Thai Journal of Pharmacy Practice
TJPP
บทความวิชาการ

บทบาทของยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ สำหรับป้องกันการเกิดภาวะ Cardiac Allograft Vasculopathy

วรรณิดา ใจสมคม

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

บทคัดย่อ

การเปลี่ยนหัวใจหรือปลูกถ่ายหัวใจเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้ายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยทางเลือกอื่น โดยนำหัวใจของผู้บริจาคมาใส่แทนที่ตำแหน่งหัวใจเดิมของผู้ป่วย ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการปลูกถ่ายหัวใจได้แก่ การปฏิเสธอวัยวะ โดยหนึ่งในสาเหตุเกิดจาก cardiac allograft vasculopathy (CAV) คือภาวะที่ผนังหลอดเลือดชั้นในของหัวใจที่ปลูกถ่ายหนาตัวขึ้น ซึ่งสามารถพบได้ร้อยละ 33 หลังการปลูกถ่ายหัวใจ 5 ปี และร้อยละ 50 หลังการปลูกถ่ายหัวใจ 10 ปี ภาวะ CAV สามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยากลุ่ม statin ทั้งนี้ International Society of Heart and Lung Transplantation ใน ค.ศ. 2010 แนะนำว่าควร เริ่มยา statins ภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจเพื่อป้องกัน CAV นอกจากนี้การใช้ statins ในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจยังมีประโยชน์ที่ชัดเจนในการลดอัตราการเสียชีวิต ลดการปฏิเสธอวัยวะ ลดการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ และลดการเกิดมะเร็งลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (odds ratio [OR] = 0.26, 0.37, 0.33 และ 0.30 เท่า ตามลำดับ) ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการมากที่สุดได้แก่ simvastatin และ pravastatin การพิจารณาขนาดยาต้องคำนึงถึงอันตรกิริยากับยากดภูมิคุ้มกันและการทำงานของไตร่วมด้วย จึงควรเริ่มยาในขนาดต่ำเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อ จากการศึกษาล่าสุดสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ การใช้ high-intensity statin สามารถลดการกลับเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกี่ยวของกับ CAV และการเสียชีวิตได้มากกว่ากลุ่ม low to moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ยากลุ่ม statins ไม่เพียงแค่ช่วยลดระดับไขมันและป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจได้

คำสำคัญ: สแตติน การปลูกถ่ายหัวใจ ผนังหลอดเลือดชั้นในของหัวใจที่ปลูกถ่ายหนาตัวขึ้น

รับต้นฉบับ: 23 พ.ค. 2564, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 17 ก.ค. 2564, **รับลงตีพิมพ์**: 25 ก.ค. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: วรรณิดา ใจสมคม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

E-mail: wannida.jai@mahidol.ac.th

Thai Journal of Pharmacy Practice TJPP
Review article

Role of Statins on Cardiac Allograft Vasculopathy Prevention in Post Heart Transplant Patients

Wannida Jaisomkom

Department of Pharmacy, Siriraj hospital

Abstract

Heart replacement or heart transplantation is a treatment for end-stage heart failure patients unresponsive to other alternative therapies. The operation brings the donor's heart to replace the patient's heart at original position. Major complication of heart transplants is organ rejection. One of the causes is cardiac allograft vasculopathy (CAV), a condition in which endothelium of the vessels in the transplanted heart becomes thickened. This can be found in 33% and 50% of patients after 5 years and after 10 years of heart transplant. CAV can be prevented with statins. The International Society of Heart and Lung Transplantation in 2010 recommended that statins be started within 2 weeks after heart transplant to prevent CAV. In addition, the use of statins in heart transplant patients has a clear benefit in reducing mortality rate, organ rejection, and abnormality of heart vessels. The drugs with most clinical evidences were simvastatin and pravastatin. Doses of the drugs depend on the possibility of their interaction with immune-suppressants and patients' renal function. Therefore, a low dose should be given to prevent muscle-related adverse reactions. According to a recent study in heart transplant patients, high-intensity statin significantly reduced hospital readmissions from CAV-related heart failure and mortality than low to moderate-intensity statin group did. Therefore, statins not only lower lipid levels and prevent cardiovascular disease, but also increase the survival rate and reduce severe complications in heart transplant patients.

Keywords: statins, heart transplant, cardiac allograft vasculopathy

บทนำ

การเปลี่ยนหัวใจหรือปลูกถ่ายหัวใจ (heart transplantation) เป็นวิธีการรักษาโดยการผ่าตัดนำหัวใจออกจากผู้บริจาคที่ได้รับการวินิจฉัยว่าสมองตายมาใส่แทนที่ตำแหน่งหัวใจเดิม (orthotropic transplantation) ของผู้ป่วย ซึ่งต้องใช้ทรัพยากรด้านบุคลากร รวมถึงยาและเวชภัณฑ์จำนวนมาก ในประเทศไทยได้ทำการผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจสำเร็จเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ.2530 (1) จากสถิติการปลูกถ่ายหัวใจในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ.2554-2563 มีผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไปแล้วทั้งสิ้น 197 ราย(2) โดยข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายหัวใจ ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้ายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยทางเลือกอื่น เป็นผู้ที่มีภาวะทางอารมณ์คงที่และได้รับทราบข้อมูลอย่างเพียงพอสำหรับการตัดสินใจ และผู้ที่สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนการรักษาที่จะต้องได้รับหลังการผ่าตัดได้ (3) ผู้ป่วยหลังเปลี่ยนอวัยวะทุกรายจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันภาวะปฏิเสธอวัยวะ และต้องรับประทานยาอย่างเคร่งครัด เพื่อให้ระดับกดภูมิคุ้มกันอยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ ได้แก่ ภาวะ cardiac allograft vasculopathy (CAV) มะเร็ง การติดเชื้อ การปฏิเสธหัวใจระยะเฉียบพลัน (acute rejection) และการทำงานของไตผิดปกติ (4) ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้ จากข้อมูลล่าสุดในปี ค.ศ.2015 ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และที่ 5 ปี ร้อยละ 84.5 และ 72.5 ตามลำดับ (4) The International society of heart and lung transplantation (ISHLT) ในปี ค.ศ.2010 แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจแล้วควรได้รับยากลุ่ม statins ทุกราย เนื่องจากเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจได้ (5)

ภาวะ CAV ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะคือการปฏิเสธอวัยวะหรือ graft rejection เกิดจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจตรวจจับได้ว่าอวัยวะที่ปลูกถ่ายคือสิ่งแปลกปลอม ลักษณะของการปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจสามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่ acute cellular rejection (ACR), antibody-mediated rejection (AMR) และ cardiac allograft vasculopathy (CAV) ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงภาวะ CAV ซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ยากลุ่ม statins

cardiac allograft vasculopathy (CAV) เป็นความผิดปกติของผนังหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการปลูกถ่าย เกิดจากเซลล์ของผนังหลอดเลือดหัวใจชั้นในเพิ่มจำนวนมากขึ้น (intima proliferation) การอักเสบ หรือการรวมตัวกันมากขึ้นของเม็ดเลือดขาวที่ชั้นผนังหลอดเลือดหัวใจ (T-lymphocytes accumulation) และการสะสมของไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจชั้นในหรือเรียกว่าชั้นอินทิมา (intima) ทำให้ผนังของหลอดเลือดหัวใจมีความหนาเพิ่มมากขึ้นแบบเท่ากันทั่วทั้งหลอดเลือดโดยพบได้ทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของหัวใจที่ปลูกถ่าย และมักพบว่ามีการอักเสบ แต่ผนังชั้น internal elastic lamina ไม่เสียหายและไม่พบการสะสบของแคลเซียม ซึ่งแตกต่างจากภาวะ coronary artery disease (CAD) ที่ผนังหลอดเลือดหัวใจหนาตัวขึ้นเฉพาะตำแหน่ง พบได้เฉพาะในหลอดเลือดแดง ไม่พบในหลอดเลือดดำ ไม่พบการอักเสบ แต่ผนังชั้น internal elastic lamia มีความเสียหายและมักพบการสะสมของแคลเซียม (6) โดย CAV มักจะเกิดได้ภายใน 1 ปีหลังการปลูกถ่ายหัวใจ (7) ซึ่งหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจสามารถพบภาวะ CAV ได้เมื่อผ่านไป 5 ปี และพบได้ร้อยละ 50 เมื่อติดตามไปถึง 10 ปี (4) ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ CAV แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม คือ ปัจจัยเสี่ยงทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนอวัยวะ ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ไขมันผิดปกติ อายุที่มากขึ้น การสูบบุหรี่ เพศชาย โรคอ้วน และโรคหลอดเลือดหัวใจ ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการปลูกถ่ายหัวใจ ได้แก่ การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) การเก็บรักษาอวัยวะก่อนผ่าตัดปลูกถ่าย การขาดเลือดหรือการบาดเจ็บของหัวใจที่นำมาปลูกถ่าย HLA mismatch การปฏิเสธอวัยวะ (cellular rejection) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันและจำนวนครั้งของการปลูกถ่ายหัวใจ (7)

ภาวะ CAV ไม่มีอาการแสดงเหมือนกับโรคหลอดหลอดหัวใจในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ เนื่องจากหัวใจที่ปลูกถ่ายเข้าไปไม่มีเส้นประสาท ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับรู้อาการผิดปกติได้ แต่อาจมีอาการแสดงอื่นที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ มีอาการเหนื่อยระหว่างออกแรง (exertional dyspnea) อาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร หรืออาจมีอาการที่รุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac

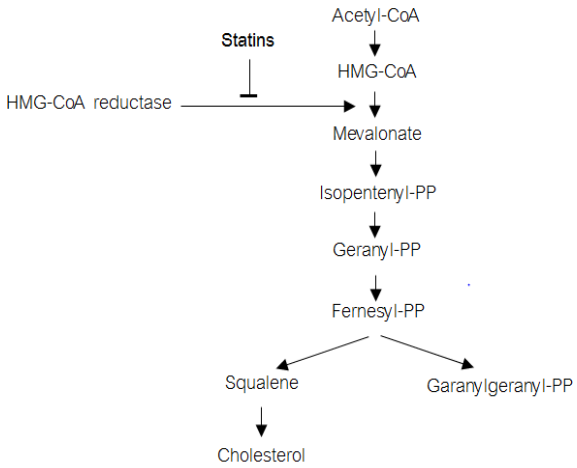
death) ซึ่งภาวะนี้เป็นสาเหตุหลักที่นำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ แม้ว่าจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันอย่างเพียงพอแล้วก็ตาม และเป็นประเด็นที่ต้องระวังเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาว (7) ดังนั้นจึงควรคัดกรองภาวะ CAV ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก (early CAV) เพื่อให้สามารถวินิจฉัยได้ก่อน โดยวิธีการที่ใช้คัดกรองคือ intravascular ultrasound (IVUS) ซึ่งมีความไวต่อภาวะ CAV ในระยะเริ่มแรก (8)

แม้ว่าปัจจุบันจะมียากดภูมิต้านทานที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่การเกิดภาวะ CAV ก็ยังไม่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับช่วง 10 ปีก่อน (4) การจัดการภาวะ CAV ทำได้โดยการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสม การใช้ยาที่ช่วยลดปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การทำ percutaneous coronary intervention (PCI) และการผ่าตัดทำ revascularization ในผู้ที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลุ่ม statins พบว่ามีประโยชน์ในการช่วยป้องกันภาวะ CAV ได้ (5, 9, 10)

ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors (statins)

ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statins เป็นกลุ่มยาที่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกของการรักษาภาวะไขมันผิดปกติในผู้ป่วยเกือบทุกราย เนื่องจากหลักฐานทางวิชาการพบว่ามีผลลดการเกิด cardiovascular events ได้อย่างมีประสิทธิภาพ (11) การลดระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ได้ 1 มิลลิโมล/ลิตร หรือ 38.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจลงร้อยละ 22 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12)

กลไกการออกฤทธิ์ คือ ลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็น rate limiting step ของ mevalonate pathway ซึ่งเป็นกระบวนการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในร่างกาย และทำให้ที่ผิวตับมีการสร้าง LDL-receptor เพิ่มขึ้น จึงสามารถนำ LDL-C ในกระแสเลือดมาสลายเป็นโคเลสเตอรอลเพื่อนำมาใช้ในร่างกายได้มากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากกลไกในการลดไขมันในเลือดแล้ว statins ยังมีบทบาทที่สำคัญเรียกว่า pleiotropic effects คือ ช่วยให้การทำงานของเอนโดทีเลียมดีขึ้น ทำให้เกล็ดเลือดมีสเถียรภาพ ต้านการอักเสบ ปรับภูมิคุ้มกัน และยับยั้งการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด ซึ่งประโยชน์



รูปที่ 1. กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statins (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 11)

ดังกล่าวนี้ เกิดจากกลไกที่ยาไปยับยั้งการสังเคราะห์ isoprenoid ใน mevalonate pathway (12)

เภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม statins แสดงในตารางที่ 1 ซึ่งมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับลักษณะของรูปแบบยาที่รับประทานว่าเป็นรูป active หรือ inactive form และคุณสมบัติการละลายในไขมัน (lipophilicity) โดย simvastatin และ lovastatin อยู่ในรูป inactive form เมื่อรับประทานแล้วจะเปลี่ยนเป็น active form ในร่างกาย ในขณะที่ atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin และ rosuvastatin จะอยู่ในรูป active form ยาที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน (lipophilic) เข้าสู่เซลล์ตับได้ผ่านการแพร่ (passive diffusion) และผ่านตัวกลาง (membrane transporters) ส่วนยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) จะต้องอาศัยตัวกลางในการนำยาเข้าไปที่ตับ โดยยากลุ่ม statins ทุกตัวเป็น substrate ของ membrane transporters (12) ซึ่งตัวนำพา (transporters) ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ solute carrier organic anion transporter (SLCO) เป็น uptake transporters ทำหน้าที่นำยาจากเลือดเข้าสู่เซลล์เอ็นเทอโรไซท์ (enterocytes) ของลำไส้เล็กและนำเข้าสู่เซลล์ตับ ประกอบด้วย SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO2B1 และ ATP-binging cassette (ABC) เป็น efflux transporters ทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ ประกอบด้วย P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance protein 1 (MDR1), multidrug-resistance-associated protein2 (MRP2) และ breast cancer resistance protein (BCRP) (14) สำหรับการ metabolism ของยาในกลุ่ม statins ส่วนใหญ่จะผ่าน

cytochrome P450 CYP3A4 ได้แก่ atorvastatin, lovastatin และ simvastatin ส่วน fluvastatin จะผ่าน CYP2C9 จะยาทุกตัวจะถูกขับออกผ่านทางตับยกเว้น pravastatin และ rosuvastatin ที่มีส่วนถูกขับออกผ่านทางไตด้วย (12)

แนวทางการจัดการระดับโคเลสเตอรอลในเลือดของ The American College of Cardiology/American Heart Association (AHA/ACC) ปี ค.ศ. 2018 ได้แบ่งยากลุ่ม statins ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ high intensity, moderate intensity และ low intensity ตามประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C มากกว่าร้อยละ 50 ร้อยละ 30-49 และน้อยกว่าร้อยละ 30 ตามลำดับ (14) (ตารางที่ 2)

บทบาทของยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ

การใช้ยากลุ่ม statins มีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนว่าช่วยการลดระดับไขมันโคเลสเตอรอลในกระแสเลือด ป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และป้องกัน cardiovascular events ได้ จากประโยชน์ในการช่วยควบคุมระดับไขมันในเลือดทำให้มีความสำคัญสำหรับผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจเนื่องจากในช่วงเวลา 6 เดือนหลังการผ่าตัด กลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจมีโอกาสเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติได้ร้อยละ 60-80 ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด CAV (15) ตามแนวทางปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) ค.ศ. 2010 แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยากลุ่ม statins ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังผ่าตัด (class I, level of evidence A) (5) มีหลักฐานทางวิชาการระดับการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ในปี ค.ศ.2015 ได้รวบรวมงานวิจัยทั้งหมด 10 งานวิจัยในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจทั้งหมด 2,295 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับ ยา statins มีโอกาสเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ภาวะปฏิเสธหัวใจที่นำไปสู่การเสียชีวิต (hemodynamically significant/fatal rejection) ภาวะ CAV และการเกิดมะเร็งได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio [OR] = 0.26, 0.37 0.33 และ 0.30 เท่าตามลำดับ) (16)

จากงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยากลุ่ม statins ทั้งหมดพบว่ายา pravastatin และ simvastatin มี

ตารางที่ 1. ลักษณะและเภสัชจนศาสตร์ของยาในกลุ่ม statins (12, 13)

ยา	รูปแบบของยา	ความสามารถในการละลาย	ตัวนำพา	เมแทบอลิซึม	การขจัดยา
atorvastatin	active hydroxy acid	ชอบไขมัน	SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO2B1, P-gp, MDR1, MRP1, MRP2, BCRP	CYP3A4	ผ่านตับ
fluvasatin	active hydroxy acid	ชอบไขมัน	SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1	CYP2C9	ผ่านตับ
lovastatin	inactive lactone	ชอบไขมัน	P-gp, MDR1,	CYP3A4	ผ่านตับ
pitavastatin	active hydroxy acid	ชอบไขมัน	SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1, P-gp, MDR1, BCRP	Non-CYP450, limited CYP2C9/19	ผ่านตับ
pravastatin	active hydroxy acid	ชอบน้ำ	SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1, P-gp, MDR1,	Non-CYP450	ผ่านตับและไต
rosuvastatin	hydrophilic	active hydroxy acid	SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1, P-gp, MDR1, MRP1, MRP2, BCRP	Non-CYP450, limited CYP2C9/8	ผ่านตับและไต
simvastatin	lipophilic	inactive lactone	SLCO1B1, P-gp, MDR1, MRP2	CYP3A4	ผ่านตับ

SLCO: solute carrier organic anion transporter, P-gp: P-glycoprotein, MDR: multidrug resistance protein, MRP: multidrug resistance-associated protein, BCRP: breast cancer resistance protein, CYP: cytochrome P

ตารางที่ 2. ความแรงและประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ของยากลุ่ม statins (14)

	high intensity	moderate intensity	low intensity
ลด LDL-C ได้	≥50%	30-49%	<30%
statins	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	lovastatin 20 mg
		pravastatin 40-80 mg	fluvastatin 20-40 mg
		lovastatin 140-80 mg	
		fluvastatin xl 80 mg	
		fluvastatin 40 mg bid	
		pitavastatin 1-4 mg	

การศึกษายืนยันถึงประโยชน์ที่ชัดเจนในการลดการปฏิเสธอวัยวะ ลดการเกิด CAV และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ การศึกษาแรกเกี่ยวกับเรื่องนี้ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.1995 มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 97 คน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา pravastatin 20 มิลลิกรัม/วัน และเพิ่มเป็น 40 มิลลิกรัม/วัน หากทนต่อยาได้เมื่อผ่านไป 1 เดือน กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยากลุ่ม statins ติดตามที่ระยะเวลา 1 ปี พบว่า กลุ่ม pravastatin มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือด การปฏิเสธอวัยวะ (cardiac rejection) การเกิด CAV ต่ำกว่า และอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (193±36 vs. 248±49 mg/dL, 3 vs. 14 , 3 vs. 10 และร้อยละ 94 vs. ร้อยละ 78 ตามลำดับ) (17) จากนั้นติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปอีก 10 ปี พบการเกิด CAV น้อยกว่าและอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 57 vs ร้อยละ 80 และร้อยละ 68 vs ร้อยละ 48 ตามลำดับ) (18) สำหรับยา simvastatin ทำการศึกษาในผู้ป่วย 72 คนที่ควบคุมไขมันจากอาหารเหมือนกัน กลุ่ม simvastatin เริ่มใช้ยาที่ขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน ขนาดยาสูงสุด 20 มิลลิกรัม/วัน ปรับตามระดับ LDL-C ควบคุมให้น้อยกว่า 120 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ติดตามจบครบ 8 ปี พบการเกิด CAV น้อยกว่า และอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR เท่ากับ 0.35 และ 0.24 ตามลำดับ) (19) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ ซึ่งได้ผลไปในทางเดียวกันคือ สามารถลดการปฏิเสธอวัยวะ ลดการเกิดภาวะ CAV และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 3

สำหรับด้านความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม statins มีรายงานการเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อ (statin associated muscle symptom: SAM) คิดเป็นร้อยละ 72 ของอาการข้างเคียงทั้งหมดที่เกิดจาก statins (13) อาการปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) พบร้อยละ 5-10, กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) คือมีอาการปวดกล้ามเนื้อร่วมกับ creatinine kinase (CK) สูงกว่าปกติ และภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ซึ่งพบได้น้อยแต่มีความรุนแรงมาก (20) ตารางที่ 4 ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับอาการข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่ม statins ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ statins มีบทบาททั้งการลดระดับโคเลสเตอรอล และลดการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งในหัวใจที่ได้รับปลูกถ่าย (graft atherosclerosis) บทบาทหลักของ statins สำหรับยับยั้ง CAV เป็นกลไกที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับโคเลสเตอรอล และภาวะหลอดเลือดแข็งแต่เกิดจากกลไกที่ statins ลดการแสดงออกของยีน nitric oxide II ส่งผลให้การสร้างไนตริกออกไซด์ในเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelium) ลดลง ช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ลดการสังเคราะห์โปรตีน mevalonate และโปรตีนอื่นที่เกี่ยวข้องกับการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signal transduction นำไปสู่การยับยั้งการสร้างโปรตีน และลดการเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด นอกจากนี้ statins สามารถลดการแสดงออกของยีน growth factor ที่มีส่วนสำคัญในการสร้างเซลล์กล้ามเนื้อเรียบอีกด้วย (16) จากกลไกดังกล่าว จึงทำให้ยาสามารถลดการเกิดผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้นได้

ตารางที่ 3. การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ

ผู้แต่ง (ปีที่ศึกษา) และรูปแบบการศึกษา	ขนาดยา		เวลาเริ่มยาหลังการปลูกถ่ายหัวใจ	ระยะเวลาการศึกษา	อัตราการรอดชีวิต	การปฏิเสธอวัยวะ	การเกิด CAV
	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสุดท้าย					
Kobashigawa (1995) (17) n = 97 กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	pravastatin 20 mg (n=47) กลุ่มยาหลอก (n=50)	ไม่มีรายงาน	1-2 สัปดาห์	12 เดือน	pravastatin ร้อยละ 94 กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 78 (P=0.025)	pravastatin n = 3 กลุ่มยาหลอก n = 14 (P=0.005)	กลุ่ม pravastatin เกิด CAV 3 คนและกลุ่มยาหลอก เกิด 10 คน (P=0.049) ความหนาของผนังหลอดเลือดชั้นใน(MIT) pravastatin 0.11 ± 0.09 mm กลุ่มยาหลอก 0.23 ± 0.16 mm (P=0.002)
Wenke (1997) (22) n = 72 กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	simvastatin (n=35) กลุ่มยาหลอก (n=37)	simvastatin 10 mg (5-10 mg/d)	4 วัน	4 ปี	simvastatin ร้อยละ 88.6 กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 70.3 (P=0.05)	severe rejection: simvastatin ร้อยละ 2.8 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 13.5 (P=0.1) ตรวจสอบแล้ว	กลุ่ม simvastatin เกิดร้อยละ 16.6 กลุ่มยาหลอก เกิดร้อยละ 42.3 (P=0.045) intimal index (n=27): simvastatin ร้อยละ 13.8 ± 7.1 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 27.9 ± 12.1 (P=0.04)
Keogh (2000) (23) (n=87) เปรียบเทียบกับ statins ตัวอื่น ๆ	pravastatin 20 mg (n=42) simvastaitn 10 mg (n=45)	pravastatin 37 ± 7 mg simvastatin 19 ± 6 mg	12-36 ชม.	12 เดือน	pravastatin ร้อยละ 97.6 simvastatin ร้อยละ 83.7 (P=0.078)	total treated rejection : pravastatin 108 ครั้ง simvastatin 133 ครั้ง (P>0.5)	ไม่มีรายงาน
Mehra (2002) (24) (n=50) เปรียบเทียบกับ statins ตัวอื่น ๆ	pravastatin 20 mg (n=24)	pravastatin 20 ± 5 mg	ภายใน 4 สัปดาห์	12 เดือน	pravastatin ร้อยละ 91 simvastatin ร้อยละ 92 (P=NR)	treated rejection: pravastatin ร้อยละ 11	ไม่มีรายงาน

ตารางที่ 3. การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ (ต่อ)

ผู้แต่ง (ปีที่ศึกษา) และรูปแบบการศึกษา	ขนาดยา		เวลาเริ่มยาหลังการปลูกถ่ายหัวใจ	ระยะเวลาการศึกษา	อัตราการรอดชีวิต	การปฏิเสธอวัยวะ	การเกิด CAV
	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสุดท้าย					
	simvastatin 10 mg (n=26)	simvastatin 11 ± 6 mg				simvastatin ร้อยละ 8.3 (P=NR) rejection with HDC: pravastatin ร้อยละ 11 simvastatin ร้อยละ 12.5 (P=NR)	
See (2003) (25) (n=25) กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	atorvastatin 10 mg (n=12) กลุ่มยาหลอก (n=13)	ไม่มีรายงาน	ก่อนออกจากโรงพยาบาล	12 เดือน	ไม่มีรายงาน	rejection with HDC : atorvastatin n = 0 กลุ่มยาหลอก n = 2 (P=NS)	การหนาตัวขึ้นของผนังหลอดเลือดชั้นใน atorvastatin 0.12 ± 0.07 mm กลุ่มยาหลอก 0.52 ± 0.17 mm (P=0.04)
Wenke (2003) (19) (n=72) ระยะเวลาติดตาม 8 ปี กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	simvastatin 5 mg (n=35) กลุ่มยาหลอก (n=37)	simvastatin 10 mg (5–15 mg/d)	4 วัน	8 ปี	simvastatin ร้อยละ 88.6 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 59.5 (P=0.006)	ไม่มีรายงาน	simvastatin ร้อยละ 24.4 กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 54.7 (P=0.02)
Kobashigawa (2005) (18) (n=97) ระยะเวลาติดตาม 10 ปี กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	pravastatin 20 mg (n=47) กลุ่มยาหลอก (n=50)	ไม่มีรายงาน	1–2 สัปดาห์	10 ปี	pravastatin ร้อยละ 68 กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 48 (P=0.026)	ไม่มีรายงาน	การเพิ่มขึ้นของพื้นที่ผิวผนังหลอดเลือดชั้นใน ติดตามที่ระยะเวลา 5 ปี pravastatin 0.42 ± 0.91 mm^2 กลุ่มยาหลอก 1.36 ± 0.29 mm^2 (P=0.048)

ตารางที่ 3. การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ (ต่อ)

ผู้แต่ง (ปีที่ศึกษา) และรูปแบบการศึกษา	ขนาดยา		เวลาเริ่มยาหลังการปลูกถ่ายหัวใจ	ระยะเวลาการศึกษา	อัตราการรอดชีวิต	การปฏิเสธอวัยวะ	การเกิด CAV
	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสุดท้าย					
Stojanovic (2005) (26) (n=128) กลุ่มควบคุมได้ยาหลอก	pravastatin 20 mg (n=97) กลุ่มยาหลอก (n=37)	ไม่มีรายงาน	5-14 วัน	5 ปี	1 ปี: pravastatin ร้อยละ 97 กลุ่มยา หลอกร้อยละ 84 (P=0.008) 5 ปี: pravastatin ร้อยละ 68 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 58 (P=0.009)	1 ปี: pravastatin ร้อยละ58 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 46 (P=NR) 5 ปี:rejection with HDG: pravastatin ร้อยละ 5 กลุ่มยาหลอก ร้อยละ 11 (P=NR)	pravastatin ร้อยละ 11 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 24 (P=0.05)

MIT=maximal intimal thickening (ค่าสูงสุดของผนังหลอดเลือดแดงชั้นในที่หนาตัวขึ้น), HDC=hemodynamic compromise, NR=not recorded, NS=not significant

ตารางที่ 4. อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ

การศึกษา	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	ขนาดยา statins (ค่าเฉลี่ย)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ statins	อาการข้างเคียง
Kobashigawa (1995) (17) การทดลองเชิงสุ่มที่เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า	n = 97 ทุกคนได้รับ csa, aza, pred	ผู้ป่วยทุกรายใช้ pravastatin 40 mg	pravastatin 47 คน กลุ่มยาหลอก 50 คน	ไม่พบ rhabdomyolysis, myopathy และไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ CK
Keogh (2000) (23) การวิจัยเชิงสังเกต	n = 87 ทุกคนได้รับ csa, aza, pred	pravastatin 24 ± 13 mg (1 เดือน) pravastatin 30 ± 11 mg (3 เดือน) pravastatin 37 ± 7 mg (12 เดือน) simvastatin 15 ± 5 mg (1 เดือน) simvastatin 18 ± 4 mg (3 เดือน) simvastatin 19 ± 6 mg (12 เดือน)	pravastatin 50 คน simvastatin 31 คน	กลุ่มที่ใช้ยา simvastatin เกิด myalgia 3 คน , เอนไซม์ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการ 2 คน และเกิด rhabdomyolysis 1 คน กลุ่มที่ใช้ยา atorvastain เกิดอาการปวดหัว 3 คน

ตารางที่ 4. อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ (ต่อ)

การศึกษา	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	ขนาดยา statins (ค่าเฉลี่ย)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ statins	อาการข้างเคียง
Magnani (2000) (27) การวิจัยแบบไปข้างหน้า ชนิด crossover	n = 39 csa และ aza 39 คน pred 38 คน	cross-over study pravastatin 20 mg ถึง 40 mg atorvastatin 10 mg ถึง 20 mg	ผู้ป่วยทั้งหมด 39 คน	เกิดเอนไซม์ CPK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการในผู้ป่วย 4 คน (simvastatin 20 mg 1 คน simvastatin 40 mg 1 คน atorvastatin 10 mg 1 คน และ atorvastatin 20 mg 1 คน)
Mehra (2002) (24) การทดลองเชิงสุ่มที่เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า	n = 50 ทุกคนได้รับ csa, aza, pred	pravastatin 20 ± 5 mg simvastatin 11 ± 6 mg	pravastatin 24 คน simvastatin 26 คน	ไม่พบ rhabdomyolysis, myopathy และไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ CK
O′Rourke (2002) (28) การทดลองเชิงสุ่มที่เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า	n = 79 ทุกคนได้รับ csa, aza, pred	fluvastatin 40 mg	fluvastatin 52 คน กลุ่มยาหลอก 27 คน	กลุ่มที่ใช้ยา fluvastatin เกิดเอนไซม์ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการในผู้ป่วย 7 ราย และเกิด myalgia 6 คน
Patel (2002) (29) การวิจัยแบบไปข้างหลัง	n = 185 ไม่มีการรายงานสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	atorvastatin 20 ± 10 mg	atorvastatin 45 คน	เกิด myositis 2 คน, เกิด myalgia 2 คน และไม่พบ rhabdomyolysis หรือพิษต่อตับ
Morzoa-Rivas (2005) (30) การวิจัยแบบไปข้างหลัง	n = 336 ไม่มีการรายงานสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	ไม่มีรายงาน	pravastatin ร้อยละ 80.1 (n=269) simvastatin ร้อยละ 19.3 (n=65) atorvastatin ร้อยละ 0.6 (n=2)	เกิด rhabdomyolysis 5 คน, myalgia 3 คน , เอนไซม์ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการ 18 คน, พิษต่อตับ 13 คน, อื่น ๆ 2 คน
Samman (2005)(31) เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าแบบ cohort	n = 21 csa ร้อยละ 80.9 (n=17) tac ร้อยละ 19.1 (n=4) mmf ร้อยละ 71.4 (n=15) aza ร้อยละ 14.3 (n=3) pred ร้อยละ 23.8 (n=5)	rosuvastatin 10 ± 5 mg	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด = 21	myalgia 1 คน, เอนไซม์ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการ 2 คน

ตารางที่ 4. อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ (ต่อ)

การศึกษา	ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	ขนาดยา statins (ค่าเฉลี่ย)	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ statins	อาการข้างเคียง
Grigioni (2006) (32) การวิจัยแบบไปข้างหลัง	n = 234 treatment arm (n=186) csa ร้อยละ 94 (n=175) aza ร้อยละ 86 (n=160) pred ร้อยละ 75 (n=140)	pravastatin 23 ± 6 mg atorvastatin 17 ± 10 mg simvastatin 20 ± 9 mg	กลุ่ม statin (n=186) กลุ่มควบคุม (n=48)	rhabdomyolysis (n=2) • atorvastatin 60 mg (n=1), • atorvastatin 20 mg (n=1) myositis (n=4) • simvastatin 10 mg (n=2) • simvastatin 20 mg (n=1) • atorvastatin 20 mg (n=1) transaminases (n=2) • simvastatin 10 mg (n=1) • atorvastatin 10 mg (n=1)
Potena (2011) (33) การทดลองเชิงสุ่มที่เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า	n = 107 ทุกคนได้รับ csa, mmf and pred	fluvastatin 20-80 mg	ผู้ป่วยทั้งหมด 52 คน titrated arm 26 คน เริ่มด้วย fluvastatin 20 mg และปรับเพิ่มครั้งละ 20 mg หาก LDL-C มากกว่า 100 mg/dl ทุก 3 เดือน maximal dosing arm 26 คน fluvastatin 80 mg ตลอดการศึกษา	มีผู้ป่วย 7 รายออกจากการศึกษาเนื่องจากเอนไซม์ CK สูงขึ้น หรือมีอาการปวดกล้ามเนื้อ (titrated arm 4 คน maximal dosing arm 3 คน) เอนไซม์ CK สูงขึ้นโดยไม่มีอาการ 4 คน (titrated arm 2 คน maximal dosing arm 2 คน)
Luo (2014) (34) การวิจัยแบบไปข้างหลัง	n = 74: tac ร้อยละ 63.5 (47 คน) csa ร้อยละ 37.8 (28 คน) everolimus ร้อยละ 70.3 (52 คน) mmf ร้อยละ 33.8 (25 คน) pred ร้อยละ 95.9 (71 คน)	ไม่มีรายงาน	fluvastatin ร้อยละ 52.7 (n=39) atorvastatin ร้อยละ 41.9 (n=31) rosuvastatin ร้อยละ 25.7 (n=19)	ไม่เกิด rhabdomyolysis, myopathy และไม่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ CK

aza=azathiopine, ck= creatinine kinase, cpk=creatinine phosphokinase, csa=cyclosporine, pred=prednisolone, mmf=mycophenolic acid, tac=tacrolimus, nr=not recorded

การเริ่มใช้ยากลุ่ม statins จะพิจารณาระดับโคเลสเตอรอลในเลือดร่วมด้วยโดยพิจารณาตามแนวทางการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันภาวะหัวใจและหลอดเลือด และคำนึงถึงอันตรกิริยากับยา (drug interaction) กับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors ได้แก่ cyclosporin, tacrolimus และกลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTORs) inhibitors ได้แก่ everolimus, sirolimus เนื่องจากยาทั้งสองกลุ่มนี้ถูก metabolism ผ่าน CYP3A4 ซึ่งยากลุ่ม statins เป็น substrate ของ CYP3A4 ด้วย นอกจากนี้ cyclosporin ยังเป็นตัวยับยั้งของ SLCO1B1 ซึ่งเป็น uptake transporters นำ statins เข้าสู่เซลล์ตับ การใช้ยาทั้งสองคู่กันทำให้ statins เข้าสู่เซลล์ตับน้อยลงและมีโอกาสที่จะมียากลุ่ม statins อยู่ในร่างกายได้มากกว่าทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่าง statins กับ tacrolimus, everolimus และ sirolimus ยังมีข้อมูลจำกัด (21) ดังนั้นขนาดยาเริ่มต้นควรต่ำกว่าขนาดที่แนะนำสำหรับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง นอกจากประเด็นเรื่องอันตรกิริยาระหว่างยาแล้ว ควรคำนึงถึงปัจจัยอื่น เช่น อายุของผู้ป่วย ภาวะโรคไตเรื้อรัง พฤติกรรมการดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติเข้ารับการผ่าตัดจากสาเหตุต่างๆ เพื่อประเมินและพิจารณาชนิดและขนาดยา statins ที่เหมาะสมที่สุดแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย (10) และจากฐานข้อมูล Micromedex พบคู่อันตรกิริยาระหว่าง cyclosporin กับ pitavastatin และ simvastatin เป็นระดับ contraindicated และคู่ cyclosporin กับ atorvastatin, pravastatin และ rosuvastatin เป็นระดับ major เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของภาวะกล้ามเนื้อสลาย แต่ไม่พบคู่อันตรกิริยาระหว่าง tacrolimus กับยากลุ่ม statins

การศึกษาล่าสุดในปี ค.ศ. 2020 เกี่ยวกับความแรงของยา statins กับความเสี่ยงที่จะเกิด cardiovascular events ในกลุ่มผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายหัวใจ เป็นการวิจัยแบบไปข้างหลัง เก็บข้อมูลตั้งแต่ปีค.ศ.2006-2018 พบว่าการใช้ high-intensity statin สามารถลดการเกิดอาการเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ การเข้านอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวเนื่องจากการดำเนินไปของภาวะ CVA ทำให้หัวใจทำงานผิดปกติ การทำ revascularization การเกิดภาวะหัวใจขาดเลือด (myocardial infraction) และการเสียชีวิตได้มากกว่ากลุ่ม low to moderate-intensity statin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9)

จากผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยทั้งหมดของยากลุ่ม statins สามารถสรุปขนาดยาที่เหมาะสมสำรับผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจ ดังแสดงในตารางที่ 5 ขนาดยาที่แนะนำสำหรับควบคุมระดับไขมันมีการจำแนกตามผู้ป่วยทั่วไปที่มีการทำงานของไตปกติและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพราะต้องคำนึงถึงการทำงานของไตด้วยขนาดยา statins ตามแนวทางของ ISHLT ปี ค.ศ.2010 พบว่าเป็นขนาดที่จัดอยู่ในกลุ่ม low to moderate-intensity statins ทั้งหมดยกเว้น rosuvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม ที่อยู่อยู่ในกลุ่ม high-intensity statins

ตารางที่ 5. ขนาดยากลุ่ม statins (มิลลิกรัม/วัน) ที่แนะนำในผู้ใหญ่ (5, 11, 14)

statins	คำแนะนำของ ACC/AHA ในกรณีที่ eGFR>60 ml/min/m^2		คำแนะนำของ KDIGO ในกรณีที่ eGFR<60 ml/min/m^2	คำแนะนำของ ISHLT ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายหัวใจ
	high-intensity statin	moderate-intensity statin		
atorvastatin	40-80	10-20	20	10-20
fluvastatin	-	80	80	40-80
lovastatin	-	40	not studied	20
pravastatin	-	40-80	40	20-40
rosuvastatin	20-40	5-10	10	5-20
simvastatin	-	20-40	40	5-20
simvastatin/ezetimibe	-	not mentioned	20 /10	-

สรุป

cardiac artery vasculopathy (CAV) เ ป็ น ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายหัวใจซึ่งนำไปสู่การปฏิเสธอวัยวะ ลักษณะของ CAV คือ หลอดเลือดของหัวใจที่ได้รับการปลูกถ่ายจะหนาตัวขึ้นแบบเท่ากันทั่วทั้งหลอดเลือด มักพบการอักเสบ ผนังชั้น internal elastic lamina ไม่เสียหาย และไม่พบการสะสบของแคลเซียม แตกต่างจากภาวะ coronary artery disease (CAD) ยากลุ่ม statins เป็นยาที่ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายหัวใจทุกคนควรได้รับ เนื่องจากมีประโยชน์ชัดเจนในการลดระดับไขมัน ป้องกันการเกิด CAV และลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ กลไกในการยับยั้ง CAV ของ statins ได้แก่ ลดไนตริกออกไซด์ ช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด และลดการเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือด จึงยับยั้งการหนาตัวขึ้นของผนังหลอดเลือดได้ การพิจารณาใช้ยาต้องคำนึงถึงปัจจัยได้แก่ ระดับไขมันโคเลสเตอรอล LDL-C ชนิดและขนาดของ statins ที่ผู้ป่วยเคยได้รับ อันตรกิริยาระหว่างยากลุ่ม statins กับยากดภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นยาที่สำคัญที่สุดของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนอวัยวะและยาอื่นที่จำเป็นต้องได้รับ การใช้ยากดภูมิคุ้มกันรวมกับยากลุ่ม statins สามารถเพิ่มระดับ AUC ของยากลุ่ม statins ได้ จึงควรพิจารณาใช้ยาในขนาดต่ำกว่าปกติ รวมถึงระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับกล้ามเนื้อ เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความคุ้มค่าแล้ว การเริ่มใช้ simvastatin 10 mg ถือว่ามีความเหมาะสม โดยสามารถเพิ่มขนาดยาได้ตามแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด และคำนึงถึงลักษณะของผู้ป่วยเฉพาะราย ดังนั้น บทบาทที่สำคัญของ statins ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจคือช่วยลดระดับไขมัน ป้องกันภาวะ CVA ที่นำไปสู่การปฏิเสธอวัยวะ และลดอัตราการเสียชีวิต สำหรับบทบาทของเภสัชกร การแนะนำยาสำหรับผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ สามารถให้ข้อมูลเรื่องยา statins แก่ผู้ป่วยถึงประโยชน์ของยาที่มีมากกว่าการลดระดับไขมัน

เอกสารอ้างอิง

1. Patmanee P, Kanogsuthornrat K, Khuwatthanasamrit K. Self–care behaviors of persons after heart transplantation. Thai Journal of Cardio-Thoracic Nursing. 2019; 30: 60-73.
2. Thai Red Cross. Organ donate annual report. Bangkok: Thai Red Cross; 2020.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016; 37: 2129-200.
4. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: current perspective. J Thorac Dis. 2015; 7: 549-51.
5. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29: 914-56.
6. Ramzy D, Rao V, Brahm J, Miriuka S, Delgado D, Ross HJ. Cardiac allograft vasculopathy: a review. Can J Surg. 2005; 48: 319-27.
7. Spartalis M, Spartalis E, Tzatzaki E, Tsilimigras DI, Moris D, Kontogiannis C, et al. Cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: current prevention and treatment strategies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23: 303-11.
8. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017; 31: 237-48.
9. Golbus JR, Adie S, Yosef M, Murthy VL, Aaronson KD, Konerman MC. Statin intensity and risk for cardiovascular events after heart transplantation. ESC Heart Fail. 2020; 7: 2074-81.
10. Lee MS, Tadwalkar RV, Fearon WF, Kirtane AJ, Patel AJ, Patel CB, et al. Cardiac allograft

vasculopathy: A review. Catheter Cardiovasc Interv 2018; 92: E527-e36.

11. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovas cular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 140: e596-e646.
12. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. Circ. Res. 2019; 124: 328-50.
13. Rocha KCE, Pereira BMV, Rodrigues AC. An update on efflux and uptake transporters as determinants of statin response. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14: 613-24.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC /AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASP C/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 139: e1082-e143.
15. Sieg A, Weeks P, Krustchinsky L, Rajapreyar I. Statin therapy in cardiac allograft vasculopathy progression in heart transplant patients: Does potency matter? Transplant. Rev. 2016; 30: 178-86.
16. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, Taylor DO. Impact of statin use after heart transplantation: A meta-analysis. Circ Heart Fail. 2016; 9: e3265.
17. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplanta tion. N Engl J Med 1995; 333: 621-7.
18. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1736-40.
19. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. Circulation. 2003; 107: 93-7.
20. Loetthiraphan S. Medication for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention. Journal of Medicine and Health Sciences 2020; 27: 147-59.
21. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016; 134: e468-e95.
22. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. Circulation 1997; 96: 1398-402.
23. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, Aboyoun C, Spratt P, Mundy J. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplan tation. J Heart Lung Transplant. 2000; 19: 529-37.
24. Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, Solis S, Scott RL, Park MH, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1609-14.
25. See VY, Jr., DeNofrio D, Goldberg L, Chang G, Sasseen B, Kolansky DM, et al. Effect of atorvastatin on postcardiac transplant increase in low-density lipoprotein cholesterol reduces development of intimal hyperplasia and progression of endothelial dysfunction. Am J Cardiol. 2003; 92: 11-5.
26. Stojanovic I, Vrtovec B, Radovancevic B, Radovan cevic R, Yazdanbakhsh AP, Thomas CD, et al. Survival, graft atherosclerosis, and rejection incidence in heart transplant recipients treated with statins: 5-year follow-up. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1235-8.

27. Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. J Heart Lung Transplant. 2000; 19: 710-5.
28. O'Rourke B, Barbir M, Mitchell AG, Yacoub MH, Banner NR. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study. Int J Cardiol. 2004; 94: 235-40.
29. Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, Dyke DB, Baliga RR, Cody RJ, et al. Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 204-10.
30. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñiz-Garcia J, Aldama-López G, et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. Transplant Proc. 2005; 37: 4071-3.
31. Samman A, Imai C, Straatman L, Frolich J, Humphries K, Ignaszewski A. Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005; 24: 1008 -13.
32. Grigioni F, Carigi S, Potena L, Fabbri F, Russo A, Musuraca AC, et al. Long-term safety and effectiveness of statins for heart transplant recipients in routine clinical practice. Transplant Proc. 2006; 38: 1507-10.
33. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Fabbri F, Masetti M, et al. Safety and efficacy of early aggressive versus cholesterol-driven lipid-lowering strategies in heart transplantation: a pilot, randomized, intravascular ultrasound study. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 1305-11.
34. Luo CM, Chou NK, Chi NH, Chen YS, Yu HY, Chang CH, et al. The effect of statins on cardiac allograft survival. Transplant Proc. 2014; 46: 920-4.