

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าการปลูกถ่ายไตเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุด สำหรับผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal failure) เนื่องจากภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วผู้ป่วยสามารถกลับไปทำงานและดำเนินชีวิตได้อย่างปกติ มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)<sup>1-2</sup> โดยส่วนหนึ่งของการประสบความสำเร็จเหล่านี้มาจากการพัฒนาอย่างต่อเนื่องของยากดภูมิคุ้มกัน เทคนิคในการปลูกถ่ายไตและการตรวจความเข้ากันได้ของกราฟท์และผู้ป่วย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนมากมีการสูญเสียกราฟท์ (graft loss) และเสียชีวิตจากหลายสาเหตุ โดยสาเหตุหลักที่สำคัญในการเสียชีวิต ได้แก่ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไตยังทำงานอยู่ในระดับปกติถึงร้อยละ 36<sup>3</sup>

มีการรายงานความชุกในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาของ Kasiske BL และคณะ<sup>4</sup> ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นเวลา  $46 \pm 36$  เดือน พบว่าความชุกในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นร้อยละ 21.3 โดยผู้ป่วยร้อยละ 15.8 ไม่มีประวัติการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน และอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease, IHD) เป็นร้อยละ 15.1 โดยผู้ป่วยร้อยละ 11.1 ไม่มีประวัติการเป็นโรคหัวใจขาดเลือดมาก่อน ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cerebral vascular disease) เป็นร้อยละ 7.3 โดยผู้ป่วยร้อยละ 6.0 เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดสมองมาก่อน และในการศึกษาแบบ cross-sectional ของ Aakhus S และคณะ<sup>5</sup> พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) เป็นร้อยละ 14, 3 และ 2 ตามลำดับ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในประชากรทั่วไปโดยเฉพาะระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol, TC) และ LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) พบว่าภาวะไขมันในเลือดสูงสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเช่นกัน จากการศึกษาแบบ cohort ติดตามผู้ป่วย 1124 ราย ของ Kasiske BL และคณะ<sup>6</sup> เพื่อเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตกับประชากรในการศึกษาของ The Framingham Heart Study (FHS) พบว่ามีผู้ป่วย

ปลูกถ่ายไต 123 รายที่เกิด IHD มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำนายการเกิด IHD เหมือนกับประชากรกลุ่ม FHS คือ อายุ ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูงและเบาหวาน โดยผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดสูงกว่าทั้งในเพศหญิงและชาย และพบว่าระดับ TC  $\geq 200$  มก./ดล. (RR = 2.18, 95% CI = 1.01-4.72) และระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride, TG)  $\geq 350$  มก./ดล. (RR = 1.90, 95% CI = 1.04-3.47) สัมพันธ์กับการเกิด IHD อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับการศึกษาแบบ cross-sectional ของ Aakhus S และคณะ<sup>5</sup> ซึ่งติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 406 ราย พบความสัมพันธ์เชิงถดถอยระหว่างระดับ TC กับการเกิด IHD อย่างมีนัยสำคัญ ( $r = 0.30, p = 0.003$ )

ภาวะไขมันในเลือดสูงนอกจากทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วยังเป็นสาเหตุของการอยู่รอดของกราฟท์ (graft survival) และการอยู่รอดของผู้ป่วย (patient survival) รวมทั้งการปฏิเสธไตแบบเรื้อรัง (chronic rejection) อีกด้วย ซึ่งการศึกษาทางคลินิกพบว่าในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะมีกระบวนการ LDL oxidation เพิ่มขึ้นซึ่งส่งผลให้เกิดการปฏิเสธไตได้<sup>7-9</sup> การศึกษาแบบ retrospective ของ Roodant JI และคณะ<sup>10</sup> ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 676 ราย เป็นเวลานานกว่า 5 ปี เมื่อวิเคราะห์ด้วย cox regression พบว่าระดับ TC ที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการทำนายการอยู่รอดของไตและการอยู่รอดของผู้ป่วย ในขณะที่การศึกษาแบบ retrospective ของ Wissing และคณะ<sup>3</sup> ติดตามผู้ป่วย 772 ราย พบว่าระดับ TC  $\geq 250$  มก./ดล. สัมพันธ์กับการสูญเสียกราฟท์ที่ 10 ปีหลังการปลูกถ่ายไตอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วยชายที่เคยมีการปฏิเสธไตแบบเฉียบพลันในปีแรกของการปลูกถ่ายไต (50.0% VS 25.3% ,  $p < 0.01$ ) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย multivariate ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะคอเลสเตอรอลรวมในเลือดสูงกับการสูญเสียกราฟท์ ในขณะที่การศึกษาแบบ cohort ของ Mazzy และคณะ<sup>11</sup> ซึ่งติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 675 ราย เป็นระยะเวลา  $7.0 \pm 4.2$  ปี เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าระดับ TG สัมพันธ์กับการเกิดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (1.09, 95% CI 1.03-1.16,  $p = 0.034$ ) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Gujjarro N และคณะ<sup>12</sup> ที่พบว่าระดับ TG สัมพันธ์กับการปฏิเสธไตแบบเรื้อรัง และยังพบว่าระดับ HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) ที่ลดลงจะทำให้เกิดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังอีกด้วย

พบว่ารายงานความชุกในการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังการปลูกถ่ายไตมีอัตราแตกต่างกันขึ้นกับค่านิยามของภาวะไขมันในเลือดสูงที่ใช้ในแต่ละการศึกษาและระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย จากรายงานของ The National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease พบว่าความชุกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี TC  $> 240$  มก./ดล., LDL-C  $> 130$  มก./ดล., TG  $> 200$  มก./ดล. และ HDL-C  $< 35$  มก./ดล. เท่ากับร้อยละ 60, 60, 35 และ 25 ตามลำดับ<sup>13</sup> การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงมักพบในช่วง 6 เดือน – 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไต<sup>14-15</sup>



นอกจากนั้นเชื้อชาติยังมีผลต่อความชุกของภาวะไขมันในเลือดสูงอีกด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยในประเทศเอเชียหรือเม็กซิโกจะมีความชุกน้อยกว่าผู้ป่วยชาวตะวันตก<sup>16-17</sup>

สาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตสาเหตุหนึ่ง คือ การใช้ยากกดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกรายจำเป็นต้องได้รับยากกดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานานตลอดชีวิตเนื่องจากร่างกายของผู้รับไต (recipient) จะมีปฏิกิริยาต่อต้านไตจากผู้บริจาค (donor) ที่ใส่เข้าไป โดยเม็ดเลือดขาวของผู้รับไตจะเข้าทำปฏิกิริยากับไตที่ใส่เข้าไปใหม่ส่งผลให้ไตไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ตัวอย่างยากกดภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง เช่น corticosteroids, cyclosporin (CSA), sirolimus, tacrolimus (FK506) สำหรับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่มีผู้รายงานไว้ เช่น การใช้ยาขับปัสสาวะและยากดภูมิคุ้มกัน non-selective  $\beta$ -blockers ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) การเป็นเบาหวาน และภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (renal function impairment) เป็นต้น

สำหรับการลดระดับไขมันในเลือดนั้น พบว่าการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย มีผลน้อยต่อการลดระดับไขมันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต<sup>18-19</sup> โดยยากกลุ่ม statins ได้แก่ atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin และ simvastatin<sup>18,20</sup> สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่าทำให้ pravastatin สามารถลดการเกิดการปฏิเสธไตแบบเรื้อรังอีกด้วย<sup>21</sup> นอกจากนี้มี การศึกษาของ Casio FG และคณะ<sup>22</sup> ศึกษาอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1574 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม statins มีการอยู่รอดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (hazard ratio 0.76 ; CI 0.6-0.96 ; p = 0.02) อย่างไรก็ตามอันตรกิริยาระหว่างยาหลายตัวในกลุ่ม statins กับยากกดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineulin inhibitors เป็นข้อจำกัดการใช้ร่วมกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดย calcineulin inhibitors มีผลเพิ่มระดับยากกลุ่ม statins ในพลาสมาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น rhabdomyolysis ได้

สำหรับการศึกษาการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยชาวไทยโดย ลีนา อองอายุทธ และคณะ<sup>23</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 40 รายที่มีภาวะการทำงานของไตคงที่ (Scr < 2 มก./ดล. นานกว่า 3 เดือน) พบผู้ป่วยที่มีระดับ TC  $\geq$  200 มก./ดล. ร้อยละ 82.5 และมีระดับของ TG > 250 มก./ดล. ร้อยละ 75 นอกจากนี้ยังพบว่าอายุที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ TG โดยที่ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตและการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม  $\beta$ -blockers สัมพันธ์กับการลดลงของ HDL-C

เนื่องจากในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำเป็นต้องได้รับยากกดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกันและเป็นระยะเวลานานตลอดชีวิตซึ่งการได้รับยากกดภูมิคุ้มกันเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังการปลูกถ่ายไตได้ ดังนั้นภาวะไขมันในเลือดสูงจึงเป็นข้อจำกัดทั้งในการเลือกใช้ยากกดภูมิคุ้มกันและการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ซึ่งในปัจจุบันข้อมูลในเรื่องความชุกและลักษณะการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ความสามารถในการควบคุมระดับไขมันในเลือดหลัง

การปลูกถ่ายไต รวมถึงการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะดังกล่าวจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยซึ่งไม่มีการทำการศึกษาและติดตามในระยะยาวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย จึงเป็นที่มาและแนวเหตุผลของการวิจัยครั้งนี้

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาความชุกของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
2. เพื่อหาลักษณะผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหลังปลูกถ่ายไต
3. เพื่อหาระยะเวลาการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังปลูกถ่ายไต
4. เพื่อศึกษาความสามารถในการควบคุมไขมันในเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบความชุกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย
2. ทราบลักษณะการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย
3. ทราบข้อมูลที่จะนำไปพัฒนาแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

### คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย

**acute rejection** หมายถึง ภาวะปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน โดยอาศัยการวินิจฉัยของแพทย์

**ลักษณะกราฟท์** หมายถึง ลักษณะไตบริจาค เป็นไตจากผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิตอยู่ (living donor graft) หรือไตที่ได้จากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิตแล้ว (cadaveric donor graft)

**ภาวะไขมันในเลือดสูง** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- มีระดับไขมันในเลือดสูงอยู่ในระดับเกือบสูง (borderline high) ตามคำนิยามของ NCEP III<sup>24</sup> ยกเว้นระดับ TG จะอยู่ในระดับสูง (high) โดยแยกเป็นไขมันแต่ละชนิด ดังนี้
  - TC  $\geq$  200 มก./ดล.
  - LDL-C  $\geq$  130 มก./ดล.
  - TG  $\geq$  200 มก./ดล.
- มีการใช้ยาลดไขมันในเลือด
- แพทย์วินิจฉัยไว้ในเวชระเบียนว่ามีภาวะไขมันในเลือดสูง

**ผู้ป่วยที่ควบคุมระดับไขมันในเลือดได้** หมายถึง ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- TC < 200 มก./ดล.
- LDL-C < 130 มก./ดล.
- TG < 200 มก./ดล.

**เบาหวาน** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง  $\geq 126$  มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง ติดต่อกัน
- มีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบรับประทาน และ/หรืออินซูลิน
- แพทย์วินิจฉัยไว้ในเวชระเบียนว่าเป็นเบาหวาน

**เบาหวานหลังปลูกถ่ายไต (Posttransplant diabetes mellitus)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยภายในระยะเวลาก่อนทำการปลูกถ่ายไต 6 เดือนต้องไม่มีคุณสมบัติดังกล่าว

- มีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง  $\geq 126$  มก./ดล. อย่างน้อย 2 ครั้ง ติดต่อกัน
- มีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดแบบรับประทาน และ/หรืออินซูลิน
- แพทย์วินิจฉัยไว้ในเวชระเบียนว่าเป็นเบาหวาน

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา แบบ cross-sectional descriptive study

### ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

มิถุนายน 2545 ถึง สิงหาคม 2546

### สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์