

บทความพื้่นวิชา

Cardiovascular Risks and Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease

บัญชา สติระพจน์

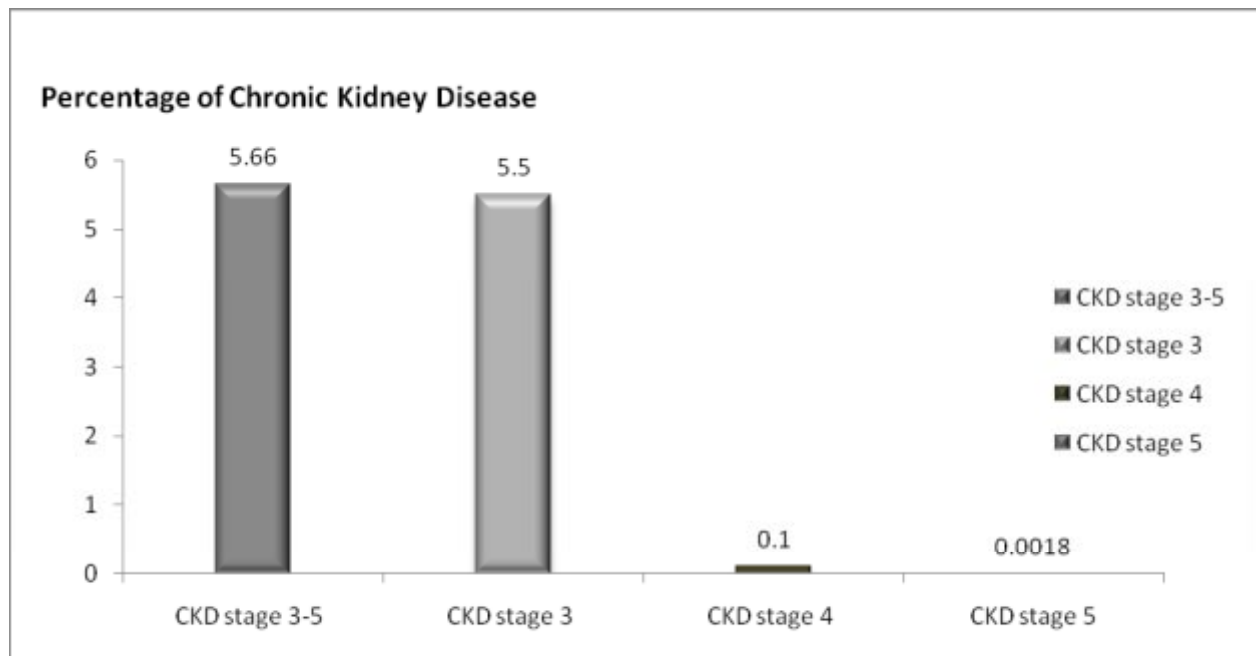
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทย จากข้อมูลการตรวจสุขภาพประชากรกลุ่มทหาร และครอบครัวในเขตกรุงเทพมหานคร จำนวน 5,558 ราย¹ มีความชุกรวมของโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ร้อยละ 5.66 โดยส่วนใหญ่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ร้อยละ 5.50 แสดงดังรูปที่ 1 ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกา² พบไตเรื้อรังระยะที่ 3 ร้อยละ 7.7 จากข้อมูลการศึกษา และจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พบมากขึ้นในปัจจุบันพบว่า สาเหตุการเสียชีวิตหลักของผู้ป่วยโรคไตเรื้อ

รังเกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นบทความนี้จึงขอกกล่าวถึงบทบาทของปัจจัยเสี่ยง และแนวทางการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรัง

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) ตาม Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney



รูปที่ 1 ความชุกของโรคไตเรื้อรังจากการตรวจสุขภาพนายทหาร และครอบครัวในเขตกรุงเทพมหานคร จำนวน 5,558 ราย แบ่งตามระยะของไตเรื้อรัง 3, 4 และ 5 โดยประเมินค่า glomerular filtration rate ตาม Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation¹

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 9 มกราคม 2552 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 มกราคม 2552 ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ร.อ. บัญชา สติระพจน์ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

disease³ เป็นเกณฑ์ที่ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน โดยการวินิจฉัยอาศัยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. ตรวจพบความผิดปกติของไตนานมากกว่า 3 เดือน ทั้งที่การทำงานของไตจากค่า glomerular filtration rate (GFR) จะปกติหรือผิดปกติก็ได้ โดยมีหลักฐานดังต่อไปนี้

1.1 ตรวจพบยารักษาพิษขึ้นเนื้อไตพบความผิดปกติ

1.2 ตรวจเลือด ปัสสาวะ หรือภาพรังสีวิทยาทางไตพบความผิดปกติของไต เช่น ตรวจพบไข่ขาวในปัสสาวะ (proteinuria > 300 มก./วัน หรือ microalbuminuria ระหว่าง 30-300 มก./วัน)

2. ระดับการทำงานของไตจากค่า GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร เป็นนวลอย่างน้อย 3 เดือน

ระยะของโรคไตเรื้อรัง และการประเมิน GFR

โรคไตเรื้อรังสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของโรคออกเป็น 5 ระยะ แสดงในตาราง 1 อาศัยตามระดับค่า GFR โดยประเมินจากสูตรคำนวณของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation และ Cockcroft-Gault equation (ตารางที่ 2) ซึ่งมีความแม่นยำมากกว่าการใช้เพียงระดับค่า serum creatinine เนื่องจากใช้ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อระดับ serum creatinine มาร่วมคำนวณ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว

การประเมิน GFR จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อวัดค่า creatinine clearance พบว่าไม่ได้มีความแม่นยำสูงกว่าการใช้สูตรคำนวณ GFR ดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วยไตเรื้อรัง แต่แนะนำให้ใช้ในการวัด GFR จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยกรณีต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีระดับ creatine ในร่างกายเปลี่ยนแปลงผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยรับประทานอาหารมังสวิรัติ ผู้ป่วยที่คาดว่าขนาดกล้ามเนื้อผิดปกติ เช่น ขาดสารอาหาร กล้ามเนื้อลีบ แขนขาถูกตัด
- ต้องการประเมินภาวะโภชนาการร่วม
- ต้องการประเมินผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะท้ายช่วยในการตัดสินใจเริ่มการล้างไต

ประโยชน์ชัดเจนของการแบ่งโรคไตเรื้อรังเป็นระยะต่างๆ คือ การวางแผนทางการรักษา เพื่อชะลอการเสื่อมของไต และป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรคไตเรื้อรัง โดยสามารถสรุปแนวทางการรักษาในระยะต่างๆ ของโรคในตารางที่ 1

โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาของ Framingham Heart Study พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะแรกมีความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในเพศชายร้อยละ 17.9 และเพศหญิงร้อยละ 20.4 ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไป⁴ และเมื่อไตเรื้อรังรุนแรงมากขึ้นจนเข้าสู่ระยะท้ายก่อนเริ่มล้างไตพบความชุกของเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 40⁵ และบางรายงานการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังตรวจพบผนังหัวใจห้องซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy, LVH) สูงถึงร้อยละ 70 หรือมีการทำงานของหัวใจเป็นปกติเพียงร้อยละ 15 จากการตรวจภาพสะท้อนหัวใจ 6 เห็นได้ว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังพบความชุกของเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยจำนวน 22,634 ราย พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล.ต่อนาที/1.73 ตารางเมตร มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (hazard ratio 1.19, 95% CI 1.07-1.32)⁷ และจากการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละระยะของไตเรื้อรังพบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังในระยะ 3, 4 และ 5 มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 2.0, 2.8 และ 3.4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตปกติ⁷ เห็นได้ว่า ภาวะไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

โรคหัวใจและหลอดเลือดกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรัง

จากการศึกษา Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) ในผู้ป่วยจำนวน 11,000 ราย พบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 58⁸ และเช่นเดียวกันกับการการศึกษา British Regional Heart Study ในผู้ป่วยจำนวน 7,690 ราย ติดตามระยะเวลานานกว่า 14 ปี พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 50⁹

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วยจำนวน 30,000 ราย ติดตามระยะเวลานาน 5 ปี พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 2, 3 และ 4 มีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำเป็นต้องล้างไต ร้อยละ 1.1, 1.3 และ 19.9 ตามลำดับ ขณะที่มีความชุกของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึง

ตารางที่ 1 ระยะต่างๆ ของโรคไตเรื้อรัง และหลักการรักษา

| Stage | Description | GFR (mL/min/1.73m ²) | Action* |
|-------|--|----------------------------------|---|
| | At increased risk | ≥ 90 (with CKD risk factors) | Screening CKD risk reduction |
| 1. | Kidney damage with normal or ↑ GFR Kidney damage | ≥ 90 | Diagnosis and treatment Treatment of comorbid conditions, slowing progression, CVD risk reduction |
| 2. | with mild ↓ GFR | 60-89 | Estimating progression |
| 3. | Moderate ↓ GFR | 30-59 | Evaluating and treating complications |
| 4. | Severe ↓ GFR | 15-29 | Preparation for kidney replacement therapy |
| 5. | Kidney Failure | <15 (or dialysis) | Replacement (if uremia present) |

ดัดแปลงมาจาก K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease [3]

ร้อยละ 19.5, 24.3 และ 45.7 ตามลำดับ¹⁰ และจากการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 12,000 ราย ติดตามระยะเวลานาน 3 ปี พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 2, 3 และ 4 ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 6.0, 10.0 และ 20.0 ตามลำดับ ขณะที่อัตราการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำเป็นต้องล้างไตในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 2 กับ 3 พบน้อยกว่าร้อยละ 1.0 และระยะที่ 4 พบร้อยละ 14.0¹¹ ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นชัดเจนว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

จากการสำรวจประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 1,120,295 ราย พบว่า อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิต และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของประชากรเพิ่มขึ้นตามระดับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างชัดเจน (รูปที่ 2)¹² แสดงให้เห็นชัดเจน

ว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสเสียชีวิต และเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

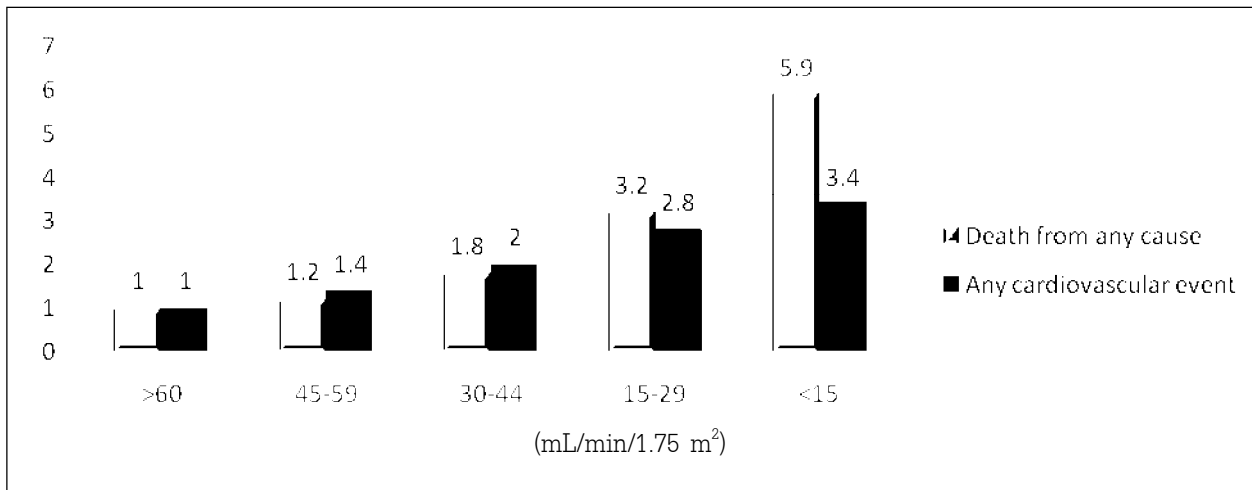
จากข้อมูลข้างต้นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกรายมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน, หลอดเลือดสมองตีบตัน หลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน และโรคหัวใจวาย และมีสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่จากโรคหัวใจและหลอดเลือด สามารถแบ่งปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังออกเป็น 2 กลุ่มหลัก¹³ (ตารางที่ 3) คือ

1. **ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป (traditional risk factors)** ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ สูงอายุ

ตาราง 2 สูตรการประเมินค่า Glomerular filtration rate ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

| สูตร | การคำนวณ GFR |
|--------------------------|---|
| Cockcroft-Gault Equation | $C_{cr} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight} \times (0.85 \text{ if female})}{72 \times S_{cr}}$ |
| MDRD study Equation 1 | $GFR = 170 \times (S_{cr})^{-0.999} \times (\text{Age})^{-0.176} \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb})^{-0.318} \times (0.762 \text{ if female}) \times (1.180 \text{ if African American})$ |
| MDRD study Equation 2 | $GFR = 198 \times (S_{cr})^{-0.868} \times (\text{Age})^{-0.167} \times (\text{BUN})^{-0.293} \times (\text{UUN})^{+0.249} \times (0.822 \text{ if female}) \times (1.178 \text{ if African American})$ |
| MDRD study Equation 3 | $GFR = 270 \times (S_{cr})^{-1.007} \times (\text{Age})^{-0.180} \times (\text{BUN})^{-0.169} \times (0.755 \text{ if female}) \times (1.178 \text{ if African American})$ |
| MDRD study Equation 4 | $GFR = 186 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American})$ |

Abbreviations and units: C_{cr} = Creatinine clearance in mL/min; GFR = glomerular filtration rate in mL/min/1.73 m²; S_{cr} = serum creatinine in mg/dL; Age, in years; Weight in kg; BUN, blood urea nitrogen in mg/dL; Alb, serum albumin in g/dL; UUN, urine urea nitrogen



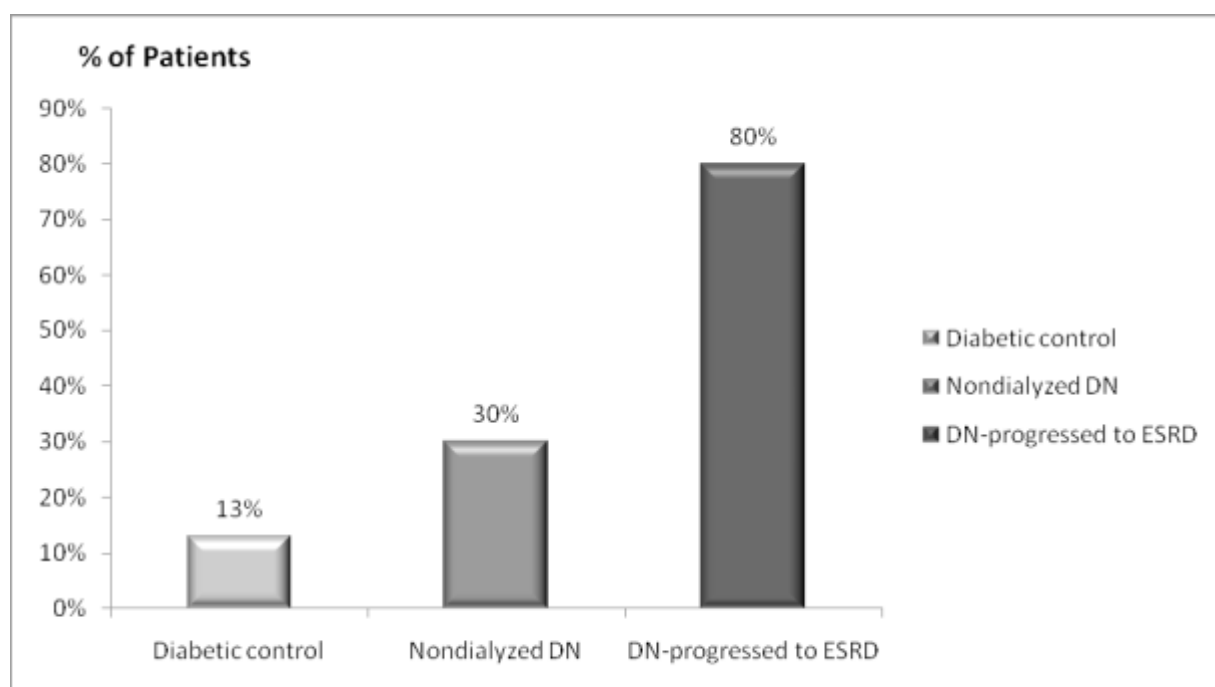
รูปที่ 2 อัตราเสี่ยงต่อการเกิดเสียชีวิต และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตีบตันจากการสำรวจประชากร 1,120,295 ราย ตามระดับการทำงานของไต (Estimated glomerular filtration rate)¹²

โรคอ้วน เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้พบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตเรื้อรัง เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป ซึ่งสามารถอธิบายได้จาก 2 เหตุผลหลัก คือ 1) ภาวะไตเรื้อรังเป็นสาเหตุกระตุ้นให้ปัจจัยดังกล่าวพบเพิ่มขึ้น เช่น ไตเรื้อรังมีผลทำให้ปริมาณสารน้ำเกินในร่างกาย แล้วเกิด

ความดันโลหิตสูงตามมา ซึ่งความดันโลหิตสูงก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 2) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นใน

ตาราง 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

| Traditional cardiovascular risk factors | Nontraditional cardiovascular risk factors |
|--|--|
| Old age | Type (diagnosis) of CKD |
| Male gender | Decreased GFR |
| White race | Proteinuria |
| Hypertension | Renin-angiotensin system activity |
| Elevated LDL cholesterol | Extra-cellular fluid volume overload |
| Decreased HDL cholesterol | Abnormal calcium and phosphorus metabolism |
| Diabetes mellitus | Anemia |
| Tobacco use | Malnutrition |
| Physical inactivity | Inflammation |
| Menopause | Infection |
| Psychosocial stress | Thrombogenic factors |
| Family history of cardiovascular disease | Oxidative stress |
| | Elevated homocysteine |
| | Uremic toxins |

**รูปที่ 3** เปรียบเทียบสัดส่วนการเกิด coronary artery calcification ในผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดจากเบาหวาน²⁵

ผู้ป่วยไตเรื้อรังจึงพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นตาม

2. **ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง (nontraditional risk factors)** เชื่อว่าเกิดจาก uremic toxin และผลแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคไตเรื้อรัง โดยปัจจัยกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น เมื่อการทำงานของไตลดลงหรือโรคดำเนินเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ปัจจัยในกลุ่มนี้ได้แก่

2.1 **ภาวะโลหิตจาง** พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่า GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที ต่อ 1.73 ตารางเมตร¹⁴ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน¹⁵ เมื่อไตทำงานลดลงจะสร้างฮอร์โมน erythropoietin ที่ใช้ในขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงตาม จากหลายการศึกษาพบว่า ภาวะโลหิตจางเป็นสาเหตุหลักของการเกิด LVH และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยเฉพาะเมื่อระดับ hemoglobin น้อยกว่า 9 กรัม/ดล.^{16,17}

2.2 **ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (microalbuminuria and proteinuria)** พบว่าระดับ microalbuminuria เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งที่เกิดจากเบาหวาน และไม่ได้เกิดจากเบาหวาน¹⁸ ภาวะ microalbuminuria พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ endothelial dysfunction¹⁹, ภาวะ metabolic syndrome²⁰ และภาวะ inflammation ในร่างกายจากการตรวจพบระดับ C-reactive protein (CRP) และ fibrinogen เพิ่มขึ้น²¹ ซึ่งเป็นปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อการเกิดพยาธิสภาพในหลอดเลือด และเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา

2.3 **ภาวะความผิดปกติของเกลือแร่แคลเซียม ฟอสฟอรัส และภาวะ hyperparathyroidism** เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโต โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันทั้งจาก atherosclerosis และ coronary artery calcification²² และอัตราการเสียชีวิตของในผู้ป่วยไตเรื้อรัง²³

พยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีความแตกต่างจากหลอดเลือดหัวใจตีบตันในผู้ป่วยทั่วไป คือ พบการเกิด degenerative change ในชั้น media ของ coronary arteries และมีการสะสมของ calcification และ proteoglycan เกิดขึ้น เรียกว่า coronary artery calcification โดยภาวะนี้จะทำให้หลอดเลือดแข็งตัว ส่งผลให้ระดับความดันโลหิต systolic เพิ่มขึ้น ความดันโลหิต diastolic ลดลง pulse pres-

sure เพิ่มขึ้น ปริมาณเลือดเลี้ยงหัวใจลดลง และสุดท้ายเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จากหลายการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิด coronary artery calcification ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{24,25} คือ ผู้ป่วยสูงอายุ โรคเบาหวาน ระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูง ระดับแคลเซียมในเลือดสูง การเพิ่มขึ้นของ proteinuria และการทำงานของไตลดลง แสดงดังรูปที่ 3

2.4 **ภาวะ inflammation และ oxidative stress** จากพยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจตีบตันเกิดจากการหนาตัวของผนังชั้น endothelium ร่วมกับการสะสมของชั้นไขมัน (fatty streak) เซลล์ macrophage, mast cell, T lymphocyte และมีการกระตุ้น inflammatory cytokines, chemokines, proteases และ oxygen radical เกิดขบวนการอักเสบภายในโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ดังนั้นเชื่อว่าภาวะ inflammation และ oxidative stress มีผลต่อการเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังเกิดเป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า malnutrition-inflammation-atherosclerosis (MIA syndrome) พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังส่วนใหญ่เกิดภาวะ oxidative stress จะมีระดับของ oxygen free radical เพิ่มขึ้น ซึ่งตรวจวัดได้จากระดับ F2-isoprostanes และภาวะ inflammation จะมีระดับ CRP เพิ่มขึ้น ปัจจัยเหล่านี้มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจและเพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้นตามมา²⁶

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น โรคไตเรื้อรังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นปัจจุบันทั้งสมาคมโรคหัวใจและโรคไตของสหรัฐอเมริกาจัดว่า โรคไตเรื้อรังเป็น Coronary heart disease (CHD) risk equivalent โดยเฉพาะผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล. ต่อ นาที/ 1.73 ตารางเมตร หรือมีระดับ proteinuria มากกว่า 1 กรัมต่อวัน นอกจากนั้นความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตันสูงตาม เช่น ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน การสูบบุหรี่ สูงอายุ เบาหวาน เป็นต้น

แนวทางการรักษาการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังมีจำนวนจำกัด ร้อยละ 75 ของการศึกษาโรคหัวใจและหลอดเลือดจะไม่รวมผู้ป่วยไตเรื้อรังเข้าในการศึกษา ดังนั้นการรักษา และป้องกันโรคหัวใจและ

หลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังส่วนใหญ่อ้างอิงตามจากการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั่วไป ได้แก่

1. การหยุดสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน โรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน โรคไตเรื้อรัง และการเสียชีวิต ข้อมูลการศึกษาพบชัดเจนว่า การหยุดสูบบุหรี่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน²⁷ และสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้²⁸

2. การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหัวใจวายในผู้ป่วยไตเรื้อรัง²⁹ การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานสามารถลดเพียงอัตราการเกิด microvascular complications ได้แก่ โรคไตจากเบาหวาน โรคตาจากเบาหวาน³⁰ ข้อมูลในปัจจุบันพบเพียงยาในกลุ่ม metformin สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็น macrovascular complications ของโรคเบาหวาน³¹ แต่ยา metformin มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 มก./ดล. ในผู้ชาย และมากกว่า 1.4 มก./ดล. ในผู้หญิง

3. ยา Aspirin

ยา Aspirin สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน แต่อย่างไรก็ตามขาดข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรัง หากพิจารณาว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังมีอัตราเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือจัดว่าเป็น CHD risk equivalent ผู้ป่วยไตเรื้อรังทุกรายควรรับประทานยา aspirin เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่การใช้ยา aspirin มีข้อจำกัดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง เนื่องจากผู้ป่วยไตเรื้อรังเกิดภาวะเลือดทำงานผิดปกติ มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออกง่าย ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยา aspirin โดยจากการศึกษานำร่อง ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง 448 ราย พบว่า aspirin ขนาด 100 มก./วัน เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่ายแบบไม่รุนแรงถึง 3 เท่า³² ดังนั้นการเลือกให้ยา aspirin ในผู้ป่วยไตเรื้อรังแต่ละรายควรพิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเกิดภาวะเลือดออกง่ายตามความเหมาะสม

4. การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

ข้อมูลการศึกษาขาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins ต่อการ

เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีจำนวนจำกัด ดังนั้นจึงมีการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยไตเรื้อรังจำนวน 23,266 ราย พบว่ายา statins สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 21 (risk reduction 0.81, 95% CI 0.73-0.90)³³ และจากข้อมูลข้างต้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังจัดว่าเป็น CHD risk equivalent ปัจจุบันจึงแนะนำให้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยากกลุ่ม statins ให้มีระดับ LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มล./ดล.

5. การรักษาความดันโลหิตสูง

ข้อมูลการศึกษาด้วยการรักษาความดันโลหิตสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีจำนวนจำกัด ดังนั้นจึงอ้างอิงจากการวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มย่อยในการศึกษา PROGRESS study ผู้ป่วยจำนวน 6,105 ราย โดยมีผู้ป่วยไตเรื้อรังอยู่ในการศึกษาร้อยละ 29 พบว่า ยา angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 35³⁴ และอ้างอิงจากข้อมูลการรักษาความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไปสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด³⁵ นอกจากนี้ยากกลุ่ม ACE inhibitors³⁶ และ angiotensin II receptor blockers (ARB)^{37,38} สามารถลดระดับของ proteinuria และชะลอการเสื่อมของไต ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ ดังนั้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังแนะนำให้ ควรรักษาความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท และพิจารณาเลือกใช้ยากกลุ่ม ACE inhibitors และ angiotensin II receptor blockers เป็นอันดับแรก เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพึงระวังภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือด ซึ่งเป็นผลข้างเคียงของยา ACE inhibitors และ ARB

ส่วนใหญ่การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไตเรื้อรังใช้ยามากกว่า 3 ชนิด ยากลุ่ม beta-blockers เป็นยาอีกกลุ่มที่ควรพิจารณาเลือกใช้ เนื่องจากสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยหลังเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดได้ จากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังพบว่ายากลุ่ม beta-blockers สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลวได้เช่นกัน³⁹ อย่างไรก็ตามต้องพึงระวังผลข้างเคียงจากภาวะโปแตสเซียมสูงในเลือดของยา beta-blocker เนื่องจากยาออกฤทธิ์ลดการทำงานของระบบ sympathetic nervous system ทำให้การสร้าง renin ลดลง มีผลลดการขับโปแตสเซียมทาง

ไต และยายังมีผลลดการทำงานของ sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) activity ที่ผนังเซลล์ทำให้โปแตสเซียมเข้าเซลล์ไม่ได้

พิจารณาการจัดปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังอื่นๆ ดังกล่าวข้างต้น เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถสรุปเป็นข้อๆ ได้ดังต่อไปนี้

1. การรักษาภาวะโลหิตจาง

การรักษาภาวะโลหิตจาง ช่วยให้คุณภาพชีวิต และอาการทางโรคหัวใจวายของผู้ป่วยไตเรื้อรังดีขึ้น นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่า การรักษาภาวะโลหิตจางช่วยลดการหนาตัวระยะแรกของผนังหัวใจ (mild LVH) ปัจจุบันแนะนำให้รักษาภาวะโลหิตจางให้ระดับ hemoglobin ระหว่าง 11-12 กรัมต่อดล.⁴⁰ เนื่องจากการรักษาให้ระดับ hemoglobin เท่ากับคนปกติ หรือมากกว่า 13.0 กรัมต่อดล. มีแนวโน้มการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และการเกิดเส้นเลือดสำหรับพอกเลือดตีบตัน (vascular access thrombosis)⁴¹ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการโรคหัวใจวายรุนแรงเป็นส่วนใหญ่จึงอาจทำให้พบอัตราการเสียชีวิตสูง ขณะที่การศึกษานี้ไม่พบว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเช่นนั้น^{42,43} ดังนั้นการรักษาภาวะโลหิตจางด้วยฮอร์โมน erythropoietin ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง นอกจากจะพิจารณาตามระดับ hemoglobin ระหว่าง 11-12 กรัมต่อเดซิลิตรแล้ว ควรพิจารณาปรับการรักษาตามลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ

2. ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (microalbuminuria and proteinuria)

ยากลุ่ม ACE inhibitors และ ARB สามารถชะลอการเสื่อมของไต ร่วมกับการลดอัตราการเกิด microalbuminuria และลดระดับของ proteinuria ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้^{44,45} ดังนั้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ตรวจพบ proteinuria มากกว่า 1 กรัม/วัน ควรพิจารณาเลือกใช้ยากลุ่มนี้ แม้ว่าระดับความดันโลหิตจะเป็นปกติก็ตาม

3. การควบคุมระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด

แม้ว่ายังไม่มีการศึกษายืนยันว่าการควบคุมระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดจะลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง แต่ระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสสูงในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นตามคำแนะนำของ KDOQI Clinical Practice

Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease⁴⁶ ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ควรมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดระหว่าง 2.7-4.6 มล./ดล. และผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 5 ควรมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดระหว่าง 3.5-5.5 มล./ดล. ร่วมกับควบคุมผลคูณของแคลเซียมกับฟอสฟอรัสในเลือด (calcium phosphate product) น้อยกว่า 55 มล.²ต่อดล.² โดยการจำกัดอาหารที่มีฟอสฟอรัสสูงหรือควรรับประทานปริมาณฟอสฟอรัสน้อยกว่า 800 มก.ต่อวัน ร่วมกับการรับประทานยาจับฟอสฟอรัสในอาหาร (phosphate binders) ได้แก่ calcium carbonate, calcium acetate, sevelamer, lanthanum, aluminum hydroxide ในกรณีที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงควรรับประทานยาที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบชั่วคราว และปรับเปลี่ยนเป็นยากลุ่มอื่นแทน เช่น sevelamer ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่าลดการเกิด coronary artery calcification ได้เมื่อเทียบกับการรับประทานยาแคลเซียมเพื่อจับฟอสฟอรัสในอาหาร⁴⁷

4. การรักษาภาวะ inflammation และ oxidative stress

การรักษาภาวะ inflammation และ oxidative stress ด้วยยาในปัจจุบันยังไม่มีความสนับสนุนว่าได้ประโยชน์มากพอ แม้จะมีบางรายงานการศึกษาการใช้ วิตามินอี ซึ่งเป็น antioxidant สามารถช่วยให้อาการทางโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยดีขึ้น⁴⁸

สรุป

จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังพบมีความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป และมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ด้วยข้อมูลการศึกษาการรักษา และป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีจำนวนจำกัด ดังนั้นการรักษาส่วนใหญ่จึงแนะนำให้รักษาตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ 1) ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การควบคุมน้ำหนัก การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน การใช้ยา aspirin การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยา statins การรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่ม ACE inhibitors, ARB และ beta-blockers 2) ปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การรักษาภาวะโลหิตจาง การลดปริมาณไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ และการ

ควบคุมระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด ส่วนบทบาทของการควบคุมภาวะ inflammation และ oxidative stress ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญ แต่ขาดข้อมูลการศึกษาที่มากพอสรุปแนวทางการรักษาได้ คงต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Satirapoj B, Supasynhdh O, Kanjanakul I, Phulsuksombuti D, tainam D, Choovichian P. The Relationship between Serum Uric Acid levels with Chronic Kidney Disease in a Southeast Asian Population. in press, 2008.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56(6):2214-9.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47(1):186-92.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5): 1307-15.
- Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5 Suppl): I80-93.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: a possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997;28(3):557-63.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
- Patel UD, Young EW, Ojo AO, Hayward RA. CKD progression and mortality among older patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005;46(3):406-14.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7): 1606-15.
- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2): 504-10.
- El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005;67(4):1483-8.
- Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5):845-55.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1): 121-32.
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106(14):1777-82.
- Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 80(2):164-9.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167-74.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000;58(4):1703-10.
- Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44(6):1024-30.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):607-17.

24. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701.
25. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004;66(5):2022-31.
26. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(2):766-72.
27. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160(7):939-44.
28. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):687-94.
29. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1398-407.
30. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000;342(6):381-9.
31. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22(3):215-24.
32. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):473-84.
33. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336(7645):645-51.
34. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(10):2766-72.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
36. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118(8):577-81.
37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
39. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109(8):1004-9.
40. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):471-530.
41. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9):584-90.
42. Furland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):353-61.
43. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(2):335-42.
44. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138(7):542-9.
45. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
46. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
47. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
48. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356(9237):1213-8.