M, Molitch ME, et
al. KDOQI Clinical Practice Guideline for
Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney
Dis. 2012 Nov; 60(5): 850-86.