

Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease

Nuntanutch Chanlerdfa, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Dyslipidemia is a well-known traditional risk factor for cardiovascular disease that leads to an increase in morbidity and mortality among the general population and patients with kidney diseases. High prevalence of dyslipidemia is observed in patients with chronic kidney disease (CKD) and the degree of abnormality is highly related to the severity of CKD. In addition to diabetes, obesity and smoking, other factors that may influence dyslipidemia in CKD include uremic toxins, oxidative stress, endothelial dysfunction and renal replacement therapy. In addition to heightening the risk of cardiovascular disease, dyslipidemia may also increase the rate of progression of CKD. The levels of low-density lipoprotein (LDL) and other types of lipids including lipoprotein (a) and oxidized LDL are highly associated with cardiovascular disease. The mainstay for management of dyslipidemia in CKD includes modification of risk factors and the use of lipid lowering agents especially statins.

Keywords: DLP; renal failure; kidney failure; statin; hyperlipidemia; ESRD; ESKD; CVD

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

นันทนัช จันทร์เลิศฟ้า, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของไขมันในเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเสียชีวิต อุบัติการณ์และความรุนแรงของความผิดปกติของไขมันในเลือดมีความแปรผันตามการทำงานของไตที่เสื่อมลง นอกเหนือไปจากโรคเบาหวาน ภาวะอ้วนลงพุง และการสูบบุหรี่แล้ว ปัจจัยที่พบว่าสามารถส่งผลต่อความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การคั่งของของเสีย ภาวะ oxidative stress เซลล์ผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และการบำบัดทดแทนไต ผลกระทบอื่นที่อาจเกิดขึ้นจากความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือการเพิ่มอัตราการเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง การเพิ่มขึ้นของไขมันชนิด low-density lipoprotein cholesterol (LDL) lipoprotein(a) และ oxidized LDL พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างเห็นได้ชัด ในการดูแลรักษาอาศัยการพยายามกำจัดปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการใช้ยาลดไขมัน โดยเฉพาะยาในกลุ่ม statins

คำสำคัญ : ไขมันในเลือดสูง; ไตวาย; ไตเสื่อม; หัวใจขาดเลือด; เส้นเลือดตีบ

โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุการเสียชีวิตและการเกิดภาวะทุพพลภาพ ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการกรองไตที่ลดลง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในประชากรทั่วไปและในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะแรกจนถึงระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ชนิดของไขมันที่ผิดปกติและความรุนแรงจะแตกต่างกันไปขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง และวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตเรื้อรัง การเข้าใจสาเหตุ และแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ รวมถึงหลักการทางเภสัชศาสตร์ จึงมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

เมแทบอลิซึมของไขมันในร่างกาย

ไขมันที่อยู่ในเลือดมีหลายชนิด ชนิดที่มีความสำคัญ ได้แก่ 1) กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ซึ่งจะจับกับแอลบูมินในเลือด 2) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ซึ่งประกอบด้วยกลีเซอรอลและกรดไขมันอิสระจำนวน 3 โมเลกุล 3) คอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งทั้งไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลไม่สามารถละลายน้ำได้ จึงจะถูกลำเลียงในกระแสเลือดในรูปที่รวมตัวกับโปรตีนชนิดไลโปโปรตีน (lipoprotein) เพื่อให้มีความสามารถในการละลายน้ำได้ ซึ่งมีหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดของ lipoprotein ไขมันและโปรตีนส่วนประกอบ

ชนิดของ Lipoprotein	ความหนาแน่น (g/ml)	ไขมันหลัก	โปรตีนส่วนประกอบหลัก
Chylomicrons	0.95	Triglyceride	Apolipoprotein B-48
Very Low Density Lipoprotein (VLDL)	0.95-1.006	Triglyceride	Apolipoprotein B-100
Intermediate density lipoprotein (IDL)	1.006-1.019	Cholesterol, Triglyceride	Apolipoprotein B-100
Low density lipoprotein (LDL)	1.019-1.063	Cholesterol	Apolipoprotein B-100
High density lipoprotein (HDL)	> 1.063	Cholesterol, Phospholipid	Apolipoprotein A-1

g/ml = grams/milliliter

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัณฑิตา สติระพจน์

อีเมล: satirapoj@yahoo.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

เมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 ขบวนการ ดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่

1. ขบวนการเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนจากนอกร่างกาย (exogenous pathway)

ไขมันที่ดูดซึมได้จากอาหารจะถูกลำเลียงในรูปของไคโลไมครอน (chylomicron) จากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด ต่อมาจะถูกเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) เปลี่ยนแปลงเป็นกรดไขมันอิสระ ซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ตับ เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ส่วนที่เหลือจะเรียกว่า chylomicron remnants ซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ตับเพื่อนำไปสร้างเป็นส่วนประกอบของน้ำดี และคอเลสเตอรอลต่อไป

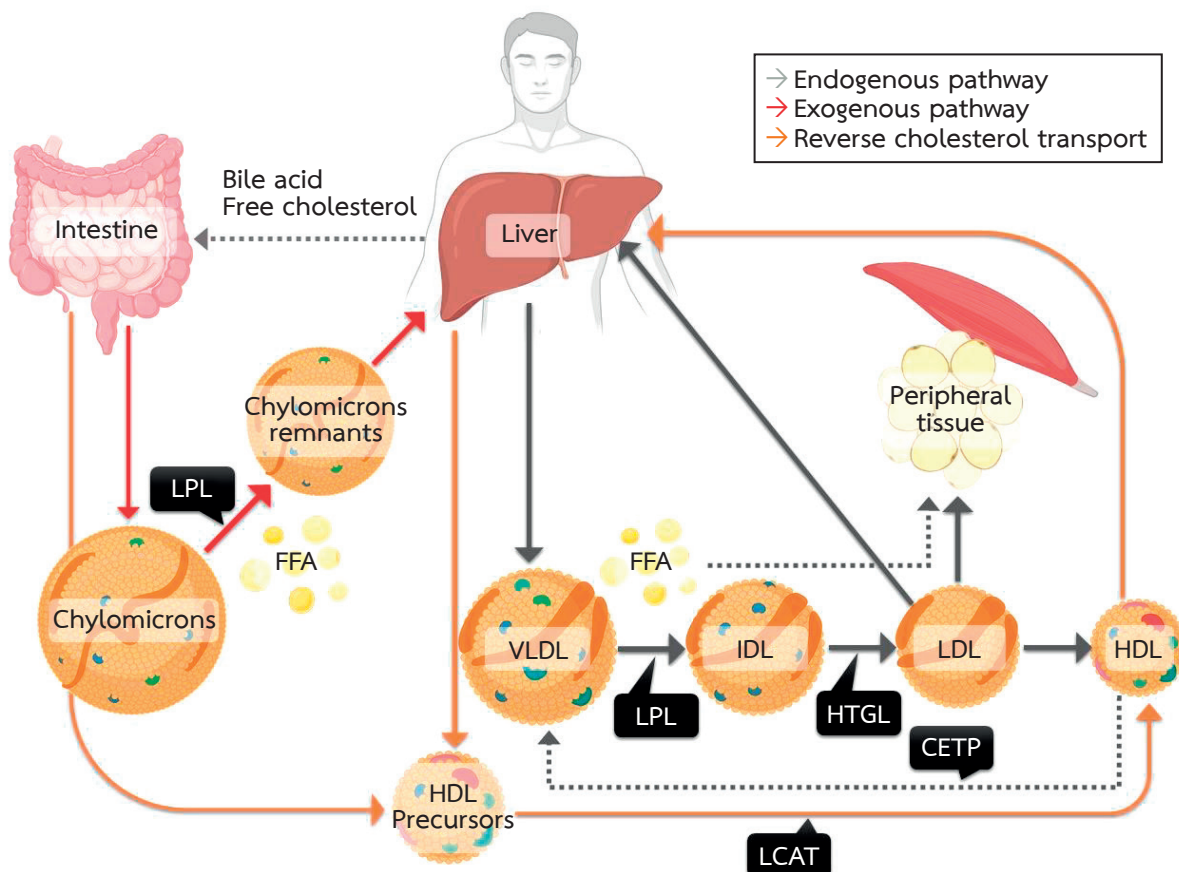
2. ขบวนการเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนภายในร่างกาย (endogenous pathway)

ตับจะมีการสร้างไขมันชนิด very low-density lipoprotein (VLDL) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นไตรกลีเซอไรด์ และปล่อยออกมาสู่กระแสเลือด ต่อมาจะถูกเอนไซม์ lipoprotein lipase เปลี่ยน

เป็น intermediate-density lipoprotein (IDL) ซึ่งสามารถถูกดูดกลับไปยังตับ หรือถูกเปลี่ยนเป็น low-density lipoprotein (LDL) ต่อไป ซึ่ง LDL จะมีหน้าที่นำพาคอเลสเตอรอลกลับไปยังตับ และเนื้อเยื่อต่างๆ เพื่อลดปริมาณคอเลสเตอรอลในเลือด โดยคิดเป็นสัดส่วน ประมาณร้อยละ 60-80 ส่วน LDL ที่เหลือจะถูกจับกินโดยเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ¹

3. ขบวนการลำเลียงไขมันกลับไปยังตับ (reverse cholesterol transport)

ไขมันหลักในกลไกนี้ คือไขมันชนิด high-density lipoprotein (HDL) ซึ่งมีหน้าที่นำพาคอเลสเตอรอลจากเซลล์ของร่างกายกลับไปยังตับ เพื่อลดปริมาณคอเลสเตอรอลที่สะสมในเซลล์ โดยเอนไซม์ lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) ในการบรรจุคอเลสเตอรอลใน HDL ให้มีขนาดใหญ่อขึ้น และดูดซึมกลับเข้าสู่ตับผ่านทาง LDL receptor เพื่อสลายเป็นกรดน้ำดี และถูกขับทิ้งออกจากร่างกาย



รูปที่ 1 เมแทบอลิซึมของไขมัน

LPL= Lipoprotein lipase, FFA= Free fatty acid, VLDL= Very low density lipoprotein, IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, LCAT= Lecithin cholesterol acyltransferase, CETP= Cholesteryl ester transfer protein, HTGL= Hepatic triglyceride lipase

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2)

Low-density lipoprotein

แม้ระดับ LDL ในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่จากการที่มีของเสียคั่งจากโรคไตเรื้อรัง (uremic toxin) จะทำให้ปริมาณ small dense LDL และ carbamylated LDL เพิ่มขึ้น ซึ่งไขมันชนิดดังกล่าวมีคุณสมบัติสามารถผ่านเข้าไปสะสมภายในเซลล์ผนังหลอดเลือดก่อให้เกิดการอักเสบ กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจให้มีการจับทำลายสารดังกล่าว และกลายเป็นเซลล์ที่เรียกว่า foam cell และสามารถเปลี่ยนรูปแบบเป็น oxidized LDL ซึ่งเป็น LDL ชนิดที่กระตุ้นการอักเสบของหลอดเลือดได้มากเช่นกัน

High-density lipoprotein

เป็นไขมันชนิดที่ช่วยป้องกันการอุดตันของไขมันในหลอดเลือด โดยจะมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยไตเรื้อรัง เนื่องจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของของเสียทำให้ 1) มีการลดลงของโปรตีน apolipoprotein A-1 ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ HDL 2) เอนไซม์ LCAT ทำงานลดลง จึงไม่สามารถเปลี่ยน HDL precursor เป็น matured HDL 3) เอนไซม์ paraoxonase1 (PON1) และ nitric oxide synthase ลดลง ซึ่งปกติมีหน้าที่ยับยั้งขบวนการ oxidation ผลลัพธ์จึงทำให้เกิดการ oxidation ของ LDL และ HDL เพิ่มมากขึ้น 4) ภาวะอักเสบในร่างกาย ทำให้มีการหลั่งเอนไซม์ myeloperoxidase (MPO) จากเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจที่บริเวณผนังหลอดเลือด ซึ่งสามารถกระตุ้น HDL ที่มีฤทธิ์ antioxidant ให้กลายเป็นรูป pro-oxidant ได้ มีผลทำให้เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือดมากขึ้น โดยสรุปคือ มีกลไก reverse cholesterol transport ที่ผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถทำลายและกำจัดคอเลสเตอรอลออกจากร่างกายได้

Triglyceride

ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจะเพิ่มขึ้นตั้งแต่เข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะแรกและเพิ่มมากขึ้นเมื่อเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยมีกลไกเกิดจาก 1) มีการสร้าง VLDL และ chylomicrons ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นไตรกลีเซอไรด์ปริมาณมาก ซึ่งเกิดจาก carbohydrate intolerance และการ

สร้าง VLDL โดยตับที่มากขึ้น 2) การกำจัดไตรกลีเซอไรด์ลดลงจากการที่เอนไซม์ที่มีหน้าที่ย่อยไตรกลีเซอไรด์ อันได้แก่ lipoprotein lipase (LPL) และ hepatic triglyceride lipase (HTGL) มีการทำงานลดลง 3) ปริมาณ apolipoprotein C-II ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ LPL ลดลงและ apolipoprotein C-III ซึ่งปกติมีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ LPL มีปริมาณเพิ่มขึ้น

Lipoprotein(a)

ประกอบไปด้วย apolipoprotein A (Apo(a)) และ apolipoprotein B-100 มีลักษณะคล้าย LDL (LDL-like lipoprotein) ซึ่งพบว่า lipoprotein(a) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมาก เกิดจากส่วนประกอบที่เป็น Apo(a) มีโครงสร้างคล้ายโปรตีน plasminogen ทำให้สามารถแย่งจับกับ plasminogen receptor และขัดขวางการเกิด fibrinolysis ได้

Free fatty acid

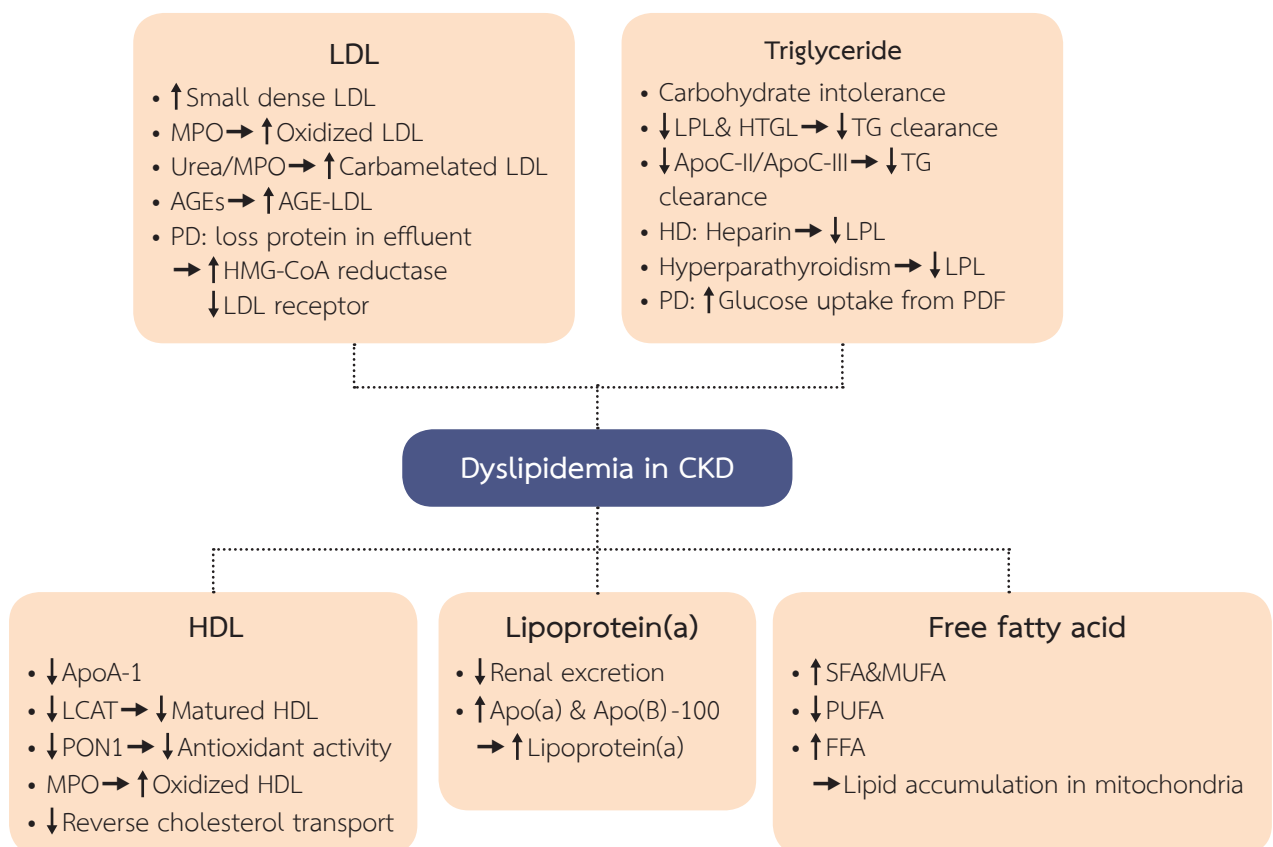
สามารถจำแนกได้เป็น 3 ชนิดได้แก่ กรดไขมันอิ่มตัว หรือ saturated fatty acid (SFA) และกรดไขมันไม่อิ่มตัวอีก 2 ชนิด คือ monounsaturated fatty acid (MUFA), polyunsaturated fatty acid (PUFA) ในสภาวะปกติกรดไขมันอิสระจะเป็นแหล่งพลังงานหลักของไต โดยเฉพาะเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีไมโทคอนเดรียปริมาณมาก โดยกรดไขมันอิสระจะเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง การจับกับ CD36-fatty acid binding protein จากนั้นเกิดขบวนการ endocytosis เข้าไปภายในเซลล์ และถูกนำไปใช้สร้างพลังงานในไมโทคอนเดรีย ผ่านขบวนการ β -oxidation ทำให้เกิดการสร้างพลังงาน ATP จาก citric acid cycle และ oxidative phosphorylation ตามมา

พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับของกรดไขมันอิสระในเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป เมื่อจำแนกตามชนิดพบว่า มีระดับ SFA และ MUFA ในเลือดสูงกว่า แต่มีระดับ PUFA ในเลือดต่ำกว่าปกติ ซึ่งการมีกรดไขมันอิสระสูงจะทำให้เกิดการสะสมของกรดไขมันในเซลล์ โดยเฉพาะในไมโทคอนเดรียมากขึ้น ส่งผลทำให้ไม่สามารถเกิด fatty acid β -oxidation จึงเกิดภาวะ oxidative stress กระตุ้นการอักเสบและพังผืดในไตตามมา

ตารางที่ 2 ชนิดของ lipoprotein ไขมันและโปรตีนส่วนประกอบ

ชนิดของไขมัน	Nephrotic syndrome	CKD stage 5	Hemodialysis	Peritoneal dialysis	Kidney transplantation
Cholesterol	↑↑	↔	↔	↑↑	↑
Triglyceride	↑↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑
IDL	↑	↑	↑	↑	↑
LDL	↑↑	↔ / ↑	↔ / ↑	↑	↑
Small dense LDL	↑	↑	↑	↑	-
HDL	↓	↓	↓	↓	↔

IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, CKD= Chronic kidney disease



รูปที่ 2 ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

LPL= Lipoprotein lipase, FFA= Free fatty acid, VLDL= Very low density lipoprotein, IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, TG= Triglyceride, LCAT= Lecithin cholesterol acyltransferase, CETP= Cholesteryl ester transfer protein, HTGL= Hepatic triglyceride lipase, MPO= Myeloperoxidase, AGEs= Advanced glycation end products, PD=peritoneal dialysis, HD= Hemodialysis, PDF= Peritoneal dialysis fluid, HMG-CoA= 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, Apo= Apolipoprotein, PON1= Paraoxonase1, SFA= Saturated fatty acid, MUFA= Monounsaturated fatty acid, PUFA= Polyunsaturated fatty acid

ผลจากของเสียยูเรีย (uremic toxin)

ต่อระดับไขมันในเลือด

1. การสะสมของ Indoxyl sulfate ที่เกิดจากการเมแทบอลิซึมของโปรตีนที่รับประทานโดยแบคทีเรียในลำไส้ และจากการกำจัดผ่านการขับถ่ายที่ลดลง จะกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species) และทำให้เกิดภาวะ oxidative stress

2. Malondialdehyde ที่เกิดจากการ peroxidation ของไขมัน PUFA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้างของ LDL ให้เป็น malondialdehyde-modified LDL ซึ่งมีคุณสมบัติกระตุ้นการอักเสบของเซลล์หลอดเลือด

3. Cyanate ซึ่งมากจากการสลายของยูเรีย หรือ thiocyanate ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง LDL เป็น carbamylated LDL ซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจน และเกิดความผิดปกติของเซลล์หลอดเลือดได้

4. Advanced glycation end products (AGEs) ที่เพิ่มขึ้นทำให้ LDL เปลี่ยนเป็น AGE-modified LDL ซึ่งสามารถกระตุ้นการอักเสบ ผ่านทาง Toll-like receptor4 (TLR4), CD36, AGE-product-specific receptor (RAGE)

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยฟอกไต

ด้วยเครื่องไตเทียม

มีกลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั่วไป และมีกลไกเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอาจมีผลมาจากการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดเฮพาริน ขณะทำการฟอกเลือด ซึ่งมีผลลดปริมาณเอนไซม์ lipoprotein lipase โดยการทำให้เกิดการหลุดลอกของ เอนไซม์ส่วนที่จับกับเซลล์หลอดเลือด ซึ่งต่อมาจะถูกทำลายที่ตับ

2. ลดการสร้าง lipoprotein lipase จากการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์

3. Apolipoprotein(a) และ apolipoprotein B ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ lipoprotein(a) สูงขึ้น จากอัตราการกำจัด apolipoprotein ที่ลดลงตามการกรองไตที่ลดลง

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยล้างไต

ทางช่องท้อง

พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมีระดับคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ และ LDL ที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วไปและผู้ป่วยฟอกเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยกลไกเกิดจาก

1. การสูญเสียโปรตีนจากการล้างไตทางช่องท้อง ทำให้มีการเพิ่มขึ้นการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase และลดปริมาณของ LDL receptor ที่ตับ ทำให้ LDL ในเลือดสูง และตรวจพบไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นได้คล้ายผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ หรือเนฟโรติกซินโดรม

2. การสูญเสียโปรตีนทางการล้างไตทางช่องท้องทำให้ตับสร้าง lipoprotein(a) มากขึ้น

3. การดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากน้ำยาล้างไต ทำให้มีการสร้าง lipoprotein จากตับเช่น VLDL มากขึ้น จึงพบไตรกลีเซอไรด์สูง

ภาวะแทรกซ้อนจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ผลต่อการทำงานของไต

ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถเร่งการเสื่อมการทำงานของไตจากหลายกลไก ได้แก่

1. การดูดกลับกรดไขมันอิสระ ฟอสโฟลิพิด (phospholipid) และ lipoprotein ที่กรองผ่านมาที่เซลล์ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น ทำให้กระตุ้นการอักเสบของท่อไตและเนื้อเยื่อข้างเคียง

2. การสะสมของ lipoprotein ในบริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส ซึ่งจะกระตุ้นการสร้าง matrix และเกิด glomerulosclerosis ตามมา

3. Oxidized lipoprotein โดยเฉพาะ oxidized LDL สามารถกระตุ้นการสร้าง matrix และกระตุ้นการอักเสบทำให้มีการหลั่งสารไซโตไคน์มาเหนี่ยวนำเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจมารวมตัวกันและทำงานมากขึ้น

4. ระดับ HDL ในเลือดต่ำ ทำให้สูญเสียความสามารถในการเกิด reverse cholesterol transport ส่งผลให้มีคอเลสเตอรอลสะสมในเซลล์มากขึ้น จนเกิดการบาดเจ็บของเซลล์

การศึกษาในสัตว์ทดลองหลายการศึกษาพบว่า การรับประทานอาหารที่ไขมันสูง มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตเป็น glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis ได้² สำหรับข้อมูลในมนุษย์ จากการศึกษา Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังพบวาระดับ HDL ในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตที่เร็วขึ้น³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาติดตามไปข้างหน้าพบว่า ระดับคอเลสเตอรอล LDL และ apolipoprotein B มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตอย่างมีนัยสำคัญ⁴ การศึกษาของ Chen และคณะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 จำนวน 3,303 ราย พบวาระดับคอเลสเตอรอลรวมที่สูง สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตและการต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างมีนัยสำคัญ⁵

ผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยไตเรื้อรังมีอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป โดยจากการศึกษาพบว่า อุตบัติการณ์ของ

การเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) สัมพันธ์กับอัตราการกรองไตที่ลดลง โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต^๕ แม้ในประชากรทั่วไปพบว่า อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสัมพันธ์กับระดับ LDL ที่สูง ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูง และระดับ HDL ในเลือดที่ต่ำ แต่การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กลับพบว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่ต่ำสัมพันธ์กับอัตรา

เสียชีวิตที่สูงขึ้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า cholesterol paradox ซึ่งอธิบายภาวะดังกล่าวจากการที่ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ จากภาวะทุพโภชนาการ และการอักเสบเรื้อรังในร่างกาย อย่างไรก็ตาม การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังอาจขึ้นกับปัจจัยอื่นหลายอย่างนอกเหนือจากระดับไขมันในเลือดที่วัดทั่วไป ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Traditional risk factors	Uremia-related risk factors
• Older age • Male sex • Hypertension • Diabetes • Obesity • Smoking • High LDL • Low HDL • Physical inactivity • Genetic	• Uremic milieu • Anemia • Abnormal mineral metabolism (elevated PTH, hyperphosphatemia, Calcium load) • Dialysis vintage • Fluid overload • Oxidative stress • Malnutrition • Chronic inflammation (C-reactive protein, interleukin-6) • Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA)

LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein

การรักษาภาวะไขมันผิดปกติในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ปัจจุบันยาลดระดับไขมันในเลือดที่มีข้อมูลมีหลายชนิด ได้แก่ Statins

Statins หรือ HMG-CoA reductase inhibitors ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญของขบวนการสร้างคอเลสเตอรอลจากตับ สามารถลดได้ทั้งระดับ

LDL ไตรกลีเซอไรด์ และสามารถเพิ่มระดับ HDL ในเลือดได้นอกจากนี้จากการศึกษาายังพบว่า สามารถลดระดับ oxidized LDL ที่เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ปัจจุบันยา statins มีหลายชนิด คุณสมบัติ และความสามารถในการลดระดับ LDL มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 และ ตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ชนิดยาในกลุ่ม statins ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

Statin	Bioavailability	Solubility	Half-life (hours)	CYP metabolism	Renal excretion
Pitavastatin	80 %	Lipophilic	11	CYP2C9	< 2 %
Pravastatin	18 %	Hydrophilic	1.8	No	20 %
Rosuvastatin	20 %	Hydrophilic	19	CYP2C9	10 %
Atorvastatin	12 %	Lipophilic	14	CYP3A4	< 5 %
Simvastatin	5 %	Lipophilic	2	CYP3A4	13 %
Fluvastatin	24 %	Lipophilic	1.2	CYP2C9	6 %

CYP = Cytochrome P

ตารางที่ 5 ชนิดของ statins และความสามารถในการลดระดับ LDL ในเลือด

High intensity	Moderate intensity	Low intensity
Lower LDL $\geq$ 50%	Lower LDL 30-49%	Lower LDL < 30%
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 1-4 mg	

LDL= Low density lipoprotein, mg= miligrams, bid= twice daily

Stains ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ซึ่งเป็นกลไกหลักในการกระตุ้นการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง จากการศึกษา JUPITER study โดย Ridker และคณะ พบว่า statins สามารถลดระดับ high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะอักเสบในร่างกาย อย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับพบว่าสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 44 ในผู้ป่วยที่มีระดับ hsCRP และ LDL ในเลือดสูง⁷ ปัจจุบัน statins จึงเป็นยาหลักที่ใช้ลดไขมันในเลือดจากทุกแนวทางเวชปฏิบัติ การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่พบว่า statins สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีข้อมูลชัดเจนในกลุ่มประชากรทั่วไป แต่สำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ขาดการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ที่ศึกษาจำเพาะกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว โดยจากการศึกษาที่ปรากฏในปัจจุบันพบว่ามีประโยชน์เป็นไปในทางเดียวกับประชากรทั่วไป จาก post hoc analysis ของการศึกษา Pravastatin Pooling Project เมื่อศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 พบว่า pravastatin สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้ร้อยละ 23⁸ และจากการศึกษา meta-analysis ก็พบประโยชน์จาก statins ช่วยลดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20-28 และลดอัตราการเสียชีวิตได้ประมาณร้อยละ 15-20⁹⁻¹¹ นอกจากนี้ยังพบว่าอาจมีประโยชน์ต่อการทำงานของไตโดยสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ประมาณ 0.47 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับยาหลอก¹¹

สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีการศึกษาขนาดใหญ่ 3 การศึกษาหลัก ได้แก่ 4D, AURORA และ SHARP study ดังสรุปในตารางที่ 6 ซึ่งจากการศึกษา 4D และ AURORA ไม่พบประโยชน์จากการได้รับ statins ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด หรืออัตราการเสียชีวิต แม้จะสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ถึงร้อยละ 40^{12,13} โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับ LDL ในเลือดมากกว่า 145 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร¹⁴ แต่ในการศึกษา SHARP study ที่ศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 3,023 ราย และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 6,274 ราย พบว่าการให้ simvastatin ร่วมกับ ezetimibe สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 17 แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตกลับไม่พบประโยชน์ดังกล่าว¹⁵ ซึ่งผลจากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตของ Palmer และคณะ ก็ให้ผลไปในทางเดียวกัน คือ statins ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบ หรืออัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁶

ผลข้างเคียงจาก statins ที่มีรายงานได้แก่ กล้ามเนื้ออักเสบ การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine kinase ในเลือด ค่าเอนไซม์ตัวสูงขึ้นซึ่งพบได้น้อย ส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดของยา statins ที่ได้รับ และระดับยาในเลือด ยา statins บางชนิดที่มีการขับทางไต จึงต้องได้รับการปรับยาตามอัตราการกรองไตดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 การศึกษาผลของการใช้ statins ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Study/ Author/ Year	Study design	Patient characteristics	Number of patients	Follow up	Drugs	Main results HR (95% CI)	Risk of stroke HR (95% CI)	Adverse events
4D Wanner et al./ 2005 ^[12]	RCT	Type 2 DM, ESRD on HD < 2 years	1,255	4 years	Atorvastatin 20 mg/day VS placebo	Composite of cardiac death, non-fatal MI, non-fatal stroke HR 0.92 (0.77-1.10), P = 0.37	Increased risk of fatal stroke in atorvastatin group HR 2.03 (1.05-3.93), P = 0.04	No increase in rhabdomyolysis or severe liver disease
AURORA Fellström et al./ 2009 ^[13]	RCT	ESRD	2,776	3.8 years	Rosuvastatin 20 mg/day VS placebo	Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke HR 0.96 (0.84-1.11), P = 0.59	Not increased risk of stroke HR 1.17 (0.79-1.75), P = 0.42	No increase in rhabdomyolysis or severe liver disease
SHARP Baigent et al./ 2011 ^[15]	RCT	On HD, PD 2,023 Not on HD 6,247	9,270	4.9 years	Simvastatin 20 mg/day plus Ezetimibe 10 mg/day VS placebo	- Lower 1st major atherosclerotic events HR 0.83 (0.74-0.94), P = 0.0021 - Subgroup : on dialysis no difference on CV outcome	Decreased risk of non-hemorrhagic stroke HR 0.75 (0.60-0.94), P = 0.01	No significant increase in myalgia, rhabdomyolysis, or hepatitis
Post hoc 4D März et al./ 2011 ^[14]	Post hoc study of RCT	Type 2 DM, ESRD on HD < 2 years	1,255	4 years	Atorvastatin 20 mg/day VS placebo	- Significantly reduced adverse outcomes in the highest quartile of LDL (≥ 145 mg/dl) - Cardiac death HR 0.58 (0.34-0.99), P=0.044 - Non-fatal MI HR 0.50 (0.27-0.91), P= 0.024		
Palmer et al./ 2014 ^[16]	Systematic review and meta- analyses	ESRD on HD, PD	8,289	2-29 months	Statins VS placebo	- Major cardiovascular events RR 0.95 (0.88-1.03) - All-cause mortality RR 0.96 (0.90-1.02) - CV mortality RR 0.94 (0.84-1.06)	Fatal and non-fatal stroke RR 1.29 (0.96-1.72)	- Elevated creatine kinase RR 1.25 (0.55-2.83) - Elevated liver enzyme RR 1.09 (0.41-2.91)

ตารางที่ 7 คำแนะนำการปรับขนาดยา statins ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตาม KDIGO 2013

Statin	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5 including dialysis or kidney transplantation (mg)	Clinical study
Lovastatin	GP	Not studied	
Fluvastatin	GP	80	
Atorvastatin	GP	20	4D ^[12]
Rosuvastatin	GP	10	AURORA ^[13]
Simvastatin/Ezetimibe	GP	20/10	SHARP ^[15]
Pravastatin	GP	40	
Simvastatin	GP	40	
Pitavastatin	GP	2	

Adapt from KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in Chronic kidney disease 2013^[25]

GP= General population, eGFR= Estimated glomerular filtration rate, mg= milligrams

Fibrates

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม fibrates คือ กระตุ้นการสร้าง peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR α) ที่ตับ มีผลทำให้ยีนที่ควบคุมการสร้าง ApoC-III ทำงานลดลง และ ยีนควบคุม ApoA-I กรดไขมันอิสระ และ lipoprotein lipase ทำงานเพิ่มมากขึ้น โดยรวมจึงทำให้สามารถลดไตรกลีเซอไรด์ ในเลือด ซึ่งเป็นความผิดปกติของไขมันที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเพิ่มปริมาณ HDL ในเลือดได้ ชนิดของยากลุ่มนี้ได้แก่ fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, ciprofibrate และ pemafibrate เป็นต้น ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน มีปฏิกิริยากับยาหลายชนิด และเมื่อระดับยาในเลือดที่สูง อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบ หรือรุนแรงจนเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) โดยยา gemfibrozil มีโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายมากกว่าชนิดอื่น ๆ โดยเฉพาะเมื่อใช้ควบคู่กับยากลุ่ม statins เนื่องจากมีผลลด glucuronidation จากการที่ยา gemfibrozil ยับยั้งเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyl transferase ทำให้การกำจัด statins ในเลือดลดลง เมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ fenofibrate จะถูกกำจัดผ่านทางไตมากกว่า gemfibrozil ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงมีโอกาสเกิดการคั่งของยาได้มากกว่า แนวทางปฏิบัติของ KDOQI จึงมีคำแนะนำในการปรับขนาดยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 8 และควรหลีกเลี่ยงการใช้ fibrates ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

ตารางที่ 8 คำแนะนำการปรับขนาดยา fenofibrate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

อัตราการกรองไต (มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร)	ปรับขนาดยา
60-90	↓ 50%
15-59	↓ 75%
< 15	Avoid

จากการศึกษาในประชากรทั่วไป พบว่าการใช้ fibrates สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ประโยชน์พบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมากกว่าระดับ HDL ในเลือดต่ำมากเท่านั้น¹⁷ สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาค้นคว้าของ Tonelli และคณะในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีระดับ HDL ในเลือดต่ำ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าอัตราการกรองไตในช่วง 30-75 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร การได้รับยา gemfibrozil สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 27¹⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองไต 30-59.9 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หลังการได้รับยาในกลุ่ม fibrates สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 30 และลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 40¹⁹

Ezetimibe

ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของโปรตีน Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) ที่ผิวเซลล์ลำไส้เล็ก มีผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล และลดระดับ LDL ในเลือดได้ โดย ezetimibe จะถูกขับออกทางน้ำดีร้อยละ 80 จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สำหรับข้อมูลของ ezetimibe ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ไปเป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่าสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ร้อยละ 21 โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง²⁰ และผลการศึกษาจากการศึกษา SHARP study ดังกล่าวข้างต้นพบว่าการให้ยา simvastatin ร่วมกับ ezetimibe สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 17

Bile acid sequestrants

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cholestyramine ออกฤทธิ์โดยจับกับกรดน้ำดี (bile acid) และลดการดูดกลับผ่านทาง enterohepatic recirculation ทำให้เพิ่มการขับคอเลสเตอรอลทางน้ำดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังเพิ่มปริมาณ LDL receptor ที่ตับทำให้ระดับ LDL ในเลือดลดลง ข้อดีคือยาในกลุ่มนี้ไม่ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย ทำให้ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต แต่ข้อพึงระวังคืออาจมีผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด และอาจมีปฏิกิริยา

ลดการดูดซึมยาอื่นหากบริหารยาพร้อมกัน นอกจากนี้ยังเพิ่มการสร้าง VLDL จากตับผ่าน endogenous pathway มากขึ้น จึงอาจทำให้ค่าไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นได้ ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Nicotinic acid

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง VLDL และ apolipoprotein B จากตับ มีผลทำให้ลดไขมันคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ กรดไขมันอิสระ LDL และ small-dense LDL รวมทั้งสามารถเพิ่มระดับ HDL ในเลือดได้ เป็นยาในกลุ่มเดียวในปัจจุบันที่สามารถลดระดับ Lipoprotein(a) ในเลือดได้ แต่ยังไม่นิยมใช้ในทางคลินิกเนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ น้ำตาลและกรดยูริกในเลือดสูง

PCSK9 inhibitor

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย LDL receptor ที่ตับ ทำให้ LDL receptor ที่ผิวเซลล์เหลือมากขึ้นจึงสามารถจับกับ LDL และลดระดับ LDL ในเลือดได้ การศึกษา meta-analysis ในประชากรทั่วไปพบว่า PCSK9 inhibitor สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 17 เมื่อเทียบกับยาหลอก²¹ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกัน²² ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การศึกษาผลของการใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ

Study/ Author/ Year	Study design	Patient characteristics	Number of patients	Follow up	Drugs	Main results HR (95% CI)	Adverse events
Fibrate							
Post hoc VA-HIT Tonelli et al./ 2004 ^[18]	Post hoc of RCT	Established CAD with HDL ≤ 40 mg/dL with LDL ≤ 140 mg/dL Subgroup analysis of patient with CrCl ≤ 75 mL/min but Cr < 2 mg/dL	1,046	5.3 years	Gemfibrozil 1200 mg/day VS placebo	- Major cardiovascular events HR 0.73 (0.56-0.96), P=0.02 - All-cause mortality HR 1.03 (0.78-1.35), P=0.85	No significant difference of overall adverse event
Jun et al./ 2012 ^[19]	Systematic review and meta- analyses	CKD eGFR 30-59.9 mL/min/1.73 m ²	16,869		Fibrate VS placebo	- Major cardiovascular events HR 0.7 (0.54-0.89), P=0.004 - Cardiovascular death HR 0.6 (0.38-0.96), P=0.03	
Ezetimibe							
UK-HARP-II Landray et al./ 2006 ^[20]	RCT	CKD non dialysis = 152 PD= 18, HD=33	203	6 months	Ezetimibe & simvastatin VS simvastatin alone	Additional decrease LDL 21% P<0.0001	No significant serious adverse event
PCSK9 inhibitor							
Post hoc FOURIER Charytan et al./ 2019 ^[22]	Post hoc of RCT	CKD with eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ² CKD stage 2 = 15,034 ≥ CKD stage 3 = 4,443	19,477	2.2 years	Evolocumab VS placebo	- Major cardiovascular events CKD stage 2 HR 0.85 (0.77-0.94) CKD stage ≥ 3 HR 0.89 (0.76-1.05) ↓ Key secondary end point greater with more advanced CKD (CV death, MI, Stroke)	
Post hoc ODYSEY/ Tuñón et al./ 2020 ^[30]	Post hoc of RCT	Recent acute coronary syndrome eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m ²	18,918	2.8 years	Alirocumab VS placebo	Fewer CV events and deaths across the range of renal function	

RCT= Randomized controlled trial, CKD = chronic kidney disease, HR = hazard ratio, RR= relative risk, CI = confidence interval, P= P value, Cr = Creatinine, CrCl = Creatinine clearance, mL/min = Milliliter/minute, LDL= Low density lipoprotein, eGFR= glomerular filtration rate, CV= Cardiovascular, HD= Hemodialysis, PD= Peritoneal dialysis, ESRD= End stage renal disease, MI= myocardial infarction

Sevelamer hydrochloride

เป็น non-absorbable calcium free cationic polymer ที่ถูกนำมาใช้จับฟอสเฟตในอาหารในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งนอกจากจะลดระดับฟอสเฟตในเลือดแล้ว ยังพบว่าสามารถลดระดับ LDL และคลอเลสเตอรอลในเลือดได้²³ ซึ่งกลไกอาจเกิดจาก sevelamer สามารถจับกับกรดน้ำดีได้ทำให้ออกฤทธิ์คล้ายยากกลุ่มใน bile acid sequestrants

Omega-3 fatty acid

การให้ omega-3 fatty acid ที่อยู่ในน้ำมันตับปลา ขนาด

2-4 กรัมต่อวัน สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่า นอกจากสามารถลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดแล้ว ยังสามารถลดระดับ C-reactive protein (CRP) อาการคัน และการอุดตันของหลอดเลือดเทียมได้²⁴ แต่ไม่มีผลต่อการลดการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด

ข้อควรระวังและแนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไขมันดังสรุปในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ข้อควรระวังและแนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไขมัน

ชนิดยาลดไขมัน	ภาวะแทรกซ้อน	การป้องกัน
Statin	กล้ามเนื้ออักเสบ ค่า creatine kinase สูง ตับอักเสบ	ปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สังเกตอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี drug interaction
Fibrate	กล้ามเนื้ออักเสบ	ปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี drug interaction
Ezetimibe	ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สังเกตอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง เมื่อใช้ยาควบคู่กับยากกลุ่ม Statin
Bile acid sequestrants	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ลดการดูดซึมยาอื่น ไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต หลีกเลี่ยงการรับประทานยาพร้อมกับยาชนิดอื่น หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนสูง
Nicotinic acid	ร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง กรดยูริกสูง	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไต น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร
PCSK9 inhibitor	อาการแพ้ กล้ามเนื้ออักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต

แนวทางปฏิบัติในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำของ KDIGO ปี 2013²⁵

- ควรตรวจและประเมินภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังทุกราย
- ข้อบ่งชี้ ชนิดของยา และระดับคำแนะนำในการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 11 แต่สำหรับในส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว แนะนำว่าหากไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม statins หรือ ezetimibe มาก่อน ไม่แนะนำให้เริ่ม แต่หากเคยได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวอยู่ตั้งแต่ก่อนเริ่มบำบัดทดแทนไต สามารถใช้ยาดังกล่าวต่อไปได้
- ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามระดับไขมันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังภายหลังการรักษา

คำแนะนำของ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ปี 2018²⁶

- ผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL 70-189 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตในช่วง 15-59 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้เริ่มยา statins ที่มีความสามารถลดระดับ LDL ในเลือดระดับปานกลาง หรือให้ควบคู่กับ ezetimibe
- สำหรับผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว แนะนำว่าหากผู้ป่วยได้รับ statins อยู่ตั้งแต่ก่อนการบำบัดทดแทนไตสามารถใช้ยาเดิมต่อ แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาดังกล่าวมาก่อนการบำบัดทดแทนไต ไม่แนะนำให้เริ่มยากกลุ่ม statins

คำแนะนำของ European Society of Cardiology (ESC/EAS) ปี 2019²⁷

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตในช่วง 30-59 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง (High risk) ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรได้รับการรักษา โดยมีเป้าหมายคือลดระดับ LDL ในเลือดให้ต่ำกว่า 70 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร และลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากระดับ LDL ในเลือดตั้งต้น
- สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงมาก (very high risk) ควรได้รับการรักษา โดยมีเป้าหมาย

คือลดระดับ LDL ในเลือดให้ต่ำกว่า 55 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร และลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากระดับ LDL ในเลือดตั้งต้น

- การรักษาในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต สามารถเลือกได้ทั้งยาในกลุ่ม statins หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe
- สำหรับผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วแนะนำว่า หากผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม statins, ezetimibe หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe อยู่ตั้งแต่ก่อนทำการบำบัดทดแทนไตสามารถใช้ยาเดิมต่อตามความเสี่ยงเดิม แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาดังกล่าวมาก่อนการบำบัดทดแทนไตและไม่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แนะนำให้เริ่มยาในกลุ่ม statins

ตารางที่ 11 ข้อบ่งชี้การให้ยาลดระดับไขมันในเลือด ตาม KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in Chronic kidney disease 2013 โดยแยกตามระยะของโรคไตเรื้อรัง

ระยะ	อายุ	ยา	ระดับคำแนะนำ
G1-G2	> 50 ปี	Statin	1B
G3a-G5	> 50 ปี	Statin or Statin/Ezetimibe	1A
	18-49 ปี ร่วมกับ • Known coronary disease • Diabetes mellitus • Prior ischemic stroke • Estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal MI > 10%	Statin	2A
G5 Dialysis	ทุกอายุ	Statin or Statin/Ezetimibe แต่ไม่เริ่มในคนไม่เคยได้ยามาก่อน	2C 2A
KT	ทุกอายุ	Statin	2B

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้สามารถพบได้บ่อย โดยมีอุบัติการณ์และความรุนแรงเพิ่มขึ้นสัมพันธ์อัตราการกรองไตที่ลดลง กลไกการเกิดไขมันในเลือดผิดปกติมีความแตกต่างจากในประชากรทั่วไป ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดทำให้เกิดผลแทรกซ้อนคือ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีความเสื่อมของไตที่เร็วขึ้น แนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ ในปัจจุบันยังคงแนะนำการใช้ยาในกลุ่ม statins เป็นยาหลัก โดยประโยชน์ของ statins ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดพบเด่นชัดในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แต่ยังไม่พบประโยชน์ที่แน่ชัดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney

disease. Nat Rev Nephrol 2018;14(12):727-49.

2. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y, Keane WF. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. Kidney Int 1990;37(3):880-91.
3. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51(6):1908-19.
4. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. Kidney Int 2005;68:S87-93.
5. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. PLoS One 2013;8(2):e55643.

6. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76(6):652–8.
7. 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(21):2195–207.
8. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110(12):1557–63.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(10):829–39.
10. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM Int J Med* 2017;110(8):493–500.
11. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007784.
12. 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(3):238–48.
13. 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(14):1395–407.
14. 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;6(6):1316–25.
15. 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 Lond Engl* 2011;377(9784):2181–92.
16. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD004289.
17. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(12):1585–91.
18. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC, Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66(3):1123–30.
19. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2061–71.
20. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. The Second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: A Randomized Controlled Study of the Biochemical Safety and Efficacy of Adding Ezetimibe to Simvastatin as Initial Therapy Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(3):385–95.
21. Casula M, Olmastroni E, Boccari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;143:143–50.
22. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(23):2961–70.
23. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(12):2907–14.
24. Tam K, Wu M, Siddiqui FJ, Chan ES, Zhu Y, Jafar TH. Omega-3 fatty acids for dialysis vascular access outcomes in patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(11):CD011353.
25. Wanner C, Tonelli M, 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(6):1303–9.

26. 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(24):3168–209.
27. 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(1):111–88.
28. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease: The TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448–54.
29. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1266–73.
30. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41(42):4114–23.