

## Original Article

# Effects of statins withdrawal on cardiovascular events in chronic hemodialysis patients: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial (ESC-HD trial)

Nalinee Phothisirisakulwong<sup>1</sup>, Kriengsak Funilkul<sup>2</sup>, Sathit Kurathong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

<sup>2</sup>Division of Cardiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

---

## Abstract

**Background:** The leading cause of death in patients with end stage kidney disease on maintenance hemodialysis (ESKD-D) is a cardiovascular (CV) disease. Efficacy of statins therapy has been proven in non-dialysis patients, but recent guidelines recommend not to initiate statins in ESKD-D patients due to uncertain benefit. However, the clinical outcomes of statins withdrawal in ESKD-D patients previously taken the medications have not been explored.

**Method:** This is a single-center, prospective, triple-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted in ESKD-D patients in Vajira Hospital. The patients were allocated into the statins-withdrawal group, in which the statins were replaced with placebo, and the simvastatin group, in which 20 milligrams per day of simvastatin was prescribed. All participants were followed up for six months with safety interim analysis at 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> month. The primary endpoint is the incidence of CV event. The secondary endpoints include serum lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT), and all-cause mortality.

**Results:** Forty-one participants were included in the study and allocated into the statins-withdrawal group (n = 19) and the simvastatin group (n = 22). One participant was withdrawn from the study. At 6<sup>th</sup> month, the incidence of CV events was 1.56 and 1.30 per 100 person-months in the statins-withdrawal and the simvastatin group, respectively, which was not statistically different by the Log-rank analysis (p-value=0.834). Total cholesterol and low-density lipoprotein were significantly higher in the statins-withdrawal group at 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months. No difference in hs-CRP and hs-cTnT between groups was detected. No serious adverse events such as hepatitis, rhabdomyolysis, hemorrhagic stroke, or death was reported throughout the study period.

**Conclusion:** Statins withdrawal in ESKD-D patients significantly increases serum cholesterol level without increasing CV events in the intermediate term. No serious adverse event was reported with simvastatin prescription.

**Keywords:** chronic hemodialysis, cardiovascular, statins withdrawal, simvastatin

# ผลของการหยุดยากลุ่มสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ณลินี โพรสิริสกุลวงศ์<sup>1</sup> เกรียงศักดิ์ ฟูนิลกุล<sup>2</sup> สาทิต คุระทอง<sup>1</sup>

<sup>1</sup>หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

<sup>2</sup>หน่วยหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

## บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แม้ว่าพบผลดีในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ต้องการบำบัดทดแทนไต แต่แนวทางเวชปฏิบัติส่วนมากยังไม่แนะนำให้เริ่มยากกลุ่มดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และยังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของการหยุดยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กรณีที่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวมาก่อนที่จะเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

**ระเบียบวิธีวิจัย:** เป็นการศึกษาแบบสุ่มติดตามไปข้างหน้าที่ผู้วิจัยไม่รู้กลุ่มการรักษาที่ได้รับ และมีการเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่หยุดยาสแตตินโดยแทนที่ด้วยยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินในขนาด 20 มก./วัน มีผลการศึกษาคือ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผลการศึกษารอง คือ ระดับไขมันในเลือด, ระดับ high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด, ระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด และการเสียชีวิต

**ผลการศึกษา:** มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 41 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มหยุดยาสแตติน 19 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน 22 ราย มีผู้ออกจากงานวิจัย 1 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายหลังจบการศึกษาที่ 6 เดือน เท่ากับ 1.56 และ 1.30 ต่อประชากร 100 ราย-เดือน ในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินตามลำดับ โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้การทดสอบ Log-rank (p-value 0.834) แต่พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม และไขมันเลวสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน ที่เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของการศึกษา ส่วนระดับ hs-CRP และ hs-cTnT ในเลือด ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม รวมทั้งไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก และการเสียชีวิต ตลอดการศึกษานี้

**สรุป:** การหยุดยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แม้จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น แต่ไม่พบว่าเพิ่มการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการติดตามในระยะ 6 เดือน รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

**คำสำคัญ:** ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, โรคหัวใจและหลอดเลือด, การหยุดยาในกลุ่มสแตติน, ยาซิมวาสแตติน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ. นพ. สาทิต คุระทอง หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300

## บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรทั่วไป จึงมีไขมันในเลือดกลุ่มสแตตินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)<sup>1,2</sup> กลับพบว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ทั้งที่ต่ำและสูงมากกว่าปกติ ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต<sup>3,4</sup>

แนวทางเวชปฏิบัติสากล ในปี พ.ศ. 2556 โดย Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) เกี่ยวกับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มสแตตินในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือปลูกถ่ายไต จะได้ประโยชน์จากยาสแตตินที่มีความแรงต่ำหรือปานกลาง (low to moderate intensity statins) หรือยาสแตตินคู่กับยา ezetimibe<sup>5</sup> ซึ่งคำแนะนำนี้อ้างอิงจากการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Baigent และคณะ ชื่อ The Study of Heart and Renal Protection (SHARP) ซึ่งใช้ยาสแตตินคู่กับยา ezetimibe อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต กลับไม่พบประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษาดังกล่าว<sup>6</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Wanner และคณะ ชื่อ Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D study) ที่พบว่า การใช้ยาโอทวาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และยังอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น<sup>7</sup> รวมถึงการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Fellstrom และคณะ ชื่อ A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial) ที่พบว่า การใช้ยาโรซิวาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง แม้จะพบว่าสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดได้<sup>8</sup>

จากการศึกษาทั้งข้างต้นพบว่า สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติยุโรปในปี พ.ศ. 2562 โดย European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) เกี่ยวกับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงว่าการใช้ยาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตยังได้ประโยชน์

ในการลดระดับไขมันในเลือดและลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตไม่พบผลดีชัดเจน<sup>9</sup> ทำให้ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยาสแตติน หรือสแตตินร่วมกับยา ezetimibe เพื่อลดระดับไขมันในเลือดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ไม่เคยได้รับยารักษาภาวะไขมันสูงมาก่อนและไม่มีข้อบ่งชี้อื่น ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวมาก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไตยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าควรใช้ยาต่อเนื่องหรือหยุดยา<sup>9-11</sup> ประกอบกับผลข้างเคียงของยาดังกล่าว เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ การเพิ่มความถี่ต่อโรคหลอดเลือดสมองแตก หรือมีอันตรกิริยากับยาชนิดอื่น ๆ อาจพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง<sup>12</sup> ทางผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาว่าการหยุดยาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จะมีส่วนต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือผลทางคลินิกอื่น ๆ หรือไม่ หากการหยุดยาดังกล่าวไม่มีผลเสียที่ตามมา ยังอาจช่วยลดปริมาณยาที่ไม่จำเป็นให้กับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตซึ่งจำเป็นต้องรับประทานยาจำนวนมาก และอาจเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลได้อีกด้วย

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- **วัตถุประสงค์หลัก** ศึกษาผลของการหยุดยาสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ภาวะหัวใจล้มเหลวที่เข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล (heart failure hospitalization) โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องรักษาโดยการสวนหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตตินต่อเนื่องแม้จะเริ่มบำบัดทดแทนไต

- **วัตถุประสงค์รอง** ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด ระดับ highly-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด ระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่หยุดยากลุ่มสแตติน เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตตินต่อเนื่อง รวมทั้งการเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก เป็นต้น

## ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาแบบสุ่มติดตามไปข้างหน้าที่ผู้วิจัยไม่รู้จักกลุ่มการรักษาที่ได้รับ และมีการเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่ทำการศึกษาใน

โรงพยาบาลเดียว (single-center, prospective, triple-blind, randomized placebo-controlled trial, block-of four randomization) โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายรับทราบข้อมูลและให้ความยินยอมก่อน เข้าร่วมการศึกษา

#### เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาแล้วอย่างน้อย 90 วัน
- อายุ 18-80 ปี
- ได้รับยากกลุ่มสแตตินมาก่อนหน้านี้
- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

#### เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ
- ผู้ป่วยที่วางแผนว่าจะเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต ภายในระยะเวลา 1 ปี
- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยาสแตติน
- ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเลว (low-density lipoprotein, LDL) ในเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.
- ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาสแตตินด้วยเหตุผลอื่น ๆ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการตรวจแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery calcium scoring) ที่มีคะแนนมากกว่า 400 ก่อนเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- ผู้ป่วยที่เคยมีภาวะกล้ามเนื้อลาย หรือมีค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ โดยไม่ทราบสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับอักเสบ หรือมีค่าการเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ
- ผู้ป่วยที่มีรับประทานยา amlodipine ขนาดตั้งแต่ 10 มก./วัน
- ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

#### เกณฑ์การหยุดวิจัยหรือถอนผู้เข้าร่วมวิจัยจากการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดภาวะแพ้ยาวิจัย หรือเกิดผลข้างเคียงจากยา สแตติน
- ผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อบ่งชี้อื่นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสแตติน
- ตรวจติดตามระดับไขมันในเลือดแล้วพบว่า มีค่า LDL มากกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.

- ตรวจพบการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-cTnT ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50

#### ขนาดตัวอย่าง

ในการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้การทดสอบเพื่อแสดงความไม่ด้อยไปกว่า (test for non-inferiority) และคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากสูตรคำนวณสำหรับการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนสองกลุ่ม (non-inferiority or superiority trial for binary data)<sup>13</sup> โดยอ้างอิงข้อมูลในการคำนวณจากการศึกษาโดย Chan และคณะ<sup>14</sup> และผู้วิจัยกำหนดระดับผลต่างที่มีความหมายทางคลินิกไม่เกินร้อยละ 10 ทำให้ได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 58 รายต่อกลุ่ม และคำนวณเพิ่มเติมเพื่อป้องกันการสูญหายจากงานวิจัยร้อยละ 10 ทำให้ต้องมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 60 รายต่อกลุ่ม<sup>15</sup>

#### วิธีการดำเนินการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทุกรายจะได้รับทราบข้อมูล และขั้นตอนการศึกษาโดยละเอียดและลงนามให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการซักประวัติและสืบค้นข้อมูลพื้นฐาน คือ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง โรคประจำตัวร่วม ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวนครั้งของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อสัปดาห์ ยาที่ผู้ป่วยได้รับในขณะที่เข้าร่วมวิจัยความดันเลือด และข้อบ่งชี้ของการได้รับยากกลุ่มสแตติน พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกที่ได้จัดเตรียมไว้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 โดยเจ้าหน้าที่ในหน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช (unblind official) ซึ่งของจดหมายปิดผนึกนั้นจะระบุหมายเลข 1-120 แทนการใช้ยาซิมวาสแตติน 20 มก. หรือการหยุดยาสแตตินและแทนที่ด้วยยาหลอก (placebo) ยาทั้งสองกลุ่มจะมีลักษณะเหมือนกัน ทั้งบรรจุภัณฑ์และเม็ดยา โดยผู้เข้าร่วมวิจัย แพทย์ที่ทำการรักษา และผู้วิจัย จะไม่ทราบว่าหมายเลขของยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับ เป็นยาชนิดใด และจะเปิดเผยหมายเลขเมื่อสิ้นสุดการวิจัยหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการรับประทานยาและการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมเพื่อควบคุมระดับไขมัน ได้แก่ ลักษณะอาหารที่ควรรับประทานและควรหลีกเลี่ยง การออกกำลังกายที่เหมาะสม เช่น การวิ่ง และการเดินแอโรบิก เป็นต้น รวมทั้งอาการหรืออาการแสดงที่ควรสังเกตและมาโรงพยาบาลเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ อาการแน่นหน้าอก อาการเหนื่อยง่ายขึ้นกว่าเดิม หรืออาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษาและทุกครั้งที่มาตรวจติดตามการรักษา

ผู้วิจัยทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete

blood count, liver function test, calcium, phosphate ระดับไขมันและน้ำตาลในเลือด ระดับ hs-CRP และ hs-TnT ในเลือด และระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ creatine kinase ก่อนเข้าร่วมวิจัย และเมื่อมาตรวจติดตามการรักษาที่ 3 และ 6 เดือน

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตั้งแต่ได้กล่าวแล้ว ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นนอกจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสืบค้นจากประวัติการรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 6 เดือนภายหลังเข้าร่วมการศึกษา

ผู้วิจัยจัดให้มีกลุ่มที่ปรึกษาอิสระ (monitoring committee) ซึ่งเป็นอิสระจากทีมวิจัย เพื่อตรวจสอบ และติดตามอาการหรืออาการแสดงของผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่ 3 และ 7 วันหลังเริ่มการศึกษาโดยการโทรศัพท์ แลวิเคราะห์ด้วยวิธี blinded interim analysis ที่ 1 และ 3 เดือน เพื่อยืนยันความปลอดภัยของการถอนยาในกลุ่มสแตติน หากพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มในงานวิจัยมีผลการวิเคราะห์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ หรือมีแนวโน้มการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น ผู้วิจัยจะพิจารณาหยุดและวิเคราะห์ผลการวิจัยตามลำดับ

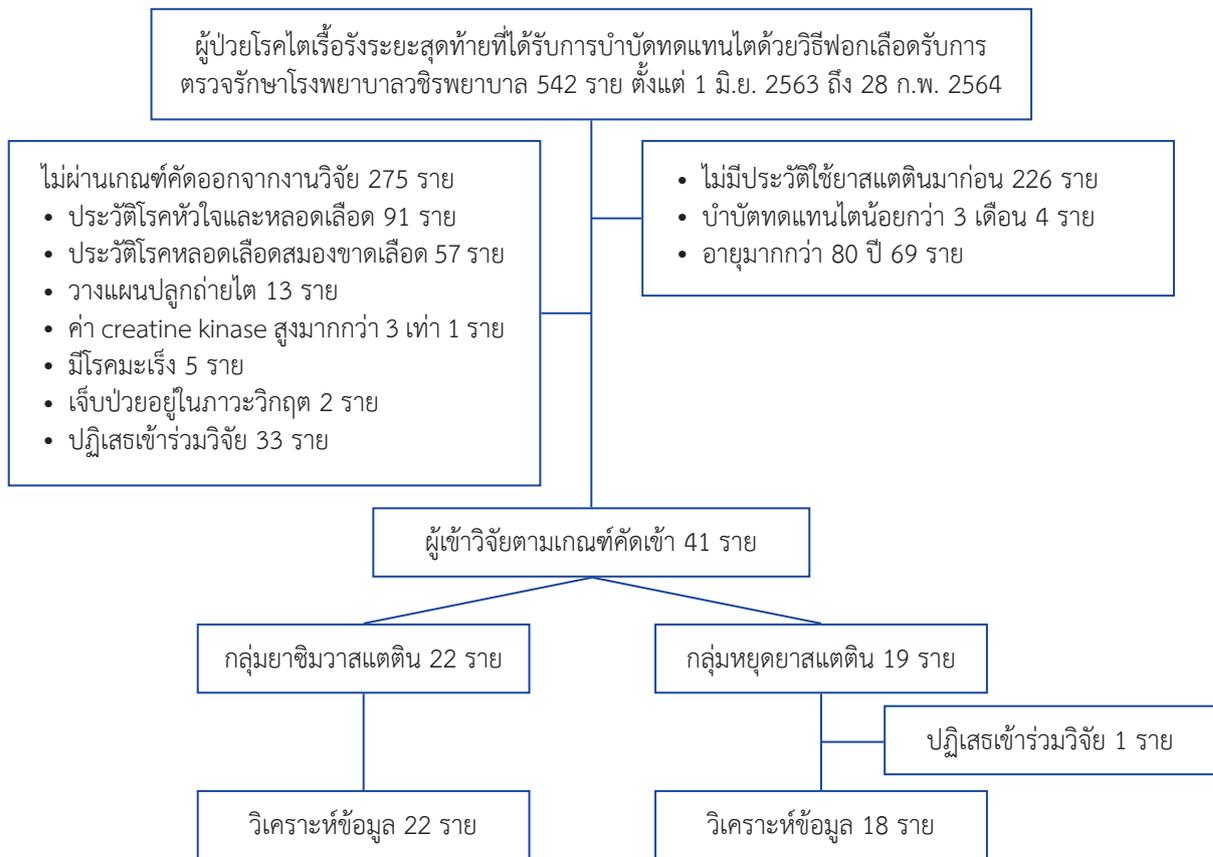
หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อบ่งชี้อื่นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสแตติน หรือตรวจพบภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยากกลุ่มสแตติน ผู้วิจัยจะเปิดหมายเลขของยาวิจัยว่าเป็นยาซิมวาสแตตินหรือยาหลอก โดยผู้วิจัยจะยุติการเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยรายนั้นและผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ และภายหลังจบการศึกษา ผู้วิจัยจะเปิดหมายเลขของยาวิจัยว่าเป็นยาซิมวาสแตตินหรือยาหลอก และพิจารณาการให้ยากกลุ่มสแตตินของผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต่อไป โดยจะพิจารณาหยุดสแตตินในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพสูง เพื่อลดระดับ LDL ในเลือดมากกว่าร้อยละ 50 ภายใต้การดูแลของอายุรแพทย์โรคหัวใจ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

- นำเสนอตัวแปรคุณภาพเป็นความถี่และร้อยละ นำเสนอตัวแปรเชิงปริมาณด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่ม โดยใช้การทดสอบ independent t-test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และการทดสอบ Mann-Whitney U test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ
- เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้การทดสอบ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test แบบ two sided significant test
- วิเคราะห์อัตราการอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละกลุ่ม โดยใช้ Kaplan-Meier Survival Plot และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม โดยใช้การทดสอบ Log-rank
- วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรม Stata version 13.0 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value <0.05

### ผลการศึกษา

ในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2563 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2564 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเข้ารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศิริพยาบาลทั้งหมด 542 ราย โดยเข้าเกณฑ์การศึกษา 243 ราย และถูกคัดออกจากการศึกษา 202 ราย แบ่งเป็นผู้ที่เข้าได้กับเกณฑ์คัดออก 162 ราย ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย 33 ราย เจ็บป่วยอยู่ในภาวะวิกฤต 2 ราย และเป็นโรคมะเร็งที่กำลังทำการรักษา 5 ราย คงเหลือผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 41 คน ได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เป็นกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน 22 ราย และกลุ่มหยุดยาสแตติน 19 ราย มีผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมวิจัยหลังจากเข้างานวิจัยแล้ว 1 ราย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองและเข้าสู่การศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 61.43 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10.95) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 27 ราย (ร้อยละ 67.5) ทุกคนมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันเลือดสูง ส่วนใหญ่เป็นเบาหวาน 22 ราย (ร้อยละ 55) และโรคไขมันในเลือดสูง 19 ราย (ร้อยละ 47.5) สาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเกิดจากโรคเบาหวานมากที่สุด 20 ราย (ร้อยละ 50) อันดับที่สองคือ โรคความดันเลือดสูง 12 ราย (ร้อยละ 30) และอันดับที่สามคือ โรคหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง 3 ราย (ร้อยละ 7.5) ระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในการศึกษาเฉลี่ย 5.68 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 4.76 ปี) โดยใช้เส้นฟอกเลือดชนิดหลอดเลือดดำที่ผ่าตัดเชื่อมกับหลอดเลือดแดงโดยตรง (arteriovenous fistula) 29 ราย (ร้อยละ 72.5) หลอดเลือดที่มีการใช้วัสดุเชื่อมระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (arteriovenous graft)

1 ราย (ร้อยละ 2.5) และสายสวนหลอดเลือดชนิดที่ฝังชั้นใต้ผิวหนัง (tunnel cuff catheter) 10 ราย (ร้อยละ 25) มีความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Kt/V) เฉลี่ย 1.8 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.21) มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยสัปดาห์ 8 ราย (ร้อยละ 20) ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ชนิดของเส้นฟอกเลือด ความดันเลือด ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด ความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการสูบบุหรี่ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างกลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน มีการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยนำเสนอข้อมูลตัวแปรเชิงปริมาณด้วยค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์) หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด)

ลักษณะพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)	กลุ่มหยุดยาสแตติน (18 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)	p-value
อายุ-ปี	61.43 $\pm$ 10.95	63.50 $\pm$ 11.82	59.73 $\pm$ 10.15	0.284
ดัชนีมวลกาย-กก./ตร.ม.	23.74 $\pm$ 4.16	23.14 $\pm$ 4.18	24.23 $\pm$ 4.17	0.417
เพศหญิง-จำนวน (ร้อยละ)	27 (67.5)	12 (66.7)	15 (68.2)	0.919
โรคประจำตัว-จำนวน (ร้อยละ)				
• เบาหวาน	22 (55.0)	10 (55.6)	12 (54.5)	0.949
• ความดันเลือดสูง	40 (100)	18 (100)	22 (100)	-
• ไชมันในเลือดสูง	19 (47.5)	6 (33.3)	13 (59.1)	0.105
• มะเร็ง	1 (2.5)	0 (0)	1 (4.5)	1.000
สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง-จำนวน (ร้อยละ)				
• เบาหวาน	20 (50.0)	9 (50.0)	11 (50.0)	1.000
• โรคหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง	3 (7.5)	1 (5.6)	2 (9.1)	1.000
• ความดันเลือดสูง	12 (30.0)	6 (33.3)	6 (27.3)	0.677
• โรคไตเรื้อรัง Tubulointerstitial	2 (5.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	1.000
• อื่น ๆ	3 (7.5)	1 (5.6)	2 (9.1)	1.000
ระยะเวลาที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม- ชั่วโมง/สัปดาห์	11.45 $\pm$ 2.07	11.22 $\pm$ 2.49	11.64 $\pm$ 1.71	0.537
จำนวนปีที่ทำการฟอกเลือด-ปี	5.68 $\pm$ 4.76	5.88 $\pm$ 4.80	5.53 $\pm$ 4.83	0.723
ชนิดของเส้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม- จำนวน (ร้อยละ)				0.368
• หลอดเลือดดำที่ผ่าตัดเชื่อมกับหลอดเลือด แดงโดยตรง	29 (72.5)	15 (83.3)	14 (63.6)	
• หลอดเลือดที่มีการใช้วัสดุเชื่อมระหว่าง หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ	1 (2.5)	0 (0)	1 (4.5)	
• สายสวนหลอดเลือดชนิดที่ฝังชั้นใต้ผิวหนัง	10 (25.0)	3 (16.7)	7 (31.8)	
ความดันเลือดตัวบน-มิลลิเมตรปรอท	141.55 $\pm$ 20.83	142.67 $\pm$ 21.45	140.64 $\pm$ 20.77	0.763
ความดันเลือดตัวล่าง-มิลลิเมตรปรอท	69.00 $\pm$ 12.94	67.22 $\pm$ 13.04	70.45 $\pm$ 12.97	0.439
อัตราการเต้นของหัวใจ-ครั้ง/นาที	81.10 $\pm$ 13.78	78.94 $\pm$ 10.03	82.86 $\pm$ 16.24	0.378
ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด- พิโคกรัม/มล.	342.65 (48.37, 392.50)	277.50 (58.12, 341.25)	181.90 (38.10, 559.75)	0.892
ความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไต เทียม Kt/v	1.80 $\pm$ 0.21	1.86 $\pm$ 0.23	1.75 $\pm$ 0.17	0.051

ลักษณะพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)	กลุ่มหยุดยาสแตติน (18 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)	p-value
สูบบุหรี่-จำนวน (ร้อยละ)	8 (20)	5 (27.8)	3 (13.6)	0.430
ยาที่ผู้ป่วยใช้-จำนวน (ร้อยละ)				
• Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers	13 (32.5)	7 (38.9)	6 (27.3)	0.435
• Beta blockers	15 (37.5)	10 (55.6)	5 (22.7)	0.033
• Diuretics	9 (22.5)	3 (16.7)	6 (27.3)	0.476
• Aspirin	8 (20.0)	3 (16.7)	5 (22.7)	0.709
• Vitamin D	11 (27.5)	5 (27.8)	6 (27.3)	0.972
• Calcium carbonate	18 (45.0)	6 (33.3)	12 (54.5)	0.180
• Calcium-channel blocker	26 (65.0)	14 (77.8)	12 (54.5)	0.125
• Sevelamer	5 (12.5)	2 (11.1)	3 (13.6)	1.000
• Erythropoietin	40 (100)	18 (100)	22 (100)	-

### อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV event)

พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในการศึกษา 4 ราย โดยในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน พบโรคหัวใจขาดเลือด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 และในกลุ่มที่ใช่ยาซิมวาสแตติน พบภาวะหัวใจ

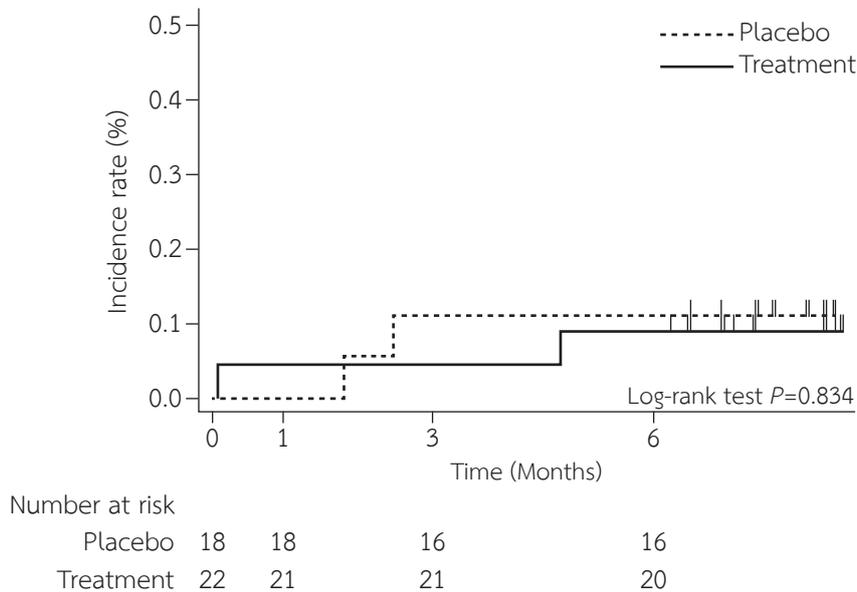
ล้มเหลวที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 1 ราย และโรคหลอดเลือดสมองตีบ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.1 และไม่พบโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องรักษาโดยการสวนหัวใจในทั้งสองกลุ่มการศึกษา (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อุตบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากโรคหัวใจและหลอดเลือด

	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)		กลุ่มที่หยุดยาสแตติน (18 ราย)		กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
กลุ่มอาการโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่เสียชีวิต	4	10.0	2	11.1	2	9.1	1.000
• โรคหัวใจขาดเลือด			2	11.1			
• ภาวะหัวใจล้มเหลวที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล					1	4.5	
• โรคหลอดเลือดสมองตีบ					1	4.5	
การเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน	1	2.5	0	0	1	4.5	1.000
การเสียชีวิตที่จากโรคหัวใจและหลอดเลือดและสาเหตุอื่น	0	0	0	0	0	0	

เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างสองกลุ่มโดยการวิเคราะห์ภาวะปลอดเหตุการณ์ด้วยวิธี Kaplan-Meier พบว่า กลุ่มที่หยุดยาแอสเตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตติน มีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

เท่ากับ 1.56 ต่อประชากร 100 รายต่อเดือน (per 100 person-months) และ 1.30 ต่อประชากร 100 รายต่อเดือน ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทดสอบโดยใช้วิธี Log-rank (p-value = 0.834) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การวิเคราะห์ภาวะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ด้วยวิธี Kaplan-Meier

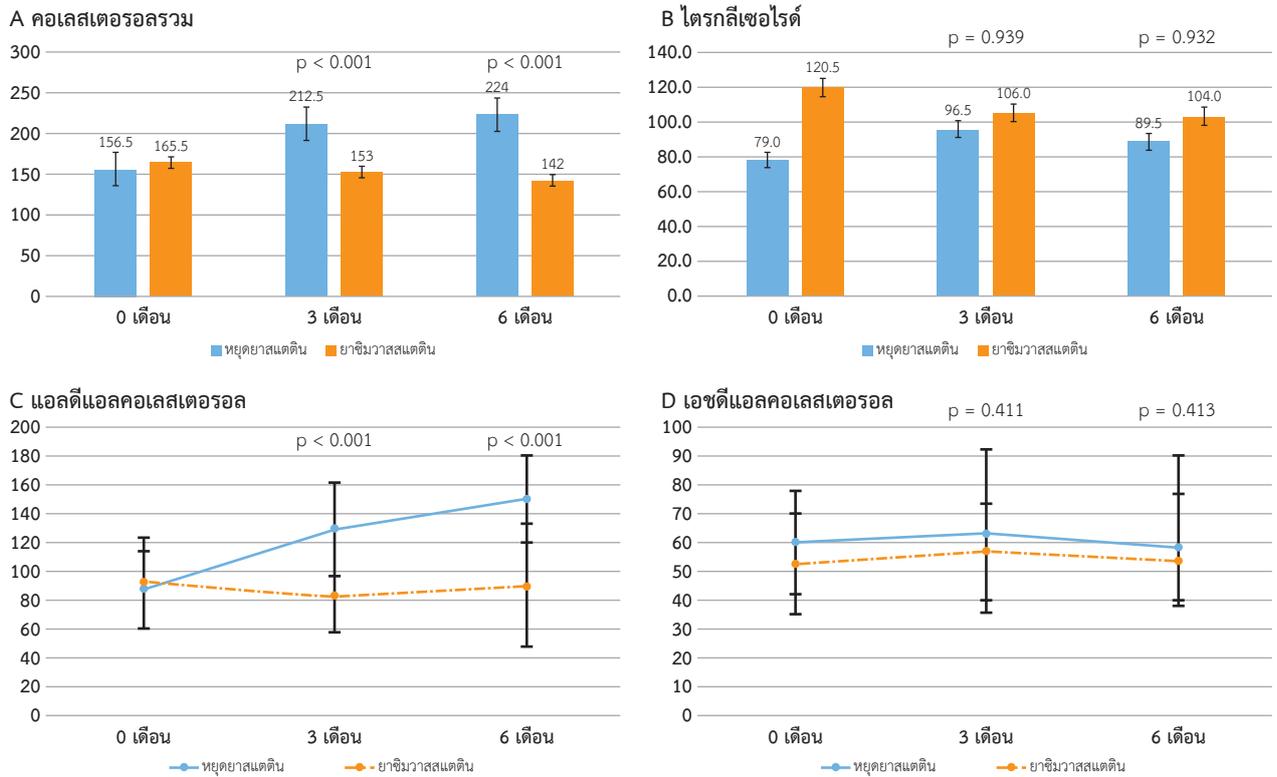
### การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด

เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มหยุดยาแอสเตติน กับกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตติน พบค่ามัธยฐานของระดับคอเลสเตอรอลในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 (p-value <0.001) โดยกลุ่มหยุดยาแอสเตตินระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่าในเดือนที่ 3 เท่ากับ 212.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 179.50-232.25 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 153.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 131.00-167.00 มก./ดล.) และในเดือนที่ 6 เท่ากับ 224.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 187.75-252.75 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 142.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 128.00-179.25 มก./ดล.)

กลุ่มที่หยุดยาแอสเตตินมีค่าเฉลี่ยของระดับ LDL ในเลือดในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 สูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) โดยมีค่าเฉลี่ยในเดือนที่ 3 เท่ากับ 129.31 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 32.62 มก./ดล.)

เปรียบเทียบกับ 81.95 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 24.38 มก./ดล.) และในเดือนที่ 6 เท่ากับ 150.38 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 29.77 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 89.44 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 42.68 มก./ดล.)

แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับไขมันดี (high density lipoprotein: HDL) ในเลือดระหว่างทั้งสองกลุ่มทั้งที่ 3 และ 6 เดือน (p-value = 0.411 และ 0.413 ตามลำดับ) ส่วนระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด แม้มีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มที่หยุดยาแอสเตติน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือในเดือนที่ 3 เท่ากับ 96.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 73.00-134.00 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 106.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 67.00-128.00 มก./ดล.) และเดือนที่ 6 เท่ากับ 89.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 66.50-159.75 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 104.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 73.75-146.75 มก./ดล.) ตามลำดับ (รูปที่ 3)

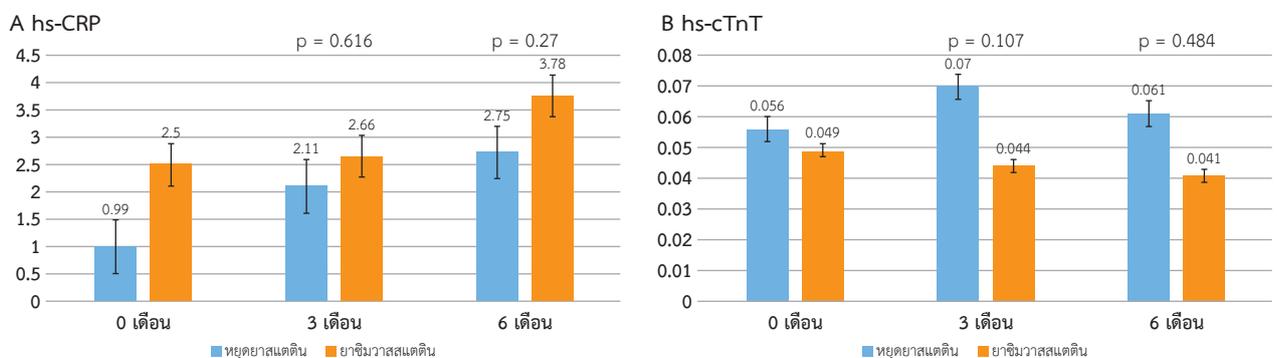


รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่หuyếtยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน คือ ค่ามัธยฐานของระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด (รูป A) ค่ามัธยฐานของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (รูป B) ค่าเฉลี่ยของระดับ low-density lipoprotein (LDL) ในเลือด (รูป C) และค่าเฉลี่ยของระดับ high-density lipoprotein (HDL) ในเลือด (รูป D)

### การเปลี่ยนแปลงของระดับ hs-CRP และ hs-cTnT ในเลือด

การเปลี่ยนแปลงค่ามัธยฐานของระดับ hs-CRP ก่อนเริ่มเข้าการศึกษาของกลุ่มหuyếtยาสแตติน คือ 0.99 มก./ลิตร (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.50-5.47 มก./ลิตร) และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน คือ 2.50 มก./ลิตร (ค่าพิสัยควอไทล์ 1.20-5.78 มก./ลิตร) และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม ที่ 3 และ 6 เดือน แต่ไม่พบความ

แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่ามัธยฐานของระดับ hs-cTnT ก่อนเข้าเริ่มการศึกษาของกลุ่มหuyếtยาสแตติน คือ 0.06 นาโนกรัม/มล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.04-0.09 นาโนกรัม/มล.) และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินคือ 0.05 นาโนกรัม/มล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.03-0.09 นาโนกรัม/มล.) และพบว่าในกลุ่มที่หuyếtยาสแตตินมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ hs-cTnT ในเลือดในระยะเวลาที่ผ่านมาไป แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของระดับค่ามัธยฐานของระดับ highly-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด (รูป A) และระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด (รูป B) ระหว่างกลุ่มที่หuyếtยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน

## ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน

พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มใช้ยาซิมวาสแตติน คือ อาการคลื่นไส้หลังเริ่มรับประทานยา 2 วัน ในผู้ป่วย 1 ราย ทำให้ผู้ป่วยขอกลับไปปรับประมาณยาลดไขมันชนิดเดิม โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก และการเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ตลอดการศึกษา (ตารางที่ 2)

## อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ศึกษาผลของการหยุดยาในกลุ่มสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตติน พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มการศึกษา แต่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม และระดับ LDL ในเลือดสูงกว่าในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน ภายหลังจากติดตามผู้ป่วยไป 3 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้า ใน คือ Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D study)<sup>7</sup> และการศึกษา A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial)<sup>8</sup> ที่พบว่าแม้การใช้ยาโอวาสแตตินและโรซิวาสแตตินตามลำดับ จะสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ แต่ไม่พบว่าสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่เนื่องจากการศึกษาในระยะสั้นเพียง 6 เดือน การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดอาจจะยังไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

การศึกษานี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ hs-CRP ในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่มการศึกษาที่ 3 และ 6 เดือน นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาสแตติน มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ hs-cTnT ในเลือดต่างจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตตินที่มีระดับ hs-cTnT ในเลือดที่ค่อนข้างคงที่ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าคือ การศึกษา A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial)<sup>8</sup> และการศึกษา Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein (JUPITER trial)<sup>16</sup> ที่แสดงว่ายาในกลุ่มสแตติน นอกจากมีประโยชน์ในการลดระดับ LDL ในเลือด แล้วยังสามารถลดการอักเสบในร่างกาย และช่วยให้เซลล์บุผิวหลอดเลือด (endothelial cell)

ทำงานได้ดีขึ้น ซึ่งแสดงได้จากการลดลงของระดับ hs-CRP ในเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซิวาสแตติน

การศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงในทั้งสองกลุ่มการศึกษา เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย และโรคหลอดเลือดสมองแตก นอกจากนี้ยังไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเสียชีวิตตลอดการศึกษา อย่างไรก็ตามในการศึกษาได้มีการติดตามอาการหรืออาการแสดงของผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ที่ 3 และ 7 วัน หลังเริ่มการศึกษา และมีการวิเคราะห์ประเมินโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิต ที่ 1 และ 3 เดือน เพื่อยืนยันความปลอดภัยของการหยุดยาในกลุ่มสแตติน ซึ่งไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่สามารถเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระหว่างกลุ่มที่หยุดยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินได้อย่างสมบูรณ์ เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนน้อย โดยมีผู้ป่วยที่ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัยถึง 33 ราย เนื่องจากในขณะที่ทำการศึกษามีการระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทำให้ผู้ป่วยบางรายที่ต้องได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการจากศูนย์ไตเทียมและเดินทางมาโรงพยาบาลเกิดความไม่สะดวก นอกจากนั้นจากระยะเวลาการศึกษาเพียง 6 เดือน อาจยังไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจนพบผลลัพธ์ทางคลินิกได้ ควรต้องมีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่ทำการศึกษาในระยะยาว โดยเฉพาะการศึกษาจากหลายสถาบันต่อไป

## สรุป

การศึกษานี้ไม่พบการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นจากการหยุดยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แม้จะพบว่า มีระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL ในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตตินต่อเนื่องภายหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยด้วยเครื่องไตเทียม

## กิตติกรรมประกาศ

- ผู้เข้าร่วมงานวิจัย และผู้แทนผู้มีส่วนในการตัดสินใจ
- พยาบาลและเจ้าหน้าที่ หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
- ฝ่ายส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
- กองทุนสนับสนุนการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

## เอกสารอ้างอิง

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:iii28–34.
2. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572–86.
3. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between Serum Lipids and Survival in Hemodialysis Patients and Impact of Race. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:293–303.
4. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004;291:451–9.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303–9.
6. 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;377:2181–92.
7. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–48.
8. 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;360:1395–407.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829–39.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168-209.
12. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8:373–418.
13. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2007.
14. Chan KE, Thadhani R, Lazarus JM, Hakim RM. Modeling the 4D Study: Statins and Cardiovascular Outcomes in Long-Term Hemodialysis Patients with Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:856–66.
15. จรณิต แก้วกังวาล, พรธณี ปิติสุทธิธรรม, ชัยนัต พิเชียรสุนทร. ตำราการวิจัยทางคลินิก. กรุงเทพฯ: คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล; 2554.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.