

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

# ผลของยาลดไขมันกลุ่มสแตติน ต่อการชะลอ การเสื่อมของไตในโรคไตเรื้อรัง

พันธพงศ์ ตาเรืองศรี

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ เชียงใหม่

**บทคัดย่อ**

การศึกษาแบบย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin) ต่อการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยศึกษาเฉพาะระยะเบี่ยงเบนของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ามารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ทุกราย ที่มีอายุ 25-60 ปี และระดับ creatinine แรกรับ 2-4 mg/dl ช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2548 - เดือนมีนาคม พ.ศ. 2549 จำนวน 94 ราย รวบรวมข้อมูลที่สำคัญ ได้แก่ การได้รับยา statin, ระดับ BUN และ creatinine, ระดับไขมัน ฯลฯ จากนั้นเปรียบเทียบและวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวระหว่างกลุ่มที่ได้ และไม่ได้รับยา statin ด้วยวิธีการทางสถิติ

เมื่อเริ่มการศึกษา ข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ รวมถึง creatinine clearance (CCr) และ glomerular filtration rate (GFR) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นกลุ่มที่ได้ยา statin จะมีสัดส่วนการได้รับยากลับ ACEI หรือ ARB และมีระดับ HDL-cholesterol มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา statin เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่าความดันโลหิต, ระดับน้ำตาล, ระดับไขมัน ขณะเริ่มและสิ้นสุดการศึกษา รวมไปถึงอัตราการลดลงของ CCr และ GFR ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสรุป ยา statin ไม่มีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

**คำสำคัญ:** ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน, โรคไตเรื้อรัง, creatinine clearance, glomerular filtration rate

## บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) คือภาวะที่ไตมีความผิดปกติ ไม่ว่าจะตรวจพบโดยการตรวจเลือด ปัสสาวะ รังสีวิทยา หรือทางด้านโครงสร้างและ/หรือมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ลดลงน้อยกว่า 60 ml/min./1.73 m<sup>2</sup> เมื่อ

เกิดขึ้นแล้วมักดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด ซึ่งต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตที่มีค่าใช้จ่ายสูง และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยก็จะเพิ่มขึ้นมากด้วย โดยสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญเกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 5-10 เท่า<sup>(1-2)</sup>

การมีระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งภาวะระดับไขมันในเลือดและ apolipoprotein ที่ผิดปกตินี้ก็พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมักมีระดับ triglyceride, LDL-cholesterol, apoC-III สูง HDL-cholesterol, apoA-I, apoA-II ต่ำ ส่วน total cholesterol, LDL-cholesterol ถึงแม้จะมีระดับปกติหรือสูงเล็กน้อย แต่ small dense LDL ซึ่งมีฤทธิ์ atherogenicity จะสูง<sup>(3)</sup> และการมีระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติยังเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การทำงานของไตลดลงด้วย ผ่านทางการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งในไตเอง และการเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์ไต<sup>(4-5)</sup>

จากการสำรวจโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เมื่อสิ้นปี พ.ศ. 2546 พบว่ามีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ยังมีชีวิตอยู่ 11,208 ราย<sup>(6)</sup> ซึ่งคาดว่ายังน้อยกว่าความเป็นจริงอยู่อีกมาก และผู้ป่วยเหล่านี้ก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต การป้องกันไม่ให้เกิดโรคไตเรื้อรังในคนปกติและการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งที่จะช่วยลดจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายลงได้

วิธีชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิต โดยเฉพาะการใช้ยาในกลุ่ม ACEI (Angiotensin converting enzyme inhibitor) หรือ ARB (Angiotensin receptor blocker)<sup>(7)</sup> การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่เป็นเบาหวาน<sup>(8)</sup> การจำกัดอาหารโปรตีน<sup>(9)</sup> เป็นต้น ได้มีผู้ศึกษาถึงวิธีการอื่น ๆ ที่อาจช่วยชะลอการเสื่อมของไต พบว่าการให้ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน (statin) นอกจากมีฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งในไตแล้ว ยังสามารถชะลอการเสื่อมของไตผ่านทางกระบวนการอื่น ๆ (pleiotropic effects) เช่น anti-inflammatory, immunosuppressive, metabolic effect เป็นต้น<sup>(10-12)</sup> อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่า การให้ยา statin ไม่ได้ช่วยชะลอการเสื่อมของไตแต่อย่างใด<sup>(13-14)</sup> ดังนั้น จนถึง

ขณะนี้ จึงยังไม่อาจสรุปผลของยา statin ที่มีต่อการชะลอการเสื่อมของไตได้ชัดเจน

ดังนั้นจึงได้ศึกษา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของยา statin ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ผลข้างเคียงไม่รุนแรง และบางตัวก็มีราคาไม่แพง ต่อการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งถ้าหากได้ผล ก็น่าจะมีประโยชน์ ในการช่วยลดอัตราการตายและเจ็บป่วยซึ่งถือว่าค่อนข้างสูงในผู้ป่วยเหล่านี้ และน่าจะมีคุณค่าในทางเศรษฐศาสตร์

## วิธีการศึกษา

### วัตถุประสงค์

กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา คือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ามารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ ทุกราย ที่มีอายุในช่วง 25-60 ปี และมีระดับครีเอตินีน (creatinine) ในเลือดแรกรับ ระหว่าง 2-4 mg/dl ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 - เดือนมีนาคม พ.ศ. 2549 ซึ่งในตอนเริ่มต้นมีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 120 ราย และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา เหลือผู้ป่วยจำนวน 94 ราย เป็นชาย 61 คน และหญิง 33 คน อายุเฉลี่ย  $51.23 \pm 6.23$  ปี

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (non-randomized retrospective cohort study) ผู้วิจัยรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ามารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ ตั้งแต่เดือนมกราคม - มีนาคม พ.ศ. 2548 ทุกราย ที่มีอายุ 25-60 ปี และระดับ creatinine ในเลือดอยู่ในช่วง 2-4 mg/dl จากนั้นจึงสืบค้นข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยแต่ละรายจากเวชระเบียน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ยา statin ได้แก่ simvastatin, atorvastatin และ rosuvastatin และยาอื่น ๆ ที่ได้รับเป็นประจำ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป เช่น ระดับ BUN และ creatinine ในเลือด ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย ณ

วันที่เริ่มศึกษา วันล่าสุดที่ผู้ป่วยมาตรวจก่อนหน้าจะเริ่มศึกษา และวันที่มาตรวจครั้งต่อไปหลังเริ่มศึกษาทุก ๆ 3 เดือน ไปอีก 6-12 เดือน จนถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2549 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังว่าเป็นโรคไตวายเฉียบพลัน หรือมีระยะเวลาการตรวจติดตามไม่ถึง 6 เดือน หรือมีข้อมูลไม่ครบถ้วนที่จะนำมาวิเคราะห์ต่อไป จะถูกตัดออกจากการศึกษา

เมื่อได้ข้อมูลครบถ้วน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ และไม่ได้รับยา statin เปรียบเทียบและวิเคราะห์ข้อมูลระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มด้วยวิธีการทางสถิติ โดยใช้ t-test (independent and paired), Pearson's product moment correlation coefficient และ chi-square กำหนดค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ มีทั้งหมด 94 คน แยกเป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับยา statin จำนวน 69 คน และกลุ่มที่ได้

รับยา statin จำนวน 25 คน ผู้ป่วยกลุ่มแรก อายุเฉลี่ย 51.14, 5.62 ปี (พิสัย 22-60 ปี) เป็นชาย 48 คน (69.6%) และหญิง 21 คน (30.4%) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มหลัง อายุเฉลี่ย 51.48, 7.80 ปี (พิสัย 25-60 ปี) เป็นชาย 13 คน (52.0%) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา statin 25 ราย แบ่งเป็นได้รับยา simvastatin 18 ราย (72.0%) ปริมาณเฉลี่ยต่อวัน 12.8, 5.7 mg, atorvastatin 4 ราย (16.0%) ปริมาณเฉลี่ยต่อวัน 15.0, 5.8 mg และ rosuvastatin 3 ราย (12%) ปริมาณเฉลี่ยต่อวัน 10 mg

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเกือบทั้งหมด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นแต่เพียงกลุ่มที่ได้ยา statin จะมีสัดส่วนการได้รับยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา statin ( $p=0.012$ ) (ตารางที่ 1)

จากตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งแรกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงระดับ HDL-cholesterol ในเลือด ซึ่งกลุ่มที่ได้ยา statin

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่าง

	กลุ่มที่ไม่ได้ยา statin (n = 69)	กลุ่มที่ได้ยา statin (n = 25)	p-value
อายุ (ปี)	51.1, 5.6	51.5, 7.8	> 0.05 <sup>γ</sup>
เพศชาย (%)	69.6	52.0	> 0.05 <sup>δ</sup>
เป็นโรคเบาหวาน (%)	55.1	76.0	0.067 <sup>δ</sup>
เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (%)	6.2	8.0	> 0.05 <sup>δ</sup>
เป็นโรคหลอดเลือดสมอง (%)	10.1	12.0	> 0.05 <sup>δ</sup>
ได้ยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB* (%)	24.6	52.0	0.012 <sup>δ</sup>
ได้ยากกลุ่ม Calcium channel blocker (%)	52.9	64.0	> 0.05 <sup>δ</sup>
ได้ยากกลุ่ม Fibrate (%)	13.2	4.0	> 0.05 <sup>δ</sup>
ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย (เดือน)**	15.4, 8.4	14.2, 4.0	> 0.05 <sup>γ</sup>

หมายเหตุ: \*ACEI = Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ARB = Angiotensin Receptor Blocker

<sup>γ</sup>ทดสอบสถิติ โดย independent t-test

<sup>δ</sup>ทดสอบสถิติ โดย chi-square

\*\*ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย\*\*

	เริ่มการศึกษา			สิ้นสุดการศึกษา		สิ้นสุดการศึกษา	
	กลุ่มที่ไม่ได้ statin (n = 69)	กลุ่มที่ได้ statin (n = 25)	p-value*	กลุ่มที่ไม่ได้ statin (n = 69)	p-value†	กลุ่มที่ได้ statin (n = 25)	p-value‡
ดัชนีมวลกาย (BMI)	25.8, 5.9	26.2, 5.3	>0.05	26.4, 5.7	>0.05	27.3, 5.5	0.006
Mean Arterial Pressure (mmHg)	100.0, 15.9	104.1, 15.7	>0.05	96.1, 12.5	>0.05	97.1, 13.3	>0.05
Serum BUN (mg/dl)	30.2, 11.0	41.0, 21.0	>0.05	48.8, 32.7	0.057	43.8, 17.2	>0.05
Serum Creatinine (mg/dl)	2.54, 0.82	2.52, 0.67	>0.05	3.44, 2.03	0.007	3.09, 1.27	0.083
Fasting blood sugar (mg/dl)	126.9, 50.9	127.2, 31.5	>0.05	119.4, 39.1	>0.05	133.2, 39.9	>0.05
Serum total cholesterol (mg/dl)	203.3, 57.8	287.7, 115.8	0.066	220.4, 46.7	>0.05	238.3, 52.7	>0.05
Serum triglyceride (mg/dl)	232.2, 133.5	198.3, 109.1	>0.05	240.1, 118.6	>0.05	179.8, 70.1	>0.05
Serum HDL-cholesterol (mg/dl)	39.5, 11.7	55.7, 19.2	0.031	39.3, 10.4	>0.05	56.8, 8.1	>0.05
Serum LDL-cholesterol (mg/dl)	112.0, 35.2	168.3, 88.3	0.066	142.8, 30.7	>0.05	159.0, 40.7	>0.05

หมายเหตุ: \* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้ และได้ statin ตอนเริ่มการศึกษา ทดสอบสถิติโดย independent t-test

† เปรียบเทียบระหว่างเริ่ม และสิ้นสุดการศึกษา ในกลุ่มที่ไม่ได้ statin ทดสอบสถิติโดย paired t-test

‡ เปรียบเทียบระหว่างเริ่ม และสิ้นสุดการศึกษา ในกลุ่มที่ได้ statin ทดสอบสถิติโดย paired t-test

\*\*ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

มีค่าสูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง คือ 55.7, 19.2 และ 39.5, 11.7 ตามลำดับ (p=0.031) ส่วนระดับ total cholesterol และ LDL-cholesterol ในเลือด กลุ่มที่ได้ยา statin อยู่ก็มีแนวโน้มสูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง เพียงแต่ยังไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.066)

หลังจากเวลาผ่านไป 15.4, 8.4 เดือน (พิสัย 6.0-53.2 เดือน) ในกลุ่มที่ไม่ได้ยา statin และ 14.2, 4.0 เดือน (พิสัย 7.8-23.0 เดือน) ในกลุ่มที่ได้ยา statin พบว่าข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ ขณะเริ่มการศึกษาและสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 3 ค่า CCr และ GFR ทั้งขณะเริ่มการศึกษา และสิ้นสุดการศึกษา ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มี

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการลดลงของ CCr ในกลุ่มที่ไม่ได้ และได้ยา statin เท่ากับ -0.321, 0.951 และ -0.099, 0.717 ml./min./1.73 m<sup>2</sup>/เดือน ตามลำดับ ส่วนอัตราการลดลงของ GFR ในกลุ่มที่ไม่ได้ และได้ยา statin เท่ากับ -0.287, 0.986 และ -0.154, 0.744 ml./min./1.73 m<sup>2</sup>/เดือน ตามลำดับ ซึ่งอัตราการลดลงของทั้ง CCr และ GFR ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

### วิจารณ์

การทำงานของไต สามารถประเมินได้จาก glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งในปัจจุบันการคำนวณหา

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบค่า Creatinine Clearance (CCr) และ Glomerular Filtration Rate (GFR) ของผู้ป่วย

	กลุ่มที่ไม่ได้ยา statin** (n = 69)	กลุ่มที่ได้ยา statin** (n = 25)	p-value <sup>δ</sup>
C <sub>Cr</sub> * ขณะเริ่มการศึกษา (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> )	32.9, 11.3	31.7, 9.8	> 0.05
GFR <sup>γ</sup> ขณะเริ่มการศึกษา (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> )	29.3, 10.8	27.8, 10.4	> 0.05
C <sub>Cr</sub> ขณะสิ้นสุดการศึกษา (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> )	28.6, 11.1	29.8, 12.3	> 0.05
GFR ขณะสิ้นสุดการศึกษา (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> )	25.4, 10.9	25.1, 11.6	> 0.05
อัตราการลดลงของ C <sub>Cr</sub> (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> /month)	-0.321, 0.951	-0.099, 0.717	> 0.05
อัตราการลดลงของ GFR (ml./min./1.73 m <sup>2</sup> /month)	-0.287, 0.986	-0.154, 0.744	> 0.05
อัตราการลดลงของ C <sub>Cr</sub> (%/year)	-0.064, 0.233	-0.022, 0.187	> 0.05
อัตราการลดลงของ GFR (%/year)	-0.064, 0.266	-0.036, 0.200	> 0.05

หมายเหตุ: \*C<sub>Cr</sub> คำนวณโดย Cockcroft-Gault Equation และเทียบเป็นพื้นที่ผิวกาย (BSA) 1.73 m<sup>2</sup>

$$= \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight}}{72 \times \text{Serum Cr}} \times (0.85 \text{ if Female})$$

$$\text{BSA}^2 = \frac{\text{Body Weight [kg.]} \times \text{Height [cm.]}}{3600}$$

<sup>γ</sup> GFR คำนวณโดย Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD) Equation

$$= 186 \times (\text{Serum Cr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if Female}) \times (1.210 \text{ if African-American})$$

<sup>δ</sup> ทดสอบสถิติโดย independent t-test

\*\*ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

GFR โดยสูตรของ Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD)<sup>(16)</sup> เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าเป็นสูตรที่มีความแม่นยำ และใกล้เคียงกับค่าอัตราการขจัด<sup>125</sup>I-iothalamate ซึ่งเป็น gold standard ของการหา GFR มากกว่าสูตรเดิมที่ใช้กันมานาน คือสูตรของ Cockcroft-Gault ซึ่งที่จริงเป็นเพียงการคำนวณหาอัตราการขจัด creatinine (creatinine clearance, C<sub>Cr</sub>)<sup>(17)</sup> และ Kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) โดย National kidney foundation ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำให้ใช้สูตรนี้ในการประเมินการทำงานของไตในผู้ใหญ่<sup>(18)</sup> โดยทั่วไป C<sub>Cr</sub> มักจะมีค่ามากกว่า GFR มีการศึกษาพบว่าค่า C<sub>Cr</sub> ที่คำนวณได้จากสูตรของ Cockcroft-Gault อาจจะมากกว่า GFR ได้ถึง 23%<sup>(16)</sup> แต่ถ้านำค่า C<sub>Cr</sub> มาปรับด้วยพื้นที่ผิวกาย (body surface area, BSA) เป็น 1.73 m<sup>2</sup> ก็จะทำให้ได้ค่าใกล้เคียงกับ GFR มากขึ้น<sup>(19)</sup> อย่างไรก็ตาม

เนื่องจากสูตรของ MDRD มีการคำนวณที่ค่อนข้างยุ่งยาก สูตรของ Cockcroft-Gault ซึ่งไม่มีความซับซ้อน จึงยังเป็นที่ยอมรับกันอยู่ การศึกษาครั้งนี้ ได้เลือกใช้ทั้ง 2 สูตรในการประเมินการทำงานของไต และเมื่อนำมาเปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ระหว่างกัน โดย Pearson's correlation test พบว่าทั้ง C<sub>Cr</sub> (ที่ปรับด้วยพื้นที่ผิวกายแล้ว) และ GFR ให้ค่าใกล้เคียงกันมาก โดย r = 0.91 และ p < 0.001

การศึกษานี้ เลือกผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 25 - 60 ปี และมีระดับ creatinine ในเลือดแรกรับระหว่าง 2 - 4 mg/dl เนื่องจากการหา C<sub>Cr</sub> จากสูตรของ Cockcroft-Gault และ GFR จากสูตรของ MDRD ต้องอาศัยการคำนวณจากอายุ และระดับ creatinine ในเลือด ซึ่งค่าที่คำนวณได้จะเริ่มมีความเบี่ยงเบนมากขึ้น ถ้าอายุหรือระดับ creatinine ในเลือดมีค่ามากหรือน้อยเกินไป ส่งผลให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลลดน้อยลง ดังนั้น ผู้

ศึกษาจึงได้เลือกผู้ป่วยที่มีอายุ และระดับ creatinine ในเลือดอยู่ในช่วงกลางๆ ดังกล่าว ซึ่งก็น่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่า  $C_{cr}$  (ที่ปรับด้วยพื้นที่ผิวกายแล้ว) และ GFR ที่คำนวณได้จากการศึกษานี้ มีความใกล้เคียงกันเป็นอย่างมาก

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นเพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่ได้รับอยู่ รวมทั้งเบาหวาน และระยะเวลาในการตรวจติดตาม สิ่งที่แตกต่างกัน คือกลุ่มที่ได้ยา statin มีสัดส่วนการได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่ายากลุ่ม ACEI หรือ ARB มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่ายากลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตได้ผ่านทาง hemodynamic และ non-hemodynamic effect<sup>(20)</sup> และควรเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มแรกๆ ที่เลือกใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตาม ต้องคอยระมัดระวังและติดตามผลข้างเคียงที่ร้ายแรงให้ดีในช่วงแรกที่เริ่มต้นใช้ยา ได้แก่ การทำงานของไตที่อาจลดลงและระดับ potassium ในเลือดสูง<sup>(7)</sup> ซึ่งอาจจะบั่นเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับยาในกลุ่มนี้หมดทุกรายอย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยจนสิ้นสุดการศึกษาแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ยา statin ก็ไม่ได้มีอัตราการทำงานของไตที่ลดลงแตกต่างไปจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา statin และเมื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมโดย multivariate analysis (ไม่ได้แสดงในตาราง) ก็ยังพบว่าทั้งกลุ่มที่ได้ ACEI หรือ ARB หรือ statin ไม่ได้มีอัตราการทำงานของไตที่ลดลงแตกต่างกัน

ข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งแรกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่ว่าจะเป็นความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือดระดับไขมัน 3 ชนิดในเลือด ยกเว้น HDL-cholesterol ซึ่งกลุ่มที่ได้ยา statin มี HDL สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา statin มีการศึกษาที่พบว่า การมีระดับ HDL ต่ำ เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงได้<sup>(21)</sup> อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยจนสิ้นสุด

การศึกษาแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ยา statin ก็ไม่ได้มีอัตราการทำงานของไตที่ลดลงแตกต่างไปจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา statin และเมื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมโดย multivariate analysis (ไม่ได้แสดงในตาราง) ก็พบว่าไม่ได้ทำให้มีอัตราการทำงานของไตที่ลดลงแตกต่างกัน

การศึกษาก่อนหน้านี้ โดย Bianchi<sup>(10)</sup> พบว่า statin ช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ ผู้ป่วย 56 ราย GFR เฉลี่ยในตอนแรก 50 ml/min ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1 ปี กลุ่มที่ได้ ACEI หรือ ARB ร่วมกับ atorvastatin มี GFR ลดลง 1.2 ml/min. น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว ที่ลดลง 5.8 ml/min. ( $p < 0.01$ ) การศึกษาโดย van Dijk<sup>(11)</sup> ในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease พบว่า GFR ในกลุ่มที่ได้ simvastatin เพิ่มขึ้น 8 ml/min. ใน 4 สัปดาห์ และ meta-analysis จาก 12 การศึกษาแบบ prospective controlled จำนวนผู้ป่วย 362 ราย โดย Fried<sup>(12)</sup> ก็พบว่า GFR ในกลุ่มที่ได้ statin มีอัตราการลดลง 0.156 ml/min./เดือน น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ statin ซึ่งมีอัตราการลดลง 0.285 ml/min./เดือน ( $p=0.008$ ) นอกจากนี้ การศึกษาดังกล่าว ยังพบว่าชนิดของ statin และเปอร์เซ็นต์การลดลงของระดับไขมัน ไม่ได้มีผลกับอัตราการลดลงของ GFR

อย่างไรก็ตาม สำหรับการศึกษานี้ พบว่า statin ไม่ได้ช่วยชะลอการเสื่อมของไตเมื่อวิเคราะห์หลังไปในกลุ่มย่อย ตามแบบการศึกษาของ Bianchi<sup>(10)</sup> จะมีผู้ที่ได้รับ ACEI หรือ ARB ร่วมกับ statin ในการศึกษา 13 ราย และได้ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว 17 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า GFR ยังคงมีอัตราการทำงานลดลงไม่แตกต่างกัน คือ -0.51, 1.34 และ -0.15, 0.96 ml./min./1.73 m<sup>2</sup>/เดือน ตามลำดับ ( $p > 0.05$ ) ผลการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Tonelli<sup>(14)</sup> และ meta-analysis จาก 11 การศึกษาแบบ randomized controlled จำนวนผู้ป่วย 548 ราย โดย Strippoli<sup>(15)</sup> ที่พบว่า การให้ยา statin ไม่ได้ช่วยชะลอการเสื่อมของไตเช่นกัน เหตุที่ผลการศึกษายังคงมีความแตกต่างกันในหลาย ๆ การศึกษา อาจขึ้นอยู่กับ

ออกแบบการศึกษาที่ต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นชนิดของ statin ขนาดยา อายุของผู้ป่วย หรือระดับไขมันในตอนเริ่มต้น และจำนวนกลุ่มตัวอย่างในแต่ละการศึกษาที่ยังถือว่าน้อย ทำให้ขาด power of test การศึกษาแบบ randomized controlled ขนาดใหญ่ คงจะช่วยตอบคำถามนี้ได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

### สรุปและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาครั้งนี้ พบว่ายาลดไขมันกลุ่ม statin ไม่มีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่ก็ยังไม่อาจสรุปได้แน่นอน เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ก็มีทั้งสนับสนุนและคัดค้านกับข้อค้นพบดังกล่าว อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป การใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin ซึ่งเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ผลข้างเคียงไม่รุนแรง และบางตัวก็มีราคาไม่แพงในปัจจุบัน ถึงแม้จะยังสรุปไม่ได้ว่าช่วยชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ก็ยังมีประโยชน์ในการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งเกิดจากระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(22)</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl): S112-9.
2. De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, Lameire NH. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 2002; 61:1199-209.
3. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:573-92.
4. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26:670-5.
5. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C, et al. Cholesterol and the

risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2084-91.

6. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. TRT 2004 [online]. 2008 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.พ. 2551]; แหล่งข้อมูล: URL: [http://www.nephrothai.org/trt/download/trt\\_2004\\_handout.ppt](http://www.nephrothai.org/trt/download/trt_2004_handout.ppt)
7. National Kidney Foundation. clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1):S1-290.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-53.
9. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2):S66-70.
10. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:565-70.
11. Van Dijk MA, Kamper AM, Van Veen S, Souverein JH, Blauw GJ. Effect of simvastatin on renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2152-7.
12. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-9.
13. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:2-14.
14. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1605-13.
15. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 336:645-51.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-70.
17. Cockcroft, DW, Gault, MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31-41.

18. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S76-92.
19. Rostoker G, Andrivet P, Pham I, Griuncelli M, Adnot S. A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2007;20(5):576-85.
20. Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal disease: renoprotective benefits of rennin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136:604.
21. 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; 51:1908-19.
22. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):S1-91.

**Abstract    Effects of Statin on Slowing Progression of Chronic Kidney Disease  
Puntapong Taruangsri**

Department of Internal Medicine, Nakornping Hospital, Chiang Mai  
*Journal of Health Science* 2008; 17:SII551-8.

The objective of this retrospective study was to assess the effects of statin on slowing progression of chronic kidney disease by comparing declining renal function between the patients who received and did not receive statin. Review of complete medical records of chronic kidney disease patients with 25 - 60 years of age and serum creatinine 2 - 4 mg/dl, was carried out during January 2005 - March 2006 in Nakornping hospital.

The clinical data of 25 patients who received statin and 69 patients who did not receive statin mostly showed no differences, except proportion of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB) use and HDL-cholesterol in the former group were higher ( $p=0.012$  and  $0.031$ , respectively). The study showed no difference in declining rate of renal function, measured by glomerular filtration rate (GFR) and creatinine clearance (CCr), between the patients who received and did not receive statin. The follow up period were  $14.2 \pm 4.0$  and  $15.4, 8.4$  months, respectively. In conclusion, statin showed no effect on slowing progression of chronic kidney disease.

**Key words:** statin, chronic kidney disease, creatinine clearance, glomerular filtration rate