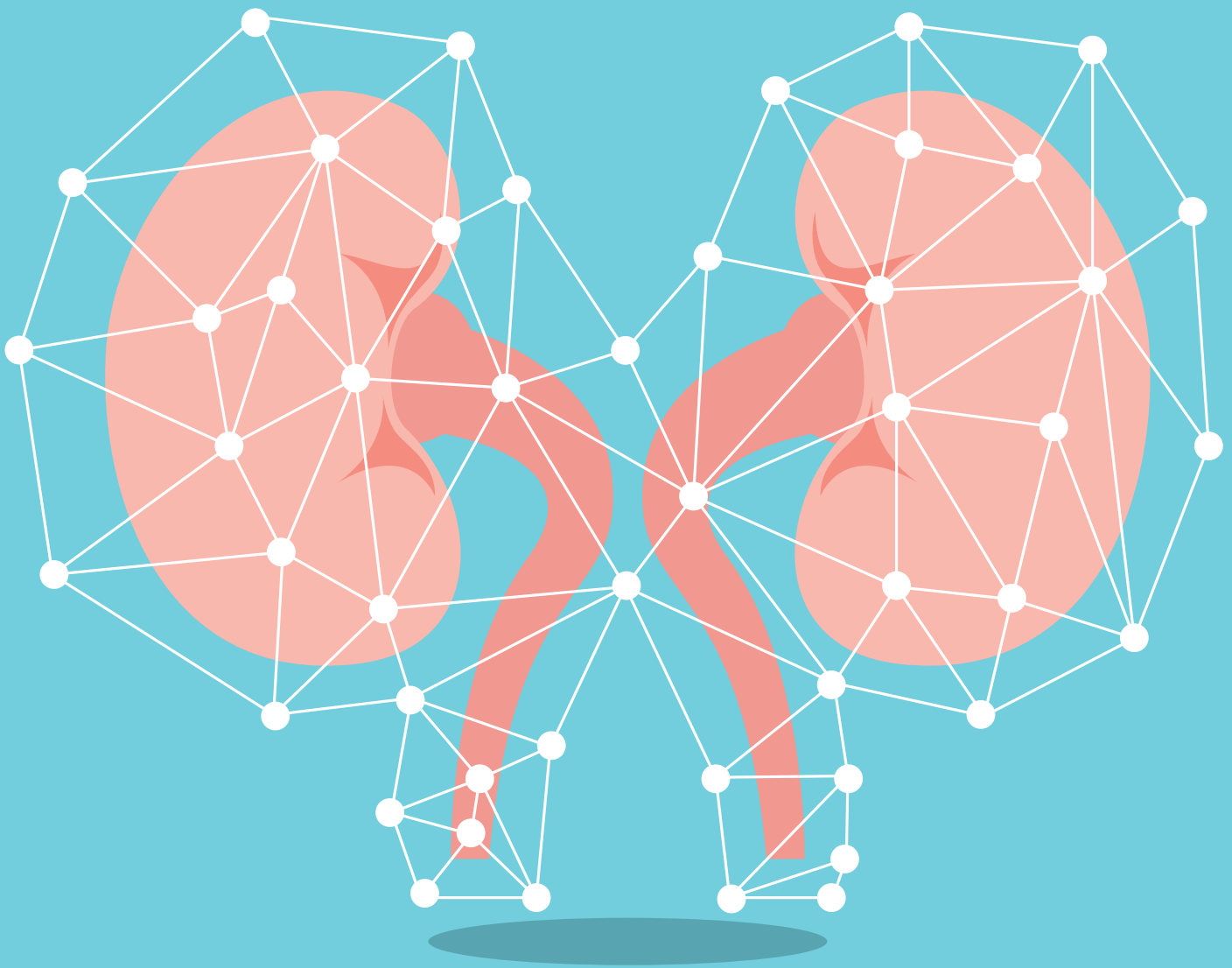


Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 23 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2560



www.nephrothai.org

ISBN : 0859-239X

Simplify Anemia Management



NESP[®]
Darbepoetin alfa

Abbreviated Prescribing Information NESP[®] (Darbepoetin alfa) prefill syringes 20, 30, 40 mcg. Nesp[®], Novel Erythropoiesis Stimulating Protein, **Indication:** Nesp[®] (Darbepoetin alfa) is indicated for the treatment of anaemia associated with chronic renal failure and cancer patients. **Dosage and administration:** The recommended dose for chronic renal failure patients, The initial Nesp[®] dosage by SC or IV administration is 0.45µg/kg body weight, as a single injection once weekly. For patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy, the recommended initial dose is 500µg or 6.75µg/kg body weight given once every 3 weeks as a single SC injection. Alternatively, once-weekly SC dosing can be given at 2.25µg/kg body weight. If the response is not satisfactory in terms of reducing red blood cell transfusion requirements, the dose should be doubled to 4.5µg/kg given once weekly. **Contraindication:** uncontrolled hypertension, known sensitivity to products derived from mammalian cells, and known hypersensitivity to darbepoetin alfa or any of the excipients found in Nesp[®]. **Precautions/warning:** iron status should be evaluated for all patients before and during treatment, supplemental iron therapy is recommended for all CRF patients whose serum ferritin is below 100µg/L or serum transferrin saturation is below 20%. **Interactions with Other Drugs:** No evidence of drug interactions with darbepoetin alfa was observed during the course of clinical studies. **Adverse Events:** In CRF Patients reported in ± 5% of patients treated with darbepoetin alfa is hypertension, In Cancer Patients common adverse events is fatigue. **Storage:** at 2°C to 8°C (Refrigerate. Do not freeze). Protect from light. Do not shake.

Further information, please contact

KYOWA KIRIN

Kyowa Hakko Kirin(Thailand) Co.,Ltd

323 United center Building, 20th fl., Room 2003B Silom Road
Silom, Bangrak, Bangkok 10500



หมายเหตุ เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แพทย์ควรติดตามผลการรักษา
โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา
ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ชพ. 81/2555

PLN_3_71211



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 23 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2560



บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

พ.ท.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

พ.อ.คงกระพัน ศรีสุวรรณ

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรมแพทย์ทหารบก

นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ

นพ.กัธร ลิลามะลิ

โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์

นพ.อเนก อยู่สบาย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ผศ.นพ.ชจรศักดิ์ นพคุณ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ศ.พญ.สุทธกษม โฆษิตเสธราช

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พญ.มนทิรา อัครธรรม

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.กิตติ์วี ฤกษ์ภูมิธนาภาคย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

น.ต.หญิง ปิยะวดี หอมไกรลาศ

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า

ศ.นพ.วิจิตร บุญพรคนาวิก

ศ.นพ.วิศิษฐ์ สิตปรีชา

ศ.นพ.สุชาติ อินทรประสิทธิ์

ศ.คลินิก นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

พล.ต.หญิง อุณา ลูวีระ

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์

ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

ศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

พ.อ.อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

น.ท.พงศธร คชเสนี

รศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฏร์

นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัยถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900 E-mail: kidney@loxinfo.co.th **ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด **จัดพิมพ์** บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด 115 ซ.วัดอัมพวัน ถ.พหลโยธิน แขวงถนนนครไชยศรี เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10300 โทรศัพท์ 0 2669 3131-4, 0 2669 2447-8 **กำหนดออก** รายสามเดือน **อัตราค่าบำรุง** ประเภทบุคคล 300 บาทต่อปี ประเภทสถาบัน 600 บาทต่อปี บอกรับเป็นสมาชิกได้ที่ คุณอุษณีย์ แจ่มกระจ่าง สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ส่งจ่ายเช็คในนามของ "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สำหรับรูปเล่มและภาพที่เป็นลิขสิทธิ์ของ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด จะต้องได้รับอนุญาตจากบริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด ร่วมด้วย

Content

3 บรรณาธิการแปล

4 Review Article

4 บทบาทของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลัน

กรชนก วารีแสงทิพย์, ศันสน์พรรณ ศรีทองกุล

14 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

กิตติศักดิ์ ธีรวิวัฒน์โรจน์, พงศธร คชเสนี

24 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

อมล สิงห์สกุล, บัญชา สติระพจน์

32 กระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อในการปลูกถ่ายไต

สุวศิน อุดมกาญจนนันท์, ณัฐวุฒิ ไชยน้ำชัย

40 Original Article

40 ผลของการใช้ hemoadsorption ต่อการจัดของ cytokine และอัตราการรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

รณกฤต ลิ้มวราภัส, อนันต์ เชื้อสุวรรณ, พงศธร คชเสนี

59 เปรียบเทียบผลของการใช้ sodium citrate กับ heparin หล่อสาย hemodialysis catheter ต่อการเกิดลิ่มเลือด และอัตราการดึงเลือดออกมาฟอกที่เหมาะสม

จิตรดา ทองดี, บุญรักษา เหล่านภาพร, วชิรา วณิกสัมพันธ์, นันทนา ชบิลเลส

65 Interview

65 อาจารย์ นายแพทย์ ชัยยศ วรัญญวงศ์

69 บทคัดย่อ งานวิจัยนำเสนอในการประชุมประจำปี 2560 สมาคมโรคไต

76 แนะนำหน่วยไตเทียม

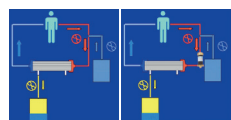
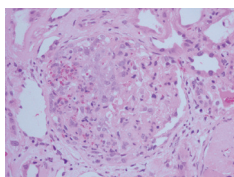
76 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพะเยาราม

77 หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพนัสนิคม

78 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

78 งานประชุม Nephrology Review for Internists 2017

80 งานประชุม Nephrology Meeting “The Kidney in Systemic Diseases”



บรรณาธิการ



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี 2560 เนื้อหาในเล่มประกอบด้วยการทบทวนข้อมูลทางวิชาการที่น่าสนใจ ได้แก่ เรื่อง บทบาทของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งในประเทศไทยยังคงเป็นวิธีการรักษาที่ดีและมีประสิทธิภาพอีกวิธีหนึ่ง นอกเหนือไปจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เรื่องนี้ก็เป็นเรื่องที่สำคัญเนื่องจากภาวะเลือดจางพบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และหลายรายต้องการการรักษาโดยการให้ธาตุเหล็ก, ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยเอชไอวี ผู้เขียนได้สรุปเนื้อหาเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะดังกล่าว พยาธิสภาพของไต อาการทางคลินิก และแนวทางการรักษา และเรื่องกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อในการปลูกถ่ายไต เพื่อลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเนื้อเยื่อหรือการสลายไต ในผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาค

ในส่วนของนิพนธ์ต้นฉบับมีการศึกษาที่น่าสนใจสองเรื่องคือ ผลของการใช้ hemoadsorption ต่อการจัดของ cytokine และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และเรื่องเปรียบเทียบผลของการใช้ sodium citrate กับ heparin หล่อสาย hemodialysis catheter ต่อการเกิดลิ้มเลือด และอัตราการติดเชื้อดอออกมาฟอกที่เหมาะสม ทั้งสองเรื่องมีข้อมูลที่น่าสนใจ สามารถนำมาประยุกต์ใช้ให้เป็นประโยชน์ได้

บทสัมภาษณ์ในฉบับนี้เป็นการสัมภาษณ์ อาจารย์ นายแพทย์ ชัยยศ วรัญญวงศ์ อาจารย์แพทย์ที่บุกเบิกงานทางด้านการดูแลผู้ป่วยโรคไตของจังหวัดชลบุรี อาจารย์ได้ให้แนวปฏิบัติในการเป็นแพทย์ที่ดี รวมทั้งฝากข้อคิดให้กับแพทย์รุ่นหลังโดยเฉพาะแพทย์ที่รับราชการ

ในส่วนท้ายเล่มได้รวบรวมบทความที่น่าสนใจในการประชุมประจำปี 2560 ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และยังคงมีคอลัมน์แนะนำหน่วยไตเทียม รวมทั้งมีภาพกิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยมาฝากเช่นเคย ขอเชิญชมได้ในเล่มค่ะ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์
บรรณาธิการ

Review Article

บทบาทของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลัน

กรชนก วาริแสงทิพย์, ทัศนพรรณ ศรีทองกุล

สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่ซับซ้อนและส่งผลกระทบรวมถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ปัจจุบันการล้างไตทางช่องท้องได้มีการพัฒนาวิธีการ ส่วนประกอบของน้ำยาล้างไตในช่องท้องและสายล้างไตทางช่องท้อง ส่งผลให้การล้างไตทางช่องท้องมีประสิทธิภาพดีขึ้นทัดเทียมกับการฟอกเลือด โดยการล้างไตทางช่องท้องมีข้อดีเหนือกว่าการฟอกเลือด ได้แก่ เทคนิคการทำที่ง่ายไม่ซับซ้อน ใช้อุปกรณ์น้อยกว่า ราคาถูก มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิด disequilibrium syndrome มีผลน้อยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดจึงนำมาใช้ควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายในผู้ป่วยโรคหัวใจได้ แต่การล้างไตทางช่องท้องก็มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีการผ่าตัดหรือติดเชื้อในช่องท้อง ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercatabolic และมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการฟอกเลือดในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือด สูงมาก หรือผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินในปอดมาก ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการบำบัดทดแทนไตทั้งสองวิธีนี้ไม่ต่างกันโดยเฉพาะในเรื่องของอัตราการเสียชีวิตและผลข้างเคียงต่างๆ มีการใช้ bicarbonate-buffered solution ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกับการใช้ lactate-buffered solution แต่ค่าใช้จ่ายเป็นกรดได้เร็วกว่า วิธีการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันที่พบว่ามีประสิทธิภาพดีคือ High-Volume Peritoneal Dialysis และ Continuous-Flow Peritoneal Dialysis โดย ISPD guideline ได้แนะนำเป้าหมายของ weekly Kt/V urea ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 แต่ในภาวะที่มีทรัพยากรจำกัด เป้าหมายของ weekly Kt/V urea มากกว่า 2.1 ก็ยอมรับได้ สามารถเพิ่มอัตราการดิ่งน้ำได้โดยการเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหรือลดระยะเวลาการล้างไตให้สั้นลง การล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันจำเป็นต้องใช้ปริมาณน้ำยาต่อวันในปริมาณมากทำให้เกิดผลข้างเคียงด้านเมตาบอลิก เช่น ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำซึ่งแก้ไขโดยใส่โพแทสเซียมในน้ำยาล้างไต การสูญเสียโปรตีนทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้องซึ่งแก้ไขโดยการคำนวณการให้สารอาหารโปรตีนให้เหมาะสม ปัญหาน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งการคำนวณปริมาณสารอาหารที่จะให้แก่ผู้ป่วยควรคิดปริมาณแคลอรีจากน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตด้วย และควรมีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะเพื่อให้การรักษา อย่างไรก็ตามการล้างไตทางช่องท้องก็เป็นทางเลือกที่ดีในการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน

คำสำคัญ : การล้างไตทางช่องท้อง, ไตวายเฉียบพลัน

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่ซับซ้อนซึ่งมีนิยามถึงการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็วอันส่งผลให้เกิดการคั่งของของเสียและความผิดปกติเกี่ยวกับดุลน้ำ เกลือแร่ รวมถึงภาวะกรดเบสในร่างกาย¹ จากอุบัติการณ์ทั่วโลกพบว่าผู้ป่วยมากกว่าสิบล้านคนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.7–6.9 เท่า² จากข้อมูลของ Oby25 initiative พบว่ามีผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณร้อยละ 30 มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต แต่มีเพียงร้อยละ 79 ของผู้ป่วยเหล่านี้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยมีสาเหตุมาจากการขาดแคลนทรัพยากรและค่าใช้จ่ายที่สูงร้อยละ 46³

ปัจจุบันการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันก็ยังไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากมีวิวัฒนาการใหม่ของการบำบัดทดแทนไต เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยใช้วิธี hemofiltration หรือ hemodiafiltration แต่ในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดดังเช่น

ประเทศไทยการล้างไตทางช่องท้องก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่เหมาะสมให้ใช้ได้แก่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ความเหมาะสมของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลัน

การล้างไตทางช่องท้องมีข้อดีเหนือกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็นเทคนิคการทำที่ง่ายไม่ซับซ้อน ใช้อุปกรณ์น้อยกว่า รวมถึงราคาที่ถูกลง มีปัญหาในการแทงสายเพื่อฟอกเลือดหรือผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกหยุดยาก⁴ มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิด Disequilibrium syndrome รวมถึงยังมีผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย⁵ การล้างไตทางช่องท้องไม่มีการสัมผัสโดยตรงของเลือดกับสิ่งแปลกปลอมเช่นใน extra-corporeal circuit จึงส่งผลให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบน้อยกว่า ซึ่งปัจจัยดังกล่าวอาจส่งผลให้มีการฟื้นของไตดีกว่าการฟอกเลือด⁶ นอกจากนี้พบว่าผนังหน้าท้องมีพื้นที่ขนาดใหญ่พอในการ

ซ้จัด cytokine ที่เป็นพิษในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งจากการศึกษาการใช้ high cut-off membrane ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบ hemodiafiltration นั้นพบว่าสามารถช่วยลด cytokine และมีผลลดการใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตได้⁴

นอกจากข้อบ่งชี้ทั่วไปของการบำบัดทดแทนไต การล้างไตทางช่องท้องสามารถควบคุมอุณหภูมิในร่างกายเมื่อผิดปกติ (hypothermia หรือ hyperthermia) และยังสามารถใช้ในการรักษาโรคตับอ่อนอักเสบชนิด necro-hemorrhagic pancreatitis ด้วยการล้างช่องท้อง (peritoneal lavage) อีกด้วย⁶

ในปัจจุบันการศึกษาของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นยังมีค่อนข้างจำกัดและส่วนมากเป็นการศึกษาชนิดที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จากการศึกษานี้ของ Indraprasit และคณะ⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมาลาเรียจาก *Plasmodium falciparum* ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันในประเทศไทยจำนวน 10 คน พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตเพียงหนึ่งคนเท่านั้น การศึกษาของ Thongboonkerd และคณะ⁸ ศึกษาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 20 คนในประเทศไทย พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 15 การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของ Watcharotone และคณะ⁹ ศึกษาผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันในประเทศไทยจำนวน 145 คนเปรียบเทียบระหว่างการล้างไตทางช่องท้องกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบ intermittent hemodialysis พบว่าอัตราการเสียชีวิตโดยรวมของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

การศึกษารูปแบบและมิกซ์กลุ่มควบคุมมีเพียง 4 การศึกษา คือ การศึกษาของ Phu และคณะ¹⁰ เปรียบเทียบการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมชนิด CVVHDF กับการล้างไตทางช่องท้อง โดยใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 2 ลิตรต่อรอบ ค้างท้อง 30 นาที การศึกษานี้ต้องหยุดก่อนสิ้นสุดการศึกษาเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากเทคนิคการล้างไตทางช่องท้องร่วมด้วย โดยในการศึกษานี้ใช้น้ำยาล้างไตที่ผลิตเองร่วมกับวิธี open drainage system ซึ่งอาจส่งผลในด้านความปลอดภัย

การศึกษาในประเทศบราซิลโดย Gabriel และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องแบบ high volume peritoneal dialysis (HVPD) เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบ daily hemodialysis (DHD) ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุจาก acute tubular necrosis จำนวน 120 คน พบว่ากลุ่ม HVPD นั้นมีการควบคุมในเรื่องของเมตาบอลิกและภาวะกรดเบส การกำจัดน้ำรวมทั้งอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกับกลุ่ม DHD แต่พบว่าการศึกษานี้พบว่าการฟื้นของการทำงานของไตที่เร็วกว่า ข้อดีของการศึกษานี้คือได้คัดผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายสูงและผู้ป่วยที่น่าจะมีภาวะ hypercatabolism ออกไป

การศึกษาของ George และคณะ¹¹เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องกับการฟอกเลือดชนิด CVVHDF ในแต่ละกลุ่มมีผู้ป่วย 25 คน พบว่าผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่อัตราการเสียชีวิตนั้นสูงมากในทั้งสองกลุ่ม

จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบล่าสุด¹² ได้รวบรวม 24 การศึกษา โดยแบ่งเป็น 13 การศึกษาที่รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับ

การรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 597 คน มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 39.3 การศึกษาชนิด cohort จำนวน 7 การศึกษาร่วมกับการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 4 การศึกษาที่เปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องและการฟอกเลือดโดยมีผู้ป่วย 392 คนที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 58 และผู้ป่วย 567 คนที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 56.1 (odds ratio, 0.96; 95%CI, 0.53–1.71) นอกจากนี้ในการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั้ง 4 การศึกษาก็ไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิตระหว่างทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม ระเบียบวิธีวิจัยของการศึกษาเหล่านี้มีคุณภาพที่ไม่ดี และการศึกษาทั้งสี่การศึกษานี้ก็มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาเกี่ยวกับการล้างไตทางช่องท้องส่วนมากทำในอดีตที่วิวัฒนาการต่าง ๆ อาจไม่ได้ดีเท่ากับปัจจุบันจึงอาจทำให้เห็นข้อดีของการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ไม่ชัดเจนนัก จากการศึกษาของ Ponce และคณะ¹³ ซึ่งเป็นการศึกษาชนิดการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าที่ใหญ่ที่สุดทำในประเทศบราซิล ศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 301 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามระยะเวลาคือตั้งแต่ปีพ.ศ. 2547 – 2551 และตั้งแต่ปีพ.ศ. 2551 – 2557 ผลพบว่า technique failure ซึ่งประกอบด้วย mechanical complication และการติดเชื้อผนังช่องท้องในช่วงปีพ.ศ. 2551 – 2557 น้อยกว่าช่วงปีพ.ศ. 2547 – 2551 ชัดเจน โดยพบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงปีพ.ศ. 2551 – 2557 น้อยกว่าช่วงปีพ.ศ. 2547 – 2551 ชัดเจน (RR reduction 0.87 (95%CI 0.79–0.98))

อย่างไรก็ตาม การล้างไตทางช่องท้องก็มีข้อจำกัดในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ ทำให้มีเลือดมาที่ผนังหน้าท้องน้อยลง ส่งผลให้การขจัดน้ำและของเสียผ่านทางผนังหน้าท้องมีประสิทธิภาพไม่พอเพียง โดยเฉพาะในภาวะ hypercatabolic state นอกจากนั้นการล้างไตทางช่องท้องไม่สามารถคาดการณ์ปริมาณสารน้ำที่จะดึงออกมาทำให้อาจมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินในปอดมาก ข้อจำกัดอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการผ่าตัดช่องท้อง ผู้ป่วยที่มีไส้เลื่อน มีผนังช่องท้องมาก และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อผนังช่องท้อง⁵

สำหรับผลกระทบเรื่องทำงานของกระบังลมที่ผิดปกติซึ่งอาจส่งผลให้ functional residual capacity ลดลง จากการรักษาของ Gokbel และคณะได้แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมี pulmonary expiratory reserve volume และ functional residual capacity ที่ลดลงแต่มี inspiration capacity เพิ่มขึ้นเมื่อมีน้ำในท้องเปรียบเทียบกับช่วงเวลาที่ต้องแห้ง¹⁴ ในขณะที่การศึกษาของ Marmanillo และคณะพบว่าไม่มีความแตกต่างของผลการตรวจสมรรถภาพปอดในช่วงเวลาที่น้ำอยู่ในท้องและเวลาท้องแห้ง¹⁵ เพราะฉะนั้นจึงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการทำงานของปอดและการล้างไตทางช่องท้อง

เทคนิคการวางสายเพื่อล้างไตทางช่องท้อง

ในอดีตสายที่ใช้เพื่อล้างไตทางช่องท้องนั้นเป็นชนิด rigid catheter โดยการวางสายในช่องท้องใช้วิธีที่มีการใช้ trocar ช่วย แม้วิธีนี้จะสามารถทำได้ง่าย แต่ก็มีข้อด้อยคือประสิทธิภาพการล้างไตด้วยสายชนิดนี้จะต่ำกว่า และจากลักษณะของสายชนิดนี้อาจทำให้เกิดการบาดเจ็บต่ออวัยวะในช่องท้องได้ และอาจทำให้เกิดการรั่วของน้ำยาล้างไตได้มากกว่า⁴

ปัจจุบันมีวิธีการวางสายแบบใหม่ด้วย Tenckhoff flexible catheter⁹ ในผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดหน้าท้องนั้นแนะนำให้วางสายโดยใช้วิธี laparoscopic หรือ open surgery แต่ในผู้ป่วยที่ไม่เคยผ่าตัดหน้าท้องมาก่อน การวางสายข้างเดียวด้วยวิธี modified Seldinger approach ก็เป็นที่นิยมมากกว่า สายล้างไตทางช่องท้องชนิดนี้มีข้อดีเหนือกว่าสายชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีเส้นผ่านศูนย์กลางที่ใหญ่และมีรูด้านข้างปริมาณมากจึงลดความเสี่ยงของการอุดตันได้ ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการล้างไตทางช่องท้องดีกว่า นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงของการรั่วของน้ำยาล้างไตและมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อช่องท้องน้อยกว่าสุดท้ายถ้าการทำงานของไตไม่ดีขึ้นและต้องการการบำบัดทดแทนไตระยะยาวก็สามารถใช้สายล้างไตนี้ได้เลย⁴

กระบวนการวางสายล้างไตทางช่องท้องควรทำแบบปลอดเชื้อ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนทำหัตถการ โดยอาจเลือกใช้ cefuroxime, gentamycin, vancomycin หรือ cefazolin¹⁶ เนื่องจากมีการศึกษาในการวางสายล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อช่องท้องได้ นอกจากนี้เทคนิคการล้างไตทางช่องท้องควรใช้แบบที่เป็นระบบปิดและมีข้อต่อตัว Y เพื่อลดอัตราการติดเชื้อ⁴

วิธีการล้างไตทางช่องท้อง

วิธีการล้างไตทางช่องท้องที่สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมี 5 วิธี ได้แก่

1. Intermittent Peritoneal Dialysis

วิธีนี้เป็นวิธีที่ใช้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนน้ำยาล้างไตทางช่องท้องครั้งละ 2 ลิตร ทุก 30–60 นาที ในวิธีนี้การชัดสารโมเลกุลเล็ก (weekly small-solute clearance) อาจไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercatabolic และผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต

2. Continuous Equilibration Peritoneal Dialysis (CEPD)

วิธีนี้จะคล้ายกับ continuous ambulatory peritoneal dialysis คือใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1–2 ลิตรใส่ค้างท้องนาน 2–6 ชั่วโมง

3. Tidal Peritoneal Dialysis (TPD)

ในวิธีนี้จะมีการใส่น้ำยาล้างไตทางช่องท้องปริมาณมากคือ 2–3 ลิตรในครั้งแรก หลังจากนั้นจะปล่อยออกเพียงส่วนหนึ่งแล้วใส่น้ำยาล้างไตทางช่องท้องใหม่แทนในปริมาณเท่ากับที่ปล่อยออกมา วิธีนี้จะต้องทำโดยใช้ cycler⁵ เป้าหมายของการล้างไตทางช่องท้องวิธีนี้เพื่อลดระยะเวลาการถ่ายน้ำเข้าออกและเพิ่มระยะเวลาที่น้ำยาล้างไตจะสัมผัสกับผนังหน้าท้อง แต่การที่การล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี TPD จะได้อัตราการชัดสารโมเลกุลเล็กที่สูงกว่านั้นจะต้องใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตที่มากกว่า 20 ลิตรต่อครั้งเท่านั้น⁽¹⁾ จากการศึกษา Cochrane review พบเพียงหนึ่งการศึกษาชนิด randomized cross-over study รวบรวมผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 87 คนเปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องแบบ TPD และ CEPD พบว่าวิธี TPD มี creatinine clearance (CrCl) และมี blood urea nitrogen (BUN) clearance สูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี CEPD สามารถขจัด potassium และ phosphates ได้ดีกว่า และมี ultrafiltrate ที่มากกว่า นอกจากนี้

ยังมีค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่า แต่พบว่าวิธี TPD นั้นมีการสูญเสียโปรตีนไปกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมากกว่าวิธี CEPD¹⁷

4. High-Volume Peritoneal Dialysis (HVPD)

เป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อเพิ่มการชัดสารโมเลกุลเล็ก ทำโดยใช้ automated cyclers โดยใช้เวลาทำ 24 ชั่วโมงทุกวัน มีเวลาน้ำยาล้างไต (dwell time) ประมาณ 35–50 นาที และใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องประมาณ 36–44 ลิตรต่อวัน⁵

5. Continuous-Flow Peritoneal Dialysis (CFPD)

หลักการของวิธีนี้คือการมีปริมาณที่คงที่ของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่อยู่ในท้อง และอาศัยการไหลเข้าออกของน้ำยาอย่างรวดเร็วตลอดเวลา โดยวิธีนี้จะต้องมีสายล้างไตทางช่องท้องสองเส้นเป็นทางเข้าและออกของน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ใช้อัตราการไหลของ dialysate flow ได้มากที่สุดคือ 300 มิลลิลิตรต่อนาที วิธีนี้จะทำให้มีความแตกต่างที่มากที่สุดของสารโมเลกุลเล็กระหว่างสองฝั่งของผนังช่องท้องตลอดเวลาซึ่งส่งผลให้การเคลื่อนที่ของสารเร็วขึ้นและทำให้ประสิทธิภาพในการชัดของเสียดีขึ้น พบว่าการชัดสารโมเลกุลเล็กในวิธี CFPD นั้นมากกว่าวิธีการล้างไตทางช่องท้องมาตรฐานถึง 3–8 เท่า⁵ การทำ CFPD ที่มี external regeneration ของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องนั้นยังสามารถลดการสูญเสียโปรตีน แต่วิธีนี้ก็ยังมีข้อด้อยคือต้องใช้ น้ำยาล้างไตทางช่องท้องปริมาณมาก ยังไม่เคยมีการศึกษาการล้างไตทางช่องท้องวิธีนี้ในผู้ใหญ่ และการใช้สายล้างไตทางช่องท้องสองสายก็เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อ¹

น้ำยาล้างไตทางช่องท้อง

น้ำยาล้างไตทางช่องท้องมาตรฐานจะใช้ lactate เป็น buffer solution โดย lactate จะถูกเปลี่ยนเป็น bicarbonate ที่ตับและกล้ามเนื้อโดย pyruvate dehydrogenase enzyme แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมักจะมีปัญหาความดันโลหิตต่ำหรือภาวะไตวายร่วมด้วยทำให้ lactate เปลี่ยนเป็น bicarbonate ได้ลดลงซึ่งอาจส่งผลให้ภาวะเลือดเป็นกรดแย่ลงได้ จาก Cochrane review¹⁸ พบเพียงหนึ่งการศึกษาซึ่งทำในประเทศไทย⁹ เปรียบเทียบการใช้ lactate กับ bicarbonate-buffered solution ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 20 คน พบว่าอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกพบว่ากลุ่มที่ใช้ bicarbonate-buffered solution มีระดับ lactate ในเลือดต่ำกว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับ bicarbonate ในเลือดมากกว่า และระดับ pH ในเลือดที่สูงกว่า ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่มีความช็อกพบว่ากลุ่มที่ใช้ bicarbonate-buffered solution มีระดับ lactate ในเลือดต่ำกว่า แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ bicarbonate หรือระดับ pH ในเลือด จากข้อมูลดังกล่าวจึงสนับสนุนการใช้ bicarbonate-buffered solution มากกว่า lactate-buffered solution ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับมีภาวะช็อก⁴

แนะนำให้ใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องชนิดที่ผลิตมาสำเร็จรูปเป็นทางเลือกแรกเนื่องจากมีมาตรฐานสูงและมีความเสี่ยงต่ำต่อการปนเปื้อนของแบคทีเรียและ endotoxin แต่เนื่องจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องชนิดนี้มีราคาสูงและอาจหาไม่ได้ในทุกที่จึงแนะนำให้สามารถใช้ น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ผลิตเองในโรงพยาบาลโดยแผนกเภสัชกรรมที่มาตรฐาน ส่วนประกอบของน้ำเกลือและน้ำยาล้างไตทางช่องท้องดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2⁴

ตารางที่ 1 ส่วนประกอบของน้ำเกลือที่มีขายในท้องตลาด

ชนิดของน้ำเกลือ	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	lactate	pH	osmole
Hartmann's solution	131	5	2		111		29	7	278
Ringer's lactate	131	5	1.8		112		28	6.5	279
Plasmalyte B	120	4	0	1.5	110	27		7.4	273
0.9%NaCl	154				154				308
0.45%NaCl	77				77			5	154

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีขายในตลาด

ชนิดของน้ำเกลือ	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	lactate	pH	osmole
Hartmann's solution	132		2.5	0.5	95		40	5.5	344
Ringer's lactate	132		2.5	0.25	95		35	5.2	344

การสํารักการด้วยกล้างไตทางช่องท้อง

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้การสํารักการด้วยกล้างไตทางช่องท้องเพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุดนั้นจึงเป็นไปได้ยาก เราทราบว่ากล้างการรักษาระบบไหลเวียนโลหิตสูง ภาวะเลือดเป็นกรด และภาวะน้ำเกินเป็นสิ่งจำเป็น นอกจากนั้นการช้ดสารโมเลกุลเล็ก เช่น ยูเรีย ครีเอตินิน หรือสารโมเลกุลใหญ่ เช่น cytokines soluble receptors นั้นก็มีความจำเป็น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด การช้ดสารโมเลกุลใหญ่ด้วยการล้างไตทางช่องท้องนั้นขึ้นกับระยะเวลาการค้างท้องและการพาของน้ำ (convection) เพราะฉะนั้นจึงจำเป็นต้องปรับการรักษาส่งให้เข้ากับเป้าหมายที่ต้องการ⁴ การใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตที่มากขึ้นก็จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตบ่อยขึ้นทำให้ระยะเวลาการค้างท้องของน้ำยาล้างไตลดลง แม้การช้ดของสารโมเลกุลเล็กจะเพิ่มขึ้นแต่การช้ดสารโมเลกุลใหญ่นั้นจะลดลง ปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับลักษณะของ peritoneal transport ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน นอกจากนั้นปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณท้อง (splanchnic blood flow) และการเพิ่มขึ้นของ cytokines ต่างๆ ก็น่าจะมีผลต่อลักษณะของ peritoneal transport เช่นกัน⁴ ประสิทธิภาพของการล้างไตทางช่องท้องนั้นสามารถประเมินได้จากกวารวัด Kt/V (urea clearance over time)

การศึกษาประสิทธิภาพของการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีปริมาณน้อยและยังมิมีระเบียบวิธีวิจัยที่ไม่ดีนัก การศึกษาของ Gabriel และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ HVPD โดยใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องปริมาณ 2 ลิตรเปลี่ยนทุก 35-50 นาที ได้ weekly delivered Kt/V 3.6±0.6 กับการทำ daily hemodialysis (DHD) ที่มี weekly delivered Kt/V 4.7±0.6 พบว่าอัตราการเสียชีวิต (ร้อยละ 58 ในกลุ่ม HVPD และร้อยละ 53 ในกลุ่ม DHD) แต่พบว่าในกลุ่ม HVPD มีอัตราการฟื้นของการทำงานของไตที่เร็วกว่า

ในขณะที่มีบางการศึกษาที่ใช้ปริมาณการล้างไตทางช่องท้องที่น้อยกว่าการศึกษาของ Gabriel และคณะแต่พบผลที่ค่อนข้างดี

ดังเช่นในการศึกษาของ Killinzo และคณะ¹⁹ ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเฉียบพลันในประเทศชานาเนียจำนวน 20 คนโดย Kt/V ที่ใช้ในการศึกษานี้อยู่ระหว่าง 0.5-1.1 พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 20 ซึ่งค่อนข้างต่ำ อีกการศึกษาหนึ่งของ Chitalia และคณะ²⁰ เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิด cross over study ศึกษาการทำ TPD และ CEPD ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่มี hypercatabolism จำนวน 87 คน พบว่า Kt/V ในกลุ่ม TPD ได้ 2.43±0.87 และในกลุ่ม CEPD ได้ 1.80±0.32 โดยปริมาณน้ำยาล้างไตที่ใช้ในกลุ่ม TPD นั้นมากกว่ากลุ่ม CEPD เป็นสองเท่า พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตเพียงหนึ่งคนและผู้ป่วยที่เหลือ 86 คนที่รอดชีวิตมีการทำงานของไตฟื้นกลับมาได้ แต่การศึกษานี้อาจจะมี selection bias จึงอาจจะต้องระวังในการแปลผล

การศึกษาของ Ponce และคณะ²¹ เปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี higher- หรือ lower-intensity PD therapy ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 61 คน โดยในกลุ่ม higher-intensity PD ได้รับ weekly Kt/V 4.13±0.7 และในกลุ่ม lower-intensity PD ได้รับ weekly Kt/V 3.01±0.2 พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันไม่มีความแตกต่างกันและอัตราการฟื้นของการทำงานของไตที่ 30 วันในทั้งสองกลุ่มก็ไม่มีมีความแตกต่างกัน

จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบของ Chionh และคณะ¹² พบว่าข้อมูลของประสิทธิภาพของการล้างไตทางช่องท้องในแต่ละการศึกษานั้นไม่เพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ผู้ทำการศึกษาจึงได้แนะนำให้ใช้เป้าหมายของการรักษาระบบไตวายเฉียบพลันด้วยการล้างไตทางช่องท้องตาม stdKt/V ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือ weekly Kt/V อย่างน้อย 2.1²² แต่ในผู้ป่วยที่มี hypercatabolism อาจจำเป็นต้องพิจารณาเพิ่มเป้าหมาย Kt/V ให้มากกว่านี้

โดยสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมาพบการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่เปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้ Kt/V ที่ 3.5 กับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกัน ISPD guideline จึงได้แนะนำ

ให้เป้าหมายของ weekly Kt/V urea ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่ก็อาจใช้เป้าหมายของ weekly Kt/V urea มากกว่า 2.1 ก็ยอมรับได้ในโรงพยาบาลที่มีทรัพยากรไม่เพียงพอ⁴ จากการศึกษาพบว่าการใส่น้ำยาล้างไตทางช่องท้องประมาณ 2 ลิตร ค้างท้อง 1 ชั่วโมงจะได้ saturation ของ dialysate ร้อยละ 50⁵ ดังนั้น การล้างไตทางช่องท้องโดยมีเวลาค้างท้องนาน 2 ชั่วโมง ก็จะต้องใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องประมาณ 36–44 ลิตรต่อวัน เพื่อที่จะได้ daily Kt/V 0.5 หรือ weekly Kt/V 3.5 โดยใช้ cyclor⁴ จากสูตรการคำนวณ Kt/V โดย

K คือปริมาณน้ำยาล้างไตที่ระบายออกมาจากผู้ป่วย
คูณกับสัดส่วนของความเข้มข้นของยูเรียในน้ำยาล้างไต
ทางช่องท้อง(dialysate)ต่อในเลือด(plasma)

t คือระยะเวลาที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

V คือ volume of distribution ของยูเรีย (Total Body Water ~0.5 สำหรับผู้หญิงหรือ 0.6 สำหรับผู้ชาย คูณกับน้ำหนักตัว

สำหรับผู้ชายน้ำหนัก 60 กิโลกรัม ต้องการ daily Kt/V 0.5 คำนวณปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องได้ดังนี้

$$K = 0.5 \times \text{ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อวัน} \\ [(0.5 \times \text{ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อวัน}) \times 1 \text{ วัน}] / 0.6 \times 60 = 0.5$$

เพราะฉะนั้น ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อวัน = $(0.5 \times 0.6 \times 60) / 0.5 = 36$ ลิตรต่อวัน

แต่ถ้าหากทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยมือจาก ISPD guideline ก็แนะนำให้ทำด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องดังตารางที่ 3⁴

ตารางที่ 3 ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่แนะนำต่อวันตาม ISPD guideline

น้ำหนัก (กิโลกรัม)	เป้าหมาย weekly Kt/V 3.5	เป้าหมาย weekly Kt/V 2.1
<50	1.5 ลิตรเปลี่ยนทุก 2 ชั่วโมง	1 ลิตรเปลี่ยนทุก 2 ชั่วโมง
50–80	2 ลิตรเปลี่ยนทุก 2 ชั่วโมง	2 ลิตรเปลี่ยนทุก 3 ชั่วโมง
>80	2 ลิตรเปลี่ยนทุก 1.5 ชั่วโมง	2 ลิตรเปลี่ยนทุก 2 ชั่วโมง

ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง ระยะเวลาของน้ำค้างท้องควรปรับเปลี่ยนตามสภาวะของผู้ป่วย ในภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะที่มีน้ำเกินในร่างกาย และหรือภาวะเลือดเป็นกรดนั้นควรใช้ระยะเวลาค้างท้องที่สั้นคือ 1–2 ชั่วโมง หลังจากนั้นอาจปรับเปลี่ยนเป็น 4–6 ชั่วโมงแล้วแต่อาการของผู้ป่วย แต่หากอาการยังไม่ดีขึ้นก็อาจต้องทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยความถี่เท่าเดิม และหากอาการแย่ลงก็อาจต้องพิจารณาการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่นเช่นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

นอกจากการจัดสรรต่างๆแล้ว การควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายก็มีความสำคัญไม่แพ้กัน ในผู้ป่วยภาวะวิกฤติควรหลีกเลี่ยงภาวะน้ำเกิน โดยสามารถเพิ่มอัตราการดื่มน้ำด้วยการเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหรือลดระยะเวลา

การค้างท้องให้สั้นลง การใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสที่เพิ่มขึ้นสามารถช่วยดึงน้ำออกจากร่างกายได้เพิ่มขึ้น แต่ก็ควรระวังเรื่องระดับน้ำตาลในเลือดที่จะสูงขึ้นด้วย รายละเอียดของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 4²³หลังจากสามารถควบคุมดุลน้ำในร่างกายผู้ป่วยได้แล้วควรปรับความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง หรือเพิ่มระยะเวลาการค้างท้องให้มีความสมดุลของน้ำที่จะเข้าและออกจากตัวผู้ป่วย

การล้างไตทางช่องท้องอาจทำให้การขจัดยาออกจากร่างกายผู้ป่วยเพิ่มขึ้น เช่น ยาปฏิชีวนะ จึงควรมีการปรับขนาดของยาที่ใช้ให้เหมาะสมและควรวัดระดับยาทุกครั้งถ้าสามารถทำได้ โดยเฉพาะในวิธีที่ใช้น้ำยาล้างไตจำนวนมากและในผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะ

ตารางที่ 4 คุณสมบัติของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสแตกต่างกัน

ความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคส (กรัมต่อเดซิลิตร)	Osmolality ของน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (mOsm ต่อลิตร)	อัตราการดื่มน้ำต่อชั่วโมง (มิลลิลิตร)	อัตราการดื่มน้ำต่อวัน (ลิตร)
1.5	346	50–150	1.2–3.6
2.5	396	100–300	2.4–7.2
4.25	485	300–400	7.2–9.6

ผลข้างเคียงของการล้างไตทางช่องท้อง

การติดเชื้อผนังช่องท้อง

จากการศึกษาในอดีตพบว่าการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นเกิดภาวะติดเชื้อที่เยื่อช่องท้องแทรกซ้อนด้วยอัตราร้อยละ 40 แต่ในปัจจุบันที่มีเทคนิคการวางสายหน้าท้องที่ดีขึ้นและมีการใช้เครื่องล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติซึ่งลดจำนวนครั้งในการเปลี่ยนสายทำให้อุบัติการณ์ของการติดเชื้อผนังช่องท้องลดลงและไม่ต่างกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁵ จากการศึกษาปัจจุบันพบอัตราการติดเชื้อที่เยื่อช่องท้องร้อยละ 10.3–16^{13,24} โดยเชื้อก่อโรคที่พบส่วนมากคือ *Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อรา โดยมักเกิดหลังจากเริ่มล้างไตทางช่องท้องไปนานประมาณ 5 วัน¹³

การวินิจฉัยการติดเชื้อผนังช่องท้องควรเป็นไปตามคำแนะนำของ ISPD peritonitis recommendations¹⁶ ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแนะนำให้ตรวจนับเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องทุกวัน แต่ถ้ามีปัญหาด้านทรัพยากรอาจใช้ urine leukocyte esterase dipstick แทนได้ ซึ่งถ้าตรวจพบผลมากกว่า 2+ ก็ควรให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะไปก่อนระหว่างรอผลยืนยันจากการตรวจนับเม็ดเลือดขาวและการเพาะเชื้อจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง โดยวิธีการให้ยาปฏิชีวนะควรให้ทางช่องท้องในทุกถุงของน้ำยาล้างไตเนื่องจากการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันอาจต้องเปลี่ยนน้ำยาบ่อยและการกระจายของยาปฏิชีวนะไปยังเยื่อช่องท้องจากการแพร่เล็ดนั้นอาจไม่ค่อยดีนักในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁴

ปัญหาของสายล้างไตทางช่องท้อง (mechanical complications)

ปัญหาของสายล้างไตทางช่องท้องเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่สำคัญที่จะทำให้การล้างไตทางช่องท้องไม่ราบรื่น จากการศึกษาของ Ponce และคณะ²⁵ พบว่ามีอัตราการเกิดปัญหา mechanical complication ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องร้อยละ 7.3 และเป็นสาเหตุให้ต้องหยุดการล้างไตทางช่องท้องร้อยละ 2.6 การอุดตันของสายล้างไตทางช่องท้องนั้นอาจเกิดจากการมี fibrin ไปอุดในสาย การที่สายล้างไตทางช่องท้องไม่ได้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้อง หรือการมี omental wrap ที่สายล้างไตทางช่องท้อง หากสาเหตุเกิดจากการมี fibrin ไปอุดในสายก็สามารถแก้ไขได้ด้วยการใช้น้ำเกลือที่ปลอดเชื้อเข้าไปล้างด้วยวิธีที่ปลอดเชื้อ หลังจากนั้นก็อาจพิจารณาใช้ยา heparin 500–1000 ยูนิตผสมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องทุก 1 ลิตรเพื่อป้องกันการอุดตันของ fibrin ซ้ำอีก หากสายล้างไตทางช่องท้องไม่ได้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้องก็อาจแก้ไขด้วยการให้ยาระบายหรือการใช้ guidewire ด้วยวิธี blind หรือ fluoroscopic เพื่อปรับแก้ตำแหน่งให้ถูกต้อง แต่ถ้ายังไม่สำเร็จก็อาจต้องเปลี่ยนสายล้างไตทางช่องท้องใหม่โดยแนะนำให้ใช้ทางเข้าสู่ช่องท้องทางเดิมเพื่อลดปัญหาการรั่วของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่อาจเกิดขึ้นได้⁴

การสูญเสียโปรตีน

ข้อจำกัดอีกอย่างของการล้างไตทางช่องท้องคือการสูญเสียโปรตีนปริมาณมากซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะขาดสารอาหารได้ มีรายงานว่า การล้างไตทางช่องท้องทำให้มีการสูญเสียโปรตีนตั้งแต่ 0.5 กรัมต่อลิตรถึง 4 กรัมต่อลิตร และพบว่ามีการสูญเสียโปรตีนได้มากถึง 20–200 กรัมต่อวัน¹ การศึกษาเกี่ยวกับการทำ HVPD ใน

ผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันของ Gabriel และคณะ^{6,24} พบว่ามีการสูญเสียโปรตีนประมาณ 21.7 กรัมต่อวันและพบว่าปริมาณโปรตีนที่สูญเสียนี้จะเพิ่มขึ้นถ้ามีการติดเชื้อที่ผนังช่องท้องหรือมีน้ำในช่องท้อง (ascites) ส่วนการศึกษาของ Góes และคณะ²⁶ ในการทำ HVPD ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันกลับพบว่ามีการสูญเสียโปรตีนปริมาณที่น้อยกว่านั้นคือประมาณ 4.23 ± 1.58 กรัมต่อวัน และพบว่าการสูญเสียโปรตีนสัมพันธ์กับการจัดโซเดียมที่เพิ่มขึ้นและโรคของระบบทางเดินอาหาร

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณโปรตีนที่สูญเสียจากการล้างไตทางช่องท้องนั้นมีเพียงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าการสูญเสียโปรตีนที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการมีผนังช่องท้องแบบ fast transport และการเป็นโรคเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตันส่วนในแง่ของความถี่ของการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตทางช่องท้องและระยะเวลาการค้างท้องนั้นผลการศึกษายังไม่ได้ไปในทางเดียวกัน¹

การสูญเสียโปรตีนนี้อาจส่งผลให้เกิดภาวะขาดสารอาหารและระดับอัลบูมินในเลือดต่ำได้ พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันมีภาวะขาดสารอาหารสูงถึงร้อยละ 58 ซึ่งภาวะขาดสารอาหารเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น¹ แต่จากการศึกษาของ HVPD ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือด^{6,24} เพื่อป้องกันภาวะขาดสารอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแนะนำให้สารอาหารที่มีส่วนประกอบของโปรตีนมากกว่า 1.5 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวันโดยอาจเป็นสารอาหารที่ให้ทางระบบทางเดินอาหารหรือให้ทางหลอดเลือดดำก็ได้¹

นอกจากการสูญเสียโปรตีนออกไปทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้องแล้วยังควรคำนึงถึงภาวะ protein catabolism ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันโดยเฉพาะผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะช็อกกวมด้วย โดยวิธีที่ดีที่สุดในการประเมินคือการคำนวณ nitrogen balance (NB) ซึ่งคือความแตกต่างของ nitrogen intake ลบกับ nitrogen output (การสูญเสีย urea และ non-urea nitrogen)¹

จากการศึกษาพบว่า การมี NB ที่เป็นบวกนั้นเป็นตัวชี้วัดว่าผู้ป่วยจะมีผลลัพธ์ที่ดี โดยในผู้ป่วยทั่วไปที่อาการคงที่แนะนำให้มี NB เป็นบวกประมาณ 4–6 กรัมต่อวัน แต่ในผู้ป่วยวิกฤตนั้นทำได้ยากมากจากการศึกษาพบว่า การมี NB ที่เพิ่มขึ้นทุก 1 กรัมต่อวันนั้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 21 ในผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต⁽¹⁾ จากการศึกษาของ Ponce และคณะ⁽²⁵⁾ ที่ศึกษาการทำ HVPD ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 204 คนพบว่าผู้ป่วยมี NB เพิ่มขึ้นหลังทำ HVPD ไป 3 รอบและจะคงที่ที่ 1 กรัมต่อวันหลังจาก 5 รอบ และพบว่า การมี NB ที่เพิ่มขึ้น 1 กรัมต่อวันหลังจากทำ HVPD ไป 3 รอบนั้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่ลดลง (odds ratio 0.88, 95%CI 0.81 ถึง 0.98, $p = 0.01$) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆที่พบว่า การทำ HVPD นั้นส่งผลให้ผู้ป่วยมี NB เป็นบวก^{24,27–28}

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

น้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนประกอบหลักในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ก่อให้เกิด osmole การดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสผ่านทางผนังช่องท้องนั้นมีความแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคนเนื่องจากลักษณะผนังช่องท้องที่ไม่เหมือนกัน ผู้ป่วยที่มีผนังช่องท้องแบบ fast transport จะมีการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสได้เร็วกว่าผู้ป่วย

ที่มีผนังช่องท้องแบบ slow transport จากการศึกษาของ Perez และคณะ²⁹ พบว่าปริมาณน้ำตาลกลูโคสจะถูกดูดซึมน้อยลงเมื่อจำนวนรอบในการทำการล้างไตทางช่องท้องเพิ่มขึ้น คือ ร้อยละ 46.8±14.2 ในการทำ 5 รอบ ร้อยละ 37.8±11.4 ในการทำ 7 รอบ ร้อยละ 32.8±11.1 ในการทำ 9 รอบ และร้อยละ 39.3±15 ในการทำ TPD ปริมาณ 14 ลิตร

ในอีกการศึกษาหนึ่งของ Góes และคณะ²⁶ ทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วย HVPD พบว่าอัตราการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสประมาณร้อยละ 35.3±10.5 และอัตราการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจะมากกว่าในผู้ป่วยที่มีคะแนนของ ATNISS มากกว่าและในผู้ป่วยที่มีการอักเสบมากกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสที่มากสัมพันธ์กับการสูญเสียโปรตีนที่มากและการจัดโซเดียมที่มาก ตารางที่ 5 แสดงอัตราการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสในการล้างไตทางช่องท้องแต่ละวิธี

การดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากการล้างไตทางช่องท้องนั้นอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งมักเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ในภาวะไตวายเฉียบพลันก็มักพบปัญหาน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทั้งการศึกษาในมนุษย์และสัตว์ทดลองพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลทำให้ acute inflammatory response และ oxidative stress เพิ่มขึ้น¹ นอกจากนี้ยังทำให้มีการสัมผัสกับ glucose degradation products และ advance glycation end-products มากขึ้นด้วย

เพื่อป้องกันปัญหาน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง การคำนวณปริมาณสารอาหารที่จะให้แก่

ผู้ป่วยควรคิดปริมาณแคลอรีจากน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตด้วยดังแสดงในตารางที่ 5¹ และควรมีการตรวจติดตามระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะ หากพบว่ามีการระดับน้ำตาลในเลือดสูงก็ควรให้ยาควบคุมด้วยอินซูลินซึ่งอาจให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำและหรือผสมไปในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องก็ได้ โดยปริมาณที่แนะนำตามตารางที่ 6²³ แต่มีข้อควรระวังคือการผสมยาในถุงน้ำยาล้างไตทางช่องท้องก็อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จากการศึกษาที่ใช้ HVPD ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นได้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ระหว่าง 130–170 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁶

ความผิดปกติของระดับโซเดียมในเลือด

การล้างไตทางหน้าท้องด้วยระยะเวลาค้างท้องสั้นๆ ก็อาจทำให้มีการขจัดของน้ำมากกว่าเกลือโซเดียมจาก extracellular volume ส่งผลให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้นโดยเฉพาะเมื่อทำการล้างไตทางหน้าท้องด้วยวิธี APD หรือ HVPD โดยทางเลือกที่อาจช่วยทำให้ความแตกต่างของการขจัดน้ำและโซเดียมลดลง เช่น การลดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหรือการเพิ่มความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องเพื่อเพิ่มการขจัดโซเดียมด้วยวิธี convection¹

แต่จากการศึกษาการทำ HVPD ในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันของ Góes และคณะ²⁶ พบว่าการจัดโซเดียมมีความหลากหลายและพบว่าการจัดโซเดียมจะมากขึ้นเมื่อระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้นเมื่อมีคะแนน ATNISS ที่มากขึ้น เมื่อมี UNA ที่เพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับภาวะน้ำเกินในร่างกาย ส่วนอายุที่มากขึ้นนั้นพบว่าสัมพันธ์กับการจัดโซเดียมที่ลดลง ซึ่งแสดงว่าการทำ HVPD นั้นไม่ได้ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูง

ตารางที่ 5 ปริมาณแคลอรีจากน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไต

วิธีล้างไตทางช่องท้อง	เอกสารอ้างอิง (ปี พ.ศ. ที่ตีพิมพ์)	จำนวนรอบของการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อวัน	ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อรอบ (มิลลิลิตร)	ความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (ร้อยละ)	ปริมาณน้ำตาลกลูโคสที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (กรัม)	พลังงานที่ได้รับ (กิโลแคลอรี)
CAPD	Koehnlein (2552)	6	2000	1.5	98	392
APD	Perez (2543)	9	2000	1.5	98	392
IPD	Daugirdas (2544)	24	2000	1.5	292	1167
HVPD	Goes (2556)	24	2000	1.5	227	908

ตารางที่ 6 ปริมาณยาอินซูลินที่แนะนำสำหรับน้ำยาการล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสต่างกัน

ความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคส (กรัมต่อเดซิลิตร)	ปริมาณยาอินซูลินที่แนะนำ (ยูนิตต่อลิตร)
1.5	4–5
2.5	5–7
4.25	7–10

ความผิดปกติของระดับโพแทสเซียมในเลือด

โดยทั่วไปหลังจากนํ้ายาล้างไตค้างท้องนาน 4-6 ชั่วโมง ความเข้มข้นของโพแทสเซียมในเลือดและในนํ้ายาล้างไตจะใกล้เคียงกันส่งผลให้ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องร้อยละ 10-58 มีภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ¹ จากการศึกษาพบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นความเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อช่องท้องและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต กลไกเชื่อว่าเกิดจากระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลงส่งผลให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย(bacterial overgrowth)แล้วตามด้วยการเคลื่อนผ่านผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำนั้นอาจเป็นตัวบ่งชี้ของภาวะขาดสารอาหารซึ่งทำให้ภูมิคุ้มกันที่บริเวณผนังลำไส้ลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อช่องท้อง⁴ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ¹ การล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงในการสูญเสียโพแทสเซียมได้สูงถึงสองเท่าของความเข้มข้นของโพแทสเซียมในเลือด คือประมาณ 8 mEq ต่อการเปลี่ยนนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง 2 ลิตร ซึ่งอาจส่งผลให้มีระดับโพแทสเซียมที่ต่ำรุนแรงและทำให้หัวใจทำงานผิดปกติได้ จึงแนะนำให้ป้องกันภาวะระดับโพแทสเซียม

ในเลือดต่ำด้วยการใส่โพแทสเซียม 3-4 มิลลิโมลต่อลิตรในนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง⁽¹⁾ จากการศึกษาของ Ponce และคณะ^{21,25} กับ Gabriel และคณะ^{6,24} พบว่าหลังจากเริ่มการล้างไตทางช่องท้องไปแล้วหนึ่งวันมักจะสามารถลดระดับโพแทสเซียมในเลือดให้เป็นปกติได้ เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดลดน้อยกว่า 4 มิลลิโมลต่อลิตร ควรใส่โพแทสเซียม 3.5-5 มิลลิโมลต่อลิตรในนํ้ายาล้างไตทางช่องท้องเพื่อป้องกันภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

สรุปผลข้างเคียงทางด้านเมตาบอลิกของการล้างไตทางช่องท้อง สาเหตุและแนวทางแก้ไขได้ดังตารางที่ 7¹

สรุป

ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน การล้างไตทางช่องท้องก็เป็นทางเลือกหนึ่งที่เป็นที่ยอมรับ แม้ปัจจุบันไม่ได้รับความนิยมนัก แต่ก็มีความรู้พื้นฐานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่สนับสนุนว่าผลของการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องนั้นไม่ต่างกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แม้ปัจจุบันจะมีแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยการล้างไตทางช่องท้อง แต่ก็ควรมีการปรับเปลี่ยนตามความต้องการของผู้ป่วยแต่ละคนและทรัพยากรที่มีในแต่ละโรงพยาบาล

ตารางที่ 7 สรุปผลข้างเคียงทางด้านเมตาบอลิกของการล้างไตทางช่องท้อง สาเหตุและแนวทางแก้ไข

ผลจากการล้างไตทางช่องท้อง	ผลข้างเคียง	สาเหตุ	แนวทางการป้องกันและการรักษา
การดูดซึมนํ้าตาลกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด	ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	น้ำตาลกลูโคสเป็นสารที่ใช้ในการทำให้เกิด osmotic gradient	อินซูลิน (ฉีดทางหลอดเลือดดำ หรือ ผสมในนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง)
	พลังงานจากอาหารไม่เพียงพอ	ไม่ได้คำนวณพลังงานที่จะได้รับจากการการดูดซึมนํ้าตาลกลูโคสจากนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง	คำนวณปริมาณพลังงานที่ได้จากการการดูดซึมนํ้าตาลกลูโคสจากนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง
การสูญเสียโปรตีน	ภาวะขาดสารอาหารระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ	เยื่อผนังช่องท้องเป็น semipermeable membrane ภาวะติดเชื้อของเยื่อผนังช่องท้องจะมีการสูญเสียโปรตีนเพิ่มมากกว่าภาวะปกติ	ให้อาหารที่มีปริมาณโปรตีน 1.5 กรัมต่อนํ้าหนักเป็นกิโลกรัมต่อวัน
การจัดโซเดียม	ระดับโซเดียมในเลือดสูง	การใช้ระยะเวลาค้างท้องสั้นในการล้างไตทางหน้าท้อง ด้วยวิธี HVPD	ตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือดใช้นํ้ายาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของโซเดียมต่ำเพิ่มอัตราการดื่มนํ้า
การจัดโพแทสเซียม	ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	การใช้นํ้ายาล้างไตทางช่องท้องที่ไม่มีโพแทสเซียมในปริมาณมาก	ผสมโพแทสเซียมในนํ้ายาล้างไตทางช่องท้อง
Catabolism	ภาวะ hypercatabolism	peritoneal Kt/V ที่จำกัด	คำนวณ positive nitrogen balance ให้เป็นกลางหรือเป็นบวก

เอกสารอ้างอิง

- Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Approach to the metabolic implications of peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Perit Dial Int* 2015;35(4):397–405.
- Kellum JA, Murugan R. Effects of non-severe acute kidney injury on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20(1):159.
- Kellum JA, Ronco C, Bellomo R. Acute kidney disease and the community. *Lancet* 2016 ;387(10032):1974–6.
- Cullis B, Abdelraheem M, Abrahams G, Balbi A, Cruz DN, Frishberg Y, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int* 2014;34(5):494–517.
- Ponce D, Balbi AL, Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif* 2012;34(2):107–16.
- Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008 Apr(108):S87–93.
- Indraprasit S, Charoenpan P, Suvachittanont O, Mavichak V, Kiatboonsri S, Tanomsup S. Continuous peritoneal dialysis in acute renal failure from severe falciparum malaria. *Clin Nephrol* 1988 ;29(3):137–43.
- Thongboonkerd V, Lumlertgul D, Supajatura V. Better correction of metabolic acidosis, blood pressure control, and phagocytosis with bicarbonate compared to lactate solution in acute peritoneal dialysis. *Artif Organs* 2001;25(2):99–108.
- Watcharotone N, Sayumpoorujinant W, Udompon U, Leeaphorn N, Kanjanabuch T. Intermittent peritoneal dialysis in acute kidney injury. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 4:S126–30.
- Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347(12):895–902.
- George J, Varma S, Kumar S, Thomas J, Gopi S, Pisharody R. Comparing continuous venovenous hemodiafiltration and peritoneal dialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a pilot study. *Perit Dial Int* 2011;31(4):422–9.
- Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(10):1649–60.
- Ponce D, Buffarah MB, Goes C, Balbi A. Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: Trends in the Outcome across Time Periods. *PLoS One* 2015;10(5):e0126436.
- Gokbel H, Yeksan M, Dogan E, Gundogan F, Uzun K. Effects of CAPD applications on pulmonary function. *Perit Dial Int* 1998;18(3):344–5.
- Marmannillo CG, Pecoits-Filho RF, Romao JE, Jr., Kakehashi ET, Sabbaga E, Marcondes M, et al. Reciprocal influences between ambulatory peritoneal dialysis and pulmonary function. *Artif Organs* 2001;25(11):876–81.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int* 2016;36(5):481–508.
- Jiang L, Zeng R, Yang K, Mi DH, Tian JH, Ma B, et al. Tidal versus other forms of peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13(6):CD007016.
- Bai ZG, Yang K, Tian JH, Ma B, Liu Y, Jiang L, et al. Bicarbonate versus lactate solutions for acute peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 04(7):CD007034.
- Kilonzo KG, Ghosh S, Temu SA, Maro V, Callegari J, Carter M, et al. Outcome of acute peritoneal dialysis in northern Tanzania. *Perit Dial Int* 2012;32(3):261–6.
- Chitalia VC, Almeida AF, Rai H, Bapat M, Chitalia KV, Acharya VN, et al. Is peritoneal dialysis adequate for hypercatabolic acute renal failure in developing countries? *Kidney Int* 2002;61(2):747–57.
- Ponce D, Brito GA, Abrão JG, Balb AL. Different prescribed doses of high-volume peritoneal dialysis and outcome of patients with acute kidney injury. *Adv Perit Dial* 2011;27:118–24.
- Chionh CY, Ronco C, Finkelstein FO, Soni SS, Cruz DN. Acute peritoneal dialysis: what is the ‘adequate’ dose for acute kidney injury? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(10):3155–60.
- Ansari N. Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury. *Int J Nephrol* 2011;2011:739794.
- Gabriel DP, Nascimento GV, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis for acute renal failure. *Perit Dial Int* 2007;27(3):277–82.
- Ponce D, Berbel MN, Regina de Goes C, Almeida CT, Balbi AL. High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(6):887–94.
- Goes CR, Berbel MN, Balbi AL, Ponce D. Metabolic implications of peritoneal dialysis in patients with acute kidney injury. *Perit Dial Int* 2013;33(6):635–45.
- Ponce D, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute kidney injury: Brazilian experience. *Perit Dial Int* 2012;32(3):242–6.
- Gabriel DP, Nascimento GV, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute renal failure. *Ren Fail* 2006;28(6):451–6.
- Perez RA, Blake PG, McMurray S, Mupas L, Oreopoulos DG. What is the optimal frequency of cycling in automated peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2000;20(5):548–56.

Role of peritoneal dialysis in acute kidney injury

Kornchanok Vareesangthip, Thassapan Sritongkul,

Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a complex disorder with high mortality rate. Until now, many new advances bring PD in equal with HD, including new techniques for PD, catheters and peritoneal fluids. PD has many benefits over HD as the procedure is not as complicated and also not as expensive. Solute removal from PD is more gradual which lower the risk of disequilibrium syndrome, also better with hemodynamic instability with less effect on the cardiovascular system. In patients with functional class IV heart failure, PD also helps control fluid balance. On the downside, PD has limited use in patients with recent abdominal surgery or abdominal infections, hypercatabolic patients, patients with shock, and also less efficient in the correction of life threatening hyperkalemia and severe volume overload. Many studies show that the outcomes, including mortality and adverse effects, are not different between PD and HD. New peritoneal dialysis solutions using bicarbonate-buffered shows no difference in mortality to lactate-buffered solutions but has a faster rate of correcting acidemia. The most efficient modalities of PD in AKI patients are High-Volume Peritoneal Dialysis and Continuous-Flow Peritoneal Dialysis. The goal solute clearance from ISPD guideline is target weekly Kt/V urea ≥ 3.5 . But one can lower the target to weekly Kt/V urea > 2.1 , which is acceptable in the context of limited resources. Fluid control is equally important and can be adjusted by increasing glucose concentration of the peritoneal fluid and shorten the dwell time. Due to the large amount of peritoneal fluid used, metabolic complications are another concern and need correction. Hypokalemia can be corrected by adding potassium into the peritoneal fluid. Careful calculations of nutrition and protein supplement is also important as protein is loss with the dialysate and glucose is absorbed. Blood sugar should also be monitored. In conclusion, PD is another great option of renal replacement therapy in patients with AKI.

Keywords : peritoneal dialysis, acute kidney injury

ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ได้รับ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

กิตติศักดิ์ ธัญวิวัฒน์โรจน์, พงศธร คชเสนี

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยความชุกจะสูงขึ้นเมื่อการทำงานของไตยิ่งเสื่อมลง ดังนั้นจึงพบความชุกของภาวะนี้สูงมากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็คือ การขาดธาตุเหล็กทั้งแบบชนิด absolute iron deficiency กับ functional iron deficiency โดยการรักษาคือการให้ธาตุเหล็กทดแทนซึ่งมี 2 วิธี คือ วิธีรับประทาน และวิธีให้ทางหลอดเลือดดำ โดยหลักฐานการศึกษาพบว่า การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำนั้นมีประสิทธิภาพมากกว่าวิธีรับประทานในแง่ของการเพิ่มระดับ serum ferritin, ระดับ %TSAT, ระดับค่าฮีโมโกลบินได้ดีกว่า และยังช่วยลดการใช้ยาอีริโทรโพอิตินได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามแม้มีข้อดีแต่ก็มีข้อเสียที่เกิดจากการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำตามมาหลายประการ ซึ่งปัจจุบันมีหลักฐานว่า เพิ่มปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์และทำให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผิดปกติ แต่เมื่อพิจารณาการศึกษาผลกระทบทางคลินิกเท่าที่มี ณ ปัจจุบันแล้ว ไม่ได้ก่อให้เกิดผลเสียเสมอไป อย่างไรก็ตามคงต้องรอการศึกษาเพื่อยืนยันความปลอดภัยทางคลินิกของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเพิ่มเติมต่อไป

คำสำคัญ : ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก, การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ, ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

บทนำ

ภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาที่พบบ่อย และพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อมลง โดยพบว่าโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 พบภาวะโลหิตจางได้ร้อยละ 1.8 ระยะที่ 2 พบร้อยละ 1.3 ระยะที่ 3 พบร้อยละ 5.2 และระยะที่ 4 พบร้อยละ 44.1¹ โดยภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งจากการศึกษาของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เมื่อปี 2550-2551 พบความชุกของโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย คิดเป็นร้อยละ 17.6 ของประชากรทั้งหมด² ดังนั้นการดูแลรักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังจึงมีความสำคัญเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยได้

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะอิงตามเกณฑ์ของ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) guideline ปี 2555³ โดยในผู้ชายจะวินิจฉัยเมื่อมีค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 13 กรัม/เดซิลิตร (ก./ดล.) ในขณะที่ผู้หญิงที่อายุมากกว่า 15 ปี จะวินิจฉัยเมื่อมีค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 ก./ดล. ซึ่งแนะนำให้ตรวจคัดกรองในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่มีภาวะโลหิตจาง

ในระยะที่ 3 ทุก 1 ปี และระยะที่ 4 กับ 5 ทุก 6 เดือน แต่ถ้ามีภาวะโลหิตจางเกิดขึ้นแล้วให้ตรวจทุก 3 เดือนแทน

สาเหตุและกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

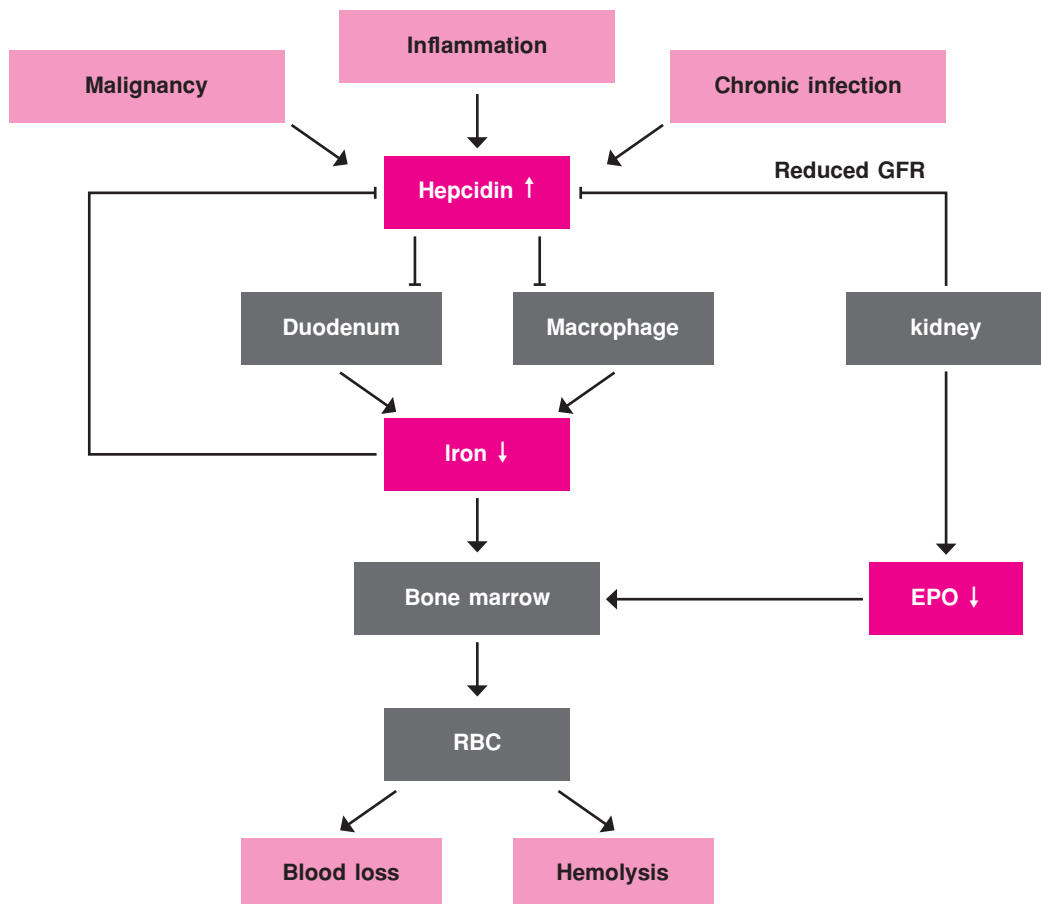
ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เกิดจากขบวนการสร้างของเม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติไป ในช่วง erythropoietin dependence นั้นเกิดจากการขาด erythropoietin เนื่องจากไตสร้างลดลง หรือ erythropoietin ไม่สามารถทำงานได้ ที่เรียกว่า erythropoietin resistance เช่น ภาวะยูรีเมีย ภาวะที่มีการอักเสบจากการติดเชื้อ ภาวะที่มีอะลูมิเนียมเกินหรือเกิดพิษของอะลูมิเนียม ภาวะที่พาราไทรอยด์ฮอร์โมนทำงานมากผิดปกติ เป็นต้น ส่วนในช่วง irondependence นั้น เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก เช่น ไม่สามารถดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารได้ หรือ มีการเสียเลือดในขณะที่ฟอกเลือด นอกจากนี้อาจเป็นผลจากไขกระดูกเองที่มีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงที่ลดลงจากภาวะ Osteitis fibrosa, Myelofibrosis ภาวะที่เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยที่สั้นลง โดยสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ตาม KDIGO guideline ปี พ.ศ. 2555

Easily correctable		
• Absolute iron deficiency	• VitaminB12/folate deficiency	• Hypothyroidism
• Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin-receptor blocker		• Non-adherence
Potentially correctable		
• Infection/inflammation	• Underdialysis	• Hemodialysis
• Bleeding	• Hyperparathyroidism	• Pure red cell aplasia
• Malignancy	• Malnutrition	
Impossible to correct		
• Hemoglobinopathies	• Bone marrow disorders	

ภาวะการอักเสบมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากภาวะดังกล่าวจะกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร hepcidin ซึ่ง hepcidin จะทำให้ ferroportin down regulation มีผลทำให้การดูดซึมเหล็กที่ลำไส้ลดลง และการปล่อยเหล็กออกจากตับและ macrophage ลดลง⁴ ส่งผลให้เกิดภาวะ

การขาดธาตุเหล็กแบบ Functional iron deficiency ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น จะพบระดับของ hepcidin เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เมื่อมีค่าการทำงานของไตลดลง⁵ จึงทำให้ภาวะการขาดธาตุเหล็กเพิ่มขึ้นร่วมกับขาดฮอร์โมน erythropoietin ในที่สุดก็ส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (ดังแสดงในรูปที่ 1)



รูปที่ 1 สาเหตุและกลไกของการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมมักเกิดปัญหาการสูญเสียธาตุเหล็กจากการฟอกเลือดประมาณ 1-2 กรัมต่อปี ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร การเจาะเลือดที่บ่อย การตกตะกอนของเลือดที่อุดตันตัวกรอง ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กได้มากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

วาระของธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรัง⁷

ปกติร่างกายต้องการธาตุเหล็กต่อวัน ประมาณ 25 มิลลิกรัม ซึ่งได้มาจาก 2 ทางคือ การดูดซึมจากอาหารบริเวณลำไส้เล็กดูโอดีนัม ประมาณ 1-2 มิลลิกรัม และการนำธาตุเหล็กกลับมาใช้ใหม่จากเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุแล้วผ่านทางแมโครฟาจในตับ ม้าม และไขกระดูกประมาณ 23-24 มิลลิกรัม ซึ่งธาตุเหล็กที่ถูกดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กดูโอดีนัมประกอบด้วย heme และ non-heme ในส่วนของ heme ยังไม่รู้จักไกการดูดซึมที่แน่ชัดแต่สันนิษฐานว่าถูกดูดซึมผ่าน heme transporter ในส่วน non-heme นั้นธาตุเหล็กจะถูกเปลี่ยนจาก ferric form (Fe³⁺) เป็น ferrous form (Fe²⁺) แล้วผ่านเข้าสู่เซลล์ลำไส้ทาง divalent metal transporter 1 (DMT1) ต่อมาจะถูกปล่อยเข้าสู่กระแสเลือดทาง ferroportin ในรูป Fe³⁺ โดยจะจับกับ transferrin ซึ่งปกติจะมีธาตุเหล็กที่หมุนเวียนในร่างกายประมาณ 3 มิลลิกรัม หากธาตุเหล็กมากเกินไปจะถูกนำไปเก็บที่ตับในรูปของ ferritin ต่อไป โดยในผู้ป่วยไตเรื้อรังจะมีการดูดซึมธาตุเหล็กลดลงจากการเพิ่มขึ้นของ hepcidin

ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินธาตุเหล็กในร่างกายนั้นประกอบด้วยหลายค่า⁸ คือ

- serum iron เป็นการวัดระดับธาตุเหล็กโดยตรงในกระแสเลือด
- serum ferritin เพื่อประเมินธาตุเหล็กที่เก็บสะสม (tissue ferritin) ในร่างกายแบบทางอ้อม
- Transferrin (TIBC) เป็นโปรตีนที่ใช้ลำเลียงธาตุเหล็กในกระแสเลือด
- Transferrin saturation (TSAT) คือ serum iron/TIBC

การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมี 2 ประเภท ได้แก่ absolute iron deficiency กับ functional iron deficiency ซึ่งวิธีวินิจฉัยดูจาก serum ferritin และ % transferrin saturation (TSAT)⁹ ดังนี้

- ถ้า serum ferritin น้อยกว่า 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (นก./มล.) และ % TSAT น้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ เป็นภาวะการขาดธาตุเหล็กแบบ absolute iron deficiency
- ถ้า serum ferritin มากกว่า 200 นก./มล. (มักอยู่ประมาณ 200-800 นก./มล.) และ % TSAT น้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ เป็นภาวะการขาดธาตุเหล็กแบบ functional iron deficiency

การรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กโดยการให้ธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ข้อแนะนำแนวเวชปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการให้ธาตุเหล็กทดแทน จาก KDIGO guideline ปี พ.ศ. 2555

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางและยังไม่เคยได้รับธาตุเหล็กทดแทนหรือยาอีริโทรโพอิติน แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ แต่อาจพิจารณาให้ธาตุเหล็กทดแทนโดยวิธีรับประทานในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (2C)
- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางที่ได้รับยาอีริโทรโพอิตินอยู่ก่อนแล้ว แต่ยังไม่เคยได้รับธาตุเหล็กทดแทน แนะนำให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ แต่อาจพิจารณาให้ธาตุเหล็กทดแทนโดยวิธีรับประทานในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (2C)

จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม พ.ศ. 2557

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีริโทรโพอิติน แล้วมีระดับ serum ferritin ในเลือดต่ำกว่า 500 นก./มล. ร่วมกับค่า % TSAT น้อยกว่า 30 เปอร์เซ็นต์และไม่ตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนด้วยการรับประทานเป็นระยะเวลา 1-3 เดือน ควรได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ (++, III)

จะเห็นว่าคุณภาพหลักฐานที่สนับสนุนการให้ธาตุเหล็กทดแทนจากทั้ง 2 แนวเวชปฏิบัตินั้นค่อนข้างไม่ได้ดีมากนัก รวมถึงมีความแตกต่างกันของบริบทของการให้ธาตุเหล็กทดแทนจากทั้ง 2 แนวเวชปฏิบัติ บทความนี้จึงได้พยายามรวบรวมหลักฐานการศึกษาที่มีคุณภาพที่ดีมากขึ้นเพื่อมาวิเคราะห์ถึงประโยชน์หรือโทษที่จะได้รับจากการให้ธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

วิธีการให้ธาตุเหล็กทดแทน

จากการศึกษา meta-analysis ของ Albaramki และคณะ ได้รวบรวมการศึกษามาทั้งสิ้น 28 การศึกษาโดย 19 จาก 28 การศึกษานั้นมีกลุ่มประชากรเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเท่านั้น พบว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำสามารถเพิ่มระดับ serum ferritin, ระดับ %TSAT และระดับค่าฮีโมโกลบินได้ดีกว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนโดยวิธีรับประทาน นอกจากนี้ยังพบว่าช่วยลดการใช้ยาอีริโทรโพอิติน ซึ่งพบเฉพาะกรณีที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเท่านั้น

สรุปว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำน่าจะมีประโยชน์มากกว่าวิธีรับประทาน¹⁰

ประสิทธิภาพของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ

ในกรณีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กแบบ absolute iron deficiency นั้น ปัจจุบันมีข้อมูลค่อนข้างชัดเจนว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำนั้นมีประสิทธิภาพที่ดี¹¹

แต่ในส่วนของการภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กแบบ functional iron deficiency นั้นข้อมูลจากการศึกษายังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ ซึ่งจากแนวทางปฏิบัติทั้งสองที่ได้กล่าวไปข้างต้นได้แนะนำว่ายังสามารถให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำได้

เมื่อผู้ป่วยมีระดับ serum ferritin น้อยกว่า 500 นก./มล. ร่วมกับค่า % TSAT น้อยกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ และ เมื่อระดับ serum ferritin ในเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 800 นก./มล. หรือมีค่า % TSAT มากกว่า หรือเท่ากับ 50 เปอร์เซ็นต์ ควรหยุดให้ธาตุเหล็กทดแทนทาง หลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 3 เดือน แล้วจึงตรวจซ้ำก่อนพิจารณา ให้ยาครั้งถัดไป³

หลังจากนั้นมีการศึกษา meta-analysis โดย พญ.ปวีณา สุลลจิตพงษ์ และคณะ¹² ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุ เหล็กแบบ functional iron deficiency โดยเฉพาะ ได้รวบรวมงานวิจัย ได้ทั้งสิ้น 34 การศึกษา โดย 10 จาก 34 การศึกษานั้นเป็นการศึกษา แบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง - ควบคุม (randomized controlled clinical trials) พบว่ากลุ่มประชากรเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการ ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งสิ้น 2,658 คน อายุเฉลี่ยอยู่ในช่วง 50-70 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการฟอกเลือดประมาณ 37-174 เดือน ส่วนใหญ่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 200 นก./มล. และ %TSAT น้อยกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ พบว่า

- ในกลุ่มการศึกษาแบบ single-arm นั้นพบว่า เพิ่มระดับ ค่าฮีโมโกลบิน 0.54 ก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% confidence interval (CI) : 0.32-0.75 ก./ดล.; $p < 0.001$), เพิ่มระดับ serum ferritin 126 นก./มล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 63-190 นก./ดล.; $p < 0.001$), เพิ่มระดับ %TSAT 9.6 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 6.9-12.2%; $p < 0.001$), เพิ่มระดับธาตุเหล็กในเลือด 18 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (มคก./ดล.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 3.2-32.8 มคก./ดล.; $p = 0.02$), เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) 0.9 พิโคกรัมอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: 0.4-1.3 พิโคกรัม; $p < 0.001$), ลดปริมาณยาอีรีโทรโพอิตินได้ 1,428 ยูนิตต่อสัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (95% CI: -2,511 to -345 ยูนิตต่อสัปดาห์; $p = 0.01$)

- เมื่อทำวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่มีการเพิ่มระดับค่าฮีโมโกลบิน, ระดับ serum ferritin ,ระดับ %TSAT และการลดปริมาณ ยาอีรีโทรโพอิตินได้นั้น พบว่ามีความสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มี ระดับ serum ferritin เริ่มต้น น้อยกว่า 500 นก./มล.

- ในกลุ่มการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง - ควบคุม (randomized controlled clinical trials) นั้นพบว่าสามารถเพิ่ม ระดับค่าฮีโมโกลบิน 0.36 ก./ดล. อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -0.05 to 0.78 ก./ดล.; $p = 0.09$) , เพิ่มระดับธาตุเหล็ก ในเลือด 6.36 มคก./ดล.อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$), เพิ่มระดับ %TSAT 4.02 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.03$), เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte) 1.01 พิโคกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$), ลดปริมาณยาอีรีโทรโพอิติน ได้ 4,850 ยูนิตต่อสัปดาห์อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.25$)

สรุปข้อมูลจาก meta-analysis นี้ว่าการให้ธาตุเหล็กทดแทน ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ด้วยเครื่องไตเทียมนั้นสามารถเพิ่มระดับค่าฮีโมโกลบิน, ระดับธาตุ เหล็กในเลือด, ระดับ %TSAT, ระดับเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน,ระดับ serum ferritin และลดปริมาณยาอีรีโทรโพอิตินลงได้ ซึ่งผลจะเห็น ชัดเจนถ้าระดับ serum ferritin เริ่มต้น น้อยกว่า 500 นก./มล.

อย่างไรก็ตามการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เมื่อระดับ serum ferritin เริ่มต้น มากกว่า 500 นก./มล.มีแนวโน้ม

ที่จะเพิ่มระดับค่าฮีโมโกลบิน, ระดับ %TSAT, ระดับ serum ferritin และลดปริมาณยาอีรีโทรโพอิตินลงได้เช่นเดียวกันแม้ไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติก็ตามใน meta-analysis นี้ แต่เมื่อมาดูการศึกษาแบบกลุ่ม สุ่มตัวอย่าง - ควบคุม (randomized controlled clinical trials) ของ Coyne DW และคณะ¹³ มีชื่อการศึกษาว่า DRIVE study ทำ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่อง ไตเทียมอยู่ก่อนแล้วร่วมกับกำลังได้รับยาอีรีโทรโพอิตินอยู่ โดย มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นที่ 500-1,200 นก./มล. และ ระดับ %TSAT น้อยกว่าเท่ากับ 25 เปอร์เซ็นต์และระดับค่าฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 11 ก./ดล. พบว่าสามารถเพิ่มระดับค่าฮีโมโกลบิน 1.6+/-1.3 ก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.028$), ระดับ %TS AT 7.5+/-7.4 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$), ระดับ serum ferritin 173+/-272 นก./มล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) และเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อดูการตอบสนองของระดับ ฮีโมโกลบินต่อการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำระหว่าง กลุ่มที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นที่ 500-800 นก./มล. กับ เริ่มต้นที่ 801-1200 นก./มล.พบว่า สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ได้ทั้งคู่

จากข้อมูลทั้งหมดในแง่ประสิทธิภาพของการให้ธาตุเหล็ก ทดแทนทางหลอดเลือดดำนั้นสรุปได้ว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการ รักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กทั้งแบบ absolute iron deficiency และแบบ functional iron deficiency โดยในกลุ่มหลัง แม้ระดับ serum ferritin เริ่มต้นที่ 200-500 นก./มล., 501-800 นก./มล.และ 801-1200 นก./มล. ก็ยังพบว่ามีความมีประสิทธิภาพที่ดี เช่นเดียวกัน

ความปลอดภัยของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ผลต่อการเกิด oxidative stress

การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรค ไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นนอกจากจะ มีประโยชน์แล้วยังอาจเกิดโทษที่เกิดจากธาตุเหล็กเองเช่นกัน ซึ่ง ผลเสียที่ตามมาที่สำคัญ คือ ปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (oxidative stress) โดยปกติแล้วร่างกายคนเราจะนำออกซิเจนร้อยละ 95 เปลี่ยนไปเป็นน้ำ แต่จะมีอยู่ร้อยละ 5 ที่จะถูกนำไปใช้ในการสร้าง reactive oxygen species ขึ้น

เมื่อผู้ป่วยได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำส่งผล ให้เกิดการอิมตัวของ transferrin ที่จะจับกับธาตุเหล็กอิสระเพื่อ ป้องกันอันตรายจากธาตุเหล็กอิสระที่เป็นพิษต่อเซลล์ ทำให้มี ธาตุเหล็กอิสระในกระแสเลือด (plasma non-transferrin bound iron) เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะไปทำปฏิกิริยากับ hydrogen peroxide เกิด hydroxyl radical และ ferric iron เรียกกระบวนการนี้ว่า Fenton reaction ต่อมา ferric iron จะถูกเปลี่ยนกลับไปเป็น ferrous iron โดย ทำปฏิกิริยากับ superoxide เรียกกระบวนการนี้ว่า Haber-Weiss reaction ทำให้ได้ ferrous iron และออกซิเจน โดยออกซิเจน ก็จะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ในการสร้าง free radical species อีกครั้ง และ hydroxyl radical เองก็ไปทำให้เกิดการปล่อยธาตุเหล็กอิสระ เพิ่มขึ้นอีกด้วย ทั้งหมดนี้จึงส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของปฏิกิริยา ที่เป็นพิษต่อเซลล์ (oxidative stress) อย่างต่อเนื่อง

Hydroxyl radical ซึ่งเป็น free radical species จะไปทำลาย

ไขมัน โปรตีน ดีเอ็นเอ และโมเลกุลต่างๆ ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ด้วยเหตุนี้เองจึงทำให้เกิดภาวะความผิดปกติต่างๆ ตามมาอีกมากมาย เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด, โรคติดเชื้อ เป็นต้น มีการศึกษาหลังให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบมีการเพิ่มของระดับ lipid peroxide และ ธาตุเหล็กอิสระในกระแสเลือด (plasma non-transferrin bound iron)¹⁴

ผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (oxidative stress) มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตร่วมกับทำให้เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดด้านในตายและมีการลดลงของระดับ acetylcholine ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัวได้ไม่ดี

มีการศึกษาพบว่า carotid artery media-intima thickness ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงการมี atherosclerosis นั้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁵ และมีการศึกษาพบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ได้รับกับปริมาณ protein oxidation products ที่เกิดขึ้น¹⁶ นอกจากนี้ธาตุเหล็กจะทำปฏิกิริยากับ lipoprotein ซึ่งกระตุ้น foam cell ให้เกิดการตาย และส่งผลให้ตะกอนในหลอดเลือดแดงไม่เสถียรและแตกออก ในที่สุดเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันขึ้นได้

โดยสรุปการได้รับธาตุเหล็กที่มากเกินไปส่งผลให้การทำงานที่ผิดปกติของ endothelial, atherosclerosis, arteriosclerosis ได้

ผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน

ธาตุเหล็กอิสระในกระแสเลือด (plasma non-transferrin bound iron) สามารถทำให้ lymphocyte เพิ่มการนำธาตุเหล็กอิสระเข้าสู่เซลล์ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (oxidative stress) ขึ้นใน lymphocyte เอง จนทำให้มีอายุไขของเซลล์ลดลง โดยมักเกิดใน helper CD4+ และ CD16+ lymphocytes¹⁷ นอกจากนี้ยังทำให้การทำงานของ polymorphonuclear leukocytes ผิดปกติทั้งในส่วนของการ phagocytic activity และ microbial killing¹⁸ สุดท้ายส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติทั้งในส่วนของการ humoral immunity ดังจะเห็นตัวอย่างได้จากการให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่กำลังได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ มักมีการสร้าง antibody น้อยกว่าที่ควรจะเป็น⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ธาตุเหล็กอิสระในกระแสเลือด (plasma non-transferrin bound iron) ยังเป็นแหล่งอาหารที่ทำให้เชื้อแบคทีเรียเจริญเติบโตเพิ่มทั้งจำนวนและความรุนแรงของตัวเชื้ออีกด้วย

โดยสรุปการได้รับธาตุเหล็กที่มากเกินไปส่งผลให้การทำงานที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในทุกส่วน และยังทำให้เชื้อแบคทีเรียเพิ่มจำนวนและความรุนแรงได้อีกด้วย

จากผลเสียที่กล่าวไปข้างต้น จึงมีข้อแนะนำแนวทางปฏิบัติขึ้นมาโดย

1. จาก KDIGO guideline ปี พ.ศ. 2555

- ให้หลีกเลี่ยงการใช้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเมื่อผู้ป่วยกำลังมีการติดเชื้อในร่างกายและควบคุมไม่ได้ (Not Graded)

2. จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม พ.ศ. 2557

- ควรระวังในการให้ธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อในร่างกายและควบคุมไม่ได้

จากการศึกษา meta-analysis โดย พญ.ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ และคณะ¹² ในเรื่องความปลอดภัยของการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ โดยการวัดระดับปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ (oxidative stress) หลายชนิด เช่น กลุ่ม lipid peroxidation ประกอบด้วย plasma thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), malonyldialdehyde (MDA) และ oxidized LDL, กลุ่ม DNA oxidation ประกอบด้วย lymphocyte 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, กลุ่ม protein oxidation ประกอบด้วย oxidized-to-reduced glutathione ratio, protein carbonyl, และกลุ่ม neutrophil respiratory burst ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายซึ่งในกลุ่มการศึกษาแบบ single-arm นั้นพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ plasma TBARS 0.48 ไมโครโมลต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI : 0.01-0.23 ไมโครโมลต่อลิตร; P=0.04), plasma MDA 0.12 ไมโครโมลต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95%CI : 0.01-0.23 ไมโครโมลต่อลิตร; P=0.04) และมีการลดลงของ neutrophil respiratory burst 452.93 RLUอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.002)

การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำและผลกระทบทางคลินิก

ในการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง - ควบคุม (randomized controlled clinical trials) นั้นพบว่าการเพิ่มขึ้นของ plasma TBARS 0.30 ไมโครโมลต่อลิตร (95% CI : 0.007-0.53 ไมโครโมลต่อลิตร; P=0.01) และ β 2-microglobulin 4.81 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (มก./ดล.) (95% CI : 1.35-8.27 มก./ดล.; P=0.006) แต่เมื่อมาดูผลลัพธ์ทางคลินิกกลับไม่เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (any adverse event) (Relative risk (RR) =0.88; 95%CI: 0.72-1.08; P=0.23), ความผิดปกติทางหัวใจ (RR=1.31; 95%CI: 0.38-4.47; P=0.67), การติดเชื้อ (RR = 0.76; 95%CI:0.34-1.71; P=0.51), การเสียชีวิต (RR=0.53; 95%CI: 0.09-3.00; P=0.47) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้รวบรวมระยะเวลาการศึกษาต่างๆ ที่ค่อนข้างสั้นเฉลี่ยแค่ 1-6 เดือนเท่านั้น

ต่อมาได้มีการศึกษาของ Balie และคณะ²⁰ ซึ่งเป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า จากเหตุไปหาผล (Prospective Cohort Studies) เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำขนาดสูงกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมโดยเฉพาะ รวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น 32,435 ราย และติดตามไปประมาณ 1.7 (1.0-2.4) ปี โดยใช้ปริมาณธาตุเหล็ก 100-199 มิลลิกรัมต่อเดือนเป็นค่ามาตรฐานอ้างอิงในการเทียบเนื่องจากเป็นปริมาณธาตุเหล็กเฉลี่ยต่อเดือนที่ถูกใช้มากที่สุด พบว่าการเพิ่มของอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) เมื่อใช้ธาตุเหล็กขนาด 300-399 มิลลิกรัมต่อเดือน (HR = 1.13, 95% CI : 1.00-1.27) และขนาดมากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดือน (HR of 1.18, 95% CI of 1.07-1.30) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause

mortality) เฉพาะการได้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ปริมาณมากกว่าเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือนเทียบกับขนาดน้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือน นั้นพบว่าสูงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR =1.12, 95% CI:1.04–1.20) โดยไม่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาในการได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม, ระดับ C-reactive protein, ระดับ %TSAT, ระดับ serum ferritin, ความถี่ในการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำและชนิดธาตุเหล็กที่ใช้ และในกลุ่มที่ได้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำปริมาณมากกว่าเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือนนั้นเมื่อดูที่ระดับค่าฮีโมโกลบิน อยู่ระหว่าง 10–12 ก./ดล. และมากกว่า 12 ก./ดล. เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดย HR=1.12, 95% CI:1.02–1.22 และ HR=1.25, 95% CI:1.10–1.41 ตามลำดับ แต่เมื่อระดับค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 ก./ดล. พบว่าลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.94, 95% CI:0.80–1.10, P=0.05)

ส่วนอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด, การติดเชื้อ นั้นพบว่ามีความใกล้เคียงกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อได้ปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมากกว่าเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือน

เมื่อคิดปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ได้รับเป็นมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือนพบว่า ถ้ามากกว่าเท่ากับ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือนจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=1.26, 95% CI:1.13–1.40), เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=1.35, 95% CI:1.12–1.62) แต่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้ออย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=1.08, 95% CI:0.83–1.40)

ส่วนความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาลพบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=1.12, 95% CI:1.07–1.18) เมื่อได้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำปริมาณมากกว่าเท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อเดือนเทียบกับปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 100–199 มิลลิกรัมต่อเดือน

ต่อมาการศึกษาของ Ishida และคณะ²¹ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ทางคลินิกกับการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม ที่นอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องโรคติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียเป็นครั้งแรก ซึ่งต้องได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 14 วัน ขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยรวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น 22,820 รายเป็นผู้ที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำทั้งสิ้น 2,463 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำไม่เพิ่มการเสียชีวิตที่ 30 วัน (odds ratio (OR)= 0.86; 95% CI : 0.74 – 1.00;P=0.04), ไม่เพิ่มการเสียชีวิตตลอดทั้งปี (HR = 0.92; 95% CI : 0.85 – 1.00; P=0.04), ลดเวลานอนโรงพยาบาล (10.1 วัน [95% CI : 9.7 – 10.5] เทียบกับ 10.5 วัน[95% CI : 10.3 – 10.7]; P=0.05) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเพิ่มการกลับมานอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องโรคติดเชื้อหรือเสียชีวิตในช่วง 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล (OR = 1.08; 95% CI :0.96 – 1.22; P=0.05)

อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เมื่อมาทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจากปริมาณธาตุเหล็กที่ได้รับทดแทนทางหลอดเลือดดำ 3 กลุ่มคือ ไม่ได้รับ, ได้รับที่ปริมาณน้อยกว่า 100 มิลลิกรัม และได้รับที่ปริมาณมากกว่าเท่ากับ 100 มิลลิกรัมแล้วเปรียบเทียบกันในการเสียชีวิตที่ 30 วัน, การเสียชีวิตตลอดปี, เวลาการนอนโรงพยาบาล และการกลับมานอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องโรคติดเชื้อหรือเสียชีวิต ในช่วง 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาล พบว่าลดเวลาการนอนโรงพยาบาล (10 วัน; 95% CI: 9.6–10.4 เทียบกับ 10.5วัน; 95% CI : 10.3–10.7; P=0.04) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับที่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำปริมาณมากกว่าเท่ากับ 100 มิลลิกรัมกับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ส่วนในแง่อื่น ๆ นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสิ้น

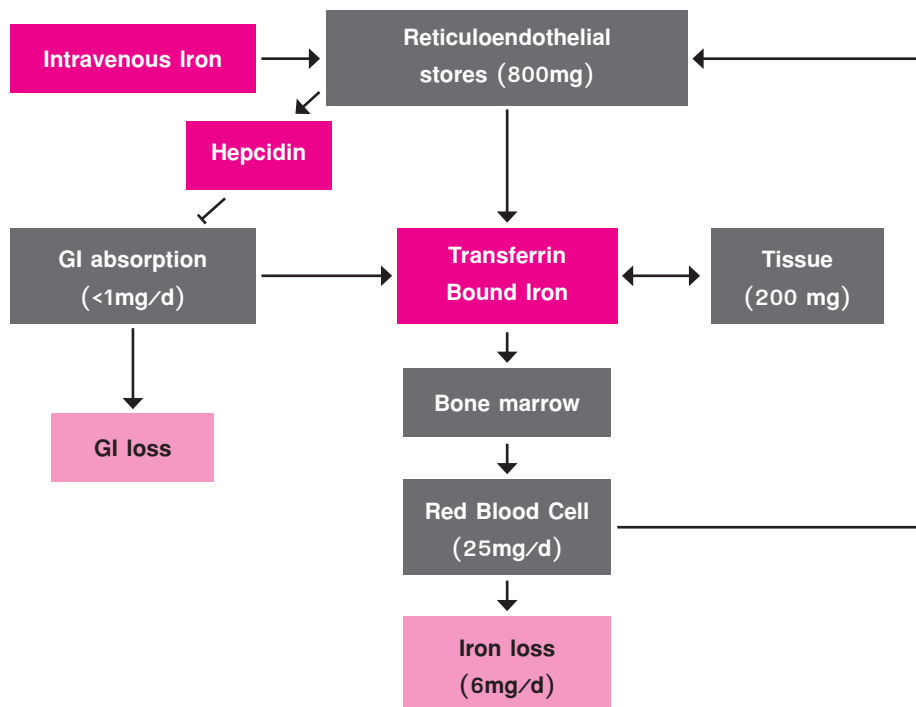
เมื่อจำแนกตามโรคติดเชื้อพบว่า ถ้าเป็นการติดเชื้อที่สายพอกเลือด (vascular access) มีระยะเวลานอนโรงพยาบาลสั้นกว่ากลุ่มไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.6 วัน; 95% CI : 9.0–10.1 เทียบกับ 10.6 วัน; 95% CI:10.3–10.9; P=0.001) และ ถ้าเป็นการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อในกระแสเลือด จะเพิ่มการกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาลจากโรคติดเชื้อหรือเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังจากออกจากโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.28; 95%CI:1.05–1.56; P=0.01) และลดเวลาการนอนโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11.4 วัน; 95% CI:10.6–12.3 เทียบกับ 12.5 วัน; 95% CI:12.1–12.8; P=0.03) เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ

สรุป การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมนั้นไม่เพิ่มการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อแม้ให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำขณะกำลังมีการติดเชื้อในร่างกายและควบคุมไม่ได้ แต่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุนั้นกลับมีข้อมูลที่บ่งชี้ว่าเพิ่มการเสียชีวิตได้เมื่อใช้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในปริมาณที่สูงมากกว่า 300 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นเลือดมากกว่าเท่ากับ 10 ก./ดล.

ชนิดธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ

ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมีหลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกันของขนาดโมเลกุลธาตุเหล็ก, ชนิดคาร์โบไฮเดรตที่หุ้มธาตุเหล็กเพื่อไม่ให้มีการปล่อยธาตุเหล็กอิสระที่เร็วเกินไปร่วมกับป้องกันปฏิกิริยาที่เป็นพิษจากตัวธาตุเหล็กอีกด้วย ซึ่งจุดนี้เองเป็นตัวกำหนดปริมาณยามากที่สุดที่ใช้ได้, อัตราเร็วในการให้ และอัตราการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นพิษ

ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ถูกให้เข้าไปในตัวผู้ป่วยนั้นจะถูกเม็ดเลือดขาวชนิดแมโครฟาจนำเข้าสู่ระบบเรติคูโลเอนโดทีเลียมซึ่งอัตราในการนำเข้าสู่เร็วหรือช้าขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของส่วนประกอบธาตุเหล็กชนิดนั้น ๆ หลังจากนั้นชั้นคาร์โบไฮเดรตที่เคลือบธาตุเหล็กก็จะสลายไป แล้วปล่อยธาตุเหล็กอิสระออกมาซึ่งจะถูกสะสมในเนื้อเยื่อในรูปของ ferritin และบางส่วนจะผ่าน ferroportin เข้าสู่กระแสเลือดมีผลให้ระดับ %TSAT เพิ่มขึ้น แล้วส่งผลให้มีการกระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงเกิดขึ้น แต่ก็ส่งผลเสียที่ทำให้ระดับ hepcidin เพิ่มขึ้นตามในเวลาเดียวกันด้วย ในท้ายที่สุดทำให้เกิดภาวะธาตุเหล็กเกินในร่างกายขึ้นได้ (ดังแสดงในรูปที่ 2)



รูปที่ 2 สมดุลธาตุเหล็กในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

รูปแบบการบริหารธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ

การบริหารธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำโดยการให้แบบ bolus dosing (ให้ในขนาดสูงช่วงที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหลายครั้งติดต่อกัน) เทียบกับ maintenance dosing (ให้ในขนาดต่ำในทุกๆ 1-2 สัปดาห์) พบว่าการให้แบบ bolus dosing นั้นสามารถกระตุ้นปฏิกิริยาที่เป็นพิษต่อเซลล์และเพิ่มโอกาสติดเชื้อได้มากกว่า²³ และการให้แบบ maintenance dosing พบว่ามีประสิทธิภาพที่ต่ำกว่ากับลดโอกาสการติดเชื้อได้มากกว่าการให้แบบ bolus dosing²⁴

จากข้อมูลปัจจุบัน จึงแนะนำการบริหารธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในแบบ maintenance dosing

ข้อแตกต่างของธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำแต่ละชนิด

ในแง่ประสิทธิภาพการศึกษา meta-analysis โดย พญ.ปริณาส์ จิตพงษ์ และคณะ¹⁴ เมื่อดูชนิดธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในเรื่องการเพิ่มค่าฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบใน ferric gluconate และ iron oxide, เรื่องการเพิ่มระดับ %TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบใน iron dextran, iron chloride, ferric gluconate, iron colloid, iron ferumoxytol, iron oxide, ferric polymaltose และ iron sucrose, เรื่องการเพิ่มระดับ serum ferritin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบใน iron ferumoxytol, iron chloride, ferric polymaltose และ iron sucrose และเรื่องการลดปริมาณยาอีริโทรโพอิตินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบใน iron colloid และ ferric polymaltose

ในแง่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญมีการศึกษาของ Ishida และคณะ²¹ เมื่อดูธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในเรื่องการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุใน 30 วันขณะนอนโรงพยาบาล พบว่า iron sucrose เมื่อเทียบกับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำสามารถ

ลดได้ร้อยละ 16 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.84, 95%CI:0.72-0.98, P=0.03) แต่เมื่อเทียบ iron sucrose กับ ferric gluconate หรือ เทียบ ferric gluconate กับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำพบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, เมื่อดูในเรื่องการเสียชีวิตภายใน 1 ปีพบว่า iron sucrose เมื่อเทียบกับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำนั้น ลดโอกาสการเสียชีวิตลงร้อยละ 10 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.90, 95%CI:0.83-0.98, P=0.02) แต่เมื่อเทียบ iron sucrose กับ ferric gluconate หรือ เทียบ ferric gluconate กับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำพบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, เมื่อดูในเรื่องระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล เทียบระหว่าง iron sucrose กับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำพบว่าลดลงเมื่อใช้ iron sucrose (9.8 วัน เทียบกับ 10.5 วัน, P=0.003), เทียบระหว่าง ferric gluconate กับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, เมื่อเทียบ iron sucrose กับ ferric gluconate พบว่าระยะเวลาอนโรงพยาบาลน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.8 วัน เทียบกับ 11.7 วัน; P=0.005) และ เมื่อดูการกลับมารักษาซ้ำด้วยเรื่องการติดเชื้อหรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุใน 30 วันหลังออกจากโรงพยาบาลแล้วพบว่า ferric gluconate เพิ่มการกลับมารักษาซ้ำอีก 40 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ (RR=1.4, 95% CI:1.04-1.89, P=0.03) แต่เมื่อเทียบ iron sucrose กับ ferric gluconate หรือ เทียบ iron sucrose กับไม่ได้รับธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปจากข้อมูลพบว่า ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำทุกชนิดมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ %TSAT แต่ในแง่การเพิ่มค่าฮีโมโกลบินหรือการลดปริมาณยาอีริโทรโพอิตินอาจมีประสิทธิภาพ

ที่ไม่เท่าเทียมกันนักในแต่ละชนิด ส่วนเรื่องความปลอดภัยในการใช้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำนั้น พบว่าชนิดที่ปลอดภัยที่สุด คือ iron sucrose ทั้งในแง่การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุใน 30 วัน ขณะนอนโรงพยาบาล, การเสียชีวิตภายใน 1 ปีและเรื่องการติดเชื้อ

จะเห็นว่า ณ ปัจจุบัน ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมีมากมายหลายชนิดในท้องตลาด ซึ่งแต่ละชนิดก็มีความแตกต่างกันในหลายๆ ด้านทั้งแง่ส่วนประกอบ, วิธีบริหารยาหรือแม้กระทั่งปริมาณยาที่ใช้ก็ตาม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ได้รับการรับรองโดยสมาคมอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาหรือของยุโรปที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ณ ปัจจุบัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

Generic Name of Iron Product	Carbohydrate shell	Maximum Approved Single Dose, Administration Time	Common Off-Label Maximum Dose and Administration Time	Test Dose Requirement
Low-molecular-weight iron dextran	Dextran	100 mg over >30s	≥1,000 mg IV over 4 hours	Yes
Iron dextran, high molecular weight	Dextran	100 mg over >30s	≥1,000 mg IV over 4 hours	Yes
Sodium ferric gluconate complex	Gluconate	125 mg IV push over 10 min	250 mg IV over 15 minutes	No
Iron sucrose	Sucrose	200 mg IV over 2-5 min	300 mg IV over 1 hour	No
Newer iron products Ferumoxytol	Polyglucose sorbitol	510 mg IV, < 1min	Same dose as 15-min infusion	No
Ferric carboxymaltose	Carboxymaltose	750 mg slow push or infusion over 15 min	None	No
Iron isomaltoside	Isomaltoside (linear oligosaccharide)	20 mg/kg over 30 to 60 min	None	No

สรุปแนวทางการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมตามกึ่งกึ่งบรรณกรรมในบทความนี้

การให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กพบว่าได้ประโยชน์ทั้งใน absolute iron deficiency และ functional iron deficiency ที่มีระดับ serum ferritin อยู่ในช่วง 200–1200 ng./ml. สามารถเพิ่มระดับค่าฮีโมโกลบินและลดปริมาณการใช้ยาอีริโทรโพนินลงได้ดี แต่เมื่อพิจารณาถึงผลเสียที่ตามมาทั้งเรื่องการเพิ่มการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดถ้าใช้ปริมาณธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือนเมื่อค่าฮีโมโกลบินมากกว่า 10 g./ดล. ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ในปริมาณที่น้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือนเมื่อค่าฮีโมโกลบินมากกว่า 10 g./ดล. แต่ใช้ปริมาณมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อเดือนเมื่อค่าฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 g./ดล. ได้ โดยไม่จำเป็นต้องหยุดให้เมื่อยังมีภาวะติดเชื้อในร่างกายและควบคุมไม่ได้ และแนะนำบริหารยาแบบ maintenance dosing

เอกสารอ้างอิง

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch Intern Med 2002; 162(2): 1401–8.
2. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25(5): 1567–75.
3. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2012; 2: 279–335.
4. Coyne DW. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int 2011; 80(3): 240–4.
5. Tsuchiya K, Nitta K. Hepcidin is a potential regulator of iron status in chronic kidney disease. Ther Apher Dial 2013; 17(1): 1–8.
6. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 2012; 23:1631–1634

7. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ;29(2):263–73.
8. Coyne D. Iron indices: what do they really mean?. *Kidney Int Suppl.* 2006;(101):S4–8.
9. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. KDOQI, National Kidney Foundation *Am J Kidney Dis* 2006; 47(5 Suppl 3):S11.
10. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1.
11. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 897–906.
12. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 39(2): 130–41.
13. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(3): 975–84.
14. Garcia-Fernandez N, Echeverria A, Sanchez-Ibarrola A, Páramo JA, Coma-Canella . Randomized clinical trial on acute effects of i.v. iron sucrose during haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(2): 178–83.
15. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002; 106(17): 2²¹2–7.
16. Stanley N, Stadler N, Woods AA, Bannon PG, Davies MJ. Concentrations of iron correlate with the extent of protein, but not lipid, oxidation in advanced human atherosclerotic lesions. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1636–43.
17. Gupta A, Zhuo J, Zha J, Reddy S, Olp J, Pai A. Effect of different intravenous iron preparations on lymphocyte intracellular reactive oxygen species generation and subpopulation survival. *BMC Nephrol* 2010; 11: 16.
18. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 655–63.
19. Liu JH, Liu YL, Lin HH, Yang YF, Kuo HL, Lin PW, et al. Intravenous iron attenuates postvaccination anti-HBsAg titres after quadruple hepatitis B vaccination in dialysis patients with erythropoietin therapy. *Int J Clin Pract* 2009; 63(3): 387–93.
20. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* 2015; 87(1): 162–8.
21. Ishida JH, Marafino BJ, McCulloch CE, Dalrymple LS, Dudley RA, Grimes BA, et al. Receipt of Intravenous Iron and Clinical Outcomes among Hemodialysis Patients Hospitalized for Infection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(10): 1799–805.
22. Richa P, Reem D, Coyne DW. Iron treatment strategies in dialysis-dependent CKD. *Semin Nephrol* 2016 ; 37(1): 93–102.
23. Kamanna VS, Ganji SH, Shelkovnikov S, Norris K, Vaziri ND. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration. *Am J Nephrol* 2012; 35(2): 114–9.
24. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(7): 1151–8.

Efficacy and safety of intravenous iron supplementation in hemodialysis patients

Kittisak Thanwirunroj, Pongsathorn Gojaseni

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, BhumibolAdulyadej Hospital,
Royal Thai Air Force Medical Department*

Abstract

Anemia is common among patients with chronic kidney diseases, the poorer the kidney functions become, the higher the prevalence of anemia appears. Thus, the prevalence of anemia is often high among the patients who received renal replacement therapy. One of the major causes of anemia in these patients is iron deficiency; both absolute and functional types. For anemia treatment, iron supplement has been provided to those patients either intravenously or orally. Compared with oral treatment, intravenous treatment shows better efficacy regarding increasing serum ferritin level, percentage of TSAT and hemoglobin level while reducing the use of erythropoietin. Despite its advantages, this method has brought several disadvantages including an increase of toxic cellular-reaction due to cell oxidative stress and dysfunction of body's immune system. However, data from recent clinical trials are still controversy regarding safety concerns about intravenous iron therapy. Therefore, further studies are still required for confirmation of clinical safety of the intravenous iron compensation.

Keywords: iron deficiency anemia, intravenous iron supplement, hemodialysis patients

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอย ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

อมล สิงห์สกุล, บัญชา สติระพจน์
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอย (Thrombotic microangiopathy :TMA) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยผนังหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บจากปัจจัยต่าง ๆ เป็นสาเหตุเริ่มต้นให้มีการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดและเกิดการสะสมของเกล็ดเลือดในตำแหน่งที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดเกิดขึ้น พยาธิกำเนิดของภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ไม่แตกต่างจากการเกิดโรคจากปัจจัยอื่น ๆ เช่น มะเร็ง ยาบางชนิด หรือ การติดเชื้ออื่น ๆ ถึงแม้ว่ามีการรายงานเกี่ยวกับภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าส่วนใหญ่จะเกิดในระยะท้าย ๆ ของโรค ซึ่งเป็นระยะที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำอย่างมาก แต่สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีในระยะเริ่มต้นเช่นกัน อาการ และ อาการแสดงคล้ายคลึงกับภาวะ TMA ที่เกิดจากสาเหตุอื่น การวินิจฉัย และ ให้การรักษาโดยการทำ plasma exchange ได้อย่างรวดเร็วจะให้ผลการรักษาที่ดีต่อผู้ป่วยการพยากรณ์โรคในระยะยาวไม่ดี เนื่องจากมักเจอในระยะโรคที่ค่อนข้างรุนแรง และการวินิจฉัยค่อนข้างล่าช้า โดยสาเหตุการเสียชีวิตอาจเป็นผลมาจากภาวะ TMA ตัวโรคเอชไอวี หรือการติดเชื้อแทรกซ้อนอื่น ๆ ในปัจจุบันมีการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีโดยการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นทำให้การพยากรณ์โรคในภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี มีความไม่แน่นอนในแต่ละบุคคล บทความนี้ได้สรุปเนื้อหาเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของภาวะ TMA พยาธิสภาพของไต อาการทางคลินิก และแนวทางการรักษาภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

คำสำคัญ: เอชไอวี, ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอย, พยาธิสภาพของไต

บทนำ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่ม T-Lymphotropic retrovirus เป็นเชื้อที่มีความสามารถในการปรับตัวในการอยู่รอดสูง มีการวิวัฒนาการอย่างรวดเร็ว ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี มีการดำเนินโรครุนแรง และมีอาการ และ อาการแสดงของภาวะโรคไตที่เกิดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีได้หลากหลายรูปแบบ thrombotic microangiopathy (TMA) เป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนทางไตที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี แม้ว่าอุบัติการณ์ของโรคจะพบได้น้อย แต่การดำเนินโรครุนแรง และอัตราการเสียชีวิตสูง จึงควรพึงระวังและทำความเข้าใจลักษณะโรคในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับภาวะ TMA

TMA เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะทางพยาธิสภาพจำเพาะของตัวโรคที่มีความผิดปกติของ หลอดเลือด เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก และหลอดเลือดแดงฝอย โดยมีความผิดปกติของเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด และผนังหลอดเลือด อาการทางคลินิกที่เกิดเป็นผลจากการขาดเลือดในอวัยวะที่อยู่ในแนวแขนงของหลอดเลือดนั้น มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง ภาวะไตวายเฉียบพลัน สาเหตุของภาวะ TMA ดังแสดงในตารางที่ 1 อาการทางไตที่พบได้ใน TMA มีหลายรูปแบบ เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ตรวจพบ

เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ สำหรับอาการทางไตที่เกิดจาก TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีพบได้น้อย ไม่ว่าจะเป็น thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) หรือ hemolytic uremic syndrome (HUS)

มีการกล่าวถึงภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีครั้งแรกในปี ค.ศ. 1984 โดย Boccia และ คณะ¹ ต่อมาในภายหลังได้มีการรายงานการเกิดโรคที่มีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้น² อาการแสดงของโรค TTP เป็นอาการที่พบได้บ่อยในกลุ่มโรค TMA และมีความรุนแรงของโรคค่อนข้างสูง โดยมีลักษณะประกอบกัน 5 อย่าง (Pentad features) ที่ทำให้เกิดถึงโรค TTP คือ ใช้ เกล็ดเลือดต่ำ ไตวายเฉียบพลัน อาการทางระบบประสาท และ ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (microangiopathic hemolytic anemia: MAHA) ซึ่งอาการใช้ และอาการทางระบบประสาทเป็นอาการที่ช่วยวินิจฉัยแยกโรคกับ HUS แต่ทั้ง 2 โรคนี้มีลักษณะทางคลินิกที่คล้ายคลึงกัน รวมทั้งสามารถเกิดร่วมกันได้³ ผู้ป่วยที่มีภาวะ TMA และมีพยาธิสภาพที่หลอดเลือดที่ไตจะมีอาการแสดงของภาวะไตวายเฉียบพลัน และ/หรือ มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ หรือ มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยอาการ และการดำเนินโรคค่อนข้างรวดเร็ว ความรุนแรงของอาการมีหลายระดับ ตั้งแต่ไม่มีอาการทางคลินิกจนถึงไตวายเฉียบพลัน ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแบบฉุกเฉิน

ลักษณะความผิดปกติทางเลือดส่วนใหญ่พบภาวะ MAHA ที่มีลักษณะเกล็ดเลือดต่ำ ทำให้มี ความเสี่ยงในการทำหัตถการ โดยเฉพาะการเจาะชิ้นเนื้อไต แต่อย่างไรก็ตามแพทย์ส่วนใหญ่ ยังแนะนำให้มีการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อการวินิจฉัย เนื่องจากมีโรคอื่นๆ ที่มีอาการผิดปกติทางไตดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งอาจมีอาการและ

อาการแสดงได้เช่นเดียวกับ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ปัจจุบัน ได้มีการศึกษาสาเหตุ และพยาธิกำเนิดของการเกิด TMA ในผู้ป่วย ที่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งพบว่ามีหลายปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดความผิดปกติ เกิดขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นผลโดยตรงหรือผลข้างเคียงจากการติดเชื้อเอช ไอวีดังจะไดกล่าวต่อไป

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะ thrombotic microangiopathy

Thrombotic thrombocytopenic purpura	Thrombotic thrombocytopenic purpura
Hemolytic-uremic syndrome	Hemolytic-uremic syndrome
Infection related	Infection related
HIV infection	HIV infection
Viral infection	Viral infection
Bacterial infection	Bacterial infection
Pregnancy related	Pregnancy related
Pre-eclampsia	Pre-eclampsia
Eclampsia	Eclampsia
Post-partum renal failure	Post-partum renal failure
Antiphospholipid syndrome	Antiphospholipid syndrome
Chemical	Chemical
Oral contraception	Oral contraception
Calcineurin inhibitors	Calcineurin inhibitors
Quinine	Quinine
Toxins	Toxins
Malignant hypertension	Malignant hypertension
Disseminated intravascular coagulation	Disseminated intravascular coagulation
Malignancy related TMA	Malignancy related TMA
Allograft rejection	Allograft rejection
Hereditary plasma defect	Hereditary plasma defect

ตารางที่ 2 โรคทางไกลเมอรูลัสในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

Non HIV-related TMA	HIV-related TMA
Classic focal segmental glomerulosclerosis	HIV-associated nephropathy
Diabetic nephropathy	HIV-related immune complex disease
Membranoproliferative glomerulonephritis	Immune complex-mediated glomerulonephritis
Postinfectious glomerulonephritis	IgA nephropathy
Hypertensive nephrosclerosis	Mixed sclerotic/inflammatory
Membranous nephropathy	Lupus-like disease
IgA nephropathy	Thrombotic microangiopathy
Amyloidosis	
Minimal change disease	

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงระบาดวิทยา และพยาธิกำเนิดของภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี
2. เพื่อทราบถึงอาการและอาการแสดงรวมถึงพยาธิสภาพของไต และความรุนแรงของโรคที่เกิดจาก TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี
3. เพื่อทราบถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วย TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

ระบาดวิทยา

ความชุกของภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่รายงานผ่านมามีความแตกต่างกันมากและมีความคลาดเคลื่อนสูง เนื่องจากการวินิจฉัยโรคทำได้ยาก หลายการศึกษาพบว่า TMA ได้รับการวินิจฉัยโรคต่ำกว่าอัตราการเกิดโรคจริง โดยเฉพาะถ้ามีลักษณะทางคลินิกจำกัดเฉพาะไต โดยถ้ามีความผิดปกติเฉพาะทางไตนั้น การยืนยันการวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยการตรวจพยาธิสภาพไต ซึ่งในสถานพยาบาลหลายแห่ง ไม่มีการเจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี การชันสูตรพลิกศพจากหลายสถาบัน พบ TMA ที่ไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี 15 ราย จาก 214 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 7⁵ และมีการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสที่ได้มีการเจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 90 ราย พบลักษณะชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับภาวะ HUS 60 ราย⁶ โดยพบลักษณะที่เข้าได้กับ TMA พบบ่อยกว่าภาวะ HIV-associated nephropathy อย่างไรก็ดีตามจากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบความสัมพันธ์ของ TMA กับการติดเชื้อเอชไอวีเป็นการศึกษาก่อนที่มีการใช้ยาต้านไวรัส ต่อมาได้มีการรวบรวมข้อมูลของลักษณะทางพยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อไตทั้งก่อนและหลังการใช้ยาต้านไวรัสพบว่า บางการศึกษาไม่พบลักษณะ TMA จากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติทางไต^{7,8} รวมถึงการรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น อาจทำให้อุบัติการณ์การเกิดโรค TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีพบได้น้อยลง⁹

พยาธิกำเนิด

TMA เป็นผลจากเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือดขนาดเล็กเกิดการบาดเจ็บขึ้น โดยมีปัจจัยกระตุ้นของการบาดเจ็บได้แก่ยาบางชนิด เช่น calcineurin Inhibitors, quinine และ vascular endothelial growth factor inhibitors¹⁰ การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสบางชนิด (viral neuraminidases) สารพิษบางชนิด (verotoxins) เช่น Shiga toxin จากการติดเชื้อ *Shigella dysenteriae* และ Shiga-like toxins จากการติดเชื้อ *Escherichia coli* O:157 พบในภาวะ HUS มะเร็ง การฉายแสง หรือแอนติเจน/แอนติบอดี อิมมูนคอมเพล็กซ์ (immune complex)⁽¹¹⁾ ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด และ แมทริกซ์ (matrix) ที่อยู่ใต้ต่อชั้นเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด การบาดเจ็บดังกล่าวจะกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด และเกิดการสะสมของเกล็ดเลือดบริเวณเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือดที่เกิดการบาดเจ็บ และมีการกระตุ้น plasma coagulation cascade เป็นสาเหตุของการเกิดเป็นลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งดังกล่าว ได้เป็นอวัยวะที่มีพื้นที่ผิวของหลอดเลือดขนาดเล็กจำนวนมาก เมื่อเกิดลิ่มเลือดดังกล่าวได้จึงเป็นอวัยวะที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอย

ได้ง่าย ปัจจัยที่มีส่วนในการเกิดลิ่มเลือดอื่น ๆ คือ เกิดความบกพร่องของความสามารถในการยับยั้งการเกิดการสะสมของเกล็ดเลือดของเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด และความผิดปกติในการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกาย ความผิดปกติในการกระตุ้นสารที่เกี่ยวข้องกับการขยายตัวของหลอดเลือด เช่น prostacyclin และความผิดปกติของ physiological thromboresistance ทำให้เกิด leucocyte adhesion และเกิดการทำลายเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด มีการใช้คอมพลีเมนต์ร่วมกับมีความผิดปกติของ von willebrand factor เนื่องจากภาวะพร่อง ADAMTS-13 ทั้งที่เป็นโดยกำเนิด หรือเกิดภายหลัง และมี circulating anti-phospholipid antibodies นอกจากนี้ โรคร่วมบางโรคที่เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด TMA ได้ เช่น malignant hypertension, scleroderma และ preeclampsia โดยส่วนมากภาวะ TTP เกิดจากภาวะพร่อง ADAMTS-13 ในขณะที่ HUS เกิดจากสารพิษ (toxin) แต่อย่างไรก็ตามสามารถตรวจพบทั้ง 2 ภาวะร่วมกันได้ เมื่อเกิดการอุดตันจากลิ่มเลือดจะส่งผลให้เกิด vascular shear stress จะเกิดการบาดเจ็บต่อหลอดเลือดมากขึ้น หากภาวะดังกล่าวดำเนินต่อเนื่องไปเรื่อย ๆ จะเกิด การทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือดและกระตุ้นการสะสมของเกล็ดเลือดในบริเวณดังกล่าว และมีการตอบสนองต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือดจนเกิดลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งของหลอดเลือดที่มีปัญหา รวมถึงหลอดเลือดที่ไต โดยพยาธิสภาพดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับการเกิดการสะสมของอิมมูนคอมเพล็กซ์ในโกลเมอรูลัสหรือภายในหลอดเลือด

กลไกการเกิด TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ยังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่า เป็นจากกลไกใดกลไกหนึ่ง หรือหลายกลไกร่วมกัน และยังไม่สามารถระบุปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องได้ชัดเจน มีหลักฐานจากบางการศึกษา พบว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อของเซลล์เยื่อผิวท่อไต¹² แต่มีข้อค้านในบางการศึกษา ซึ่งพบว่า ไม่พบการแสดงออกของ CD4 expression, CCR5 และ CXCR4 ซึ่งซึ่งเป็นรีเซพเตอร์สำหรับเม็ดเลือดขาวที่เป็นตัวพา (mediated) ของเชื้อเอชไอวี¹³⁻¹⁵ ภาวะปกติที่ไม่มี การอักเสบของไตจะไม่พบ CXCR4 mRNA expression ทั้งในโกลเมอรูลัส ท่อไต และเนื้อไต แต่เมื่อเกิดการอักเสบขึ้นจะมี CXCR4 mRNA expression จำนวนมาก โดยเฉพาะบริเวณที่มีการสะสมของเม็ดเลือดขาว แสดงให้เห็นว่า การตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกายอาศัย CXCR4 เป็นรีเซพเตอร์ในกระบวนการของการกระตุ้น chemokine เพื่อกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวมาบริเวณรอยโรค¹⁶ การพบ CXCR4 mRNA expression สามารถพบได้ทั้งการเกิดการติดเชื้อเอชไอวีโดยตรงที่ไตหรือจากการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวผ่านระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติจากโรคเอชไอวี ซึ่งเป็นผลทางอ้อมของการติดเชื้อก็ได้¹⁷

กลไกอื่นที่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับอนุภาคของไวรัส และ โมเลกุลหน่วยย่อยของโครงสร้างโปรตีนของเชื้อเอชไอวี กระตุ้นการเกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) โดยพบข้อมูลการเกิด apoptosis ในบริเวณเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือดดำที่สายสะดือในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี¹⁸ ข้อมูลจากการศึกษาอื่นพบว่า โปรตีน gp120 ที่อยู่บนเซลล์ของ HIV envelope สามารถกระตุ้นกระบวนการแข็งตัวของเลือด (procoagulant tissue factor) ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงในมนุษย์ นอกจากนี้มีการศึกษา

ความสัมพันธ์ของ anti-phospholipid antibodies ในเลือดของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยพบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีอาการแสดงใด ๆ สามารถพบ anti-phospholipid antibodies ในเลือดได้บ่อย จึงมีการตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับบทบาทของ circulating anti-phospholipid autoantibodies เป็นปัจจัยเริ่มต้นของการเกิดการทำลายเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด ถึงแม้ว่าจะยังไม่มีลักษณะทางคลินิกของภาวะลิ่มเลือดอุดตันก็ตาม^{19,20}

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีการติดเชื้อเอชไอวี พบว่ามีการลดลงของระดับ CD4 และประมาณร้อยละ 25 มีภาวะ TMA เกิดขึ้น หลังจากได้รับเชื้อประมาณ 1 เดือน โดยมีการตรวจทางพยาธิสภาพ พบว่ามีลิ่มเลือดอุดตันทั้งหลอดเลือดในไตและหลอดเลือดนอกไต ลักษณะทางพยาธิวิทยามีลักษณะเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด และกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงได้รับบาดเจ็บและเกิด apoptosis ไม่ต่างกับในมนุษย์ที่เกิดภาวะ TMA ในหลอดเลือด โดยข้อมูลต่าง ๆ ที่ศึกษาพบนั้น ยังไม่มีการทดลองพิสูจน์ถึงความเกี่ยวข้องกันของการติดเชื้อเอชไอวีกับการเกิด TMA ว่าแตกต่างจากกลไกทั่วไป ดังนั้นผลโดยตรงจากเอชไอวีต่อการเกิด TMA จึงยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

โดยสรุป ภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี มีพยาธิกำเนิดหลักคือ การบาดเจ็บต่อเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือดไม่แตกต่างจาก TMA ที่พบในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ ถึงแม้ว่าจะยังไม่ทราบกลไกที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจนก็ตาม โดยความเกี่ยวข้องจากตัวไวรัสโดยตรงอาจจะเป็นปัจจัยหลักในการเกิดโรค ดังแสดงในรูปที่ 5 เนื่องจากการรายงานการพบภาวะ TMA ในผู้ป่วยเอชไอวีลดลงอย่างมากเมื่อมีการพัฒนารักษา และมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

อาการและอาการแสดงจาก HIV-associated TMA

TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง พบได้บ่อยในช่วงอายุ 30-40 ปี พบในชาวผิวขาวมากกว่าชาวผิวดำ หรือชาวฮิสแปนิก ไม่มีลักษณะจำเพาะที่บ่งชี้ว่าเป็น TMA ส่วนใหญ่พบการทำงานของไตลดลงเฉียบพลัน ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ความเข้มข้นเลือดลดลงจากภาวะ MAHA เกิดเลือดดำ พบระดับ lactate dehydrogenase (LDH) เพิ่มขึ้น แต่ค่าระดับ LDH สูงมาก ควรคิดถึงภาวะอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อ pneumocystis carinii pneumonia (PCP) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และการใช้ยา sulfamethoxazole เป็นต้น สามารถตรวจพบมิโซได้ การตรวจสเมียร์เลือดพบ schistocyte ซึ่งเป็นลักษณะของ MAHA blood picture แต่การไม่พบลักษณะดังกล่าวไม่สามารถแยกโรค TMA ออกไปได้ และอาจพบอาการทางระบบประสาทร่วมด้วยได้ TMA ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ โดยประเมินจากระดับ CD4 ต่ำ นอกจากนี้มีรายงาน ภาวะ TMA เป็นอาการแสดงแรกของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีได้²¹

อาการแสดงของภาวะ TMA สามารถพบโปรตีนในปัสสาวะได้บ่อย โดยระดับโปรตีนในปัสสาวะตั้งแต่เล็กน้อยจนถึง nephrotic range proteinuria ถึงแม้ว่าภาวะ nephrotic syndrome พบได้น้อย ซึ่งควรต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก HIV associated nephropathy (HIVAN) และโดยสรุปอาการและอาการแสดงของ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วย TMA ที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี

พยาธิสภาพ

พยาธิสภาพทางไตของภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดที่กรวยไต หลอดเลือดแดงขนาดเล็ก และหลอดเลือดแดงฝอย มีการแยกตัวของเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด และผนังของหลอดเลือดโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane, GBM), mesangiolysis และ subendothelium กว้างขึ้น ถ้าการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะเรื้อรัง เซลล์ชั้นในของผนังหลอดเลือดจะมีการสร้างเนื้อเยื่อใหม่แทรกอยู่บริเวณผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดการแยกชั้นและกว้างขึ้น และมีเซลล์อื่น ๆ ที่แทรกตัวในผนังหลอดเลือด เช่น เซลล์พลาสมา และโปรตีนพลาสมา ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2

นอกจากนี้ในระยะเรื้อรังสามารถตรวจพบลักษณะเป็นพังผืดเป็นบางส่วนของโกลเมอรูลัส (segmental glomerulosclerosis) ซึ่งสัมพันธ์กับการฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) และพังผืดในเนื้อไต (interstitial fibrosis) ในระยะเรื้อรังหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดแดงฝอยที่มีการตอบสนองต่อการเกิดการบาดเจ็บซ้ำ ๆ จะมีการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นในผนังชั้นในของหลอดเลือดเรียงตัวเป็นชั้น ๆ เรียกว่า Onion skin appearance หรือพบลักษณะ double contour ของ GBM ดังแสดงในรูปที่ 3 และ 4 ภายในหลอดเลือดเล็ก ๆ ที่มีลิ่มเลือดอุดตัน เม็ดเลือดแดงที่อุดตันหลอดเลือดจะแตกออกเป็นเศษของเม็ดเลือดแดง โดยจะเห็นชัดในการย้อม Masson's Trichrome staining ถ้าการอุดตันเป็นอย่างรุนแรงและเรื้อรัง สามารถพบลักษณะที่มีการขาดเลือด ในบริเวณไตชั้นนอก (cortical necrosis) และมีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว

การตรวจเพิ่มเติมด้วยการย้อมอมโมโนฟลูออเรสเซนส์ ไม่พบการย้อมติดลิมโฟซัยตคอมเพลกซ์ หรือคอมพลิเมนต์ จึงไม่มีลักษณะจำเพาะของ TMA แต่อาจพบการย้อมติดไฟบริโนเจนได้ สามารถตรวจพบลิ่มเลือดในหลอดเลือด (intravascular thrombi) การตรวจเพิ่มเติมจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีสามารถพบลักษณะ tubuloreticular inclusion อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์เยื่อผิวของผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของ interferon alfa ในเลือด โดยลักษณะพยาธิสภาพดังกล่าวพบได้ลดลงในยุคของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส²¹

การรักษา

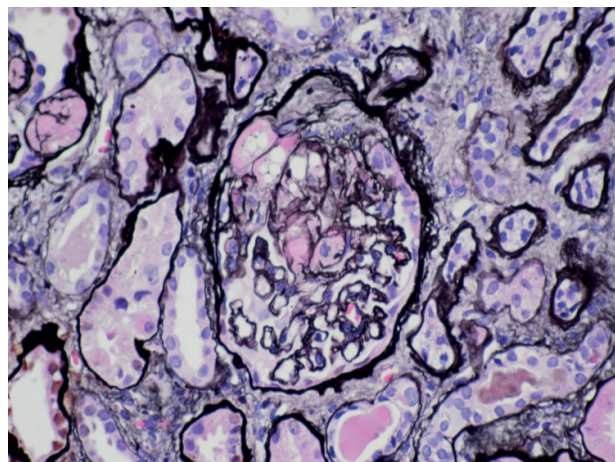
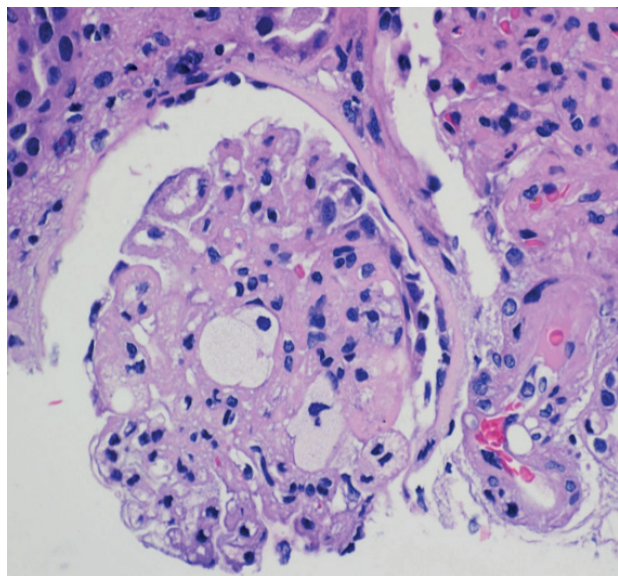
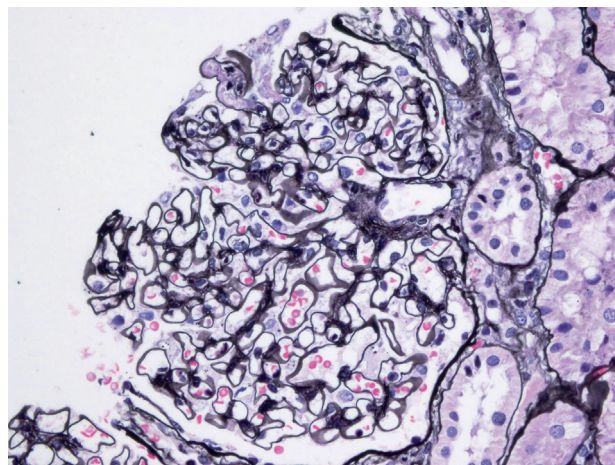
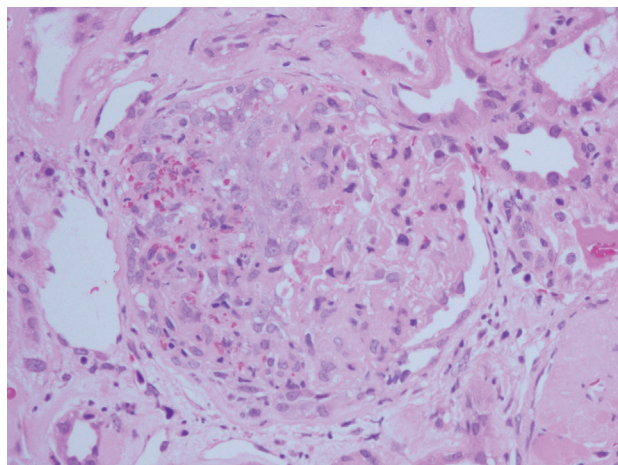
ความรู้ในการรักษา TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวียังคงค่อนข้างจำกัด และยังไม่มียาต้านพิษที่แน่นอนมากนัก เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบทดลองสุ่ม การรักษาในปัจจุบันยังคงใช้รูปแบบเดียวกันกับการรักษา TMA ที่เกิดในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี มีรายงานการใช้ fresh blood exchange ในการรักษาผู้ป่วย TTP และสามารถทำให้โรคสงบได้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1959 ต่อมาได้มีการพัฒนาการรักษา TMA โดยการทำให้ plasma infusion และ plasma exchange และมีการศึกษาพบว่า การรักษาโดยการทำให้ plasma exchange ให้ผลการรักษาดีกว่าการทำ plasma infusion²² และมีการศึกษาที่ใช้ plasmapheresis เป็นการรักษาหลัก ถึงแม้ว่าจะพบว่าอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 22 ก็ตาม²³ ได้มีการทำการศึกษาย้อนหลัง เกี่ยวกับการรักษาด้วยวิธี plasma

infusion และ plasma exchange พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย plasma exchange มีการฟื้นฟูสภาพของการทำงานของไตมากขึ้น²⁴ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการอธิบายถึงประสิทธิภาพและความแตกต่างของการรักษาแต่ละชนิดในการรักษาภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้มีรายงานการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ การตัดม้าม การให้อิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ และการให้ยาต้านเกล็ดเลือดในการรักษา TMA ในผู้ป่วยเอชไอวี พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกันหลายรูปแบบ โดยไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงผลการรักษาดังกล่าว²⁵

เนื่องจากมีความเป็นไปได้ว่า พยาธิสภาพการเกิดโรคอาจเป็นจากความจำเพาะของตัวเชื้อไวรัสเอชไอวี และในยุคที่มีการพัฒนาการรักษาโรคด้วยยาต้านไวรัส ทำให้การพบภาวะ TMA ในผู้ป่วยเอชไอวี

ลดน้อยลงเรื่อย ๆ จึงอาจสรุปได้ว่าการรักษา TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่เหมาะสมมากที่สุดในปัจจุบันคือ การให้ยาต้านไวรัสเพื่อลด viral replication

ได้มีการพัฒนาการรักษาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา TMA มีการศึกษาเกี่ยวกับ Eculizumab โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่เชื่อมโยงกับโปรตีนเสริม C5, ยับยั้งการไม่ให้ C5gxJuppo ไปเป็น C5a และ C5b ป้องกันการสร้าง cytotoxic complex C5b-9 (membrane attack complex) โดยมีรายงานการใช้รักษา HUS มีการศึกษาที่สนับสนุนผลของการรักษาโดย Eculizumab ถึงค่าผลเลือดต่างๆสามารถกลับเป็นปกติ อาการทางไตดีขึ้น และเพิ่มคุณภาพชีวิต แนวทางการรักษาปัจจุบัน แนะนำการให้ Eculizumab ในผู้ป่วยที่ ยืนยันการวินิจฉัย HUS แล้ว^{23,24}

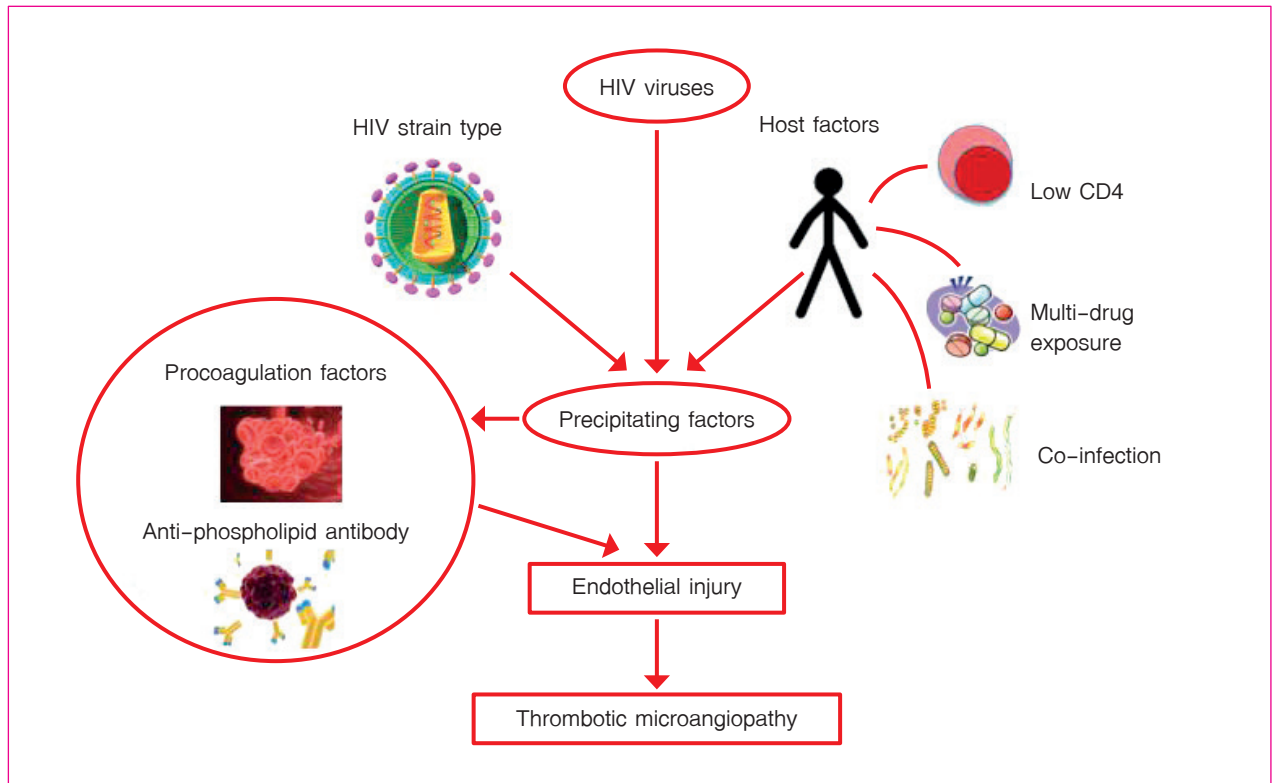


รูปที่ 1 (ซ้ายบน) แสดงลักษณะเศษเม็ดเลือดแดงที่แตกและอุดตันในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (H&E stain, 400x)

รูปที่ 2 (ขวาบน) แสดงลักษณะ segmental sclerosis และมี fibrin อุดตันอยู่ในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (Jones stain, 400x)

รูปที่ 3 (ซ้ายล่าง) แสดงลักษณะการหนาตัวของหลอดเลือดในโกลเมอรูลัส (H&E stain, 400x)

รูปที่ 4 (ขวาล่าง) แสดงลักษณะ segmental sclerosis และมี double contour ของ GBM (Jones stain, 400x)



รูปที่ 5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด thrombotic microangiopathy

พยาธิกำเนิดของภาวะ TMA ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ผ่านการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อผนังของผนังหลอดเลือด โดยที่กลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด โดยสัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องมีหลากหลายปัจจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Ruggerenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int* 2001 ;60(3):831–46.
2. Boccia RV, Gelmann EP, Baker CC, Marti G, Longo DL. A hemolytic-uremic syndrome with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Internal Med* 1984 ;101(5):716–7.
3. Henry K, Flynn T. Association of thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Am J Hematol* 1988 ;29(3):182. PubMed PMID: 3189314.
4. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *New Eng J Med* 2002;347(8):589–600. PubMed PMID: 12192020.
5. Gadallah MF, el-Shahawy MA, Campese VM, Todd JR, King JW. Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol* 1996;16(5):446–50. PubMed PMID: 8886184.
6. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougenot B, Rondeau E, Sraer JD. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ;14(6):1578–85. PubMed PMID: 10383033.
7. Korelitz BI, Sommers SC. Responses to drug therapy in ulcerative colitis. Evaluation by rectal biopsy and histopathological changes. *Am J Gastroenterol* 1975 ;64(5):365–70. PubMed PMID: 2008.
8. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004 ;66(3):1145–52. PubMed PMID: 15327410.
9. Sacristan Lista F, Saavedra Alonso AJ, Oliver Morales J, Vazquez Martul E. Nephrotic syndrome due to thrombotic microangiopathy (TMA) as the first manifestation of human immunodeficiency virus infection: recovery before antiretroviral therapy without specific treatment against TMA. *Clin Nephrol* 2001; 55(5):404–7.
10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *New Eng J Med* 2008 13;358(11):1129–36. PubMed PMID: 18337603.
11. Andreoli SP. The pathophysiology of the hemolytic uremic syndrome. *Current Opin Nephrol Hypertension* 1999 ;8(4):459–64.
12. Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2645–51.
13. Alpers CE. Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2003;63(1):385–96.
14. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Alpers CE. Chemokine receptor (CXCR4) mRNA-expressing leukocytes are increased in human renal allograft rejection. *Transplantation* 1998;66(11):1551–7.

15. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Anderson DM, Schmidt A, Morton WR, et al. Chemokine receptor (CCR5) expression in human kidneys and in the HIV infected macaque. *Kidney Int* 1998 ;54(6):1945–54. PubMed PMID: 9853259.
16. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Stokes MB, Segerer S, Mack M, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5): 856–67. PubMed PMID: 10770963.
17. Bodi I, Abraham AA, Kimmel PL. Macrophages in human immunodeficiency virus-associated kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 1994 ;24(5):762–7. PubMed PMID: 7977317.
18. Huang MB, Khan M, Garcia-Barrio M, Powell M, Bond VC. Apoptotic effects in primary human umbilical vein endothelial cell cultures caused by exposure to virion-associated and cell membrane-associated HIV-1 gp120. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27(3):213–21.
19. Ankri A, Bonmarchand M, Coutellier A, Herson S, Karmochkine M. Antiphospholipid antibodies are an epiphenomenon in HIV-infected patients. *Aids* 1999 ;13(10):1282–3.
20. Francois A, Dhib M, Dubois D, Fillastre JP, Hemet J. Thrombotic microangiopathy (TMA) as the first manifestation of HIV infection. *Clin Nephrol* 1993 ;39(6):352–4.
21. Orenstein JM, Preble OT, Kind P, Schulof R. The relationship of serum alpha-interferon and ultrastructural markers in HIV-seropositive individuals. *Ultrastruc Pathol* 1987; 11(5–6):673–9.
22. de Man AM, Smulders YM, Roozendaal KJ, Frissen PH. HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 2 cases and a review of the literature. *Neth J Med* 1997;51(3):103–9.
23. Green H, Harari E, Davidovits M, Blickstein D, Grossman A, Gafter U, et al. Atypical HUS due to factor H antibodies in an adult patient successfully treated with eculizumab. *Ren Fail* 2014;36(7):1119–21.
24. Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R, Roeleveld N, van der Velden T, Goertz J, et al. Eculizumab dosing regimen in atypical HUS: Possibilities for individualized treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:671–8.

Thrombotic microangiopathy in human immunodeficiency virus infection

Amol Singhsakul, Bancha Satirapoj

Nephrology Division, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) is a known complication of human immunodeficiency virus infection (HIV). Endothelial cell injury appears to be the primary event causing platelet activation and deposition in the microvasculature. Direct cytopathic roles of HIV as well as other factors such as malignancy, drugs, and infectious agents have been implicated in the pathogenesis of HIV-TMA. Although the majority of patients present in a more advanced stage of HIV disease, TMA can be the initial presenting symptom of HIV infection. Clinical features are those of idiopathic TMA, and the diagnosis should be suspected in any patient with new onset thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. Therapy with plasma exchange or infusion appears to be efficacious. A rapid diagnosis and institution of plasmapheresis is crucial for a favorable outcome. The long-term prognosis of HIV-TMA is unfavorable and may depend on the stage of HIV infection. The recent data after the use of highly active retroviral treatment, however, are unavailable and current prognosis is therefore uncertain. This review article will summarize the pathogenesis, clinical findings and therapeutic intervention in HIV related TMA.

Keywords: human immunodeficiency virus (HIV), thrombotic microangiopathy, nephropathy

กระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อ ในการปลูกถ่ายไต

สุวสิน อุดมกาญจนันท์, ณัฐวุฒิ ไชยนาชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

เนื่องด้วยสถานการณ์ของประเทศไทยขณะนี้ มีจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยที่ต้องการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจึงมากขึ้นตามลำดับ แต่ก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาคทั้งจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตและผู้บริจาคสมองตาย ทำให้มีโอกาสได้รับการปลูกถ่ายไตน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้รับไตที่ไม่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาค อย่างไรก็ตามความก้าวหน้าของการปลูกถ่ายอวัยวะในปัจจุบันก็มีการใช้กระบวนการพิเศษเพิ่มเติมเพื่อลดปฏิกิริยาตอบสนองในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (desensitization) ซึ่งประกอบด้วยการใช้ยาต่างๆ เช่น intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือ rituximab และกระบวนการนำภูมิต่อต้านออกจากร่างกายผู้ป่วย (plasmapheresis) ก่อนจะรับไตบริจาค บทความวิชาการนี้ได้รวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบันเกี่ยวกับกระบวนการลดภูมิต่อต้านก่อนการปลูกถ่ายไต ลักษณะยาที่ใช้ ข้อดีที่ได้ต่อผู้ป่วย รวมทั้งข้อเสียที่จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าระวัง โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้สามารถรับการปลูกถ่ายไตได้ และลดอัตราการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านเนื้อเยื่อหรือการสลัดไต (acute rejection) หลังการปลูกถ่ายไตต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: การปลูกถ่ายไต, ภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อ, การลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อ

บทนำ

ในปัจจุบันการปลูกถ่ายไตนับว่าเป็นการบำบัดทดแทนไตที่มีประสิทธิภาพสูงสุดทั้งในด้านอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกไตทางเส้นเลือดและการฟอกไตทางหน้าท้อง^{1,2} โดยข้อมูลจากสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ในปีพ.ศ. 2557 พบว่าค่ามัธยฐานของเวลาในการได้ปลูกถ่ายไต นับตั้งแต่เริ่มการบำบัดทดแทนไตคือ 69.4 เดือนสำหรับผู้รับบริจาคจากผู้เสียชีวิต และ 27.6 เดือนสำหรับผู้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าการรออวัยวะจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตมีระยะเวลานาน แสดงให้เห็นถึงความขาดแคลนของอวัยวะปลูกถ่ายในกลุ่มดังกล่าว ดังนั้นการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living donors) จึงมีความสำคัญมากขึ้นในปัจจุบัน แต่อุปสรรคหนึ่งในการปลูกถ่ายอวัยวะคือความเข้ากันไม่ได้ของเนื้อเยื่อระหว่างผู้ให้และผู้รับบริจาคอวัยวะ หรือการมีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจากผู้บริจาค (anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies) ซึ่งตรวจพบจากวิธีต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

เนื่องด้วยความต้องการของอวัยวะปลูกถ่ายมากขึ้นร่วมกับความก้าวหน้าทางการแพทย์จึงมีความพยายามปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (sensitized recipients) โดยการให้ยากดภูมิหรือการนำภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อในตัวผู้รับบริจาคออกจากร่างกายก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (desensitization) ซึ่งกระบวนการของการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายก็มีความ

แตกต่างกันไปตามศูนย์ปลูกถ่ายไตแต่ละแห่ง Orandi และคณะ⁴ ได้รวบรวมข้อมูลการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตในศูนย์ปลูกถ่ายไต 22 แห่งในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปีพ.ศ. 2540 ถึงพ.ศ. 2554 เปรียบเทียบความเสี่ยงในการสูญเสียไตปลูกถ่าย เมื่อติดตามไป 5 ปี พบว่า ในกลุ่มที่มีผล complement-dependent cytotoxic (CDC) crossmatch เป็นบวกมี ความเสี่ยงในการสูญเสียไตปลูกถ่ายสูงสุดคือ 1.8 เท่า (95% CI 1.42-2.29) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้รับบริจาคไตที่ไม่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย ในขณะกลุ่มที่มีผล flow cytometric crossmatch เป็นบวกแต่มีผล CDC crossmatch เป็นลบมีความเสี่ยงรองลงมาคือ 1.65 เท่า (95% CI 1.36-1.99) และสุดท้ายคือกลุ่มที่มีผล Luminex crossmatch เป็นบวกแต่ผล flow cytometric crossmatch เป็นลบไม่มีความแตกต่างจากผู้รับบริจาคที่ไม่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (ความเสี่ยง 1.2 เท่า, 95% CI 0.83-1.75)

การศึกษาล่าสุดที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตหลังการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายคือการศึกษารวบรวมของ Orandi และคณะ⁵ ในปีพ.ศ. 2559 ซึ่งทำการรวบรวมข้อมูลต่อยอดจากการศึกษาเดิมข้างต้น มีผู้ป่วยทั้งหมด 1,025 คน จาก United Network for Organ Sharing (UNOS) ของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่มที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายและผ่านกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่าย กับกลุ่มควบคุม 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่รอรับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตและกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น โดยมีการควบคุมปัจจัยต่างๆ

ระหว่างกลุ่มให้เท่าเทียมกันทั้งอายุ เพศ ระยะเวลาการฟอกไต โรคประจำตัว และ panel reactive antibody (PRA) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหลังจากกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อมีอัตราการรอดชีวิตสูงสุดเมื่อติดตามไปที่ 5 ปี หลังการปลูกถ่ายคือ 86% รองลงมาคือกลุ่มที่รับบริจาคไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตคือ 74.4% และในกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่นมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ต่ำที่สุดคือ 59.2% ($p < 0.001$)

การศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงความสำคัญและประโยชน์

ที่ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายจะได้รับจากการปลูกถ่ายไต โดยแม้จะมีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาค (anti-HLA antibodies) หากได้รับการกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อที่เหมาะสมและสามารถปลูกถ่ายไตได้ ก็จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่รอรับไตจากผู้เสียชีวิตหรือผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น ดังนั้นกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย จึงมีความสำคัญ โดยมีความแตกต่างในรายละเอียดและวิธีการที่ใช้ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

ตารางที่ 1 วิธีการตรวจ HLA antibodies³

วิธีการตรวจ	สิ่งที่ใช้ตรวจ	ข้อดี	ข้อเสีย	ความไวในการตรวจหา donor specific antibody (DSA)	ความจำเพาะในการตรวจหา antibody-mediated rejection (AMR)
Complement-dependent cytotoxic (CDC) crossmatch	- Donor lymphocytes + candidate serum + complement - Cell lysis assessed by vital dye	- พยากรณ์การเกิด hyperacute rejection ได้	- ต้องใช้ visual assessment - ไม่สามารถตรวจภูมิต่อต้านที่เป็น noncomplement binding หรือในขณะภูมิต่อต้านอยู่ในระดับต่ำ - ต้องใช้ donor lymphocyte ที่ยังมีชีวิต	+	+++
Flow cytometric crossmatch	- Donor lymphocytes + candidate serum + fluorescent-labeled antibodies for human T and B cell subsets - Lymphocytes analyzed by flow cytometry - Reported as mean channel shift	- Semiquantitative - Independent analysis of effect on T and B lymphocytes	- มีผลบวกปลอมสูง	++	++
Solid-phase assays : bead based (e.g., Luminex)	- Purified HLA molecules immobilized onto cell surface	- สามารถตรวจภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อที่จำเพาะต่อ HLA antigen หนึ่งๆได้	- การแปลผลยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกันทุกที่ - HLA antigen ที่ใช้มีความแตกต่างกันตามผู้ผลิต และมีโอกาสเสื่อมสภาพได้ระหว่างการเก็บรักษา - ผลการตรวจถูกรบกวนจาก intravenous immunoglobulin, antithymocyte globulin และ autoantibody - มีความแปรปรวนระหว่างห้องตรวจทางปฏิบัติการสูง	++++	+

ตารางที่ 2 แสดงทางเลือกต่างๆในการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย⁶

Removal of antibodies : plasmapheresis or immunoadsorption

Inhibition of antibody production

Anti-B cell agents : rituximab (anti-CD20)

Plasma cell inhibitors : bortezomib (proteasome inhibitor)

Inhibition of complement cascade : eculizumab (anti-C5a)

Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Neutralizing of circulating anti-HLA antibodies

Inhibition of complement activation

Blockage of immune activation and enhancing the clearance of anti-HLA antibodies

Inhibits the expression of CD19 on activated B cells and induces B cell apoptosis

Induces expression of FcγIIb, a negative regulatory receptor on immune cells

Inhibitory effects on cellular immune responses and nonspecific inhibitory effects on the immune system

Splenectomy : permanent effect → high risk for life-threatening encapsulating bacterial sepsis

กระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (Desensitization protocols)

1. High-dose IVIG (Cedars-Sinai protocol)

การศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย คือการศึกษาโดย Jordan และคณะ⁷ ที่โรงพยาบาล Cedars-Sinai ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มี PRA มากกว่า 50% และกำลังรอรับบริจาคไตจากผู้เสียชีวิต โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ IVIG 48 คน จะได้รับ IVIG 2g/kg เดือนละ 1 ครั้งเป็นเวลา 4 เดือนติดต่อกัน หลังจากนั้นหากยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตก็จะได้รับ IVIG อีกที่เวลา 12 และ 24 เดือน แต่ถ้าได้รับการปลูกถ่ายไตก็จะได้รับ IVIG ต่อเดือนละ 1 ครั้งเป็นเวลาอีก 4 เดือนหลังการปลูกถ่าย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 50 คน เมื่อติดตามไปที่ 1 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้รับ IVIG มีอัตราการได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (35% และ 17% ตามลำดับ, $p=0.048$) แต่หากเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นจะพบว่ากลุ่มที่ได้รับ IVIG มีอัตราการสลายไต (acute rejection) มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (53% และ 10% ตามลำดับ, $p=0.042$) อย่างไรก็ตาม อัตราการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (8% ในกลุ่มที่ได้รับ IVIG และ 16% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก, $p=0.22$)

Cedars-Sinai protocol ได้รับการปรับปรุงและศึกษาเพิ่มเติมในปีพ.ศ. 2551 โดย Vo และคณะ⁸ เมื่อมีการนำ rituximab เข้ามาใช้ในกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในระดับสูง (ค่าเฉลี่ยของ PRA 77% หรือมีผลการตรวจ DSA เป็นบวก) ทั้งหมด 20 คน โดยให้ IVIG 2 g/kg วันที่ 0 และ 30 และ rituximab day วันที่ 7 และ 22 หลังจากนั้นติดตามไปอย่างน้อย 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด 16 คน (โดย 6 คนได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต) ในผู้ป่วยที่รับไตของผู้บริจาคที่เสียชีวิตนั้นค่าเฉลี่ยของเวลาในการรอรับไตบริจาคก่อนจะได้ IVIG คือ 144 เดือน และลดลงเหลือเพียงแค่ 5 เดือนหลังจากได้รับ IVIG ซึ่งแสดงถึงประโยชน์ของการให้ IVIG ขนาดสูงสามารถลดระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องรออยู่ในคิว

การรับบริจาคไต และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดไปจนครบ 1 ปีพบว่ามีความสลายไต 31% อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย 100% และอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย 94%

ต่อมาในปีพ.ศ. 2553 Vo และคณะ⁹ ได้รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยที่รับบริจาคไต 76 คน โดยมี PRA มากกว่า 30% และมีผล flow cytometry crossmatch ของ T cell เป็นบวก โดยใช้วิธีการของ Cedars-Sinai ที่ปรับปรุงจากปีพ.ศ. 2551 คือให้ rituximab 1 g ครั้งเดียวหลังจากได้รับ IVIG 15 วัน (จากเดิมให้ rituximab 2 ครั้ง) และมีการให้ IVIG เพิ่มอีก 2 ครั้งคือให้วันที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต และวันที่ 14 หลังการปลูกถ่าย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยรับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตสามารถลดระยะเวลาในการรอไตบริจาคจาก 95 เดือนเหลือเพียง 4.2 เดือนหลังจากได้รับการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย โดยอัตราการสลายไตยังคงสูงอยู่ที่ 29% และมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการรอดของไตคือ 95% และ 84% ตามลำดับ เมื่อติดตามไป 2 ปี

การศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ IVIG และ rituximab ในการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย สามารถลดระยะเวลาการรอรับบริจาคจากผู้เสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามอัตราภาวะสลายไตยังคงสูงอยู่มากร่วมกับมีค่าใช้จ่ายที่สูงและอาจเกิดความเสียหายของผู้ป่วยที่อยู่ในรายชื่อรอรับไตจากผู้เสียชีวิตในศูนย์การปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้ใช้กระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อนี้ได้

2. Plasmapheresis with low dose IVIG (John Hopkins' protocol)

การล้างน้ำเหลืองเพื่อนำภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายออกจากร่างกาย (plasmapheresis) ถูกรายงานในการศึกษาขนาดใหญ่ครั้งแรกโดย Montgomery และคณะ¹⁰ จากโรงพยาบาล Johns Hopkins โดยผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายคือมีผล CDC หรือ flow cytometric crossmatch หรือ Donor specific antibody (DSA) เป็นบวก 211 รายที่รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมคือผู้ที่อยู่ในคิวรอรับบริจาคจากผู้เสียชีวิตทั้งที่ได้ปลูกถ่ายไตแล้วและที่ยังต้องรับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่นอยู่

มีกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อคือการทำ centrifugation plasmapheresis ซึ่งทำทั้งก่อนและหลังการปลูกถ่ายไต ร่วมกับให้ IVIG 100 mg/kg หลัง plasmapheresis ทุกครั้ง โดยจำนวนครั้งของการทำ plasmapheresis ขึ้นอยู่กับค่าความรุนแรงของการทำ CDC crossmatch ก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและมีเป้าหมายเพื่อให้ผล CDC crossmatch ในวันที่ทำการปลูกถ่ายมีค่าน้อยกว่า 1 ต่อ 8 ผลการศึกษาพบว่าจำนวนการทำ plasmapheresis ก่อนและหลังการปลูกถ่ายไตโดยเฉลี่ยคือ 4 และ 5 ครั้งตามลำดับ โดยในกลุ่มที่ได้รับการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อและรับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตมีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 ปี 90.6%, ที่ 3 ปี 85.7% และที่ 5 ปี 80.6% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ที่รอรับบริจาคจากผู้เสียชีวิต (93.1%, 77.0% และ 65.6% ตามลำดับ) และกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น (91.1%, 67.2% และ 51.5% ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันทั้งในกลุ่มย่อยที่มีผล CDC crossmatch, flow cytometric crossmatch หรือ DSA เป็นบวก แสดงถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการทำ plasmapheresis เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายสามารถรับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตได้ และส่งผลให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น หรือกลุ่มที่ยังรอรับไตจากผู้บริจาคเสียชีวิตซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาในการรอคิวบริจาดนานจนเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆตามมา

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่ากระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายทั้งจากมหาวิทยาลัย Cedars-Sinai และ Johns Hopkins เป็นการศึกษาที่ทำในศูนย์การปลูกถ่ายไตแห่งเดียว (single center study) และมีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย ในปีพ.ศ. 2559 Orandi และคณะ⁵ จึงได้ตีพิมพ์การศึกษาที่แสดงประโยชน์ของการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตโดยผ่านกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อ ก่อนการปลูกถ่าย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจากข้อมูลของ Scientific Registry of Transplant Recipients ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีลักษณะการศึกษาเดียวกันกับการศึกษาของ Montgomery และคณะในปีพ.ศ. 2554¹⁰ แตกต่างที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลจากศูนย์การปลูกถ่ายไตในประเทศสหรัฐอเมริกาหลายแห่ง ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา มีผู้ป่วยทั้งหมด 1,025 คน ซึ่งผลที่ได้ก็เป็นไปตามลักษณะเดียวกันคือการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตโดยการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่าย มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้การบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น (86% และ 59.2% ตามลำดับ) และอัตราการรอดชีวิตนี้ก็ยังสูงกว่ากลุ่มที่รอรับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (74.4%) อีกด้วย

3. Rituximab with plasmapheresis and IVIG protocol

ในปีพ.ศ. 2558 คณะผู้วิจัยจากมหาวิทยาลัย Johns Hopkins นำโดย Annette Jackson ได้ตีพิมพ์การศึกษาที่มีการนำเอายา rituximab มาใช้ร่วมกับการทำ plasmapheresis และ IVIG¹¹ ในผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งใช้ Johns Hopkins protocol เดิมดังที่กล่าวข้างต้น¹⁰ 25 คน และกลุ่มที่มีการให้ rituximab 375 mg/m² เพิ่มอีก 1 วัน ก่อนการปลูกถ่ายอีก 25 คน ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมื่อติดตามไปจนครบ 1 ปีผู้ป่วยที่ได้ rituximab จะมีระดับของ DSA น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.03$) และมีค่าเฉลี่ยการลดลงของ MFI มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2505

และ -292, $P = 0.006$) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายเมื่อติดตามไปครบ 5 ปี และมีอัตราการสลายไตภายใน 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายค่อนข้างสูงคือ 76% ในกลุ่มที่ได้ rituximab และ 56% ในกลุ่มควบคุม ($P = 0.23$) ถึงปัจจุบันนี้ก็ยังไม่มีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเฉพาะการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการเพิ่ม rituximab เข้าไปในกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย

4. Bortezomib protocol

เนื่องจาก rituximab มีผลยับยั้ง B cell ที่มี CD20+ เท่านั้น แต่ในบางกรณีที่ภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อนี้จะถูกผลิตออกมาจาก plasma cell (CD20-) ดังนั้น rituximab จึงไม่สามารถหยุดการสร้างภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อนี้ได้อย่างสมบูรณ์ จึงมีผู้ทำการศึกษาโดยใช้ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 และ bortezomib ซึ่งเป็น proteasome inhibitor และสามารถยับยั้ง plasma cell ได้ มาใช้ร่วมกันในกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในปีพ.ศ. 2558 โดย Kentaro Ide และคณะ¹² จากมหาวิทยาลัย Hiroshima เรียกกระบวนการนี้ว่า phase desensitization ทำให้ผู้ป่วยซึ่งจะเข้ารับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตแต่มีผล CDC crossmatch หรือ flow cytometric crossmatch หรือมี DSA เป็นบวก โดยมีขั้นตอนคือให้ rituximab 375 mg/m² หนึ่งครั้งร่วมกับ double-filtration plasmapheresis (DFPP) และ IVIG 100 mg/kg อีก 3 ครั้ง และหากยังคงมีผล CDC หรือ flow cytometric crossmatch เป็นบวก อยู่ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาปริมาณของ memory B cell (IgM+CD27+) หากพบว่า memory B cell หายไปจากระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยแล้ว (ซึ่งเป็นผลของยา rituximab) และสามารถตรวจพบ naïve mature B cell (CD19+IgM+CD27-) ขึ้นมาใหม่ ผู้ป่วยก็จะได้รับ Bortezomib 1.3 mg/m² วันที่ 1, 4, 8 และ 11 ร่วมกับ DFPP และ IVIG อีก 3 ครั้ง หลังจากนั้นก็จะทำ crossmatch อีกครั้ง ก่อนการปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 3 คนที่หลังจากได้รับยา rituximab แล้วก็ยังคงมีผล crossmatch เป็นบวก แต่หลังจากได้ bortezomib ก็สามารถลด DSA และ PRA ได้ ผู้ป่วยทุกคนที่ได้ยา Bortezomib สามารถผ่านการ crossmatch และทำการปลูกถ่ายไตได้สำเร็จ และไม่พบภาวะสลายไตเลยในผู้ป่วยทั้ง 3 คน เมื่อติดตามไปถึง 30 เดือนหลังการปลูกถ่าย

นอกจากนั้น JC Jeong และคณะ¹³ ได้นำผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการรอรับบริจาคไตจากผู้เสียชีวิตซึ่งมี PRA มากกว่า 50% และเคยมีผล crossmatch เป็นบวกมารับการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายซึ่งประกอบไปด้วย IVIG, rituximab และ bortezomib พบว่ากลุ่มที่ได้รับกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อนี้จะมีโอกาสได้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มมากขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (42.1% และ 23.5% ตามลำดับ, $P = 0.02$) และไม่พบการเกิดภาวะสลายไตเลยในกลุ่มที่ได้รับการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อเมื่อติดตามไปจนถึง 22 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต

5. Eculizumab protocol

การนำ anti-C5 (eculizumab) ซึ่งเป็นการยับยั้ง membrane attack complex (MAC) มาใช้ในการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่มากนัก Stegall และคณะ¹⁴ ได้รายงานผลของการทำ plasmapheresis ร่วมกับการให้ eculizumab 1 ครั้ง

ก่อนการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาคที่มีชีวิตและจะมีการให้ eculizumab เพิ่มเติมอีกหลังการปลูกถ่ายไตโดยจำนวนครั้งที่ให้ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของ DSA จากการวัด B cell flow cytometric crossmatch พบว่าในผู้ป่วยทั้งหมด 77 คน อัตราการรอดชีวิตและอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ eculizumab และกลุ่มควบคุมที่ได้รับการทำ plasmapheresis อย่างเดียว และพบภาวะสลัดไตในช่วง 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ eculizumab เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (7.7% และ 41% ตามลำดับ, $P = 0.003$) ซึ่งเป็นการศึกษาเรื่องการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่มีอัตราการเกิดภาวะสลัดไตน้อยที่สุดเท่าที่มีรายงานในปัจจุบัน (ไม่นับรวมการศึกษาขนาดเล็กที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่า 10 คน ดังเช่นการใช้ bortezomib ที่ได้กล่าวก่อนหน้านี้) แต่เนื่องจากราคาของยา eculizumab ยังสูงอยู่มากและยังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยาจึงทำให้การใช้วิธีนี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลายนักในปัจจุบัน

6. Immunoadsorption

หนึ่งในวิธีการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่สำคัญคือการนำเอาภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อนี้ออกจากร่างกายผู้ป่วย โดยเฉพาะในช่วงที่ใส่ไตปลูกถ่ายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะสลัดไตแบบเฉียบพลัน การทำ plasmapheresis เป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้กันในปัจจุบันแต่ก็มีข้อเสียที่สำคัญคือ (1) ไม่มีความจำเพาะต่อภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อที่นำออกจากร่างกาย (2) โปรตีนอื่นๆ ในระบบไหลเวียนโลหิตโดยเฉพาะโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดจะถูกนำออกไปด้วย (3) จำเป็นต้องใช้สารน้ำทดแทนเช่น แอลบูมิน ปริมาณมากกว่ากระบวนการทำ ดังนั้นจึงมีการนำเทคโนโลยีการดูดซับภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อ (immunoadsorption) เข้ามาช่วยในกระบวนการลดภูมิและกำจัดปัญหาที่เกิดจากการทำ plasmapheresis โดยมีข้อดีคือมีความจำเพาะต่อภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายที่ต้องการจะนำออก โดยไม่มีผลต่อโปรตีนอื่นๆ ในกระแสเลือด และไม่ต้องให้สารน้ำทดแทนในระหว่างกระบวนการทำ ตัวอย่าง immunoadsorption column ที่มีจำหน่ายในปัจจุบันคือ Immunosorba® และ Globaffin® โดยบริษัท Fresenius ซึ่งจะดูดซับ IgG ไว้ที่ตัว column และสามารถนำไปใช้ได้โรคที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, Guillain-Barre syndrome หรือ chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy ได้อีกด้วย

การศึกษาแรกที่รายงานการนำ immunoadsorption มาใช้ในการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายคือการศึกษาโดย Morath และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วยรับบริจาคไตจากผู้ที่มีชีวิตทั้งหมด 10 คนและมีผล CDC crossmatch เป็นบวกหรือมีผลการตรวจพบ DSA อยู่ในระดับสูง โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทำ immunoadsorption ก่อนการปลูกถ่ายไต (ในการศึกษาใช้ Globaffin® 9 ราย และ Therasorb® 1 ราย) และจะทำการปลูกถ่ายเมื่อผล CDC crossmatch เป็นลบและ DSA มีค่า MFI น้อยกว่า 1000 ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยา rituximab 375 mg/m² 1 วันก่อนการปลูกถ่าย และจะได้รับการทำ immunoadsorption ต่อหลังการปลูกถ่ายไตผู้ป่วยจน serum creatinine น้อยกว่า 2 mg/dL และ DSA ยังคงมี MFI น้อยกว่า 1000 ผลการศึกษาเมื่อติดตามไป

ครบ 2 ปีพบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายคือ 100% พบภาวะสลัดไต 5 คน (50%) และมีภาวะแทรกซ้อนคือ BK viremia (โดยที่ไม่มี BK virus associated nephropathy) 2 คน CMV viremia 1 คน และพบการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินปัสสาวะ 2 คน Maillard และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาความสามารถในการลดระดับของภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย (anti-HLA antibody) เปรียบเทียบระหว่างการใส่ protein-A immunoabsorption column (Immunosorba®) 1 ครั้ง (100 ml/kg) และการทำ plasmapheresis ตามวิธีปกติ 3 ครั้งติดกัน (60 ml/kg ต่อครั้ง) พบว่าการใส่ immunoabsorption สามารถลด IgG ได้มากกว่า plasmapheresis (-74.6% และ -60.9% ตามลำดับ, $P = 0.04$) ในขณะที่ fibrinogen ลดลงน้อยกว่า (-23% และ -54.2%) นอกจากนั้นการทำ immunoabsorption 1 ครั้งยังสามารถลด MFI ของ anti-HLA antibody ได้มากกว่าการทำ plasmapheresis 3 ครั้ง (-68.8% และ -58.3% ตามลำดับ, $P = 0.003$) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายระหว่างการใส่ immunoadsorption และการทำ plasmapheresis อย่างไรก็ตามการนำไปใช้จริงในกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายจำเป็นต้องมีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมต่อไป

ปัญหาและอุปสรรคในกระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย

1. อัตราการเกิดภาวะสลัดไตสูง

ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นแสดงให้เห็นว่าการมีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสลัดไต (acute antibody-mediated rejection) และส่งผลให้อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายก่อนการรับไต โดยการที่ผู้ป่วยมีประวัติว่าเคยมีผลการตรวจ Luminex DSA เป็นบวกมาก่อนจะมีความไว 90.6% และความจำเพาะ 85.5% ต่อการเกิดภาวะสลัดไต¹⁷ และความรุนแรงของ mean fluorescence intensity (MFI) ก็มีผลต่ออัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายด้วยเช่นกัน กล่าวคือค่าสูงสุดของ MFI ในอดีตเป็นปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การเกิดภาวะสลัดไตได้ดีกว่าค่าปัจจุบันของ MFI ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไต (area under receiver operating characteristic curve คือ 0.94 และ 0.86 ตามลำดับ)

การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแต่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายพบว่าอัตราการเกิดภาวะสลัดไตค่อนข้างสูงคืออยู่ที่ประมาณ 20–44% ไม่ว่าจะใช้กระบวนการใดในการลดภูมิต่อต้านก็ตาม¹⁸ การศึกษาโดย Bentall และคณะ¹⁹ พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีผล CDC crossmatch เป็นบวกก่อนการปลูกถ่ายจะมีอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายต่ำที่สุดเมื่อติดตามไปที่ 5 ปี รองลงมาคือผู้ป่วยที่เคยมีผล CDC crossmatch เป็นลบแต่มีผล Flow cytometric crossmatch เป็นบวกและผู้ป่วยที่มีผลการ crossmatch ทุกวิธีเป็นลบจะมีอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายสูงที่สุด โดยผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อชนิด HLA class II จะมีอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อชนิด HLA class I

2. การตรวจพบ DSA หลังการปลูกถ่าย

การดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายและตรวจพบว่ามี DSA หลังการปลูกถ่ายไตยังมีแนวทางในการจัดการไม่ชัดเจน โดย Gloor และคณะ²⁰ ศึกษาในผู้ป่วยรับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต 12 คนที่มีผล CDC crossmatch เป็นบวกและได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อโดยวิธี plasmapheresis ร่วมกับการให้ IVIG และ rituximab พบว่าสามารถเปลี่ยนผล CDC crossmatch เป็นลบได้ในผู้ป่วยทุกรายหลังให้การลดยูเรียต่อต้านดังกล่าว แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังสามารถตรวจพบ DSA ในระดับต่ำๆ ได้ในวันที่ทำการปลูกถ่าย (8 จาก 12 คน) และ DSA นี้ยังคงอยู่ไปถึง 4 เดือนหลังการปลูกถ่าย พบภาวะการสลายไตในผู้ป่วยทั้งหมด 4 คนเมื่อติดตามไปโดยเฉลี่ย 461 วัน แสดงให้เห็นว่าการตรวจพบ DSA หลังการปลูกถ่ายนั้นไม่จำเป็นต้องทำให้เกิดภาวะสลายไตในผู้ป่วยทุกรายเสมอไป การตรวจพบ DSA อาจจะเป็นลักษณะของการมี accommodation ซึ่งไม่เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหรืออาจจะเป็น pathologic DSA ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดการสลายไตได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาผลของ DSA แต่ละชนิดที่แตกต่างกันเช่น IgG subclass หรือ C1q fixing DSA ต่อไตปลูกถ่ายต่อไป

3. ผลข้างเคียงจากการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย

ความพยายามในการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเพื่อเพิ่มโอกาสการปลูกถ่ายไตให้แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้ย่อมมีการใช้ยาหรือกระบวนการต่างๆ ที่จะทำให้ภูมิคุ้มกันโดยรวมของผู้ป่วยลดลง ดังนั้นจึงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้มากกว่าการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่าย ตัวอย่างการศึกษาของ BH Jung และคณะ²¹ ในผู้ป่วย 196 คนที่ประเทศเกาหลีใต้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายโดยใช้ทั้ง rituximab, plasmapheresis และ IVIG จะมีอัตราการติดเชื้อมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่าย (50.9% และ 34.9% ตามลำดับ, $P < 0.05$) และการที่ได้รับ rituximab เพียงอย่างเดียวไม่ได้ทำให้การติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่าย (28.6% และ 34.9% ตามลำดับ, $P > 0.05$) และเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบว่าการใช้วิธีการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายที่ใช้ทั้ง rituximab, plasmapheresis และ IVIG จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเป็น 1.96 เท่าของกลุ่มที่ไม่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านก่อนการปลูกถ่าย (95% CI 1.03–3.75, $P = 0.04$) ในขณะที่การใช้ rituximab เพียงอย่างเดียวไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 1.664, 95% CI 0.911–3.039, $P = 0.098$)

4. การแปลผล C4d

การวินิจฉัยภาวะสลายไต (antibody-mediated rejection-ABMR) ในปัจจุบันต้องมี 3 องค์ประกอบตามเกณฑ์วินิจฉัยของ Banff 2015²² คือมี histologic evidence, evidence of antibody interaction with vascular endothelium และ serologic evidence ซึ่งการตรวจย้อม C4d จากชิ้นเนื้อก็เป็นหนึ่งในหลักฐานของการ endothelial cell ที่บาดเจ็บจากการมีปฏิกิริยากับภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามในบางครั้งอาจจะมีภาวะการสลายไตที่เกิด

ขึ้นโดยย้อมไม่พบ C4d (C4d negative ABMR) หรือการย้อมติด C4d แต่ไม่พบหลักฐานอื่นของการสลายไต (C4d staining without evidence of rejection) ดังนั้นจึงต้องใช้ความระมัดระวังในการวินิจฉัยผลของการย้อมติด C4d ในเนื้อเยื่อปลูกถ่ายโดยเฉพาะในรายที่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายซึ่งถือเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมากในการเกิดภาวะสลายไต การตรวจติดตามผลชิ้นเนื้อของไตปลูกถ่ายอย่างใกล้ชิดจึงจำเป็นอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของเซลล์อักเสบในชิ้นเนื้อมากกว่าที่จะอาศัยการย้อมติด C4d แต่เพียงอย่างเดียว

5. ผลกระทบด้านเศรษฐกิจ

ปัญหาสุดท้ายของการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายคือค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้นหลายเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่าปลูกถ่ายไตในรายที่ไม่ต้องมีการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อ ทั้งในเรื่องของการใช้หรือกระบวนการต่างๆ เพื่อลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย รวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นโดยเฉพาะการติดเชื้อและการเกิดภาวะสลายไตซึ่งต้องมีการใช้ยาในการรักษาอีกจำนวนมาก มีการศึกษาของ Al-Jedai และคณะ²³ ซึ่งศึกษา cost analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่ต้องได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายในประเทศซาอุดีอาระเบียเปรียบเทียบกับค่าให้ผู้ป่วยทำการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีฟอกเลือด ในกลุ่มที่ได้รับการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายนั้นผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ rituximab และ IVIG 2g/kg และจะได้รับการทำ immunoadsorption หรือ plasmapheresis อย่างใดอย่างหนึ่ง ค่าใช้จ่ายทั้งหมดจะถูกนำมาคำนวณเป็นรายปีเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด พบว่าในช่วง 31 เดือนแรกหลังการปลูกถ่าย ค่าใช้จ่ายสะสมในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจะสูงกว่าค่าใช้จ่ายในการฟอกเลือด แต่หลังจากเดือนที่ 31 เป็นต้นไปค่าใช้จ่ายสะสมของกลุ่มฟอกเลือดจะสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พยากรณ์ได้ว่าเมื่อผ่านช่วง 31 เดือนแรกไปการปลูกถ่ายไตจะมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการฟอกเลือดปีละ 33,943 ดอลลาร์สหรัฐ (ประมาณ 1.2 ล้านบาทต่อปี) อย่างไรก็ตามเนื่องจากการเป็นค่าการศึกษาในต่างประเทศซึ่งราคาของการให้บริการทางการแพทย์รวมทั้งเวชภัณฑ์ต่างๆ อาจจะมีแตกต่างจากในประเทศไทย การศึกษา cost-effective analysis ของประเทศไทยจึงยังมีความจำเป็นในอนาคต

สรุป

กระบวนการลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายเป็นกระบวนการที่เพิ่มโอกาสในการปลูกถ่ายไตให้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงคือมี anti-HLA antibodies หรือ panel reactive antibody ที่สูง ซึ่งหากผู้ป่วยในกลุ่มนี้ต้องรอรับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตก็จะมีโอกาสไม่มากนักที่จะได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีเนื้อเยื่อเข้ากันได้ ทำให้ระยะเวลารอปลูกถ่ายไตนานจนอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ก่อนที่จะได้รับไต การลดยูเรียต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายจะช่วยเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถรับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตได้มากขึ้น และจากการศึกษาขนาดใหญ่ก็แสดงให้เห็นถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่สูงขึ้นกว่าผู้ที่บำบัดทดแทนไตวิธีอื่น อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดภาวะสลายไตก็ยังสูงอยู่มาก (20–40%) เปรียบเทียบกับการปลูกถ่ายไตตามปกติ (10–15%) รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนด้านการติดเชื้อก็มากขึ้นเช่นกัน จาก

การศึกษากระบวนการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่ายทั้งหมดที่กล่าวมาการใช้ IVIG ร่วมกับ plasmapheresis ถือว่าเป็นวิธีการที่มีหลักฐานรองรับและแสดงถึงประโยชน์มากที่สุด ส่วนการนำ rituximab เข้ามาใช้ร่วมกับ IVIG และ plasmapheresis นั้นสามารถลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อได้จริงแต่ไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดของผู้ป่วยและของไตปลูกถ่ายได้ สำหรับยาอื่น ๆ เช่น bortezomib หรือ eculizumab เนื่องจากราคาแพงและไม่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่จึงอาจจะยังไม่ได้เป็นตัวเลือกลำดับแรกขณะนี้ นอกจากนั้นการลดภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อก่อนการปลูกถ่ายนี้เป็นเพียงหนึ่งในวิธีการที่สามารถเพิ่มโอกาสให้กับผู้ป่วย ยังมีวิธีอื่นเช่น kidney pair donation หรือ การจัดระบบ kidney allocation system ที่ดีก็จะสามารถเพิ่มโอกาสให้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้ได้เช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

- Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):917–22.
- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093–109.
- Keith DS, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized kidney transplant candidate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(4):684–93.
- Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant* 2014;14(7):1573–80.
- Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* 2016;374(10):940–50.
- Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):922–36.
- Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3256–62.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359(3):242–51.
- Vo AA, Peng A, Toyoda M, Kahwaji J, Cao K, Lai CH, et al. Use of intravenous immune globulin and rituximab for desensitization of highly HLA-sensitized patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89(9):1095–102.
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365(4):318–26.
- Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ, Segev DL, Montgomery RA, Zachary AA. A closer look at rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA-incompatible kidney transplantation. *Kidney Int* 2015;87(2):409–16.
- Ide K, Tanaka Y, Sasaki Y, Tahara H, Ohira M, Ishiyama K, et al. A phased desensitization protocol with rituximab and bortezomib for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transplant Direct* 2015;1(5):e17.
- Jeong JC, Jambalдорж E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using bortezomib and high-dose immunoglobulin increases rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(5):e2635.
- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11(11):2405–13.
- Morath C, Beimler J, Opelz G, Scherer S, Schmidt J, Macher-Goeppinger S, et al. Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive patients enabled by peritransplant immunoadsorption and anti-CD20 therapy. *Transpl Int* 2012;25(5):506–17.
- Maillard N, Absi L, Claisse G, Masson I, Alamartine E, Mariat C. Protein A-based immunoadsorption is more efficient than conventional plasma exchange to remove circulating anti-HLA antibodies. *Blood Purif* 2015;40(2):167–72.
- Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(8):1398–406.
- Haririan A, Nogueira J, Kukuruga D, Schweitzer E, Hess J, Gurk-Turner C, et al. Positive cross-match living donor kidney transplantation: longer-term outcomes. *Am J Transplant* 2009;9(3):536–42.
- Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, Park WD, Gandhi MJ, Winters JL, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant* 2013;13(1):76–85.
- Gloor JM, DeGoey S, Ploeger N, Gebel H, Bray R, Moore SB, et al. Persistence of low levels of alloantibody after desensitization in crossmatch-positive living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(2):221–7.
- Chung BH, Yun JT, Ha SE, Kim JI, Moon IS, Choi BS, et al. Combined use of rituximab and plasmapheresis pre-transplant increases post-transplant infections in renal transplant recipients with basiliximab induction therapy. *Transpl Infect Dis* 2013;15(6):559–68.
- Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant* 2017;17(1):28–41.
- Al-Jedai A, Alsultan M, Almeshari K, Alshaibani K, Elgamal H, Alkortas D, et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to intermittent maintenance hemodialysis. *Ann Transplant* 2012;17(4):82–91.

Desensitization in HLA-incompatible kidney transplantation

Suwasin Udomkarnjananun, Natavudh Townamchai

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract

The rate of kidney transplantation in Thailand is increasing. One of the major obstacles to complete matching and transplantation is the sensitized patients who have anti-human leukocyte antibodies (anti-HLA antibodies). These patients are likely to have difficulties in finding their HLA-matched donors, and the post-transplantation antibody-mediated rejection incidence is higher than in the non-sensitized ones. Current medical knowledges allow the transplantation teams to improve the rate of transplantation in the highly sensitized recipient with desensitization protocol, including multiple drugs and regimen (e.g., intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and rituximab) to lower the circulating anti-HLA antibodies and prevent antibody-mediated rejection. This article's objective is to provide the evidence-based update in desensitization protocol and discuss the advantages and disadvantages of the desensitization in the current situation of Thailand.

Keywords: kidney transplantation, anti-HLA antibodies, desensitization

Original Article

ผลของการใช้ hemoadsorption ต่อการขจัดของ cytokine และอัตราการรอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

รณกฤต ลิ้มวรภัส, อนันต์ เชื้อสุวรรณ, พงศธร คชเสนี
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญ: ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานต่ออวัยวะต่างๆ ตามมา ทั้งนี้พบว่าไฮโดรไลซิสมีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดภาวะดังกล่าวนำไปสู่อัตราการตายที่สูงขึ้น ในทางทฤษฎีการดูดซับไฮโดรไลซิสด้วยตัวดูดซับที่เป็นเรซินร่วมกับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่องชนิด continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) สามารถช่วยขจัดไฮโดรไลซิสได้ดีกว่า CVVH เพียงอย่างเดียว และควรนำไปสู่ผลทางคลินิกที่ดีขึ้น แต่ข้อมูลที่สนับสนุนในปัจจุบันยังมีน้อยและขาดการศึกษาแบบ randomized control trial (RCT) การศึกษานี้มีเป้าหมายหลักคือ ศึกษาผลการรักษาด้วยตัวดูดซับ ที่เป็นเรซินร่วมกับ CVVH ต่ออัตราการรอดชีวิต ที่ 28 วัน และเป้าหมายรองคือ ผลการรักษาในด้านต่างๆ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลง ของระบบไหลเวียนเลือด, ระดับไฮโดรไลซิส, ระดับของออกซิเจน, คะแนน SOFA, คะแนน APACHE II, ความต้องการ การรับการบำบัดทดแทนไต และจำนวนวันของการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วย ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

รูปแบบการวิจัย: การทดลองแบบสุ่ม ไม่ปกปิด และมีกลุ่มควบคุม

สถานที่การศึกษา: ในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

วิธีการวิจัย: ทำการเก็บข้อมูลในช่วงเดือน พฤษภาคม 2559-มกราคม 2560 ได้จำนวนผู้ป่วยเข้าการศึกษาทั้งหมด 30 คน แบ่งเป็นกลุ่มละ 15 คนเข้าสู่กระบวนการศึกษาวิจัย โดยกลุ่มควบคุม จะได้รับการรักษาด้วย CVVH ตามมาตรฐานเพียงอย่างเดียว แต่กลุ่มทดลอง จะได้รับการรักษาด้วย CVVH ร่วมกับตัวดูดซับแบบเรซิน 2 ชั่วโมงต่อวัน ใน 2 วันแรก ทำการเก็บข้อมูล เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ การเปลี่ยนแปลง ของระบบไหลเวียนเลือด, ระดับไฮโดรไลซิส, ระดับของออกซิเจน, คะแนน SOFA, คะแนน APACHE II, ความต้องการ การรับการบำบัดทดแทนไต และจำนวนวันของการนอนโรงพยาบาล รวมถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันของทั้งสองกลุ่ม ระหว่างการเก็บข้อมูล พบว่า มี 4 คนในกลุ่มควบคุม และ 10 คนในกลุ่มทดลอง ไม่สามารถเก็บข้อมูลต่อไปจนครบ 48 ชม.ได้

ผลการวิจัย: มีจำนวนผู้ป่วย 11 คนในกลุ่มควบคุม และ 5 คนในกลุ่มทดลอง ไม่พบความแตกต่าง ของประชากรทั้งสองกลุ่ม พบว่าในกลุ่มทดลอง มีอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 20 เทียบกับ ร้อยละ 72.73 ($p=0.042$)) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติในการลดลงของคะแนน SOFA, คะแนน APACHE II, การเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด, ระดับไฮโดรไลซิส IL-6 และ CRP, ระดับของออกซิเจน, ความต้องการ การบำบัดทดแทนไต และจำนวนวันของการนอนโรงพยาบาล

สรุปผลการวิจัย: กลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาด้วย CVVH ร่วมกับตัวดูดซับแบบเรซิน มีอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมใน ระดับไฮโดรไลซิส IL-6, CRP, การเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด, คะแนน SOFA, คะแนน APACHE II, ขนาดยวกระดูกสันหลัง, ระดับของออกซิเจน และการสูญเสียแอลบูมิน ไม่พบประโยชน์จากการใช้ตัวดูดซับแบบเรซินร่วมกับ CVVH ในอัตราการรอดชีวิต การทำงานผิดปกติของอวัยวะ และระยะเวลาในการรักษาตัวใน ICU

คำสำคัญ: การดูดซับด้วยเรซิน, ภาวะติดเชื้อ, ภาวะไตวายเฉียบพลัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณ พล.อ.ท. อนุตร จิตตินันท์, น.อ. ทวีพงษ์ ปาจริย์, ที่ได้สละเวลาให้คำแนะนำ ตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่อง และทีมพยาบาล ของหอผู้ป่วยวิกฤตโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชทุกคน ที่ให้ความช่วยเหลือ

ภูมิหลังและความสำคัญของปัญหา

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้ออย่างรุนแรง อันเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักในหอผู้ป่วยวิกฤต(ICU) อัตราการตายของผู้ป่วย sepsis นั้นสูงกว่าร้อยละ 70¹ นอกจากนั้น ภาวะ sepsis ยังเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ICU ทั้งหมด² ส่งผลให้การรักษาพยาบาล มีความยากลำบากและเสียค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้น นำมาสู่อัตราการตายที่เพิ่มขึ้น³

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury, AKI)

คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไตวายเฉียบพลันหมายถึง ภาวะที่การทำงานของไต ลดลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสมของ nitrogenous waste products ได้แก่ urea และ creatinine (Cr) ฯลฯ^{3,4} ในปัจจุบันได้มีการนำเกณฑ์ RIFLE ซึ่งเป็นเกณฑ์ใหม่มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และเป็นมาตรฐานเดียวกัน พร้อมทั้งสามารถ บ่งชี้อัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง (ตารางที่ 1) แต่วิธีการนี้ค่อนข้างยุ่งยาก และต้องทราบค่า baseline Cr ด้วย ดังนั้น จึงได้มีการพัฒนา เกณฑ์ การวินิจฉัยใหม่ นั่นคือ Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria เพื่อให้วินิจฉัยได้ง่ายขึ้น (ตารางที่ 2) เกณฑ์การวินิจฉัย AKIN นี้สามารถวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยใช้ค่า serum Cr 2 ค่าห่างกัน ในระยะเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ RIFLE criteria^{5,6}

Class	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Serum Cr x 1.5 or GFR decrease > 25%	< 0.5 mL/kg/hour x 6 hours
Injury	Serum Cr x 2 or GFR decrease > 50%	< 0.5 mL/kg/hour x 12 hours
Failure	Serum Cr x 3, GFR decrease > 75% or serum Cr ≥ 4 mg/dL with an acute rise > 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/hour x 24 hours or anuria x 12 hours
Loss	Complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	Complete loss of kidney function > 3 months	

ถ้าหากผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า หรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. หรือมีค่า serum Cr เพิ่มขึ้น 1.5 – 2 เท่าของค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือเมื่อเทียบกับค่าแรก น้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นเวลานานกว่า 6 ชั่วโมง ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 1 (stage 1) ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE-R ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 2 (stage 2) นั้นหมายถึง ผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 – 3 เท่า

เมื่อเทียบกับค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นเวลานานกว่า 12 ชั่วโมง ภาวะนี้เทียบเท่ากับ RIFLE-I ถ้าผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าเมื่อเทียบกับค่าแรก หรือ ผู้ป่วยมีค่า baseline serum Cr มากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. หลังจากนั้นค่า serum Cr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือ เท่ากับ 0.5 มก./ดล. (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ AKIN criteria^{5,6}

Stage	Serum Cr criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum Cr ≥ 0.3 mg/dL or increase to ≥ 150% to 200% (1.5-fold to 2-fold) from baseline	< 0.5 mL/kg/hour > 6 hours
2	Increase in serum Cr > 200% to 300% (> 2 – fold to 3– fold) from baseline	< 0.5 mL/kg/hour > 12 hours
3	Increase in serum Cr > 300% (> 3-fold) from baseline or serum Cr ≥ 4 mg/dL with an acute increase of at least 0.5 mg/dL	< 0.3 mL/kg/hour for 24 hours or anuria for 12 hours

หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลง ซึ่งเหลือน้อยกว่า 0.3 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง หรือไม่มีปัสสาวะ (anuria) ออกเลยเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ขั้นที่ 3 (stage 3) ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE-F ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ถือว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 (stage 3) เช่นเดียวกัน ส่วนเกณฑ์ที่เหลือของ RIFLE criteria นั้นคือ Loss of Kidney Function (RIFLE-L) และ End-stage Kidney Disease (RIFLE-E) ได้ถูกตัดออกไปจาก AKIN criteria⁶ จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ RIFLE criteria และ AKIN criteria ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตนั้น พบว่าทั้ง 2 เกณฑ์มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ไม่ต่างกัน^{5,6}

ภาวะไตวายจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Septic AKI)

กลไกการเกิดไตวายจากภาวะ sepsis

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้ออย่างรุนแรงในภาวะ sepsis ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในอวัยวะต่างๆทั่วร่างกาย ได้ก็เป็นอวัยวะสำคัญอวัยวะหนึ่งที่ได้รับผลกระทบอย่างมากในภาวะ sepsis คำจำกัดความของไตวายเฉียบพลันในภาวะ sepsis ใช้คำจำกัดความเดียวกับไตวายเฉียบพลัน จากสาเหตุอื่นๆ ตามระบบ AKIN หรือ RIFLE ซึ่งใช้การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine (Scr) หรือการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ร่วมกับการลดลงของ ปัสสาวะ รวมไปถึงการที่ไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวายอื่นๆ เช่น การใช้สารที่เป็นพิษต่อไต โดยทั่วไป มีสาเหตุภาวะไตวายเฉียบพลันสำคัญ 2 ประการ คือ ภาวะการขาดเลือด (renal ischemia) และเกิดจากสารที่เป็นพิษต่อไต (renal toxic) ดูเหมือนว่าภาวะไตวายหลังจากการเกิด sepsis จะสามารถเกิดขึ้นได้จากสาเหตุทั้ง 2 ประการร่วมกัน อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันยังไม่มี บทสรุปแน่ชัดว่า กลไกใดน่าจะเป็นกลไกหลัก ปัญหาสำคัญหนึ่งในการศึกษาไตวายจากภาวะ sepsis ในมนุษย์นั้น คือ การที่ไม่สามารถจะนำชิ้นเนื้อมาตรวจได้ เนื่องจาก สภาวะของผู้ป่วยไม่เอื้อต่อการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดภาวะไตวายหลังจากภาวะ sepsis นั้น จึงได้มาจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเป็นส่วนใหญ่

1. ลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายจาก sepsis

มีการศึกษาน้อยในเรื่องลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตวายในภาวะ sepsis ในผู้ป่วย การศึกษาโดยการเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อไตที่มีจำนวนผู้ป่วยมากพอประมาณ ได้แก่ การศึกษาโดย Mustonen รายงานในปี พ.ศ.2527 พบลักษณะของ acute tubular necrosis (ATN) ในชิ้นเนื้อไตเพียง 4 ใน 57 ราย (ร้อยละ 7)⁷ ส่วนการศึกษาในการชันสูตร มีเพียง 3 การศึกษา ได้แก่ 1) Sato และคณะ รายงานในปี พ.ศ.2521 พบลักษณะของ ATN เพียง 1 ใน 6 ราย 2) Hotchkiss และคณะ รายงานในปี 2549 พบ ลักษณะของ ATN เพียง 1 ใน 7 ราย (ผู้ป่วยอื่นๆ ไม่พบไตวายหรือไม่พบภาวะ shock หรืออยู่ในห้อง ICU น้อยกว่า 5 วัน)⁸ ข้อสังเกตจากการศึกษานี้ ได้แก่ การที่ไม่พบลักษณะของ apoptotic cell ในไต แต่พบในม้ามและลำไส้ 3) Lerolle และคณะ รายงานเมื่อปี พ.ศ.2553 พบลักษณะของ ATN ในผู้ป่วยทุกราย (19 ราย) ร่วมกับการเกิด tubular infiltration โดย mononuclear

cell ข้อสังเกต สำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ การพบ tubular cell apoptosis ในไตผู้ป่วยส่วนใหญ่⁹ ดังนั้น ข้อสรุปจากการศึกษาในผู้ป่วยนั้นการศึกษาส่วนใหญ่ จะไม่พบความผิดปกติ ในชิ้นเนื้อไต อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาของ Lerolle ทำให้เป็นที่น่าคิดว่า ข้อสรุปดังกล่าว อาจจะไม่ถูกต้องทีเดียว การศึกษาเพิ่มเติมจะเป็นสิ่งจำเป็น การศึกษาในสัตว์จำพวกลิง (primate) และสุนัข โดยการฉีดแบคทีเรีย ไม่พบลักษณะของ ATN แม้ว่าจะมีการเกิดไตวายจากการตรวจวัด Scr การศึกษาในหนูโดยการฉีด LPS ส่วนใหญ่ จะไม่พบลักษณะ ATN การศึกษาในหนู rat โดยการทำให้เกิดการติดเชื้อในช่องท้อง พบว่าหนูบางส่วนมีลักษณะ ATN แต่บางส่วนไม่เกิดความผิดปกติ เนื่องจากหนู rat มีความสามารถในการต่อต้านการติดเชื้อสูง¹⁰ อย่างไรก็ตาม จากประสบการณ์ ในการศึกษาหนู mice โดยการทำให้เกิดการติดเชื้อ ในช่องท้องพบว่า สามารถพบลักษณะ ATN ในภาวะ sepsis ได้เฉพาะหนูบางพันธุ์ เช่น CD-1, 129Svj, BalB-C, C57BL/6 (เฉพาะ ที่อายุมาก) โดยสรุป ส่วนใหญ่ของการศึกษา ในสัตว์ทดลองขนาด ใหญ่จะไม่พบความผิดปกติของชิ้นเนื้อไต ส่วนการศึกษาในสัตว์ ขนาดเล็ก ยังไม่สามารถให้ข้อ สรุปได้ชัดเจน คาดว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตวายในภาวะ sepsis ไม่ว่าในคนหรือสัตว์ทดลอง ขึ้นอยู่กับความสามารถในการที่จะผ่านภาวะ sepsis อย่างรุนแรงได้หรือไม่ น่าจะพบพยาธิสภาพแบบ ATN เฉพาะในกรณีผู้ป่วยหรือสัตว์ทดลอง ถูกประคับประคอง ได้นานในระยะหนึ่ง¹⁰

2. การเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดที่หล่อเลี้ยงไต (renal hemodynamics)

2.1 การศึกษา renal blood flow ในภาวะ sepsis (microcirculatory aspect)

การศึกษาภาวะไตวายหลังจาก hypovolemic หรือ cardiogenic shock นั้น ดูจะตรงไปตรงมา คือเกิดขึ้นเนื่องจากการขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงไต ในทางกลับกันพบว่า ปริมาณเลือดที่หล่อเลี้ยงร่างกาย (hemodynamics) ของผู้ป่วย sepsis มีลักษณะ hyperdynamics กล่าวคือ มีการเพิ่มขึ้นของ cardiac index, blood volume, pulse pressure และมีการลดลงของ peripheral vascular resistance ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย^{11,12} อันเป็นที่มาของการใช้คำว่า “warm shock” การขยายตัวของหลอดเลือดหลังจากการเกิด septic shock นั้น ทำให้เกิดข้อสงสัยเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลง ของปริมาณเลือดที่หล่อเลี้ยงไต ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยเพียง 3 การศึกษา เนื่องจากความยุ่งยากของเทคนิคในการวัด renal blood flow ซึ่ง 2 การศึกษาใช้การคำนวณค่า clearance ของ paraaminohippurate (PAH)^{13,14} และการศึกษาวัดการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (thermodilution) ผ่านทางการใส่ renal vein catheter¹⁵ ผลการศึกษาพบว่าปริมาณเลือด ที่หล่อเลี้ยงไตนั้น เพิ่มขึ้นทั้ง 3 การศึกษา อย่างไรก็ตาม พบว่าการวัดทั้ง 2 วิธี ยังมีความน่าเชื่อถือต่ำ¹⁶ ข้อจำกัดดังกล่าว จึงเป็นที่มาของการศึกษา ในสัตว์ทดลอง ผลการรวบรวมการศึกษา ในสัตว์ทดลองต่างๆ (systemic review) พบว่าร้อยละ 30 จาก 160 การศึกษาพบปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น^{17,18} ภาวะไตวาย เกิดขึ้นได้แม้ว่าจะมีปริมาณ เลือดหล่อเลี้ยงไต ไม่ลดลงนั้น เชื่อว่าน่าจะเนื่องมาจากการขยายตัวของ efferent arteriole นั้นมากกว่า afferent arteriole ทำให้ความดันเลือดใน glomeruli ลดลง มีการเกิดภาวะไตวาย ได้ในภาวะ sepsis

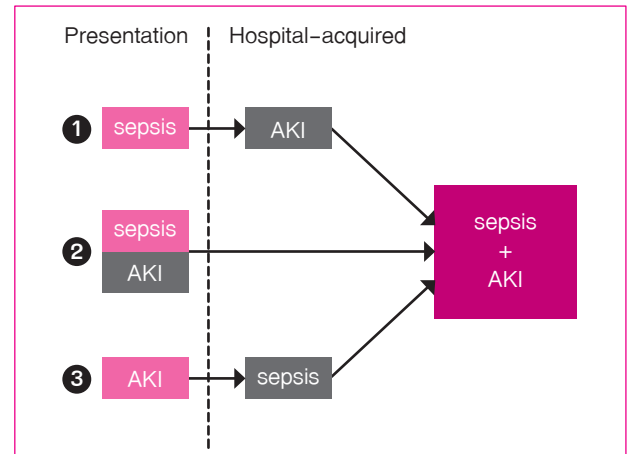
(ส่วนใหญ่ใช้การเพิ่มของ Scr ในการศึกษา) แม้ว่าจะมีปริมาณ เลือดหล่อเลี้ยงไตปกติ หรือสูงกว่าปกติ¹⁹

2.2 การศึกษาเกี่ยวกับเส้นเลือดขนาดเล็กในภาวะ sepsis (microcirculatory aspect)

การเปลี่ยนแปลง ในเส้นเลือดขนาดเล็ก (micro-hemodynamics) อาจทำให้เกิด ความผิดปกติของอวัยวะ ต่างๆ ในภาวะ sepsis ได้ โดย ไม่ขึ้นกับ ปริมาณเลือดที่ไหลหล่อเลี้ยง (macrohemodynamics) สามารถสังเกต ภาวะการขาดออกซิเจนของ เซลล์ต่างๆ ในภาวะ sepsis ได้ในผู้ป่วย โดยการลดลงของ mixed venous oxyhemoglobin level (SvO₂) หรือการเพิ่มขึ้นของ lactate ในกระแสเลือด ซึ่งเป็นผลเนื่อง มาจากการที่แขนง ของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กตีบตัน (arteriole obliteration) หรือมีการรั่วของสารน้ำ ในอวัยวะต่างๆ (interstitial edema) การศึกษาโดยใช้ in vivo video microscop ในหนู สามารถมองเห็น การลดลงของการไหลเวียนของเม็ดเลือดแดงในลำไส้ กล้ามเนื้อ ช่องปาก และ ไต²⁰⁻²³ ได้ ในหนู sepsis ที่ยังมีชีวิตความผิดปกติ ของหลอดเลือดขนาดเล็กดังกล่าวส่งผลให้เซลล์ต่างๆ เกิดภาวะการขาดออกซิเจน เกิด toxic radical มากขึ้น โดย mitochondria เป็นแหล่งสำคัญในการสร้าง toxic radical และเกิดอันตรายต่อเซลล์ จะเห็นได้ว่า การตีบตันของเส้นเลือดขนาดเล็ก ส่งผลให้เกิดภาวะ การขาดออกซิเจนของเซลล์ นำไปสู่การตาย ของเซลล์ในรูปของ apoptosis หรือ necrosis การศึกษาเพื่อแสดงภาวะ การขาดออกซิเจนของเซลล์ หรือ ความผิดปกติของ mitochondria ในภาวะ sepsis ของไต ยังมีน้อยจากข้อจำกัดหลายประการทางด้านเทคนิค ส่วนในแง่ของการตรวจพบ เซลล์ apoptosis ในไต ก็มีความแตกต่างกัน ทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ การพบลักษณะ apoptosis จากการชันสูตรผู้ป่วยที่เสียชีวิต จากภาวะ sepsis โดย Lerolle และคณะ⁹ เป็นการศึกษาเดียวใน ขณะนี้แสดงให้เห็นว่า การตีบตัน ของหลอดเลือดขนาดเล็ก และการเกิด apoptosis มีความสำคัญจริงในไตของผู้ป่วย sepsis อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก apoptosis สามารถเกิดขึ้นได้จากการ ที่สารพิษต่างๆ ทำอันตรายต่อ mitochondria ผ่านทาง intrinsic pathway ดังนั้น cytokine, LPS และสารพิษอื่นๆ จึงอาจจะเป็นสาเหตุ ของการเกิดอันตรายต่อไต ในภาวะ sepsis ได้เช่นกัน จึงยังไม่สามารถสรุป กลไกการเกิดไตวายในภาวะ sepsis ได้แน่ชัด แต่น่าจะประกอบไปด้วยความ

ผิดปกติ ของหลอดเลือดขนาดเล็ก และ/หรือ สารพิษต่างๆ (sepsis mediator) ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosisและ/หรือ necrosis การศึกษาเพิ่มเติม ยังเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อที่จะเข้าใจกลไกการเกิดโรคอันจะนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสม

Melanie และคณะ²⁴ ได้มีการศึกษารวบรวมปัจจัยที่มีผลต่อภาวะ sepsis และนำไปสู่การเกิด AKI ในผู้ป่วย ICU โดยพบความสัมพันธ์ของภาวะ sepsis และ AKI ดังนี้

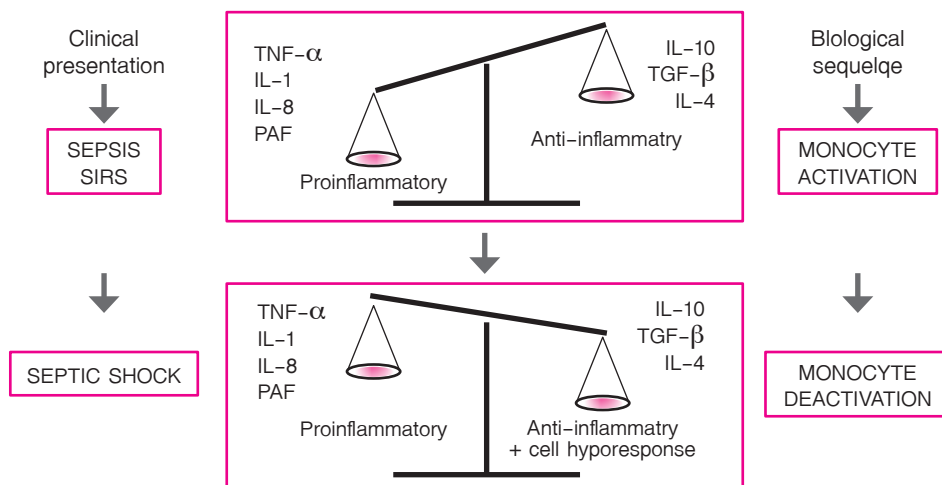


รูปที่ 1 แบบจำลอง 3 รูปแบบที่อธิบายผลกระทบระหว่างภาวะ sepsis และ AKI²⁴

โดยพบว่าภาวะ sepsis จะเกิดก่อน ร่วมไปกับ หรือตามหลังจากการมีภาวะ AKI ด้วยก็ได้ และนอกจากนี้ ยังพบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AKI ตามหลังจากภาวะ sepsis ได้แก่ เพศชาย, อายุที่มาก, ปัสสาวะที่ออกน้อยลง, ระดับ CVP ที่สูง, ขนาด vasopressor ที่ได้, การได้รับ ACEI/ARB มาก่อน, ระดับของ serum creatinine และ pH ที่น้อยกว่า 7.3²⁴

3. Cytokines in sepsis

ภาวะ sepsis ประกอบไปด้วยกระบวนการกระตุ้น humoral and cell mediated immune response จนในที่สุดมีการบวนการหลัง cytokines ต่างๆออกมา ทั้ง proinflammatory phase and anti-inflammatory phase เกิดการเสียสมดุลของ cytokine ก่อให้เกิด cytokine induce kidney injury ตามมาได้ ดังแผนภูมิ²⁵



รูปที่ 2 แสดงผลของ anti and proinflammatory cytokine ต่างๆ ในภาวะ sepsis²⁵

โดย cytokine ที่สร้างออกมาในภาวะ sepsis ส่วนหนึ่งเกิดจากการกระตุ้นจาก endotoxin, cytokine ต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TNF- α , IL-6 สามารถกระตุ้นทำให้เกิด septic syndrome ที่แย่ง²⁶ จากการศึกษา ของ John และคณะ พบว่าระดับของ IL-6 และ IL-10 ในภาวะ sepsis มีผลต่ออัตราการตายในภาวะ sepsis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁷

4. Procalcitonin (PCT)

เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ แบคทีเรีย ซึ่งอาจถูกกระตุ้นจาก endotoxin ของเชื้อแบคทีเรียเอง หรือจากสารปฏิชีวนะ (mediators) ที่ร่างกายหลั่งออกมา เพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น interleukin(IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α และ IL-6 เป็นต้น และมีความสัมพันธ์ กับความรุนแรง ของการติดเชื้อแบคทีเรีย²⁸ PCT ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 116 ตัว มี N-terminal 57 ตัว calcitonin 32 ตัว และ C-terminal 21 ตัวเป็นฮอร์โมนตั้งต้นของ calcitonin ซึ่งสร้างจากต่อมไทรอยด์ โดย thyroidal parafollicular cells เมื่อมีการติดเชื้อแบคทีเรีย จะมีการกระตุ้นการสร้าง PCT จากเนื้อเยื่อต่างๆ ทั่วร่างกาย ในขณะที่ระดับของ calcitonin จะไม่เปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ด้วยยาต้านการอักเสบกลุ่ม corticosteroid²⁹ หรือกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)³⁰ ก็สามารถตรวจพบ PCT ขึ้นสูงได้ในภาวะติดเชื้อ แบคทีเรีย จึง มีผลลบลงได้น้อย การติดเชื้อไวรัส จะลดการสร้าง PCT โดย interferon (INF)- γ ซึ่งเป็นสารปฏิชีวนะตอบสนองต่อ การติดเชื้อไวรัส ทำให้ PCT มีความจำเพาะต่อ การติดเชื้อแบคทีเรีย และใช้แยกการติดเชื้อแบคทีเรีย ออกจากการติดเชื้อ ไวรัสได้³¹ แต่ PCT อาจมีค่าสูงขึ้นได้ในผู้ป่วย ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ อุบัติเหตุอย่างรุนแรง ผู้ป่วยแผลไหม้อย่างรุนแรง หรือผู้ป่วย อวัยวะล้มเหลวหลายระบบ โดยไม่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการเพิ่มของระดับ PCT สูงขึ้นเพื่อตอบสนอง ต่อการติดเชื้อส่งผลดี หรือผลเสียต่อผู้ป่วยมีการศึกษาโดยการให้ PCT จากภายนอก แก่สัตว์ทดลองปกติพบว่าไม่ก่อให้เกิด ความเจ็บป่วยใดๆ แต่การให้ PCT แก่สัตว์ทดลองที่มีภาวะ sepsis กลับเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ในทาง กลับกันการให้ antibody ที่จำเพาะกับ PCT แก่สัตว์ทดลอง ที่มีภาวะ sepsis สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้³² ระดับ PCT จะเริ่มตรวจวัดได้ หลังการติดเชื้อ แบคทีเรีย ประมาณ 2 - 4 ชั่วโมง และมีระดับสูงสุดที่ 12 - 24 ชั่วโมงหลัง การติดเชื้อแบคทีเรีย ระดับที่สูงสัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อที่มากขึ้น และระดับที่ลดลง บอถึงการควบคุมการติดเชื้อได้ PCT มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 24 - 35 ชั่วโมง จึงเป็นตัวบ่งชี้ ทางชีวภาพที่เหมาะสมในการตรวจติดตาม

การใช้ PCT ในภาวะ sepsis

แม้ว่าระดับ PCT ที่สูงขึ้นจะบ่งชี้ถึงการติดเชื้อ แบคทีเรีย แต่การศึกษาแบบวิเคราะห์ห้วง (meta-analysis)³³ ในการใช้ PCT แยกผู้ป่วยที่มีการอักเสบ ของระบบอวัยวะต่างๆ ทั่วทั้งร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome) ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ออกจากสาเหตุอื่นๆ พบมีความไว ร้อยละ 77 และความจำเพาะ ร้อยละ 79 เท่านั้น และมีการศึกษายืนยันว่า ในผู้ป่วยภาวะ sepsis ที่มีผลการเพาะเชื้อในเลือด ให้ผลบวก³⁴

ระดับ PCT ในครั้งแรก กลับมีค่า < 0.5 ไมโครกรัมต่อลิตรได้นอกจากนั้นยังมีการศึกษา แบบสุ่ม³⁵ ในการใช้ PCT ประกอบการรักษาผู้ป่วย ภาวะ sepsis โดยใช้ค่า PCT < 0.1 ไมโครกรัมต่อลิตรช่วยในการพิจารณาหยุดยาด้านจุลชีพ พบว่าระยะเวลาการใช้ยาต้านจุลชีพไม่ลดลง และอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกันไม่ว่าผู้ป่วยจะใช้หรือไม่ใช้ PCT ประกอบการรักษา แต่ระดับ PCT ที่ลดลงอย่างรวดเร็วอาจใช้พยากรณ์อัตราการเสียชีวิตใน ผู้ป่วย sepsis ได้³⁶ เนื่องจากภาวะ sepsis เป็นภาวะที่มีความหลากหลายทางคลินิกมาก อาจไม่สามารถใช้ค่า PCT เพียงค่าเดียวในการตัดสินใจเริ่มหรือหยุดยาด้านจุลชีพ นอกจากนั้นภาวะ sepsis ยังมีปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากการได้รับยาด้านจุลชีพ ที่มีผลต่อผลการรักษา จึงเป็นเหตุผลการใช้ PCT จึงได้ ผลการศึกษาไม่ดีเท่าที่ควร ในภาวะ sepsis แพทย์ผู้ดูแลจึงควรใช้อาการ อาการแสดง และลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย หลายๆ ประการ ช่วยในการตัดสินใจให้หรือหยุดยาด้านจุลชีพ มากกว่าการเชื่อบนระดับ PCT เพียงอย่างเดียว

Blood purification in AKI

Continuous renal replacement therapy in acute kidney injury

1. คำจำกัดความ

- Continuous renal replacement therapy (CRRT)

คือการบำบัดทดแทนไตที่ทำต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง การแลกเปลี่ยน สารเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ทำให้ hemodynamic ของผู้ป่วยมีความคงที่ มากกว่าการบำบัดทดแทนไตแบบไม่ต่อเนื่อง

- Continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)

คือการบำบัดทดแทนไตที่ทำต่อเนื่องโดยอาศัยหลักการ convection เป็นสำคัญ ในการขจัดของเสีย โดยการใส่ dialysis catheter เข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (central vein) และใช้ blood pump เป็นตัวขับเคลื่อนเลือดเข้าสู่วงจร

- Continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD)

คือการบำบัดทดแทนไตที่ทำต่อเนื่องโดยอาศัยหลักการ diffusion เป็นสำคัญ ในการขจัดของเสีย โดยการใส่ dialysis catheter เข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (central vein) และใช้ blood pump เป็นตัวขับเคลื่อนเลือดเข้าสู่วงจร

- Continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF)

คือการบำบัดทดแทนไต ที่ทำต่อเนื่องโดยอาศัยหลักการทั้ง convection และ diffusion ในการขจัดของเสีย โดยการใส่ dialysis catheter เข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (central vein) และใช้ blood pump เป็นตัวขับเคลื่อนเลือดเข้าสู่วงจร

- Predilution คือการเติมน้ำทดแทนเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยโดยตรงก่อนที่เลือดจะเข้าสู่ตัวกรอง

- Postdilution คือการเติมน้ำทดแทนเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยโดยตรง หลังจากที่ได้เลือดออกจากตัวกรอง^{37,38,39}

2. ข้อบ่งชี้สามารถแบ่งข้อบ่งชี้ในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตได้เป็น 2 แบบใหญ่ ได้แก่

2.1 ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม (conventional indication) หรือ “renal replacement therapy indication”

- ภาวะสารน้ำเกินที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ (refractory volume overload)

- ภาวะ metabolic acidosis ที่ไม่ตอบสนองต่อยา (refractory metabolic acidosis)
- ภาวะ โพแทสเซียมในเลือดสูงที่ไม่ตอบสนองต่อยา (refractory hyperkalemia)
- ภาวะ uremia ได้แก่ uremic encephalopathy, uremic pericarditis และ อาการทางระบบทางเดินอาหาร

2.2 ข้อบ่งชี้ที่นอกเหนือจากข้อบ่งชี้ทางไต (non-renal indication) หรือ “renal support therapy indication” ในผู้ป่วยวิกฤต บ่อยครั้งที่มีการล้มเหลว ของอวัยวะ หลายๆ อวัยวะพร้อมกัน (multi-organ failure) จึงได้มีการนำหลัก การบำบัดทดแทนไตมาใช้ในข้อบ่งชี้อื่น โดยมีจุดประสงค์เพื่อเป็น “renal support” ทำให้ผู้ป่วยได้รับสารอาหารอย่างเพียงพอ (nutritional support) ช่วยปรับปรุงการทำงานของ ระบบภูมิคุ้มกัน ในภาวะติดเชื้อ (immuno-modulation in sepsis) ช่วยในการกำจัด คาร์บอนไดออกไซด์ในผู้ป่วย ที่มีภาวะหายใจล้มเหลว (attenuate ARDS induced respiratory acidosis) และใช้ในการควบคุมอุณหภูมิร่างกายในผู้ป่วย

3. ระยะเวลาเริ่มการบำบัดทดแทนไต

ปัจจัยที่มีผลต่อการตัดสินใจได้แก่ ความสามารถในการทำงานของไตก่อนหน้า (pre-morbid kidney function, kidney reserve) อายุของผู้ป่วย สาเหตุและความรุนแรงที่ทำให้ไตทำงานลดลง เป็นต้น เมื่อดูที่หลักฐานการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่จะใช้ระดับ BUN และ creatinine เป็นค่าบ่งชี้ (indicator) การเริ่มการบำบัดทดแทนไต³⁷ โดยสรุป ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled ที่ดีพอในการบ่งบอกถึงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการ รักษาทดแทนไต ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ข้อมูลส่วนใหญ่ซึ่งเป็นการ ศึกษาย้อนหลัง สนับสนุนการทำ early RRT ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการยูเรีย การศึกษาที่เป็น landmark ของการศึกษา ขนาดที่เหมาะสม ในการบำบัดทดแทนไต (optimal dose of RRT) ใน ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ the United States VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network study (ATN)¹⁵ และ the Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level of RRT (RENAL) study³⁸ ทั้งสองการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของอัตรา การเสียชีวิต

ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ high dose และ low dose RRT มีผู้วิจารณ์ว่า การศึกษา ATN เริ่มการบำบัดทดแทนไตที่ช้ากว่าการศึกษา RENAL เนื่องจากระยะเวลา หลังจากย้ายเข้าหอผู้ป่วยวิกฤต ถึงการเริ่มบำบัดทดแทนไตครั้งแรกในการศึกษา ATN มากกว่าการศึกษา RENAL อย่างชัดเจน (6.7 วัน เทียบกับ 2.1 วัน) อย่างไรก็ตาม เมื่อดูที่ระยะเวลา ที่ได้รับการวินิจฉัยไตวายเฉียบพลัน จนถึง เริ่มการบำบัดทดแทนไต (time from AKI diagnosis to start RRT) กลับมีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งสอดคล้องกับระดับ BUN ที่เริ่มการบำบัด ทดแทนไต ในสอง การศึกษาที่มีระดับ ใกล้เคียงกัน (23.8 mmol/L ในการศึกษา ATN และ 24.2 mmol/L ในการศึกษา RENAL) ในปัจจุบันยังไม่มีค่ามาตรฐานในการเริ่มการบำบัดทดแทนไต ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ จะได้จาก observational study แหล่งข้อมูลอีกด้านหนึ่งที่อาจนำมาใช้ ประกอบ ได้แก่แหล่งข้อมูลจากการศึกษาขนาดของการบำบัดทดแทนไตที่เหมาะสม (optimal dose of RRT) (ตารางที่ 1) พบว่า ค่าเฉลี่ย ระดับ BUN และ creatinine จะอยู่ที่ 72 mg/dL และ 4 mg/dL ตามลำดับ ขณะเริ่มการบำบัดทดแทนไต³⁷

Extracorporeal blood purification in septic AKI

Grootendorst และคณะ³⁹ ได้แสดงให้เห็นว่า CRRT มีประโยชน์เหนือกว่า IHD และ SLEDD ในแง่ของ cardiovascular compromise, control fluid balance, nutritional support ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญ ในแง่ของการรักษาภาวะ sepsis ไปด้วยกัน จากการ ศึกษาของ Venkataraman และคณะ⁴¹ พบว่า renal dose คือ การใช้ hemofiltration rate 2000 ml/hr สามารถช่วยลด inflammation cytokine ได้และช่วย เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย sepsis ได้นอกจากนี้ยังพบว่า CVVH mode ของ CRRT ช่วยลดระดับของ cytokine และช่วยเพิ่มการรอดชีวิตในผู้ป่วย sepsis ได้มากกว่า CVVHD^{42,43} โดยเฉพาะอย่างยิ่ง high cutoff CVVH⁴⁴

Adsorption in sepsis

มีการศึกษาถึง adsorption technique ในแง่ของการลด cytokine ในภาวะ sepsis พบว่า สามารถช่วยลด cytokine ได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 และ TNF-alpha⁴⁵⁻⁴⁹ โดยมีการรวบรวมการศึกษาไว้ดังนี้⁴⁹

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติของ sorbent ชนิดต่างๆ ที่มีผลต่อการลด cytokine และ endotoxin ใน septic shock⁴⁹

Device	Company	Composition	Mechanism	Substance eliminated
Toraymyxin 20R	Toray Industries Japan	Polymyxin B covalently bound to polypropylene-polystyrene fibers fabric	Adsorption	Endotoxin
LPS adsorber	Alteco Medical, Sweden	Synthetic polypeptide bound to porous polyethylene discs	Adsorption	Endotoxin
oXiris	Gambro-Hospal, France	AN69-based membrane, surface treated with a polyethyleneimine (PEI) and grafted with heparin	Adsorption Convection	Endotoxin Cytokines
MATISSE	Fresenius SE, Germany	Human serum albumin immobilised on polymethacrylate beads	Adsorption	Endotoxin
CPFA	Bellco, Italy	Polyethersulfone Plasma filter with adsorption on an unselective hydrophobic resin cartridge, and a synthetic high-permeability polyethersulfone hemofilter for continuous hemofiltration	Adsorption Plasma filtration	Cytokines
Cytosorb	Cytosorbents, USA	Polystyrene-divinyl benzene copolymer beads with a biocompatible polyvinylpyrrolidone coating	Adsorption Convection	Cytokines

การศึกษาเกี่ยวกับ sorbent ดังกล่าว มีการศึกษาโดยใช้ techniques plasmafiltration, hemoadsorption หรือ hemodialysis⁵⁰ โดยดู primary outcome ที่การลดลงของระดับ cytokine หรือ endotoxin เป็น primary outcome แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาของการใช้ CVVH with adsorption hemofiltration พบว่า สามารถช่วยลด ระดับของ cytokine eg IL-6, IL-8, IL-18 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและสามารถช่วยลด vasopressor dose ในผู้ป่วย septic shock ได้⁴⁷ แต่เป็นการศึกษาที่จำนวนประชากรศึกษาน้อยและค่าใช้จ่ายของ sorbent ค่อนข้างสูง

การศึกษานี้ จึงเป็นการศึกษา เพื่อที่จะศึกษาถึง การใช้ hemoadsorption ร่วมกับ CVVH ในผู้ป่วยที่มีภาวะ septic AKI โดยการใช้ sorbent ที่มีประสิทธิภาพ หาได้ง่ายและต้นทุนต่ำ ในการช่วย ลดระดับของ cytokine และ ศึกษาถึงการลดลงของ mortality ในผู้ป่วย ICU ในกลุ่มตัวอย่างประชากร ที่มากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

คำถามของการวิจัย

หลักการของ hemoadsorption โดยใช้ sorbent ตัวอย่าง ร่วมกับ CVVH จะสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic AKI ได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของหลักการใช้ hemoadsorption โดยใช้ sorbent ตัวอย่างร่วมกับ CVVH จะสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic AKI เมื่อเปรียบเทียบกับ CVVH อย่างเดียว

สมมติฐานการวิจัย

การใช้ hemoadsorption โดยใช้ sorbent ตัวอย่าง ร่วมกับ CVVH จะสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย septic AKI ได้

วิธีการดำเนินโครงการ

รูปแบบการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ใช้รูปแบบการศึกษาประเภท Opened labeled Controlled Trial

สถานที่ทำการวิจัย

หอผู้ป่วยวิกฤต(ICU) แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พอ.

ประชากรที่ศึกษา

แหล่งที่มาของประชากร

ผู้ป่วยที่มีภาวะ septic AKI ร่วมกับมีภาวะ organ failure อย่างน้อย 2 อวัยวะขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาตัว ณ หอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช พอ. ระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2559 การได้มาซึ่งประชากรที่ศึกษา

คัดเลือกจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต(ICU) แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยเข้าได้กับเกณฑ์คัดเลือกประชากรที่เข้ากับการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เกณฑ์คัดเลือก

เกณฑ์รับเข้าศึกษา

• ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต(ICU)

• มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)

• มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะที่ 3 (AKIN stage III by KDIGO criteria,2012) ภายใน 24 ชม

• มีข้อบ่งชี้ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา

• อยู่ในภาวะโรคระยะรุนแรงสุดท้าย

• มีภาวะหลังจากหัวใจหยุดเต้น

• ญาติและแพทย์เจ้าของไข้ตัดสินใจให้การรักษาแบบประคับประคอง

• มีการพยากรณ์โรคที่แย่มาก (APACHE II score > 40) เสียชีวิตภายใน 48 ชม หลังจากเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU)

• มีโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ขึ้นไป ก่อนเข้ารับการศึกษา

จำนวนประชากรที่ต้องการศึกษา

การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม ที่เป็นอิสระไม่เกี่ยวข้องกันเพื่อหาความแตกต่างและทำการวัดผลเป็นสัดส่วน (Two groups / difference/ independent samples/ proportion) จึงใช้สูตร

$$n/\text{group} = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq + Z_{\beta}^2 \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2}}}{p_1 - p_2} \right]^2$$

• P1 = 0.8 (outcome of control, previous study 80%⁴⁵)

• P2 = 0.4 (Expect 50% reduction in Intervention⁴²)

• Power = 80%, Alpha 0.05, Beta 0.2

• n/group = 23

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis และได้รับการทำ hemoadsorption มีอัตราการลดลงของ cytokine คิดเป็นร้อยละ 80(II) และการศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตในหอผู้ป่วยวิกฤตแบบ CVVH ในรพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ. คิดเป็นร้อยละ 40

ดังนั้นการศึกษานี้จะต้องใช้จำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น = 23 x 2 = 46 คน

ความเป็นไปได้ของโครงการ

จำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะสามารถเข้าร่วมโครงการได้ ประมาณ 4-6 คนต่อเดือน

วิธีการแบ่งกลุ่มประชากรที่ศึกษา

ใช้ระบบการสุ่มโดยคอมพิวเตอร์แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยใช้ hemoadsorption ร่วมกับ CVVH

วิธีดำเนินการศึกษา

เริ่มจากการรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้ามาในการศึกษา ผู้วิจัยจะดำเนินการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐาน หลังจากนั้น

ผู้เข้าร่วมการศึกษา จะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยใช้ระบบการสุ่มโดยคอมพิวเตอร์ กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม จะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน กลุ่มที่ 2 จะได้รับการรักษา ตามมาตรฐานเหมือนกลุ่มแรก และได้รับการใช้ hemoadsorption โดยใช้ HA 330 เป็น sorbent ต่อวงจรแบบอนุกรมใน CVVH

ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ติดตามผล และเก็บข้อมูลชั่วโมงที่ 0,1 ,3 และ 5 ในวันที่ 1,2,3 หลังจากเข้ารับการศึกษา

การเก็บข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐาน: เพศ อายุ โรคประจำตัวเดิม แหล่งของการติดเชื้อ เชื้อที่ก่อโรค ยาที่ได้รับก่อนหน้านี้ จำนวนอวัยวะที่สูญเสียการทำงานก่อนเข้ารับการศึกษา

2. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ: ผลการตรวจระดับของ BUN, creatinine, CBC, PT, PTT, INR, LFT, ABG, ก่อนหน้านั้น ผลการตรวจระดับของ BUN, creatinine, CBC, PT, PTT, INR, LFT, ABG, ในวันที่เข้าการศึกษา ผลการตรวจระดับของ IL-6, PCT, ESR, CRP

3. ข้อมูลอื่นๆ ทั้งก่อนและหลังเข้าศึกษา: คะแนนประเมิน SOFA score, APACHE II score, oxygenation : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ hemodynamic status : MAP, SBP, CVP, urine output, vasopressor dose

4. ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา เช่น อัตราการไหลเวียนของเลือดเข้าเครื่อง CRRT, CRRT setting เช่น replacement fluid, filtration fraction

5. ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ตัวดูดซับ HA330 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

เก็บรวบรวมในแบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัยโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย (ในภาคผนวก)

การวัดผลลัพธ์

1. ผลลัพธ์หลัก คือ อัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน

2. ผลลัพธ์รอง คือ การลดลงของ cytokine ในที่นี้คือ IL-6, ESR, PCT, CRP, vasopressor dose, oxygenation, LOS, RRT requirement ในวันที่ 2, 7 และที่ 28 วันหลังจากเข้าการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนา

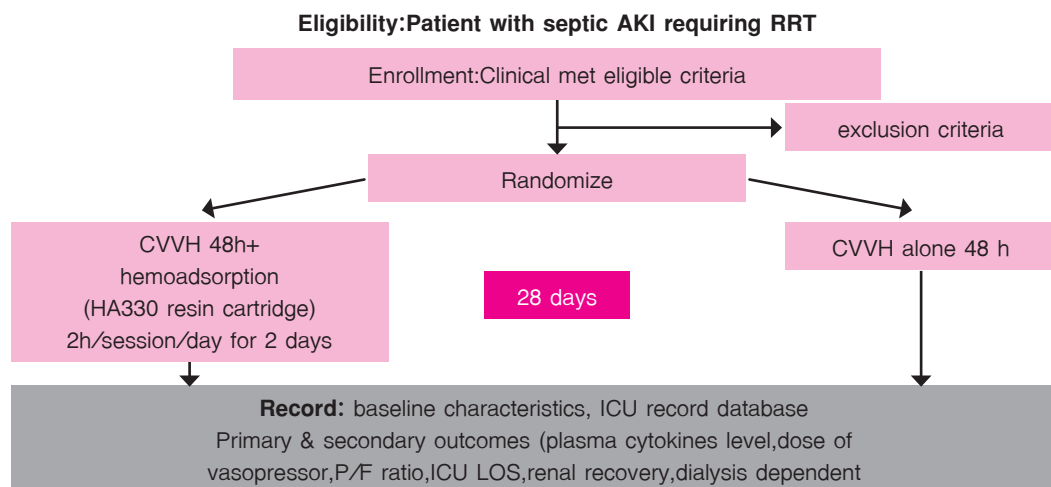
ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งผลการวิเคราะห์ จะแสดงในรูปจำนวนที่แท้จริง (frequency) และ ร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) เช่น เพศ, แหล่งของการติดเชื้อ, ชนิดของการติดเชื้อ, โรคประจำตัว, จำนวนอวัยวะที่สูญเสียการทำงาน ก่อนเข้ารับการศึกษา และใช้ ค่าเฉลี่ย (mean), ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด, และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation : SD) ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) เช่น อายุ ระดับของคะแนนต่างๆ และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ รวมถึง hemodynamic status

สถิติเชิงคุณภาพ

ในการเปรียบเทียบข้อมูลของ 2 กลุ่ม โดยใช้ Chi-square test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม เช่น เพศ, แหล่งของการติดเชื้อ, ชนิดของการติดเชื้อ, โรคประจำตัว, จำนวนอวัยวะที่สูญเสียการทำงาน ก่อนเข้ารับการศึกษา และใช้ t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง เช่น อายุ ระดับของคะแนนต่างๆ และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ รวมถึง hemodynamic status รวมถึงอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน

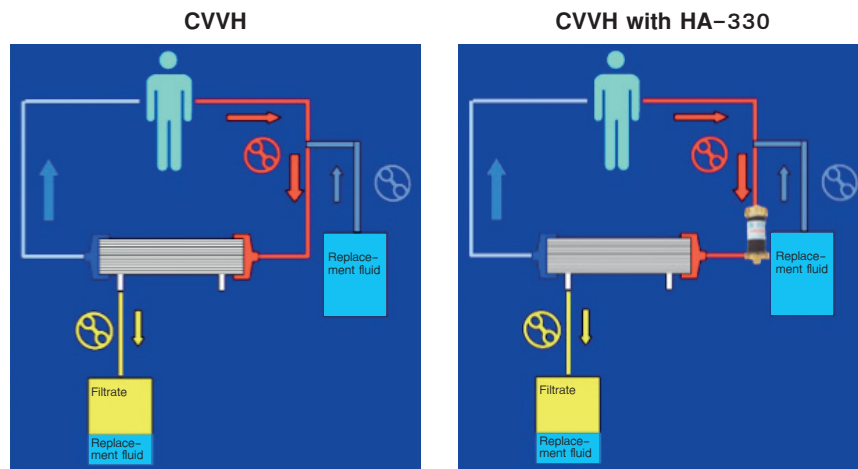
ระเบียบวิธีวิจัย (Material and methods)

หลังจาก enrollment ผู้ป่วยที่ได้ inclusion criteria มีการ random เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่ม control จะได้รับ CVVH อย่างเดียว ไปต่อเนื่อง 48 ชั่วโมง และกลุ่ม intervention ที่ได้รับ CVVH + hemoadsorption ในที่นี้คือ HA330 resin cartridge จะใช้ 2 h./session/day ต่อด้วย CVVH เป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นเก็บข้อมูลเพื่อประเมิน primary และ secondary outcome ดังที่แสดง โดยจะเก็บที่ 24,48 ชั่วโมง และที่ 7 วัน, และประเมิน survival rate ที่ 28 วัน CVVH ใช้ effluent flow rate ประมาณ 25-35 mL/kg/h, blood flow rate อย่างน้อย 100 mL/min ตามแต่ mean arterial pressure, ultrafiltration ตามแต่สภาวะของผู้ป่วยในขณะนั้น, มีการปรับขนาดยาปฏิชีวนะตามขนาด ที่ใช้ใน CRRT ของทั้งสองกลุ่ม ส่วนในเรื่องของ sepsis การรักษาทางด้าน hemodynamic function เป็นไปตาม conventional treatment ของแนวทางการรักษาในผู้ป่วยวิกฤติ (care map) ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช



แผนภูมิที่ 1 แสดงระเบียบวิจัยและการเก็บข้อมูล

โดยวงจร CRRT ในกลุ่มของ control และ intervention เป็นดังนี้



รูปที่ 3 แสดงวงจรของ CRRT ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 54)

สำหรับงานวิจัยชิ้นนี้ ในกลุ่ม intervention group จะใช้ตัว HA330 resin cartridge เป็นอุปกรณ์ของ hemoadsorption ก็มีลักษณะดังแสดงในรูปภาพที่ 4 และมี indication ในผู้ป่วย sepsis, multiorgan dysfunction และอื่นๆ ใช้วันละครั้ง และครั้งละประมาณ 120-130 นาที



รูปที่ 4 แสดงถึงอุปกรณ์ HA330 resin cartridge

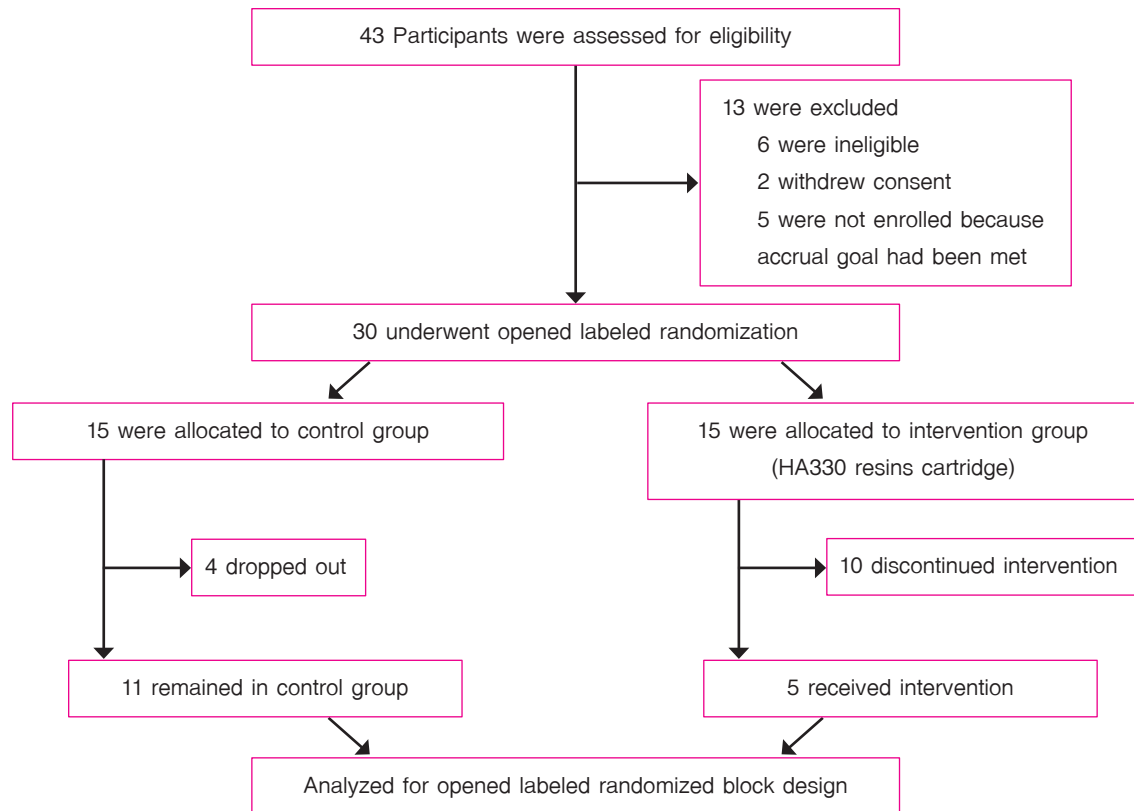
สำหรับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้ง 2 กลุ่ม ทั้งหมดเป็นการส่งตัวอย่างเลือดตามระเบียบวิธีวิจัย จะถูกส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการ กองพยาธิกรรมโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ทุกประการ ซึ่งได้ผ่านการรับรองคุณภาพของสถานเทคนิคการแพทย์ แห่งประเทศไทย สำหรับ CRRT machine จะใช้ เครื่องยี่ห้อ

Aquarius® รุ่น platinum 4 pump และใช้ตัวกรอง Aquamax® สเปค

ในช่วงการศึกษาดังกล่าวได้มีการเก็บจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 43 คน มีจำนวน 13 คน ถูกคัดออกจากการศึกษา ได้รับการเข้าสู่การศึกษา จำนวน 30 คน แบ่งเป็นกลุ่มละ 15 คน ในส่วนของ กลุ่ม control ที่ได้รับ CVVH อย่างเดียว ไม่สามารถเข้าสู่การศึกษา ต่อไปจนครบ 48 ชั่วโมง ได้จำนวน 4 คน และมี 10 คนในกลุ่ม intervention ที่เกิดกรณีดังกล่าว สรุปละเอียดจำนวน 11 คนในกลุ่ม control และ 5 คนในกลุ่ม ที่ได้รับ intervention เข้าสู่การ analyze ทำให้งานวิจัยชิ้นนี้มีค่าความน่าเชื่อถือ จากจำนวนตัวอย่างเหลือคิด เป็น beta error ที่ 15.4%

ผลการศึกษา

จากผลการศึกษา พบว่า ในเรื่องของ baseline demographic characteristic ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานต่างๆ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีอายุประมาณ 50-60 ปี เพศชายและหญิงพอ ๆ กัน อายุจะค่อนข้าง มาก ในกลุ่ม control ,baseline GFR พอ ๆ กัน ,มี septic shock ในทุกเคสและส่วนใหญ่ source of infection จะเป็น Urinary tract infection (UTI), pneumonia เชื้อที่ก่อโรคส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรีย แกรมลบ ได้รับการบำบัด ทดแทนไตแบบ CRRT dose อยู่ที่ 25-30 mL/kg/h ทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ในเรื่องของ baseline hemodynamic status, laboratory results เช่น การเปลี่ยนแปลงของ IL-6, hematology แต่พบความแตกต่าง ในเรื่องของจำนวนของนิวโทรฟิลตัวอ่อน (band form), norepinephrine dose, adrenaline dose ที่ปริมาณมากกว่า ในกลุ่มของผู้วิจัย ที่ได้รับ HA 330 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีข้อสังเกตว่าระดับ ของ APACHE II score, IL-6, SOFA มีแนวโน้มที่สูงกว่าในกลุ่ม HA 330 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 4



แผนภูมิที่ 2 แสดงขั้นตอนวิจัยและระเบียบวิธีวิจัยก่อนนำไปสู่การวิเคราะห์ผลของการศึกษา

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

	Control (n = 11)	HA330 (n = 5)	P-value
Sex			
Female (persons)	6 (54.5%)	2 (40%)	1
Male (persons)	5 (45.5%)	3 (60%)	1
Age (years)	58 ± 14.03	64.6 ± 14.67	0.404
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 2.53	23.01 ± 2.09	0.554
Undrlying			
- Diabetes mellittus (persons)	6 (54.5%)	3 (60%)	1
- Hypertension (persons)	5 (45.5%)	4 (80%)	0.308
- Ischemic heart disease (persons)	4 (36.4%)	2 (40%)	1
Baseline GFR (mL/kg/min/1.73 m ²)	56.45 ± 28.42	53.6 ± 14.05	0.836
Department			
ICU gen surgery	3 (18.2%)	1 (0%)	1
ICU med	8 (54.5%)	4 (60%)	1
Diagnosis			
Abdominal infection (persons)	3 (27.27%)	1 (20%)	1
Congestive heart failure (persons)	4(36.36%)	2 (40%)	1
Pneumonia (persons)	3 (27.27%)	4 (80%)	0.308
Urinary tract infection (persons)	7 (63.63%)	4 (80%)	0.782
Septic shock	11 (100%)	5(100%)	NA
Miscellaneous (persons)	6(54.54%)	2 (40%)	1

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (ต่อ)

	Control (n = 11)	HA330 (n = 5)	P-value
Gram stained bacteria			
Gram positive bacteria (persons)	3 (27.3%)	1 (20%)	1
Gram negative bacteria (persons)	8 (72.7%)	4 (80%)	1
Mixed organisms (persons)	1 (9.1%)	0 (0%)	1
Unidentified (persons)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Respiratory support (persons)	11 (100%)	5 (100%)	NA
CRRT dose			
Filtration rate (mL/h)	1727.27 ± 343.78	1700 ± 273.86	0.879
Filtration rate (mL/kg/h)	27.91 ± 2.59	26.76 ± 1.74	0.386
WBC (/ μ L)	16333.64 ± 11444.71	11114 ± 2800.28	0.180
Hct (%)	31.95 ± 10.04	29.06 ± 10.3	0.604
PMN (%)	78.82 ± 13.51	75.2 ± 19.06	0.668
Band (%)	4.22 ± 3.11	10.8 ± 6.14	0.019*
Platelet (/ μ L)	200818.18 ± 175281.38	139200 ± 201689.61	0.543
Creatinine (mg/dL)	4.27 ± 2.12	3.38 ± 1.11	0.398
BUN (mg/dL)	53.73 ± 22.13	71.2 ± 22.12	0.165
K (mmol/L)	4.79 ± 0.73	4.66 ± 1.34	0.845
HCO ₃ (mmol/L)	14.09 ± 5.84	16 ± 6.16	0.560
Albumin (g/dL)	3.04 ± 0.79	2.94 ± 0.62	0.815
Lactate (mmol/L)	16.85 ± 21.69	7.2 ± 6.72	0.355
PCT (ng/mL)	72.48 ± 64.25	53.47 ± 33.19	0.449
ESR (mm/h)	75.45 ± 38.52	30 ± 21.97	0.029*
CRP (mg/L)	73.92 ± 14.29	61.2 ± 22.2	0.185
IL-6 (pg/mL)	9557.84 ± 17951.28	11119.88 ± 20572.26	0.879
APACHE II score	24.73 ± 4.71	28 ± 3.39	0.187
SOFA score	8 ± 3.1	10.4 ± 2.07	0.140
Norepinephrine (μ g/kg/min)	0.91 ± 0.54	1.12 ± 0.18	0.266
Dopamine (μ g/kg/min)	2.82 ± 3.46	8.4 ± 5.5	0.026*
Adrenalline (μ g/kg/min)	0 ± 0	0.26 ± 0.13	0.012*
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	275.68 ± 96.88	211.6 ± 62.1	0.200
Mean arterial pressure (mmHg)	76.36 ± 16.34	63.6 ± 9.84	0.132
Central venous pressure (cmH ₂ O)	11.91 ± 4.16	9.8 ± 5.36	0.403
Urine output (mL/day)	221.82 ± 73.19	462 ± 297.02	0.145
Blood flow rate (BFR)	137.27 ± 17.94	132 ± 22.8	0.623
Filtration fraction (%)	28.18 ± 3.37	28.4 ± 5.32	0.921
Number of organ failure	1.91 ± 0.94	1.6 ± 0.55	0.511

Values presented as mean ± SD. P-value corresponds to independent t-test

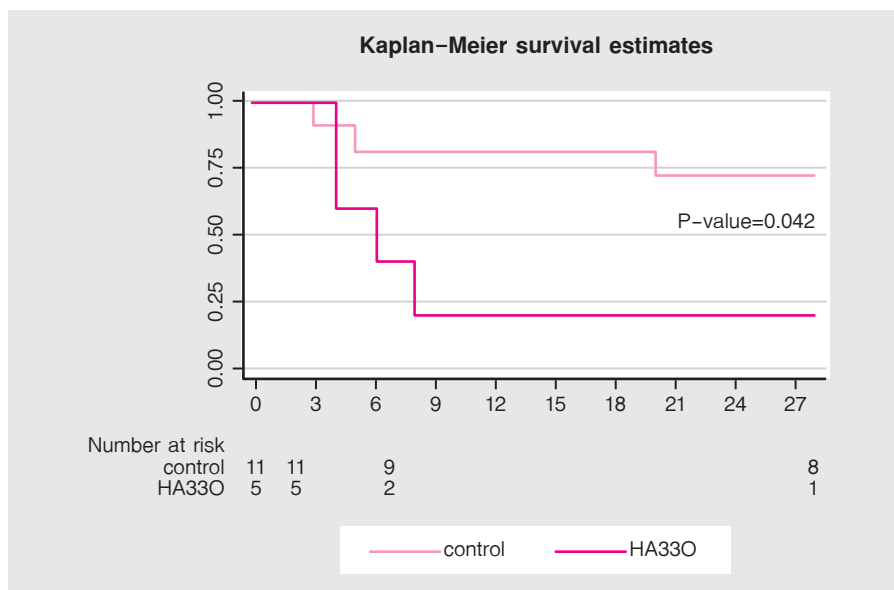
ในส่วนของ primary outcome จากการวิเคราะห์แบบ log rank test ใช้ความเชื่อมั่น 95% CI พบว่า HA 330 มี survival rate

ที่ 28 วัน อยู่ที่ 20% น้อยกว่ากลุ่ม control (72.73%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5 และ Kaplan Meier

ตารางที่ 5 survival rate ที่ 28 วันของทั้งสองกลุ่ม

Time	Percentage (95%CI.)		p-value
	Control	HA330	
7 day	81.82 (44.74, 95.12)	40 (5.2, 75.28)	0.485
28 day	72.73 (37.08, 90.28)	20 (0.8, 58.19)	0.042*

Values presented as percent (95% Confident interval). P-value corresponds to Log rank test.

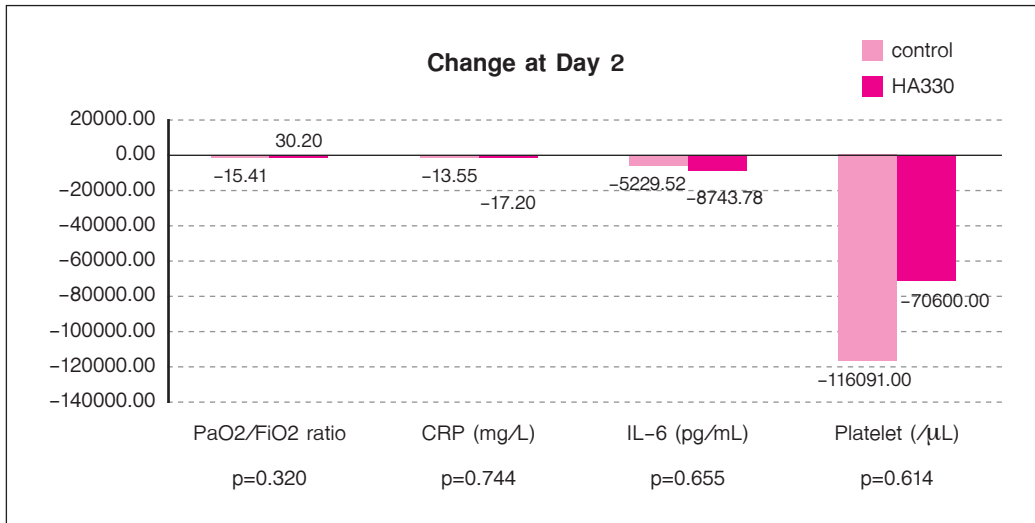


รูปที่ 5 Kaplan-Meier estimates of the probability of death

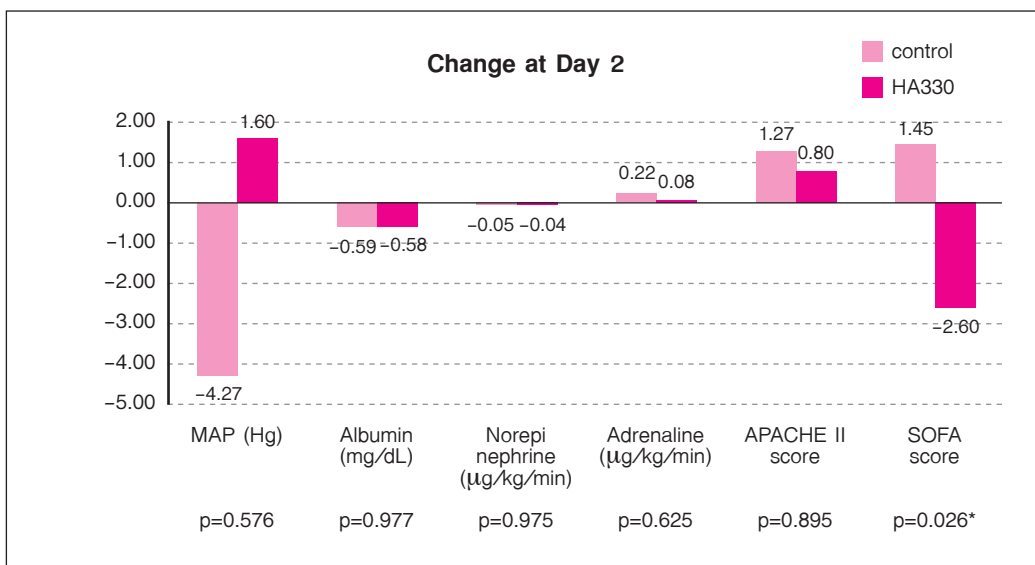
ในส่วนของ secondary outcome พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ในกลุ่ม HA330 ในขณะที่กลุ่ม control กลับมีการลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญ อื่นๆ คือมีการลดลงของ inflammatory cytokine ต่างๆคือ IL-6, CRP HA 330 ลดลงได้มากกว่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการลดลงของ platelet ที่เป็น adverse reaction ของ HA330 ก็ไม่พบว่าการลดลง มากกว่ากลุ่ม control ดังแสดงในรูปที่ 6-10 ที่ 48 ชั่วโมง หลังจากจบ protocol เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ MAP, albumin, noreadrenaline และ adrenaline dose, APACHE II score และ SOFA score พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่จะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้รับ HA330 มีการลดลงของ SOFA score สวนทางกับกลุ่ม control แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ urine output พบว่าไม่มีความแตกต่างของทั้งสองกลุ่ม

ที่ 7 วัน หลังจาก enroll เข้าการศึกษา กลุ่ม control มี N

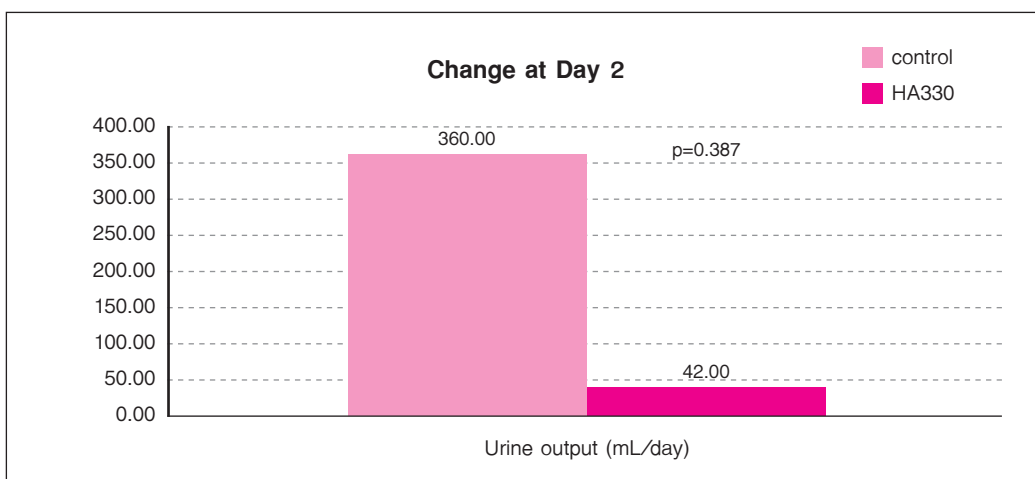
เหลือ 11 ส่วนในกลุ่ม HA330 มีเหลือ 1 คน เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ MAP, albumin, noreadrenaline and adrenaline dose, APACHE II score และ SOFA score พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม ดูเหมือนว่าในกลุ่มที่ได้รับ HA 330 จะมี MAP ที่สูงกว่า แต่จะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้รับ HA330 มีการลดลงของ SOFA และ APACHE II score เมื่อเทียบกับกลุ่ม control แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การเพิ่มของ urine output พบว่าไม่ต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่ก็เพิ่มขึ้นมากกว่า day 2 ทั้งสองกลุ่ม มีการเพิ่มขึ้นของ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ในกลุ่ม HA330 ในขณะที่กลุ่ม control กลับมีการลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญ อื่นๆ เหมือนกันกับ outcome ที่ 48 ชั่วโมง คือมีการลดลงของ inflammatory cytokine ต่างๆคือ IL-6, CRP HA 330 ลดลงได้มากกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการลดลงของ platelet ที่เป็น adverse reaction ของ HA330 ก็ไม่พบว่าการลดลงมากกว่ากลุ่ม control



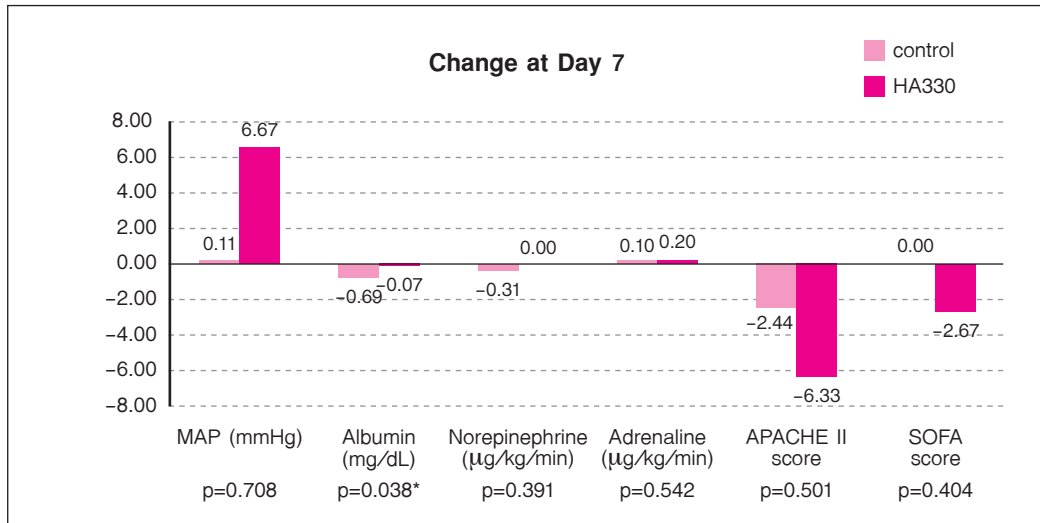
รูปที่ 6 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ PaO₂/FiO₂, CRP, IL-6 และ platelet ที่ 48 ชั่วโมง



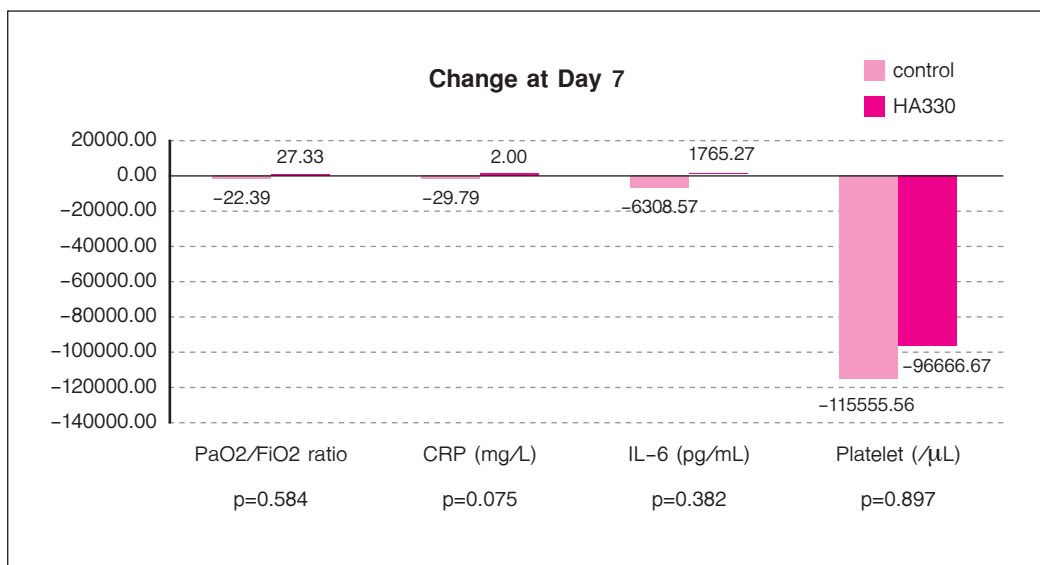
รูปที่ 7 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure (MAP), albumin, norepinephrine, adrenaline, APACHE II score และ SOFA score ที่ 48 ชั่วโมง



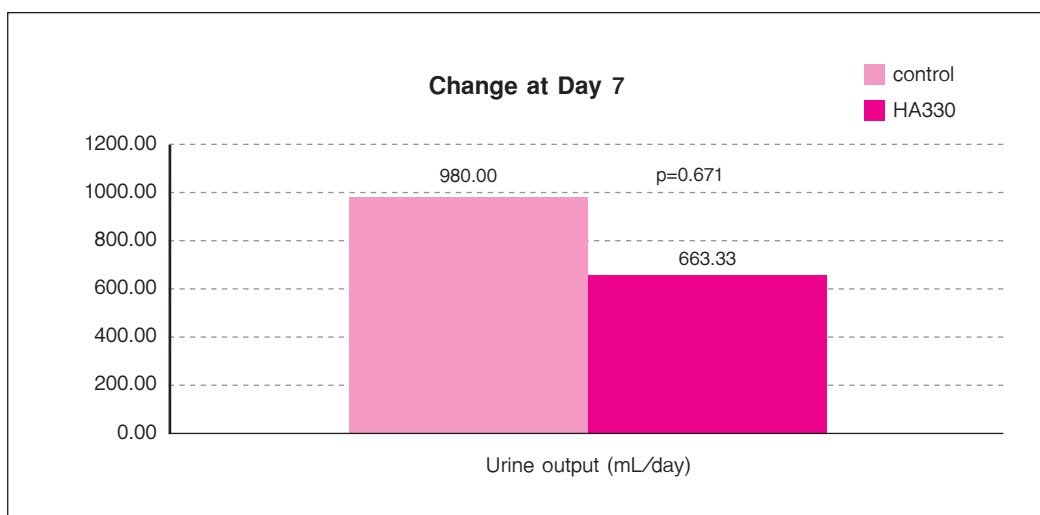
รูปที่ 8 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ urine output ที่ 48 ชั่วโมง



รูปที่ 9 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure (MAP), albumin, norepinephrine, adrenaline, APACHE II score และ SOFA score ในวันที่ 7

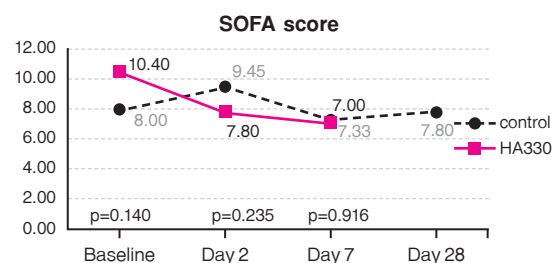
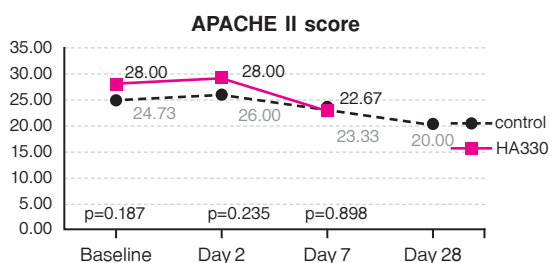
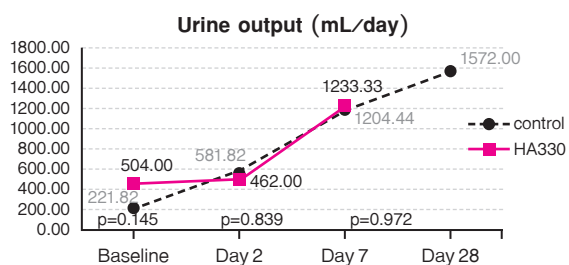
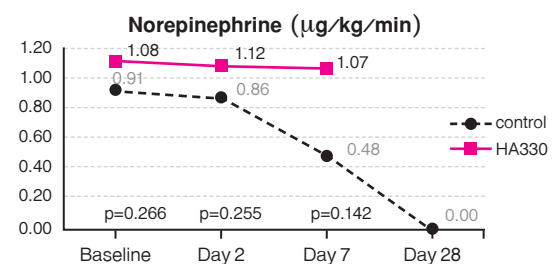
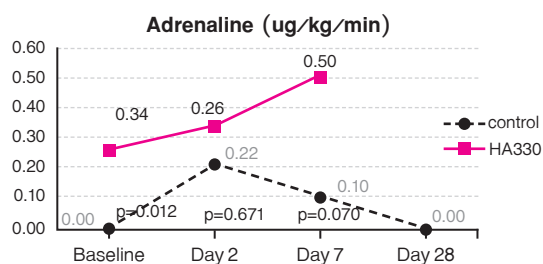
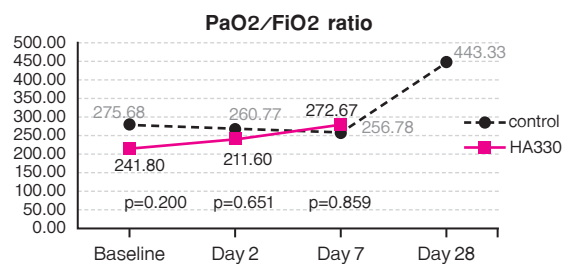
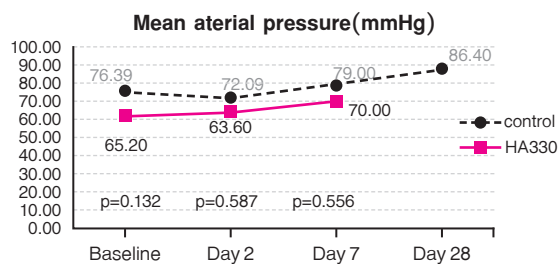
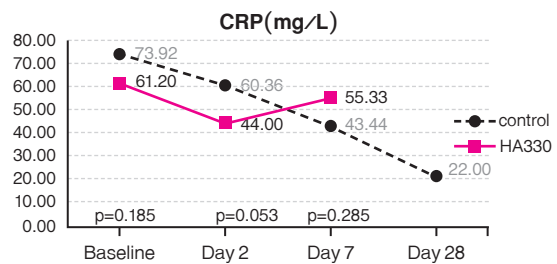
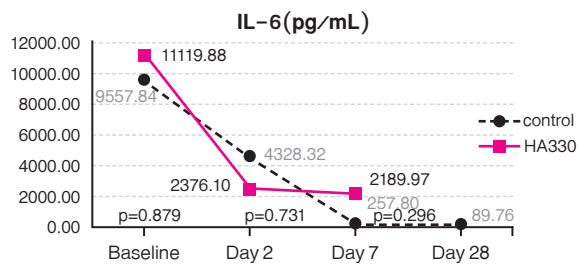


รูปที่ 10 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ PaO₂/FiO₂, CRP, IL-6 และ platelet ในวันที่ 7



รูปที่ 11 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ urine output ในวันที่ 7

สามารถสรุปเป็นภาพรวมเปรียบเทียบ เป็นกราฟ ดังแสดงในกราฟเส้นที่ 1-9 ดังนี้



ในเรื่องของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (LOS) ใน intervention group น้อยกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก

นับรวมผู้ที่เสียชีวิตไปด้วย และ เมื่อจบ protocol ที่ 48 ชม พบว่ามีความต้องการการได้รับ hemodialysis 3 ครั้ง/สัปดาห์ มากกว่ากลุ่ม control

ตารางที่ 6 แสดงระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาลและความต้องการการบำบัดทดแทนไตหลังจากจบการศึกษาที่ 48 ชั่วโมง

	Control (n = 11)	HA330 (n = 5)	P-value
LOS ICU (days)	26.91 ± 19.63	6.8 ± 3.03	0.007*
LOS hospital (days)	32.09 ± 18.81	8 ± 3.74	0.015*
RRT requirement (persons)	11 (100%)	5 (100%)	NA
CRRT ongoing (persons)	8 (72.7%)	5 (100%)	0.509
HD ongoing (persons)	9 (81.8%)	5 (100%)	1
HD duration (days)	3.91 ± 3.53	0.6 ± 1.34	0.066
2 session/wk(persons)	9 (81.8%)	4 (80%)	1
3 session/wk (persons)	0 (0%)	2 (40%)	0.083

Values presented as mean ± SD. P-value corresponds to Independent

อภิปรายผลการศึกษา

septic shock และ AKI ยังคงเป็นสาเหตุการตายในผู้ป่วย ICU สำหรับ overall mortality ในงานวิจัยนี้คิดเป็นร้อยละ 56.2 ใกล้เคียงกับงานวิจัยของ อจ อันท์ ที่ได้ทำการศึกษาอัตราการตายในผู้ป่วย ICU ที่มีภาวะ septic shock ในโรงพยาบาลภูมิพลฯ ไวเมื่อปี 2006⁴² จากการ review literature พบว่า นิยามของ cytokinetic model แสดงให้เห็นว่า หลักการของ blood purification technique ที่สามารถช่วยขจัด cytokine หรือ chemokine ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างใน tissue และใน plasma สามารถช่วยการทำงานของ WBC ไปที่ affected tissue ได้โดยตรง สามารถเข้าจัดการ ของเชื้อโรคได้⁵⁰ การขจัด chemokine cytokine ต่างๆ เช่น complement IL-6, IL-6 IL-8 สามารถ remove ได้โดยกระบวนการ hemofiltration หรือ hemoperfusion กลุ่มที่ได้รับ intervention group แสดงให้เห็นถึงการลดลงของอัตราการรอดชีวิตได้ชัดเจน ต่างจากกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจจะเป็นได้ว่า sample sized ที่น้อยเกินไป ทำให้ค่า power ในการแปลผลมีน้ำหนักไม่มากพอ การมี confounding factor หลายอย่าง และการมี high SOFA score ที่ baseline ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะประมาณ 8 -12 ซึ่งจากการศึกษาพบว่า SOFA score ที่มากกว่า 11 ส่งผลถึง outcome ที่แย่กว่า^{50,51} และ ในแง่ของ ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้จำแนก Gram negative septicemia ค่อนข้างมาก คิดเป็นสัดส่วนถึงร้อยละ 80.8 ใน intervention group เมื่อเทียบกับร้อยละ 72.7 ในกลุ่ม control ซึ่งเป็นสัดส่วนที่สูงกว่าจากการศึกษาก่อนหน้านี้ และแบคทีเรียแกรมลบสามารถสร้าง endotoxin ได้จากผนังเซลล์ ซึ่งการมี endotoxin ออกมาปริมาณมาก ทำให้ส่งผลถึง clinical outcome ในผู้ป่วย sepsis ที่แย่ลง^{50,52,53} ซึ่ง HA330 ไม่สามารถขจัด endotoxin ได้ ด้วยคุณสมบัติของ endotoxin ที่มี high molecular weight และมีการจับกับแอลบูมิน แต่จากงานวิจัยชิ้นนี้ HA330 สามารถช่วยลด ระดับของ IL-6 ได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับ control ซึ่งคือ CVVH อย่างเดียว จากการศึกษานี้ได้รวบรวมพบว่า โดย resin adsorbent สามารถช่วยขจัด large molecule toxin และ

inflammatory mediator เช่น TNF-alpha, IL-1 beta และ IL-6 ได้ แต่คงยังไม่แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต^{50,54} แต่จากงานวิจัยชิ้นนี้ intervention group สามารถช่วยลด ระดับของ IL-6 ได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับ control ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจจะเป็นเพราะว่า กลุ่มผู้เข้าศึกษามี baseline ของ IL-6 ค่อนข้างสูง โดยเฉพาะอยู่ที่ 9,000-10,000 pg/mL ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่ง HA330 มีคุณสมบัติ saturation อยู่ที่ประมาณ 2-2.5 ชั่วโมง อาจจะทำให้การขจัดไม่แสดงให้เห็นผลที่แตกต่างมากนัก ในเรื่องของ hemodynamic functions, oxygenation, clinical predictor score พบว่า มีแนวโน้มไปในทางที่ดีขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม control^{50,53} ดังนั้น ในภาวะ severe sepsis การควบคุมต้นเหตุที่เป็นแหล่งของการติดเชื้อ, การพิจารณา ให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุม, การดูแลระบบไหลเวียนเลือด, การให้ RRT ตามข้อบ่งชี้ ยังคงเป็นปัจจัยหลัก ในกระบวนการหลักที่สำคัญในการรักษา sepsis และ septic AKI การพบว่ามี cytokine ที่สูงเป็นเพียงแค่ tip of iceberg ซึ่งยังมี confounding factor ต่างๆ มากมาย ที่ส่งผลถึง outcome ในผู้ป่วย sepsis ที่แย่ลงไป มากกว่าระดับของ cytokine ที่ตรวจพบได้แค่นั้น ไม่พบว่ามี adverse reaction ในเรื่องของ severe thrombocytopenia, air embolism, การเกิด anaphylaxis กับ HA330+CVVH

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ครั้งนี้คือการศึกษานี้ที่ใช้งบประมาณสูงเนื่องจากตัวกรองดูดซับแบบเรซินมีราคาที่สูง ทำให้ไม่สามารถเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ได้เมื่อมีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษา ซึ่งมีอัตราที่สูง ทำให้ไม่สามารถมีจำนวนตัวอย่างที่เหมาะสม ในการวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษา ที่ต้องทำใน ICU ซึ่งมีจำนวนเตียงไม่มาก ในช่วงเวลาที่ จำกัด และเป็น การศึกษาในสถาบันเดียว ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยน้อยและไม่หลากหลาย

ข้อเสนอแนะจากการศึกษานี้คือ การเพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา หรือลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษา เพื่อให้สามารถคงอำนาจ (power) ในการวิเคราะห์ทางสถิติ เสนอของบประมาณให้เพียงพอ การปรับเกณฑ์การเลือก ผู้ป่วยเข้าหรือออกจาก

การศึกษาให้เหมาะสมมากขึ้น รวมทั้งการปรับขั้นตอนการศึกษา การร่วมมือ และประสานงาน จากหลาย ๆ ฝ่าย และการศึกษาแบบ หลากหลายสถาบัน อาจทำให้ทราบผลของการรักษาด้วย CVVH ร่วมกับตัวดูดซับแบบเรซินที่แท้จริง

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CVVH ร่วมกับ ตัวดูดซับแบบเรซิน มีอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วัน ต่ำกว่าผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาด้วย CVVH อย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในส่วน ของ ระดับ ไซโตไคน์ IL-6, CRP, การเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือด คะแนน SOFA, คะแนน APACHE II, ขนาดยากระตุ้นความดัน, ระดับของออกซิเจน และการสูญเสียแอลบูมิน และไม่พบประโยชน์ จากการใช้ตัวดูดซับแบบเรซิน ร่วมกับกับ CVVH ในอัตราการ รอดชีวิต การทำงานผิดปกติของอวัยวะ และระยะเวลาในการรักษา ตัวใน ICU

เอกสารอ้างอิง

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007;35(5):1244-50.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813-8.
- Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In: Brenner & Rector's The Kidney. Brenner BM editor. Philadelphia, Saunders, 2004:1215-92.
- Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12:R110.
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569-74.
- Mustonen J, Pasternack A, Helin H, Pystynen S, Tuominen T. Renal biopsy in acute renal failure. *Am J Nephrol* 1984;4(1):27-31.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27(7):1230-51.
- Lerolle N, Nochy D, Guerot E, Bruneval P, Fagon JY, Diehl JL, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration. *Intensive Care Med*;36(3):471-8.
- Holly MK, Dear JW, Hu X, Schechter AN, Gladwin MT, Hewitt SM, et al. Biomarker and drug-target discovery using proteomics in a new rat model of sepsis-induced acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70(3):496-506.
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(5):376-88.
- Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15(3):364-76.
- Lucas CE, Rector FE, Werner M, Rosenberg IK. Altered renal homeostasis with acute sepsis. Clinical significance. *Arch Surg* 1973;106(4):444-9.
- Rector F, Goyal S, Rosenberg IK, Lucas CE. Sepsis: a mechanism for vasodilatation in the kidney. *Ann Surg* 1973;178(2):222-6.
- Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990;98(1):170-9.
- Sward K, Valsson F, Sellgren J, Ricksten SE. Bedside estimation of absolute renal blood flow and glomerular filtration rate in the intensive care unit. A validation of two independent methods. *Intensive Care Med* 2004 ;30(9):1776-82.
- Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, Egi M, Morgera S. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005;9(4):R363-74.
- Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69(11):1996-2002.
- Bellomo R, Wan L, Langenberg C, May C. Septic acute kidney injury: new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 2008;109(4):e95-100.
- Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282(1):H156-64.
- Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996;61(1):190-6.
- Fries M, Weil MH, Sun S, Huang L, Fang X, Cammarata G, et al. Increases in tissue Pco₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow. *Crit Care Med* 2006;34(2):446-52.
- Lam C, Tymk K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94(5):2077-83.
- Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol* 2015;35:12-22.
- Ronco C, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, Bellomo R, De Nitti C, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int (Suppl)* 2000;76:S-148-55.
- Ratanarat R, Permpikul C. Roles of extracorporeal blood purification in sepsis. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1021-31.

27. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(15): 1655–63.
28. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med* 1997;45:552–60.
29. Perren A, Cerutti B, Lepori M, Senn V, Capelli B, Duchini F, et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection* 2008;36:163–6.
30. Preas HL, 2nd, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, White JC, Agosti JM, et al. Effects of anti-inflammatory agents on serum levels of calcitonin precursors during human experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 2001;184:373–6.
31. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998;26:1001–6.
32. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest* 2012;141:1063–73.
33. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
34. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest* 2010;138:121–9.
35. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MB, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:R44.
36. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426–35.
37. Koeze J, Hendrix MG, van den Bergh FA, Brouwer RM, Zijlstra JG. In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading. *Crit Care* 2011;15:422.
38. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์. Continuous renal replacement therapy in acute kidney injury: from theory to practice. *วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย* 2556; 19(3):4–9.
39. Grootendorst AF, van Bommel EF, van Leengoed LA, van Zanten AR, Huipen HJ, Groeneveld AB. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care* 1993; 8: 161–9.
40. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002; 17: 246–50.
41. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:444–53.
42. Chuasuwan A, Gojaseni P, Chittinandana A. Continuous veno-venous hemofiltration in Bhumibol Adulyadej Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006;89(suppl 2):S86–97.
43. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2099–104.
44. Claudio Ronco, Alessandra Brendolan, Maurizio Dan, Pasquale Piccinni, Rinaldo Ballomo, Concetta De Nitti, Paola Inguaggiato, Ciro Tetta. *Kidney international*. vol 58, Suppl 76(2000), pp, S-148–155.
45. Zagli G, Bonizzoli M, Spina R, Cianchi G, Pasquini A, Anichini V, et al. Effects of hemoperfusion with an immobilized polymyxin-B fiber column on cytokine plasma levels in patients with abdominal sepsis. *Minerva Anestesiol* 2010 ;76(6):405–12.
46. Haase M, Silvester W, Uchino S, Goldsmith D, Davenport, P. Tipping P, et al. A pilot study of high-adsorption hemofiltration in human septic shock. *Int J Artif Organs* 2007;30:108–17.
47. Joannes-Boyau O, Honore PM, Boer W, Collin V. Are the synergistic effects of high-volume hemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation?. *Nephrol Dial Transplant* 2000;;24:354–7.
48. Ikeda T, Ikeda K, Nagura M, Taniuchi H, Matsushita M, Kiuchi S, et al. Clinical evaluation of PMX-DHP for hypercytokinemia caused by septic multiple organ failure. *Ther Apher Dial* 2004;8(4):293–8.
49. Esteban E, Ferrer R, Alsina L, Artigas A. Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-Immobilized cartridge. *Mediators Inflamm* 2013; 2013:507539. doi: 10.1155/2013/507539.
50. Liu YC, Liu JH, Fang ZA, Shan GL, Xu J, Qi ZW, et al. Modified shock index and mortality rate of emergency patients. *World J Emerg Med* 2012;3(2):114–7.
51. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. *PloS one* 2014;9(10): e109649.
52. Cruz DN, de Cal M, Piccinni P, Ronco C. Polymyxin-B hemoperfusion and endotoxin removal: lessons from a review of the literature. *Contrib Nephrol* 2010;167:77–82.
53. Kaplan AA. Therapeutic apheresis for the renal complications of multiple myeloma and the dysglobulinemias. *Ther Apher* 2001;5(3):171–5.
54. Tian S, Li T, Luo LQ, Du Z. Study on the adsorption of endotoxin and proinflammatory cytokines with HB-H-7 resin in vitro. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2009;21(3):179–82.

The effects of hemoadsorption on cytokine removal and survival rate in septic acute kidney injury patients

Ronakrit Limvarapuss, Anan Chuasuwan, Pongsathorn Gojaseni

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Airforce

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is a common and serious complication from sepsis in critically ill patients and often be a part of multiple organ dysfunction syndrome. Cytokines play an important role in the pathogenesis of multiorgan failure and mortality in patients with severe sepsis. Extracorporeal blood purification with resin adsorption when combined with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) can remove cytokines better than CVVH alone and should improve clinical outcomes in theory. But the lack of strong evidence especially in randomized control trial (RCT) confirm this benefit particularly survival outcome. The aim of this study is to evaluate the impact of resin hemoadsorption on the 28-day survival as primary outcome and secondary outcomes are hemodynamic improvement, removal of inflammatory cytokines, oxygenation, sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and renal replacement therapy (RRT) requirement in critically ill patients with septic associated AKI.

Design: Prospective open label randomized controlled trial.

Setting: The intensive care unit (ICU), Bhumibol Adulyadej Hospital.

Method: From May 2016 to January 2017, total of 30 patients who had been diagnosed septic associated AKI were enrolled. Patients who were indicated to RRT were randomly allocated to CVVH treatment (control group) and CVVH plus resin hemoadsorption (Intervention group). In the control group, patients received standard CVVH treatment. In the intervention group, patients received CVVH treatment with additional resin hemoadsorption for 2 hours per day for the first two days of extracorporeal treatment. We collected and measured the following data including plasma concentrations of interleukin 6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP); hemodynamics (mean arterial pressure (MAP), central venous pressure, vasopressors dose); change of hematology and coagulation function; organ function, APACHE II score and SOFA score at the start of treatment, and on the second and the seventh day. The following parameters were compared between the control group and the intervention group on day 2 and 7. The length of stay in hospital, ICU and the 28-day survival were also observed. There were 4 and 10 patients discontinued in the control and intervention groups respectively. Thereby, 11 patients in control group and 5 patients in intervention group were analyzed.

Results: Similar in baseline characteristics in both groups. There was no significant difference between the groups in organ dysfunction as assessed by SOFA scores, APACHE II score from baseline to day 7. Patients treated with additional hemoadsorption showed no significant difference in removal of plasma IL-6 and CRP over time when compare to the patients treated with CVVH only. Patients in the intervention group also demonstrated no significant increase in mean arterial pressure, central venous pressure, fast withdrawal of vasoactive agents and oxygenation. There was significant lower in 28-day survival rate in the intervention group when compared with the control group (20% vs.72.73%, $p=0.042$). However, no significant adverse reaction was detected in the intervention group.

Conclusion: Patients treated with CVVH plus resin hemoadsorption showed significant lower in the 28-day survival rate. No significant decrease about serum IL-6 level, CRP, MAP, APACHE II score, SOFA score, vasopressor dose, oxygenation, albumin loss between the groups in the septic associated AKI patients. No significant benefits in survival, organ dysfunction, or ICU stay were observed in CVVH plus resin hemoadsorption group.

Keywords: hemoadsorption, sepsis, acute kidney injury

เปรียบเทียบผลของการใช้ sodium citrate กับ heparin หล่อสาย hemodialysis catheter ต่อการเกิดลิ่มเลือด และอัตราการดิ่งเลือด ออกมาฟอกที่เหมาะสม

จิตรดา ทองดี, บัณฑิตพยาบาล, วชิรา วัฒนสัมพันธ์, นันทนา ชปิลเลส
หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

บทคัดย่อ

บทนำ: การดูแลผู้ป่วยที่ใช้ hemodialysis catheter ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในโรงพยาบาล นพรัตนราชธานีมีการใช้สาร heparin และ sodium citrate หล่อสายเพื่อป้องกันการอุดตันจาก ลิ่มเลือดภายในสายฟอกเลือดตามแนวการรักษาของอายุรแพทย์โรคไต มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดหลายชนิด แต่ยังไม่พบการศึกษาถึงผลของการเกิดลิ่มเลือด (visible clot formation) และอัตราการดิ่งเลือดออกมาฟอกที่เหมาะสม (appropriated blood flow rate)

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลของการหล่อสายด้วย sodium citrate กับ heparin ต่อการเกิด ลิ่มเลือด (visible clot formation) ใน hemodialysis catheter และอัตราการดิ่งเลือดออกมาฟอก ที่เหมาะสม (appropriated blood flow rate)

วิธีวิจัย: การวิจัยเชิงสังเกตการณ์รูปแบบ prospective cohort analogue ศึกษาที่หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ฟอกเลือดผ่านทาง hemodialysis catheter ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2559 ถึง 31 มีนาคม 2560 ตัวอย่างในการศึกษาเป็นการฟอกเลือดแต่ละครั้ง ที่ได้รับการหล่อสาย hemodialysis catheter ด้วย sodium citrate (กลุ่มศึกษา) และ heparin (กลุ่มเปรียบเทียบ) ตามแผนการรักษาของอายุรแพทย์โรคไต เก็บข้อมูลโดยการสังเกตการเกิดลิ่มเลือด ในสายดังกล่าวก่อนเริ่มต้นฟอกเลือดแต่ละครั้ง และอัตราการ ดิ่งเลือดออกมาขณะฟอกเลือดทุกครั้งจนกว่าผู้ป่วยจะจำหน่ายหรือ ไม่เกิน 1 เดือน รวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ชนิดของสาย ตำแหน่งหลอดเลือดที่ใส่สาย การให้สารอาหาร สารน้ำชนิดต่างๆ ระหว่าง การฟอกเลือด เปรียบเทียบการกระจายระหว่างกลุ่มด้วย t-test และ exact probability test เปรียบเทียบการเกิดลิ่มเลือด และ อัตราการดิ่งเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราที่เหมาะสมระหว่างกลุ่มด้วย multivariable risk regression สำหรับข้อมูลที่วัดซ้ำ เพื่อควบคุมลักษณะบางประการที่แตกต่างกันตั้งแต่ต้น

ผลการศึกษา: กลุ่มศึกษา 31 ราย (ฟอกเลือด 186 ครั้ง) และกลุ่มเปรียบเทียบ 42 ราย (ฟอกเลือด 233 ครั้ง) ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปใกล้เคียงกัน ยกเว้นตำแหน่งหลอดเลือดที่ใส่สาย ชนิดของสาย ระดับ แอลบูมินในเลือด และสัดส่วนการได้รับสารอาหาร หรือสารน้ำระหว่างฟอกเลือดที่ค่อนข้างแตกต่างกัน เมื่อปรับลักษณะเบื้องต้นที่แตกต่างกันจากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมการถดถอยเชิงซ้อนสำหรับข้อมูลวัดซ้ำ (multivariable risk regression for repeated data) การหล่อสายด้วย sodium citrate มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดสูงกว่ากลุ่มที่หล่อด้วย heparin ร้อยละ 19.5 ($p = 0.060$) และมีอัตราการดิ่งเลือดออกมาฟอกที่เหมาะสม (appropriated blood flow rate) สูงกว่ากลุ่มที่หล่อสายด้วย heparin ร้อยละ 3.4 ($p=0.665$)

	Risk difference	95% confident interval	p-value
Visible clot formation	0.195	- 0.007, 0.398	0.060
Appropriated blood flow rate (BFR $\geq$ 300mL/min)	0.034	- 0.119, 0.187	0.665

สรุป และการนำไปใช้: การหล่อสายด้วย sodium citrate และ heparin มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดใน hemodialysis catheter และ มีการดิ่งเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ sodium citrate สามารถเป็นอีกทางเลือกหาก มีข้อจำกัดในการใช้ heparin

คำสำคัญ: hemodialysis catheter, sodium citrate, heparin

บทนำ

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมยังเป็นการบำบัดทดแทนไตที่นิยมในหลายประเทศ รวมทั้งประเทศไทย พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเท่าตัว จาก 4,688 รายต่อปี ในปี 2551 เป็น 9,847 รายต่อปี ในปี 2557¹ มีทั้งผู้ป่วยไตบาดเจ็บเฉียบพลันและเรื้อรัง ในการฟอกเลือดแต่ละครั้งจำเป็นต้องมีเส้นเลือดสำหรับการฟอกเลือด (vascular access) โดยในระยะแรกโดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยวิกฤตฉุกเฉินนิยมฟอกเลือดผ่านทาง hemodialysis catheter มากกว่า vascular access ชนิดอื่น² เนื่องจากสามารถใช้ฟอกเลือดได้ทันทีหลังจากใส่สาย นอกจากนี้ยังนิยมใช้ hemodialysis catheter ในกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดเรื้อรังโดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ และผู้ป่วยที่มีปัญหาในการผ่าตัดเส้นเลือดถาวร จากข้อมูลรายงานประจำปีของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี 2014 พบว่ามีผู้ป่วยที่ฟอกเลือด ผ่านทาง hemodialysis catheter ชนิดกึ่งถาวรจำนวน 5,780 รายหรือร้อยละ 19.5 รองลงมาเป็น การ ฟอกเลือดจากเส้นเลือดถาวร (arteriovenous fistula: AVF)¹ และทุกครั้งหลังการฟอกเลือดด้วย hemodialysis catheter จะต้องมีการหล่อสายด้วยสารป้องกันเลือดแข็งตัว (anti-coagulant) ใ้จนกว่าจะมาฟอกเลือดครั้งต่อไป ปัจจุบันสารที่นิยมใช้ทั่วไปในการหล่อสายคือ heparin เนื่องจากเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่หาได้ง่ายมีครึ่งอายุสั้น (short half-life)³ เป็นที่นิยมในทางการแพทย์ทั่วไป มีรายงานว่า heparin สามารถกระตุ้นการเกิด biofilm จากเชื้อ *Staphylococcus aureus*^{4,5} ขึ้นภายในสายสวนหลอดเลือดอันเป็นต้นเหตุให้เกิด bacteremia⁶ และ sepsis ได้ นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงเรื่องเลือดหยุดยากหากนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกเนื่องจากอาจมีการกระจายตัวของสาร heparin เข้าสู่ร่างกายจากการหล่อสายได้

จึงมีความพยายามนำ sodium citrate มาใช้แทน heparin เนื่องจากมีคุณสมบัติทำให้แคลเซียมในเลือดลดลงส่งผลให้เกิดการป้องกันการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด ที่ช่วยลดการเกิดลิ่มเลือด นอกจากนี้ การใช้ sodium citrate ยังช่วยลดการเกิด biofilm บริเวณผิวด้านใน ของสาย^{7,8} และลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้⁹ แต่ผลการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันใน hemodialysis catheter ยังไม่ชัดเจนว่าดีกว่าการใช้ heparinหรือไม่^{10,11} สำหรับหน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพระนครราชธานี มีการใช้ hemodialysis catheter เพื่อการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นจำนวนมาก โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้สายดังกล่าวจำนวน 205, 241 และ 241 ราย ในปี 2557, 2558 และ 2559 ตามลำดับ ผู้ป่วยแต่ละรายจะมีการหล่อสายด้วยสารป้องกันเลือดแข็งตัว สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง มีการใช้ทั้ง heparin และ sodium citrate ตามแนวการรักษาที่แตกต่างกันของอายุรแพทย์โรคไต ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะเปรียบเทียบผลของการหล่อสาย hemodialysis catheter ด้วย sodium citrate และ heparin ต่อการเกิดลิ่มเลือดและอัตราการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดที่เหมาะสม¹² เพื่อนำผลการวิจัยมาพัฒนาการดูแลผู้ป่วยและนำมาปรับปรุงแนวปฏิบัติเพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัย มากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์

Therapeutic efficacy research เชิงสังเกตการณ์นี้ใช้รูปแบบ prospective cohort analogue data collection design ศึกษาผู้ป่วยที่มาใช้บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผ่านทาง hemodialysis

catheter ในหน่วยไตเทียมโรงพยาบาลพระนครราชธานี ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2559 ถึง 31 มีนาคม 2560 ตัวอย่างในการศึกษานี้คือ การฟอกเลือดด้วยเครื่อง ไตเทียมทั้งหมด 419 ครั้ง แบ่งเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผ่านทาง hemodialysis catheter ที่หล่อสายด้วย sodium citrate (กลุ่มศึกษา) จำนวน 186 ครั้ง และ heparin (กลุ่มเปรียบเทียบ) จำนวน 233 ครั้ง ผ่านการอนุมัติให้ทำการศึกษาและเก็บข้อมูลจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระนครราชธานี วันที่ 30 มีนาคม 2559 ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ hemodialysis catheter ใหม่ ไม่มีประวัติการแพ้ heparin หรือ sodium citrate และยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะถูกคัดเข้ามาในการศึกษา และจะถูกคัดออกจากการศึกษาหากมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยว่าเกิดจาก heparin หรือ sodium citrate หรือฟอกเลือดได้น้อยกว่า 2 ครั้ง บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในแบบเก็บบันทึกข้อมูล ได้แก่ประวัติการเจ็บป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อสิ้นสุดการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่ละครั้ง จะได้รับการหล่อสายด้วย heparin 5,000 u/ml หรือ 4% sodium citrate ตามแนวทางการรักษาของอายุรแพทย์โรคไต ในปริมาณที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดไว้สำหรับสายแต่ละชนิดที่ใช้ในโรงพยาบาลพระนครราชธานี (ตารางที่ 1) เมื่อผู้ป่วยมาฟอกเลือดรอบถัดไปจะมีการดูสารที่หล่อสายออกเท่าปริมาตรของสาย ตรวจสอบการเกิดลิ่มเลือดด้วยสายตา (visible clot formation) และเมื่อเริ่มต้นฟอกเลือดจะตรวจสอบติดตามอัตราการไหลของเลือดที่เหมาะสม (ไม่น้อยกว่า 300 มล./นาที่) เก็บข้อมูลอาการผู้ป่วยก่อนเริ่มต้นการฟอกเลือดทุกครั้ง รวมถึงบันทึกอาการผู้ป่วย เช่น ชา กล้ามเนื้อกระตุก และจะสุ่มตรวจเลือดค่า serum electrolyte, serum calcium, hematocrit และ partial thromboplastin time (PTT) 1 ครั้ง เพื่อประเมินภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำหรือสูง (hypocalcemia/hypercalcemia) ภาวะเลือดเป็นด่าง (metabolic alkalosis) และภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายจะใช้สารสำหรับหล่อสายชนิดเดียวกันทุกครั้งหลังการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษาคือ ครบ 1 เดือนนับจากวันที่ใส่สาย หรือจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หรือ มีการนำสายสวนออก/เปลี่ยนสายสวนใหม่

วิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป นำเสนอด้วยจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบการกระจายของ prognostic factors ต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ t-test สำหรับข้อมูลที่ เป็นค่าต่อเนื่อง และ exact probability test สำหรับข้อมูลที่ เป็นตัวแปรกลุ่ม และเปรียบเทียบการเกิดลิ่มเลือดใน hemodialysis catheter และการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม ระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ multivariable risk ratio regression สำหรับข้อมูลที่วัดซ้ำ เพื่อควบคุมลักษณะเบื้องต้นที่แตกต่างกัน

ผลการวิจัย

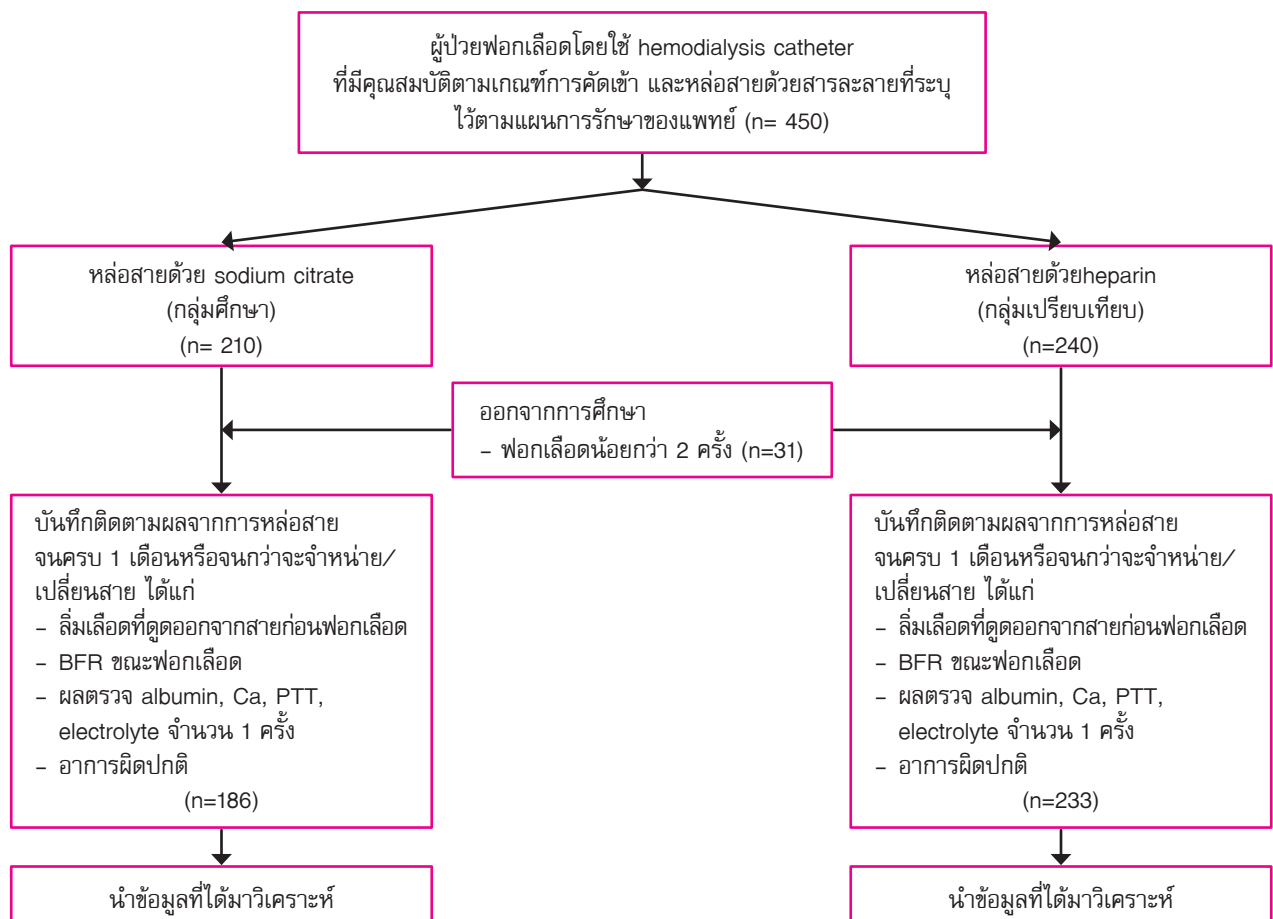
ผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 73 ราย มีสัดส่วนหญิงต่อชาย เท่ากันทั้งสองกลุ่ม อายุใกล้เคียงกัน เป็นการฟอกเลือดทั้งหมด 419 ครั้ง โดยแบ่งเป็นกลุ่มศึกษา(หล่อสายด้วย sodium citrate)

186 ครั้ง และกลุ่มเปรียบเทียบ (หล่อสายด้วย heparin) 233 ครั้ง ส่วนใหญ่เป็นการฟอกเลือดผ่านทาง Non-cuff catheter ทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มศึกษามีสัดส่วนการฟอกเลือดที่ใช้ femoral vein มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบเล็กน้อย สำหรับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ฮีโมโกลบิน โคลเลสเตอรอล และอัลบูมิน ระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน การมีภาวะ coagulopathy หรือการใช้ยากลุ่มปิดกันเบต้า ก็ไม่แตกต่างกันด้วย กลุ่มศึกษามีสัดส่วนการได้รับเลือดหรือสารอาหารสูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (ตารางที่ 2) เมื่อเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นโดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวด้วยสมการถดถอยสำหรับข้อมูลวัดซ้ำ (univariable risk ratio regression for repeated data) พบว่าการหล่อสายด้วย sodium citrate มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดสูงกว่ากลุ่มที่หล่อด้วย heparin ร้อยละ 23.8

($p = 0.005$) แต่การดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมมีมากกว่ากลุ่มที่หล่อสายด้วย heparin ร้อยละ 6.8 ($p=0.322$) (ตารางที่ 3) และเมื่อปรับลักษณะเบื้องต้นบางประการที่แตกต่างกันตั้งแต่ต้นจากการวิเคราะห์ตัวแปรร่วมด้วยสมการถดถอยเชิงซ้อนสำหรับข้อมูลวัดซ้ำ (multivariable risk ratio regression for repeated data) การหล่อสายด้วย sodium citrate มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดสูงกว่ากลุ่มที่หล่อด้วย heparin ร้อยละ 19.5 ($p = 0.060$) แต่การดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมมีมากกว่ากลุ่มที่หล่อสายด้วย heparin ร้อยละ 3.4 ($p=0.665$) (ตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามไม่พบการติดเชื้อที่มีต้นเหตุจาก hemodialysis catheter หรือภาวะแทรกซ้อนใดๆในทั้งสองกลุ่มนี้

ตารางที่ 1 ปริมาตรของ hemodialysis catheter ชนิดต่างๆที่ใช้ในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

ประเภทของสาย	ขนาดสาย (French)	ความยาวของสาย (ซม.)	ปริมาตรสาย (มล.)	
			Arterial lumen	Venous lumen
Tunneled cuffed catheter	14.5	19	1.6	1.6
	14.5	23	1.9	1.9
Non-cuffed catheter	11.5	13.5	1.1	1.2
	11.5	16	1.2	1.3
	11.5	19.5	1.4	1.5



รูปที่ 1 Study flow

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม

ลักษณะทั่วไป	sodium citrate n=31		heparin n=42		p value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Male	17	54.8	19	45.2	0.482
Age (year) mean $\pm$ SD	56.7	(± 17.4)	57.6	(± 18.7)	0.835
Catheter type					
Non -cuff catheter	30	96.8	35	83.3	0.127
Tunneled cuffed catheter	1	3.2	7	16.7	
Catheter site					
Internal jugular vein	25	80.6	40	95.2	0.037
Subclavian vein	0	0	1	2.4	
Femoral vein	6	19.4	1	2.4	
Hemoglobin(g/dL) mean $\pm$ SD	8.8	(± 1.5)	8.5	(± 1.4)	0.376
Cholesterol(mg/dL) mean $\pm$ SD	162.0	(± 81.9)	145.6	(± 70.7)	0.381
Albumin (g/dL) mean $\pm$ SD	2.9	(± 0.5)	2.6	(± 0.7)	0.079
Coagulopathy	12	38.7	19	45.2	0.637
Beta blocker usage	6	19.4	8	19.1	1.000
IDPN / Blood transfusion during HD	46	24.7	31	13.3	0.003
Prime duration(day) mean $\pm$ SD	2.3	(± 0.7)	2.6	(± 0.9)	0.002

ตารางที่ 3 ผล (crude effect) ของการหล่อสายต่อ การเกิดลิ่มเลือดใน Central venous dialysis catheter และการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม

ผลของการหล่อสาย Central venous dialysis catheter	Risk difference	95% Confident interval	p value
Visible clot in catheter	0.238	0.072 , 0.403	0.005
Appropriated blood flow rate (BFR $\geq$ 300mL/min)	0.068	- 0.067, 0.203	0.322

ตารางที่ 4 ผล(adjusted effect) ของการหล่อสายต่อการเกิดลิ่มเลือดใน Central venous dialysis catheter และการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม

ผลของการหล่อสาย Central venous dialysis catheter	Risk difference*	95% Confident interval	p value
Visible clot in catheter	0.195	- 0.007, 0.398	0.060
Appropriated blood flow rate (BFR $\geq$ 300mL/min)	0.034	- 0.119, 0.187	0.665

* adjusted for catheter site, IDPN/blood transfusion albumin and prime duration

วิจารณ์

ผลการศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นว่าการหล่อสาย hemo-dialysis catheter ด้วย sodium citrate มีแนวโน้มการเกิดลิ่มเลือดในสายมากกว่าการหล่อด้วย heparin เล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.060$) แต่ผลการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือด

ด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมกลับมีสัดส่วนที่ต่ำกว่าเล็กน้อย ($p=0.665$) จากผลของการบันทึกของการเก็บข้อมูลผู้วิจัยพบว่าการเกิดลิ่มเลือดหลังจากการหล่อสายด้วย sodium citrate เป็นลิ่มเลือดที่จับตัวกันเป็นก้อนสามารถดูดออกมาได้ง่ายซึ่งเป็นไปได้ว่า การใช้ sodium citrate หล่อสายทำให้เกิดการ form clot ที่สามารถ remove ออกมาได้

จึงทำให้ไม่เกิดการอุดตันของลิ่มเลือดสะสมในสาย การที่พบ visible clot มากกว่าการใช้ heparin น่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ลิ่มเลือดไม่เกาะตัวที่ผนังด้านในของสาย ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด biofilm ดังที่พบในการศึกษาที่ผ่านมา^(7, 8) สอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ที่แสดงให้เห็นว่าการ หล่อสายด้วย sodium citrate มีแนวโน้มว่าจะดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมได้ดีกว่าการหล่อสายด้วย heparin แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีความหมายทางสถิติ ที่จะสามารถสรุปได้ว่าการใช้สารใดสารหนึ่งในการหล่อสาย hemodialysis catheter ให้ผลในเรื่องการเกิดลิ่มเลือดหรือการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสมที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน

เมื่อประเมินเรื่องของค่าใช้จ่ายพบว่า heparin ที่ใช้สำหรับหล่อสายเป็นการแบ่งใช้จาก ขวดเดียว(multi dose) จะมีราคาโดยประมาณ 135 บาทเมื่อใช้หล่อสายชนิด non- cuffed catheter และ 180 บาทสำหรับหล่อสาย tunneled cuffed catheter ในขณะที่ sodium citrate จะใช้จากหลอดแบบครั้งเดียวทิ้ง(single dose) ขนาด 5 มล. ซึ่งมีปริมาณที่เพียงพอ catheter ทุกขนาดแต่มีราคาประมาณ 125 บาท แสดงให้เห็นว่า การใช้ sodium citrate มีราคาต่ำกว่าและมีโอกาสเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อมากกว่าเนื่องจากรูปแบบยาเป็น single dose นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า sodium citrate ยังมีผลในการช่วยลดการติดเชื้อของ hemodialysis catheter ได้อีกด้วย⁶

สรุป

การหล่อสายด้วย sodium citrate และ heparin มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดใน hemodialysis catheter และมีการดึงเลือดออกมาขณะฟอกเลือดด้วยอัตราเร็วที่เหมาะสม ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ sodium citrate สามารถเป็นอีกทางเลือกหากผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการใช้ heparin

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand renal replacement therapy year 2014. Bangkok: The Nephrology Society of Thailand 2014.
2. Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, et al. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis* 2013;61(1):123-30.
3. Cook BW. Anticoagulation management. *Semin Intervent Radiol* 2010;27(4):360-7.
4. Moran JE, Ash SR. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate--a position paper by ASDIN. *Semin Dial* 2008;21(5):490-2. doi: 10.1111/j.525-139X.2008.00466.x. Epub 2008 Aug 29.
5. Shanks RMQ, Donegan NP, Graber ML, Buckingham SE, Zegans ME, Cheung AL, et al. Heparin Stimulates Staphylococcus aureus Biofilm Formation. *Infect Immun*. 2005;73(8):4596-606.
6. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, ter Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(9):2769-77. Epub 005 Jul 20.
7. Jones SM, Ravani P, Hemmelgarn BR, Muruve D, Macrae JM. Morphometric and biological characterization of biofilm in tunneled hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(3):449-55. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.053. Epub 1 Jan 22.
8. Shanks RM, Sargent JL, Martinez RM, Graber ML, O'Toole GA. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2247-55. Epub 006 Apr 20.
9. Parienti JJ, Deryckere S, Megarbane B, Valette X, Seguin A, Sauneuf B, et al. Quasi-experimental study of sodium citrate locks and the risk of acute hemodialysis catheter infection among critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(10):5666-72. doi: 10.1128/AAC.03079-14. Epub 2014 Jun 30.
10. Lok CE, Appleton D, Bhola C, Khoo B, Richardson RM. Trisodium citrate 4%--an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):477-83. Epub 2006 Oct 2.
11. Passero BA, Zappone P, Lee HE, Novak C, Maceira EL, Naber M. Citrate versus heparin for apheresis catheter locks: an efficacy analysis. *J Clin Apher* 2015;30(1):22-7. doi: 10.1002/jca.21346. Epub 2014 Aug 13.
12. Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):227-34. doi: 10.2215/CJN.04840610. Epub 2010 Nov 29.

The effectiveness of sodium citrate versus heparin locking agent for hemodialysis catheter to visible clot formation and appropriated blood flow rate.

Thongdee C, Laonapaporn B, Spilles N

Dialysis unit, Nopparat Rajathanee Hospital

Abstract

Introduction: The catheter locking agent for hemodialysis at Nopparat Rajathanee Hospital have been used either heparin or sodium citrate following the dialysis prescription. However the comparative effectiveness of these agents for visible clot formation and appropriated blood flow rate is not fully clear.

Objective: To compare the visible clot formation and appropriated blood flow rate of the hemodialysis catheter priming with sodium citrate versus heparin solution in hemodialysis patients.

Method: The prospective cohort analogue observational study was conducted at the dialysis unit of Nopparat Rajathanee Hospital during 1 July 2016 to 31 March 2017. The study has enrolled patients receiving hemodialysis through hemodialysis catheter using sodium citrate (study group) or heparin (control group) locking agent as the dialysis prescription. The data were collected including general characteristics, catheter site, catheter type, drug usage, intra-dialytic parenteral nutrition (IDPN) / blood transfusion, catheter locking agent and visible clot. The drawing blood before starting hemodialysis and blood flow rate during hemodialysis procedure have been evaluated. Comparing of distribution in each prognostic factor between group was analyzed with t-test or exact probability test. The visible clot formation in the catheter and appropriated blood flow rate (BFR ≥ 300 ml/min during hemodialysis) were compared using multivariable risk regression for repeated data for controlling some prognostic factors.

Results: There were 31 patients in a study group (186 sessions) and 42 patients in a control group (233 sessions). After adjusting for the catheter site, albumin level, priming duration and IDPN / blood transfusion in the multivariable regression model, the results showed the higher risk of visible clot formation was 19.5 percent ($p=0.060$) meanwhile the higher probability of the appropriated blood flow was 3.4 percent of the study group when compared to control group (0.665).

	Risk difference	95% confident interval	p-value
Visible clot formation	0.195	- 0.007, 0.398	0.060
Appropriated blood flow rate (BFR ≥ 300 ml/min)	0.034	- 0.119, 0.187	0.665

Conclusion: The study has found the locking agent with sodium citrate and heparin for the priming of hemodialysis catheter were not difference in visible clot formation and appropriated blood flow rate. Therefore, sodium citrate could be alternative catheter locking agent in standard practice if patients have contraindications for heparin administration.

Keywords : hemodialysis catheter, sodium citrate, heparin

Inter view



บทสัมภาษณ์

อาจารย์ นายแพทย์ ชัยยศ วรณฺญวณฺค์

สัมภาษณ์โดย รศ.พล.ต.หญิง ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์

อาจารย์ นายแพทย์ ชัยยศ วรณฺญวณฺค์ เป็นอาจารย์แพทย์ที่ปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วยโรคไตในต่างจังหวัดมาโดยตลอด เป็นอายุรแพทย์โรคไตคนแรกของโรงพยาบาลชลบุรีที่บุกเบิกงานการรักษาผู้ป่วยโรคไตของโรงพยาบาลชลบุรีจนปัจจุบันสามารถทำได้

ครบวงจร ทั้งการป้องกัน การรักษาผู้ป่วยโรคไต จัดตั้ง CKD clinic การบำบัดทดแทนไตทั้งการล้างไตทางช่องท้อง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไปจนถึงการปลูกถ่ายไต

ขอเริ่มสัมภาษณ์ในด้านประวัติการศึกษาก่อนค่ะ อาจารย์จบการศึกษาจากที่ไหนคะ

ผมจบปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีเมื่อปี พ.ศ.2521 หลังจากเป็นแพทย์ฝึกหัดที่โรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งเป็นเปิดอบรมแพทย์ฝึกหัดเป็นปีแรก แล้วก็รับทุนของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ มาฝึกอบรมอายุรศาสตร์ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ปี 2525 แล้วกลับไปเป็นอาจารย์ที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ปี 2533 หลังจากย้ายมาทำงานที่โรงพยาบาลชลบุรีแล้ว ได้ทุนพัฒนาอาจารย์จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ไปดูงานที่ Joslin Clinic and New England Deaconess Hospital ;Boston,Massachusetts. และที่ University of Texas Health Science Center at San Antonio, Texas ส่วนหนังสืออนุมัติอายุรศาสตร์โรคไต มาสอบหลังจากทำงานโรคไตที่โรงพยาบาลชลบุรีระยะหนึ่งแล้วในปีพ.ศ.2537



ขอทราบประวัติการทำงานและการสอนค่ะ

ผมเริ่มทำงานเป็นอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในปีพ.ศ. 2525 โดยสอนวิชา endocrinology ต่อมาในปีพ.ศ. 2531 ย้ายกลับมาทำงานที่โรงพยาบาลชลบุรี เพราะคิดว่าตัวเองไม่ชอบงานวิจัย แต่ถนัดที่จะดูแลคนไข้มากกว่า ระยะแรกทำงานและสอนทั้งวิชาโรคต่อมไร้ท่อและโรคไตอยู่หลายปี จนในตอนหลังจึงทำงานและสอนด้านโรคไตอย่างเดียว ส่วนทางด้านบริหารนั้น เป็นหัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรมระหว่างปี พ.ศ. 2544-2548 ช่วงหนึ่ง และอีกช่วงหนึ่งระหว่างปี พ.ศ. 2552-2555 จนเกษียณราชการ

ถ้าเป็นอาจารย์ก็สนใจในสาขาวิชาโรคไตค่ะ

ความจริงเมื่อเริ่มทำงานที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ผมไม่ได้เริ่มการทำงานด้านโรคไต แต่ทำงานด้าน endocrinology เพราะในสมัยเมื่อเรียน physiology ในชั้น pre-clinic ที่คณะวิทยาศาสตร์ จะมีชั่วโมง clinical correlation ซึ่งนำผู้ป่วยจาก รพ.รามธิบดีมาศึกษาพร้อมกับ physiology ที่เรากำลังเรียนอยู่ อาจารย์แพทย์ที่สร้างแรงบันดาลใจแก่ผมเป็นอย่างมากคือ ศ.นพ.เทพ หิมะทองคำ ซึ่งสอนวิชา endocrinology ดังนั้นเมื่อไปทำงานที่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประจวบกับอาจารย์ในหน่วย endocrinology กำลังจะไปศึกษาต่อ จึงเลือกเป็นอาจารย์ในหน่วย endocrinology จนกระทั่งเมื่อย้ายกลับมา โรงพยาบาลชลบุรี ซึ่งขณะนั้นมีเครื่อง hemodialysis แล้ว แต่ยังไม่มีผู้รับผิดชอบจริงจึงอาจารย์หัวหน้ากลุ่มงานจึงได้มอบหมายให้ดูแลงานโรคไตด้วย และในที่สุดกลายเป็นอายุรแพทย์โรคไต

อยากให้อาจารย์เล่าประสบการณ์การกำวน ในสาขาโรคไตที่ชลบุรี

สำหรับการทำงานด้านโรคไตในต่างจังหวัดในช่วง 30-40 ปีที่ผ่านมา ก็มีการเปลี่ยนแปลงทั้งในลักษณะของโรคและการบริการ ตัวอย่างเช่น เมื่อ 40 ปีที่แล้ว ร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมเป็นมาเลเรีย และก็มีจำนวนมากที่มี acute renal failure แต่ในปัจจุบันเราไม่พบมาเลเรียน่าจะรวม 20 ปีแล้ว ซึ่งก็คงเป็นเพราะป่าในบริเวณนี้คงหายไปมาก กลายเป็นไร่เป็นโรงงานเสียเยอะ รวมทั้งโรงพยาบาลชลบุรีต้องรับผู้ป่วยซึ่งส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ๆ ลักษณะของผู้ป่วยในปัจจุบันคงใกล้เคียงกับผู้ป่วยในโรงเรียนแพทย์

ส่วนในด้านการให้บริการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบำบัดทดแทนไตก็เปลี่ยนแปลงไปมากเช่นเดียวกัน เพราะเมื่อ 40 ปีที่แล้วมีเพียงการทำ peritoneal dialysis และแม้โรงพยาบาลชลบุรีซึ่งน่าจะเป็นโรงพยาบาลแรกในส่วนภูมิภาคของกระทรวงสาธารณสุขที่มี hemodialysis ในปี 2525 แต่ด้วยข้อจำกัดทั้งกำลังคนและอุปกรณ์ในระยะแรก ก็ยังต้องทำ PD อยู่ ซึ่งเป็นสิ่งที่ไม่คุ้นเคยสำหรับแพทย์ประจำบ้านจากโรงเรียนแพทย์เมื่อต้องเวียนมาทำงานที่โรงพยาบาลชลบุรี



สำหรับด้าน hemodialysis นั้น เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลศูนย์และรับผู้ป่วยที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่นๆ จึงมีสัดส่วนของคนไข้ที่ต้องทำ acute dialysis สูง ทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรังอยู่แล้วแต่มีภาวะแทรกซ้อนที่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาล ส่วน chronic hemodialysis นั้น ก่อนที่ผู้ป่วยทุกรายจะสามารถเข้าถึง renal replacement therapy ได้เช่นในปัจจุบัน และยังมีจำนวนเครื่องไตเทียมน้อย ก็มักจะมีปัญหาในการเมืองหรือผู้มีพระคุณกับโรงพยาบาลฝากผู้ป่วย ซึ่งต้องแก้ไขเป็นรายๆ ไป

อะไรที่เป็นความภาคภูมิใจในการทำงานของอาจารย์คะ

ผมคิดว่าการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคไตที่โรงพยาบาลชลบุรี โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบำบัดทดแทนไต น่าจะเป็นสิ่งที่ผมมีความรู้สึกดีเป็นพิเศษ เพราะได้มีส่วนร่วมมาตั้งแต่ต้น เริ่มจากการทำ peritoneal dialysis ซึ่งเริ่มเมื่อมีการฝึกอบรมแพทย์ฝึกหัดในปีพ.ศ. 2521 ผมยังจำได้ดีถึงผู้ป่วยซึ่งมี acute renal failure จากอหิวาตกโรค และน่าจะเป็นผู้ป่วยรายแรกที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ peritoneal dialysis จนหายเป็นปกติ เรามี hemodialysis ในปี 2525 โดยเริ่มจากการยืมเครื่องไตเทียมจากโรงพยาบาลจุฬา และผมมีส่วนร่วมช่วยดูแลหน่วยไตเทียมตั้งแต่ปี พ.ศ.2531 เป็นต้นมา โดยมีการขยายจำนวนเครื่องและพื้นที่ บริการเพิ่มขึ้น

งาน CAPD เริ่มในปี พ.ศ.2532 เพราะเห็นว่าการทำ hemodialysis ไม่เพียงพอแก่การบริการผู้ป่วย รวมทั้งการทำ CRRT ในระยะแรกๆ ที่มาทำงาน ก็ทำในภาวะที่มีข้อจำกัดทางครุภัณฑ์และงบประมาณ โดยทำในรูป CAVH/CAVHD และท้ายที่สุดด้วยความร่วมมือของกลุ่มงานต่างๆ ในโรงพยาบาลชลบุรี และความช่วยเหลือจากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีก็สามารถทำการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลชลบุรีเป็นผลสำเร็จในปีพ.ศ.2540 รวมทั้งมีส่วนร่วมในโครงการปลูกถ่ายไต ถวายเป็นพระกุศล 80 พรรษา สมเด็จพระเจ้าพี่นางเธอเจ้าฟ้ากัลยาณิวัฒนา กรมหลวงนราธิวาสราชนครินทร์ ในปี 2546 ด้วย



อาจารย์คิดว่าอายุรแพทย์โรคไตที่ดีควรจะเป็นอย่างไรคะ

ก็คงไม่ต่างจากหลักการทั่วไปของการเป็นแพทย์ที่ดี แต่อยากให้เห็นความสำคัญถึง

ความรับผิดชอบ ทั้งต่อวิชาชีพโดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อผู้ป่วย และต่อสถาบันที่เราทำงานด้วย

ต้องรู้ข้อจำกัดของตัวเอง ว่าอะไรสามารถทำได้หรือทำไม่ได้ รู้ว่าเมื่อไรควรปรึกษาหรือส่งต่อผู้ชำนาญกว่า และไม่ทำสิ่งที่ไม่ชำนาญหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น การทำหัตถการที่ไม่ชำนาญ เป็นต้น

อาจารย์มีแนวทางในการพัฒนา การดูแลรักษาคนไข้โรคไตในประเทศไทยอย่างไรคะ

ในแง่ของขนาดของปัญหา ทั้งจำนวนผู้ป่วยและค่าใช้จ่าย คิดว่าการบำบัดทดแทนไต น่าจะเป็นปัญหาที่ใหญ่และสำคัญที่สุด ซึ่งถ้าเป็นไปตามแนวโน้มในปัจจุบัน จะเป็นภาระหนักของประเทศ จึงต้องให้ความสำคัญกับการป้องกัน เพื่อให้มีผู้ป่วยเข้าสู่การบำบัดทดแทนในอัตราที่ลดลงกว่าเดิม ในขณะที่เดียวกันการบำบัดทดแทนไต แม้จะต้องมีบริการที่ทั่วถึง แต่ก็ต้องให้มีคุณภาพและมาตรฐาน โดยต้องสอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยด้วย



อยากให้อาจารย์เล่าถึงครอบครัวของอาจารย์ค่ะ

ภรรยาชื่อ พญ.รัตนภรณ์ (ดิษฐบรรจง) วรรณวงค์ เป็นรังสีแพทย์ ปัจจุบันเกษียณราชการแล้ว

มีบุตร 2 คน ลูกสาวจบ วิศวกรรมศาสตร์ จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แล้วไปศึกษาต่อด้าน 3-D Animation ที่ Academy of Art University , San Francisco ปัจจุบันทำงานด้าน animation ที่โตเกียว ประเทศญี่ปุ่น

ลูกชายคนเล็ก จบปริญญาตรีและโท จากคณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปัจจุบันกำลังศึกษาระดับปริญญาเอก ด้าน environmental engineering ที่ Yamakuchi University ประเทศญี่ปุ่น

อาจารย์ช่วยกรุณาฝากข้อคิด สำหรับน้องๆ แพทย์โรคไตด้วยค่ะ

ข้อคิดสำหรับน้องๆ แพทย์โรคไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ยังรับราชการ ถ้าได้รับทุนไปศึกษาอายุรศาสตร์โรคไต หรือรับทุนแล้วกลับมาใช้ทุน คือ

- เมื่อเราเลือกรับทุนที่ใด เราเลือกโดยที่เรารับทราบสภาพซึ่งหน่วยหรือโรงพยาบาลนั้นเป็นอยู่แล้ว จึงไม่เป็นการยุติธรรมที่จะยกเลิกทุนหรือย้ายที่ทำงาน เพราะไม่พอใจสภาพที่ทำงาน เมื่อไปทำงานจริง หากมีปัญหา ก็ควรที่จะปรึกษาหาทางแก้ไข

- ในขณะที่ยังรับราชการ หน้าที่หลักคืองานในราชการ ซึ่งเราต้องให้ความสำคัญ และทำงานให้เต็มที่ เป็นลำดับแรก งานราษฎร์หรืองานส่วนตัวเป็นเรื่องรองลงมา เมื่อเราทำงานหลักได้ดีงานอื่น ๆ ก็จะมีตามมาเอง



บทคัดย่อ งานวิจัยนำเสนอในการประชุมประจำปี 2560 สมาคมโรคไตฯ

บทคัดย่องานวิจัยที่นำเสนอในการประชุมใหญ่ประจำปี 2560 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Abstract การประกวด ประเทภ Best Fellowship Investigator Award

Effect of astaxanthin in the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease undergoing elective coronary procedures: a randomized controlled trial

Pat Tanprom, Adis Tasanarong

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University (Rangsit Campus)

Background: Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following contrast medium exposure in coronary diagnostic and interventional angiography procedures is subsequently associated with a worse prognosis on both short-term and long-term outcomes. Current effective standard prevention of CI-AKI is volume supplement with saline. Prophylaxis with antioxidants has been studied and revealed controversial outcomes. This study inspected the role of a novel application of a potent antioxidant astaxanthin in the prevention of CI-AKI.

Methods: In this prospective, randomized controlled trial performed in 138 patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing elective coronary procedures, we randomly assigned the patients to receive prophylactic treatment with either daily oral 40 mg of astaxanthin or placebo, starting three days before and ending two days after coronary procedures. All patients received standard prophylaxis with intravenous 0.9% saline hydration. All coronary procedures were performed using low-osmolar, non-ionic contrast medium agents. The primary outcome was the incidence of CI-AKI.

Results: By means of the KDIGO definition (SCr rising ≥ 0.3 mg/dl from the baseline level within 48 hours in this study), CI-AKI developed in 14.29% in the placebo group compared with 4.41% in the astaxanthin group ($P = 0.047$). Using the conventional definition (SCr rising ≥ 0.5 mg/dl from the baseline level), CI-AKI developed in 11.43% in the placebo group compared with 1.47% in the astaxanthin group ($P = 0.018$). The risk difference was -9.87% (95% CI, -19.64% to -1.09%).

Conclusions: Prophylactic administration of oral astaxanthin in augmentation with standard intravenous 0.9% saline hydration was associated with the reduction in the incidence of CI-AKI in patients with CKD undergoing elective coronary procedures.

Keywords: contrast-induced nephropathy (CI-AKI), astaxanthin, coronary procedures

Comparison of protein-bound toxin removal between standard hemodialysis using novel high cut-off dialyzer with hemoperfusion and high-efficiency online hemodiafiltration: a cross-over randomized controlled trial

Nutchaya Khemnark¹, Khajohn Tiranathanagul¹, Maneerut Limjariyakul², Supreecha Wittayalerpanya², Paweena Susantitaphong¹, Somchai Eiam-Ong¹, Kearkiat Praditpornsilpa¹.

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Background: Protein-bound toxins especially indoxyl sulfate (IS) which could not be removed by standard hemodialysis (HD) using high-flux dialyzer are obviously correlated with high mortality in HD patients. High-efficiency online hemodiafiltration using high-flux dialyzer (OL-HDF) has been reported to enhance IS removal and improve patient survival. At present, there are certain limitations of OL-HDF including necessity for high technology machine, high investment cost, and highly-experienced staffs. Therefore, we proposed a new HD modality which can be performed in any HD centers with standard HD machine by using high cut-off (HCO) dialyzer in combination with hemoperfusion (HP) and compare with OL-HDF

Method: This was a cross-over randomized controlled trial. Ten chronic hemodialysis patients were randomized to consecutively undergo dialysis with either new HD modality (HCO-HD with HP) or OL-HDF before cross-over to the other modality for 8-week each period. The efficacy including percentage reduction after dialysis of IS, β_2 microglobulin (β_2m) and urea were assessed. Patient safety and dialysate albumin loss were monitored. IS was measured by high-performance liquid chromatography.

Result: The plasma IS levels significantly decreased in both treatment modalities. The percentage reduction of IS was comparable between HCO-HD with HP and OL-HDF (52.0 ± 11.7 vs. 56.3 ± 7.5 %, $p=0.28$). The percentage reduction of β_2m did not differ (83.7 ± 4.9 vs. 84.0 ± 4.3 %, $p=0.75$). Two techniques provided adequate small solute removal. Although the dialysate albumin loss was significantly higher in HCO-HD with HP than OL-HDF (4.2 ± 2.4 vs. 0.5 ± 0.8 g/session; $P=0.008$), there were no significant long-term changes in serum albumin levels of both modalities.

Conclusion: Standard HD using HCO dialyzer with HP, which could be performed in any HD centers, can effectively remove IS, β_2m , and small toxin in comparable with high cost OL-HDF and could replace OL-HDF where it is unavailable.

Keywords: protein-bound toxin, hemodialysis, high cut-off dialyzer, hemoperfusion, hemodiafiltration

A comparative study of calcium carbonate combined magnesium carbonate and calcium carbonate alone on reduction of serum phosphate in chronic hemodialysis patients: a pilot study (preliminary report)

Chavalit Chotruangnapa¹, Prakuy Chreepai¹, Bordeesuda Suiwongsa²,
Chanchira Janvijit¹, Kraiwiporn Kiattisunthorn¹

¹Nephrology Division, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University,

²Department of Pharmacy, Siriraj Hospital

Background: Hyperphosphatemia is established for the key factor in pathogenesis of renal osteodystrophy and vascular calcification. Phosphate binders are usually needed in treatment for reduction in phosphate loading in ESRD, in addition to dietary phosphate restriction and efficient dialysis therapy. Magnesium carbonate (MgCO_3) is a choice of non-calcium phosphate binders to less burden of calcium load and also provide some benefits on vascular health including improving endothelial function and vascular tone as well as inhibiting vascular calcification. Unfortunately, it may cause hypermagnesemia and gastrointestinal upset resulting in unpopularity in clinical use. However, optimally adjusting dialysate magnesium and in combination use with calcium carbonate (CaCO_3) are proposed to minimize those unpleasant effects. Therefore, the study is performed to demonstrate the efficacy and safety of MgCO_3 combined with CaCO_3 in controlling serum phosphate of hemodialysis patients.

Methods: The study is conducted in a double blind randomized controlled design at Siriraj Hospital. Magnesium carbonate was encapsulated in 210 mg per capsule at Siriraj Hospital and tested for disintegration study at Faculty of Pharmacy, Mahidol University. Seventeen patients who were underwent regular thrice a week hemodialysis and demonstrated hyperphosphatemia requiring phosphate binders were allocated to either group A ($\text{CaCO}_3/\text{MgCO}_3$, n=9) or group B (CaCO_3 , n=8) for 24 weeks. Both MgCO_3 and CaCO_3 dosages were adjusted to target serum phosphate 3.5–5.0 mg/dL. Dialysate magnesium was adjusted to keep serum magnesium not higher than 3.5 mg/dL. All patients were monitored for dietary phosphorus and magnesium, side effects, serum phosphate and other biochemical profiles.

Results: Baseline characteristics, biochemical results and dietary phosphate were not different between groups. Serum phosphate at baseline of group A and B were 4.68 ± 0.46 and 4.78 ± 0.75 mg/dL, respectively ($p=0.75$). Serum phosphate at Week 12 in group A and B were 4.56 ± 0.72 and 4.03 ± 0.61 mg/dL, respectively ($p=0.13$). Serum magnesium at Week 12 in group A and B were 2.65 ± 0.50 and 2.45 ± 0.40 mg/dL, respectively ($p=0.39$). No patient was reported of severe hypermagnesemia or hypercalcemia. Only one patient in group A was withdrawn because of intolerable diarrhea at Week 4.

Conclusion: $\text{CaCO}_3/\text{MgCO}_3$ was as efficient as CaCO_3 for serum phosphate control in chronic hemodialysis patients. It had no serious side effect and had a good tolerability profile.

Keywords: magnesium carbonate, phosphate binder, hemodialysis,

Efficacy of 5%, 10% trisodium citrate and heparin as catheter-locking solution for central venous hemodialysis catheters: a prospective randomized study

Tipakorn Chuamuangphan, Pattharawin Pattharanitima

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Thammasat University, Pathumthani 12120, Thailand.*

Background: Central venous catheters (CVCs) are widely used as vascular access hemodialysis (HD). The catheter-related complications were catheter dysfunction (CD), catheter-related bloodstream infection (CRBSI) and increased mortality. Trisodium citrate solution (TSC) is an alternative anticoagulant to unfractionated heparin (UFH) to use as a locking solution for HD CVCs. However, the efficacy of different concentration of TSC versus heparin as a locking solution in the prevention of CD remains uncertain.

Objective: To compare the efficacy of 5%, 10% TSC and UFH as catheter-locking solution for HD CVCs.

Methods: This is a single-center, stratified, randomized controlled study of patients with CVCs [newly placed non-tunneled cuffed hemodialysis catheters (NTCC), newly placed and preexisting tunneled cuffed hemodialysis catheters (TCC)]. Patients were stratified according to the type of HD catheters and randomized to use 5% TSC, 10% TSC or UFH (2,500 U/ml for NTCC and 5,000 U/ml for TCC group) as a catheter locking solution after each HD session for three months. The primary outcome is the development of CD, defined as a persistent inability to obtain blood flow rate above (BFR) 250 ml/min despite additional flushing and repositioning of the patient, or the use of recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) to dissolve intraluminal catheter clot. The secondary outcomes are the rate of CRBSI, exit-site infection (ESI), bleeding episodes, all-cause death, and mean catheter duration.

Results: Of 340 patients were randomized, and 249 were analyzed. The 134 patients were in (54%) NTCC group, and 115 (46%) were in TCC group. There were 83 patients (33.4%) in UFH group, 79 patients (31.7%) in 5% TSC group and 87 patients (34.9%) in 10% TSC group, respectively. CD rates were 2.25, 1.68, 1.22 per 1,000 catheter-days in UFH, 5% and 10% TSC groups. Incidence rate ratio (IRR) of CD in 5% and 10 % TSC group compared to heparin group were 0.75, 0.54 ($P= 0.489$). The dysfunction-free survival rate was not different between three groups. The IRR for CRBSI, ESI, and all-cause death were not significantly different between three groups. The mean catheter duration was 53.7, 52.6, and 56.5 days in heparin, 5% and 10% TSC, respectively. There were no serious adverse events and major bleeding episodes.

Conclusions: The efficacy of 5%, 10% TSC and UFH as catheter locking solutions are not significantly different in preventing CD. In addition, there are not statistically significant differences in rates of CRBSI, ESI, bleeding episodes, mean catheter duration and all-cause mortality between three groups.

Keywords: catheter dysfunction, catheter-related bloodstream infection, hemodialysis, lock solutions, citrate

Association of donor CYP3A5 genotype and calcineurin inhibitor nephrotoxicity in kidney transplantation

Suwasin Udomkarnjananun¹, Natavudh Townamchai¹, Pajaree Chariyavilaskul²,
Kroonpong lampenkhao³, Yingyos Avihingsanon¹, Somchai Eiam-Ong¹,
Kearkiat Praditpornsilpa¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Chulalongkorn University and
King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

²Clinical Pharmacokinetics Research Unit in Renal and Cardiovascular Diseases, Department of Pharmacology,
Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

³Department of Pathology, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Background: Calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity is one of the major causes of long-term renal allograft deterioration. Tacrolimus, the immunosuppressive drug used in kidney transplantation, is mainly metabolized by cytochrome P450 3A5. The degree of immunosuppression can be monitored by measuring tacrolimus blood level. The *CYP3A5* is expressed mainly in liver and also expressed in kidney tissue which may contribute to local drug exposure in allograft. We aim to evaluate the association between the kidney allograft *CYP3A5* (donors' genotype) and transplant outcomes in Asian population which has high *CYP3A5* variation.

Methods: We conducted a retrospective cohort study comparing two groups of donor *CYP3A5* genotypes, the expressor ($*1/*1$ and $*1/*3$; rapid metabolizer) and the non-expressor ($*3/*3$). Blood sample from living donors and tissue extraction from kidney biopsy paraffin block from recipients with deceased donor have been used for *CYP3A5* genotyping by real-time PCR. Only recipients receiving tacrolimus as a main immunosuppressive drug were included. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity was diagnosed blindly to *CYP3A5* genotype by renal pathologist from surveillance biopsy. The primary outcome is time-to-CNI nephrotoxicity in the expressor genotype compare to the non-expressor genotype.

Results: The total of 50 patients were enrolled, 21 donors were the expressor and 29 donors were the non-expressor. There were no differences in both tacrolimus dosage and tacrolimus exposure between the two groups. The incidence of CNI nephrotoxicity was significantly higher in recipients with non-expressor allograft compared to the expressor allograft group (72.4% vs 33.3%, $p=0.006$). Median time to event was 9 months in the non-expressor group and 105 months in the expressor groups ($p<0.05$). Cox-regression multivariate analysis showed hazard ratio of 3.91 ($p<0.05$) for CNI nephrotoxicity in the recipients with non-expressor allograft compared to the expressor.

Conclusions: This is the first clinical application study of donor *CYP3A5* genotype in Asian population. Donor *CYP3A5* non-expressor genotype ($*3/*3$) is a risk for CNI nephrotoxicity which could be explained by poor local allograft tissue CNI clearance.

Keywords: CYP3A5 genotype, calcineurin inhibitor, nephrotoxicity, kidney transplantation

Abstract การประกวด ประเมิน Best Extra-Institutional Research Award

The impact of serum creatinine measured with enzymatic and non-enzymatic method on the prevalence of CKD

Thanachai Panaput¹, Kriang Tungsanga², Daree Phonnamin³, Jagkrit Chaitongsri⁴

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen

²Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok

³Department of Medical Technology, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen

⁴Chamsung Hospital, Khon Kaen

Background: The KDIGO guideline divided CKD into five stages using both Estimated glomerular filtration rate [eGFR] and albuminuria criteria. Reliable serum creatinine measurements for estimated glomerular filtration rate are crucial in the classification and management, however, the survey reported 90% of using enzymatic method. The effect of discordant method was not estimated. Thus, we aim to compare the technical effect of serum creatinine measured by enzymatic method to non-enzymatic method, Jaffe, on the mean change in eGFR and percent change in CKD staging.

Methods: A cross-sectional analytic design was conducted. The hospital database of from The Samsung Hospital, a 30-bed community hospital, was used including who have the creatinine value of less than 1 mg/dl which measured by non-enzymatic (Jaffe method) and by enzymatic method in a 12-months period apart. We excluded who had evidence of acute kidney injury. Paired t-test was used to compare mean difference of either creatinine with two different methods. The CKD staging was classified by KDIGO 2012 eGFR criteria only. For testing two dependent means (two-tailed test), SD.(σ) = 14.35, Delta (Δ) = 5.00, alpha (α) = 0.05, Z(0.975) = 1.959964, beta (β) = 0.10, Z(0.900) = 1.281552, the sample size (n) = 87.

Results: We recruited 87 patients with the mean age of years 62 and 85% were female. The mean $\pm$ SD serum creatinine for enzymatic method, 0.63 $\pm$ 0.16 mg/dl, was significantly lower than that for Jaffe method, 0.81 $\pm$ 0.10 mg/dl, mean difference; -0.18, 95% confidence interval [CI], -0.21 to -0.15 mg/dl, P<0.001, giving a 22.2% reduction. The effect on reclassification revealed upward reclassification, stage 3 to 2, stage 2 to 1, was 100% and 67% respectively, while downward reclassification, stage 1 to 2, stage 2 to 3, was 21% and 5% respectively.

Conclusions: Among patients with serum creatinine of less than one mg/dl, creatinine level measured by enzymatic method was 0.18 mg/dl (22%) lower than that measured by non-enzymatic (Jaffe) method and led to being reclassified as a less severe stage of CKD.

Keywords: serum creatinine, enzymatic method, Jaffe

Increasing cases of filamentous fungal peritonitis complicating peritoneal dialysis, case series in Uttaradit Hospital, Thailand

Chindarat Natejumnong¹, Kamonthorn Jitthorn¹, Phetpailin Naka¹, Wipa Noithachang²,
Nanthawan Mekla³, Amnart Chaiprasert⁴

¹ Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Unit, Department of Medicine, Uttaradit Hospital, Uttaradit, Thailand,

² Mycology Laboratory Unit, Uttaradit Hospital, Uttaradit, Thailand,

³ Mycology Laboratory Section, National Institute of Health, Department of Medical Sciences, Nonthaburi, Thailand,

⁴ Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Background: Calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity is one of the major causes of long-term renal allograft deterioration. Tacrolimus, the immunosuppressive drug used in kidney transplantation, is mainly metabolized by cytochrome P450 3A5. The degree of immunosuppression can be monitored by measuring tacrolimus blood level. The *CYP3A5* is expressed mainly in liver and also expressed in kidney tissue which may contribute to local drug exposure in allograft. We aim to evaluate the association between the kidney allograft *CYP3A5* (donors' genotype) and transplant outcomes in Asian population which has high *CYP3A5* variation.

Methods: We conducted a retrospective cohort study comparing two groups of donor *CYP3A5* genotypes, the expressor ($*1/*1$ and $*1/*3$; rapid metabolizer) and the non-expressor ($*3/*3$). Blood sample from living donors and tissue extraction from kidney biopsy paraffin block from recipients with deceased donor have been used for *CYP3A5* genotyping by real-time PCR. Only recipients receiving tacrolimus as a main immunosuppressive drug were included. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity was diagnosed blindly to *CYP3A5* genotype by renal pathologist from surveillance biopsy. The primary outcome is time-to-CNI nephrotoxicity in the expressor genotype compare to the non-expressor genotype.

Results: The total of 50 patients were enrolled, 21 donors were the expressor and 29 donors were the non-expressor. There were no differences in both tacrolimus dosage and tacrolimus exposure between the two groups. The incidence of CNI nephrotoxicity was significantly higher in recipients with non-expressor allograft compared to the expressor allograft group (72.4% vs 33.3%, $p=0.006$). Median time to event was 9 months in the non-expressor group and 105 months in the expressor groups ($p<0.05$). Cox-regression multivariate analysis showed hazard ratio of 3.91 ($p<0.05$) for CNI nephrotoxicity in the recipients with non-expressor allograft compared to the expressor.

Conclusions: This is the first clinical application study of donor *CYP3A5* genotype in Asian population. Donor *CYP3A5* non-expressor genotype ($*3/*3$) is a risk for CNI nephrotoxicity which could be explained by poor local allograft tissue CNI clearance.

Keywords: fungal peritonitis, peritoneal dialysis

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลพะเยาราม

ที่ตั้ง เลขที่ 660 หมู่ 3 ต.ท่าวังทอง อ.เมือง
จ.พะเยา 56000

วันที่เปิดบริการครั้งแรก

19 สิงหาคม พ.ศ. 2537

ขอบเขตการให้บริการ

- ให้บริการการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ใหญ่
- ให้บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกรณีผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (ARF) และผู้ป่วยกรณีฉุกเฉิน สามารถให้บริการตลอด 24 ชั่วโมง

จำนวนเครื่องไตเทียม

13 เครื่อง ครึ่งละ 12 เครื่อง สำหรับฉุกเฉิน 1 เครื่อง

การให้บริการฟอกเลือด

เปิดให้บริการทุกวัน วันละ 3 รอบ ตั้งแต่เวลา 6.00-20.00 น.
วันศุกร์เปิดให้บริการ 2 รอบ ตั้งแต่เวลา 6.00-16.00 น.

อัตราค่าบริการ

- ค่าฟอกเลือดเบิกจ่ายตรงกรมบัญชีกลางและสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น ค่าบริการ 2,000 บาท
- ค่าฟอกเลือดในระบบประกันสังคม และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ค่าบริการ 1,500 บาท
- ผู้ป่วยข้าราชการ ครึ่งละ 1,500 บาท

ข้อมูลผู้ป่วยรับบริการ

จำนวน 126 คน แบ่งเป็น

- สิทธิข้าราชการ 61 คน
- สิทธิสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น 3 คน
- สิทธิประกันสังคม 20 คน
- สิทธิประกันสุขภาพแห่งชาติ 32 คน
- ทัวไป 10 คน



บุคลากร

อายุรแพทย์โรคไต 1 คน

- แพทย์หญิงกัตติกา หาลือ หัวหน้าหน่วยไตเทียม

อายุรแพทย์ผ่านการอบรมและการประเมินในการดูแลผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม 1 คน

- แพทย์หญิงพวงค์ แจ่มเพ็ญ

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม 2 คน

1. นางสาวพัชรินทร์ สุภาพ หัวหน้าพยาบาลหน่วยไตเทียม
2. นางสาวจิตกร จิตตางกูร

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 5 คน

1. นางสาววรรณ อินดีสาร
2. นางสาวกัญญารัตน์ ถูกจิตต์
3. นางสาวกุลชน คำดียังกูร
4. นางวิไลรัตน์ ปิงเมือง
5. นางสาวศุภมาส ชุมภูผล

ผู้ช่วยพยาบาล 5 คน

1. นางยุพิน รับงาน
2. นายจารุเดช จันทร
3. นางสาวจุฑามาศ งามมณี
4. นางสาวพรทิพย์ แก้วมูล
5. นางสาวชิตา จันทิมา

หน่วยไตเทียมแห่งนี้ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะอนุกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต) เมื่อ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2558 – 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562

ผู้ประสานงาน นางสาวพัชรินทร์ สุภาพ
เบอร์โทรศัพท์ 054-411111-15 ต่อ 3000, 3001 มือถือ 081-9980313

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม

โรงพยาบาลพนัสนิคม

ที่ตั้ง เลขที่ 68 ม.6 ต.กุฎไฉ่ อ.พนัสนิคม
จ.ชลบุรี 20140

วันที่เปิดบริการครั้งแรก

9 พฤศจิกายน 2553

ขอบเขตการให้บริการ

- ให้บริการการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- ให้บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกรณีผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (ARF) และผู้ป่วยในกรณีฉุกเฉิน สามารถให้บริการตลอด 24 ชั่วโมง

จำนวนเครื่องไตเทียม

11 เครื่อง ครั้งละ 10 เครื่อง เครื่องสำรองสำหรับฉุกเฉิน 1 เครื่อง

การให้บริการฟอกเลือด

เปิดให้บริการวันพุธ – เสาร์ วันละ 1 รอบ เวลา 08.00–16.00 น.
วันจันทร์, อังคาร, พุธ สัปดาห์ และวันศุกร์ วันละ 2 รอบ
เวลา 08.00 – 20.00 น.
โดยไม่เว้นวันหยุดนักขัตฤกษ์

อัตราค่าบริการ

- ค่าฟอกเลือด เบิกจ่ายตรงจากกรมบัญชีกลาง และสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น ค่าบริการ 2,000 บาท
- ค่าฟอกเลือด สิทธิ สปสช. ครั้งละ 1,500 บาท
- ผู้ป่วยชำระเงินสด ครั้งละ 1,500 บาท

ข้อมูลผู้ป่วยมารับบริการ

จำนวน 33 คน แบ่งเป็น

- สิทธิข้าราชการ 15 คน
- สิทธิ สปสช. 12 คน
- ชำระเงินสด 6 คน

คลินิกที่ให้บริการ

CKD คลินิก ให้บริการวันอังคาร เวลา 8.00 – 12.00 น.

บุคลากร

อายุรแพทย์ (ผ่านการอบรมไตเทียม 4 เดือน) 1 คน

1. แพทย์หญิงชนิษฐา เจริญจรัสชัย

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม 1 คน

1. นางนวลลักษณ์ พิษพันธ์ไพศาล

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 2 คน

1. นางประภาพรพร ทาทอง
2. นางสาวสิริภา แสงสี (กำลังศึกษาคุณวุฒิโรคไต)

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 1 คน

1. นางสาววาสนา จุฑาทันต์

พนักงานผู้ช่วยเหลือผู้ป่วย 2 คน

1. นางสาวรัตนันท์ วังสอน
2. นางราตรี ชุมทรัพย์

หน่วยไตเทียมแห่งนี้ ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตรต.) เมื่อ 1 มกราคม 2559 – 31 ธันวาคม 2562

ผู้ประสานงาน นางนวลลักษณ์ พิษพันธ์ไพศาล

เบอร์โทรศัพท์ 038-460333 ต่อ 1302 , 091-5479542

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุม Nephrology Review for Internists 2017

วันที่ 23 - 24 กันยายน พ.ศ. 2560
ณ ห้องกมลทิพย์ 2 - 3 ชั้น 2
โรงแรม เดอะ สุโกศล กรุงเทพฯ





กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุม Nephrology Meeting "The Kidney in Systemic Diseases"

วันที่ 17-18 พฤศจิกายน พ.ศ.2560
ณ ห้องประชุมจตุรทิศ โรงแรมโกลเด้น ทิวลิป
ซอเฟอริณ กรุงเทพฯ





หนังสือ “ปัญหาสารน้ำอิเล็กโทรไลต์ และโรคไตในเด็ก”

สามารถสั่งซื้อได้ที่หน่วยโรคไตเด็ก
ชั้น 3 ตึกพัชรกิตติยาภา
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
โทร. 0 2644 4133

E-mail. <oun_pmk@hotmail.com>

*สำหรับท่านที่สั่งซื้อตั้งแต่ 10 เล่ม
ขึ้นไป **จัดส่งให้ฟรี**



แบบฟอร์มแสดงความจำนงสมัครสมาชิกวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ข้าพเจ้า นพ/พญ/นาย/นาง/นางสาว นามสกุล

ประสงค์สมัครเป็นสมาชิกวารสารประเภท

☐ บุคคล (ปีละ 600 บาท) ☐ สถาบัน (ปีละ 1,200 บาท)

โดยขอให้ส่งมาที่ (กรุณาเขียนให้ตัวบรรจง) ชื่อ

ที่อยู่เลขที่..... หมู่บ้าน ซอย

ถนน ตำบล อำเภอ

จังหวัด รหัสไปรษณีย์

ทั้งนี้ได้ชำระเงินจำนวนดังกล่าว โดยชำระเป็นเงิน

☐ ผ่านธนาคารไทยพาณิชย์ สาขานนเพชรบุรีตัดใหม่ บัญชีออมทรัพย์

ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9

(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)

หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th

☐ ชำระเป็นเช็คธนาคารส่งจ่าย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (ต่างจังหวัดบวกเพิ่มอีก 10 บาท)

คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความพิเศษ (special article) รายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานจาก clinicopathological conference, practical point ในทางคลินิก หรือ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัย ต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม รายงานผู้ป่วย ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย รูปภาพหรือตารางประกอบ หากคัดลอก / ดัดแปลง ของผู้อื่นมา ต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (Manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 2000 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2000 ขึ้นไป ใช้อักษร Browallia New ขนาด 16 บทความควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ พิมพ์ขนาด A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ

ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง (Title page)

2.2 ชื่อผู้นิพนธ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้นิพนธ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้นิพนธ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมนิพนธ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้นิพนธ์หลัก

2.3 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับและรายงานผู้ป่วยทุกประเภท ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ โดยให้พิมพ์บทคัดย่อด้วยภาษาไทยก่อนแล้วตามด้วยบทคัดย่อภาษาอังกฤษ สำหรับต้นฉบับในลักษณะอื่นๆ ให้มีบทคัดย่อตามภาษาที่ใช้เท่านั้น พร้อมทั้งกำหนด keywords ที่ครอบคลุมเนื้อหาหลักของบทความนั้น จำนวน 3 คำ

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับ คือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้นิพนธ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

2.5 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่อง พร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff

2.6 กิตติกรรมประกาศ หากผู้นิพนธ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับก็อาจทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ

2.7 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้นิพนธ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus

3. การส่งต้นฉบับ ส่งทางออนไลน์ www.nstjournal.org



THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY: YEAR 2015

จัดทำโดย

คณะกรรมการการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (TRT)



กำหนดการประชุม Nephrology สัญจร ครั้งที่ 5

วันที่ 14 - 15 ธันวาคม พ.ศ. 2560

โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

วันพฤหัสบดีที่ 14 ธันวาคม พ.ศ. 2560

เวลา	ห้องเรียนโพธิ์สุวรรณ ตึก 1 ชั้น 5
10.00 - 10.10 น.	ประธานกล่าวเปิดประชุม • ผู้อำนวยการโรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์
10.10 - 10.25 น.	Overview of Thai CPG for Peritoneal Dialysis & Key Points Summary • นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ
10.25 - 11.25 น.	Update in CPG for Peritoneal Dialysis • พญ.ปิยะธิดา จึงสมาน • นพ.ลัจจะ ตติยานุพันธ์วงศ์
11.25 - 11.50 น.	Anemia & Metabolic Management for PD Patients • พญ.รัชณี เขียวชาญอนกิจ
11.50 - 13.00 น.	Practical Points in PD Care Update Guideline for Pediatric ESRD • ผศ.นพ.พรชัย กิ่งวัฒนกุล Essentials in PD Nursing Care • คุณปิยาภรณ์ ไทวันนัง Assessment & Management of Nutrition for PD Patients • คุณกัลยา กาลสัมฤทธิ์
13.00 - 13.30 น.	Intradialytic Complications in Hemodialysis • ศ.นพ.ขจร ตีรณานกุล
13.30 - 14.00 น.	Dialysis in Critically Ill Patients • นพ.อาคม นงนุช
14.00 - 14.20 น.	Break
14.20 - 16.00 น.	Round table discussion

วันศุกร์ที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2560

เวลา	ห้องเรียนโพธิ์สุวรรณ ตึก 1 ชั้น 5	ห้องเสลา ชั้น 8 อาคาร 6
09.00 - 10.30 น.	Emergency Management in Electrolyte Disorders: Hyponatremia • ผศ.นพ.สาธิต คุระทอง Emergency Management in Electrolyte Disorders: Dyskalemia • รศ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน Emergency Management in Electrolyte Disorders: Metabolic acidosis • นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ	
10.30 - 10.45 น.	Break	
10.45 - 11.15 น.	Approach to Proteinuria and Nephrotic Syndrome • รศ.พญ.ธันดา ตระการวณิช	
11.15 - 12.00 น.	Management of Lupus Nephritis • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข	
12.00 - 13.00 น.	Luncheon Symposium (บ.ทาเคดา)	
13.00 - 13.30 น.	Palliative Care in CKD Patients • น.ท.หญิง วรวรรณ ชัยลิมปมนตรี	Pediatric Hypertension Guideline 2017 • พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ
13.30 - 14.00 น.	Management of Anemia in CKD Patients • น.ท.หญิง วรวรรณ ชัยลิมปมนตรี	Nephrotic Syndrome for Pediatricians • พญ.ปวีร์ ศรีสวัสดิ์
14.00 - 14.20 น.	Break	Break
14.20 - 15.00 น.	Management of Infected CAPD • นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ	New Trends in Fluid and Electrolyte Therapy in Children • ผศ.นพ.พรชัย กิ่งวัฒนกุล