

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1. การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานานตลอดชีวิต เพื่อให้ได้เป้าหมายของการรักษา คือ มีการอยู่รอดของไตและกราฟท์ได้นานที่สุด การพิจารณาเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันต้องคำนึงถึงความเสี่ยงทางด้านภูมิคุ้มกัน (immunological risk) ในผู้ป่วยแต่ละรายและอาการข้างเคียงจากยา นอกจากนี้อัตราการเกิดการปฏิเสธไตในแต่ละช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายไตแตกต่างกัน ทำให้การเลือกใช้ยาและขนาดยาในแต่ละระยะเวลาแตกต่างกัน ซึ่งในที่นี้จะแบ่งการใช้ยากดภูมิคุ้มกันใน 2 ลักษณะ ดังต่อไปนี้

1.1 การใช้ยาในระยะเหนี่ยวนำ (induction therapy)

ในระยะหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในช่วงแรก เป็นช่วงที่มีอัตราการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันสูง ดังนั้นลักษณะการใช้ยาในระยะนี้จำเป็นต้องใช้ในขนาดสูงเพื่อป้องกันการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา anti-T-cell antibody ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดปฏิเสธไต ยากลุ่มนี้ ได้แก่

1.1.1 Polyclonal antibodies

สร้างโดยการ immunization ม้าหรือกระต่าย ด้วย lymphoblasts หรือ thymocyte จากคน ปัจจุบันมียา 2 ชนิด คือ equine antithymocyte globulin (ALG, antilymphocyte globulin) และ rabbit immunoglobulin (ATG, antithymocyte globulin)

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ คือ ทำให้ T-lymphocyte ในกระแสเลือดลดลง ผ่านทาง complement-dependent lysis จับกับตัวรับบนผิว T cells และทำลาย T cells ป้องกันการแบ่งตัวของ T cells สามารถป้องกันการเกิดปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันแต่มีระยะเวลาในการกดภูมิคุ้มกันนาน นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ทำให้มีอัตราการติดเชื้อสูง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

1.1.2 Monoclonal antibodies ²⁵

Monoclonal antibody (MAB) คือ แอนติบอดีกลุ่มหนึ่งที่ทุกโมเลกุลมีคุณสมบัติทางชีวภาพและความจำเพาะต่อตำแหน่งบนแอนติเจนเหมือนกัน โดยถูกสร้างและหลั่งมาจากกลุ่มเซลล์เดียวกัน และไม่มีควมผันผวนระหว่างรุ่นต่างๆ ของการผลิต การผลิตใช้วิธี hybridization technique คือ การ fuse B-lymphocyte เข้ากับ myeloma cells ให้เกิดเป็น hybridoma cell โดย B cell มีคุณสมบัติในการสร้าง antibody เฉพาะตัวตามที่ถูก immunised ส่วน myeloma cells มีคุณสมบัติการแบ่งตัวและ cultured ขึ้นได้เป็นปริมาณมาก ดังนั้น hybridoma cell ที่ได้มาก็มีคุณสมบัติในการแบ่งตัวและ cultured ได้ ในขณะที่เดียวกันก็สามารถสร้าง antibody ตามต้องการได้ ซึ่ง MAB ที่ใช้ในทางคลินิกมักได้จากการฉีด human T-cell เข้าไปในหนู เพื่อให้สร้าง antibody หลังจากนั้นทำการสกัด B lymphocyte จากม้ามหนูแล้วนำมาเพาะใน media ให้มีปริมาณมากขึ้นจากนั้นเลือกสกัดเอากลุ่มเซลล์ (clone) จำเพาะต่อ antigen นั้นๆ และนำมาทำให้บริสุทธิ์และทำให้ปลอดเชื้อ

1.1.2.1 Muromonab (OKT3) ¹

OKT3 เป็น murine MAB และเป็น monoclonal antibody ที่นำมาใช้เป็นชนิดแรก (ปี 1986) OKT3 มีความจำเพาะต่อ T cell ที่มี CD₃ receptor ซึ่ง CD₃ เป็นส่วนที่ T cells ใช้จับกับโมเลกุล MHC Class II ส่งผลให้ T cells และ cell-mediated cytotoxicity ทำหน้าที่ไม่ได้ ขนาดให้ยา 5 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 7-21 วันซึ่งมักจะมีการให้ CSA 3 วันก่อนหยุด OKT3 อย่างไรก็ตามการให้ยาในครั้งแรกจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ cytokine releasing syndrome ซึ่งมีอาการแสดง ดังต่อไปนี้ ไข้ หนาวสั่น คับ ปวดหัว hypoxia และเปลี่ยนแปลงค่าความดันโลหิตได้

1.1.2.2 IL-2 Receptor Antagonists ¹

มี 2 ชนิด คือ basiliximab และ daclizumab โดย basiliximab เป็น humanized MAB ในขณะที่ daclizumab เป็น chimeric MAB โดยยาทั้งสองชนิดออกฤทธิ์จับกับ α subunit (CD25) ที่ตัวรับ IL-2 บน activated T-lymphocytes ซึ่งจะยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนรูปของ T cells โดยขนาดให้ยา basiliximab 20 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ เป็นระยะเวลา 20-30 นาที ในวันที่ทำการผ่าตัด และวันที่ 4 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต สำหรับ daclizumab ให้ในขนาด 1 มก./กก./วัน สัปดาห์เว้นสัปดาห์ โดยให้หยดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ มากกว่า 15 นาที ให้ทั้งหมด 2-5 ครั้ง โดยให้ครั้งแรกภายใน 24 ชั่วโมงก่อนทำการปลูกถ่ายไต

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิผลของ daclizumab ในการลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันเทียบกับยาหลอก ของ Vencenti FV และคณะ ²⁶ และ Nashan B และคณะ ²⁷ พบว่า daclizumab สามารถลดการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต แต่การอยู่รอดของกราฟท์และการอยู่รอดของผู้ป่วย 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไตไม่แตกต่างจากยาหลอก โดย Vencenti FV และคณะ ²⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยได้รับไตบริจาคและผู้ป่วยได้รับ CSA และ azathioprine (AZA)

ร่วมกับ prednisolone พบว่าสามารถลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันซึ่งได้รับการพิสูจน์โดยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตได้อย่างมีนัยสำคัญ (22% VS 35%, $p = 0.03$) และ Nashan B และคณะ²⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ CSA ร่วมกับ prednisolone พบว่าสามารถลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันซึ่งได้รับการพิสูจน์โดยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตได้อย่างมีนัยสำคัญ (28% VS 47%, $p = 0.001$) นอกจากนี้ทั้งสองการศึกษารายงานว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา daclizumab ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาทางคลินิกแสดงถึงประสิทธิผลของ basiliximab ทั้งในอเมริกาและยุโรปพบว่า basiliximab สามารถลดการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต แต่อัตราการอยู่รอดของกราฟท์และผู้ป่วยที่ 1 ปีไม่แตกต่างกับยาหลอก โดยการศึกษาของ Kahan BD และคณะ²⁸ ทำการศึกษาแบบ multicenter ในอเมริกา ในผู้ป่วยที่ได้รับไตบริจาคและได้รับ CSA เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลัก พบว่าอัตราการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันซึ่งได้รับการพิสูจน์ด้วยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่ได้รับ basiliximab น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (35% VS 49%, $p = 0.09$) เช่นเดียวกับ การศึกษาใน international study group ของ Nashan B และคณะ²⁹ ในผู้ป่วยที่ได้รับไตบริจาคและได้รับยา CSA เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลัก พบว่าอัตราการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันซึ่งได้รับการพิสูจน์ด้วยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่ได้รับ basiliximab น้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (29% VS 44%, $p = 0.012$)

1.2 การใช้ยาในระยะยาว (maintenance therapy)

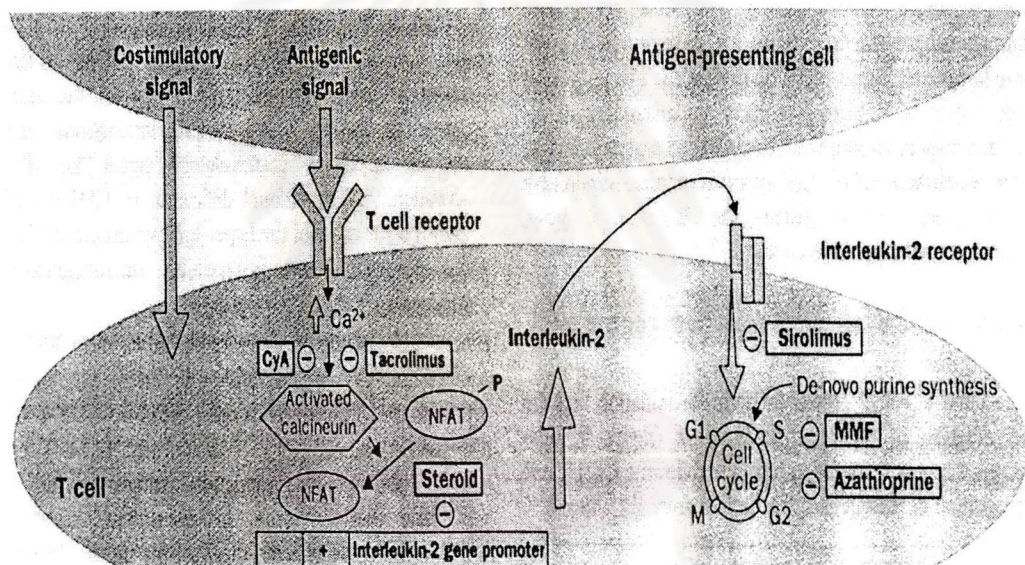
การใช้ยาในระยะยาวมีเป้าหมายเพื่อป้องกันการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน (acute rejection) และการปฏิเสธไตแบบเรื้อรัง (chronic rejection) ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ มีกลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์แตกต่างกันออกไป ดังแสดงในรูปที่ 2.1 ดังนั้นจึงนิยมใช้ยาหลายชนิดที่มีกลไกและตำแหน่งในการกดภูมิคุ้มกันต่างกันร่วมกัน เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยาแต่ละตัว^{1, 5} โดยในช่วง 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไตต้องมีการใช้ยาในขนาดสูงเนื่องจากเป็นช่วงที่มีอัตราการปฏิเสธไตสูง หลังจากนั้นจึงจะลดขนาดยาลง การเลือกใช้ยาพิจารณาจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น ลักษณะของไตบริจาค ความเข้ากันได้ของอวัยวะ ภาวะแทรกซ้อนหลังปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน อาการไม่พึงประสงค์ ความร่วมมือในการใช้ยา และเศรษฐกิจของผู้ป่วย เป็นต้น

ประเภทยาการกดภูมิคุ้มกัน

1.2.1 glucocorticoids

glucocorticoids ออกฤทธิ์ขัดขวางการเพิ่มจำนวนและยับยั้งขบวนการนำเสนอแอนติเจนต่อ T cells ของ MHC Class II macrophage นอกจากนี้ยังขัดขวางการหลั่ง interleukin-1 (IL-1) จาก macrophages และ monocytes จึงรบกวนการถอดรหัส (transcription) ของยีน IL-1 β และยับยั้งการถอดรหัส IL-6 ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการเพิ่มจำนวนของ T cells และ B cells ส่งผลให้ลดการสร้าง lymphokine อื่นๆ ด้วย เช่น IL-2 ทำให้ลดการเพิ่มจำนวนของ T cells³⁰

ระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต มักจะให้ methylprednisolone แบบฉีดในขนาดสูงและจากนั้นเปลี่ยนเป็น prednisolone ในรูปแบบรับประทานในภายหลัง ในระยะ 6 เดือนแรกจะลดขนาดของยาลงให้เหลือ 10-15 มก.ต่อวัน และอาจเหลือน้อยกว่า 10 มก.ต่อวันในปีแรก



รูปที่ 2.1 แสดงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิด³¹

CyA = cyclosporin, MMF = mycophenolate mofetil

1.2.2 calcineulin inhibitors

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ cyclosporin (CSA) และ tacrolimus (FK506)

CSA และ FK506 เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน คือ ยับยั้งการทำงานของ calcineulin โดย CSA จะไปรวมกับส่วน cyclophilin ในขณะที่ FK506 ไปรวมกับ FK binding protein (FKBPs) ก่อนการออกฤทธิ์ยับยั้ง calcineulin ทำให้รบกวนการถอดรหัสของยีนในการสร้างและหลั่ง interleukin-2 (IL-2) และ cytokine อื่นๆ ซึ่ง IL-2 เป็น cytokine ที่เชื่อกันว่า

มีส่วนสำคัญที่สุดในการเกิดการปฏิเสธไต นอกจากนี้ FK506 ยังสามารถยับยั้งการกระตุ้น B cells และด้านฤทธิ์ของ TGF- β ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการปฏิเสธไตอย่างเร็วอีกด้วย³²

หลังจากมีการนำ CSA เข้ามาใช้ในปี 1980 ถือเป็นยุคใหม่ของการปลูกถ่ายอวัยวะ โดย CSA ทำให้ประสบความสำเร็จในการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก³³ และในปี 1997 FK506 ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการปลูกถ่ายไต ในการศึกษา phase III multicenter U.S. trial ได้มีการเปรียบเทียบประสิทธิผลของ CSA (N = 207) กับ FK506 (N = 205) ร่วมกับ AZA และ prednisolone เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่า FK506 จะลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้มากกว่า CSA อย่างมีนัยสำคัญ (30.7% VS 46.4%, p = 0.001) แต่อัตราการอยู่รอดของกราฟท์และผู้ป่วย (95.6% VS 96.6%) และ (91.2% VS 87.9%) ไม่แตกต่างกัน³⁴ และเมื่อติดตามนานขึ้นเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าการอยู่รอดของกราฟท์และผู้ป่วยใกล้เคียงกัน แต่พบว่ามีผลลึ้มเหลวในการรักษาในกลุ่ม FK506 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ CSA อย่างมีนัยสำคัญ (43.8% VS 56.3%, p = 0.008)³⁵ ซึ่งสอดคล้องกับ European trial ที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ CSA (N = 145) กับ FK506 (N = 303) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ FK506 เกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ CSA อย่างมีนัยสำคัญ (25% VS 45.7%, p = 0.001)³⁶ สำหรับในการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย 1037 ราย พบว่า FK506 สามารถลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันได้ดีกว่า CSA (odds ratio = 0.52; 95% CI:0.36-0.75) แต่อัตราการเสียชีวิตและการสูญเสียไตไม่แตกต่างกัน เมื่อติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี³⁷

การติดตามระดับความเข้มข้นยาในเลือด

ทั้ง CSA และ FK506 เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ และมีเภสัชพลจลนศาสตร์ที่ไม่แน่นอน ทั้งในตัวผู้ป่วยเองและในผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องมีการตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของยาในเลือด เพื่อใช้ในการปรับแผนการรักษาและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยาทั้งสองชนิดได้

การติดตามระดับความเข้มข้นยาของ CSA ในเลือด

ค่าพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดสำหรับใช้ทำนายการเกิดการปฏิเสธไตของยา CSA คือ ค่าพื้นที่ใต้กราฟที่ 0-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (area under the curve₀₋₄, AUC₀₋₄) ซึ่งทำได้ยากในทางคลินิก โดยทั่วไปจึงใช้การตรวจระดับความเข้มข้นยาในเลือดที่เวลาใดเวลาหนึ่งในการติดตามการรักษา แต่ในปัจจุบันพบว่าระดับความเข้มข้นยาในเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (C₂) มีความสัมพันธ์กับ AUC₀₋₄ มากกว่าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดที่เวลาอื่นๆ และสามารถทำนายการเกิดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต โดยต้องรอการติดตามในระยะเวลามากกว่า 1 ปีต่อไป³⁸ ระดับความเข้มข้นยา C₂ ในเลือดที่ต้องการในระยะเวลาต่างๆ หลังการปลูกถ่ายไต เป็นดังตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 เป้าหมายของระดับความเข้มข้นยา CSA ในเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ที่เวลาต่างๆ หลังการปลูกถ่ายไต³⁸

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (เดือน)	ระดับความเข้มข้นยาในเลือดของ CSA (นาโนกรัม/มล.)
1	1500-2000
2	1500
3	1300
4-6	1100
7-12	900
> 12	800

การติดตามระดับความเข้มข้นยาของ FK506 ในเลือด

ภายหลังการได้รับยาในการผ่าตัดปลูกถ่ายไตใน 2 สัปดาห์แรก ซึ่งทั่วไปผู้ป่วยจะได้รับในขนาดก่อนผ่าตัด 0.1 มก./กก. 1-2 ครั้งและหลังการผ่าตัด 24 ชม. ให้ขนาด 0.3 มก./กก./วัน และปรับขนาดยาให้มีความเข้มข้นในเลือดที่ต่ำสุดให้อยู่ในช่วง 15-20 นาโนกรัม/มล. จากนั้นที่ 3-4 สัปดาห์แรก เป็น 10-15 นาโนกรัม/มล. ในระยะต่อมาจนถึง 1 ปี เป็น 5-10 นาโนกรัม/มล. และที่หลัง 1 ปี เป็น 5-7 นาโนกรัม/มล.³⁹

1.2.3 Antiproliferative agents

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ azathioprine (AZA) และ mycophenolate mofetil (MMF)

AZA ถูกนำมาใช้ในปี 1960 เป็น purine analogue ซึ่งผ่านเข้าไปใน DNA ของเซลล์ ยับยั้งการสังเคราะห์ purine nucleoside ทำให้รบกวนการสังเคราะห์และเมแทบอลิซึมของ RNA จึงยับยั้งการแบ่งตัวของยีน และการกระตุ้น T cells⁴⁰

MMF เป็น prodrug ของ mycophenolic acid (MPA) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase แบบ non-competitive ส่งผลให้ลดการสร้าง purine ใน de novo pathway ทำให้เกิดการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ T cells และ B cells^{1,40}

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ MMF กับ AZA และยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับ CSA ร่วมกับ prednisolone ใน 3 การศึกษา คือ European trial⁴¹, U.S. trial⁴² และ tricontinental trial⁴³ พบว่า MMF สามารถลดการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตที่พิสูจน์ด้วยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อติดตามการอยู่รอดของกราฟท์และผู้ป่วยทั้งที่ 6 เดือนและ 1 ปี พบว่าไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง MMF กับ AZA และยาหลอกในการศึกษา European trial⁴¹, U.S. trial⁴² และ tricontinental trial⁴³

	U.S. trial			Tricontinental Trial			European Trial		
	MMF 2 g	MMF 3 g	AZA	MMF 2 g	MMF 3 g	AZA	MMF 2 g	MMF 3 g	Placebo
N	167	166	166	173	164	166	165	160	166
6- month									
Biopsy-proven rejection (%)	19.8	17.5	38.0	19.7	15.9	35.5	17.0	13.8	46.4
Graft survival (%)	98.2	93.3	91.4	96.0	98.2	97.0	95.7	93.7	91.0
Patient survival (%)	96.4	94.5	97	99.4	98.2	98.8	97.6	97.5	98.8
1-year									
Graft survival (%)	95.8	91.0	90.2	91.2	92.0	88.8			
Patient survival (%)	94.5	94.0	95.7	96.5	95.7	95.7			

2. ไขมันในเลือด

ไขมันที่อยู่ในกระแสเลือดไม่สามารถอยู่ในรูปอิสระได้ จำเป็นต้องจับกับโปรตีน อยู่ในรูปไลโปโปรตีน (lipoprotein) โดยโปรตีนที่จับกับไขมันเหล่านี้ เรียกว่า apoproteins (apo) หรือ apolipoproteins ซึ่งมีความสำคัญในการกระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้ในการจับกับ receptor ต่างๆ ในการขนส่งไขมันไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกาย เพื่อใช้เป็นพลังงาน เช่น สร้างกลูโคส ผลิตฮอร์โมน และน้ำดี นอกจากนี้ยังเป็นแหล่งสะสมพลังงานเหลือใช้ของร่างกายในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) อีกด้วย

ไลโปโปรตีนในร่างกายแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด โดยมีส่วนประกอบของไขมัน apoprotein ความหนาแน่นแตกต่างกันไป ดังตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 ลักษณะของไลโปโปรตีนชนิดต่างๆ⁴⁴

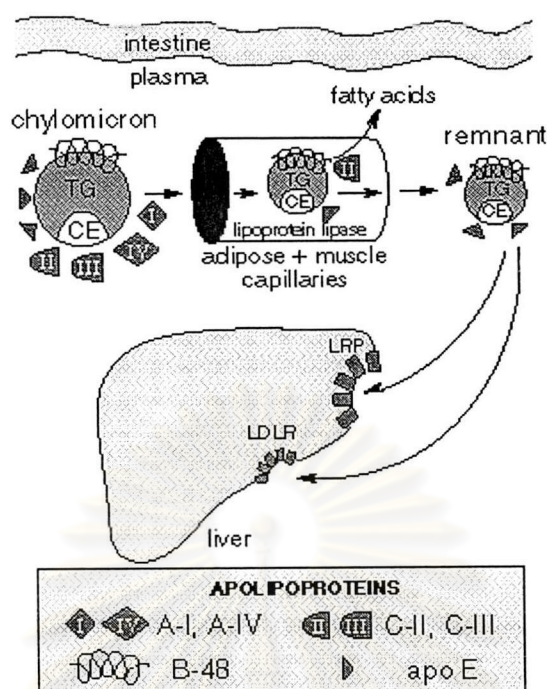
Lipoprotein class	Density (g/ml)	Diameter (nm)	Major lipid class	Major apolipoproteins
Chylomicron and remnants	<< 1.006	500-80	Dietary triglycerides	B-48, A-I, A-II, A-IV, C-II/C-III, E
VLDL	< 1.006	80-30	Endogenous triglycerides	B-100, E, C-II/C-III
IDL	1.006-1.019	35-25	Cholesteryl esters, triglycerides	B-100, E, C-II/C-III
LDL	1.019-1.063	25-18	Cholesteryl esters,	B-100
HDL	1.063-1.210	5-12	Cholesteryl esters, phospholipids	A-I, A-II, C-II/C-III
Lp(a)	1.055-1.085	30	Cholesteryl esters	B-100, (a)

* VLDL = Very-Low-Density Lipoprotein , IDL = Intermediate Density Lipoprotein, LDL = Low-Density Lipoprotein, HDL = High-Density Lipoprotein, Lp(a) = Lipoprotein a

การขนส่งไลโปโปรตีนแบ่งได้เป็น 2 ส่วน คือ วงจรการขนส่งไลโปโปรตีนที่ได้รับจากภายนอกร่างกาย (exogenous pathway) ดังรูปที่ 2.2 และวงจรการขนส่งไลโปโปรตีนที่สร้างขึ้นภายในร่างกาย (endogenous pathway) ดังรูปที่ 2.3

Exogenous pathway⁴⁴

ไขมันจากอาหารที่รับประทานเข้าไปจะถูกย่อยและถูกดูดซึมในรูปแบบ free cholesterol และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เข้าสู่เนื้อเยื่อผนังลำไส้เล็ก จากนั้นจะเกิดขบวนการ esterify ทำให้ free cholesterol และกรดไขมันอิสระ กลายเป็น TG และ cholesterol ester (CE) ตามลำดับ จากนั้นทั้งสองจะรวมกับ apoA-I, A-IV และ B-48 ที่สร้างขึ้นภายในเซลล์เยื่อผนังลำไส้เล็ก แปรสภาพเป็น chylomicron nascent ผ่านออกจากเซลล์สู่ระบบท่อน้ำเหลือง ภายในท่อน้ำเหลือง chylomicron จะรับ apoC-II และ E จาก HDL และส่ง apoA ให้กับ HDL แล้วกลายเป็น chylomicron โดย apoC-II ที่รับเข้ามาจะกระตุ้นเอนไซม์ lipoprotein lipase ให้อย่อย TG ออกไปได้เป็น chylomicron remnant จากนั้น chylomicron remnant จะเข้าสู่ตับโดยจับกับ low-density lipoprotein-related receptor protein (LDLRP) กับ apoE และ low-density lipoprotein receptor (LDLR) ดังรูปที่ 2.2



รูปที่ 2.2 การขนส่งไลโปโปรตีนในส่วน exogenous pathway ⁴⁴

Endogenous pathway ⁴⁴

เป็นการขนส่งไลโปโปรตีน ที่สร้างขึ้นในร่างกาย ทั้งจากตับไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลาย และสร้างจากเนื้อเยื่อส่วนปลายคืนสู่ตับ การขนส่งแบ่งเป็น 2 ระบบ คือ ระบบที่มี apoB-100 เป็นส่วนประกอบ และระบบที่มี apoA เป็นส่วนประกอบ

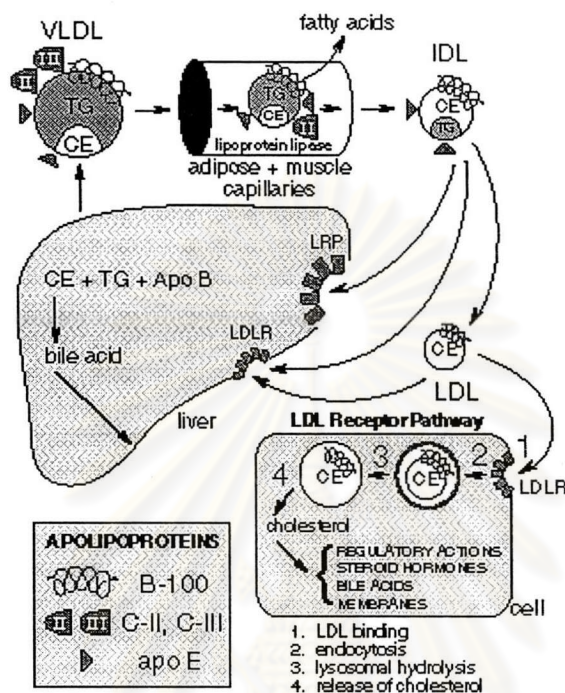
1. ระบบที่มี apoB-100 เป็นส่วนประกอบ

ได้แก่ Very Low Density Lipoprotein (VLDL), Intermediate Density Lipoprotein (IDL) และ Low density Lipoprotein (LDL)

VLDL ถูกสร้างจาก TG และ cholesterol ร่วมกับ apoB-100 และ phospholipid ที่ตับ โดยหลังออกมาในรูป nascent VLDL และรวมกับ apoE, C-II และ apoC-III (apoB-100 และ E เป็น apo ที่ใช้จับกับ LDLR ส่วน apoC-II เป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase) เมื่อ VLDL เข้าสู่กระแสเลือด จะถูกย่อยด้วย lipoprotein lipase ใน capillary เช่นเดียวกับ chylomicron จากนั้นขนาดของ VLDL จะเล็กลงเรื่อยๆ จนกลายเป็น IDL

IDL จะถูกเปลี่ยนอย่างรวดเร็วกลายเป็น LDL ในขณะที่บางส่วนจะถูกเก็บเข้าตับโดยจับกับ LDLR

LDL มีขนาดเล็ก ประกอบด้วย CE ในแกนกลางและมี apoB-100 อยู่บนผิวเซลล์ จะขนส่ง CE เข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ โดยจับกับ LDLR เข้าเซลล์โดยวิธี endocytosis จากนั้นเอนไซม์ต่างๆ ภายในเซลล์จะย่อยสลาย จนในที่สุดได้คอเลสเตอรอลมาใช้ในการสร้างพลังงานต่อไป



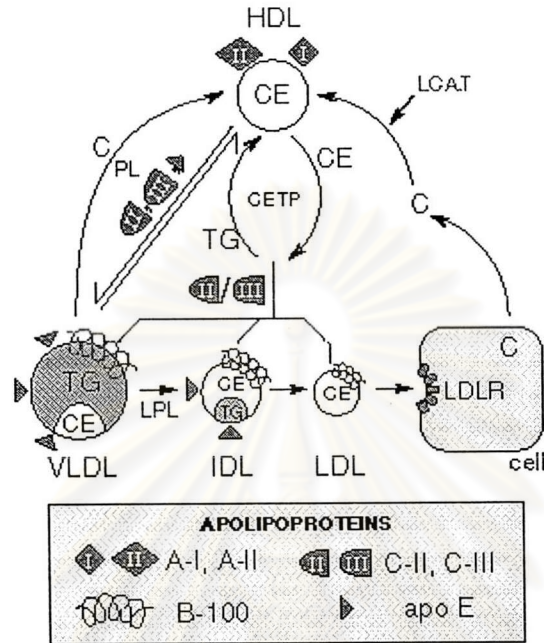
รูปที่ 2.3 การขนส่งไลโปโปรตีนในส่วน endogenous pathway ของไลโปโปรตีนที่มี apoB-100 เป็นส่วนประกอบ⁴⁴

2. ระบบที่มี apoA เป็นส่วนประกอบ

ได้แก่ High Density Lipoprotein (HDL)

HDL จะขนส่งคอเลสเตอรอลจากเซลล์เนื้อเยื่อต่างๆ กลับเข้าสู่ตับ โดย HDL ถูกสร้างจากตับและลำไส้ ประกอบด้วย phospholipid และ apoA-I, A-II จากนั้นจะรับ free cholesterol รวมทั้ง ApoC-II, III และ E จาก VLDL และรับเอา free cholesterol ส่วนเกินจากเซลล์ต่างๆ โดยอาศัยเอนไซม์ Lecithin Cholesterol Acyl Transferase (LCAT) จะเปลี่ยน free cholesterol เป็น CE จากนั้น CE จะเคลื่อนที่เข้าสู่แกนกลางโมเลกุล ทำให้เกิดช่องว่างบนผิวของ HDL ซึ่งสามารถจับกับ free cholesterol เพิ่มขึ้นได้อีก เมื่อรับ CE จำนวนมากเข้าสู่แกนกลาง HDL จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างจากแบนเป็นกลมเรียกว่า HDL ซึ่งจะทำหน้าที่ขนส่ง CE ให้กับ IDL และ LDL แลกเปลี่ยนกับ TG โดยอาศัย Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) ดังแสดงในรูปที่ 2.4

จากวงจรการขนส่ง HDL จะเห็นว่า HDL จะนำ cholesterol ที่มีมากเกินไปออกจากเซลล์ ทำให้ HDL มีคุณสมบัติเป็น anti-atherogenic lipoprotein



LCAT = Lecithin Cholesterol Acyl Transferase, CETP = Cholesterol Ester Transfer Protein

รูปที่ 2.4 การขนส่งไลโปโปรตีนในส่วน endogenous pathway ของไลโปโปรตีนที่มี apoA-I เป็นส่วนประกอบ⁴⁴

3. ภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

3.1 ความชุกของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้น มีรายงานแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับข้อกำหนดเกณฑ์ของภาวะไขมันในเลือดสูงและชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ในปี 1998 มีการรายงานความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตของ The National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease⁴⁶ ซึ่งรวบรวมจากหลายการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 60-70 จะมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติอย่างน้อย 1 ชนิดหรือมากกว่า จากตารางที่ 2.4 จะเห็นว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะมีความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความชุกของภาวะคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูงและภาวะ LDL-C ในเลือดสูงมากกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง แต่มีความชุกของภาวะ

ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและความชุกของผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ในเลือด < 35 มก./ดล. น้อยกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ตารางที่ 2.4 ความชุกของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (lipid abnormality) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ⁴⁶

	TC > 240 mg/dl	LDL-C > 130 mg/dl	HDL < 35 mg/dl	TG > 200 mg/dl	Lipoprotein (a) > 30 mg/dl
General population	20	40	15	15	15
ERSD treated by HD	20	30	50	45	30
ERSD treated by PD	25	45	20	50	50
RTR	60	60	15	35	25

ERSD = End Stage Renal Disease, HD = Hemodialysis, PD = Peritoneal Dialysis, RTR = Renal Transplant Recipient

ในปี 2000 Kasiske BL¹³ ได้รวบรวมรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจาก 5 การศึกษา พบว่าร้อยละ 63 จากผู้ป่วย 549 ราย มีระดับ TC > 240 มก./ดล. ร้อยละ 60 จากผู้ป่วย 769 ราย มีระดับ LDL-C > 130 มก./ดล. ร้อยละ 36 จากผู้ป่วย 1309 ราย มีระดับ TG > 200 มก./ดล. และร้อยละ 12 จากผู้ป่วย 777 ราย มีระดับ HDL-C < 35 มก./ดล.

สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยนั้น ใน พ.ศ. 2537 ลีนา อองอาจยุทธ และคณะ²³ ศึกษาแบบ cross-sectional หาคความชุกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 40 รายที่มีภาวะการทำงานของไตคงที่ (Scr < 2 มก./ดล. มากกว่า 3 เดือน) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอล \geq 200 มก./ดล. และมีระดับ TG > 250 มก./ดล. เป็นร้อยละ 82.5 และ 75 ตามลำดับ²³

3.2 ระยะเวลาการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

หลังการปลูกถ่ายไตจะมีความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่าก่อนการปลูกถ่ายไต โดยในช่วง 6 เดือนแรกจะมีความชุกมากที่สุด^{14, 16} ซึ่งในระยะดังกล่าวเป็นช่วงที่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยภายหลังการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงแล้ว พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังคงมีภาวะไขมันในเลือดสูงอยู่เช่นเดิม

การศึกษาแบบ cohort ของ Vathasala A และคณะ¹⁴ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 566 ราย ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ คือ CSA+Pred (N = 490), AZA+Pred (N = 66) และ CSA เป็นยาเดี่ยว (โดยในช่วง 6-12 เดือนแรกได้รับร่วมกับ prednisolone มาก่อน N = 10) เมื่อ

ติดตามระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยนาน 3 ปี พบว่าในเดือนที่ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตมีความชุกของภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ($TC \geq 250$ มก./ดล.) สูงที่สุดเป็นร้อยละ 25 และเมื่อติดตามที่เวลา 3 ปีหลังการปลูกถ่ายไต พบว่ายังมีความชุกเป็นร้อยละ 13 สำหรับความชุกของภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ($TG \geq 300$ มก./ดล.) พบว่าที่ 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตมีความชุกสูงที่สุด คือ ร้อยละ 10 และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่เวลา 3 ปีหลังการปลูกถ่ายไต พบว่ามีความชุกลดลงเป็นร้อยละ 7

Kasike BL และ Umen⁴⁷ ทำการศึกษาแบบ cross-sectional ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ CSA ร่วมกับ prednisolone จำนวน 201 ราย พบว่ามีความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงมากกว่าก่อนการปลูกถ่ายไต โดยในขณะที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีความชุกร้อยละ 8 และในปีที่ 1 และปีที่ 5 หลังการปลูกถ่ายไตมีความชุกของภาวะคอเลสเตอรอลสูงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 และ 27 ตามลำดับ

Ong CS และคณะ⁴⁸ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 192 ราย ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานที่สุด 20 ปี โดยข้อมูลระดับไขมันในเลือดก่อนปี 1986 ได้มาจากค้นประวัติย้อนหลังและข้อมูลหลังปี 1989 ถึง ปี 1993 เป็นการติดตามไปข้างหน้า โดยในเดือนที่ 1 หลังการปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วย 122 ราย ได้รับ prednisolone 98 ราย ได้รับ AZA และ 67 รายได้รับ CSA พบว่ามีความชุกของภาวะคอเลสเตอรอลสูงรวมในเลือดสูง ($TC \geq 5.5$ มิลลิโมล/ลิตร) เป็นร้อยละ 61 ที่ 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต และเมื่อติดตามเป็นเวลานาน 3 ปีและ 5 ปี พบว่ายังมีความชุกของภาวะคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูงอยู่ถึงร้อยละ 71.3 และ 59 ตามลำดับ

การศึกษาแบบ retrospective cohort ของ Hu RH และคณะ¹⁶ ในผู้ป่วยประเทศไต้หวัน 67 ราย ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน CSA ร่วมกับ AZA และ prednisolone ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยทุก 6 เดือนเป็นระยะเวลา 6-68 เดือน พบว่าในระยะหลังการปลูกถ่ายไตมีค่าเฉลี่ยของระดับ TC และความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูง ($TC \geq 250$ มก./ดล. หรือ $TG \geq 150$ มก./ดล.) มากกว่าก่อนการปลูกถ่ายไตอย่างมีนัยสำคัญตลอดการศึกษา

3.3 สาเหตุการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจากยากดภูมิคุ้มกัน

3.3.1 corticosteroids

การใช้ corticosteroids สัมพันธ์ในการเกิดไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยทำให้ระดับคอเลสเตอรอลสูงขึ้น^{14, 49-52} ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าทำให้ระดับ TG สูงขึ้นด้วย⁵⁰

ปี 1989 Vathasala และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 3 แบบ คือ CSA+Pred (N = 490), AZA+Pred (N = 66) และ CSA

เป็นยาเดี่ยว (N = 10) พบว่าขนาดยา prednisolone สัมพันธ์กับระดับของคอเลสเตอรอล ($r = 0.097$, $p = 0.001$) เท่านั้น โดยไม่สัมพันธ์กับระดับ TG

การศึกษาแบบ cohort ของ Hricik DE และคณะ⁵³ ในผู้ป่วย 32 ราย ที่หยุดใช้ prednisolone ในระยะท้าย (late withdrawal) มีระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามหลังการหยุด corticosteroids เท่ากับ 9.2 เดือน พบว่าการหยุดใช้ prednisolone ในระยะท้ายทำให้ระดับคอเลสเตอรอลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) จาก 253.5 ± 43.1 มก./ดล. เป็น 203.9 ± 45.6 มก./ดล.

อย่างไรก็ตามในการศึกษาการหยุดใช้ prednisolone แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าระดับคอเลสเตอรอลลดลง⁵⁴ หรือไม่ลดลง⁵⁵ ในขณะที่ระดับ TG ไม่เปลี่ยนแปลง

จากการศึกษาของ Hollander A และคณะ⁵⁵ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่ ทำการเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีการหยุดยา prednisolone กับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแบบเดิม กลุ่มละ 42 ราย โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยได้รับ prednisolone ขนาด 5-10 มก. เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังหยุด prednisolone 14 เดือน พบว่าระดับ HDL-C และอัตราส่วนระหว่างระดับ TC กับ HDL-C (TC/HDL-C) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

Ratcliffe PJ และคณะ⁵⁴ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 100 ราย ที่มีการทำงานของไตคงที่ซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 3 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบระดับของไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้หยุด prednisolone (N = 49) กับกลุ่มควบคุม (N = 51) พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยหลังการหยุดยา prednisolone เป็นระยะเวลา 8 เดือน และต่อไปทุกปีเป็นเวลา 2-3 ปี พบว่าระดับของคอเลสเตอรอลในกลุ่มที่หยุดใช้ prednisolone ลดลงมากกว่า 1 มิลลิโมล/ลิตร และผลนี้ยังคงอยู่ที่ 1 ปี แต่ในขณะที่ระดับ TG ไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิม

3.3.2 calcineulin inhibitors

ภายหลังมีการนำ CSA มาใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต รูปแบบการให้ยากดภูมิคุ้มกันมีการเปลี่ยนจากแบบเดิม คือ AZA+Pred เป็น CSA+AZA+Pred จึงมีการศึกษาหลายการศึกษาได้เปรียบเทียบระดับไขมันของการให้ CSA เทียบกับรูปแบบยาเดิม ซึ่งทำให้ทราบว่านอกจาก prednisolone จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นแล้ว CSA ยังทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นด้วย และในบางการศึกษาพบว่าการใช้ CSA และ prednisolone ร่วมกันทำให้เกิดระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นได้

ปี 1991 Kasiske BL และคณะ⁵⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 573 ราย เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา CSA เป็นยาหลัก ALG+CSA+AZA+Pred (N = 205) กับผู้ป่วยที่ได้รับยารูปแบบเดิม (conventional) คือ ALG+AZA+Pred (N = 368) พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา CSA เป็นยาหลักมีระดับ TC, LDL-C และ TG สูงขึ้น และเมื่อวิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุที่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าการได้รับยา CSA สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ TC ($r = 0.77$), LDL-C ($r = 0.52$) และ TG ($r = 0.40$) อย่างมีนัยสำคัญ

ปี 1991 การศึกษาของ Hricik DE และคณะ⁵⁰ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 107 ราย ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 3 แบบ คือ AZA+Pred (N = 35), CSA+AZA+Pred (N = 48) และ CSA+AZA (N = 24) ซึ่งกลุ่มหลังนี้เป็นกลุ่มที่เดิมได้รับ CSA+AZA+Pred และมีการหยุดใช้ prednisolone พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CSA+AZA+Pred มีระดับคอเลสเตอรอลสูงกว่าทั้งสองกลุ่ม และเมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติความถดถอยเชิงพหุ พบว่าการได้รับ CSA ($r = 45.03, p = 0.0017$) และการได้รับ prednisolone ($r = 42.44, p = 0.009$) สัมพันธ์กับระดับคอเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญ

Kuster GM และคณะ⁵⁷ ทำการศึกษาแบบ cross-sectional ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 34 ราย ที่ได้รับยา CSA ร่วมกับ AZA และ prednisolone ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 40.0 ± 31.4 เดือน และมีขนาดยา CSA เฉลี่ย 221.7 ± 81.9 มก./วัน เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยา CSA ในเลือดที่ต่ำสุดกับระดับไขมันในเลือดแบบ univariate พบว่าระดับความเข้มข้นของยา CSA ในเลือดสัมพันธ์กับระดับคอเลสเตอรอลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ TC ($\rho = 0.38, p = 0.028$) และ LDL-C ($\rho = 0.39, p = 0.022$)

อย่างไรก็ตามเมื่อมีการนำ FK506 มาใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่าทั้ง CSA และ FK506 ทำให้ระดับไขมันในเลือดสูง โดยที่ CSA มีความชุกของภาวะไขมันในเลือดและระดับไขมันในเลือดสูงกว่า FK506 โดยเฉพาะระดับคอเลสเตอรอล ทั้งจากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าแบบมีกลุ่มควบคุมและการศึกษาแบบย้อนหลัง

จากการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาและผลข้างเคียงระหว่าง CSA กับ FK506 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยการศึกษาของ The FK506 Kidney Transplant Study Group³⁴ พบว่าที่ 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CSA (N = 207) มีระดับ TC 193 มก./ดล. สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ FK506 (N = 205) 129 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เช่นเดียวกับการศึกษาของ The European Tacrolimus VS Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group⁵⁸ พบว่าเมื่อติดตามการรักษาที่ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CSA (N = 273) มีระดับ TC เป็น 5.8 มิลลิโมล/ลิตร สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ FK506 (N = 287) 5.3 มิลลิโมล/ลิตร อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$)

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Satterthwaite R และคณะ¹⁵ เปรียบเทียบระดับ TC ในเลือดและรายงานอุบัติการณ์ของผู้ป่วยที่มีระดับ TC ≥ 200 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่ได้รับ CSA (N = 40) กับผู้ป่วยที่ได้รับ FK506 (N = 20) โดยทุกรายไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงก่อนการปลูกถ่ายไต ในการติดตามที่ 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CSA มีค่าเฉลี่ยของระดับ TC เป็น 231 ± 44 มก./ดล. สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FK506 190 ± 31 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) และมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูงเป็นร้อยละ 68 และ 30 ตามลำดับ

มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 เนื่องจากพิษของยา CSA และการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม พบว่าการเปลี่ยนยา CSA เป็น FK506 ทำให้ระดับไขมันในเลือดลดลง โดยเฉพาะระดับคอเลสเตอรอล⁵⁹⁻⁶⁵ สำหรับระดับ TG พบว่าอาจ

ลดลง^{61, 64-65} หรือไม่เปลี่ยนแปลง^{59, 62-63} ในขณะที่ระดับ HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง^{60-62, 64-65} ซึ่งสนับสนุนว่ายา CSA ทำให้เกิดระดับไขมันในเลือดสูงกว่า FK506

Copley JB และคณะ⁶¹ ทำการติดตามระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วย 42 ราย ที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา CSA เป็น FK506 เนื่องจากพิษจากยา ที่ 6 เดือนหลังเปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 พบว่าระดับ TC ลดลง 24 มิลลิโมล/ลิตร และ LDL-C ลดลง 19.5 มิลลิโมล/ลิตร อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.01$) ในขณะที่ระดับ HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง

Ligtenberg GL และคณะ⁶² ทำการศึกษาแบบ crossover study ติดตามผู้ป่วย 17 ราย ที่ 1 เดือน หลังจากเปลี่ยน CSA เป็น FK506 และเปลี่ยน FK506 เป็น CSA พบว่าเมื่อเปลี่ยนยา CSA เป็น FK506 ระดับ TC ลดลงจาก 6.0 ± 0.7 มิลลิโมล/ลิตร เป็น 5.1 ± 0.8 มิลลิโมล/ลิตร อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ในขณะที่ระดับ TG และ HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง

Friemann S และ คณะ⁶⁰ ทำการติดตามผู้ป่วย 50 ราย ที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา CSA เป็น FK506 เนื่องจากเกิดพิษจากยา ภายหลังการเปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 6 เดือน พบว่าระดับ TC ลดลงจาก 294 ± 49 มก./ดล. เป็น 223 ± 47 มก./ดล., ระดับ LDL-C ลดลงจาก 215 ± 57 มก./ดล. และระดับ TG ลดลงจาก 198 ± 38 มก./ดล. เป็น 158 ± 48 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.1$) ในขณะที่ระดับ HDL-C ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม 13 Southeastern organ Procurement Foundation centers ของ McCune TR และคณะ⁶⁴ ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตอรอลสูง ($TC \geq 240$ มก./ดล.) ที่มีการทำงานของไตคงที่อย่างน้อย 12 เดือน 65 ราย โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับการเปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 ($N = 27$) และติดตามระดับไขมันในเลือดเป็นเวลา 6 เดือน เมื่อวิเคราะห์ระดับไขมันในเลือดด้วย repeated measure ANOVA พบว่ากลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 มีระดับ TC ($F_{1,51} = 14.02, p = 0.0005$) และ LDL-C ($F_{1,47} = 13.22, p = 0.007$) ลดลงตลอด 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ยังคงได้รับ CSA เช่นเดิม ($N = 26$) ในขณะที่ระดับ TG และ HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง

การศึกษาล่าสุด ปี 2003 ของ Artz MA และคณะ⁶⁵ ทำการติดตามระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่ 124 ราย โดยมีการสุ่มให้เปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 ($N = 64$) และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา CSA เช่นเดิม ($N = 60$) และตลอดการศึกษาไม่มีการเปลี่ยนยาลดไขมันในเลือด เมื่อวิเคราะห์ด้วย repeated measure ANOVA พบว่าในผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาจาก CSA เป็น FK506 มีระดับ TC, LDL-C, TG และ apolipoprotein B ลดลงตลอด 6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) แต่ระดับ HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง โดยระดับ TC ลดลงจาก 5.79 ± 0.85 มิลลิโมล/ลิตร เป็น 5.31 ± 0.89 มิลลิโมล/ลิตร, LDL-C 3.48 ± 0.80 มิลลิโมล/ลิตร เป็น 3.11 ± 0.74 มิลลิโมล/ลิตร ระดับ TG ลดลงจาก 2.11 ± 1.12 มิลลิโมล/ลิตร เป็น 1.72 ± 0.94 มิลลิโมล/ลิตร และ apoB ลดลงจาก

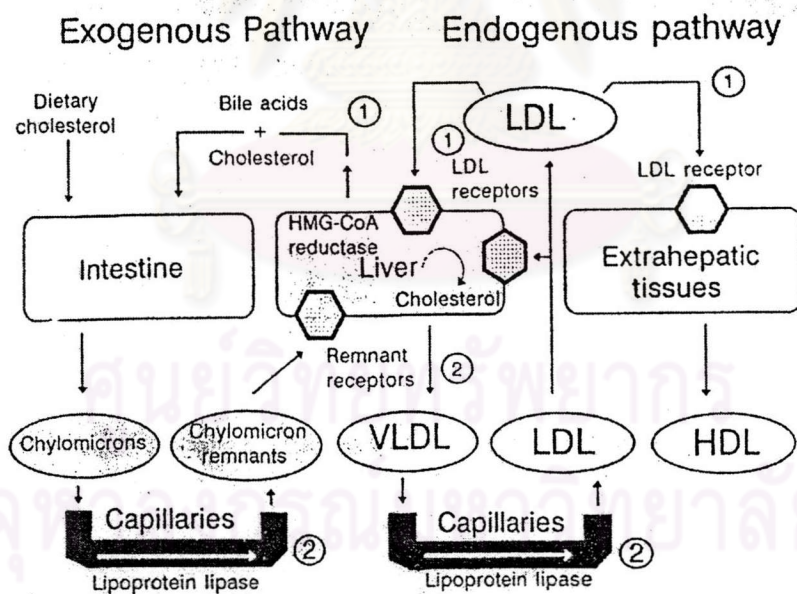
1018±189 มก./ลิตร เป็น 935±174 มก./ลิตร อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับยากด statins เพื่อลดไขมันในเลือด พบว่าระดับ LDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่การเปลี่ยนยาจาก FK506 เป็น CSA พบว่าระดับไขมันในเลือดโดยเฉพาะระดับ TC เพิ่มขึ้นหลังจากเปลี่ยนยาจาก FK506 เป็น CSA ซึ่งอาจสรุปได้ว่า CSA ทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงกว่า FK506

Higgins RM และคณะ⁶⁶ ทำการศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 19 ราย ที่มีการทำงานของไตคงที่ หลังการเปลี่ยนยาจาก FK506 เป็น CSA เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าระดับ TC สูงขึ้นจาก 5.2 มิลลิโมล/ลิตร เป็น 5.5 มิลลิโมล/ลิตร อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.033$)

3.4 กลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

แม้ว่าจากรายงานจากหลายการศึกษาที่พบว่ายากดภูมิคุ้มกันทำให้ระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้น แต่กลไกที่ทำให้เกิดนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม Kobashigawa JA⁶⁷ ได้รวบรวมกลไกที่เชื่อว่ายากดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ CSA และ prednisolone ทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น ดังรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 ตำแหน่งที่ยากดภูมิคุ้มกันทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในขบวนการขนส่งไลโปโปรตีน⁶⁷

ตำแหน่งที่ CSA มีผลในการเพิ่มระดับคอเลสเตอรอลในเลือดแทนด้วย ① โดยยับยั้ง 26-hydroxylase enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้าง bile acid ทำให้มีการสร้าง bile acid จาก

คอเลสเตอรอลลดลงส่งผลให้เพิ่มการขนส่งคอเลสเตอรอลจากลำไส้ และ CSA ยังสามารถจับกับ LDL receptor ซึ่งมีผลทำให้ LDL-C อยู่ในเลือดเพิ่มขึ้น สำหรับตำแหน่งที่ corticosteroids มีผลในการเพิ่มระดับไขมันในเลือดนั้นแทนด้วย ② โดยเพิ่มการทำงานของ acetyl-coenzyme A carboxylase และ fatty acid synthase และยับยั้งการทำงานของ lipoprotein lipase ซึ่งส่งผลให้ระดับ TC, VLDL-C และ TG ในเลือดเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามยังมีสมมติฐานอื่นๆ ที่ใช้อธิบายการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจาก CSA อีกด้วย คือ ความชอบจับไขมันของ CSA และเข้าสู่แกนกลางของ HDL-C และ LDL-C ทำให้เป็นส่วนหนึ่งของ HDL-C และ LDL-C ซึ่งไปรบกวนการจับของ LDL-C กับ receptor ทำให้ LDL-C ยังคงอยู่ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้ยังเชื่อว่า CSA ทำให้การกำจัดยา prednisolone ลดลงซึ่งส่งผลทำให้เพิ่มผลของ prednisolone ที่ทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นได้อีกด้วย⁵⁷

สำหรับ corticosteroids นั้นยังอาจทำให้เกิดการดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และทำให้เกิดภาวะ hyperinsulinemia ได้⁵⁰

3.5 สาเหตุจากปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยากดภูมิคุ้มกัน

อายุ

ในการศึกษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่าอายุสัมพันธ์กับภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง^{48-49, 51, 67} และระดับ TG^{51, 69} อย่างมีนัยสำคัญ

ความอ้วน

จากการศึกษาหลายการศึกษา พบว่า น้ำหนักของผู้ป่วยสัมพันธ์กับระดับคอเลสเตอรอลและระดับ TG^{14, 51} อย่างมีนัยสำคัญ

ยาลดความดันโลหิต

ยาลดความดันโลหิตโดยเฉพาะยาขับปัสสาวะและยาในกลุ่ม non selective β -blockers สามารถเพิ่มระดับไขมันในเลือดได้ โดยยาขับปัสสาวะอาจทำให้ระดับ TC และ LDL-C เพิ่มขึ้น กลไกการเกิดเชื่อว่ายาขับปัสสาวะทำให้เกิดการดื้ออินซูลินซึ่งมีผลทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นได้ นอกจากนี้การศึกษาของ Bittar AE และคณะ⁶⁹ ที่วิเคราะห์ความถดถอยเชิงพหุกับระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 275 ราย ที่มีผู้ป่วยร้อยละ 85 ได้รับยาลดความดันโลหิตร่วมด้วย พบว่ายาขับปัสสาวะทำให้ระดับ TC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($r = 0.095$) นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะ ($r = 0.163$) และยาในกลุ่ม non selective β -blockers ($r = 0.193$) ยังเพิ่มระดับ TG อย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย

4. การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

4.1 เป้าหมายการรักษา

The National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease⁴⁶ ได้กำหนดเป้าหมายระดับไขมันในเลือดและวิธีเริ่มให้การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตตามแนวทางของ National Cholesterol Education Program (NCEP)²⁴ เช่นเดียวกับประชากรทั่วไปจนถึงปัจจุบัน NCEP ได้ทำการปรับปรุงแนวทางการรักษาไขมันในเลือดล่าสุด เป็นครั้งที่ 3 (NCEP III) ซึ่งตีพิมพ์ในปี 2544 โดย NCEP III ได้จัดระดับไขมัน ดังตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 การจัดระดับไขมันในเลือดของค่า LDL-C, TC, HDL-C²⁴

LDL cholesterol (mg/dl)	
< 100	Optimal
100-129	Near or above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥ 190	Very high
Total cholesterol	
< 200	Desirable
200-239	Borderline high
≥ 240	High
HDL cholesterol	
< 40	Low
≥ 60	High

การกำหนดเป้าหมายของการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยแต่ละราย จะใช้ค่า 10-year risk for CHD ซึ่งได้มาจากประเมินปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิด CHD ดังตารางที่ 2.6 และเป้าหมายในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ดังตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.6 ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ (major risk factors) ที่ใช้กำหนดเป้าหมายการควบคุมระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ²⁴

- การสูบบุหรี่
- มีภาวะความดันโลหิตสูง
(มีความดันโลหิตสูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือใช้ยาลดความดันโลหิตอยู่)
- มี HDL-C ต่ำกว่า 40 มก./ดล.
- มีญาติสายตรงที่มีความสัมพันธ์แบบ first-degree เป็นโรคหัวใจก่อนวัยอันควร
(ผู้ชายมีอายุ < 55 ปี สำหรับผู้หญิงมีอายุ < 65 ปี)
- อายุ
(ผู้ชาย ≥ 45 ปี ผู้หญิง ≥ 55 ปี)

ตารางที่ 2.7 ค่าเป้าหมายของระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม²⁴

Risk category	LDL goal (mg/dl)	LDL level at which to initiate Therapeutic Lifestyle Changes (mg/dl)	LDL Level at which to Consider Drug Therapy (mg/dl)
CHD or CHD risk equivalents (10-year risk > 20 %)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: drug optional)
2- Risk factors (10-year risk ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10-year Risk 10% - 20%: ≥ 130 10-year Risks < 10% : ≥ 160
0-1 Risk factors	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189 LDL-lowering drug optional)

CHD risk equivalent หมายถึง

- โรคหลอดเลือดแดงแข็งตัวอื่นๆ ได้แก่ peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm และ symptomatic carotid artery disease
- เป็นเบาหวาน
- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 2 อย่างขึ้นไป และมีค่า 10-year risk for CHD สูงกว่าร้อยละ 20

NCEP III ใช้ค่า LDL-C เป็นเป้าหมายในการลดไขมันในเลือด เนื่องจากข้อมูลทั้งการศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรกลุ่ม Framingham heart study และการศึกษาทางคลินิกทั้งการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention) พบว่าระดับ LDL-C ที่สูงกว่าปกติสัมพันธ์ในการเกิด CHD อย่างชัดเจน ส่วนระดับ HDL-C ที่ต่ำกว่าปกติก็มีส่วนทำให้เกิด CHD ได้เช่นเดียวกัน นอกจากนี้การคิดสัดส่วนของ TC/HDL-C สามารถบอกความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้ได้เช่นเดียวกัน โดยถือว่าถ้าสัดส่วนเกิน 5.5 จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น⁴⁵ สำหรับการจัดการระดับ TG นั้น²⁴ แสดงดังตารางที่ 2.8

ตารางที่ 2.8 การจัดการระดับTG²⁴

ระดับ TG (มก./ดล.)	
< 150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
≥ 500	Very high

จากการศึกษา meta-analysis แสดงให้เห็นว่าภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงแบบไม่สัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ (independent risk factor) ในการเกิด CHD ด้วย ดังนั้น NCEP III จึงเพิ่มการควบคุมให้ระดับ VLDL-C อยู่ในเป้าหมายที่กำหนด โดยกำหนดให้ผลรวมของ LDL-C และ VLDL-C (ซึ่งคำนวณได้จาก TC - HDL-C) เรียกว่า non-HDL-C เป็นเป้าหมายรอง (secondary target) ในการลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับ TG ≥ 200 มก./ดล. สำหรับเป้าหมายของระดับ non-HDL-C แสดงในตารางที่ 2.9

ตารางที่ 2.9 ค่าเป้าหมายของ non- HDL-C แบ่งตามความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม²⁴

Risk Category	LDL goal (mg/dl)	Non-HDL Goal (mg/dl)
CHD and CHD risk equivalent (10 year risk for CHD>20%)	<100	<130
Multiple (2+) risk factors and 10-year risk≤20%)	<130	<160
0-1 risk factor	<160	<190

4.2 หลักการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

4.2.1 การรักษาโดยวิธีการไม่ใช้ยาหรือการเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (therapeutic lifestyle change, TLC)

เป็นขั้นตอนแรกในการลดระดับไขมันในเลือดก่อนการรักษาด้วยยาหรือแม้แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมันในเลือดก็ต้องใช้วิธีนี้ร่วมด้วยเสมอ การเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต ได้แก่ ลดการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูง ออกกำลังกาย ลดน้ำหนัก โดยเฉพาะในผู้ที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกินมาตรฐาน ซึ่งการลดน้ำหนักนอกจากจะลด LDL-C ได้แล้ว ยังสามารถลดปัจจัยเสี่ยงของโรคต่างๆ ได้อีกด้วย

หลังแนะนำให้ผู้ป่วยใช้วิธี TLC ในการลดระดับไขมันในเลือดแล้ว ควรประเมินผลในระยะแรกทุก 6 สัปดาห์แรก หากไม่ได้ผลจึงแนะนำให้ใช้ยาลดไขมันในเลือดร่วมด้วยและให้เพิ่มความเข้มงวดในการรักษาโดยวิธี TLC หลังจากนั้นประเมินผลทุก 4-6 เดือน

สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แม้ว่าการควบคุมอาหารจะสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ แต่ส่วนใหญ่พบว่าไม่เพียงพอต่อการลดระดับไขมันในเลือด¹⁸⁻¹⁹ มักจำเป็นต้องได้รับยาลดไขมันในเลือดร่วมด้วย

4.2.2 การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด

ยาที่ใช้มีอยู่หลายกลุ่มซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 2.6 แต่ละกลุ่มลดระดับไลโปโปรตีนได้แตกต่างกัน จากตารางที่ 2.10 แสดงประสิทธิผลของยาในการลดไขมันแต่ละชนิดในผู้ป่วยประชากรทั่วไป จะเห็นได้ว่า ยาที่สามารถลดทั้งระดับคอเลสเตอรอลและ TG ได้ คือ Hydroxy Methylglutaryl Coenzyme A reductase (HMGCoA reductase) inhibitors หรือ statins, fibric acid derivatives และ nicotinic acid โดยที่ statins สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้ดีกว่า ส่วน fibric acid derivatives และ nicotinic acid ลดระดับ TG ได้ดีกว่า สำหรับยาที่ลดระดับคอเลสเตอรอลอย่างเดียว คือ bile acid sequestrants

ในการศึกษาแบบ meta-analysis ที่รวบรวมผลการลดระดับไขมันในเลือดจากหลายการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยแต่ละการศึกษาเป็นแบบไม่มีกลุ่มควบคุมและติดตามในระยะสั้น เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multiple linear regression พบว่ายาในกลุ่ม statins สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลและ TG ได้ ในขณะที่กลุ่ม fibric acid สามารถลดระดับ TG ได้ดี แต่ยาทั้ง 2 กลุ่มไม่มีผลเพิ่มระดับ HDL-C เหมือนในประชากรทั่วไป ดังตารางที่ 2.11

ตารางที่ 2.11 การลดระดับไขมันในเลือดของยาลดไขมันในเลือดและการควบคุมอาหารในผู้ป่วยปลุกถ่ายไต**²⁰

	TC	LDL-C	TG	HDL-C
Control group	1 (-10 to 12)	1 (-5 to 8)	-15 (-37 to 7)	1.7 (-2.5 to 5.8)
Diet	-28* (-41 to -14)	-21* (-36 to -7)	-59* (-84 to -33)	4.9 (-3.5 to 13.3)
HMG-CoA inhibitors	-56* (-65 to -47)	-51* (-57 to -45)	-49* (-67 to -30)	3.5 (-1.1 to 8.2)
Fibric acid	-38* (-50 to -26)	-36* (-45 to -26)	-69* (-93 to -45)	2.8 (-3.2 to 8.8)
Fish oil	23 (-19 to 66)	-	-86* (-166 to -5)	-
Probucol	-66* (-87 to -44)	-49* (-62 to -30)	-	-13.5* (-25.1 to -2.0)
Niacin	-48* (-76 to -20)	-	-	10.1 (-0.6 to 20.8)

* p<0.05 , ** แสดงค่า 95% CI

4.2.2.1 HMG-CoA Reductase Inhibitors หรือ Statins

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG CoA reductase ซึ่งเอนไซม์นี้เป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลภายในเซลล์ตับ นอกจากนี้ยังทำให้ LDL receptor ทำงานได้ดีขึ้น ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้มากกว่า TG และเพิ่มระดับ HDL-C ได้ และสามารถลดการเกิด major coronary events, coronary death , stroke ได้ทั้งในการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) และทุติยภูมิ (secondary prevention) ในประชากรทั่วไป แม้ว่าจะมีการศึกษาผลของยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตมากกว่ายาลดไขมันกลุ่มอื่น แต่ยังไม่มีความชัดเจนในแง่การลดอุบัติการณ์การเกิด CHD มีเพียงการศึกษาอัตราการตายในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตที่ได้รับยากลุ่ม statins ของ Cosio FG และ คณะ²² ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ได้รับยากลุ่ม statins 1574 ราย พบว่าเมื่อติดตามที่ 8 ปี (8.5 ± 4.7 ปี: กลุ่มควบคุม, 8.0 ± 4.0 ปี: กลุ่มที่ได้รับ statin) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม statins มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (hazard ratio 0.76 ; CI 0.6-0.96 ; p=0.02)

ยากลุ่ม statins ได้แก่ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin และ simvastatin สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้อย่างมีนัยสำคัญ¹⁸ โดยเฉพาะ atorvastatin ลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ statins ชนิดอื่นได้ เมื่อติดตามเป็นเวลา 3 เดือน⁷¹ มีรายงานการศึกษาที่พบว่า statins สามารถลดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังได้ โดยจากการศึกษาแบบ pilot study ในผู้ป่วย 48 คน ที่ได้รับยา pravastatin พบว่านอกจากลดคอเลสเตอรอลแล้วยังสามารถลดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังได้ด้วย (25% VS 58%, p=0.01)⁷² สำหรับ fluvastatin มีรายงานการลดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก แต่เมื่อทำการศึกษาถึงผลการใช้ fluvastatin แบบ multicenter พบว่าสามารถลดคอเลสเตอรอลและ TG ได้อย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 แต่ไม่

สามารถลดอัตราการเกิดการปฏิเสธไตอย่างเฉียบพลันและไม่เปลี่ยนแปลงความรุนแรงของการปฏิเสธไตได้²¹ ในขณะที่การศึกษาของ Holdaas H และ คณะ⁷³ แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบ double-blind ถึงประสิทธิผลของ fluvastatin (N = 1050) เทียบกับยาในกลุ่ม statins ชนิดอื่น (N = 1052) ในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญแบบปฐมภูมิในผู้ป่วย 2120 ราย โดยติดตามเป็นเวลา 5 ปี พบว่า fluvastatin สามารถลดระดับ LDL-C ได้อย่างมีนัยสำคัญและผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ LDL-C อยู่ในเป้าหมาย แต่ไม่สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญได้ (risk ratio = 0.83; 95% CI 0.64-1.06, p = 0.139)

ยากลุ่มนี้อาจเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม calcineulin inhibitors ได้ เนื่องจากโดยส่วนใหญ่ยากลุ่มนี้ อาศัยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) mixed function oxidase ซึ่งพบได้มากที่สุดในการทำลายยา เช่น lovastatin, simvastatin, atorvastatin อาศัย CYP3A4 สำหรับ fluvastatin อาศัย CYP2C9 ในขณะที่ cerivastatin อาศัย CYP3A4 ร่วมกับ CYP2C8 ดังนั้นเมื่อได้รับร่วมกับยากลุ่ม calcineulin inhibitors ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อาจทำให้ระดับ statins สูงขึ้นโดยเฉพาะ lovastatin, simvastatin, cerivastatin และ atorvastatin⁷⁴⁻⁷⁵ จากการศึกษาแบบ randomized double-blind ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตครั้งที่ 44 ราย ที่ได้รับ lovastatin ร่วมกับ CSA พบว่าระดับ lovastatin เพิ่มขึ้นเป็น 20 เท่า⁷⁶ และจากการศึกษาแบบ randomized ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 32 ราย ที่ได้รับ simvastatin ร่วมกับ CSA หรือ FK506 พบว่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area Under the Curve, AUC) ของ simvastatin ในผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 8 เท่า เมื่อได้รับร่วมกับ CSA ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ FK506 ระดับของ simvastatin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง⁷⁷ และ AUC ของ fluvastatin เพิ่มขึ้นเป็น 1.9 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายไต⁷⁸

นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการยับยั้ง P-glycoprotein ซึ่งเป็นโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งยาเข้าสู่เมมเบรนของลำไส้อีกด้วย โดยอันตรกิริยาระหว่าง pravastatin และ CSA อาจเกิดขึ้นจากการยับยั้ง P-glycoprotein เนื่องจาก pravastatin เป็นยาในกลุ่ม statins ที่ไม่ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 และ CYP2C9 แต่เมื่อได้รับสองชนิดนี้ร่วมกัน พบว่าระดับยาในเลือดของ pravastatin เพิ่มขึ้นเป็น 5-23 เท่า⁷⁵

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้ ได้แก่ กล้ามเนื้ออักเสบ และอาจรุนแรงจนเกิด rhabdomyolysis ซึ่งเป็นภาวะเซลล์กล้ามเนื้อถูกทำลายทำให้เกิดอาการปวดกล้ามเนื้อและทำให้มีการปล่อยสารต่างๆ ที่อยู่ภายในเซลล์ออกสู่กระแสเลือด รวมทั้ง myoglobin ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะจึงสามารถพบภาวะ myoglobinuria ได้และ myoglobin ก็เป็นสารที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเช่นกัน⁷⁵ ดังนั้นจึงควรเริ่มมีการใช้ยากลุ่ม statins ในขนาดต่ำเมื่อให้ร่วมกับยากลุ่ม calcineulin inhibitors และติดตามผลการใช้ยาและอาการไม่พึงประสงค์อย่างเหมาะสม ดังตารางที่ 2.12

มีรายงานการเกิดภาวะ rhabdomyolysis ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยา CSA ร่วมกับยากลุ่ม statins ดังต่อไปนี้ simvastatin,⁷⁹ lovastatin⁸⁰⁻⁸² และ atorvastatin⁸³ ซึ่งผู้ป่วยที่เกิด

rhabdomyolysis ส่วนใหญ่มักได้รับยากลุ่ม statins ในขนาดสูงร่วมกับ CSA นอกจากนั้นผู้ป่วยยังได้รับยากลุ่มอื่นที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ร่วมด้วย เช่น itraconazole หรือ gemfibrozil เป็นต้น

ดังนั้นเมื่อจำเป็นต้องเริ่มใช้ยาลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลุกถ่ายไต จึงควรพิจารณาเลือกยากลุ่ม statins ที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับ CSA ได้น้อยกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน คือ fluvastatin และควรเริ่มใช้ในขนาดที่ต่ำและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดได้ ดังตารางที่ 2.12

4.2.2.2 Bile acid sequestrants

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยจับกับ bile acid และรบกวนการ recirculation และทำให้เพิ่มการสร้าง bile acid จากตับและเพิ่มการทำงานของ LDL receptor ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลและเพิ่มระดับ HDL-C ในขณะที่อาจทำระดับ TG เพิ่มขึ้นได้

ยากลุ่มนี้มีการใช้ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตไม่มากนัก เนื่องจากมีอันตรกิริยากับยากลุ่มนี้มีผลลดการดูดซึมยาที่ละลายในไขมัน รวมทั้ง CSA ด้วย^{84,85} ทำให้ยากต่อการบริหารยากดภูมิคุ้มกัน

4.2.2.3 Fibric acid derivatives

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น PPAR- α (peroxidase proliferator activated receptor- α) ทำให้เกิดการ expression ของยีนและโปรตีนที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของ TG และ HDL-C ยากลุ่มนี้สามารถลดระดับ VLDL หรือ TG ลดลง และเพิ่ม HDL-C ได้ด้วย

ควรเลือกใช้ยากลุ่มนี้ในกรณีที่มีระดับ TG สูง หรือไม่สามรถควบคุมระดับ TG ได้ด้วยยากลุ่ม statins เพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามในการให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่ม statins ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงต่อดับและพิษต่อกล้ามเนื้อลาย รวมทั้งการเกิด rhabdomyolysis ดังตารางที่ 2.12

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.12 อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรพิจารณาในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁶⁹

ยาลดไขมันในเลือด	อาการไม่พึงประสงค์	ข้อควรพิจารณาในการใช้
Bile acid resin	อาจทำให้การดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันลดลง อาการท้องผูก และท้องอืด	อาจยับยั้งการดูดซึม CSA และ ยาที่ละลายในไขมัน อาจเพิ่มระดับTGได้
Nicotinic acid	อาการคัน flushing ทำให้เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น เพิ่มระดับยูริกในเลือด เปลี่ยนแปลง glucose tolerance และทำให้โรคกระเพาะกำเริบ	เมื่อได้ร่วมกับ CSA และ prednisolone อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์
Fibric acid derivative	เกิด gallstone กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง คลื่นไส้ ระคายเคืองทางเดินอาหาร	เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด กล้ามเนื้ออักเสบ เมื่อได้ร่วมกับ statin และยากดภูมิคุ้มกัน
HMG-CoA reductase inhibitor	ปวดท้อง ท้องอืด ทำให้เอนไซม์ transaminase myositis รับประทานนอนหลับ	เพิ่มเอนไซม์ตับ เมื่อได้รับในขนาดสูง และได้รับร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน fibric acid และ/หรือ CSA จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด myositis

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย