

Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 24 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2561

Kidneys & Women's Health

Include, Value, Empower

8 March 2018



<http://www.worldkidneyday.org>



www.nephrothai.org

ISBN : 0859-239X



สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ ชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย

Dialysis Weekend 2018

"Comprehensive ESRD Care"

9 - 11 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561

ณ โรงแรม The Zign พัทยา

วันศุกร์ที่ 9 กุมภาพันธ์ 2561

เวลา	Fidella Grand Ballroom (Room A)	Fineen Ballroom (Room B)
13:00 - 13:40 u.	Essentials in Dialysis-1: Hemodialysis Dialysis Prescription and Adequacy • รศ.ดร.พญ.ปวีณา สุสันฐิตพงษ์	Infectious Control in PD • พญ.ปิยะธิดา จึงสมาน
13:40 - 14:20 u.	Essentials in Dialysis-2: Intradialytic Hypotension: Mechanisms and Evidence Based Management • รศ.พญ.ธรรมาภรณ์ ตระการวณิช	Blood Pressure and Cardiovascular Management in PD Patients • ผศ.นพ.พงศ์ศักดิ์ ด้านเดชา
14:20 - 14:50 u.	Break	
14:50 - 15:30 u.	Essentials in Dialysis-3: Long-term Complications in HD • รศ.นพ.ทวี ชาญชัยจิรา	Peritoneal Dialysis Unit Accreditation • ผศ.นพ.สมชาย ยงศิริ
15:30 - 16:10 u.	Essentials in Dialysis-4: Infectious Control in Hemodialysis Unit • รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย	Adequacy and Prescription for CAPD & APD • นพ.สุชาย ศรีพิทยวรรณ

วันเสาร์ที่ 10 กุมภาพันธ์ 2561

เวลา	Fidella Grand Ballroom (Room A)	Fineen Ballroom (Room B)
08:00 - 08:50 u.	พิธีเปิดการประชุมและการปาฐกถาเกียรติยศ สมเกียรติคุณ นพ.สง่า นิลธำรงกูร พิธีการเปิดประชุม • ศ.ดร.นพ.เกรียงศักดิ์ วรวิเศษทิพย์ ปาฐกถาเกียรติยศ สมเกียรติคุณ นพ.สง่า นิลธำรงกูร "การบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย" • พล.ต.หญิงชอุณา สุวัระ	
08:50 - 10:20 u.	Palliative Care in Thai Nephrology Healthcare Principle and Advance Care Plan of Palliative Care • ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ Effective Comprehensive Conservative Care for CKD • ร.อ.หญิงนันทา อื้ออามีตร Learning from the Real-life Practice • คุณจวีร์วรรณ ชัยฤทธิ์ Moderator: ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	
10:20 - 10:50 u.	Break	
10:50 - 11:30 u.	TRT Report • พ.อ.อติสรณ์ ลำเนาพงศ์ • น.ต.อนันต์ เชื้อสุวรรณ	
11:30 - 12:10 u.	รายงานประจำปีคณะอนุกรรมการการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (รตอ.) • น.อ.หญิงสิริลา พิพัฒน์นันท์	
12:10 - 13:10 u.	Educational Symposium บริษัท แอนเชน-ฮิลล์ จำกัด	Educational Symposium บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด
13:20 - 14:00 u.	Nutritional Management in Dialysis Patients • พ.อ.อุบลรัตน์ คุญสินธุ์	HD Prescription in Pediatrics • นพ.โกกรสุรย์ ส้อมจันทร์สุข
14:00 - 14:40 u.	Effective Maintenance on Water Purification System • รศ.นพ.ชจร ตีระธนากุล	Research Highlights in PD • ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์
14:40 - 15:10 u.	Break	
15:10 - 16:40 u.	2561 คุณต้องรู้เกี่ยวกับ รตอ.? • พล.อ.อ.กมลกร รักโชติธนาภรณ์ • นพ.วุฒิเดช โสภาศรียะบุษย์ • พญ.สุรพัตร์ เลอธยานนท์	Update in Thai PD Guideline • พญ.ศรินทร์ยา บุญเกิด • พ.ท.หญิงเนาวนิตย์ นาทา • รศ.พญ.กาญจนา ตั้งนราวิชญ์

วันอาทิตย์ที่ 11 กุมภาพันธ์ 2561

เวลา	Fidella Grand Ballroom (Room A)	Fineen Ballroom (Room B)
08:20 - 09:00 u.	Uremic Toxin Clearance and Clinical Outcomes • นพ.อาคม นงนุช	How to Monitor and Maintain Vascular Access • นพ.ก้องร สีสามะลิ
09:10 - 12:30 u.	Workshop Workshop แต่ละหัวข้อมีการจัด 3 รอบ รอบละ 1 ชั่วโมง คือ 09.10 - 10.10 น. / 10.20 - 11.20 น. และ 11.30 - 12.30 น. ผู้สนใจสามารถเลือกเข้าร่วม workshop ได้ 3 หัวข้อ โดยไม่ต้องเสียค่าลงทะเบียนเพิ่มเติมโดยผู้เข้าร่วมประชุมต้องนำคู่มือ workshop มาลงทะเบียนหน้าห้องก่อนเวลาที่ workshop จะเริ่มในแต่ละรอบ ลงทะเบียน workshop ได้ตั้งแต่วันศุกร์ที่ 9 กุมภาพันธ์ เวลา 13.00 - 15.00 น. และ วันเสาร์ที่ 10 กุมภาพันธ์ เวลา 10.00 - 14.00 น. (รับจำนวนจำกัด 40 ท่าน ต่อรอบในแต่ละหัวข้อ) 1. Bedside Hemodialysis Catheter (Permcath) Placement (Mini lectures & Hand-on workshop). • ผศ.นพ.วิฑูรย์ ชิงกิจไพบูลย์ และคณะ 2. Vascular Access Monitoring and Surveillance • นพ.ก้องร สีสามะลิ และคณะ 3. Dietary Recall and Nutritional Assessment • ดร.ชนิตา ปิณฑิตการ และคณะ 4. Comprehensive Conservative Management in Advanced CKD • รศ.พญ.ศรีวิเชียร โพธิ์งามกุล และคณะ 5. Hand-on Training for KPI Monitoring • นพ.วรพจน์ เจริญมตระการผล และคณะ 6. Quality of Life in Dialysis Patients • ผศ.ดร.อารีวรรณ เขียวชาญวัฒนา และคณะ	

วิธีการลงทะเบียน มี 2 ช่องทาง

- ลงทะเบียนโดยตรงได้ที่สำนักงาน "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"
- ลงทะเบียนโดยกรอกแบบฟอร์มลงทะเบียน พร้อมทั้งแนบ cheque หรือ draft ค่าลงทะเบียน ส่งภายในนาม "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย" และส่งกลับมายังสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

หมดเขตวันจันทร์ที่ 5 กุมภาพันธ์ 2561 หรือลงทะเบียนเต็ม

อัตราค่าลงทะเบียน

- สมาชิกสมาคมโรคไตฯ / สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 4,000 บาท
- ไม่ใช่สมาชิกสมาคมโรคไตฯ / ไม่ใช่สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 4,500 บาท
- ลงทะเบียนหลังวันที่ 31 มกราคม 2561 ราคา 4,500 บาท

คุณนันทิกา ตาทอง / คุณสุดาพร ฤทธิโรจน์

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47

บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

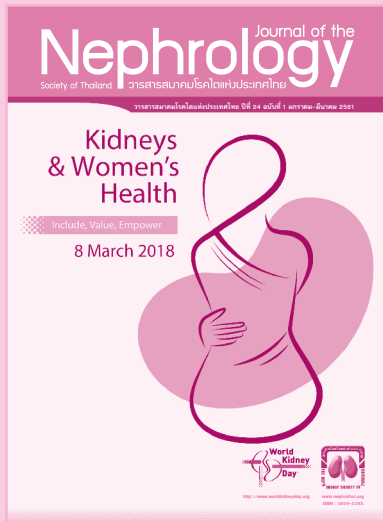
โทรศัพท์ 0-2716-6091, 0-2718-1898 โทรสาร 0-2718-1900



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 24 ฉบับที่ 1 มกราคม-มีนาคม 2561



บรรณาธิการ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ อีรคุปต์ 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.สุทธเกษม โมฆิตเสถียร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พญ.มนทิรา อัครธรรม

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.กิตติ์วี ฤกษ์ภูมิธนาภาส

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 สัตยปรีชา

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 อีรคุปต์

ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

ศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

พ.อ.อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์

พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

น.ท.พงศธร คชเสนี

ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราภรณ์

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 การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุ

ศักดิ์ชัย โอภาสมานะกิจ, ชจรศักดิ์ นพคุณ

11 ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังการปลูกถ่ายไต

ประทีป เจริญถัญญักษ์, ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

18 ผลกระทบทางคลินิกของความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและพลาสมาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

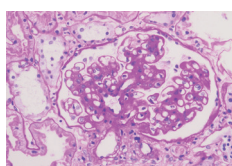
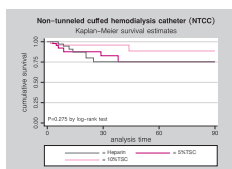
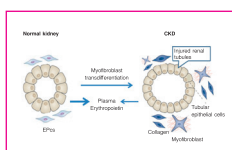
นิชา อารังสัจย์, พงศธร คชเสนี

26 ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

ณัฏฐา ล้ำเลิศกุล, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

36 การรักษาภาวะโลหิตจางแนวใหม่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภัทรภณ ก่อเกียรติพิทักษ์, ปัญชา สติระพจน์



45 Original Article

45 Efficacy of 5%, 10% Trisodium Citrate and Heparin as catheter-locking solutions for central venous hemodialysis catheters: a prospective randomized study

Tipakorn Chuamuangphan, Pattharawin Pattharanitima

58 Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 related to pathologic involvement and renal response in active lupus nephritis

Teerapol Punjachaipornpol, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasynh, Mongkon Charoenpitakchai, Banacha Satirapoj

67 Case report

67 Fibrillary glomerulonephritis associated with chronic hepatitis C infection: case reports and literature review

Ratchada Haemin, Nuttasith Larpparisuth

76 แนะนำหน่วยไตเทียม

76 หน่วยไตเทียม

77 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

77 งานประชุม Nephrology Meeting

78 กิจกรรมงานวันไตโลก 2561 “สตรีไทย ไต Strong”

80 ปฏิทินกิจกรรมวิชาการ ประจำปี 2561 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



บรรณาธิการกล



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยฉบับนี้เป็นฉบับแรกของปี 2561 โดยมีคุณหมอ บัญชา สติระพจน์ เป็นผู้ช่วยบรรณาธิการหลัก เนื้อหาในเล่มประกอบด้วยการทบทวนข้อมูลทางวิชาการที่น่าสนใจในเรื่องของไตวายทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง ได้แก่เรื่อง ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน การรักษาภาวะโลหิตจางแนวใหม่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุ ผลกระทบทางคลินิกของความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและพลาสมาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังการปลูกถ่ายไต ผู้เขียนได้ทบทวนบทความและงานวิจัยต่างๆให้ท่านผู้อ่านได้รับทราบความรู้ใหม่ๆในเรื่องดังกล่าว นิพนธ์ต้นฉบับในเล่มนี้นำเสนองานวิจัยสองเรื่อง คือเรื่องประสิทธิภาพของไตรโซเดียมซิเตรทและเฮปารินเพื่อใช้เป็น central venous hemodialysis catheter locking solution และเรื่องของ biomarkers ได้แก่ urinary N-GAL กับ KIM-1 เพื่อดูความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตในผู้ป่วยไตอักเสบภูมิคุ้มกันทั้งสองเรื่องสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้จริงในทางคลินิก นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วย Fibrillary glomerulonephritis associated with chronic hepatitis C infection ที่น่าสนใจอีกสองราย

วันที่ 8 มีนาคม เป็นวันไตโลก หัวข้อหลักของปีนี้คือ Kidneys & Women's Health สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้จัดกิจกรรมเพื่อให้ความรู้แก่ประชาชนซึ่งดำเนินมาอย่างต่อเนื่องทุกปี ท่านผู้อ่านสามารถติดตามชมภาพบรรยากาศของงานได้ภายในเล่ม

สุดท้ายนี้ ในนามของกองบรรณาธิการวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยและสิ่งศักดิ์สิทธิ์ที่ทุกท่านเคารพนับถือ จงดลบันดาลให้ท่านสมาชิกทุกท่านประสบความสำเร็จในสิ่งดีงามที่ปรารถนาตลอดปี 2561 นี้ค่ะ

รศ.พล.ต.หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์
บรรณาธิการ

Review Article

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในผู้ป่วยสูงอายุ

ศักดิ์ชัย โอภาสมานะกิจ, ขจรศักดิ์ นพคุณ

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ในปัจจุบัน ประเทศไทยมีสัดส่วนผู้สูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้สูงอายุที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากขึ้นทุกปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นโรคประจำตัวที่มากกว่า การคาดหมายคงชีพ (life expectancy) ที่สั้นกว่า ทำให้ยากแก่แพทย์ในการตัดสินใจว่าจะเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไต หรือจะรักษาแบบประคับประคองต่อไป มีความพยายามศึกษาเครื่องมือ สำหรับใช้ในการพยากรณ์อัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยอาศัยปัจจัยต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิต สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดคือ กลุ่มอาการผู้สูงอายุ (geriatric syndrome) โดยพบ geriatric syndrome ต่าง ๆ ได้มากขึ้นหลังจากที่เริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาทิ ภาวะเปราะบาง (frailty) ภาวะหกล้ม (falling) และความบกพร่องของสมรรถนะทางสมอง (cognitive impairment) ซึ่งกลุ่มอาการเหล่านี้ล้วนสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่สูงขึ้น สำหรับ vascular access ในผู้ป่วยสูงอายุ มีปัญหาคือผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถทำ arteriovenous fistula ได้ เพราะส่วนใหญ่มีโรคที่ก่อให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย สำหรับการยุติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุอาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุบางราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการคาดหมายคงชีพที่สั้นและมีภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือด แม้ว่าอัตราเสียชีวิตอาจไม่ได้ดีกว่า แต่คุณภาพชีวิตผู้ป่วยอาจจะดีกว่าการยังคงฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อไป

คำสำคัญ: ผู้สูงอายุ, การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, โรคไตเรื้อรัง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ขจรศักดิ์ นพคุณ หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถ.อินทวโรธ ต.ศรีภูมิ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200 Email: knoppaku@med.cmu.ac.th

บทนำ

คำนิยามของ “ผู้สูงอายุ (elderly)” จากการศึกษาต่าง ๆ แม้จะมีความแตกต่างกันอยู่บ้าง แต่ส่วนใหญ่ใช้อายุที่มากกว่า 75 ปี ในประเทศไทยเองปัจจุบันมีสัดส่วนของผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2557 พบผู้สูงอายุประมาณร้อยละ 15 ของจำนวนประชากรทั้งหมด และมีการคาดคะเนว่า สัดส่วนนี้จะสูงถึงร้อยละ 30 หรือเท่ากับประมาณ 21 ล้านคนในปี พ.ศ. 2564 ซึ่งจะทำให้ประเทศไทย ถือเป็นสังคมสูงวัยระดับสุดยอด และเนื่องจากสัดส่วนของผู้สูงอายุมีเพิ่มมากขึ้นจึงทำให้มีจำนวนผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นตามไปด้วย และอัตราการรักษาบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงขึ้นเช่นกัน จากข้อมูลปี พ.ศ. 2557 พบว่าในประเทศไทย มีผู้สูงอายุที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากถึง 11,788 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 17 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งหมด และจำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นตลอด 5 ปีที่ผ่านมา โดยคาดว่าในปี พ.ศ. 2574 จะมีผู้สูงอายุที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมประมาณ 1,330 ราย ต่อประชากรล้านคน แม้ว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกราย รวมถึงผู้ป่วยสูงอายุ ควรเริ่มทำการรักษาบำบัดทดแทนไตเมื่อถึงช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการที่ไต

ไม่สามารถทำงานได้อย่างเพียงพอ อาทิ อาการหอบเหนื่อยจากภาวะน้ำเกิน ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติอย่างรุนแรง แต่การทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุอาจมีผลกระทบในหลาย ๆ ด้านเช่นกัน ทั้งคุณภาพชีวิตที่ลดลงหลังเริ่มการรักษา ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายและการเดินทางและปัญหาแทรกซ้อนที่เกิดจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังนั้น การตัดสินใจเริ่มการฟอกเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงถือเป็นเรื่องที่ยากสำหรับอายุรแพทย์โรคไตในปัจจุบัน โดยเกณฑ์การตัดสินใจเริ่มการฟอกเลือด ควรต้องคำนึงถึงคุณภาพชีวิต และความต้องการของผู้ป่วยด้วย ดังนั้น การให้ข้อมูลให้ครบถ้วน รวมถึงการให้การพยากรณ์โรคหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแก่ผู้ป่วย จึงเป็นเรื่องสำคัญ รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีประเด็นที่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นบางประการ ที่ควรคำนึงถึง เช่น กลุ่มอาการผู้สูงอายุ (geriatric syndrome) หรือการคาดหมายคงชีพ (life expectancy) และพยากรณ์โรค ที่แตกต่างจากผู้ป่วยอายุน้อย หรือเรื่อง vascular access ที่มีโอกาสล้มเหลวสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น เป็นต้น ซึ่งในบทความนี้ จะเน้นไปที่การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นหลัก

ช่วงเวลาที่เหมาะสม สำหรับการเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไต ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสูงอายุ

ช่วงเวลาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาบำบัดทดแทนไต สำหรับผู้ป่วยสูงอายุ ยังเป็นเรื่องที่ทำนาย สำหรับอายุรแพทย์โรคไต เนื่องจากต้องคำนึงถึงคุณค่า และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หลังจาก ที่เริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตไปแล้วด้วย

พบว่า ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี มีอัตราเสียชีวิตภายใน 1 ปีแรก หลังจาก ที่เริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สูงถึง ร้อยละ 20¹ และภาวะ “สูงอายุ” ถือเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ กับอัตราเสียชีวิตหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยอายุ ที่มากกว่า 65 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตหลังฟอกเลือดทั้ง ในช่วง 120 วันแรก จนถึง 1 ปีแรก อย่างมีนัยสำคัญ คิดเป็น hazard ratio เท่ากับ 1.65 และ 1.54 ตามลำดับ และยังอายุที่มากกว่า 75 ปี จะยิ่งเพิ่มโอกาสเสียชีวิต ทั้งในช่วง 120 วันแรก จนถึง 1 ปีแรก มากขึ้นไปอีกเช่นกัน (hazard ratio เท่ากับ 2.49 และ 2.46 ตาม ลำดับ)²

ในปัจจุบัน จึงมีผู้ทำการศึกษาค้นคว้าปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก เพื่อช่วย พยากรณ์อัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม โดยมีผู้ใช้เครื่องมือที่เป็นดัชนีชี้วัดความเจ็บป่วย เช่น Charlson Comorbidity Index และ the Index of Coexistent Diseases มาช่วยประเมินอัตราเสียชีวิตภายใน 1 ปี หลังเริ่มการ

ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม³ มีการพัฒนาเครื่องมือสำหรับช่วย ประเมินความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ด้วยชุดแบบคำถาม โดยจะมี การสอบถามแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยว่า “คุณจะแปลกใจไหม ถ้าผู้ป่วยรายนี้ เสียชีวิตในปีถัดไป” โดยหลายการศึกษาพบว่า คำตอบว่า “ไม่แปลกใจ” จะมีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่มากขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ ภายในในช่วง 6 เดือน ถึง 1 ปีแรก ภายหลังการเริ่มการฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม⁴ นอกจากนี้ ได้มีการพัฒนาสูตรคำนวณ โดย สามารถรอกค่าตัวแปรต่าง ๆ เช่น ระดับแอลบูมินในเลือด อายุ ภาวะสมองเสื่อม โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral arterial disease) และชุดคำถามที่กล่าวไปแล้วข้างต้น แล้วสามารถคำนวณ ออกมา เป็นค่าร้อยละของอัตราเสียชีวิตได้ มีการศึกษาปัจจัย ที่ช่วยพยากรณ์อัตราเสียชีวิตภายใน 6 เดือน หลังเริ่มการฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ โดยพบปัจจัยเสี่ยง ที่มีผลต่ออัตราเสียชีวิตในช่วงแรก ดังแสดงในตารางที่ 1 โดย ตัวแปรปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ จะมีคะแนนความเสี่ยง ซึ่งอัตรา การเสียชีวิตนั้น จะแปรตามคะแนนรวมที่ได้จากตัวแปรต่าง ๆ โดย จะแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม อันได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงสูง (9 คะแนนขึ้นไป) ซึ่งจะมีอัตราเสียชีวิตที่ 6 เดือน หลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไต เทียม ประมาณร้อยละ 70 และกลุ่มความเสี่ยงต่ำ (0 คะแนน) ซึ่ง มีอัตราเสียชีวิตที่ 6 เดือน หลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เพียงร้อยละ 8⁵

ตารางที่ 1 ปัจจัยทางคลินิกที่ช่วยพยากรณ์อัตราเสียชีวิตใน 6 เดือนแรก หลังการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุ

ปัจจัยทางคลินิก	คะแนน	คะแนนรวม	อัตราเสียชีวิตที่ 6 เดือน (ร้อยละ)
โรคเบาหวาน	1	0	8
ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ	1	1	8 ถึง 10
โรคมะเร็ง	1	2	14 ถึง 17
ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 กก./ตรม.	2	3 ถึง 4	21 ถึง 26
ภาวะหัวใจล้มเหลวระยะที่ 3-4	2	5 ถึง 6	33 ถึง 35
โรคหลอดเลือดส่วนปลายระยะที่ 3-4	2	7 ถึง 8	50 ถึง 51
ความผิดปกติทางพฤติกรรมอย่างรุนแรง	2	9 ขึ้นไป	62 ถึง 70
การล้างไตที่ไม่ได้วางแผนมาก่อน	2		
ช่วยเหลือตัวเองไม่ได้	3		

ในอดีตที่ผ่านมา มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการเริ่มการรักษา บำบัดทดแทนไตเร็ว แต่การศึกษาส่วนใหญ่ มีข้อจำกัดค่อนข้างมาก เพราะเป็นการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุม ข้อมูลในระยะหลัง เริ่มมี การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมกลับพบว่า การเริ่มการรักษาบำบัด ทดแทนไตเร็ว มีอัตราเสียชีวิตไม่แตกต่างจากการเริ่มการรักษาบำบัด ทดแทนไตช้า โดยเฉพาะเมื่อคำนวณตัวถ่วงแล้ว โดยมีการศึกษา แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 253 ราย⁶ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตเร็ว ซึ่งมีค่าการทำงานของไตเท่ากับ 7.1 ± 2.4 มล./นาที่/1.73 ตรม. กลับพบว่า มีอัตราเสียชีวิต ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มที่เริ่มการรักษา

บำบัดทดแทนไตช้า ซึ่งมีการทำงานของไตเท่ากับ 4.9 ± 1.7 มล./นาที่/1.73 ตรม.

อีกการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่อง ไตเทียมเร็ว (ค่ามัธยฐานของการทำงานของไตเท่ากับ 10.4 มล./นาที่/ 1.73 ตรม.) มีอัตราเสียชีวิตไม่ได้ต่ำกว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยเครื่อง ไตเทียมช้า (ค่ามัธยฐานของการทำงานของไตเท่ากับ 6.7 มล./นาที่/ 1.73 ตรม.) และยังพบอีกว่าการทำการรักษาบำบัดทดแทนไต ที่ค่าการทำงานของไตสูงขึ้น 1 มล./นาที่/1.73 ตรม. จะเพิ่มความเสี่ยง ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยคิดเป็น hazard ratio เท่ากับ 1.11⁷ ส่วนอีกการศึกษาที่เปรียบเทียบเกี่ยวกับการเริ่มการรักษาบำบัด

ทดแทนไตเร็วหรือช้า จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวนทั้งหมด 828 ราย⁸ ให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตเร็ว (การทำงานของไตเท่ากับ 9 มล./นาที่/1.73 ตรม. หรือค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) เท่ากับ 12.0 มล./นาที่) มีอัตราเสียชีวิตที่ไม่ได้ต่ำไปกว่ากลุ่มที่เริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตช้า (การทำงานของไตเท่ากับ 7.2 มล./นาที่/1.73 ตรม. หรือ creatinine clearance เท่ากับ 9.8 มล./นาที่)

การวิเคราะห์หอยิกมาน (meta-analysis)⁹ เปรียบเทียบอัตรารอดชีวิต ระหว่างการเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตเร็วหรือช้า พบว่า ค่าเฉลี่ยของการทำงานของไตขณะเริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 มล./นาที่/1.73 ตรม. จะสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 4 ดังนั้น การใช้ระดับของการทำงานของไตเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถนำมาเป็นสิ่งที่ใช้ในการตัดสินใจเริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ และค่าครีเอตินินในเลือดที่วัดได้ต่ำ อาจเป็นผลมาจากมวลกล้ามเนื้อที่น้อยมากหรืออาจเป็นผลจากภาวะทุพโภชนาการ และเนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่เกี่ยวกับการเริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเร็วหรือช้า มักเป็นการศึกษาในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ ซึ่งไม่ได้เน้นกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ และไม่ได้อาศัยเปรียบเทียบถึงคุณภาพชีวิต ดังนั้น จึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน เกี่ยวกับช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสำหรับในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุโดยเฉพาะ

การเลือกระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการล้างไตทางช่องท้อง

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนถึงความแตกต่างในแง่ประสิทธิภาพระหว่างการล้างไตทางช่องท้อง กับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ การตัดสินใจในการเลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไต ยังคงขึ้นอยู่กับความคิดเห็นของผู้ป่วยและญาติ โดยพิจารณาจากปัจจัยทั้งทางด้านเศรษฐกิจ สังคม นโยบายของรัฐบาล และความสะดวกของผู้ดูแล ด้วยปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ ทำให้สัดส่วนของวิธีวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ จึงแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่อายุมากกว่า 75 ปี เลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มากกว่าร้อยละ 95 ส่วนกลุ่มที่เลือกรักษาด้วยล้างไตทางช่องท้อง¹⁰ ในทวีปยุโรปพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่อายุมากกว่า 55 ปี เลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ร้อยละ 50 สำหรับในประเทศไทย มีข้อมูลว่าร้อยละ 35 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายสูงอายุเลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งแนวโน้มสัดส่วนของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนี้ สูงขึ้นกว่าปีก่อนหน้า

มีหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบอัตราเสียชีวิตระหว่างการล้างไตทางช่องท้อง กับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ โดยส่วนใหญ่ให้ผลลัพท์ว่า ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 วิธี มีข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่อายุมากกว่า 80 ปี จำนวน 8,000 ราย แสดงให้เห็นว่า การล้างไตทางช่องท้อง มีอัตราเสียชีวิตที่ 1 ปี ไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹¹ ส่วนอีกการศึกษาในประเทศอังกฤษที่ทำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายสูงอายุทั้งหมดจำนวน 1,800 ราย ให้ผลลัพท์เช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตาม

การศึกษาหลังนี้พบว่า การล้างไตทางช่องท้องจะเพิ่มอัตราเสียชีวิตมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย¹²

การบำบัดทดแทนไตทั้ง 2 วิธี มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน โดยข้อดีของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือ สามารถปฏิบัติโดยพยาบาล ใช้ระยะเวลาสั้น เพิ่มโอกาสการพบปะผู้คน สามารถทำได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ และมีข้อมูลการศึกษาในระยะยาวรองรับ ส่วนข้อเสียได้แก่ มีปัญหาจากเส้นฟอกเลือดบดบัง ได้รับการแทงเส้นเลือดบ่อย เสี่ยงต่อภาวะความดันเลือดต่ำ และมีการเดินทางบ่อย ส่วนการล้างไตทางช่องท้องมีข้อดีคือปฏิบัติที่บ้าน สามารถทำได้โดยญาติ ควบคุมความดันเลือดได้ดี ชะลอการเสื่อมของการทำงานของไต ภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจน้อยกว่า และสะดวกต่อการเดินทาง แต่มีข้อเสียคือ ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม มีการติดเชื้อทางช่องท้อง และต้องอาศัยคนดูแลสม่ำเสมอ โดยสรุปในปัจจุบันยังขาดข้อมูลในระยะยาว และยังไม่มียุทธศาสตร์ที่แน่ชัดว่า การรักษาบำบัดทดแทนไตวิธีใดมีอัตรารอดชีวิตที่ดีกว่า ดังนั้น การเลือกวิธีการรักษาบำบัดทดแทนไตควรขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากโรคร่วมที่มีอยู่ สุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย การช่วยเหลือจากญาติ และความต้องการของผู้ป่วย

ภาวะแทรกซ้อน และกลุ่มอาการผู้สูงอายุ (geriatric syndrome)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในผู้ป่วยสูงอายุ นั้น โดยส่วนใหญ่มีความใกล้เคียงกับกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป แต่อาจมีความเสี่ยงบางอย่างเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า อาทิเช่น ภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ภาวะทุพโภชนาการหรือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร นอกจากนี้ ในผู้ป่วยสูงอายุยังมีกลุ่มอาการผู้สูงอายุ (geriatric syndrome) ซึ่งจำเพาะเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ประกอบไปด้วย ภาวะต่าง ๆ อาทิ ภาวะเปราะบาง (frailty) ภาวะหกล้ม (falling) และความบกพร่องของสมรรถนะทางสมอง (cognitive impairment)

ภาวะ frailty ไม่ใช่โรค แต่เป็นภาวะหนึ่งของร่างกายซึ่งอยู่ระหว่างกลางของความสามารถในการทำงานได้ กับภาวะไร้ความสามารถ และอยู่ระหว่างความมีสุขภาพดีกับความเป็นโรค ภาวะนี้ก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนหลายประการ อาทิ เกิดภาวะหกล้ม เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล หรือแม้แต่เพิ่มอัตราเสียชีวิต¹³ โดยเกณฑ์การวินิจฉัย frailty นั้นมีหลากหลายตามการศึกษาแต่ที่แพร่หลายที่สุดคือ การวินิจฉัยตาม the Cardiovascular Health Study (CHS) โดยอาศัยการมีเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างน้อย 3 จาก 5 ข้อ คือ

- 1) น้ำหนักลดโดยไม่ตั้งใจ หรือไม่ทราบสาเหตุ มากกว่า 3 กิโลกรัม หรือมากกว่าร้อยละ 5 ของน้ำหนักตัว ในระยะเวลา 1 ปี
- 2) มีความรู้สึกเหนื่อย หมดแรง (exhaustion)
- 3) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness)
- 4) ความเร็วในการเดินช้าลง (low walking speed)
- 5) กิจกรรมในชีวิตประจำวันลดลง (low physical activity)

ภาวะ frailty มีอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นตามอายุ โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 7 ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี และพบมากกว่าร้อยละ 40 ในกลุ่มประชากรที่อายุมากกว่า 80 ปี พบว่าในผู้ป่วยสูงอายุ

ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีอุบัติการณ์ของ frailty เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน โดยพบภาวะ frailty มากถึง 3 ใน 4 ของผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่อายุเริ่มต้นมากกว่า 60 ปี¹⁴ ภาวะ frailty ยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยสูงอายุที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยมี adjusted hazard ratio เท่ากับ 2.25 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.6 ถึง 1.35) และ 1.56 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.36 เท่ากับ 1.79) ตามลำดับ และภาวะนี้ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิด falling ในผู้ป่วยสูงอายุที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอีกด้วย โดยเชื่อว่า มีหลายปัจจัยที่สนับสนุนให้เกิดภาวะ frailty ไม่ว่าจะเป็นปัญหาเรื่องภาวะโภชนาการ การขาดวิตามินดี การมีดัชนีมวลกายที่น้อย ภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่พบว่าการเริ่มการฟอกเลือดเร็ว ขณะที่ค่าการทำงานของไตยังสูงอยู่ในผู้ป่วยสูงอายุที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ frailty มากขึ้น¹⁵

สำหรับภาวะ falling พบได้มากกว่าร้อยละ 55 ของผู้ป่วยสูงอายุ ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ frailty มากขึ้นเช่นกัน นอกจากนี้ มีการศึกษาที่พบว่าการเริ่มการฟอกเลือดเร็ว ขณะที่ค่าการทำงานของไตยังสูงอยู่ในผู้ป่วยสูงอายุสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ falling มากขึ้นอีกด้วย¹⁶

ในผู้ป่วยสูงอายุที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองเสื่อม (dementia) มากกว่าผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่ได้ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีข้อมูลว่าพบภาวะสมองเสื่อมปานกลาง มากกว่าร้อยละ 36 และภาวะสมองเสื่อมรุนแรง มากกว่าร้อยละ 37 ของผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีอายุมากกว่า 60 ปี โดยผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วยจะมีทั้งอัตราการเสียชีวิต และอัตราการนอนโรงพยาบาล สูงขึ้นถึง 1.5 เท่า เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะสมองเสื่อม จากข้อมูลของ Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วยสูงอายุที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือ โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และภาวะเลือดจางที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 มก./ดล.¹⁷ ดังนั้น การดูแลและระวังภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยสูงอายุที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีบางแง่มุมที่แตกต่างจากผู้ป่วยฟอกเลือดทั่วไป ควรคำนึงถึง geriatric syndrome ด้วยเสมอทุกครั้ง เนื่องจากภาวะเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาล ซึ่งนำมาสู่การเพิ่มภาระผู้ดูแลและค่าใช้จ่าย รวมถึงการใช้ทรัพยากรหรือบุคลากรทางการแพทย์ที่มากขึ้น นอกจากนี้ หน่วยงานด้านกายภาพบำบัดและหน่วยเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ (geriatric medicine) ควรจะมีบทบาทในการดูแลภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยสูงอายุ เหล่านี้ด้วยเช่นกัน

Vascular access

ผู้ป่วยสูงอายุ ที่ต้องใช้ vascular access ทั้งการผ่าตัดหลอดเลือด หรือการใส่สายสวนหลอดเลือด (vascular catheter) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โดยข้อมูลในปี พ.ศ. 2557 ของประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปี ที่ใช้ vascular access รวมทั้งสิ้น

11,353 ราย โดยมีสัดส่วนของ arteriovenous fistula (AVF), arteriovenous graft (AVG) และ tunnel cuffed catheter เป็นร้อยละ 50.7, 18.4 และ 30.9 ตามลำดับ ซึ่งสัดส่วนทั้งหมดล้วนเพิ่มมากขึ้นกว่าปีก่อนหน้า

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า AVF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่าการใช้ AVG ในผู้ป่วยฟอกเลือดทั่วไป แต่สำหรับในผู้ป่วยสูงอายุที่ฟอกเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยที่มีการคาดหมายคงชีพต่ำนั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน จากข้อมูลของ United States Renal Data System (USRDS) ที่ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 115,425 ราย เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างการใช้ AVF กับ AVG นั้น ผลพบว่า AVF ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่า เมื่อเทียบกับ AVG ในกลุ่มผู้ป่วยอายุระหว่าง 67 ถึง 79 ปี แต่สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 80 ปี กลับพบว่า AVF ไม่ได้ช่วยช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ AVG¹⁸

ปัญหาที่มักพบในผู้ป่วยสูงอายุคือ ผู้ป่วยบางส่วนไม่สามารถทำ AVF ได้ เพราะส่วนใหญ่มีโรคที่ทำให้หลอดเลือดแดงแข็งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ไม่ว่าจะเป็นโรคเบาหวาน หรือความดันเลือดสูงที่เป็นมานานกว่า การทำ AVF ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี จึงมีความเสี่ยงต่อความล้มเหลวแต่แรก (primary failure) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย และเนื่องจากต้องใช้เวลา ในการรอให้ AVF เจริญเต็มที่ (maturation) พร้อมต่อการใช้ มากกว่าปกติในผู้ป่วยสูงอายุ ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ทำ AVF มักมีแนวโน้มที่จะต้องใส่สายสวนหลอดเลือดในช่วงแรกของการฟอกเลือด มากกว่ากลุ่มที่ทำ AVG แต่อัตราการเกิดการติดเชื้อของ vascular access ทั้ง 2 ชนิดนี้ ไม่แตกต่างกัน¹⁹

สำหรับช่วงเวลาที่เหมาะสมในการทำ AV access ในผู้สูงอายุ นั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ว่าควรเริ่มเวลาใด มีข้อมูลในผู้ป่วยสูงอายุที่ฟอกเลือดจำนวน 17,121 ราย พบว่าอัตราสำเร็จของการผ่าตัด AVF จะแปรผันตรงกับช่วงระยะเวลาหลังจากหลังผ่าตัด AVF ไปจนถึงวันที่เริ่มใช้ AVF เพื่อฟอกเลือดเป็นครั้งแรก โดยจะเห็นความแตกต่างนี้ได้ชัดเจน ในช่วงระยะเวลา 3 ถึง 6 เดือนก่อนเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และจะไม่แตกต่างกัน เมื่อระยะเวลานี้มากกว่า 12 เดือนขึ้นไป แต่อย่างไรก็ดี อัตราการทำหัตถการเพื่อจะรักษาสัน AVF ที่กำลังรอเริ่มใช้ฟอกเลือด ก็เพิ่มมากขึ้นโดยแปรผันตรงกับช่วงระยะเวลาหลังจากหลังผ่าตัด AVF ไปจนถึงวันที่เริ่มใช้ AVF เพื่อฟอกเลือดครั้งแรก โดยสรุปแล้วจึงยังไม่แนะนำการทำ AVF ก่อนการฟอกเลือด นานมากกว่าหรือเท่ากับ 9 เดือน²⁰ ในปัจจุบันอายุรแพทย์โรคไตเริ่มกระบวนการทำ AVF ให้กับผู้ป่วย โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วงระยะเวลาประมาณ 6 ถึง 9 เดือน ก่อนถึงวันฟอกเลือดจริงโดยประมาณ เนื่องจากการเป็นที่ยากที่จะประมาณวันเริ่มฟอกเลือดจริงของผู้ป่วยล่วงหน้าได้อย่างแม่นยำ²⁰

สำหรับตำแหน่งในการผ่าตัด AVF ที่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุ นั้น เหมือนกับในกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป โดยบริเวณ brachiocephalic AVF ยังเป็นตำแหน่งที่เหมาะสมกว่าบริเวณ radiocephalic AVF มีการศึกษาขนาดเล็กหลายการศึกษา รวมถึงการวิเคราะห์อภิมาน ที่แสดงให้เห็นว่า การใช้ตำแหน่ง brachiocephalic AVF ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ จะมีโอกาสสำเร็จที่ 1 ปี มากกว่าการใช้ตำแหน่งบริเวณ radiocephalic AVF²¹

Tunneled cuffed catheter เป็น vascular access นั้นที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดใน สัมพันธ์กับอัตราการติดเชื้อและอัตราเสียชีวิตเพิ่มขึ้นชัดเจน เหมาะสำหรับผู้ป่วยเพียงแค่ว่ารายที่จำเป็นต้องทำการฟอกเลือด ในระหว่างที่รอให้ AVF เจริญสมบูรณ์เพื่อใช้ในการฟอกเลือด หรืออาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีการคาดหมายคงชีพต่ำกว่า 6 เดือน แต่ยังคงต้องการฟอกเลือดอยู่

การยุติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ผู้ป่วยสูงอายุที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมบางรายอาจจำเป็นต้องการยุติการฟอกเลือด เนื่องจากสุขภาพไม่แข็งแรงพอที่จะรับการฟอกเลือดต่อ หรือผู้ป่วยอายุที่เปลี่ยนใจไม่ต้องการฟอกเลือดเพื่อที่จะเปลี่ยนมารับการรักษาระดับประคับประคอง (palliative care) แทน โดยปัจจุบันมีการดูแลผู้ป่วยที่เรียกว่า maximum conservative management (MCM) ที่จะมุ่งเน้นที่การดูแลในเรื่องของการควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย ความผิดปกติของเกลือแร่ รวมถึงภาวะกรดต่างในเลือด ภาวะโภชนาการ ภาวะซึมเศร้า และอาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรัง โดยมีเป้าหมายให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด ถึงแม้จะมีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมียัตรารอดชีวิตที่สูงกว่าการรักษาแบบ MCM แต่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีอัตราการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่า นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่เลือกการรักษาแบบ MCM ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตที่บ้านหรือศูนย์ดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย (hospice)²² ทำให้ผู้ป่วยอาจมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยการรักษาแบบ MCM จะต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญสหสาขาวิชา ร่วมดูแล ทั้งแพทย์ พยาบาล นักโภชนาการ เภสัชกร และกลุ่มงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

แม้ว่าในประเทศไทยกำลังดำเนินการจัดทำคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแบบประคับประคอง แต่มีข้อแนะนำของการยุติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยอิงจากหลักฐานและข้อมูลในปัจจุบัน รวมถึงคำแนะนำจากแนวทางปฏิบัติต่าง ๆ ทั่วโลก ได้ข้อสรุปว่า ให้พิจารณายุติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีอายุมากกว่า 75 ปี และมีสิ่งตรวจพบอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่

- 1) แพทย์ผู้รักษาเห็นว่า ผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะมีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 1 ปี
- 2) มี comorbidity score สูง เช่น Charlson comorbidity score มากกว่า 8 หรือ French renal epidemiology and information network (FREIN) 6-month prognosis clinical score มากกว่า 9
- 3) ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันและการทำงาน (functional status) ต่ำมาก เช่น Karnofsky performance status score น้อยกว่า 40
- 4) มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง

สรุป

ประเทศไทยมีการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยสูงอายุมากขึ้นทุกปี ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความท้าทายในหลายประเด็น อาทิ การตัดสินใจเลือกรักษาแบบประคับประคอง

ความยากของการทำ vascular access ภาวะแทรกซ้อน geriatric syndrome รวมถึงเรื่องการยุติการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญสหสาขา ร่วมดูแล ทั้งแพทย์ พยาบาล นักโภชนาการ เภสัชกร ควรมีการศึกษาถึงพยากรณ์โรคหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และข้อบ่งชี้ของการรักษาแบบประคับประคองต่อไป เพื่อที่จะนำมาใช้เป็นแนวทางปฏิบัติกับผู้ป่วยได้ เพื่อให้การดูแลรักษาผู้ป่วยสูงอายุที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีคุณภาพดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Steenkamp R, Shaw C, Feest T. UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 5 survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2011: national and centre-specific analyses. *Nephron Clinical Practice* 2013; 123(Suppl. 1): 93–123.
2. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(1): 89–99.
3. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1): 125–32.
4. Pattison M, Romer AL. Improving Care Through the End of Life: launching a primary care clinic-based program. *J Palliat Med* 2001; 4(2): 249–54.
5. Couchoud C, Labeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1553–61.
6. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358(9287): 1046–50.
7. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC, Deighan CJ, Fox JG. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(8): 2125–32.
8. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363(7): 609–19.
9. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, Balk EM, Stel VS, Wright S, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(6): 829–40.
10. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(1 Suppl 1): A8, e1–526.
11. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli P, De Vecchi A, Giangrande A, La Greca G, et al. A multicenter, selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11(2): 118–27.
12. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of mortality between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6(2): 177–83.

13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146–56.
14. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2960–7.
15. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172(14): 1071–7.
16. Cook WL, Tomlinson G, Donaldson M, Markowitz SN, Naglie G, Sobolev B, et al. Falls and fall-related injuries in older dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1197–204.
17. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2543–8.
18. DeSilva RN, Patibandla BK, Vin Y, Narra A, Chawla V, Brown RS, et al. Fistula first is not always the best strategy for the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(8): 1297–304.
19. Didlake R, Raju S, Rhodes R, Bower J. Dialysis access in patients older than 65 years. *Vascular access for hemodialysis II* WL Gore and Associates, Inc, Boston 1991; 166.
20. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(2): 448–56.
21. Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, Stamos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg* 2007; 45(2): 420–6.
22. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, Warwicker P, Greenwood R, Farrington K. Choosing not to dialyze: evaluation of planned non-dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 95(2): c40–6.

Hemodialysis in elderly patients

Sakchai Opasmanakid, Kajohnsak Noppakun

Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Abstract

Mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis is type I membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), usually Currently, the proportion of elderly chronic kidney disease (CKD) patients in Thailand including hemodialysis patients is increasing every year. This group of patients is different from others in many aspects, namely, higher comorbidities and shorter life expectancy. Consequently, it is very difficult for physicians to make decision whether renal replacement therapy should be initiated or supportive care should be practiced. There is an effort to find methods to predict mortality after initiation of hemodialysis using risk factors that associated with patient mortality. One of the most important complications in hemodialysis patients is geriatric syndrome which is commonly found after initiation of hemodialysis, for example, frailty, failing, and cognitive impairment. There is growing evidence showing that geriatric syndrome is associated with higher mortality. Major concerns of vascular access in elderly patients is that arteriovenous fistula cannot be created in some patients due to atherosclerosis. However, withdrawal of hemodialysis may be a good option for some elderly patients especially in patients with short life expectancy or patients who frequently develop complications during hemodialysis. Although survival benefits from hemodialysis withdrawal in accompanied with maximum conservative management may be not noticeable, quality of life is much improved comparing with patients who chose hemodialysis.

Keywords: elderly, hemodialysis, chronic kidney disease

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังการปลูกถ่ายไต

ประทีป เจริญธัญรักษ์, ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตพบบ่อยในช่วงแรกหลังการผ่าตัด โดยมีรายงานความชุกสูงถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมดในช่วง 3 เดือนแรก หลังจากนั้นระดับแคลเซียมจะลดลงจนเป็นปกติภายใน 6-12 เดือน แต่มีผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร้อยละ 5-15 ที่ยังคงมีระดับแคลเซียมสูงภายหลัง 12 เดือน ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงคือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ยังคงสูงต่อเนื่อง ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาการล้างไต และความรุนแรงของระดับพาราไทรอยด์ในช่วงเวลาที่ปลูกถ่ายไต กลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงอธิบายจากระดับพาราไทรอยด์ที่สูงขึ้น ส่งผลให้มีการสลายแคลเซียมจากกระดูกมากขึ้น และไตดูดซึมแคลเซียมกลับเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดอาจส่งผลเสียต่อการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายและต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย โดยทำให้แคลเซียมสะสมบริเวณหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอย และการทำงานของไตลดลงเรื้อรัง นอกจากนี้ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงต่อเนื่อง จะสัมพันธ์กับภาวะกระดูกพรุน กระดูกหักและภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด การรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือด ในรายที่ไม่มีอาการและระดับแคลเซียมสูงเล็กน้อย ควรสังเกตอาการผู้ป่วยและติดตามระดับแคลเซียม, ฟอสฟอรัสและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดเป็นระยะภายในเวลา 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งสามารถหายเองได้ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบตติยภูมิควรผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่ชัดสำหรับผู้ป่วยที่ระดับแคลเซียมและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไม่กลับสู่ค่าปกติหลังติดตาม 1 ปี โดยวิธีการรักษาอาจเลือกการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์หรือการรับประทานยาซินาแคลเซต ซึ่งขึ้นอยู่กับความคิดเห็นและความชำนาญของแต่ละสถาบันและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นหลัก

คำสำคัญ: แคลเซียมสูงในเลือด, ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง, การปลูกถ่ายไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002 Email: sirir_t_a@kku.ac.th

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไต

ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเพิ่มมากขึ้นทุก ๆ ปี การผ่าตัดปลูกถ่ายไตเป็นการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุด ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และสามารถลดอัตราการเสียชีวิต ปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ป่วยและประสิทธิภาพของยาควบคุมมีคืบหน้ามากขึ้นในอดีต ทำให้อัตราการรอดของไตสูงขึ้นในระยะสั้น แต่ในระยะยาวกลับพบว่าอัตราการรอดของไตไม่เพิ่มขึ้นเนื่องจากอัตราการเสื่อมของไตไม่ลดลง แม้ภายหลังปลูกถ่ายไต ไตจะทำงานได้ดี แต่อาจพบภาวะความไม่สมดุลของเกลือแร่ เช่น ภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด ภาวะแมกนีเซียมต่ำในเลือด ภาวะฟอสเฟตต่ำในเลือด และภาวะแคลเซียมสูงในเลือด^{1,2} ซึ่งภาวะแคลเซียมสูงในเลือดทำให้เกิดผลเสียทั้งในแง่การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต และผลเสียต่อผู้ป่วยในบทความนี้จะทบทวนเกี่ยวกับ ความชุก พยาธิกำเนิด ลักษณะทางคลินิก และการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

ความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังการปลูกถ่ายไตมีการรายงานตั้งแต่ร้อยละ 5-60¹⁻⁷ ซึ่งความแตกต่างนี้ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น เกณฑ์ระดับแคลเซียมในเลือดที่ใช้วินิจฉัยภาวะ

แคลเซียมสูงในเลือด การใช้ค่าแคลเซียมอิสระในรูปไอออน หรือระดับแคลเซียมทั้งหมด การให้วิตามินดี หรือแคลเซียมเสริมแก่ผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต ช่วงปีที่รายงาน และระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต เป็นต้น

ช่วงแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไต พบภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดร้อยละ 41 แต่จะต่ำอยู่ชั่วคราว ต่อมาระดับแคลเซียมในเลือดจะสูงขึ้น ซึ่งมีการรายงานภาวะแคลเซียมสูงในเลือดถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ในช่วง 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต หลังจากนั้นระดับแคลเซียมในเลือดจะลดลงจนเป็นปกติภายใน 6-8 เดือน แต่มีผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตจำนวนหนึ่งยังคงมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงภายหลัง 12 เดือน โดยเมื่อใช้เกณฑ์ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.5 มก./ดล. พบภาวะแคลเซียมสูงในเลือดร้อยละ 30 และร้อยละ 12 หลังปลูกถ่ายไต 1 ปีและ 5 ปี ตามลำดับ ดังนั้นรายงานความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดควรจะประเมินระดับแคลเซียมในเลือดหลังปลูกถ่ายไต 12 เดือน ซึ่งความชุกอยู่ในช่วงประมาณร้อยละ 5-15¹⁻⁷

การศึกษาในอดีตพบความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดมากกว่าในช่วงหลัง ซึ่งอาจเป็นเพราะยังไม่สามารถควบคุมภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ (secondary

hyperparathyroidism) ได้ดี หลังจากที่มีการนำข้อแนะนำเวชปฏิบัติของ kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) เกี่ยวกับการดูแลด้านเมตาบอลิซึมของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมาใช้ในปี ค.ศ. 2003 พบว่าความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไตลดลง⁹ สำหรับข้อมูลทางระบาดวิทยาของประเทศไทย ได้การรายงานความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดอยู่ประมาณร้อยละ 7⁹

พยากรณ์

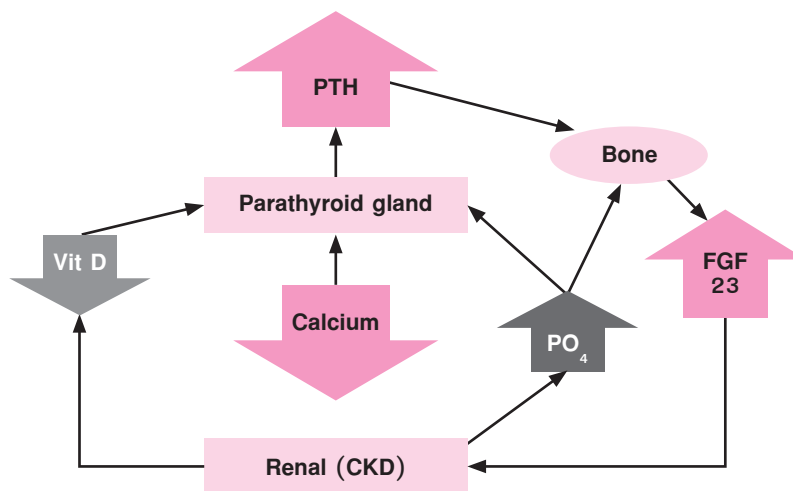
ปัจจัยที่สำคัญของการเกิดภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไต คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ยังคงสูงต่อเนื่อง ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาการล้างไต และความรุนแรงของระดับพาราไทรอยด์ที่เพิ่มขึ้น¹⁰ นอกจากนี้ในกรณีผู้ป่วยเคยได้รับยา cinacalcet รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดก่อนปลูกถ่ายไต เมื่อหยุดยาทันทีหลังปลูกถ่ายไต จะส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น¹¹ จากการศึกษาของ Evenepoel และคณะ พบว่ากลุ่มที่ได้ยาและหยุดยา cinacalcet หลังปลูกถ่ายไต พบความชุกของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดที่ระยะ 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตสูงถึงร้อยละ 42.9 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบภาวะแคลเซียมสูงในเลือดเพียงร้อยละ 11.4¹²

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวนหนึ่งก่อนปลูกถ่ายไตจะมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ ซึ่งเป็น

ภาวะที่ระดับพาราไทรอยด์สูงเนื่องจากการตอบสนองที่ผิดปกติโดยเริ่มต้นจากการทำงานของไตที่ลดลง

พยากรณ์ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ

เมื่อเกิดโรคไตเรื้อรัง ไตจะสร้างวิตามินดีที่พร้อมออกฤทธิ์ (active vitamin D) ลดลง ไตขับฟอสเฟตลดลง ทำให้ระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงขึ้น และทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ผลดังกล่าวทำให้กระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากขึ้น ในขณะเดียวกันระดับ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ที่สูงขึ้น ส่งผลให้ระดับวิตามินดีที่พร้อมออกฤทธิ์ลดลงไปอีก ปัจจัยเหล่านี้เป็นสิ่งที่กระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์อยู่อย่างสม่ำเสมอและเรื้อรังอยู่นานจนเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ ซึ่งพบว่าตัวต่อมมีการแบ่งตัวมากขึ้น (diffuse hyperplasia) และการแสดงออก (expression) ของ calcium-sensing receptor และ vitamin D receptor ลดลง ถ้าโรครุนแรงมากขึ้นหรือไม่ได้รับการแก้ไขจะเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (tertiary hyperparathyroidism) โดยจะเกิดเนื้องอกภายในต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งจะสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์แบบอัตโนมัติและไม่ตอบสนองต่อการให้วิตามินดีและแคลเซียมอีกต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ

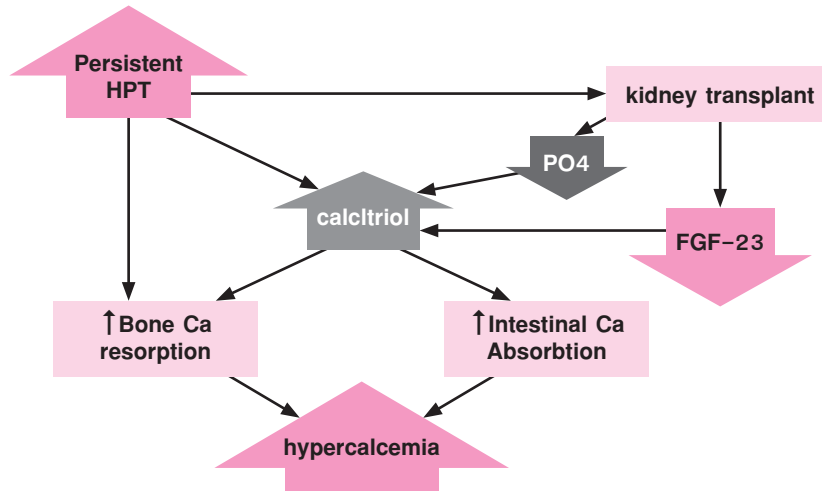
PTH : secondary hyperparathyroidism , Vit D : calcitriol , PO₄ : phosphorus , FGF-23 : fibroblast growth factor 23

ภายหลังปลูกถ่ายไต ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะลดลงใน 3 เดือนแรก แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ยังคงสูงกว่าปกติ (> 100 พิโคกรัม/มล.) โดยพบได้ประมาณ 1 ใน 3 หลังจากปลูกถ่ายไต 6 เดือน และเมื่อติดตามไปที่ 5 ปี พบว่าระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ยังคงสูงร้อยละ 20 ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงอธิบายได้จากการเกิดฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ และตติยภูมิการก่อนปลูกถ่ายไต¹³ นอกจากนี้หลังการปลูกถ่ายไต ไตจะมีอัตราการกรองประมาณ 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ยังคงอยู่ในเกณฑ์สูง

หลังจากปลูกถ่ายไต การทำงานของไตดีขึ้น ไตสามารถขับของเสียและฟอสเฟตทำให้กระดูกมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนพาราไทรอยด์ดีขึ้น มีการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกมากขึ้น (bone resorption) ผลการศึกษาของ Evenepoel P และคณะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงในเลือด ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดจะสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมปกติ ซึ่งอาจบ่งบอกถึงมี bone turnover เพิ่มขึ้น¹⁰ แต่มีผลจากการศึกษาที่ขัดแย้ง โดยเมื่อนำผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะแคลเซียมสูงในเลือดมาเจาะชิ้นเนื้อกระดูกพบว่าลักษณะของกระดูกอาจเป็น high bone

turnover หรือ low bone turnover ก็ได้⁴ เพราะฉะนั้นการสลายแคลเซียมออกจากกระดูกอาจจะไม่ช้าเกินไปที่อธิบายภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไต ปัจจัยอื่นที่อาจอธิบายได้ เช่น มีการเพิ่มระดับ calcitriol ซึ่งสร้างเพิ่มขึ้นจากการทำงานของไตที่ดีขึ้น ขับฟอสเฟตได้ดีขึ้นจากการกระตุ้นของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูง และระดับ FGF-23 ในเลือดที่ลดลง FGF-23 เป็นตัวยับยั้งที่สำคัญในการสร้าง calcitriol โดยการยับยั้งการทำงานของ 1- α -hydroxylase การที่ระดับ calcitriol สูงขึ้น จะส่งผลให้ลำไส้ดูดซึมแคลเซียมมากขึ้น เกิดภาวะแคลเซียมสูงในเลือด

สำหรับยาควบคุมไตด้านท้านยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในเลือด ยาสเตียรอยด์จะส่งผลต่อเมแทบอลิซึมของแคลเซียม โดยต่อต้านฤทธิ์ของวิตามินดีทำให้เกิด osteoblast apoptosis และยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ ดังนั้นการได้ยาสเตียรอยด์จะทำให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดมากกว่าภาวะแคลเซียมสูงในเลือด ซึ่งจะบดบังภาวะแคลเซียมสูงในเลือด เพราะในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยจะได้ยาสเตียรอยด์ปริมาณสูงหลังจากมีการลดยาจะเห็นภาวะแคลเซียมสูงในเลือดชัดเจนขึ้น



รูปที่ 2 กลไกที่ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไต

PO4 : phosphorus , FGF-23 : fibroblast growth factor -23 , Ca ;calcium

อาการและอาการทางแสดงทางคลินิก

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไต โดยส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดง ถ้ามีอาการแสดงส่วนใหญ่สัมพันธ์กับระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 12.5 มก./ดล. และส่วนใหญ่เกิดในช่วงสามเดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต¹ มีอาการแสดงคือปัสสาวะออกมาก (polyuria) การทำงานของไตลดลงเฉียบพลันเนื่องจากปริมาณเลือดมาเลี้ยงไตลดลง ส่วนภาวะแคลเซียมสะสมที่ผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (calciophylaxis) เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก

ผลกระทบของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดต่อการกำบังของไตและระบบอื่น ๆ

ผลต่อไต

การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าภาวะแคลเซียมสูงในเลือดสามารถทำให้ไตเสียหาย (calcium-mediated kidney damage) ใน 3 รูปแบบหลัก ดังนี้

1. Macroscopic nephrocalcinosis เป็นลักษณะที่มี calcium salt เกาะสะสมที่ renal papillae และระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งจะถูกรวบรวมได้โดยการทำอัลตราซาวด์ หรือรังสีวินิจฉัยวิธีอื่น
2. Microscopic nephrocalcinosis เป็นลักษณะที่มี calcium salt ขนาดเล็กสะสมภายในเซลล์ท่อไตฝอย (tubular cell) หรือเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดไตฝอย ซึ่งตรวจพบด้วยการใช้กล้องจุลทรรศน์
3. Chemical nephrocalcinosis ไม่พบการเปลี่ยนแปลง

ทางพยาธิสภาพ และ calcium salt สะสมภายในเนื้อไต แต่พบผลกระทบต่อการไหลเวียนของเลือด และการทำงานของไต เช่น มีการหดตัวของหลอดเลือด มีการขับเกลือในปัสสาวะ (natriuresis) และขับปัสสาวะ (diuresis) เพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามการศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับผลกระทบของระดับแคลเซียมที่สูงในเลือดต่อการทำงานของไต และส่งผลให้ไตเสียหายหรือไม่ ยังมีน้อยและได้ข้อสรุปที่ไม่ชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต Celtik และคณะ รายงานว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงในเลือดหลังปลูกถ่ายไตจะพบการสะสมของแคลเซียมที่หลอดไตฝอยและเนื้อเยื่อรอบ ๆ (tubulointerstitial calcification) ร้อยละ 70.6 และร้อยละ 90 หลังปลูกถ่ายไต 6 เดือน และ 12 เดือน ตามลำดับ¹⁵ ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีภาวะแคลเซียมสูงในเลือดชั่วคราว เมื่อติดตามไป 12 เดือน พบว่า calcium salt สะสมที่ไตลดลงโดยสัมพันธ์กับระดับแคลเซียมที่ลดลง การศึกษาของ Ozdemir และคณะ พบภาวะ delayed graft function เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.2 มก./ดล. เมื่อเทียบกับระดับแคลเซียมในเลือดที่น้อยกว่า¹⁶ นอกจากนั้นภาวะแคลเซียมสูงในเลือดสัมพันธ์กับการมี calcium salt สะสมที่ไตมากขึ้นและส่งผลเสียต่ออัตราการรอดของไต¹⁷ จากหลักฐานการศึกษาดังกล่าวบ่งชี้ว่าภาวะแคลเซียมสูงในเลือดอาจส่งผลให้มีแคลเซียมสะสมที่ไตมากขึ้น และอาจนำไปสู่การสูญเสียไต

ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ

ภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจพบได้มากขึ้น หลังจากการทำงานของไตเสื่อมลงและทำการล้างไต แต่หลังจากปลูกถ่ายไต อัตราการเกิดแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจจะลดลง โดยเกือบเท่าประชากรปกติ และอัตราการเกิดแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจสัมพันธ์กับภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือด และภาวะแคลเซียมสูงในเลือด¹⁸ ซึ่งอาจจะมีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้การเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ผลต่อระบบเลือด

หลังปลูกถ่ายไตอาจพบภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้นกว่าปกติ (posttransplant erythrocytosis) ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากไตทำงานได้ดีขึ้น ทำให้เพิ่มการสร้างและหลั่งฮอร์โมน erythropoietin และมีสาเหตุอื่นอีกคือ มีการเพิ่มการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ระดับแคลเซียมสูงในเลือดอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือดแดงโดยกระตุ้น RAAS มากขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้นการสร้างฮอร์โมน erythropoietin ผลการศึกษาของ Akcay และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมสูงในเลือดจะพบภาวะ posttransplant erythrocytosis ได้บ่อยกว่า 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีระดับแคลเซียมในเลือดปกติ¹⁹

ผลต่อระบบกระดูก

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดไม่ได้ส่งผลต่อระบบกระดูกโดยตรง แต่เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ bone remodelling ซึ่งพบได้ในการะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือด ดังนั้นทั้งภาวะแคลเซียมสูงในเลือดและภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคทางกระดูกหลังปลูกถ่ายไต และพบว่าภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก²⁰

การรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือด

สาเหตุหลักของภาวะแคลเซียมสูงในเลือดเกิดจากภาวะที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง ผู้ป่วยหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายไตพบระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ยังคงสูงต่อเนื่องได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย แต่ก็ยังถูกวินิจฉัยต่ำกว่าความเป็นจริง ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางหรือข้อสรุปที่ชัดเจนว่าระดับแคลเซียมและระดับพาราไทรอยด์ในเลือดสูงเท่าไรจึงควรทำการรักษา รวมถึงวิธีผ่าตัด ขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ของแต่ละสถาบัน สำหรับข้อมูลการดูแลรักษา ยังไม่มีแนวทางหรือข้อสรุปที่ชัดเจนในการรักษา ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ได้เสนอแนวคิดข้อแนะนำดังนี้

- ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและระดับแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย ควรสังเกตอาการผู้ป่วยและติดตามระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัสและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดเป็นระยะ ภายในเวลา 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไต เพราะเมื่อติดตามไปพบว่า ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงของผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะสามารถหายเองได้ (spontaneous resolution) ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ KDOQI ได้แนะนำว่าควรติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดทุกเดือนในช่วง 3 เดือนแรก จากนั้นตรวจทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี ตรวจระดับแคลเซียมและระดับฟอสฟอรัสในเลือดเดือนละ 2 ครั้ง ในช่วง 3 เดือนแรก จากนั้นตรวจเดือนละครั้งจนครบ 1 ปี

- ผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะแคลเซียมหรือภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือด เช่น ปัสสาวะออกมาก การทำงานของไตลดลงเฉียบพลันเนื่องจากปริมาณเลือดมาเลี้ยงไตลดลง มีภาวะแคลเซียมสะสมที่ผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก การสะสมของแคลเซียมเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่ผนังหลอดเลือด มีความผิดปกติของกระดูก ภาวะกระดูกหักเองจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง และมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดตติยภูมิ ควรรักษาโดยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy)

- ผู้ป่วยที่ระดับแคลเซียมในเลือดยังคงสูงหลังการปลูกถ่ายไตนานกว่า 1 ปี วิธีการรักษาอาจเลือกการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์หรือการรับประทานยา cinacalcet ซึ่งยังไม่มีหลักฐานและข้อสรุปที่ชัดเจนว่าการรักษาด้วยวิธีการใดดีและเหมาะสมกว่ากัน

ในปี พ.ศ. 2559 Cruzado และคณะ ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีการควบคุมเพื่อประเมินวิธีการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์บางส่วน (subtotal parathyroidectomy) เปรียบเทียบกับการใช้ยา cinacalcet ในการรักษา ผลการศึกษาพบว่าเมื่อติดตามระยะเวลา 1 ปี กลุ่มผู้ป่วยที่ผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ทั้งหมด 15 ราย (ร้อยละ 100) สามารถควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด ส่วนกลุ่มที่ใช้ยา cinacalcet สามารถควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดได้ปกติ 10 ราย (ร้อยละ 67) ($P=0.04$) และการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์บางส่วนยังสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดได้มากกว่ากลุ่มการใช้ยา cinacalcet ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ทำให้กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด มีความหนาแน่นของกระดูกต้นขา (femoral neck bone mineral density) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา²¹ และจากการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effective analysis) พบว่าการผ่าตัดมีความคุ้มค่ามากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา cinacalcet ถ้าใช้ยาไปถึงระยะเวลา 14 เดือน อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย ไม่ได้มีการติดตามการรักษาในระยะยาว จึงควรรอผลการศึกษาแบบสุ่มและมีการควบคุมเพิ่มเติม ก่อนที่สรุปได้ชัดเจนว่าควรเลือกวิธีการผ่าตัดหรือรับประทานยา cinacalcet

รายละเอียดและข้อควรพิจารณาอื่น ๆ ในการรักษาด้วยการผ่าตัดและการใช้ยา cinacalcet มีดังต่อไปนี้

การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

ประโยชน์ของการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ คือ ลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียมในเลือด และเพิ่มระดับฟอสเฟตในเลือด แต่การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ก็มีความเสี่ยง คือมีภาวะ hungry bone syndrome ซึ่งจะส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดหลังการผ่าตัด ผลแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น แผลผ่าตัดติดเชื้อ และการเกิดอันตรายต่อเส้นประสาท recurrent laryngeal nerve การผ่าตัดยังขึ้นกับประสบการณ์และความชำนาญในการผ่าตัด นอกจากนั้นอาจส่งผลต่อการทำงานของไต โดยบางการศึกษา รายงานว่าการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ทำให้ระดับค่าครีเอตินินสูงขึ้นในเลือดและการทำงานของไตลดลง แต่ก็อาจเป็นผลระยะสั้น เมื่อติดตามไปมากกว่า 1 ปี การทำงานของไตค่อย ๆ กลับมาปกติ ส่วนอัตราการสูญเสียไตจะสัมพันธ์กับค่าครีเอตินินในเลือดเริ่มต้นก่อนการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์²² สิ่งที่ต้องระวังเพิ่มนอกเหนือจากการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์อาจทำให้การทำงานของไตลดลง

แล้ว ถ้าไตทำงานได้ไม่เต็มที่อาจเป็นข้อห้ามของการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ เพราะจะทำให้การทำงานของไตลดลงกลายเป็นภาวะไตเรื้อรังส่งผลให้กระดูกต่อมพาราไทรอยด์ที่เหลือยู่จากการผ่าตัดโตขึ้นมาได้เกิดเป็นภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงซ้ำอีกครั้ง นอกจากนั้นการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ยังทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากอาจส่งผลให้เกิดภาวะ low-turnover renal osteodystrophy ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อกระดูกหักได้ง่าย¹⁴

ยาในกลุ่ม Calcimimetic

Cinacalcet เป็นยาในกลุ่ม calcimimetic ใช้รักษาภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือด ออกฤทธิ์ที่ calcium-sensing receptor บน chief cell ของต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งระดับแคลเซียมสูงในเลือดจะกระตุ้นตัวรับนี้และส่งผลให้ลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์สู่กระแสเลือด เป็นการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนแบบ negative feedback ยา cinacalcet ออกฤทธิ์เพิ่มความไวของ calcium-sensing receptor ต่อระดับแคลเซียมนอกเซลล์ จึงถือว่ายาออกฤทธิ์โดยตรงในการลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และเมื่อฮอร์โมนหลั่งน้อยลงจะทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงด้วย

ยา cinacalcet ได้ถูกรับรองข้อบ่งชี้ให้ใช้ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ และตติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน แต่ไม่ถูกลงทะเบียนใช้ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามก็มีหลายการศึกษา เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ไม่มีกลุ่มควบคุมที่ใช้ cinacalcet ในการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในเลือดชนิดทุติยภูมิ และตติยภูมิในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตที่ดี ซึ่งผลการศึกษาเหล่านี้ พบว่ายา cinacalcet สามารถลดระดับแคลเซียม ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และเพิ่มระดับฟอสฟอรัสในเลือดได้ โดยไม่มีผลต่อการทำงานของไต แต่ก็มีการศึกษาบางงานว่ามีการทำงานของไตลดลงเล็กน้อยหลังการรักษาด้วย cinacalcet แต่หลังหยุดยา การทำงานของไตกลับมาสู่ปกติ²³ สาเหตุไม่ทราบแน่ชัดว่าทำไมไตทำงานลดลง อาจเกี่ยวข้องกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลง ซึ่งจะเหมือนการศึกษาของการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์²²

ในปี พ.ศ. 2555 Cohen และคณะ ได้ทำการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการอภิเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อประเมินการศึกษาการใช้ยา cinacalcet รักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดจากภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยรวบรวมข้อมูลที่เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า และการศึกษาแบบย้อนหลัง ผลการศึกษาพบว่ายา cinacalcet สามารถลดระดับแคลเซียมลงได้ 1.14 มก./ดล. และค่าครีเอตินินในเลือดลดลง 0.02 มก./ดล. แต่ไม่มีนัยสำคัญ มีผลข้างเคียงจากภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด 7 รายจาก 411 ราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยสุดคือ มีอาการระบบทางเดินอาหารคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ถ่ายเหลว ผลสรุป cinacalcet สามารถใช้รักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตามเป็นผลการศึกษาแบบสังเกตการณ์ ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มทดลองควบคุม²⁴

ในปี พ.ศ. 2558 Evenepoel และคณะ ทำการศึกษาแบบแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อประเมินวิธีการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือด กับภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงในผู้ป่วย

ปลูกถ่ายไต โดยการใช้ยา cinacalcet เปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ cinacalcet สามารถลดระดับแคลเซียมในเลือดให้ต่ำกว่า 10.2 มก./ดล. ได้ร้อยละ 78.9 เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกลดระดับแคลเซียมในเลือดได้เพียงร้อยละ 3.5 โดยที่การทำงานของไตคงที่และไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม²⁵

ผลข้างเคียงของยา cinacalcet อาจมีความเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดได้ถ้าติดตามระดับแคลเซียมในเลือดไม่ดี มีรายงานผู้ป่วยที่ใช้ยา cinacalcet เกิด nephrocalcinosis อธิบายจาก cinacalcet ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมสูงในปัสสาวะ (hypercalciuria) โดยกลไกลดการดูดซึมแคลเซียมที่ไตและออกฤทธิ์ที่ calcium-sensing receptor ของไตบริเวณหลอดไตฝอยส่วน thick ascending limb of henle²⁶ แต่ในการศึกษายังไม่สามารถพิสูจน์สรุปได้ชัดเจน Serra และคณะ ได้วัด fractional excretion ของแคลเซียมในปัสสาวะก่อนและหลังการใช้ยา cinacalcet 10 สัปดาห์ ผลปรากฏว่าค่าแคลเซียมในปัสสาวะไม่ได้เพิ่มขึ้น²⁷ อย่างไรก็ตามต่อมา Serra ได้ศึกษาเพิ่มเติมเมื่อเพิ่มปริมาณยาจาก 30 มิลลิกรัม เป็น 60 มิลลิกรัม ค่า fractional excretion ของแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นใน 8 ชั่วโมงหลังได้ยา cinacalcet แต่ไม่เปลี่ยนแปลงใน 24 ชั่วโมง ในทางตรงกันข้ามการศึกษาของ Borchardt และคณะ รายงานว่าค่า fractional excretion ของแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นในเวลา 14 ชั่วโมง หลังใช้ยา cinacalcet 30 มิลลิกรัม²⁸ ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปแน่ชัดได้ จากการศึกษาอาจสันนิษฐานได้ว่ายา cinacalcet อาจทำให้เพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะมากขึ้น และเมื่อใช้ปริมาณที่มากขึ้นก็ควรใช้อย่างระมัดระวัง

สิ่งที่ต้องระวังของการใช้ยาคือ เรื่องอันตรกิริยาระหว่างยาของยา cinacalcet กับยากดภูมิคุ้มกัน มีการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 14 ราย หลังการใช้ยา cinacalcet 1 สัปดาห์ ทำให้ระดับยา tacrolimus AUC₀₋₂₄ ลดลงประมาณร้อยละ 14 ในขณะที่เภสัชจลศาสตร์ของยา cyclosporine และยา mycophenolate ไม่ถูกรบกวน²⁹

สรุป

ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดพบได้บ่อยประมาณร้อยละ 5-15 หลังปลูกถ่ายไตมากกว่า 1 ปี สาเหตุหลักเกิดจากระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ยังสูงต่อเนื่องหลังปลูกถ่ายไต ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาการล้างไตและความรุนแรงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในช่วงก่อนปลูกถ่ายไต ภาวะแคลเซียมสูงในเลือดส่งผลเสียทั้งในแง่การทำงานของไตและต่อตัวผู้ป่วยเอง โดยการรักษาภาวะแคลเซียมสูงในเลือดขึ้นกับอาการและระดับแคลเซียมของผู้ป่วย กล่าวคือ ในรายที่ไม่มีอาการและระดับแคลเซียมในเลือดสูงเล็กน้อยควรสังเกตอาการผู้ป่วยและติดตามระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัสและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดเป็นระยะภายในเวลา 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไต เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งสามารถหายเองได้ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบตติยภูมิควรผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่ชัดสำหรับผู้ป่วยที่ระดับแคลเซียมและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ไม่กลับสู่ค่าปกติหลังติดตาม 1 ปี โดยวิธีการรักษาในกลุ่มนี้อาจเลือกการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์หรือการรับประทานยา cinacalcet ซึ่งขึ้นอยู่กับความคิดเห็นและความชำนาญของแต่ละสถาบันและสภาวะของผู้ป่วยแต่ละรายเป็นหลัก

เอกสารอ้างอิง

- David DS, Sakai S, Brennan BL, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. *N Engl J Med* 1973; 289(8): 398–401.
- Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(2): 436–42.
- Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983; 52(205): 67–78.
- Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers BK, Vanrenterghem Y. Measuring total blood calcium displays a low sensitivity for the diagnosis of hypercalcemia in incident renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11): 2085–92.
- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1281–7.
- Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant* 2014; 28(2): 161–5.
- Ramezani M, Einollahi B, Asl MA, Nafar M, Pourfarziani V, Moradi M, et al. Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39(4): 1033–5.
- National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): S1–201.
- Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, Kantachuesiri S, Sumethkul V, Stithantrakul W, et al. Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(2): 323–31.
- Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 665–72.
- Torregrosa JV, Bergua C, Martinez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc* 2009; 41(6): 2396–8.
- Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study. *Clin Transplant* 2012; 26(3): 393–402.
- Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(4): 363–71.
- Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Fodinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(11): 2515–21.
- Celtik A, Sen S, Yilmaz M, Demirci MS, Asci G, Tamer AF, et al. The effect of hypercalcemia on allograft calcification after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(11): 1919–25.
- Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluogullari C, Akcay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006; 38(2): 480–2.
- Schwarz A, Mengel M, Gwinner W, Radermacher J, Hiss M, Kreipe H, et al. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 2005; 67(1): 341–8.
- Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 685–90.
- Akcay A, Kanbay M, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Relationship of posttransplantation erythrocytosis to hypercalcemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37(7): 3103–5.
- Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(10): 2653–63.
- Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gomez-Vaquero C, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(8): 2487–94.
- Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27(3): 191–6.
- Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(8): 2362–5.
- Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012; 94(10): 1041–8.
- Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014; 14(11): 2545–55.
- Seager CM, Srinivas TR, Flechner SM. Development of nephrolithiasis in a renal transplant patient during treatment with Cinacalcet. *Ann Transplant* 2013; 18: 31–5.
- Serra AL, Braun SC, Starke A, Savoca R, Hersberger M, Russmann S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cinacalcet in patients with hyperparathyroidism after renal transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(4): 803–10.
- Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Horl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86(7): 919–24.
- Falck P, Vethe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reubsæet JL, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(3): 1048–53.

Hypercalcemia after renal transplantation

Prateep Charoentanyarak, Sirirat Anutrakulchai

Division of Nephrology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Hypercalcemia has been reported up to two thirds of renal transplantation recipients within the early period and resolved within 6–12 months after transplantation. However, around 5–15% of recipients still have hypercalcemia after 1 year. Persistence of posttransplanted hyperparathyroidism is considered as the causal factor. Duration of dialysis and severity of hyperparathyroidism at time of transplantation have been identified as risk factors for persistent hyperparathyroidism after transplantation. Increased bone resorption and tubular reabsorption of calcium due to an action of parathyroid hormone appear to be the main mechanisms involved in hypercalcemia. Hypercalcemia may have deleterious effects on renal graft resulting in tubulointerstitial calcification and occurrence of chronic allograft nephropathy. Additionally, hypercalcemia with posttransplanted hyperparathyroidism associates with continuing bone loss and vascular calcification. Asymptomatic patients with mild hypercalcemia should be observed and periodically followed up for serum calcium, phosphorus and parathyroid hormone for 1 year after transplantation because some patients may have spontaneous remission. In the other hand, patients with symptoms or tertiary hyperparathyroidism should receive parathyroidectomy. Nowadays, management of recipients who still have persistent hypercalcemia after 1 year is unclear. Choice of treatment is either parathyroidectomy or cinacalcet usage which depends on concept and experience of each institute and individual patient status.

Keywords: hypercalcemia, hyperparathyroidism, renal transplantation

ผลกระทบทางคลินิกของความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและพลาสมาในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

นิชา อารังสัจย์, พงศธร คชเสนี
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทคัดย่อ

โซเดียมเป็นอิเล็กโทรไลต์ที่มีความสำคัญ โดยเป็นส่วนประกอบหลักของออสโมลาริตี การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาจะส่งผลถึงการเปลี่ยนแปลงออสโมลาริตี ซึ่งสัมพันธ์กับการควบคุมปริมาณน้ำในพลาสมา การกำหนดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดมีความสำคัญมาก เพราะจะส่งผลถึงการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายผู้ป่วยหลังการฟอกเลือด ซึ่งมีผลต่อความดันเลือด และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย การใช้ยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมต่ำ อาจช่วยลดน้ำหนักระหว่างวันฟอกเลือด ลดความดันเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันเลือดสูงที่ดื้อต่อยาและมีภาวะบวม น้ำ แต่ก็มีควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด ส่วนการใช้ยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมสูงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือดจะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดหลังการฟอกเลือด ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวระหว่างวันฟอกเลือดที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจส่งผลทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานหนัก และมีขนาดโตขึ้น (left ventricular hypertrophy) แต่อย่างไรก็ตามการกำหนดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคน ในขณะที่การกำหนดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมาก (น้อยกว่า 125 mEq/ลิตร) ยังถือว่ามีความสำคัญ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโซเดียมที่ไวเกิน 10-12 mEq/ลิตร ใน 24 ชั่วโมง มีโอกาสเกิดภาวะ osmotic disequilibrium syndrome (ODS) ได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์การเกิด ODS พบได้น้อยมาก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีภาวะยูเรียในเลือดในระดับที่สูง เมื่อมีการฟอกเลือดจะทำให้ระดับยูเรียลดลงได้อย่างรวดเร็ว มีโอกาสที่จะเกิด disequilibrium syndrome ซึ่งมีพยาธิกำเนิดตรงกันข้ามกับการเกิด ODS ทำให้เมื่อฟอกเลือดสิ้นสุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก

คำสำคัญ: ความแตกต่างระหว่างโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและพลาสมา, น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันฟอกเลือด, ความดันเลือดสูง, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. พงศธร คชเสนี หน่วยโรคไต โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ กทม.
Email: p_gojaseni@yahoo.com

บทนำ

ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มสูงขึ้น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ได้รับความนิยมสูงสุดในประเทศไทย จากข้อมูลการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557 พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอยู่ประมาณ 49,719 ราย หรือคิดเป็น 763.7 รายต่อล้านประชากร และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นในทุกๆ ปี แต่ทั้งนี้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังพบมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ซึ่งสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ ความดันเลือดสูง ภาวะน้ำเกินระหว่างวันฟอกเลือด ภาวะสมดุลของเกลือแร่ผิดปกติ เป็นที่เข้าใจได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้ จะไม่สามารถ

ทำหน้าที่ควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย และความเข้มข้นของเกลือแร่ในเลือดได้อย่างเหมาะสม การควบคุมส่วนใหญ่มาจากการฟอกเลือด ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดส่วนใหญ่จะมีภาวะความดันเลือดสูงที่ควบคุมได้ยาก ต้องได้รับยาลดความดันหลายตัว ซึ่งสาเหตุอาจเนื่องมาจากปัจจัยทางตัวผู้ป่วยเอง เช่น การไม่ควบคุมการดื่มน้ำ การบริโภคเกลือ และอาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การกำหนดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) คือถ้าใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมมากกว่าระดับโซเดียมในพลาสมาจะทำให้ความเข้มข้นของโซเดียมหลังฟอกเลือดมีระดับเพิ่มขึ้น (positive sodium gradient) จะส่งผลให้มีการกระตุ้นการดื่มน้ำ ทำให้มีน้ำหนักตัวและความดันเพิ่มขึ้นในระหว่างวันฟอกเลือดได้

สรีรวิทยาของโซเดียมและน้ำในร่างกายของผู้ป่วย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การแลกเปลี่ยนโซเดียม และน้ำระหว่างน้ำยาฟอกเลือดกับพลาสมาผ่านผนังกรอง รวมถึงระหว่างนอกเซลล์ และในเซลล์ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ อาศัยหลักการพื้นฐานที่สำคัญ คือ

- 1) ออสโมลาริตีของพลาสมา เกิดจากโซเดียม และสารละลายที่จับโซเดียมเท่านั้น
- 2) ค่าออสโมลาริตี ของในเซลล์ และนอกเซลล์เท่ากันเสมอ
- 3) โซเดียมอยู่นอกเซลล์เป็นหลัก

โดยโซเดียมเป็นส่วนประกอบหลักของออสโมลาริตีที่สำคัญที่สุด การเปลี่ยนแปลงของออสโมลาริตีจึงมีความสัมพันธ์และมีทิศทางเดียวกับการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมา

การรักษาค่าออสโมลาริตีทั้งนอกและในเซลล์ให้คงที่อาศัยการเคลื่อนที่ของน้ำเป็นหลัก และการเคลื่อนที่ของประจุเป็นรอง เพราะประจุถูกกำหนดให้เคลื่อนที่ตามสมดุลของประจุ (electroneutral) และต้องอาศัยกระบวนการ active transport ที่เยื่อหุ้มเซลล์ ส่วนน้ำสามารถเคลื่อนที่ได้โดยอิสระ ทั้งน้ำและเกลือแร่จะมีการเคลื่อนย้ายถ่ายเทโดยอาศัยความแตกต่างของออสโมลาริตี ความแตกต่างของประจุไฟฟ้าสุทธิ และความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่าง 2 ผัง ความเข้มข้นของโซเดียมจะเป็นตัวควบคุม osmotic ในเลือด ขณะที่ปริมาณโซเดียมในร่างกายจะทำหน้าที่ควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย ถ้าเกิดมีปริมาณโซเดียมในร่างกายที่เกินในภาวะที่ไต ตับ หรือ หัวใจ ทำงานผิดปกติจะทำให้ไม่สามารถกำจัดโซเดียมออกจากร่างกายได้ ทำให้ร่างกายมีภาวะน้ำเกินทั้งในส่วนหลอดเลือด ปอด และท้อง (ascites) การฟอกเลือดเป็นทางเดียวในการกำจัดโซเดียมส่วนเกิน โดยค่า interdialytic weight gain (IDWG) จะบอกถึงน้ำและเกลือที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันฟอกเลือด การที่มี IDWG เพิ่มขึ้น บอกถึงการมีโซเดียมเพิ่มขึ้น อาจเกิดได้จากการไม่ควบคุมน้ำและเกลือของผู้ป่วย ในขณะที่ IDWG ลดลงบอกถึงการควบคุมปริมาณน้ำและเกลือที่ดี หรือบอกว่ามีปัญหาขาดสารอาหาร โดยเฉพาะโปรตีนและการรับประทานอาหารที่มีเกลือต่ำ¹

ในระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การเคลื่อนที่ของโซเดียมที่ผ่านกลไกการแพร่ (diffusion) จะขึ้นอยู่กับความแตกต่างของ sodium activity ในพลาสมา และในน้ำยาฟอกเลือด ซึ่งหมายถึงปริมาณของโซเดียมที่แลกเปลี่ยนได้ ซึ่งตามทฤษฎีพบว่าค่า sodium activity ในพลาสมา ควรจะมีค่าต่ำกว่าระดับความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมา [Na^+] เนื่องมาจากปรากฏการณ์ Gibbs-Donnan ที่ทำให้โซเดียมจำนวนหนึ่งไปจับกับประจุลบของโปรตีนที่ไปกองอยู่ที่ผนังของตัวกรอง ทำให้กระบวนการผ่านของโซเดียม อย่างไรก็ตามพบว่าค่าโซเดียมที่แท้จริงในพลาสมาจะมีค่าสูงกว่าที่วัดในเลือดอยู่

เล็กน้อย เนื่องจากในพลาสมาจะมีส่วนประกอบ ของโปรตีนและไขมันอยู่ ทำให้โดยรวมแล้วค่า sodium activity มีค่าใกล้เคียงกับความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมา หรือมีค่า activity coefficient เท่ากับ 1.0²

ความสัมพันธ์ของความแตกต่างระหว่างโซเดียมในน้ำยา ฟอกเลือดและพลาสมากับน้ำหนักตัว ความดันเลือดและ อัตราการเสียชีวิต

น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมสูง (Hypertonic dialysate)

- ข้อดีคือ สามารถป้องกันภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด
- ข้อเสีย คือ เพิ่มความกระหายน้ำ ทำให้น้ำหนักตัวหลังวันฟอกเลือด และความดันเลือดเพิ่มขึ้น

น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมต่ำ (Hypotonic dialysate)

- ข้อดีคือ ไม่ทำให้กระหายน้ำ ลดความดัน และน้ำหนักตัว
- ข้อเสียคือ ทำให้มีความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด เพิ่มการเกิดตะคริว

กรณีน้ำยาฟอกเลือดที่มีโซเดียมต่ำกว่าระดับโซเดียมในเลือด หลังฟอกเลือดจะทำให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่าก่อนฟอกเลือด (negative gradient) จะทำให้ออสโมลาริตีในเลือดลดลง และน้อยกว่าออสโมลาริตีในเซลล์ โดยเฉพาะในช่วงแรกของการฟอกเลือดที่มีการลดลงของยูเรียในเลือดด้วย จะยิ่งทำให้ออสโมลาริตีในเลือดต่ำลง ทำให้น้ำในเลือดเคลื่อนที่กลับเข้าสู่เซลล์ ส่งผลต่อความดันเลือดขณะฟอกเลือด

ถ้าน้ำยาฟอกเลือดมีระดับโซเดียมสูงกว่าในเลือดจะสามารถคงออสโมลาริตีไว้ได้ ทำให้น้ำมีการเคลื่อนที่จากเซลล์ออกมาในกระแสเลือด ทำให้ความดันเลือดคงที่ขณะฟอกเลือด

กล่าวคือ ถ้าใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีระดับโซเดียมสูงกว่าในเลือด (positive gradient) จะทำให้เกิดความแตกต่างเป็นบวก ส่งผลให้ระดับโซเดียมในเลือดหลังฟอกมีระดับที่สูงขึ้น ทำให้เพิ่มการกระหายน้ำ กระตุ้นให้ดื่มน้ำเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกายเปลี่ยนแปลง เกิดภาวะน้ำเกิน หรือความดันเลือดที่สูงขึ้น ทำให้ต้องเพิ่มอัตราการดื่มน้ำออกในวันฟอกเลือด ส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและน้ำหนักตัวระหว่างวันฟอกเลือด ความดันเลือด และความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันต่ำขณะฟอกเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1³⁻⁶

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดและน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างวัน ฟอกเลือดความดันเลือด และการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด

	N		IDWG	BP	Intradialytic Hypotension
Individualized reduction in dialysate sodium in HD Arramreddy R, et al. 2012 ⁶	13	Stepwise weekly reduction of dialyse Na 140 mEq/L by 2–3 mEq until reaching a Na positive gradient (DiaNa–PNa of 2 mEq/L)	Decrease P=0.003	No significant difference	No significant difference
Revisiting the dialyse sodium prescription as a tool for better blood pressure Santos SF, et al. 2008 ⁷	2187	Dialysis with dialyse Na 136 or 137 mEq/L compared to dialysis with dialyse Na more than 140 mEq/L	Decrease P<0.001	No significant difference	Low dialyse Na associated less intradialytic hypotension and lower predialysis pulse pressure
Effect of dialyse sodium concentration on sodium gradient and hemodialysis Jin H, et al. 2004 ⁴	55	Determine sodium gradient and interdialytic hypotension			Frequent IDH P =0.007 Possible positive gradient more than 3 mEq/L increase hospitalized and mortality
Effect of lowering dialyse Na concentration IDWG and BP Munoz Mendoza J, et al. 2011 ⁸	15	Nocturnal dialysis with dialysate Na 140 mEq/L then 136 mEq/L or 134 mEq/L	Decrease P=0.02	Decrease P=0.03	Reduction in prehemodialysis BP and intradialytic hypotension
Association of Facility level decrease in dialysate Na c BP and IDWG Thein H, et al. 2007 ⁹	52	Facility-wide lowering of dialysate Na from 141 to 138 meq/L	No change	Decrease P=0.05	
Optimization of dialysate Na in Na profiling hemodialysis. Kim MJ, et al. 2003 ¹⁰	11	Dialysate Na 138 mEq/L compared with Na profile (dialyse Na 150 to 138 mEq/L and 155 to 130 mEq/L)	Decrease P=0.02	Decrease P=0.04	Less intradialytic hypotension
Dialysate sodium concentration and the association with inter-dialytic weight gain, hospitalization and mortality Hecking M, 2012 ¹¹		Recommend decrease dialysate Na prescription analyzed morbidity and mortality at various level of dialysate Na	Increase in high DNa P=0.04		
Dialysate Na and Na gradient in maintenance HD Munoz Mendoza J, et al. 2011 ³	1084	Analysis Na prescription <140,140,>140 mEq/L	Increase IDWG in DNa>140 P=0.05	No significant difference	No significant difference

จากการศึกษาที่ผ่านมาสามารถสรุปได้ว่า

1) ความสัมพันธ์ระหว่างความแตกต่างของโซเดียมกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันฟอกเลือด (Sodium gradient and IDWG) พบว่าการใช้น้ำยาฟอกไตที่มีโซเดียมต่ำจะลดการมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันฟอกเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การมีระดับโซเดียมเพิ่มขึ้นหลังฟอกเลือดมีความสัมพันธ์โดยตรงกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าถ้ามีระดับโซเดียมในพลาสมาหลังฟอกเพิ่มขึ้น 1 mEq/ลิตร จะสัมพันธ์กับการมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น 70 กรัม (อ้างอิงจาก Munoz Mendoza และคณะ) และพบว่าในกลุ่มที่ไม่มีการเพิ่มระดับโซเดียมเพิ่มขึ้นหลังฟอกเลือดจะมีน้ำหนักตัวน้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับโซเดียมเพิ่มขึ้นหลังฟอกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2) ความสัมพันธ์ระหว่างความแตกต่างของโซเดียมกับความดันเลือดก่อนฟอกเลือด (pre-dialysis blood pressure)

พบว่าการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นโซเดียมต่ำไม่สัมพันธ์กับการลดลงของความดันเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในแง่ของการพบความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด มีอยู่ 1 งานวิจัยที่พบว่า พบได้บ่อยขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอาจสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต แต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่ก็มีอีกหลายงานวิจัย ที่ไม่พบ หรือพบน้อยลง

สรุป คือ ในช่วงหลังการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นโซเดียมสูงเพื่อป้องกันการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด แต่จากการศึกษานี้พบว่า การใช้น้ำยาฟอกเลือดโซเดียมสูงจะส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดหลังการฟอกเลือดจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวระหว่างวันฟอกเลือดที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจส่งผลทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานหนักและมีขนาดโตขึ้น (left ventricular hypertrophy)

การใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีโซเดียมต่ำอาจช่วยในแง่ลดน้ำหนักระหว่างวันฟอกเลือด ลดความดันเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันเลือดสูงที่ต่อเนื่อง มีภาวะบวม น้ำ แต่ก็ควรจะมีระดับโซเดียมในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันต่ำขณะฟอกเลือด แต่หลักฐานทางด้านช่วยลดการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตยังไม่ชัดเจน

ความชุกและโอกาสในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นปัญหาความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบได้บ่อย จากข้อมูลทางสถิติของอเมริกา ในปี ค.ศ. 2015 ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบได้ร้อยละ 4 ถึง 35 ของผู้ป่วยที่มานอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุต่าง ๆ และพบมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังจะพบความผิดปกติของโซเดียมในเลือดต่ำได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไปถึง 2 เท่า และพบความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น จากการเก็บข้อมูล ของ ZHANG และคณะ ได้ทำการศึกษาและเก็บข้อมูลภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่า มีจำนวนร้อยละ 29.3 ในผู้ป่วย ที่ทำการ ศึกษา 1,549 รายที่มีภาวะไตวายชนิดไม่มีปัสสาวะและได้รับการฟอกเลือด¹²

สาเหตุการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

โซเดียมเป็นไอออนที่มีประจุบวกอยู่นอกเซลล์จะเป็นตัวควบคุมความเข้มข้นนอกเซลล์ (extracellular tonicity) ในคนที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ ไตจะสามารถดูดน้ำกลับและขับน้ำออกเพื่อคงความเข้มข้นของออสโมลาริตีให้อยู่ในภาวะสมดุล โดยจะอาศัยศูนย์ควบคุมการกระหายน้ำ และการหลั่ง ADH เมื่อมีการดื่มน้ำเกินจะทำให้ให้น้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น เกิดความเข้มข้นของออสโมลาริตีนอกเซลล์ลดลง ซึ่งส่งผลให้มีการยับยั้งศูนย์กระหายน้ำ และการหลั่ง ADH ทำให้เกิดการขับน้ำทางไตเพิ่มขึ้นและปัสสาวะเจือจาง เพราะฉะนั้นไตจึงเป็นอวัยวะที่ควบคุมระดับน้ำนอกเซลล์ให้อยู่ในภาวะสมดุล¹³

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเริ่มมีการทำงานของไตผิดปกติจะมีการปรับตัวและอวัยวะอื่นทำงานทดแทนเพื่อคงสมดุลของน้ำจึงมีระดับโซเดียมในเลือดที่ปกติ จนเมื่อไตมีการสูญเสียการทำงานที่มากขึ้น มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 10 มก./ดล. หรือเมื่อต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตจะไม่สามารถขับน้ำที่เกินหรือไม่สามารถในการการปัสสาวะให้เจือจางจึงเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดคือ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักระหว่างวันฟอก ผู้ป่วยที่มีการฟอกเลือดไม่เพียงพอโดยอาจเกิดจากมีภาวะแทรกซ้อนขณะฟอก ระยะเวลาที่เกินจำนวนครั้งในการฟอกไม่เหมาะสม หรือผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการ¹²

ผลกระทบของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่าถ้ามีระดับโซเดียมในเลือดต่ำจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง จากข้อมูลของ DOPPS I และ III โดย Rhee CM และคณะ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 46,194 ราย ดูถึงความสัมพันธ์ของระดับโซเดียมในเลือดก่อนรับการฟอกเลือดกับอัตราการเสียชีวิต ในช่วงมกราคม 2007 ถึง ธันวาคม 2011 ที่ศูนย์ฟอกเลือด มหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย พบว่า ระดับโซเดียมในเลือดก่อนฟอกเลือดถ้ามีระดับต่ำกว่า 138 mEq/ลิตร จะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง ในขณะที่ระดับโซเดียมในเลือดก่อนฟอกที่มากกว่าหรือเท่ากับ 140 mEq/ลิตร จะมีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำว่าอย่างมีความสำคัญทางสถิติ และพบความสัมพันธ์เป็นแบบ U-shape ระหว่างระดับโซเดียมที่ต่ำกว่า 138 mEq/ลิตร และมากกว่าหรือเท่ากับ 144 mEq/ลิตร กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง โดยพบว่าการมีระดับโซเดียมที่ต่ำลงทุก 3 mEq/ลิตร สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 14⁵

สาเหตุที่ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตพบว่าระดับโซเดียมเป็นตัวบ่งบอก ถึงระดับน้ำในร่างกายที่มากเกินไป ซึ่งจะสัมพันธ์กับภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะมีควมบกพร่องทางโภชนาการเช่น ซาโตโปรตีน การรับประทานอาหารที่มีความเข้มข้นต่ำ (low solute) การบริโภคน้ำที่มาก ความไม่สม่ำเสมอในการมาพบแพทย์ ตลอดจนผู้ป่วยกลุ่มนี้ เมื่อได้รับการฟอกเลือดก็จะมีโอกาสสูงที่จะเกิดความแตกต่างของระดับโซเดียมก่อนและหลังฟอกที่มาก ก็จะเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ การศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และอัตราการเสียชีวิตได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สรุปการศึกษาที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ และ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹²

Author	Study design	Mean serum Na	n	Outcome
Waikar et al	Prospective study in Pts HD	133.6	454	All cause mortality in each 4 mmol/L increment serum Na was 0.87 times that among controls
Hecking et al	Prospective study in pts HD	135.0 ± 1.6	3097	All cause mortality in hyponatremia was 1.76 times among control
Nigwekar et al	Prospective study in Pts HD	N/A	775	1 year mortality in hyponatremia puts was 1.59 times among control
McCausland et al	Retrospective study in Pts HD	136.1 ± 3.2	1634	28% and 14% reduction in all cause mortality in each 4 mmol/L increment serum Na in higher (>140) versus lower (<140 mmol/L) dialyse Na

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบบเฉียบพลันทำให้เกิดภาวะสมองบวม ซึ่งอาจทำให้สมองได้รับความเสียหายแบบถาวรได้ อาการของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่เกิดขึ้น และระดับของโซเดียมในเลือด กล่าวคือ ถ้าระยะเวลาเกิดขึ้นเร็ว และระดับต่ำมาก ส่วนใหญ่มีความรุนแรงที่มาก อาการที่พบได้ คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ไปจนถึงชัก หมดสติ และมีระบบหายใจล้มเหลว ซึ่งเป็นผลมาจากการบวมของเซลล์ประสาทและสมอง อันเนื่องมาจากการลดลงของ extracellular fluid osmolarity จะทำให้มีการเคลื่อนที่ของน้ำจากนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ โดยมีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า เมื่อเกิดมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ เซลล์จะมีการปรับตัว โดยการขับสารออกจากเซลล์ โดยสารที่ขับออกจะประกอบไปด้วยส่วนที่เป็นเกลือแร่ และส่วนที่เป็น organic osmolytes เช่น phosphocreatinine, myoinositol, amono acid โดยการปรับตัวจะเกิดขึ้นหลังจากมีโซเดียมในเลือดต่ำ และเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง แต่การขับน้ำออกจากเซลล์จะค่อยๆ เกิดโดยใช้เวลาเป็นวัน (time dependent process) เพราะฉะนั้น ถ้ามีการลดลงของโซเดียมที่มาก และลดลงอย่างรวดเร็ว จะทำให้เกิดสมองบวม และเกิดอาการเพราะการปรับตัวของเซลล์ไม่ได้ช้า¹⁴

ในขณะเดียวกัน ถ้าภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบบช้าๆ ค่อยเป็นค่อยไป เซลล์สมองจะปรับตัว โดยการขับสารเกลือแร่และสารละลายภายในเซลล์ (electrolytes and organic solute) เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำไหลเข้าสู่เซลล์ ลดภาวะสมองบวม การปรับตัวนี้จะทำให้ภาวะโซเดียมต่ำแบบค่อยเป็นค่อยไป ไม่เกิดอาการ โดยให้คำจำกัดของคำว่า โซเดียมต่ำแบบค่อยเป็นค่อยไป คือ ภาวะโซเดียมต่ำที่เกิดขึ้นโดยใช้เวลานานมากกว่า 48 ชั่วโมง

การแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นมานานมากกว่า 48 ชั่วโมง ถ้ามีการแก้ไขอย่างรวดเร็วอาจทำให้เกิด osmotic demyelination syndrome (ODS) คือ เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการสูญเสียของเซลล์สมองที่มีการปรับตัวต่อภาวะโซเดียมต่ำ โดยภาวะ ODS จะพบได้บ่อยบริเวณสมองส่วนก้านสมอง (pons) มีความรุนแรง ทำให้เสียชีวิต หรือมีอาการทางระบบประสาท เช่น สั่น

มีการตอบสนองของรีเฟล็กซ์ไวกิน มีภาวะกลืนลำบาก พูดไม่ชัด (pseudobulbar palsy) และอ่อนแรงทั้งตัว (spastic quadripareisis)¹⁵

ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ODS คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากกว่า 105 mEq/ลิตร มีความผิดปกติของเกลือแร่อื่นร่วมด้วย เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการ ภาวะดื่มสุราเรื้อรัง มีโรคตับอย่างรุนแรง หรือ เป็นผู้ป่วยไฟไหม้ ทั้งนี้ขึ้นกับระดับของการเปลี่ยนแปลงโซเดียมหลังการรักษาด้วย คือ ถ้าโซเดียมเพิ่มมากขึ้นเกิน 10–12 mEq/ลิตร ใน 24 ชั่วโมง หรือเพิ่มมากขึ้นเกิน 18 mEq/ลิตรใน 48 ชั่วโมง¹⁶

การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

หลักการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด คือการจำกัด ป้องกันภาวะน้ำเกินระหว่างวันฟอก การกำหนดการฟอกเลือด ทั้งอัตราการดิงน้ำ การกำหนดความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยา ฟอกเลือดอย่างเหมาะสม โดยที่สำคัญ จะต้องคำนึงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมหลังการฟอกเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ ODS โดยโซเดียมไม่ควรเพิ่มเกิน 10 mEq/ลิตร ใน 24 ชั่วโมงแรก และ ไม่เกิน 8 mEq/ลิตร ใน 24 ชั่วโมง ต่อมา

ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำอย่างรุนแรง (< 125 mEq/ลิตร) และมีภาวะการทำงานของไตล้มเหลว ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีความซับซ้อน ในการรักษา เพราะจะมีความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมหลังการรักษาที่ค่อนข้างเร็ว

ในผู้ป่วยที่มีภาวะของเสียคั่ง โดยที่ระดับโซเดียมอยู่ในระดับปกติ การเปลี่ยนแปลง ความเข้มข้นของ extracellular urea ที่รวดเร็ว จะทำให้เกิดภาวะสมองบวม หรือภาวะ disequilibrium syndrome ภาวะนี้เกิดจากการฟอกเลือดแล้วมีการกำจัดยูเรีย จากเลือดเร็วกว่าความสามารถของยูเรียจะเคลื่อนย้ายออกจากเซลล์สมองทำให้เกิดความต่างของ osmotic disequilibrium ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของน้ำเข้าสู่เซลล์สมอง ซึ่งภาวะนี้ จะตรงกันข้ามกับภาวะ ODS เพราะฉะนั้น

จึงเป็นไปได้ว่า ยูเรียจะสามารถป้องกันภาวะเซลล์เหี่ยวจากการขาดน้ำ (myelinosis) เนื่องจากยูเรียจะทำให้มีการเร่งการเคลื่อนที่ของ organic osmolyte ที่เร็วขึ้น (re-accumulation) โดยเฉพาะ myoinositol¹⁷

ได้มีการศึกษาถึงผลของการเปลี่ยนแปลงระดับโซเดียมที่ไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือด โดย Dhrolia MF เป็นการศึกษาชนิด case study series study and samples¹⁷ ในผู้ป่วยไตวาย 52 รายที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ < 125 mEq/ลิตร ก่อนได้รับการฟอกเลือด และหลังการฟอกเลือดมีระดับโซเดียมเพิ่มขึ้นมากกว่า 12 mEq/ลิตร โดยได้เจาะวัดระดับโซเดียมภายใน 24 ชั่วโมงหลังการฟอกเลือด โดยการฟอกเลือดเป็นไปตามข้อบ่งชี้ เช่น ภาวะเลือดเป็นกรด กลีโธเรียดปกติ น้ำเกิน โดยทุกรายได้ใช้น้ำยาฟอกเลือดที่เป็นสารละลาย bicarbonate มีความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดเท่ากับ 140 mEq/ลิตร และใช้ระยะเวลาในการฟอกเลือดตามดุลยพินิจของแพทย์โรคไต พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฟอกเลือด และมีภาวะโซเดียมต่ำทั้งหมด 83 ราย พบว่ามี 52 ราย ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา ไม่พบภาวะ ODS จากการที่มีการแก้ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เร็วเกิน ดังที่เรทราบดีว่า ภาวะ ODS จะเกิดในผู้ป่วยที่มีการแก้ภาวะโซเดียมที่เร็วเกิน 10–12 mEq/ลิตร ใน 24 ชั่วโมง แต่กลับไม่พบอาการแสดงของ ODS ในผู้ป่วยที่มีภาวะของเสียค้าง อย่างไรก็ตามเนื่องจากการวิจัยนี้ไม่ได้ประเมินในส่วนของการตรวจทางรังสีที่สมองเลยไม่สามารถบอกได้ว่า ไม่เกิดภาวะ ODS ขึ้นอย่างแน่นอน

ในความเป็นจริง ODS สามารถเกิดขึ้นได้ หลังการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมาก โดยเฉพาะมีค่าน้อยกว่า 110 mEq/ลิตร¹⁸ ดังนั้นการที่จะป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ ODS หลังการฟอกเลือด อาจต้องคำนึงถึงวิธีการที่จะไม่ทำให้ระดับโซเดียมขึ้นเร็วกว่าอัตราที่กำหนด โดยมีหลายปัจจัย เช่น โหมดของการฟอกเลือด ระดับโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือด อัตราการดิงเลือดเข้าสู่เครื่องฟอกเลือด และระยะเวลาในการฟอกเลือด¹⁹

การฟอกเลือดแบบปกติระยะเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง (conventional hemodialysis) ซึ่งสิ่งที่จะต้องคำนึงถึงถ้าจะเลือกการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ กรณีที่มีระดับโซเดียม น้อยกว่า 110 mEq/ลิตร ได้แก่

1) พิจารณาปรับความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยา dialysate ซึ่งวิธีนี้มีข้อจำกัด เพราะความเข้มข้นของโซเดียมในน้ำยาที่ใช้อยู่ปัจจุบัน มีระดับต่ำสุดคือ 130 mEq/ลิตร ทำให้ไม่สามารถตั้งค่าที่ต่ำกว่านี้ได้

2) การลดอัตราการดิงเลือดออกจากตัว (lowering blood flow rate)

3) ระยะเวลาของการฟอกเลือด

ได้มีการตีพิมพ์ case report ถึงวิธีการปรับ dialysis prescription ในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมาก²⁰ โดย Wendland EM และ Kaplan AA มีปัญหาไตวายแบบเฉียบพลัน ต้องทำการรักษาโดยการฟอกเลือด เนื่องจากมีข้อบ่งชี้คือ ภาวะน้ำเกิน และภาวะยูเรีย โดยมีความเข้มข้นของโซเดียมในเลือด 113 mEq/ลิตร ใช้ ความเข้มข้นของน้ำยาฟอกเลือด 130 mEq/ลิตร และมีการจำกัดความเร็วของเลือดก่อนเข้าตัวกรองอยู่ที่ 50 มล./นาที สามารถจำกัดการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือด ได้ 2 mEq/ลิตร/ชั่วโมง หลังการฟอกเลือด ครั้งที่ 1 ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 113 เป็น 119 mEq/ลิตร หลัง

การฟอกเลือดครั้งที่ 2 ระดับ โซเดียมเพิ่มขึ้นมา 4 mEq/ลิตร เมื่อทำครบ 2 ครั้ง ระดับ โซเดียม เท่ากับ 123 mEq/ลิตร หลังจากนั้นก็ได้ทำการฟอกเลือดตามปกติ เพราะคิดว่าระดับโซเดียมในเลือดใกล้เคียงกับระดับโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือด

กล่าวโดยสรุป ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อย และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะถ้ามีระดับโซเดียมก่อนฟอกเลือดน้อยกว่า 138 mEq/ลิตร ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้จากมีภาวะน้ำเกินระหว่างวันฟอก ร่วมกับการดิงน้ำออกในการฟอกเลือดอย่างไม่เพียงพอ และสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ

การกำหนดปริมาณโซเดียมในน้ำยาฟอกไต ควรขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคล การใช้ยาฟอกเลือดที่มีโซเดียมต่ำอาจมีประโยชน์ช่วยลดน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นระหว่างวันฟอก แต่ก็เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อน ขณะฟอกเลือด เช่น ความดันเลือดต่ำ

การกำหนดโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดกรณีผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำมาก เช่น น้อยกว่า 120 mEq/ลิตร มีโอกาสเกิดอาการ ODS หลังฟอกได้ แต่ในความเป็นจริงพบได้น้อย เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการลดของยูเรีย ซึ่งจะเป็นกระบวนการหลักที่ไม่ทำให้เกิดภาวะ ODS

การคำนึงถึงขั้นตอนและระยะเวลาในการฟอกเลือดเป็นสิ่งสำคัญในการฟอกเลือดในกรณีที่ปัญหาโซเดียมในเลือดต่ำมาก ปัจจุบันปริมาณโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดจะมีระดับโซเดียมอยู่ที่ 130 mEq/ลิตร เพราะฉะนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับโซเดียมในเลือดก่อนฟอกที่ต่ำมาก อาจต้องพิจารณา ลด BFR ร่วมกับการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีโซเดียมต่ำ เพื่อช่วยป้องกันในการเกิดภาวะ ODS

เอกสารอ้างอิง

1. Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4): 1613–8.
2. Di Filippo S, Corti M, Andrucci S, Manzoni C, Locatelli F. Determining the adequacy of sodium balance in hemodialysis using a kinetic model. *Blood Purif* 1996; 14(6): 431–6.
3. Munoz Mendoza J, Sun S, Chertow GM, Moran J, Doss S, Schiller B. Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1281–7.
4. Jin H, Lee SY, Lee SN, Song JH, Kim MJ, Lee SW. Effect of dialysate sodium concentration on sodium gradient and hemodialysis parameters. *Electrolyte Blood Press* 2014; 12(2): 66–73.
5. Rhee CM, Ravel VA, Ayus JC, Sim JJ, Streja E, Mehrotra R, et al. Pre-dialysis serum sodium and mortality in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(6): 992–1001.
6. Arramreddy R, Sun SJ, Munoz Mendoza J, Chertow GM, Schiller B. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int* 2012; 16(4): 473–80.
7. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 522–30.

8. Munoz Mendoza J, Bayes LY, Sun S, Doss S, Schiller B. Effect of lowering dialysate sodium concentration on interdialytic weight gain and blood pressure in patients undergoing thrice-weekly in-center nocturnal hemodialysis: a quality improvement study. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(6): 956–63.
9. Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2630–9.
10. Kim MJ, Song J, Kim G, Lim H, Lee S. Optimization of dialysate sodium in sodium profiling haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8 Suppl: S16–22.
11. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Inaba M, Rayner H, et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(1): 92–100.
12. Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2017; 21(1): 3–10.
13. Kovesdy CP. Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 891–8.
14. Lang F, Busch GL, Ritter M, Volkl H, Waldegger S, Gulbins E, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 1998; 78(1): 247–306.
15. Endo Y, Oda M, Hara M. Central pontine myelinolysis. A study of 37 cases in 1,000 consecutive autopsies. *Acta Neuropathol* 1981; 53(2): 145–53.
16. Adroque HJ, Madias NE. Diagnosis and treatment of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(5): 681–4.
17. Dhrolia MF, Akhtar SF, Ahmed E, Naqvi A, Rizvi A. Azotemia protects the brain from osmotic demyelination on rapid correction of hyponatremia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(3): 558–66.
18. Huang WY, Weng WC, Peng TI, Ro LS, Yang CW, Chen KH. Central pontine and extrapontine myelinolysis after rapid correction of hyponatremia by hemodialysis in a uremic patient. *Ren Fail* 2007; 29(5): 635–8.
19. Fulker D, Sayed Z, Simmons A, Barber T. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Hemodialysis Plastic Cannula. *Artif Organs* 2017; 41(11): 1035–42.
20. Wendland EM, Kaplan AA. A proposed approach to the dialysis prescription in severely hyponatremic patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2012; 25(1): 82–5.

Clinical impact of sodium gradient between dialysate and plasma in end stage renal disease patients treated by hemodialysis

Nicha Thamrongsat, Pongsathorn Gojaseni

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital

Abstract

Sodium is an essential electrolyte in human body. The relationship between plasma sodium concentration and plasma osmolarity is thought to reflect the important of sodium balance in osmoregulation. Intradialytic sodium gradient, that is, the difference between dialysate and plasma sodium concentration is a factor to determine fluid shifts during hemodialysis (HD). Sodium gradient is associated with significant and clinically meaningful differences in interdialytic weight gain (IDWG) in patients on HD. Higher dialysate sodium prescription have been adopted to decrease hemodynamic instability in patients undergoing HD. Clinical studies have been shown that higher positive sodium gradient attributable to increase excessive fluid intake and contribute to hypertension, left ventricular hypertrophy and cardiovascular events. On the contrary, negative sodium gradient is associated with decreased blood pressure, body weight and higher incidence of intradialytic hypotension. Hyponatremia is a common condition encountered in clinical practice. Low plasma sodium level is associated with increase mortality in various populations including chronic kidney disease patients. In chronic hyponatremia patients, brain is vulnerable to injury if plasma sodium is too rapidly corrected. The neurologic manifestations associated with overly rapid correction have been called the osmotic demyelination syndrome (ODS). However, there have been observed that when hyponatremia is rapidly corrected in azotemic patients by HD, patients do not necessarily develop ODS. The possible explanation is the fall in the blood urea level during HD, that is associated with dialysis disequilibrium syndrome, can prevents brain dehydration and ODS.

Keywords: sodium gradient, interdialytic weight gain, hypertension, hyponatremia

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มบำบัดทดแทนไต ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

ณัฏฐา ล้าเลิศกุล, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันยังสูงแม้จะมีวิทยาการทางการแพทย์และการช่วยเหลือผู้ป่วยในภาวะวิกฤตที่รุดหน้า การฟอกเลือดเป็นวิธีการรักษาเพื่อบำบัดทดแทนไต ซึ่งเดิมมีข้อบ่งชี้เพื่อแก้ไขภาวะเกลือแร่ผิดปกติ เลือดเป็นกรด ภาวะน้ำท่วมปอด ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา หรือภาวะยูรีเมีย เป็นต้น การศึกษาเชิงสังเกตเดิมพบว่าการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วอาจเพิ่มอัตราการอยู่รอดและให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้แตกต่างกันในแง่ของเกณฑ์ของการเริ่มบำบัดทดแทนไต สาเหตุและระยะของไตวายเฉียบพลัน โรคประจำตัวเดิม และรูปแบบการบำบัดทดแทนไตเร็ว ๆ นี้ มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ แต่ให้ผลขัดแย้งกัน การทบทวนวรรณกรรมนี้จึงมุ่งหวังเพื่ออภิปรายข้อดีข้อเสียของระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไตด้วยหลักฐานที่มีในปัจจุบัน

คำสำคัญ: ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การบำบัดทดแทนไต, ระยะเวลา

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร Email: dnattachai@yahoo.com

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่ไตทำงานลดลงทำให้มีการคั่งของของเสียภายในร่างกายทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ความผิดปกติของสารน้ำและโซเดียม ภาวะกรดต่างและเกลือแร่ผิดปกติ และสัมพันธ์กับภาวะอักเสบที่เพิ่มขึ้น ลดการผลิตฮอร์โมน เช่น อีริโธรพอยอิติน (erythropoietin) และพบว่าส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ เช่น สมอง ปอด หัวใจ และตับ เป็นต้น พบอุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่รับไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤตสูงถึงร้อยละ 60 พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 21 ถึง 70^{1,2} โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัวเดิม เช่น ภาวะไตวายเรื้อรัง และสูงขึ้นตามระยะของไตวายเฉียบพลันที่มากขึ้น และเมื่อได้รับการบำบัดทดแทนไต

การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy or RRT) เป็นการรักษาเพื่อช่วยบำบัดทดแทนการทำงานของไต ทำได้หลายวิธี เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) การบำบัดทดแทนไตต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างช้า (sustained low-efficiency dialysis หรือ prolonged intermittent renal replacement therapy) และการล้างทางผนังหน้าท้อง (acute peritoneal dialysis) เป็นต้น ระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มบำบัดทดแทนไตในภาวะไตวายเฉียบพลันได้รับความสนใจและเป็นที่โต้แย้งมากกว่า 50 ปี จนปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน ในปี พ.ศ. 2559 ได้มีการตีพิมพ์การศึกษาสุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ 2 การศึกษา คือ The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) trial⁴ และ The Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in

Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury (ELAINE) trial⁵ ซึ่งผลการศึกษาแตกต่างกัน ในบทความนี้ ผู้เขียนได้ทบทวนวรรณกรรมอันเกี่ยวเนื่องกับระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไต และจะได้อภิปรายถึงผลการศึกษาของการศึกษาทั้งสอง การนำไปใช้ รวมถึงแนวคิดในการศึกษาต่อในอนาคต

นิยามของระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไต

ข้อบ่งชี้ในการบำบัดทดแทนไตเดิม (traditional or conventional indications) ประกอบไปด้วย ภาวะน้ำเกิน เลือดเป็นกรด เกลือแร่โพแทสเซียมในเลือดสูงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ภาวะยูรีเมีย ได้แก่ uremic encephalopathy และ uremic pericarditis ระดับยาเป็นพิษหรือได้รับสารพิษที่สามารถฟอกเลือดได้ อย่างไรก็ตามนอกเหนือจากอาการ อาการแสดง และผลเลือดที่เป็นอันตรายต่อชีวิตข้างต้นแล้ว ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่า ควรเริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อใด และใช้เกณฑ์ใด

การให้คำนิยามเพื่อแบ่งระยะเวลาในการฟอกไตเป็น “เร็ว” (early or accelerated) และ “ช้า” (late or delayed) อาจสื่อความหมายได้ไม่ถูกต้องนัก เนื่องจากความหมายของการเริ่มบำบัดทดแทนไตช้า อาจทำให้เข้าใจว่าการฟอกเลือดล่าช้าจนเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือเข้าใจว่าการฟอกเลือดเร็ว คือ รีบด่วนมากจนเกินไป จึงได้มีการเสนอให้ใช้ศัพท์เป็น Preemptive RRT และ Standard RRT คือ ฟอกเลือดเมื่อยังไม่มี และเมื่อมีข้อบ่งชี้ดั้งเดิมของการบำบัดทดแทนไต ตามลำดับ

เนื่องจากระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกำหนดได้ยาก เว้นแต่มีปัจจัยเสี่ยงชัดเจน เช่น การได้รับสารพิษรังสี และ

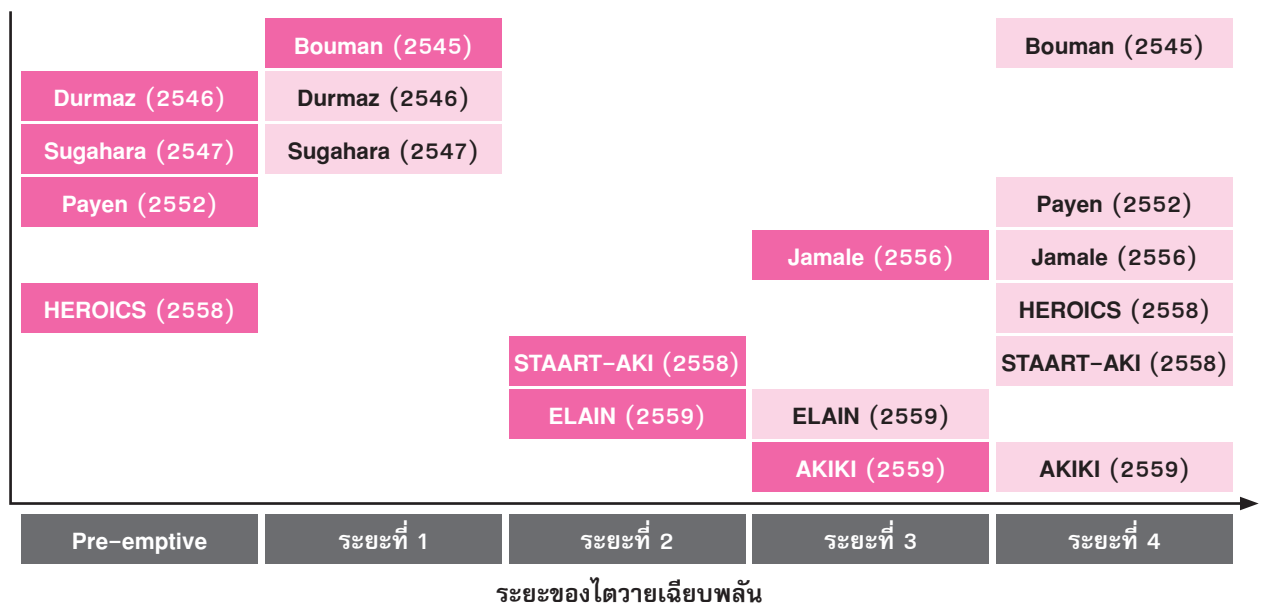
การผ่าตัดหัวใจ เป็นต้น จึงได้มีการกำหนดเกณฑ์ต่าง ๆ เพื่อแบ่งระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตเป็นเร็วและช้า การศึกษาในอดีตใช้ค่าระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen) และค่าครีเอตินิน แบ่งเป็นสูงและต่ำ เพื่อแทนว่าหากมีระดับสูง ผู้ป่วยน่าจะมีภาวะไตวายเฉียบพลันที่รุนแรงมากกว่าและเป็นมานานกว่า ข้อจำกัดคือตัวยูเรียและครีเอตินินเป็นสารที่ไม่เป็นพิษด้วยตัวเอง หากแต่เป็นตัวแทนว่าการทำงานของไตลดลง สารพิษ (uremic toxins) ตัวอื่นน่าจะมีปริมาณสูงและทำให้เกิดอาการ ลำดับต่อมาในระดับร่างกายซึ่งวัดเป็นหน่วยมก./ดล. นั้นแปรตามปัจจัยอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับการทำงานของไต เช่น สภาวะน้ำในร่างกาย (hydration status) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร การสลายและสร้างกล้ามเนื้อ และภาวะโภชนาการ เป็นต้น จากการศึกษาเชิงสังเกต (observational studies) ในอดีตพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียและครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มบำบัดทดแทนไต คือ 72 มก./ดล. และ 4 มก./ดล. ตามลำดับ การศึกษาที่ใช้ค่ายูเรียในเลือดเป็นเกณฑ์แยกในการเริ่มบำบัดทดแทนไตให้ผลแตกต่างกัน จาก Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) study โดย Liu และคณะพบว่า การเริ่มบำบัดทดแทนไตที่ค่ามัธยฐานของ ยูเรีย มากกว่า 76 มก./ดล. เพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่ 60 วันเป็น 1.97 เท่า (95% confidence interval[CI], 1.21-3.20) เมื่อควบคุมด้วยตัวแปรอื่น ๆ การศึกษาต่อมาในผู้ป่วยอุบัติเหตุให้ผลใกล้เคียงกัน⁷ ผลการวิเคราะห์จากการศึกษาไปข้างหน้าหลายสถาบันขนาดใหญ่ The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST) cohort ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยูเรียในเลือด ขณะเริ่มบำบัดทดแทนไตและอัตราการเสียชีวิต และจากการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดย Bouman และคณะพบว่ากลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว (early RRT) และตามข้อบ่งชี้ (standard RRT) มีระดับยูเรียในเลือดเฉลี่ยที่ 47 และ 104 มก./ดล.⁸ และจากการศึกษา Jamale

และคณะกลุ่ม early และกลุ่ม standard RRT มีระดับยูเรียในเลือดเฉลี่ย 71 และ 101 มก./ดล. ตามลำดับ⁹ ไม่พบว่าอัตราการเสียชีวิตแตกต่างกัน แสดงให้เห็นว่าค่ายูเรียในเลือดไม่ใช่ตัวชี้วัดที่ดีในการขึ้นำการเริ่มบำบัดทดแทนไต

ต่อมาได้มีการนำระยะเวลาตั้งแต่รับผู้ป่วยไว้ที่หอผู้ป่วยวิกฤตจนเริ่มบำบัดทดแทนไต (Timing from ICU admission to RRT initiation) มาใช้เป็นเกณฑ์ในการเริ่มบำบัดทดแทนไต ซึ่งย่อมมีความผันแปรจากนโยบายการรับผู้ป่วยไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤตที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล เมื่ออ้างอิงจากการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดในภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับปริมาณการบำบัดทดแทนไตที่เหมาะสม ได้แก่ The Acute Renal Failure Trial Network Study (ATN)⁹ และ The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy (RENAL) Trial¹⁰ มีค่ามัธยฐานของเริ่มบำบัดทดแทนไตหลังจากที่รับไว้ในหอผู้ป่วยวิกฤตอยู่ที่ 6.7 และ 2.1 วัน ตามลำดับ แต่เมื่อมาเทียบเป็นระยะเวลาหลังจากวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันจนเริ่มบำบัดทดแทนไตพบว่าไม่แตกต่างกัน

การศึกษาในระยะหลัง จึงปรับใช้เกณฑ์การวินิจฉัยและระยะของไตวายเฉียบพลัน ตาม Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ. 2555¹¹ ซึ่งพัฒนามาจากเกณฑ์ของ Risk, Injury, Failure, Loss, ESRD (RIFLE) และ Acute Kidney Injury Network (AKIN) ได้แบ่งระยะของไตวายเฉียบพลันเป็น 1 2 และ 3 ตามความรุนแรงของโรค และเริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อเข้าได้กับระยะนั้นด้วยค่าครีเอตินินในเลือด หรือปริมาณปัสสาวะที่ลดลงในระยะเวลาที่กำหนด

รูปที่ 1 แสดงให้เห็นว่า การศึกษาที่เป็นชนิดสุ่มตัวอย่างไปข้างหน้าเลือกใช้เกณฑ์ที่แตกต่างกันในการแบ่งระยะที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเป็นเร็วหรือช้า ทำให้การแปลผล และรวบรวมผลของแต่ละการศึกษาทำได้ด้วยความระมัดระวัง



รูปที่ 1 นิยามของการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วและช้าตามในแต่ละการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับระยะของไตวายเฉียบพลันเป็นเกณฑ์ (■ แทนกลุ่มเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว, ■ แทนกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนช้า) โดยระบุชื่อการศึกษา และปี.ศ. ที่ตีพิมพ์ไว้ในวงเล็บ นิยาม Pre-emptive คือ เริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อยังไม่มีไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1

ข้อสนับสนุนการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วเพื่อประคับประคองการทำงานของไต (Pre-emptive RRT for renal support)

มีแนวความคิดสนับสนุนการบำบัดทดแทนไตเพื่อ “ประคับประคอง” (renal support) การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหลายอวัยวะล้มเหลวในระยะวิกฤต ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนในการบำบัดทดแทนไต มีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมสมดุลน้ำ เนื่องจากแนวทางการให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยในภาวะวิกฤตในระยะแรก ส่วนใหญ่ให้ปริมาณมากโดยเฉลี่ย 3 ลิตร ในช่วง 48–72 ชั่วโมงทำให้มีภาวะน้ำเกินได้ร้อยละ 10 และสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น¹⁰ บทบาทของการเริ่มบำบัดทดแทนไตยังเพื่อควบคุมสมดุลเกลือแร่ ให้สารอาหารทางหลอดเลือดแก่ผู้ป่วย ปรับปรุงระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยติดเชื้อ (immunomodulation) ด้วยการขจัดสารพิษที่มีขนาดเล็กและขนาดกลาง เช่น เอนโดท็อกซิน (endotoxin) และไซโตไคน์ (cytokines) ด้วยวิธีการพา (convection) ขจัดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลว ลดการเพิ่มของแรงดันในสมองในผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของสมองเฉียบพลัน และเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น หัวใจเต้นผิดปกติหวั่นจากเกลือแร่ผิดปกติ ซึ่งหากเริ่มบำบัดทดแทนไตที่ล่าช้าอาจทำให้มีของเสียคั่งค้าง อธิบายจากระดับยูเรียในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะตกตัวในพลาสมาเป็นโซยานेटทำให้เกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงโปรตีนคาร์บาไมล์ (carbamylation) ของฮีโมโกลบิน แอลบูมิน และโปรตีนอื่นๆ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการของยูเรียได้ การศึกษาเชิงสังเกตในระยะแรก ๆ พบว่าการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ และจากการอภิปรายเชิงอภิमान (meta-analysis) โดย Seabra และคณะรวมการศึกษาสุ่มตัวอย่าง 5 การศึกษาและการศึกษาเชิงสังเกตอีก 18 การศึกษาพบแนวโน้มการลดอัตราการเสียชีวิตจากการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว (Relative risk [RR], 0.64; 95% confidence interval [CI], 0.40–1.05)¹² ต่อมา Karvellas และคณะได้รวบรวมเฉพาะการศึกษาที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2528 กำหนดเฉพาะผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตและเลือกการศึกษานี้สุ่มตัวอย่างมา 2 การศึกษาพบว่า การเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (Odds ratio [OR], 0.45; 95% CI, 0.28–0.72) และมีแนวโน้มการลดการฟอกเลือดเมื่อออกจากโรงพยาบาลได้ (OR, 0.62; 95% CI, 0.31–1.13)¹³

ข้อจำกัดของการศึกษาในอดีตอย่างหนึ่ง คือ ไม่ได้นำผลลัพธ์ของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมาเปรียบเทียบ จึงมีการศึกษา The Finland Acute Kidney Injury (FINNAKI) จากประเทศฟินแลนด์ ได้แบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตภายใน 12 ชั่วโมงหลังมีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม (classic-urgent RRT) (n = 90) กลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตภายหลัง 12 ชั่วโมงหลังมีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม (classic-delayed RRT) (n = 44) กลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วโดยยังไม่มีข้อบ่งชี้ (pre-emptive RRT) (n = 105) และกลุ่มที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันโดยไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (n = 2,450) พบว่าในกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตด้วยข้อบ่งชี้ดั้งเดิม มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่ม pre-emptive RRT ที่ 90 วันอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR, 2.05; 95% CI, 1.03–4.09) โดยเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่ม classic RRT กลุ่ม classic-delayed RRT มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่ม

classic-urgent RRT (adjusted OR, 3.85; 95% CI, 1.48–10.22) และเมื่อนำผู้ป่วย pre-emptive RRT มาจับคู่กับกลุ่มที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (non-RRT) โดยใช้อายุคะแนน Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) score และคะแนน propensity score ที่ใกล้เคียงกันทั้งหมด 67 คู่ พบว่ากลุ่ม pre-emptive RRT มีอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันต่ำกว่ากลุ่ม non-RRT อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 26.9 เทียบกับร้อยละ 49.3; $P = 0.01$) ซึ่งการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของกลุ่ม pre-emptive RRT ดีกว่ากลุ่ม non-RRT ที่มีลักษณะใกล้เคียงกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อแย้งคือ มีการรวมผู้ป่วยที่ปฏิเสธการกู้ชีพและปฏิเสธการรักษาในกลุ่ม non-RRT ทำให้ผลลัพธ์แยกว่ากลุ่ม pre-emptive RRT ได้¹⁴ อีกการศึกษาโดย Tian และคณะจากประเทศสิงคโปร์กำหนดแนวทางการเริ่มบำบัดทดแทนไตในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็น 3 หัวข้อใหญ่ ได้แก่ 1) ตามข้อบ่งชี้ดั้งเดิม 2) ไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 โดยไม่มีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม 3) ไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1 หรือ 2 โดยมีปัจจัยร่วม ได้แก่ ติดเชือรุนแรง (severe sepsis) ไตวายเฉียบพลันรวดเร็ว หรือเริ่มบำบัดทดแทนไตตามดุลยพินิจของแพทย์ จากผลการศึกษาระยะเวลา 2 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อมีไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 โดยยังไม่มีข้อบ่งชี้ดั้งเดิมมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลต่ำที่สุด (ร้อยละ 34.2 เทียบกับร้อยละ 66.9 ในกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม และร้อยละ 50 ในกลุ่มที่มีไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1 หรือ 2 โดยมีปัจจัยร่วม ตามลำดับ)¹⁵

ข้อคัดค้านการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว (Unnecessary RRT and potentially more harm)

ในกลุ่มที่ได้รับการสุ่มให้เริ่มบำบัดทดแทนไตตามข้อบ่งชี้ของการศึกษา Standard vs. Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARTRT-AKI) มีโอกาสที่ไตฟื้นตัวได้เองได้ร้อยละ 25¹⁶ เช่นเดียวกับใน The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) study ที่ผู้ป่วยร้อยละ 49 ที่มีไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 ไม่จำเป็นต้องได้รับการทดแทนไต¹⁷ ดังนั้นการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วเกินไประหว่างทำให้ผู้ป่วยบางส่วนได้รับอันตรายจากการใส่สายฟอกเลือดและการบำบัดทดแทนไตภาวะแทรกซ้อนจากการใส่สายฟอกเลือด เช่น มีเลือดออก เส้นเลือดดำติดเชื้อในกระแสเลือด ในระหว่างการฟอกเลือดอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการบำบัดทดแทนไต เช่น ความดันเลือดต่ำ หัวใจเต้นผิดปกติหวั่น และเกลือแร่ผิดปกติ เช่น ฟอสเฟตในเลือดต่ำ ทั้งนี้ความดันเลือดต่ำส่งผลทำให้ไตขาดเลือดนานขึ้น เพิ่มโอกาสที่ต้องฟอกเลือด (dialysis dependence) ในอนาคต และมีโอกาสฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันลดลง แม้ว่าการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องมีแนวโน้มว่าทำให้ความดันเลือดคงที่มากกว่าการฟอกเลือดเป็นครั้งคราว แต่การบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องทำให้การสูญเสียความร้อนจากร่างกายผู้ป่วยซึ่งอุณหภูมิที่ลดลงสัมพันธ์กับการลดลงของภูมิคุ้มกัน และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อในกระแสเลือดเลือดที่สัมผัสตัวกรองมีโอกาสกระตุ้นปฏิกิริยาทางชีวภาพ และสารต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น เฮปาริน กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดและการอักเสบ และอาจทำให้เกิดผลข้างเคียง เช่น เกิดเลือดต่ำ (heparin-induced thrombocytopenia) นอกจากนี้

ประมาณการณ์ว่าในวันหนึ่ง ค่าใช้จ่ายของอุปกรณ์ ตัวกรอง น้ำยา และค่าดูแลพยาบาลของการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่องรวม 10,000 ถึง 20,000 บาท ซึ่งการบำบัดทดแทนไตเร็วเกินไปหรือทำในรายที่อาจมีการฟื้นตัวของไตได้เองอาจทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

การศึกษาเปรียบเทียบผลของระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไต

การศึกษาเชิงสังเกต (Observational studies) พึ่งผลผล ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากมีปัจจัยกวนมาก นอกจากนี้ การศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้นำผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมาวิเคราะห์ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยบางส่วนที่มีการฟื้นตัวของไตได้เอง ไม่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ในการศึกษา หรือในขณะเดียวกัน หากรวมทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ไตฟื้นตัวได้เองและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแต่ล่าช้า อาจทำให้โดยเฉลี่ยอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจะกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว จะเห็นได้ว่า รูปแบบของแต่ละการศึกษามีความแตกต่าง (heterogeneity) ค่อนข้างมาก ทั้งในแง่คำนิยามของไตวายเฉียบพลัน นิยามของระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไต การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา และวิธีการบำบัดทดแทนไต ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในโรงพยาบาลแห่งเดียว มีจำนวนประชากรไม่เพียงพอ และเป็นการศึกษาย้อนหลัง ทำให้คุณภาพของการศึกษาอยู่ในระดับต่ำ

มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างแบบมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2518 Conger และคณะ พบว่าการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุ³ อีกการศึกษาโดย Pursnani ในปี พ.ศ. 2540 ในผู้ป่วยอายุรกรรมและสูติกรรมรวม 35 รายไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่เริ่มฟอกไตเร็ว ซึ่งในที่นี้กำหนดโดยยูเรียในเลือดน้อยกว่า 120 มก./ดล. และครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 7 มก./ดล.¹⁷ ภายหลังจากนั้นได้มีอีก 9 การศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยมี 6 การศึกษา

ที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต แต่มี 3 การศึกษาที่พบว่า การเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ Durmaz และคณะเปรียบเทียบผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดหัวใจที่มีภาวะไตวายเรื้อรังอยู่เดิม (ค่าครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2.5 มก./ดล.) และพบว่า มีการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 4 และร้อยละ 30, $P = 0.048$) อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีน้อยเพียง 44 ราย¹⁸ ส่วนการศึกษาโดย Sugahara และคณะ ในผู้ป่วย 28 รายใช้เกณฑ์ปริมาณปัสสาวะที่ออกลดลงที่แตกต่างกันเป็นข้อบ่งชี้ในการเริ่มบำบัดทดแทนไต แต่เมื่อมาเปรียบเทียบพบว่าทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลาไม่แตกต่างกันก่อนเริ่มบำบัดทดแทนไต คือ 1.8 ± 0.8 เทียบกับ 1.7 ± 0.8 วัน และค่าครีเอตินินในเลือด 2.9 ± 0.2 และ 3.0 ± 0.2 มก./ดล. ในกลุ่ม early RRT และ standard RRT ตามลำดับ เดิมในการศึกษานี้มีอาสาสมัคร 40 ราย คัดออกจากการศึกษา 8 ราย เนื่องจาก 4 รายมีปัสสาวะออกเพิ่มขึ้นเอง และอีก 4 รายภายหลังต้องเริ่มบำบัดทดแทนไตด้วยข้อบ่งชี้อื่น¹⁹ จะเห็นได้ว่า การศึกษาก่อนปีพ.ศ. 2558 เป็นการศึกษาขนาดเล็ก และใช้ค่า ยูเรียหรือครีเอตินินในเลือดเป็นข้อบ่งชี้ ส่วนการศึกษาในระยะหลังใช้ระยะของไตวายเฉียบพลันเป็นเกณฑ์เริ่มบำบัดทดแทนไต

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 มีการศึกษาสุ่มตัวอย่างทั้งหมด 3 การศึกษาที่ได้ตีพิมพ์ ได้แก่ Standard vs. Accelerated Initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (STARRT-AKI) pilot study¹⁶, AKIKI study⁴ และ ELAIN study⁵ และกำลังมีการศึกษาสุ่มตัวอย่างหลายสถาบันขนาดใหญ่อีก 2 การศึกษา ได้แก่ Initiation of Dialysis EARly Versus deLayed in Intensive Care Unit (IDEAL-ICU) (clinicaltrials.gov NCT1682590)²⁰ และ STARRT-AKI (clinicaltrials.gov NCT02568722)²¹ ที่คาดว่าจะแล้วเสร็จภายในปี พ.ศ. 2563 ดังสรุปรายละเอียดของแต่ละการศึกษาดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว หรือเมื่อมีข้อบ่งชี้

ผู้วิจัย	พ.ศ.	ประเทศ	รูปแบบ ในการบำบัด ทดแทนไต	จำนวน	กลุ่ม ประชากร	Early RRT	Standard RRT	อัตราเสียชีวิต (เร็ว เทียบกับ ช้า)
Bouman ⁸	2545	เนเธอร์แลนด์	CRRT	71	ผ่าตัดหัวใจ	ปัสสาวะน้อยกว่า 30 มล./ชม. มากกว่า 6 ชม. และ CrCl < 20 มล./นาที	BUN ≥ 112 มก./ดล. หรือมีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม อื่นๆ	ร้อยละ 31 เทียบกับ 25 (P = 0.8)
Durmaz ¹⁸	2546	ตุรกี	HD	44	ผ่าตัดหัวใจ	Cr เพิ่มมากกว่า ร้อยละ 10 ภายใน 48 ชั่วโมงหลังผ่าตัด	Cr เพิ่มมากกว่า ร้อยละ 50 หรือปัสสาวะ < 400 มล./24 ชม. ร่วมกับข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 4 เทียบกับ 30* (P=0.048)
Sugahara ¹⁹	2547	ญี่ปุ่น	CRRT	28	ผ่าตัดหัวใจ	ปัสสาวะ < 30 มล./ชม. 3 ชม. หรือ < 750 มล./วัน	ปัสสาวะ < 20 มล./ชม. X 2 ชม. หรือ < 500 มล./วัน	ร้อยละ 14 เทียบกับ 86* (P < 0.01)
Payen ²²	2553	ฝรั่งเศส	CRRT	76	หลายระบบ	เริ่มทำภายหลังวินิจฉัย x 96 ชั่วโมง	ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 54 เทียบกับ 44 (P = 0.49)
Jamale ¹	2557	อินเดีย	HD	248	หลายระบบ	BUN > 70 มก./ดล. Cr > 7 มก./ดล.	ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 21 เทียบกับ 12 (P = 0.2)
Combes ²³ (HEROICS)	2558	สหรัฐอเมริกา	CRRT	112	ผ่าตัดหัวใจ	Severe shock เริ่มบำบัดทดแทนไต ภายใน 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง	ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 36 เทียบกับ 36 (P = 1.0)
Wald (pilot) ¹⁶ (STARTRT-AKI)	2558	แคนาดา	CRRT	101	หลายระบบ	ไตวายเฉียบพลัน ระยะที่ 2	ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 38 เทียบกับ 37 (P=0.74)
Gaudry ⁴ (AKIKI)	2559	ฝรั่งเศส	HD และ CRRT	620	หลายระบบ	ไตวายเฉียบพลัน ระยะที่ 3	ข้อบ่งชี้ดั้งเดิม	ร้อยละ 49 เทียบกับ 50 (P=0.79)
Zarbock ⁵ (ELAIN)	2559	เยอรมัน	CRRT	231	หลายระบบ	ไตวายเฉียบพลัน ระยะที่ 2	ไตวายเฉียบพลัน ระยะที่ 3	ร้อยละ 39 เทียบกับ 55* (P=0.03)

ตัวย่อ CRRT continuous renal replacement therapy, HD hemodialysis, BUN blood urea nitrogen, Cr creatinine, CrCl creatinine clearance

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของการศึกษาชนิดสุ่มตัวอย่างในแง่ของกลุ่มประชากร ความรุนแรงของโรค เกณฑ์การเริ่มบำบัดทดแทนไต และผลลัพธ์

	STARTR-AKI (pilot) ¹⁶	ELAIN ⁵	AKIKI ⁴	IDEAL-ICU ²⁰	STARTR-AKI (main) ²¹	Srisawat N (unpublished)
ประเทศ	แคนาดา	เยอรมัน	ฝรั่งเศส	ฝรั่งเศส	นานาชาติ	ไทย
จำนวน ICU	12	1	31	24	>60	1
จำนวนผู้ป่วย	100	231	620	864*	2866*	60
รูปแบบประชากร	รวมผู้ป่วยศัลยกรรม/ อายุรกรรม (ศัลยกรรมร้อยละ 6)	รวมผู้ป่วยศัลยกรรม/ อายุรกรรม (ร้อยละ 94.8 ศัลยกรรม,ผู้ป่วย โรคหัวใจร้อยละ 47)	รวมผู้ป่วยศัลยกรรม/ อายุรกรรม (ร้อยละ 79.7 อายุรกรรม)	รวมผู้ป่วย ศัลยกรรม/ อายุรกรรม (septic shock)	รวมผู้ป่วย ศัลยกรรม/ อายุรกรรม	รวมผู้ป่วย ศัลยกรรม/ อายุรกรรม
Sepsis (ร้อยละ)	54	21	67	TBA	TBA	73
CKD (ร้อยละ)	N/A	41	10	TBA	TBA	0
Absolute risk reduction	N/A	18	15	10	6	N/A
SOFA score	13	16	10.9	TBA	TBA	9.3
Mechanical ventilation (ร้อยละ)	93	88	87	TBA	TBA	100
Vasopressors (ร้อยละ)	85	88	85	TBA	TBA	97.5
Intervention	KDIGO ระยะที่ 2 (ภายใน 12 ชั่วโมง) Median 7.4 (IQR 6.1–9.6) ชม.	KDIGO ระยะที่ 2 (ภายใน 8 ชั่วโมง) Median 6 (IQR 4–7) ชม.	KDIGO ระยะที่ 3 (ภายใน 6 ชั่วโมง) Median 2 (IQR 1–3) ชม.	KDIGO ระยะที่ 3 (ภายใน 12 ชั่วโมง)	KDIGO ระยะ ที่ 2 (ภายใน 12 ชั่วโมง)	Plasma NGAL ≥ 400 ng/mL และ เริ่ม CRRT ภายใน 6 ชั่วโมง
Control	ตามข้อบ่งชี้ดั้งเดิม (เกิน 12 ชั่วโมง) Median 31.6 (IQR 22.8–59.5) ชม.	KDIGO ระยะที่ 3 (ภายใน 12 ชั่วโมง) Median 25.5 (18.8–40.3) ชม.	ตามข้อบ่งชี้ดั้งเดิม Median 57 (25–83) ชม.	48–60 ชั่วโมง หลังจากเข้า การศึกษาหรือ เมื่อมีข้อบ่งชี้	ตามข้อบ่งชี้ ดั้งเดิม (เกิน 12 ชั่วโมง)	Plasma NGAL ≥ 400 ng/mL และ เริ่ม CRRT ตามข้อบ่งชี้ดั้งเดิม
Cr ตอนเริ่ม RRT Early เทียบกับ standard (Mean(SD))	3.2 (0.7) เทียบกับ 2.8 (0.7)	1.9 (0.6) เทียบกับ 2.4 (1.0)	3.3(1.4) เทียบกับ 5.3 (2.3)	TBA	TBA	2.6 (0.8) เทียบกับ 2.2 (0.8)
กลุ่ม standard RRT (ร้อยละ)	75	91	51	TBA	TBA	40
รูปแบบการทำ RRT (ร้อยละ)	CRRT 69, HD 31	CVVHDF100	CRRT30 , HD 55	ตามดุลยพินิจ ของแพทย์	ดุลยพินิจ ของแพทย์	CRRT 100
Primary outcome	อัตราการเสียชีวิต ที่ 90 วัน ร้อยละ 38 เทียบกับ 37	อัตราการเสียชีวิต ที่ 90 วัน ร้อยละ 39.3 เทียบกับ 54.7	อัตราการเสียชีวิต ที่ 60 วัน ร้อยละ 48.5 เทียบกับ 49.7	อัตรา การเสียชีวิต ที่ 90 วัน TBA	อัตรา การเสียชีวิต ที่ 90 วัน TBA	อัตราการเสียชีวิต ที่ 28 วัน ร้อยละ 50 เทียบกับ 45
Fragility index	N/A	3	18	TBA	TBA	N/A

ตัวย่อ ICU intensive care unit, CKD chronic kidney disease, SOFA sequential organ failure assessment, RRT renal replacement therapy, N/A not available, KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, IQR interquartile range, CVVHDF continuous venovenous hemodiafiltration, CRRT continuous renal replacement therapy, HD hemodialysis, TBA to be announced, * ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้

STARTRT-AKI เป็นการศึกษาสุ่มตัวอย่างแบบมีกลุ่มควบคุมหลายสถาบันในหลายประเทศโดยได้มีการรายงานผลการศึกษาเบื้องต้นโดย Wald และคณะจากการผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 101 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 ร่วมกับมีระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในเลือดมากกว่า 400 นาโนกรัมต่อมิลลิ. ระยะเวลาหลังจากที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้จนเริ่มบำบัดทดแทนในกลุ่ม early RRT อยู่ที่ 7.4 ชั่วโมง แต่มี 3 ราย (ร้อยละ 6) ที่เริ่มบำบัดทดแทนไตหลัง 12 ชั่วโมง ข้อสังเกตคือในกลุ่ม standard RRT มีผู้ป่วยร้อยละ 75 ที่มีข้อบ่งชี้ต้องเริ่มบำบัดทดแทนไตโดยใช้เวลาเฉลี่ย 31.6 ชั่วโมง (แตกต่างกัน 24 ชั่วโมง) มีผู้ป่วยร้อยละ 25 ที่มีการฟื้นตัวของไตได้เอง และมี 6 รายที่เสียชีวิตก่อนเริ่มบำบัดทดแทนไต

AKIKI study เป็นการศึกษาสุ่มตัวอย่างหลายสถาบันในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 620 รายที่รวมทั้งในแผนกอายุรกรรมและศัลยกรรมที่มีไตวายเฉียบพลัน กลุ่ม early RRT คือ เริ่มบำบัดทดแทนไตภายใน 6 ชั่วโมงหลังวินิจฉัยไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 และกลุ่ม standard RRT ที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อมีข้อบ่งชี้ดั้งเดิม ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ 60 วัน (ร้อยละ 48.5 เทียบกับร้อยละ 49.7, $P = 0.79$) พบว่าในกลุ่ม standard RRT มีเพียงร้อยละ 51 ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเทียบกับ ร้อยละ 98 ในกลุ่ม early เฉลี่ยความแตกต่างของระยะเวลาในการเริ่มบำบัดทดแทนไตของสองกลุ่มอยู่ที่ 57 ชั่วโมง พบว่ากลุ่ม standard RRT มีวันที่ปลอดจากการทำ RRT มากกว่า (19 เทียบกับ 17 วัน, $P < 0.001$) และมีภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือดจากสายฟอกเลือดต่ำกว่า (ร้อยละ 5 เทียบกับร้อยละ 10, $P = 0.03$) และมีอัตราการเกิดฟอสเฟตในเลือดต่ำน้อยกว่า (ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 22, $P = 0.03$) รวมถึงอัตราการปัสสาวะออกเองสูงกว่าในกลุ่ม early RRT ไม่พบความแตกต่างของผลลัพธ์อื่น ๆ ได้แก่ จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวนวันที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต จำนวนวันที่อยู่ในโรงพยาบาล และอัตราการฟอกเลือดที่ 60 วัน เมื่อวิเคราะห์ภายหลัง (post-hoc analysis) พบว่าอัตราการเสียชีวิตต่ำสุดในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการบำบัดทดแทนไต (ร้อยละ 37.1) ตามด้วยกลุ่ม early RRT (ร้อยละ 48.5) และ standard RRT (ร้อยละ 61.8) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อควบคุมด้วยความเสี่ยงของการเจ็บป่วยเป็นตัวแปร ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

ELAIN study เป็นการศึกษาสุ่มตัวอย่างในสถาบันเดียวที่ประเทศเยอรมันในผู้ป่วยวิกฤตจำนวน 231 ราย และได้รวมระดับ NGAL ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 150 นาโนกรัม/มิลลิ. ไว้ในเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาด้วย ผู้ป่วยกลุ่ม early RRT จะได้รับการบำบัดทดแทนไตต่อเมื่อมีภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 และกลุ่ม standard RRT จะเริ่มเมื่อไตวายระยะที่ 3 ผู้ป่วยร้อยละ 94.8 อยู่แผนกศัลยกรรม และเป็นผู้ป่วยโรคหัวใจร้อยละ 47 ผู้ป่วยใน ELAIN study มีสัดส่วนของภาวะไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 อยู่ที่ร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับร้อยละ 10 ใน AKIKI study ผลการศึกษาพบว่าที่ 90 วันผู้ป่วยในกลุ่ม early RRT มีอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่ม standard RRT อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 39.3 เทียบกับร้อยละ 53.6, $P = 0.03$) นอกจากนี้ยังพบว่ามีอัตราการฟื้นตัวของไตสูงกว่า (ร้อยละ 53.6 เทียบกับร้อยละ 38.7, $P = 0.02$) แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติเมื่อคัดผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่ 90 วันออก) ลดปริมาณวันที่ทำ RRT (9 เทียบกับ 25 วัน,

$P = 0.04$) ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาล (51 เทียบกับ 82 วัน, $P < 0.001$) และลดปริมาณของสารอักเสบในเลือด คือ Interleukin-6 (IL-6) และ Interleukin-8 (IL-8) ภายหลังการบำบัดทดแทนไต 24 ชั่วโมง ไม่พบความแตกต่างระหว่างคะแนนความรุนแรงของโรค จำนวนวันที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต หรืออัตราการฟอกเลือดภายหลัง 90 วัน

การศึกษาทั้งสองเป็นการศึกษาที่สำคัญและช่วยชี้แนะแนวทางในการเริ่มบำบัดทดแทนไตได้อย่างมาก รูปแบบของการศึกษาทั้งคู่พบว่าเป็นการสุ่มตัวอย่างที่ออกแบบได้ดี อย่างไรก็ตามการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยใช้ร้อยละการลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction) ร้อยละ 15-18 นั้น นับว่าเป็นไปได้ยากในการดูแลผู้ป่วยวิกฤต เนื่องจากมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการรักษาในผู้ป่วยวิกฤตมาก ดังนั้นจำนวนประชากรที่ได้อาจไม่เพียงพอ (underpowered) ในการตอบคำถามนี้ เมื่อมาพิจารณาถึงลักษณะประชากร พบว่าผู้ป่วยจาก ELAIN study ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัด แต่ผู้ป่วยใน AKIKI study ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยอายุรกรรม และกลุ่ม standard RRT ใน ELAIN study เป็นผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 ซึ่งเทียบเท่ากับผู้ป่วยในกลุ่ม early RRT ของ AKIKI study ในส่วนเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา AKIKI study คัดกลุ่มผู้ป่วยที่น้ำเกินและไม่ตอบสนองต่อยาออก ในขณะที่ ELAIN study ได้จัดให้เป็นส่วนหนึ่งของเกณฑ์การคัดเลือก จึงพบว่ามีความเสี่ยงของปริมาณน้ำที่สะสมในร่างกายที่ 6 ลิตร ผู้ป่วยในกลุ่ม early RRT ของ ELAIN study ซึ่งเป็นไตวายหลังผ่าตัดที่ทราบระยะเวลาชัดเจน และส่วนหนึ่งมีภาวะน้ำเกิน เมื่อเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วจึงได้ประโยชน์จากการควบคุมสมดุลน้ำ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างหนึ่งในผู้ป่วยวิกฤต

ข้อดีของ ELAIN study ที่เหนือกว่า AKIKI study คือ วิธีการบำบัดทดแทนไตเป็นไปในแนวทางเดียวกัน คือ continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) ทั้งหมดต่างจาก AKIKI study ที่มีผู้ป่วยร้อยละ 55 ที่ได้รับ intermittent hemodialysis เนื่องจากผู้ป่วยร้อยละ 85 ใน AKIKI study ต้องใช้ยากระตุ้นความดันเลือด วิธีการฟอกเลือดแบบ intermittent hemodialysis อาจส่งผลต่อความคงตัวของสัญญาณชีพในผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามมีเหตุผลสามประการที่ต้องพิจารณาจาก ELAIN study ลำดับแรกคือ ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยใน ELAIN study ในกลุ่ม standard RRT มีสัดส่วนผู้ป่วยที่อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล.ต่อกิโกรัมต่อนาที ประวัติเปลี่ยนระดับสูงกว่ากลุ่ม early RRT และมีปริมาณ plasma NGAL สูงกว่ากลุ่ม early RRT แม้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจอธิบายผลลัพธ์ที่แยกว่าในกลุ่ม standard RRT ได้ ลำดับต่อมาค่า fragility index เท่ากับ 3 หมายความว่า หากกลุ่ม early RRT ที่ผู้เสียชีวิตเพิ่มขึ้นเพียง 3 ราย หรือกลุ่ม standard RRT ที่มีผู้เสียชีวิตลดลง 3 ราย จะไม่พบความแตกต่างอัตราการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่ม และลำดับสุดท้ายเป็นที่น่าสนใจว่า ระยะเวลาที่แตกต่างกันในการเริ่มบำบัดทดแทนไตเพียง 25 ชั่วโมง สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 15 ซึ่งอาจเป็นตัวเลขที่สูงเกินที่ควรเป็นในความเป็นจริง

การนำข้อมูลจากทั้งสองการศึกษานี้ไปใช้ ควรทำด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่ง เนื่องจากแม้ข้อมูลจาก ELAIN study พบว่าการเริ่มบำบัดทดแทนไตตั้งแต่ไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 สามารถลดอัตราเสียชีวิตได้มากกว่าเริ่มเมื่อไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 คือ ข้อมูลจาก AKIKI study ที่พบว่าแม้ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระยะที่ 3 มีจำนวนร้อยละ 49 ที่ไม่สามารถฟื้นตัวได้เอง ซึ่งคล้ายกับข้อมูลจาก STARRT-AKI (pilot) ที่พบว่าผู้ป่วย 1 ใน 4 ที่ได้ฟื้นตัวเอง ดังนั้น แพทย์ผู้รักษาสสามารถเลือกใช้หลักการเฝ้าดูอย่างระมัดระวัง (watchful waiting) เพื่อเตรียมบำบัดทดแทนไตหากมีข้อบ่งชี้ และให้การรักษาระดับประคองด้วยยาอย่างเต็มที่ เนื่องจากอาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่สูญทัยแล้ว ไม่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่าน ๆ มา ได้มี meta-analysis ที่รวบรวมข้อมูลจากทั้งการศึกษาเชิงสังเกต และการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่รวม 2 การศึกษาล่าสุดไว้ด้วย Wang และคณะที่รวบรวมข้อมูลจากทุกการศึกษา รวมปริมาณผู้ป่วย 8,179 ราย พบว่า early RRT ลดอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 25 เมื่อเทียบกับกลุ่ม standard RRT (RR 0.75, 95% CI 0.69,0.82) เพิ่มโอกาสการฟื้นตัวของไตร้อยละ 30 (RR 1.30, 95% CI 1.07,1.56) ลดจำนวนวันที่นอนในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 5.84 วัน และจำนวนวันที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ 2.33 วัน²⁴ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์นี้เป็นการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่มีลักษณะแตกต่างกัน คุณภาพของการศึกษาแตกต่างกัน จึงจึงแปลผลด้วยความระมัดระวัง

การตัดสินใจเริ่มบำบัดทดแทนไตโดยการนำตัวชี้วัดทางชีวภาพ และข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายมาใช้ (Biomarker-guided initiation of RRT and personalized RRT)

การใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) มีหลักฐานว่าสามารถนำมาพยากรณ์โรคในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้ดีกว่าค่ายูเรียหรือครีเอตินินในเลือด รวมถึงนำมาใช้ทำนายการฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ เป็นที่น่าสนใจว่า อาจนำตัวชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้มาช่วยในการแยกกลุ่มผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็วมากกว่า หรือช่วยแยกกลุ่มผู้ป่วยที่อาจฟื้นตัวจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้เอง ซึ่ง ELAIN study ได้กำหนด serum NGAL ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 150 นาโนกรัมต่อมิล. และ STARRT-AKI ได้กำหนดค่า serum NGAL ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 400 นาโนกรัมต่อมิล. เป็นหนึ่งในเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา เป็นที่น่าสังเกตว่าจาก ELAIN study ในกลุ่ม early RRT มีแนวโน้มค่า serum NGAL ต่ำกว่ากลุ่ม standard RRT (490 เทียบกับ 619 นาโนกรัมต่อมิล.) แม้จะไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ อีกการศึกษาโดย ผศ. นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ (รอตทิพย์) เลือกกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า serum NGAL ตั้งแต่

400 นาโนกรัมต่อมิล.ขึ้นไป ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลันมาสู่ระหว่างเริ่มบำบัดทดแทนไตภายใน 6 ชั่วโมงหลังวินิจฉัยไตวายเฉียบพลันและเริ่มตามข้อบ่งชี้ พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน ไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่ม early RRT มีโอกาสหยุดฟอกเลือดได้มากกว่า (ร้อยละ 90 เทียบกับร้อยละ 0) มีจำนวนวันที่ปลอดจากเครื่องช่วยหายใจ และจำนวนวันที่ออกจากหอผู้ป่วยวิกฤตสูงกว่ากลุ่ม standard RRT จึงเป็นไปได้ว่าการใช้ biomarkers อาจช่วยระบุกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและนำมาช่วยชี้แนะการเริ่มบำบัดทดแทนไตได้ ซึ่งในอนาคตอาจมีการศึกษาใหม่ ๆ ที่ให้ความกระจ่างในแง่นี้ได้มากขึ้น

อีกแนวคิดหนึ่งที่ได้รับคามสนใจมากขึ้น คือการพิจารณาถึงความสามารถในการปรับตัวจากพยาธิสภาพของผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งมีไม่เท่ากัน (capacity) เช่น โรคประจำตัวเดิม อายุ การทำงานของไตเดิม พิจารณาร่วมกับความรุนแรงของโรค และความต้องการในการใช้ทรัพยากรของร่างกาย (demand) เช่น ภาวะ sepsis จำนวนอวัยวะที่ทำงานล้มเหลว ถ้าหากผู้ป่วยอายุมาก มีอวัยวะล้มเหลวหลายระบบ คือร่างกายมี capacity น้อยแต่มี demand มาก อาจได้ประโยชน์จากการเริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว ในทางกลับกัน ผู้ป่วยอายุน้อย แข็งแรงไม่มีโรคประจำตัว มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุที่แก้ได้ไว สามารถให้การรักษาระดับประคอง และเริ่มบำบัดทดแทนไตได้มีข้อบ่งชี้ได้ ดังแสดงในตารางที่ 4 แนวคิดนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาเชิงสังเกตไปข้างหน้าโดย Park และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อปริมาณปัสสาวะมากกว่า 0.24 มล./กก./ชม. ใน 6 ชั่วโมง เทียบกับเริ่มบำบัดทดแทนไตเมื่อปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.24 มล./กก./ชม. ใน 6 ชั่วโมง ลดอัตราเสียชีวิตจากร้อยละ 70 เหลือร้อยละ 58 ได้อย่างมีนัยสำคัญ ข้อสังเกตคือ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยในการศึกษาซึ่งเป็นผู้ป่วยสูงอายุสูงมาก² แตกต่างจากการศึกษาโดย Jamale ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันจากนอกโรงพยาบาล (community-acquired AKI) ที่มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 42 ปี พบว่าอัตราการเสียชีวิตในสองกลุ่มอยู่ที่ ร้อยละ 12 ถึง 21 เท่านั้น¹ ดังนั้น การเริ่มบำบัดทดแทนไตควรนำลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละรายมาประกอบในการตัดสินใจเพื่อพิจารณาว่าร่างกายมีความสามารถในการชดเชยต่อการลดลงของการทำงานของอวัยวะมากน้อยเพียงใดร่วมกับพิจารณาถึงความรุนแรงของสาเหตุภาวะไตวายเฉียบพลันประกอบกัน (personalized RRT)

ตารางที่ 4 แสดงแนวคิดการพิจารณาเริ่มบำบัดทดแทนไตโดยดูความรุนแรงของโรค (demand) และสภาวะร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย (capacity)

Personalized renal replacement therapy		Capacity	
		น้อย	มาก
Demand	น้อย	ตามดุลยพินิจแพทย์	เริ่มบำบัดทดแทนไตตามข้อบ่งชี้
	มาก	เริ่มบำบัดทดแทนไตเร็ว	ตามดุลยพินิจแพทย์

บทสรุป

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่าควรเริ่มบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันเมื่อใด เนื่องจากการแบ่งเป็นเริ่มบำบัดทดแทนเร็วหรือช้า ลักษณะผู้ป่วย รูปแบบการบำบัดทดแทนไตแตกต่างกัน และยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่มีขนาดตัวอย่างที่ใหญ่พอเพียงพอที่ให้ความกระจ่างได้ แพทย์จึงตระหนักว่าการบำบัดทดแทนไตเป็นหัตถการที่มีทั้งประโยชน์และความเสี่ยง จึงควรประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นองค์รวมว่าควรบำบัดทดแทนไตหรือไม่ และควรทำเมื่อใด โดยพิจารณาจากโรคประจำตัว อายุของผู้ป่วย สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน ร่วมกับติดตามอาการอาการแสดง และแนวโน้มของผลทางห้องปฏิบัติการมากกว่าการดูผลเลือดเพียงครั้งเดียว ผู้เขียนเชื่อว่า แทนที่จะแบ่งว่าการเริ่มบำบัดทดแทนไต “เร็ว” หรือ “ช้า” ควรใช้เป็นการเริ่มบำบัดทดแทนไตอย่าง “ทันที่” ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย จึงจะได้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, Pradeep KJ, Keskar V, Jawale S, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(6): 1116–21.
- Park JY, An JN, Jhee JH, Kim DK, Oh HJ, Kim S, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20(1): 260.
- Conger JD. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in post-traumatic acute renal failure. *J Trauma* 1975; 15(12): 1056–63.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016; 375(2): 122–33.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2190–9.
- Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5): 915–9.
- Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25(8): 805–13.
- Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2205–11.
- Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359(1): 7–20.
- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009; 24(1): 129–40.
- Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(5): 649–72.
- Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(2): 272–84.
- Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15(1): R72.
- Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, Bagshaw SM, Pettila V, Group FS. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(9): 1577–85.
- Tian H, Sun T, Hao D, Wang T, Li Z, Han S, et al. The optimal timing of continuous renal replacement therapy for patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Int Urol Nephrol* 2014; 46(10): 2009–14.
- Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int* 2015; 88(4): 897–904.
- Purnanani ML, Hazra DK, Singh B, Pandey DN. Early haemodialysis in acute tubular necrosis. *J Assoc Physicians India* 1997; 45(11): 850–2.
- Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(3): 859–64.
- Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004; 8(4): 320–5.
- Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyere R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock: the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 270.
- Smith OM, Wald R, Adhikari NK, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARTR-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 320.
- Payen D, Mateo J, Cavallion JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaud E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 803–10.
- Combes A, Brechot N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(10): 1179–90.
- Wang C, Lv LS, Huang H, Guan J, Ye Z, Li S, et al. Initiation time of renal replacement therapy on patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of 8179 participants. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22(1): 7–18.

Too early or too late: The optimal timing of renal replacement therapy initiation in acute kidney injury

Nuttha Lumlertgul, Nattachai Srisawat

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

Abstract

The mortality rate in acute kidney injury remains high despite advances in medicine and hemodynamic resuscitation. Renal replacement therapy is a modality for organ support, which was traditionally indicated for correcting electrolyte imbalances or acidosis unresponsive to medications, refractory pulmonary edema, uremic symptoms, etc. Observational studies have suggested that earlier initiation of renal replacement therapy may increase survival and result in better outcomes. However, the studies varied in the criteria for initiation of renal replacement therapy, acute kidney injury staging and etiology, underlying diseases, and mode of renal replacement therapy. Recent prospective randomized controlled trials have shown conflicting results. This review aims to discuss the rationale for both sides with current available evidence.

Keywords: acute kidney injury, renal replacement therapy, timing

การรักษาภาวะโลหิตจางแนวใหม่ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภัทรมน ก่อเกียรติพิทักษ์, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเริ่มพบเมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ซึ่งภาวะโลหิตจางส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต และผลต่อคุณภาพชีวิตโดยรวม สาเหตุหลักของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประกอบไปด้วยการขาด Erythropoietin (EPO) ขาดธาตุเหล็ก ภาวะของเสียคั่งและภาวะการอักเสบในร่างกาย เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเจริญเติบโตเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ได้น้อยลงและอายุเม็ดเลือดแดงสั้นลง ปัจจุบัน recombinant human erythropoietin (rhEPO) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าสามารถช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ลดการรับเลือด เพิ่มคุณภาพชีวิตและลดขนาดหัวใจห้องล่างซ้ายที่โต อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษารายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด และภาวะ pure red cell aplasia จากยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นจึงได้มีความพยายามในการคิดค้นยากลุ่มใหม่คือ Hypoxia-inducible factor stabilizers และ erythropoietin mimetic peptides รวมทั้งเทคโนโลยีใหม่ ๆ โดยในปัจจุบันได้มีหลายการศึกษาที่ยังดำเนินการวิจัยทางคลินิกในหลายระยะเพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในบทความนี้จะกล่าวถึงพยาธิกำเนิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง กลุ่มยาและเทคโนโลยีใหม่ ๆ ที่เป็นแนวทางการรักษาใหม่เพื่อช่วยเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: ภาวะโลหิตจาง, โรคไตเรื้อรัง, erythropoietin

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ภัทรมน ก่อเกียรติพิทักษ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: happyheang@hotmail.com

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต เมื่อมีการดำเนินโรคไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต หรือการปลูกถ่ายไต ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างหนึ่งของโรคไตเรื้อรังคือ ภาวะโลหิตจาง โดยเริ่มพบเมื่อการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล.ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร

ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ.2555 ให้การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมื่อมีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 และ 13 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิงและผู้ชายตามลำดับ¹ ซึ่งอ้างอิงจากข้อมูลของ Thai SEEK พบความชุกของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสูงร้อยละ 33.6² สาเหตุหลักของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากการขาดฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน (erythropoietin, EPO) ซึ่งส่วนใหญ่สร้างมาจากไต และมีสาเหตุรองอาจมาจาก

ภาวะขาดธาตุเหล็ก การอักเสบในร่างกาย ภาวะพังผืดในไขกระดูก การติดเชื้อ การสูญเสียเลือดทั้งจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือจากเหตุใดก็ตาม ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA)

และผลข้างเคียงจากยาบางชนิด เป็นต้น ภาวะโลหิตจางสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย กล้ามเนื้อหัวใจโต ภาวะหัวใจวาย และมีผลต่อคุณภาพชีวิต ดังนั้นการรักษาภาวะโลหิตจางจึงเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งในอดีตการรักษาหลักเป็นการให้เลือด ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงเช่น ภาวะการสร้างภูมิคุ้มกันจากการให้เลือด การติดเชื้อจากการให้เลือด และการเกิดภาวะเหล็กเกินจากการให้เลือด แต่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2523 ได้เริ่มมีการใช้ recombinant human erythropoietin (rhEPO) เพื่อรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทดแทนการให้เลือด แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา rhEPO มีรายงานการเกิดภาวะ PRCA ซึ่งเกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อต้านต่อยา rhEPO รวมทั้ง EPO ภายในร่างกายส่งผลทำให้เกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง นอกจากนี้การให้ rhEPO ขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย³ ดังนั้นจึงได้มีความพยายามคิดค้นยากลุ่มใหม่ ๆ ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ rhEPO และสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาภาวะโลหิตจาง ในบทความนี้จะกล่าวถึงพยาธิกำเนิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ความรู้พื้นฐานของ EPO และข้อมูลทางคลินิกในปัจจุบัน

ของยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นฮอร์โมน EPO ทั้งที่ออกฤทธิ์ผ่าน EPO receptor โดยตรง และโดยทางอ้อม เพื่อการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งในระยะก่อนและหลังการบำบัดทดแทนทางไต

พยาธิกำเนิด

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่เริ่มตรวจพบเมื่อระดับการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล.ต่อหน้าที่ต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร และตรวจพบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล.ต่อหน้าที่ต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร โดยสาเหตุเกิดจากหลายปัจจัย กล่าวเป็น 4 ปัจจัยหลัก ได้แก่

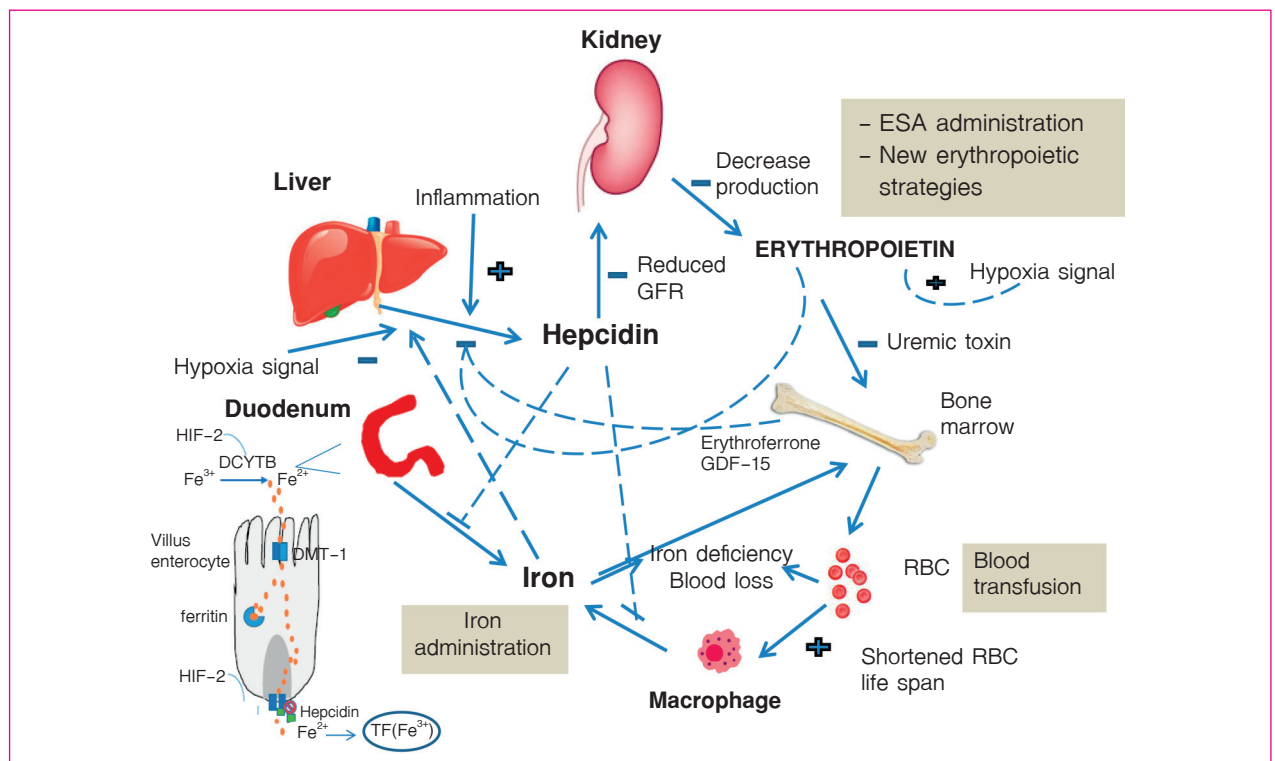
1. ภาวะขาดฮอร์โมน EPO เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยภาวะปกติ EPO ถูกสร้างมาจากเซลล์ endothelium บริเวณหลอดเลือด peritubular capillary ของไต เมื่อเกิดภาวะไตเรื้อรังจะมีการสร้าง EPO ลดลง โดยการควบคุมการสร้าง EPO ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของระดับออกซิเจนในเนื้อเยื่อ ซึ่งจะไดกล่าวถึงต่อไป

2. ภาวะของเสียคั่งในร่างกาย (uremic toxins) โดยพบว่า uremic toxins ที่มีขนาด 500–2000 ดาลตัน (middle molecules) ไปยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไขกระดูก ทำให้การสร้าง

เม็ดเลือดแดงลดลง และยังมีผลทำให้เม็ดเลือดแดงอายุสั้นลง โดยปกติเม็ดเลือดแดงจะมีอายุ 120 วัน แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลดลงเหลือเพียง 60–90 วัน

3. ภาวะการอักเสบในร่างกาย การอักเสบในร่างกายทั้งแบบเฉียบพลัน และเรื้อรังเป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ โดยมีการหลั่ง Inflammatory cytokines ทำให้การสร้าง EPO ลดลง และเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (colony-forming unit erythroid cells) เกิด apoptosis ตั้งแต่ระยะต้น ทำให้ไม่สามารถเกิดกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ นอกจากนี้มีผลกระตุ้นให้สร้างสาร hepcidin ในร่างกายเพิ่มขึ้นมีผลลดการดูดซึมธาตุเหล็กที่ลำไส้เล็ก และลดการปลดปล่อยเหล็กจากเซลล์เม็ดเลือดขาวทำให้ปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายที่ต้องนำไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงตั้งแต่ระยะ erythroblast ลดลง

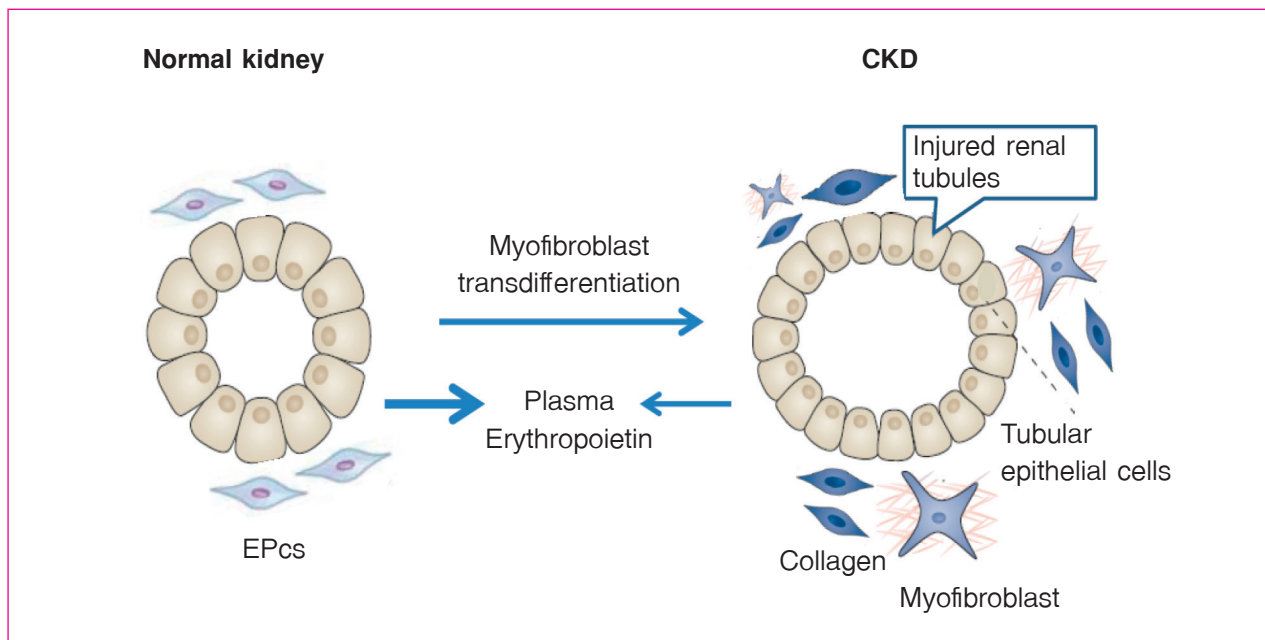
4. ภาวะขาดธาตุเหล็ก จากการสูญเสียเลือดไม่ว่าทางใดทางหนึ่งเช่น การทำหัตถการเปิดเส้นเลือดที่สัมพันธ์กับการฟอกเลือดเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร และเลือดออกง่ายจากภาวะยูรีเมีย เป็นต้น ร่วมกับการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เล็กลดลง เนื่องจากภาวะการอักเสบในร่างกายที่เพิ่มขึ้น นอกจากสาเหตุภาวะโลหิตจางที่เกี่ยวข้องกับไตโดยตรง ยังมีสาเหตุอื่น ๆ เช่น ภาวะทุพโภชนาการหรือโรคอื่น ๆ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และกระบวนการควบคุมสมดุลเหล็กในร่างกาย โดย EPO และธาตุเหล็ก เป็นส่วนสำคัญหลักในการสร้างเม็ดเลือดแดงของไขกระดูก โดยสมดุลของเหล็กถูกควบคุมด้วยฮอร์โมน hepcidin ซึ่งมีผลต่อการดูดซึมเหล็กจากลำไส้เล็ก และเม็ดเลือดแดงที่อายุสั้นเร็วกว่าภาวะปกติ และเกิด apoptosis จะถูกกำจัดโดยการฟาโกไซโทซิสของเซลล์แมโครฟาจ เหล็กจะเข้าสู่กระแสเลือดและถูกลำเลียงไปยังกระดูกโดยโปรตีน transferrin เพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงเซลล์ใหม่หรืออาจสะสมอยู่ที่ตับ มีปัจจัยหลายอย่างที่ควบคุมระดับ hepcidin รวมไปถึง EPO และเหล็ก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่า มีการลดการสร้าง EPO ด้วยตัวโรคเอง และจากการที่มี uremic toxin ในขณะที่ยกระดับของ hepcidin เพิ่มขึ้นจากการที่การทำงานของไตลดลง และการถูกกระตุ้นด้วยการอักเสบที่เกิดขึ้นทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังนำไปสู่ภาวะขาดเหล็กในการสร้างเม็ดเลือดแดง นอกจากจะมีภาวะขาดธาตุเหล็กได้จาก hepcidin ที่เพิ่มมากขึ้นแล้ว ยังมีการสูญเสียเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (เส้นทึบดำแสดงถึง การควบคุมปกติที่เกิดขึ้นในร่างกาย เส้นประแสดงถึงกระบวนการควบคุมต่าง ๆ และเครื่องหมายบวกและลบ หมายถึงการกระตุ้น และยับยั้งตามลำดับ)

EPO เป็นฮอร์โมนที่เป็นไกลโคโปรตีนขนาด 30.4 กิโลดาลตัน ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับ EPO ที่ผิวเซลล์ ซึ่งต้องอาศัยโปรตีน janus kinase 2 (JAK2) หลังจากนั้นจึงมีการส่งสัญญาณทำให้เซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก (erythroid progenitor cell) เจริญเติบโต และแบ่งตัวเพิ่มขึ้นกลายเป็นเม็ดเลือดที่สมบูรณ์ โดย EPO สร้างจาก เซลล์ peritubular interstitial fibroblasts หรือ pericytes ที่พบบริเวณ cortex และ outer medulla ดังแสดงในรูปที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่า การสร้าง EPO จาก neural crest และเซลล์ตับ (hepatocytes) ในขณะเป็นทารกในครรภ์ ในภาวะปกติ ระดับ EPO จะอยู่ระหว่าง 4–30 ไมโครยูนิตต่อมล. แต่ในภาวะ

ขาดออกซิเจน หรือภาวะโลหิตจางจะเกิดการกระตุ้น oxygen sensor ที่เซลล์ดังกล่าวให้มีการสร้าง EPO เพิ่มขึ้น⁴ โดยคุณลักษณะของ EPO ประกอบด้วยกรดอะมิโน 165 ตัว เรียงตัวกันเป็น α -helical sequence 4 แถว มี N-glycosylation ที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 24, 38 และ 83 มี O-glycosylation กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 126 และมี disulfide bond 2 ตำแหน่ง ทำให้การจับกันระหว่าง EPO กับตัวรับ EPO แน่นมากขึ้น⁵ ทั้งนี้ในปัจจุบันมีความพยายามศึกษาวิจัยคิดค้นยากลุ่มใหม่ที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยกระตุ้น EPO ทั้งหมด EPO receptor โดยตรง และโดยทางอ้อม(ตารางที่1) ดังจะได้กล่าวต่อไป



รูปที่ 2 กลไกการเกิดภาวะขาดอีริโทรโพอิติน (erythropoietin, EPO) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในภาวะปกตินั้น EPO ถูกสร้างที่ไตร้อยละ 90 และตับร้อยละ 10 การสร้าง EPO ที่ไตนั้นเกิดขึ้นโดย erythropoietin-producing cells (EPCs) ซึ่งประกอบด้วย peritubular interstitial cell และ pericyte ในขณะที่ tubular epithelial cell ไม่สามารถสร้าง EPO ได้ ในผู้ป่วย CKD จะมีการลดลงของ EPCs รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของ EPCs ไปเป็น myofibroblast (myofibroblast transdifferentiation) ซึ่งเป็นเซลล์ที่สูญเสียความสามารถในการสร้าง EPO แต่สามารถสร้างโปรตีนคอลลาเจนขึ้นมาแทน ดังนั้นจึงทำให้เกิดภาวะโลหิตจางตามมา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังสามารถสร้าง EPO จากตับได้ในปริมาณเล็กน้อย

ตารางที่ 1 กลุ่มยาใหม่ที่ออกฤทธิ์กระตุ้น EPO

กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น EPO โดยไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น EPO receptor โดยตรง	กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น EPO โดยออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น EPO receptor โดยตรง
HIF stabilizers - FG-4592 (Roxadustat) - AKB-6548 - GSK1278863 - BAY 85-3934 (Molidustat)	EPO mimetic peptides - Centocor molecules: CNTO 528, CNTO 530, CNTO 531 - Peginesatide
Activin traps - Sotatercept (ACE-011) - Luspatercept (ACE-536)	EPO fusion proteins EPO-hyFc (Genexine GX-E2)
EPO gene therapy (TARGT EPO)	

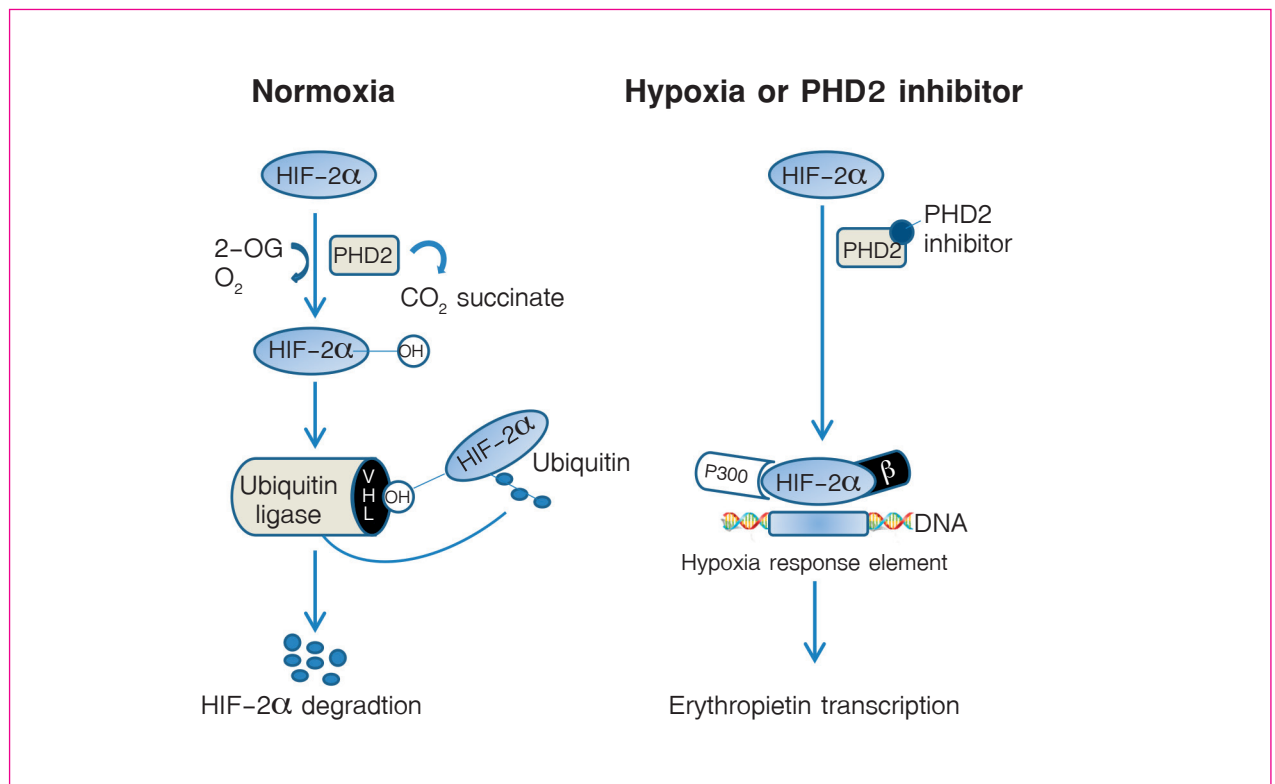
กลุ่มยากระตุ้น EPO โดยไม่ได้ออกฤทธิ์ผ่าน EPO receptor โดยตรง

Hypoxia-Inducible Factor Stabilizers (HIF-Stabilizers)

HIF-Stabilizers เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญที่สุดในการควบคุมการทำงานของยีน EPO ซึ่งประกอบด้วย 2 หน่วยย่อยคือ α -subunit และ β -subunit มีทั้งหมด 50 base pairs ในขั้นตอนการทำงาน ทั้งสอง subunit จะมาจับกัน โดย HIF- β -subunit (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocation, ARNT) พบในเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิดเป็นโปรตีนที่มีปริมาณค่อนข้างคงที่ จึงไม่มีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองต่อการลดลงของระดับออกซิเจนโดยตรง ขณะที่ α -subunit มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับออกซิเจนสูง โดยพบว่า HIF- α subunit มี 3 ชนิด ได้แก่ HIF-1 α , HIF-2 α และ HIF-3 α โดยพบว่า HIF-1 α และ HIF-2 α มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการตอบสนองของเซลล์ต่อภาวะขาดออกซิเจนและจะทำงานร่วมกันเพื่อควบคุมการแสดงออกของยีนหลายชนิดในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงและหลอดเลือด เมแทบอลิซึมของไมโทคอนเดรีย การเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์สำหรับบทบาทการควบคุมการสร้าง EPO และเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็กนั้นถูกควบคุม โดย HIF-2 α เป็นหลัก มีการศึกษาพบว่ามิวเทชันของยีนที่ควบคุมการสร้าง HIF-2 α ทำให้เกิดโรคทาง

พันธุกรรมที่มีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ ที่เรียกว่า familial erythrocytosis

ในภาวะปกติที่มีระดับออกซิเจนที่เพียงพอ กลไกควบคุมการทำงานของ HIF- α ต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์ prolyl-4-hydroxylase domain (PHD) ซึ่งมี 3 ชนิด ได้แก่ PHD1, PHD2 และ PHD3 โดยพบว่า PHD2 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญที่สุดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการเติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxylation) เข้าไปในโครงสร้างของ HIF- α ที่ตำแหน่งจำเพาะ หลังจากนั้น HIF- α ซึ่งถูกเติมหมู่ไฮดรอกซิลของออกซิเจนเข้าไปแล้วนั้น (proline-hydroxylated HIF- α) จะรวมตัวกับ von Hippel-Lindau (VHL)E3, ubiquitin ligase complex (ubiquitylation) แล้วจึงถูกย่อยสลายภายใน proteasome ของเซลล์ ทำให้ไม่เกิดกระตุ้นการสร้าง EPO ขึ้น แต่ในภาวะที่เซลล์ขาดออกซิเจนหรือได้รับ PHD2 inhibitor นั้น จะยับยั้งกระบวนการ hydroxylation ทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของ HIF-2 α ต่อ ทำให้ HIF-2 α มีปริมาณเพิ่มขึ้นและรวมตัวกับ β -subunit แล้วไปจับกับตำแหน่งจำเพาะบนสายดีเอ็นเอ (hypoxia response element) แล้วเกิดการกระตุ้นการสร้าง EPO ต่อไป จึงกล่าวได้ว่าเอนไซม์ PHD ทำหน้าที่เป็นตัวตรวจจับความเข้มข้นของออกซิเจน (oxygen sensor) และควบคุมปริมาณของ HIF-2 α ภายในเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย⁶⁻¹¹ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 กลไกการควบคุมการทำงานของ hypoxia-inducible factor-2 α (HIF-2 α) ภาวะปกติที่มีระดับออกซิเจนเพียงพอจะมีการทำงานของเอนไซม์ prolyl-4-hydroxylase 2 (PHD2) และสามารถเติมหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxylation) ให้กับ HIF-2 α หลังจากนั้นจะถูกย่อยสลายโดยอาศัยการทำงานของโปรตีน von Hippel Lindau (VHL), ubiquitin ligase และ proteasome ในขณะที่มีภาวะขาดออกซิเจนหรือได้รับ PHD2 inhibitor จะทำให้ HIF-2 α ไม่เกิดกระบวนการ hydroxylation ส่งผลให้ HIF-2 α มีปริมาณเพิ่มขึ้นและสามารถรวมตัวกับ β -subunit ก่อนที่จะไปจับกับตำแหน่งจำเพาะบนสายดีเอ็นเอ (hypoxia response element) สุดท้ายก็จะทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้าง EPO ต่อไป

HIF ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงโดยอาศัยกลไกที่สำคัญ 2 ประการ คือ

1. การกระตุ้นการสร้าง EPO ที่ตับและไต โดย HIF-2 α จะไปกระตุ้นการสร้าง EPO ที่ไตและตับ ซึ่งมีผลในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไขกระดูก

2. โดยเริ่มจากลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัมมีเอนไซม์ duodenal cytochrome *b* reductase (DCYTB) ซึ่งมีหน้าที่ในการเปลี่ยน ferric (Fe³⁺) ไปเป็น ferrous (Fe²⁺) ก่อนดูดซึมเข้าสู่เซลล์บุผิวลำไส้ ผ่าน divalent metal transporter-1 (DMT1) ซึ่งอยู่บริเวณ brush border membrane หลังจากนั้น Fe²⁺ จะถูกขนส่งออกจากเซลล์บุผิวลำไส้บริเวณ basolateral membrane เข้าสู่กระแสเลือดผ่าน ferroportin (FPN) จากนั้นธาตุเหล็กจะถูกลำเลียงในกระแสเลือดโดยอาศัยโปรตีนชื่อ transferrin (TF) ไปยังอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับและไขกระดูก ซึ่งการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไขกระดูกจะทำให้มีการหลั่งสาร growth differentiation factor-15 (GDF15) และ erythroferrone เพิ่มขึ้น และจะมีผลไปยังการสร้าง hepcidin ที่ตับทำให้เซลล์ผนังลำไส้ เซลล์ตับ และแมคโครฟาจมีการสร้าง FPN เพิ่มขึ้น และสามารถดูดซึมธาตุเหล็กในลำไส้เล็กเพิ่มขึ้น และเพิ่มการหมุนเวียนของธาตุเหล็กออกจากเซลล์ โดย HIF-2 α กระตุ้นการสร้าง และการทำงานของ DCYTB, DMT1, FPN และ TF ในร่างกายเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการดูดซึมเหล็กในร่างกายเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹² (รูปที่ 1) นอกจากนี้ปริมาณของ HIF-2 α ที่เพิ่มขึ้นมีผลกระตุ้นการทำงานของยีนควบคุมการสร้าง EPO ส่งผลให้มีการสร้าง EPO เพิ่มขึ้นแล้ว HIF ยังมีผลต่อไขกระดูกโดยตรงทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างตัวรับของ EPO รวมถึงการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงอีกด้วย

HIF stabilizers เป็นกรดอะมิโนที่จำเพาะคือ 2-oxoglutarate (2-OG) ที่ถูกออกแบบเพื่อป้องกันการสลายของ HIF-2 α เหมือนในภาวะที่เซลล์ขาดออกซิเจน ซึ่งจะทำให้มีการสร้าง EPO จากไตได้มากขึ้น¹³ โดยยาในกลุ่มนี้เป็นรูปแบบรับประทานสามารถใช้ได้ทั้งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่ฟอกเลือดและยังไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม รวมถึงผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง นอกจากนี้การออกฤทธิ์ของยายังเป็นการกระตุ้นการสร้าง EPO ตามขบวนการปกติในร่างกาย ไม่มีการเพิ่มขนาดของระดับ EPO อย่างมากเหมือนการฉีด rhEPO ซึ่งอาจมีผลเสีย และข้างเคียงตามมาได้

Roxadustat (FG-4592) เป็นยาตัวที่กล่าวถึงกันมาก โดย Besarab และคณะ ได้ทำการศึกษาเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยา roxadustat ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 117 ราย โดยพบว่ายา roxadustat ขนาด 0.7–2.0 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. รับประทานสัปดาห์ละ 2–3 ครั้ง สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ถึงร้อยละ 30–100 สัมพันธ์กับขนาดของยาที่เพิ่มมากขึ้น เทียบกับร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และใช้ระยะเวลาเฉลี่ยนาน 21 วัน ในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินขึ้น 1 กรัม/ดล. โดยที่ฮีโมโกลบินสามารถเพิ่มได้เฉลี่ย 2 กรัม/ดล. ในสามเดือน นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มระดับของ EPO และลดระดับของ hepcidin ในเลือดได้ โดยยังไม่ทราบว่าเป็นผลโดยตรงหรือผลทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับ HIF stabilization โดยยาดังนี้เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง สามารถบริหารยา roxadustat ได้โดยการรับประทานสัปดาห์ละ 2–3 ครั้ง ในขนาด

1–2 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อครั้ง นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยา roxadustat ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางหน้าท้อง จำนวน 60 รายที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย rhEPO พบว่ายา roxadustat สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้เฉลี่ย 2.0 กรัม/ดล. ภายใน 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง โดยไม่ขึ้นกับความพอเพียงของธาตุเหล็กในและวิธีการฟอกเลือด¹⁴ และในขณะนี้กำลังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระหว่างยา rhEPO และ roxadustat ซึ่งคงต้องรอติดตามผลการศึกษาต่อไป

GlaxoSmithKline (GSK1278863) เป็นยาในกลุ่ม HIF prolyl hydroxylase inhibitor ในปี พ.ศ. 2554 ได้มีการศึกษาวิจัยแบบทดลองสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แบบคู่ขนาน ระยะที่ 2a เพื่อดูประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์ของยา โดยให้ยา GSK1278863 ขนาด 10 ถึง 100 มก. ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 70 รายที่มีภาวะโลหิตจางที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต และได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 37 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่าฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นในทุกกลุ่ม โดยเพิ่มมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับขนาด 100 มก. นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาและยังไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีระดับ hepcidin และ ferritin ในเลือดลดลง ควบคู่ไปกับระดับ TF และ iron binding capacity ในเลือดเพิ่มขึ้น¹⁵ ต่อมาการศึกษา ระยะ 2b ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตเลือกให้ยา GSK1278863 ขนาด 0.5, 2, 5 มก./วัน หรือยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้รับขนาด 5 มก./วัน ระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้นเฉลี่ย 1 กรัม/ดล. ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้รับยาขนาด 0.5, 2, 5 มก./วัน หรือ rhEPO เมื่อติดตามไป 4 สัปดาห์ พบว่ามีเพียงกลุ่มที่ได้รับขนาด 5 มก./วัน เท่านั้นมีการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้รับ rhEPO โดยไม่พบผลข้างเคียงแบบรุนแรงจากการใช้ยา¹⁶

Akebia (AKB6548) เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ผ่าน prolyl hydroxylase inhibitor หลังจากที่ได้ประสบความสำเร็จในการศึกษาวิจัยแบบทดลองสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ระยะที่ 2a แล้ว ก็ได้มีการศึกษา ระยะ 2b ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระดับที่ 3 ถึง 5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 209 ราย ติดตามไป 20 สัปดาห์ โดยสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับยา กับยาหลอก ในอัตราส่วน 2:1 กลุ่มที่ได้ยาเริ่มต้นขนาดยาที่ 450 มก./วัน แล้วปรับขนาดตามระดับฮีโมโกลบิน พบว่าระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 11–12 กรัม/ดล. ได้สูงถึงร้อยละ 54.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา และร้อยละ 10.3 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยา ยังสามารถเพิ่ม reticulocytes count และ total iron-binding capacity ในขณะที่สามารถลดระดับของ hepcidin และ ferritin ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงแบบรุนแรงในกลุ่ม AKB6548 ร้อยละ 23.9 กลุ่มยาหลอกร้อยละ 15.3 โดยมีผู้ป่วยเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา 3 ราย ดังนั้นยานี้จึงยังต้องได้รับการตรวจสอบประสิทธิภาพ และความปลอดภัยก่อนนำไปใช้ในผู้ป่วยต่อไป¹⁷

Molidustat (BAY85–3934) เป็น HIF prolyl hydroxylase

inhibitor อีกตัวหนึ่งที่กำลังอยู่ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสามารถรักษาภาวะโลหิตจาง ลดภาวะอักเสบในร่างกาย และสามารถรักษาความดันโลหิตสูงในสัตว์ทดลองได้¹⁸ ต่อมาการศึกษาวิจัยแบบทดลองสุ่มเพื่อศึกษาถึงขนาดยาในประชากรทั่วไป โดยรับประทานยา BAY85-3934 ขนาด 5, 12.5, 25, 37.5 และ 50 มก./วัน พบว่ายาสามารถดูดซึมได้เร็ว เพิ่มระดับของ EPO และ reticulocytes count ตามขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเมื่อให้ยาขนาด 37.5 และ 50 มก. สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาต้องติดตามต่อไป

จากที่กล่าวมาข้างต้น แม้ว่าการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยยาในกลุ่ม HIF stabilizer มีประโยชน์ในการรักษาภาวะโลหิตจางเช่นเดียวกับยา rhEPO แต่เนื่องจาก HIF เป็น transcription factor ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกของยีน

หลายร้อยชนิดในเซลล์ต่าง ๆ ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ HIF จึงอาจส่งผลกระทบต่อร่างกายในด้านต่าง ๆ ได้ เช่น ภาวะไขมันพอกตับ ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของกรดไขมัน การแข็งตัวของหลอดเลือด และความดันเลือดในช่องปอดเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ได้^{11,19} การเพิ่มขึ้นของสาร vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และอาจเพิ่มความรุนแรงของโรคจอประสาทตาเสื่อม (macular degeneration) รวมถึงภาวะเบาหวานขึ้นจอตา นอกจากนี้หากมีการกระตุ้น HIF ภายในเซลล์มะเร็งอาจทำให้เซลล์มะเร็งโตเร็วขึ้น และต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งจึงเป็นข้อห้ามของการใช้ยาในกลุ่ม HIF stabilizers ในอนาคตจึงต้องติดตามยาแต่ละชนิดถึงความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาต่อไป (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 Hypoxia-Inducible Factor Stabilizers และการศึกษาวิจัยทางคลินิก

Compound (sponsor)	Study characteristics
FG-4592/ASP1517/Roxadustat (FibroGen in collaboration with Astellas Pharma and AstraZeneca)	• Phase 2 studies completed (NDD CKD, HD, PD); • Phase 3 studies ongoing (NDD CKD, HD, PD)
GSK1278863 (GlaxoSmithKline)	• Phase 2a studies completed (NDD-CKD, HD) • Phase 2b studies ongoing, but not recruiting (NDD CKD)
AKB-6548 (Akebia Therapeutics)	• Phase 2 studies completed (NDD CKD) or ongoing but not recruiting (HD)
BAY85-3934/Molidustat (Bayer)	• Phase 2b studies ongoing (NDD CKD, HD)

ตัวย่อ: CKD, chronic kidney disease; HD, hemodialysis; NDD, non-dialysis-dependent; PD, peritoneal dialysis.

Activin Traps

Activins เป็นโดเมอร์ของ inhibin β -type chains และเป็นส่วนหนึ่งของ transforming growth factor β (TGF β) superfamily ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์เกิดการเจริญเติบโต โดยไปจับกับ Type I และ Type II serine-threonine kinase ซึ่งเป็นโปรตีนบริเวณผิวเซลล์ โดยปกติ activin, bone morphogenetic protein และ TGF β family ทำให้เกิดการกระตุ้นไซโตไคน์ ส่งผลโดยตรงต่อเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และตัวตั้งต้นของการสร้างเม็ดเลือดให้แบ่งตัวและเจริญเติบโต โดยกระบวนการดังกล่าวอาศัยการส่งสัญญาณผ่านต่อไปยังโปรตีนที่เรียกว่า SMAD ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นให้ตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ได้ ดังนั้นจึงมีการเรียก activin A ว่าเป็น “Erythroid differentiation factor”

Sotatercept (ACE-011; Acceleron and Celgene Corp) เป็น dimeric fusion protein ที่ประกอบไปด้วยส่วนของตัวรับ activin type II A (ACTRIIA) กับ Fc portion ของอิมมูโนโกลบูลิน G1 (IgG1) Sotatercept ออกฤทธิ์โดยไปจับกับตัวรับ ACTRIIA โดยมีการศึกษาวิจัยแบบทดลองสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ระยะที่ 1 ในอาสาสมัครผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

ที่แข็งแรงจำนวน 48 ราย รับการฉีด sotatercept ทางหลอดเลือดดำ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก เพื่อกระตุ้นการสร้างกระดูก ลดการเกิดกระดูกพรุน แต่กลับพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน reticulocytes count และจำนวนของเม็ดเลือดแดงได้²⁰

ในปัจจุบันมีการศึกษานำยา sotatercept มาใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทดลองสุ่ม ระยะที่ 2a ให้ยา 0.1 มก./กก. ฉีดได้วันหนึ่งตามด้วยปรับขนาดยาฉีดเป็น 0.3, 0.5, 0.7 มก./กก. ทุก 28 วัน รวมทั้งหมด 8 ครั้ง ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาโดยเฉลี่ย 21 ถึง 26 วัน ระดับฮีโมโกลบินตอบสนองสูงที่สุดที่ 28 วัน และสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น โดยจะเพิ่มขึ้น 1 มก./ดล. ในการใช้ยา sotatercept 0.7 มก./กก. แต่เริ่มมีผลเพิ่มฮีโมโกลบินได้ตั้งแต่ขนาดยา 0.3, 0.5, 0.7 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ต่อมามีการค้นพบว่า sotatercept สามารถยับยั้งการสร้าง hepcidin ในเซลล์ตับได้ แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดทั้งหมด มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า bone morphogenetic protein น่าจะเป็นตัวที่ส่งสัญญาณผ่านการจับ activin receptor-like kinase 3 เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้าง hepcidin ในการเกิดภาวะโลหิตจางจากกระบวนการอักเสบภายในร่างกาย ดังนั้นยาที่ยับยั้ง bone morphogenetic

receptors น่าจะมีประโยชน์ในการลดการสร้าง hepcidin ในภาวะที่มีการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกาย เป็นความน่าสนใจที่จะคิดค้นยากกลุ่มใหม่ที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในอนาคต²¹

Luspatercept (ACE-536) ประกอบไปด้วยส่วนของตัวรับ activin type IIB (ACTRIIB) ช่วยส่งเสริมให้เกิดการสร้างเม็ดเลือดในช่วงท้ายของเม็ดเลือดตัวแรกให้เป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ มีการศึกษาวิจัยแบบทดลองสุ่มระยะที่ 1 ในกลุ่มอาสาสมัครผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่แข็งแรงจำนวน 32 รายสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มเพื่อได้รับยาฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 0.0625–0.25 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาระดับอีโมโกลบินเพิ่มขึ้นหลังได้ยา 7 วัน และสามารถคงระดับอีโมโกลบินได้ไปหลายสัปดาห์หลังการได้ยา โดยระดับอีโมโกลบินที่เพิ่มสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มมากขึ้น โดยเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัม/ดล. ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.25 มก./กก. ถึงร้อยละ 83.3 และยังไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการศึกษา²²

กลุ่มยาก่ออกฤทธิ์กระตุ้น EPO

ดยออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้น EPO receptor โดยตรง

EPO Mimetic peptide

EPO Mimetic peptides (EMPs) เป็นกลุ่มของเปปไทด์ที่สังเคราะห์ขึ้นมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 สามารถกระตุ้น EPO receptor ผ่านลำดับของกรดอะมิโนที่ต่างไปจากฮอร์โมน EPO โดย EMP-1 เป็นโพลิโกเปปไทด์ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 20 ตัว จากการทดลองในมนุษย์พบว่า ยาจับกับตัวรับ EPO ได้ไม่ดีพอและมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ต่อมาได้มีการผลิต CNTO molecule (Centocor) ที่มีเปปไทด์ที่สามารถเชื่อมต่อกับอิมมูโนโกลบูลิน (Ig) Fc domain เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความสามารถในการจับและออกฤทธิ์ได้นานขึ้น และมีการพัฒนาต่อเนื่องจึงได้มีการใช้เรื่องของ Fc fusion เทคโนโลยีมาทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานยิ่งขึ้น อย่างเช่น TNFR (tumor necrotic factor receptor) และ CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte – associated antigen4) โดยจากการศึกษาวิจัยระยะที่ 1 CNTO528 จะเอา EMP-1 สองโมเลกุล จับกับ IgG1 Fc domain ของมนุษย์กระตุ้นให้เกิดการสร้าง EPO ได้ หลังจากทำให้ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวในกลุ่มอาสาสมัครที่แข็งแรง

Peginesatide เป็น Dimeric peptide ขนาดเล็กที่นำมารวมกับ pegylated moiety ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยและยาของสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2012 เพื่อใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยตัวยาจะออกฤทธิ์นาน จากการศึกษานานใหญ่พบว่าสามารถรักษาภาวะโลหิตจางได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทั้งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่ได้รับการหรือไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม²³ แต่ยังคงต้องระมัดระวังถึงความปลอดภัยของยาต่อหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากพบมีรายงานการเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยพบอุบัติการณ์สูงมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด นอกจากนี้ Peginesatide ยังนำมาใช้ในการรักษา EPO-related PRCA แต่หลังจากยาชนิดนี้วางจำหน่ายได้เพียง 1 ปี ต้องถอนออกจากตลาด เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง และมีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณร้อยละ 0.02 หลังจาก

ได้รับยาตัวนี้เป็นครั้งแรก โดยสาเหตุของอาการแพ้อย่างรุนแรงยังไม่สามารถบอกได้ชัดเจน

Epoetin Fusion Proteins

GX-E2 (EPO-hyFc; Genexine) เป็น hybride Fc(HyFc) ที่ประกอบไปด้วย human IgG4 รวมกับ amino-terminus ของ Heavy chain IgD isotype 2 IgD มี hinge-fold ที่ความยืดหยุ่นสูงที่สุดในบรรดาอิมมูโนโกลบูลินของมนุษย์ ภายในหลอดเลือดและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า GX-E2 ออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ดีกว่า Darbepoetin สำหรับความปลอดภัย เกสซ์ของศาสตร์ และ เกสซ์ของศาสตร์ของยาชนิดนี้ ได้ทำการวิจัยแบบการทดลองแบบสุ่มระยะที่ 1 เสร็จสิ้นแล้ว ขณะนี้รอผลประเมินจากระยะที่ 2 ซึ่งทำการศึกษาทดลองวิจัยแบบสุ่มเทียบกับ darbepoetin ถึงปริมาณยาเริ่มต้นที่เหมาะสม ระดับของยาที่จะมีความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยเครื่องไตเทียม

EPO gene Therapy

Medgenics ถูกพัฒนาด้วยนวัตกรรมใหม่เพื่อที่จะเป็นโปรตีนที่สามารถกระตุ้นการสร้าง EPO และทำหน้าที่ให้เหมือน EPO โดยการนำเซลล์ผิวหนังของผู้ป่วยออกมานอกร่างกาย แล้วทำการดัดแปลงพันธุกรรมของเซลล์นั้น ชักนำให้เซลล์นั้นสามารถสร้าง EPO ได้²⁴ หลังจากนั้นก็ย้ายเซลล์ผิวหนังที่ได้รับการดัดแปลงพันธุกรรมนี้ฝังใต้ชั้นผิวหนังของผู้ป่วย โดยเทคโนโลยีชนิดนี้เรียกว่า Transduced Autologous Restorative Gene Therapy (TARGT)²⁵ โดยมีการศึกษาทดลองทางคลินิกแบบติดตามไปข้างหน้า 3 การศึกษา ขณะนี้ยังเป็นระยะที่ 1/2 เพื่อตรวจสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยติดตามไป 1 ปี TARGT เป็นเทคโนโลยีชนิดใหม่ที่ยังต้องติดตามผลต่อการวิจัยต่อไป

บทสรุป

ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ต้องให้ความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคและบทบาทของ HIF ในการควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง การสร้าง EPO และเมแทบอลิซึมของธาตุเหล็ก ซึ่งนำไปสู่การคิดค้นและพัฒนาการรักษาแนวใหม่ โดยแนวทางการรักษาเพื่อออกฤทธิ์กระตุ้น EPO ที่ได้กล่าวมาข้างต้น ล้วนเป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่จะเป็นความหวังให้กับผู้ป่วย แต่ยังคงต้องติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าเชื่อถือของยา จากการศึกษานานใหญ่ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Drueke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012; 82(9): 952–60.
2. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chairasert 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. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(6): 1274–82.

4. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS One* 2011; 6(10): e25839.
5. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature* 1957; 179(4560): 633–4.
6. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(3): 157–68.
7. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(14): 7987–92.
8. Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Davidoff O, Keith B, et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood* 2010; 116(16): 3039–48.
9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010; 40(2): 294–309.
10. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399–408.
11. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 47–71.
12. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(7): 394–410.
13. Rabinowitz MH. Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem* 2013; 56(23): 9369–402.
14. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(4): 1225–33.
15. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, Westerman M, Olbina G, de Zoysa J, et al. A Novel Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor (GSK1278863) for Anemia in CKD: A 28-Day, Phase 2A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(6): 861–71.
16. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, Johnson BM, Jones D, Rastogi A, et al. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(4): 1234–44.
17. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90(5): 1115–22.
18. Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One* 2014; 9(11): e111838.
19. Hickey MM, Richardson T, Wang T, Mosqueira M, Arguiri E, Yu H, et al. The von Hippel-Lindau Chuvash mutation promotes pulmonary hypertension and fibrosis in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(3): 827–39.
20. Ruckle J, Jacobs M, Kramer W, Pearsall AE, Kumar R, Underwood KW, et al. Single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ACE-011 (ActRIIA-IgG1) in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 744–52.
21. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth MP, et al. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood* 2012; 120(2): 431–9.
22. Attie KM, Allison MJ, McClure T, Boyd IE, Wilson DM, Pearsall AE, et al. A phase 1 study of ACE-536, a regulator of erythroid differentiation, in healthy volunteers. *Am J Hematol* 2014; 89(7): 766–70.
23. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2013; 368(4): 320–32.
24. Brill-Almon E, Stern B, Afik D, Kaye J, Langer N, Bellomo S, et al. Ex vivo transduction of human dermal tissue structures for autologous implantation production and delivery of therapeutic proteins. *Mol Ther* 2005; 12(2): 274–82.
25. Shapir N, Miari R, Blum S, Schwartz D, Chernin G, Neil G, et al. Preclinical and preliminary clinical evaluation of genetically transduced dermal tissue implants for the sustained secretion of erythropoietin and interferon alpha. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2015.

New treatment of anemia in chronic kidney disease patients

Pattharamon Korkiatpitak, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine Phramongkutklao Hospital and College of Medicine

Abstract

Anemia is a common feature of chronic kidney disease (CKD) once the glomerular filtration rate (GFR) below 60 mL/min/1.73 m². Anemia of CKD has been implicated in the symptoms, morbidity, and poor outcomes. The main cause of anemia of CKD is attributed to erythropoietin deficiency, iron deficiencies, uremic toxins, and inflammation with the resultant inhibition of erythroid progenitor cells and shortened red blood cell survival. Current strategies to treatment the anemia associated with CKD largely include the use of recombinant human erythropoietin (rhEPO). rhEPO treatment reduces the need for transfusions, improves quality of life, and regress left ventricular hypertrophy. However, several clinical studies of rhEPO have reported adverse cardiovascular outcomes and rhEPO induced pure red cell aplasia. Currently, several attempts are being made to develop new drugs with improved characteristics compared with currently available rhEPO. Several innovative treatments, including hypoxia-inducible factor stabilizers and erythropoietin mimetic peptides have the potential to achieve effective erythropoiesis and are currently in various stages of clinical testing for treatment of anemia in patients with CKD and dialysis. This review will focus on the recent insights into the molecular mechanisms underlying anemia of CKD and new investigational strategies for increasing erythropoiesis.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin

Original Article

Efficacy of 5%, 10% Trisodium Citrate and Heparin as catheter-locking solutions 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

Abstract

Background: Central venous catheters (CVCs) are widely used in vascular access hemodialysis (HD). Catheter-related complications include 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.

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

Methods: This study employed a single-center, stratified, randomized controlled design of patients with CVCs [newly placed nontunneled cuffed hemodialysis catheters (NTCC), newly placed and pre-existing tunneled cuffed hemodialysis catheters (TCC)]. Patients were stratified according to type of HD catheters and randomized to use 5% and 10% TSC or UFH (2,500 U/mL for NTCC and 5,000 U/mL for TCC group) as catheter locking solutions after each HD session for 3 months. The primary outcome was the development of CD, defined as a persistent inability to obtain blood flow rate above (BFR) 250 mL/min. The secondary outcomes included the rate of CRBSI, exit-site infection (ESI), bleeding episodes, all-cause death and mean catheter duration.

Results: Of 340 patients randomized, 249 were analyzed. In all, 134 patients were in (54%) the NTCC group, and 115 (46%) were in the TCC group. CD rates were 2.25, 1.68, 1.22 per 1,000 catheter-days in UFH, 5% and 10% TSC groups, respectively. Incidence rate ratio (IRR) of CD in 5% and 10 % TSC groups compared to heparin group were 0.75 and 0.54 ($P = 0.489$), respectively. The dysfunction-free survival rate did not differ among the three groups. The IRR for CRBSI, ESI and all-cause death did not significantly differ among the three groups. Mean catheter duration was 53.7, 52.6, and 56.5 days in heparin, 5% and 10% TSC groups, respectively. No serious adverse events or major bleeding episodes were encountered.

Conclusion: The efficacy of 5%, 10% TSC and UFH as catheter locking solutions did not significantly differ in preventing CD. In addition, no significant differences were found in rates of CRBSI, ESI, bleeding episodes, mean catheter duration and all-cause mortality among the three groups.

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

Background

In 2014, newly-reported prevalence and yearly incidence rates of end-stage renal disease (ESRD) occurred at about 1,990, and 354 per million population in the US, and 421,219 (63.3%) of these populations used hemodialysis (HD) modality.¹ Similarly, in Thailand 2014, the

prevalence and incidence rates of ESRD were 1,198 and 291 per million population, and 49,719 (63.7%) of these populations were treated with HD for ESRD.² For long term HD, an arteriovenous fistula (AVF) is the optimal vascular access among patients with HD patients because of its lower complication rates and better

durability compared with central venous catheters (CVCs) and arteriovenous grafts (AVG).³ Nevertheless, in current practice, the use of CVCs is still substantial. CVCs are used as permanent vascular access for chronic HD when construction of AVF is ineligible or contraindicated. Recent data show that 42 to 71 % of patients with ESRD in Europe and 67% in the US started HD programs using CVCs.⁴ The 2014 Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) database shows 5,780 (19.5%) patients with ESRD use the tunneled cuffed hemodialysis catheter (TCC) for chronic HD.² However, no data is available regarding the non-tunneled cuffed hemodialysis catheter (NTCC). CVCs are associated with the risk of catheter-related thrombosis, which can result in catheter dysfunction (CD)⁵ and catheter-related bloodstream infection (CRBSI) creating higher morbidity and mortality rates.³ Initiating HD treatment by CVCs was independently related with a higher all-cause mortality risk than that with a mature AVF.⁶ The frequency of CRBSI in many large case series is 2.5 to 5.5 episodes per 1,000 catheter-days, which correlates with an incidence of 0.9 to 2 episodes per catheter-year.⁷ One common practice to prevent catheter malfunction is the use of heparin solutions to lock CVCs after HD. Heparin locking solutions have been recommended for maintaining HD catheter patency, although different concentration ranges of 1,000 to 10,000 U/mL reflects the lack of evidence on optimal dosing.⁸ In addition, the potential effect of bleeding risk is an acknowledged concern.⁹ Other adverse events associated with heparin use include heparin-induced thrombocytopenia (HIT), thrombosis and osteoporosis.¹⁰

A new interest has developed in citrate as an alternative to heparin as a catheter locking solution for CVCs because of its antithrombotic and antibacterial properties and reduced costs regarding heparin.¹¹ Citrate locking solutions contain 4 to 5% of trisodium citrate (TSC) producing anticoagulant activity by binding ionized calcium to prevent progression of the coagulation cascade.¹² In vitro study reports the superior antimicrobial activity of TSC, especially in higher concentrations, in contrast to unfractionated heparin (UFH).¹³ A solution of 30% TSC significantly improves overall patency rates and reduces CRBSI and major bleeding episodes for both TCC and NTCC.¹⁴ A randomized clinical trial among patients using CVCs shows that 4% sodium citrate was as effective as UFH in preventing thrombosis in HD catheters.¹⁵ Wide variation can be found in the use of solutions to “lock” or fill tunneled CVCs for dialysis. Based on available evidence, 4% sodium citrate or UFH 1,000 U/mL are

optimal choices for locking solutions to maintain patency of tunneled CVCs for dialysis.¹⁶ Only one randomized, double-blind study evaluated the efficacy and safety of different concentrations of citrate locks (5% TSC versus 10% TSC) for permanent dialysis catheters. It showed that 5 and 10% citrate locks had similar efficiency in preventing CD. Therefore, low-concentration TSC locks can be safely used as catheter locking solutions after each HD session for permanent dialysis catheter access.¹⁷

A recent meta-analysis showed that an antimicrobial-containing citrate lock is better than a heparin lock to prevent CRBSI, although citrate alone failed to show this advantage. Citrate locks of low to moderate concentrations, rather than high, were better than heparin locks in preventing CRBSI. Citrate locking solutions are also associated with a lower rate of bleeding episodes compared with heparin. No difference was found in the efficacy to preserve catheter patency or prevent ESI between citrate and heparin locks.¹⁸ The 2016 Cochrane Database of Systematic Reviews demonstrated that the relative net benefit of anticoagulant therapies to prevent catheter malfunction remains uncertain. Citrate locking solutions appear to reduce CRBSI, but no available evidence supports that alternative anticoagulants compared with heparin locking solutions had an effect on death rates or bleeding events.¹⁹ Current guidelines recommend antithrombotic locking solutions to prevent catheter-related dysfunction among patients with HD but do not determine specific agents or concentrations due to lack of definitive evidence for individual regimens.²⁰ Catheter thrombosis is related to adverse outcomes including reduced dialysis adequacy, the requirement for repeated invasive interventions, increased risk of catheter-related bacteremia and higher hospitalization and mortality rates. Currently, no study has been conducted to compare the efficacy of different concentrations of citrate with heparin as catheter-locking solutions and no consensus has been reached on safety and optimal concentration of TSC to lock CVCs for dialysis.

We conducted a prospective, randomized controlled trial to compare the efficacy of 5%, 10% TSC, and UFH (2,500 u/mL for NTCC, 5,000 u/ml for TCC) as catheter-locking solutions for central venous HD catheters.

Materials and Methods

Study design

This single center study was conducted from June 2016 to December 2016 among patients with CVCs HD catheters including both Outpatient (OPD) and Inpatient Departments

(IPD) at Thammasat University Hospital. The study protocol was approved by the Human Ethics Committee of Thammasat University and registered in the Thai Clinical Trials Registry (identifier TCTR20170314002). All patients wrote informed consent before enrolling in the clinical trial.

Selection of patients

Criteria for eligible enrollment in the study included being older than 18 years, having either newly placed or well-positioned NTCC and TCC catheter expected to be needed over one week, and preexisting TCC without flow problems (a persistent inability to obtain BFR above 250 mL/min). The patients were randomly assigned to be locked with either UFH or 5% and 10% TSC. Exclusion criteria included hemorrhagic diathesis condition [previous diagnosis of liver failure, disseminated intravascular coagulopathy (DIC), leukemia, vitamin K deficiency, hemophilia, thrombocytopenia (platelet <100,000/mcL)], hypercoagulable states, hematologic disease, metastatic cancer, oral contraceptive pill use, use of anticoagulant therapy (warfarin, heparin, enoxaparin, rivaroxaban, apixaban, dabigatran), proven or suspected heparin-induced thrombocytopenia (HIT), allergy to UFH or TSC, pregnancy and deny to consent.

Sample size calculation

Calculation of the required sample size was based on catheter survival in the previous randomized study. We estimated sample sizes for two-sample comparison of survivor functions (catheter survival rate 8.1, 4.1 per 1,000 catheter-days in the TSC and UFH groups). When we assumed a power of 0.80 and the two-tailed alpha of 0.05, the required sample size was estimated to be 75 patients per treatment arm. Estimating a 10% drop-out rate this meant that 83 patients in each group were needed for a total 249 patients. Patients continued to participate in the study for three months together with follow-up every one month to evaluate catheter dysfunction, catheter-related infection, bleeding episodes and other adverse events and all-cause death.

Randomization and masking

The eligible patients were randomized in a 1:1:1 ratio to control (heparin) or treatment (5% and 10% TSC) groups using a computerized system. Stratified randomization was obtained according to the type of HD catheters (NTCC or TCC). A block randomization within each stratum with a block size of six was used. The random seed number was 1 (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). Patients and investigators were unknown of the treatment assignments and allocation concealment was performed using opaque, sealed envelopes.

Procedures

The eligible patients were randomized to one of three

study arms (heparin, 5% TSC and 10% TSC). Both lumens of their catheters were locked with UFH (2,500 U/mL in NTCC, 5,000 U/mL in TCC) or 5% TSC or 10% TSC after the HD session. Dialysis nursing flushed 10 mL of 0.9% sodium chloride (NSS) to each lumen of the catheter, and then locked with the locking solution as priming volume as noted on the catheters. Heparin-locking solution was used among all patients after the first time of HD CVCs insertion. To prevent accidental infusion of the locking solution, the maximum size of the syringes used was 3.0 mL. Protocols for catheter care were followed according to international guidelines for HD treatment including insertion of catheters under strict asepsis by nephrology fellowship or nephrologist and catheter exit-site dressing changes after HD treatment. Exit sites were inspected after every dialysis treatment. The anticoagulation solutions were prepared as listed below.

Heparin 2,500 u/mL: Heparin (5,000 U/mL) 1 mL with 1 mL of NSS

5% TSC: 30% TSC 5 mL vial with 10 mL of NSS

10% TSC: 30% TSC 5 mL vial with 25 mL of NSS

The patients' general information and blood test data were collected including age, sex, type of renal failure, etiology of renal failure, comorbidity, anticoagulant, history of ESI/CRBSI, hospitalization, date of initiated renal replacement therapy (RRT), type and site of catheter, date of catheter insertion, cause catheter removal and bleeding episodes, all adverse events and all-cause death. The following parameters were measured in blood tests: complete blood count (CBC), coagulogram (PT, PTT, INR), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr), electrolyte, calcium (Ca), magnesium (Mg), phosphate (P), liver function test (LFT) and urine analysis (UA).

Outcomes

Primary outcome was the development of CD, defined as a persistent inability to maintain BFR above 250 mL/min despite additional flushing and positional changes of the patient or the use of recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) to dissolve the intraluminal catheter clot. Secondary outcomes were catheter-related bloodstream infection (CRBSI), exit-site infection (ESI), bleeding episodes type 3A–5 according to the Bleeding Academic Research Consortium definition for bleeding, mean catheter duration and all-cause death. We analyzed primary and secondary outcomes at three months after randomization.

Definition of measurement

Catheter-related bloodstream infection (CRBSI) was defined as bacteremia or fungemia in a patient who has an intravascular device and >1 positive blood culture result obtained from the peripheral vein, clinical manifestations of infection, e.g., fever, chills, and/or hypotension, and no appar-

ent source of bloodstream infection (with the exception of the catheter). One of the following should be present: a positive result of semiquantitative (>15 CFU per catheter segment) or quantitative ($>10^2$ CFU per catheter segment) catheter culture; whereby, the same organism (species) was isolated from a catheter segment and a peripheral blood culture; simultaneous quantitative cultures of blood with a ratio of $>3:1$ CFU/mL of blood (catheter: peripheral blood); differential time to positivity (growth in a culture of blood obtained through a catheter hub detected by an automated blood culture system at least 2 hours earlier than a culture of simultaneously drawn peripheral blood of equal volume.²¹

Exit-site infection (ESI) was defined as²¹

Microbiological: Exudate at catheter exit site yields a microorganism with or without concomitant bloodstream infection

Clinical: Erythema, induration, and/or tenderness within 2 cm of the catheter exit site; may be associated with other signs and symptoms of infection, such as fever or purulent drainage emerging from the exit site, with or without concomitant bloodstream infection

Tunnel infection was defined as tenderness, erythema, and/or induration >2 cm from the catheter exit site, along with the subcutaneous tract of a tunneled catheter with or without concomitant bloodstream infection²¹

*Bleeding episodes (Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding)*²²

Type 0: no bleeding

Type 1: bleeding that is not actionable

Type 2: any overt, actionable sign of hemorrhage that does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care or (3) prompting evaluation.

Type 3:

Type 3a: Overt bleeding plus hemoglobin (Hb) drop of 3 to ≥ 5 g/dL or plus any transfusion

Type 3b: Overt bleeding plus Hb drop ≥ 5 g/dL, cardiac tamponade bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid) or bleeding requiring intravenous vasoactive agents

Type 3c: Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal)

Type 4: CABG-related bleeding

Type 5: Fatal bleeding

Statistical Analyses

Categorical data is presented as frequencies and percentages. Continuous data is presented as means and standard deviations (SD). Baseline characteristics were compared using Exact's test for categorical variables. For continuous variables, the one-way Analysis of Variance (ANOVA) was used in parametric tests and Kruskal-Wallis in nonparametric tests. The rate of events was present in incident rate per 1,000 catheter-days. Poisson regression analysis was used to compare the incident rate ratio to heparin group. Survival analysis was expressed by Kaplan-Meier survival curve, compared with Log-rank test and Cox proportional hazard regression with a test for the proportional-hazards assumption that showed in hazard ratio to heparin group. The analysis of outcomes was performed on an intention-to-treat basis. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline characteristics of patients

A total of 342 patients were enrolled. Sixty-nine patients met the exclusion criteria. Twenty-four patients were excluded after randomization: 14 had less than $100,000/\text{mm}^3$ of platelet count, 5 on anticoagulants, 1 had DIC, 1 had acute liver failure, 1 underwent CRRT and 2 refused to continue participating. The 249 patients were analyzed and the study flow is shown in Figures 1 and 2.

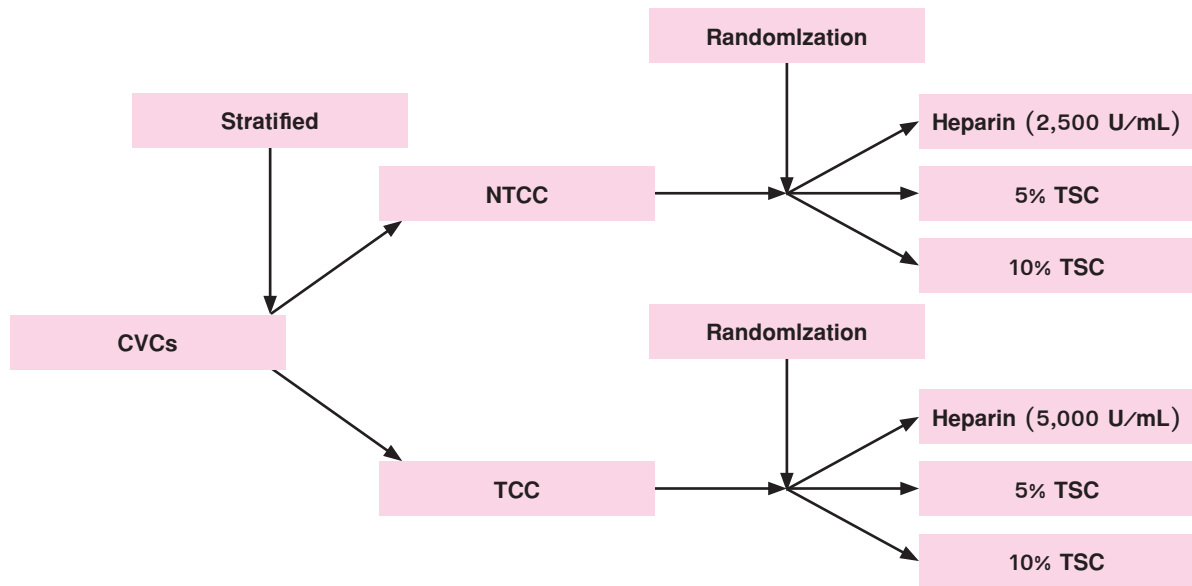


Figure 1. Study design

CVCs; central venous catheters, NTCC; non-tunneled cuffed hemodialysis catheters, TCC; tunneled cuffed hemodialysis catheters, TSC; Trisodium citrate solution

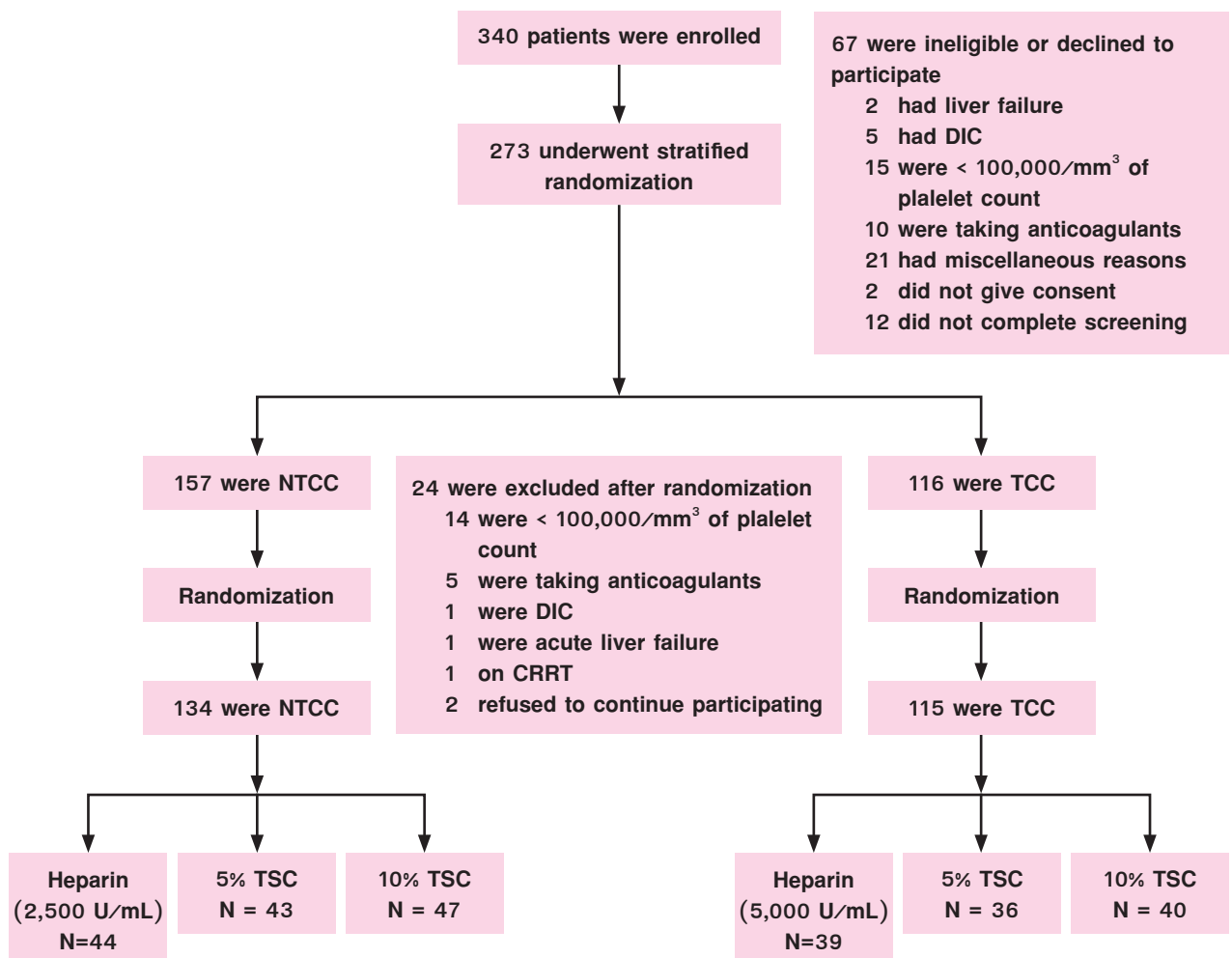


Figure 2. Eligibility, randomization, and analysis. All randomized patients were included to Intention to treat (ITT) analysis.

NTCC; non-tunneled cuffed hemodialysis catheters, TCC; tunneled cuffed hemodialysis catheters, TSC; Trisodium citrate solution

A total of 134 patients were placed in (54%) the NTCC group and 115 (46%) were placed in the TCC group. A total of 83 patients (33.4%) were placed in the UFH group, 79 patients (31.7%) in the 5%TSC group and 87 patients (34.9%) in the 10% TSC group. In all, 46% of patients were male. The mean age of the patients was 65.9 years. The major cause of catheter insertion was using for HD in ESRD (63.9%) with mean dialysis vintage of 570 days and mean duration of TCC insertion of 94 days. In all, 89.2% of patients had hypertension, 52.2% had diabetes mellitus and 30% had CKD stage 3 to 5. The CKD stage 5 patients were more numerous

in the 10% TSC group. The number of NTCC and TCC and insertion sites of both catheters did not differ among the three strata. The patients with NTCC were mainly inserted at the femoral area (57.5%), in contrast to the patients with TCC, who were mainly inserted at the internal jugular vein (94.8%). Subclavian catheters were completely absent in this study. Laboratory results did not significantly differ among the three groups (CBC, coagulogram, blood chemistry), except mildly higher aspartate aminotransferase (AST) liver enzyme in the 5% TSC group. The baseline characteristics of the patients are shown in Tables 1 and 2.

Table 1 Baseline characteristic of the study participants

Characteristics	All	Heparin	5% TSC	10% TSC	P value
N	249	83	79	87	
Male, n (%)	114 (45.8)	31 (37.4)	40 (50.6)	43 (49.4)	0.172
Age (years)	65.9 ± 16.5	66.8 ± 13.6	65.3 ± 17.9	65.7 ± 17.9	0.838
Dialysis vintage (days)	570.8 ± 1029.7	379.6 ± 767.6	551.0 ± 1041.7	771.1 ± 1198.0	0.509
Duration of TCC insertion (days)	94.2 ± 321.9	125.2 ± 422.2	69 ± 253.6	87.4 ± 262.5	0.494
Cause of catheter insertion – n (%)					
AKI	15 (6.0)	7 (8.4)	3 (3.8)	5 (5.8)	0.507
AKI on top CKD	73 (29.3)	22 (26.5)	26 (32.9)	25 (28.7)	0.671
ESRD	159 (63.9)	53 (63.9)	50 (63.3)	56 (64.4)	1.000
Others	2 (0.8)	1 (1.2)	0	1 (1.15)	1.000
Underlying diseases – n (%)					
Diabetes	130 (52.2)	43 (51.8)	40 (50.6)	47 (54.0)	0.924
Hypertension	222 (89.2)	74 (89.2)	71 (89.9)	77 (88.5)	0.967
Dyslipidemia	94 (37.8)	33 (39.8)	26 (32.9)	35 (40.2)	0.562
Ischemic heart disease	56 (22.5)	24 (28.9)	17 (21.5)	15 (17.2)	0.195
Peripheral arterial disease	8 (3.2)	2 (2.4)	3 (3.8)	3 (3.5)	0.908
Stroke	33 (15.3)	14 (16.9)	10 (12.7)	9 (10.3)	0.475
Pre-existing catheter – n (%)	58 (23.3)	25 (30.1)	15 (19.0)	18 (20.7)	0.201
Type of catheter – n (%)					
TCC	115 (46.2)	39 (47.0)	36 (45.6)	40 (46.0)	0.987
NTCC	134 (53.8)	44 (53.0)	43 (54.4)	47 (54.0)	

AKI; acute kidney injury, CKD; chronic kidney disease, ESRD; end stage renal disease, NTCC; non-tunneled cuffed hemodialysis catheters, TCC: tunneled cuffed hemodialysis catheters, TSC; Trisodium citrate solution

Table 2 Baseline laboratory profiles

Characteristics	All	Heparin	5% TSC	10% TSC	P value
N	249	83	79	87	
Hemoglobin (g/dL)	9.3 ± 1.8	9.3 ± 1.8	9.2 ± 1.7	9.3 ± 1.8	0.822
PT (sec)	15.4 ± 3.6	15.4 ± 4.5	15.0 ± 2.3	15.6 ± 3.6	0.703
INR	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.826
PTT ratio	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.323
BUN (mg/dL)	75.7 ± 36.2	72.5 ± 34.9	76.3 ± 34.2	78.1 ± 39.5	0.666
Creatinine (mg/dL)	7.0 ± 4.0	6.0 ± 3.3	7.2 ± 4.1	7.5 ± 4.3	0.139
Na (mmol/L)	134.3 ± 5.4	135.0 ± 5.1	133.9 ± 5.5	134.0 ± 5.6	0.456
K (mmol/L)	4.3 ± 0.9	4.2 ± 0.8	4.3 ± 0.8	4.4 ± 1.0	0.469
Cl (mmol/L)	98.4 ± 6.6	98.6 ± 6.4	98.7 ± 7.0	97.9 ± 6.4	0.789
HCO ₃ (mmol/L)	21.9 ± 5.3	22.5 ± 5.1	21.2 ± 5.3	21.9 ± 5.4	0.385
Ca (mg/dL)	8.3 ± 1.1	8.3 ± 1.1	8.4 ± 1.1	8.2 ± 1.1	0.581
Correct Ca (mg/dL)	9.4 ± 1.0	9.5 ± 1.2	9.6 ± 1.2	9.3 ± 0.8	0.497
Albumin (g/dL)	2.6 ± 0.7	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.7	2.7 ± 0.7	0.511
AST (U/L)	61.4 ± 68.2	67.4 ± 47.9	71.4 ± 92.8	47.9 ± 58.7	0.034
ALT (U/L)	51.4 ± 92.7	66.2 ± 136.4	54.9 ± 71.2	35.5 ± 52.3	0.097

Primary outcome

Catheter dysfunction (CD) rates

The rate of CD was 2.25 per 1,000 catheter-days in the UFH group, 1.68 per 1,000 catheter-days in the 5% TSC group and 1.22 per 1,000 catheter-days in the 10% TSC group. Incidence rate ratio (IRR) of CD did not significantly differ among the three groups ($P=0.485$), and in the 5% and 10% TSC groups compared to the heparin group were 0.75 (95% CI 0.28–1.96; $P=0.559$) and 0.54 (95% CI 0.29–1.49; $P=0.238$), respectively (Table 3). The dysfunction-free survival rates did not significantly differ among the three groups ($P=0.495$) (Figure 3).

In subgroup analysis by type of catheter, CD hazard ratio (HR) of NTCC in the 5% and 10% TSC group compared with UFH group were 1.03 (95% CI 0.36–2.97; $P=0.951$), 0.38 (95% CI 0.10–1.48; $P=0.163$), $P=0.275$ among the 3 groups, respectively. The CD HR of TCC in the 5% and 10% TSC groups compared with the UFH group were $3.29e^{-16}$ (95% CI 0; $P=1.000$), 0.95 (95% CI 0.19–4.72; $P=0.952$) and p 0.249

among the three groups, respectively (Figures 4A, 4B). In subgroup analysis by site of catheter insertion, no significant differences were observed in the rate of CD among the three groups (Figure 5).

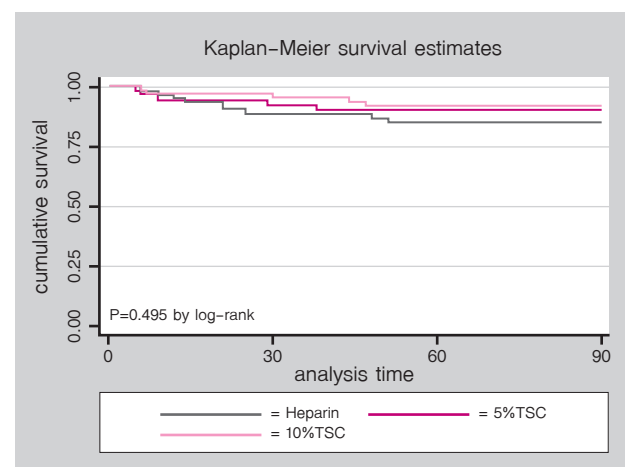


Figure 3 Kaplan-Meier survival analysis of catheter locking solutions TSC; Trisodium citrate solution

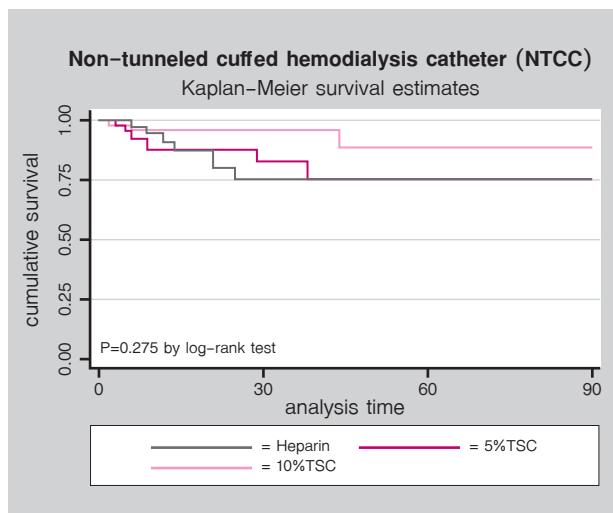


Figure 4A Kaplan-Meier survival analysis of catheter locking solutions

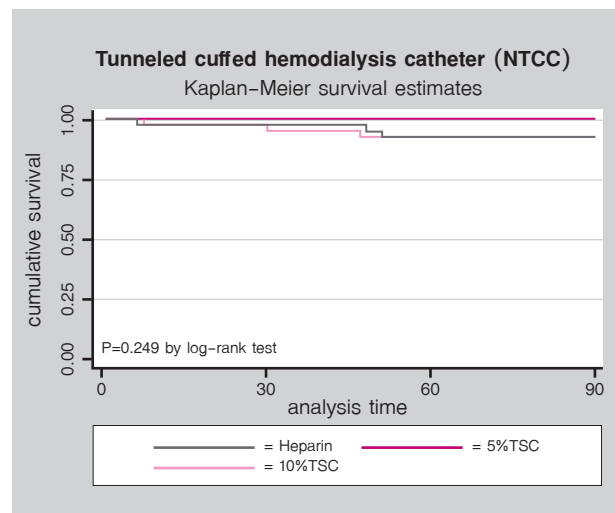


Figure 4B Kaplan-Meier survival analysis of catheter locking solutions

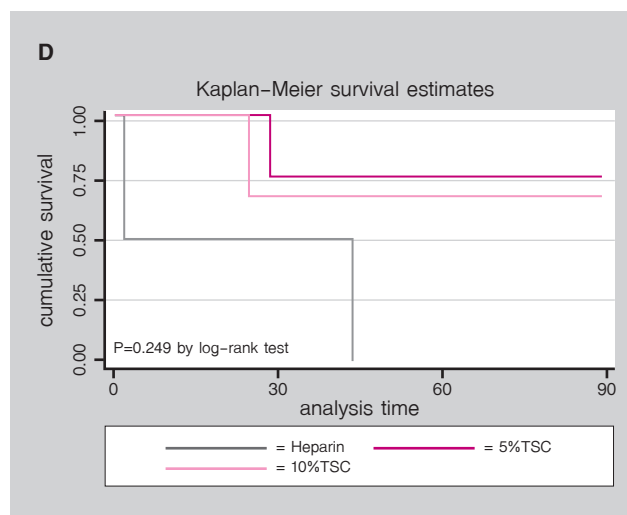
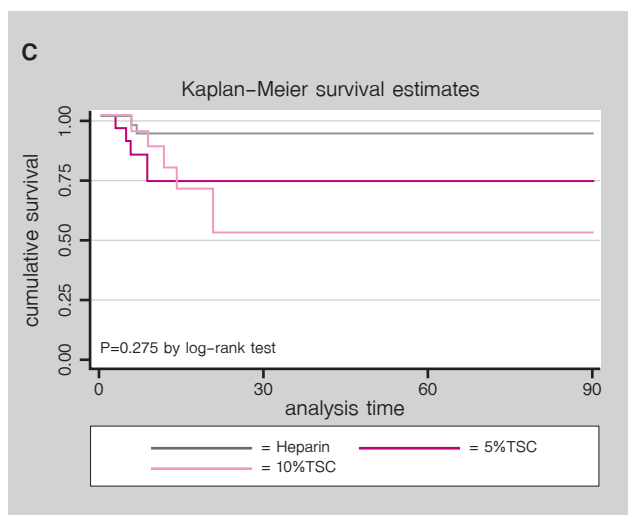
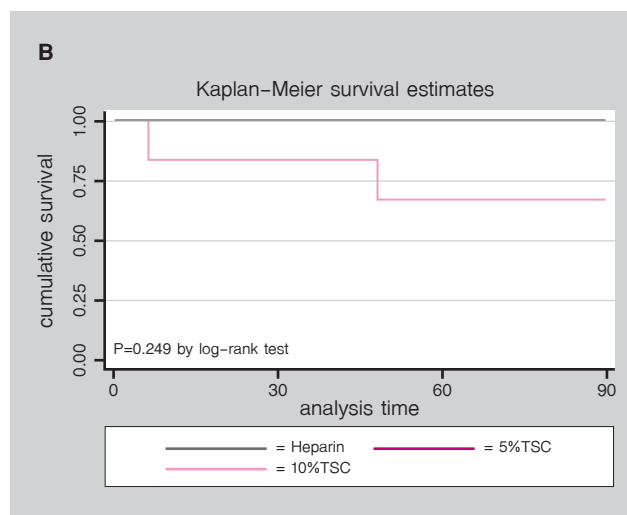
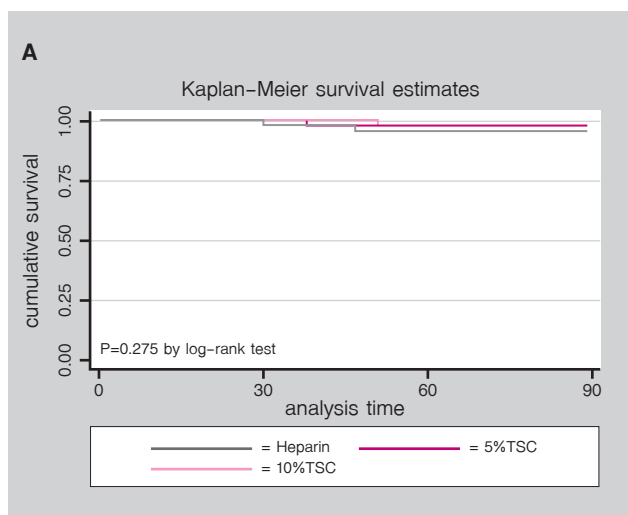


Figure 5 Kaplan-Meier analysis of catheter survival for locking solutions. Subgroup analysis by site of catheter insertion;
Right internal jugular vein (Panel A), Left internal jugular vein (Panel B), Right femoral vein (Panel C), Left femoral vein (Panel D)

Secondary outcomes (Table 3)**Catheter-related bloodstream infection (CRBSI)**

The CRBSI occurred in 6, 2, and 2 patients in the UFH, 5% and 10% TSC groups, respectively. A rate of CRBSI were 1.35, 1.44, and 0.41 per 1000 catheter-days in the UFH, 5% and 10% TSC groups, respectively. Incidence rate ratio (IRR) of CRBSI in the 5% and 10% TSC groups compared with the UFH group were 1.07 (95% CI 0.35–3.32; $P=0.906$), 0.30 (95% CI 0.06–1.50; $P=0.142$), $p=0.181$ among the 3 groups with no significant difference among the 3 groups.

Exit-site infection (ESI)

The ESI occurred in 2, 2, and 1 patients in UFH, 5% and 10% TSC group, respectively. A rate of ESI were 0.45, 0.48, and 0.20 per 1,000 catheter-days in UFH, 5% and 10% TSC group, respectively. IRR of ESI in 5% and 10 % TSC group compared to UFH group were 1.07 (95% CI 0.15–7.60; $P=0.945$), 0.45 (95% CI 0.04–4.99; $P=0.518$), $p=0.732$ among the three groups with no significant difference among lock solution groups.

Table 3 Summary of the primary and secondary outcomes

		Heparin	5% TSC	10% TSC	P value
CD	Incidence rate/1,000 catheter-days)	2.25	1.68	1.22	
	IRR	1	0.75	0.54	
	P value	(reference)	0.559	0.238	0.485
	95% CI		0.29–1.97	0.20–1.50	
CRBSI	Incidence rate/1,000 catheter-days)	1.35	1.44	0.41	
	IRR	1	1.07	0.30	
	P value	(reference)	0.906	0.142	0.181
	95% CI		0.35 –3.32	0.06 –1.49	
ESI	Incidence rate/1,000 catheter-days)	0.45	0.48	0.20	
	IRR	1	1.07	0.45	
	P value	(reference)	0.954	0.518	0.732
	95% CI		0.15 – 7.60	0.04 – 5.00	
Bleeding episode type 3A–5	Incidence rate/1,000 catheter-days)	0	0	0	
	IRR	NA	NA	NA	
	P value				
	95% CI				
All caused mortality	Incidence rate/1,000 catheter-days)	2.69	1.68	1.63	
	IRR	1	0.71	0.60	
	P value	(reference)	0.460	0.269	0.519
	95% CI		0.24 – 1.57	0.25 – 1.48	

CD; catheter dysfunction, CI; confident interval, CRBSI; catheter-related bloodstream infection, ESI; exit-site infection, IRR; Incidence rate ratio, TSC; Trisodium citrate solution

Table 4 Mean catheter duration

	NTCC		TCC		All	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Heparin	31.20	29.59	79.00	24.72	53.66	36.31
5% TSC	27.16	24.21	83.08	19.79	52.65	35.74
10% TSC	33.72	30.58	83.30	19.29	56.52	35.87
All	30.79	28.27	81.77	21.34	54.34	35.87

NTCC; non-tunneled cuffed hemodialysis catheters, TCC; tunneled cuffed hemodialysis catheters, TSC; Trisodium citrate solution

Bleeding episode type 3A to 5 (Bleeding Academic Research Consortium definition for bleeding) and other adverse events

No serious adverse event occurred. Two patients in the 10% TSC group had a metallic taste in the mouth and numbness during locking solution instillation. One patient in the 5% TSC group had a mild headache. No bleeding episodes type 3A to 5 occurred among all patients.

All-cause mortality

In all, 28 (11.2%) deaths occurred during the study period, 12 (14.5%) patients in the UFH group, 8 (10.1%) in the 5% TSC group and 8 (9.2%) in the 10% TSC group. The all-cause mortality rate was 2.69, 1.68, and 1.63 per 1,000 catheter-days in the UFH, 5% and 10% TSC group, respectively. IRR of all-cause mortality in the 5% and 10% TSC groups compared with the UFH group were 0.71 (95% CI 0.29–1.75; $P=0.460$), 0.60 (95% CI 0.25–1.48; $P=0.269$), ($P=0.519$) among the 3 groups, respectively. All-cause mortality did not differ significantly, and no CRBSI-related death occurred among the three groups.

Mean catheter duration

The overall mean catheter duration was 54.3 days. Mean catheter duration among patients with TCC was higher (81.8 days) compared with patients with NTCC (30.8 days). The mean catheter duration was 53.7, 52.6, 56.5 and 54.3 days in the UFH, 5% TSC, 10%TSC and all groups, respectively ($P=0.825$).

From subgroup analysis by type of catheter, the mean catheter duration of NTCC was 31.2, 27.2, 33.7, and 30.8 days in the UFH, 5% TSC, 10% TSC and all groups, respectively. The mean catheter duration of TCC was 79.0, 83.1, 83.3, and 81.8 days in the UFH, 5% TSC, 10% TSC and all groups, respectively.

Cost

The costs of catheter locking solutions were calculated according to the price in Thammasat University Hospital 15 March 2017. The cost of the 5-mL 30% TSC citrate was 130 THB, 15-mL 10% TSC 135 THB (30% TSC was diluted with NSS to 10% TSC) and 30-mL 5% TSC (30% TSC was diluted with NSS to 5% TSC). Heparin cost was 186 THB for 5,000 units/5 mL. The total cost of 5% TSC and 10% TSC was lower than that of heparin. When using TSC in Thammasat University Hospital, the total annual cost of 5% TSC and 10% TSC for HD patients would be 154,521 THB and 302,174 THB, respectively, whereas the total annual cost for UFH 5,000 U/mL would be 1,277,373 THB.

Discussion

Our study is the first randomized control trial to compare

different concentrations of TSC to heparin as catheter locking solutions. When compared with the previous study, our study had a higher number of patients (249 patients) than the previous study, including both acute and chronic dialysis patients with NTCC and TCC, using low to moderate concentration of TSC, and no serious adverse events occurred in our study. The results showed that patients with UFH, 5% and 10% TSC as catheter locking solutions had no significant differences regarding CD. The subgroup analysis by catheter type and insertion site showed no significant differences in the rate of CD. In addition, no significant differences were observed in the rate of CRBSI, the rate of ESI, catheter dysfunction-free survival, the rate of bleeding episodes (type 3a–5), mean catheter duration and all-cause death.

Our results corresponded with previous randomized catheter lock solution studies. Hendrickx L, et al. evaluated the efficacy and safety of a low concentrate citrate (5%) lock versus heparin lock among 19 patients with permanent HD catheters. The study showed a slightly increased number of small clots in the 5% TSC dialysis catheter lock whereas no significant differences were observed between the two groups in preventing catheter obstruction.²³ The limited number of patients in the comparative study included only CKD with TCC patients. Our study had a higher number of patients and included all patients with CVCs (NTCC and TCC), but the number of small clots could not be evaluated in our study. MacRae JM, et al. randomized 61 patients with HD with TCC to receive either heparin 5000 U/mL or citrate 4% as a locking solution after HD. Heparin had comparable catheter dysfunction episodes to citrate (45% versus 41%, respectively). No significant differences were observed in the development of catheter-associated bacteremia (3.3/1,000 catheter-days heparin versus 2.2/1,000 catheter-days citrate group; $p=0.61$).¹⁵ The results of MacRae JM, et al. were similar to ours. However, this randomized pilot study with a low statistical power had a reduced chance of detecting precise effects and only NTCC were included. A randomized crossover study by Meeus G, et al. evaluated the efficacy and safety of a 5% citrate versus 10% citrate catheter lock for permanent dialysis catheters among 28 patients during 1,876 dialysis sessions. In all, 12.4% episodes of nonocclusive clot formation occurred in the 5% citrate group versus 9.5% in the 10% citrate group ($P=0.04$). However, no statistically significant difference was found in the formation of large clots, the need for urokinase or complete obstruction of the catheter between the two study groups.¹⁷ This study did not compare with heparin used as a routine locking solution so the result may be inconclusive.

In our study, no statistically significant difference was found between the rate of CRBSI and ESI probably due to

using low to moderate TSC concentration (5% and 10% TSC). The result of our study corresponds to a related in vitro study evaluating the antimicrobial efficacy of 4 concentrations of TSC (2.2, 7.5, 15 and 30%) compared with UFH. The in vitro study demonstrated that 15% TSC, and 30% TSC reduced the number of C.F.U./mL of all strains over 24 hours and showed superior antimicrobial activity of TSC, especially in higher concentration. The TSC in lower concentrations had less antimicrobial activity.¹³ Thus, the low to moderate concentration of TSC in our study might not lessen the rates of CRBSI and ESI compared with the UFH group. Furthermore, low CRBSI and ESI rates were observed in our hospital, which lowered the power to prove statistical significance.

A recently published randomized trial of 464 newly placed NTCC compared the effectiveness of 30% TSC with UFH as catheter-locking solutions for HD CVCs in preventing CRBSI and CD. The study found no difference in CRBSI-free or dysfunction-free survival between jugular vein CVC locked with heparin or 30% TSC, and the dysfunction-free survival did not differ among groups.²⁴ The results of this study were comparable to our study in subgroup analysis by type of catheter. However, only the patients with NTCC were included in this trial, which involved only about one half of the patients requiring dialysis catheter in our population. Furthermore, the placement of catheters in the subclavian vein was included in this study which may have caused AVF/AVG maturation and is not recommended to place in patients with AKI or ESRD. Thus, the results of this study cannot be used with patients with CVCs.

A recently published meta-analysis included 13 RCTs to compare locking solutions with citrate versus heparin. Pooled analyses found no significant difference among the groups studied in CRBSI ($P=0.17$), catheter removal for poor flow ($P=0.78$) and thrombolytic treatment ($P=0.82$).¹⁸ The various citrate concentrations (4%, 5% and 30% TSC) might have affected to the study results. The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) included 27 studies to compare alternative anticoagulant locking solutions with UFH 5,000 U/mL to prevent catheter malfunction among HD patients. Citrate locking solutions of concentrations ranging from 4 to 46.7% did not significantly reduce catheter malfunction (RR 1.14; 95% CI 0.76 to 1.69). Subgroup analysis showed a reduction in the rate of catheter-related bacteremia in citrate locking solutions (RR 0.46, 95% CI 0.32 to 0.66); however, the antimicrobial lock solutions were included in this analysis.¹⁹ This systematic reviews varied in tested interventions; thus, the interpretation of the study evidence was limited.

This study had some limitations. First, the short follow-up periods might have affected the confidence for

implementing the results among patients with TCC which usually retained the catheter more than three months. Second, the inclusion of patients with preexisting TCC was affected by previous anticoagulant (heparin 100%); however, no difference was observed in the duration of TCC insertion and number of patients with pre-existing catheters among the three groups. Third, a minor difference in baseline characteristics was found among the groups; however, no significant differences in outcome were observed after adjusting for baseline (data not shown). Fourth, the excluded patients from the analysis after the randomization may have resulted in a bias in the randomization process; however, the baseline characteristics did not significantly differ among the three groups of patients.

However, no significant different outcomes were found between using heparin, 5% and 10% TSC as catheter locking solutions; the TSC could be used as an alternative anticoagulant in HD catheter locking solutions and would be particularly useful among patients with heparin allergy or HIT. Furthermore, the lower cost of TSC might be an additional factor to determine the type of anticoagulant for these patients.

In conclusion, the efficacy of 5%, 10% TSC and UFH as catheter locking solutions did not significantly differ in preventing CD. In addition, no significant differences occurred in rates of CRBSI, ESI, bleeding episodes, mean catheter duration and all-cause mortality among the three groups.

Acknowledgments

The study investigators would like to thank the Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University Hospital for funding, the hemodialysis unit staff nephrologist and dialysis nurses and patients for their participation in our study.

References

1. Annual Data Report USRDS. 2016;2(1).
2. Praditpornsilpa K. CHAPTER 1 Provision of Renal Replacement Therapy in Thailand During the Year 2014. Thailand Renal Replacement Therapy 2014.
3. Soleymanian T, Sheikh V, Tareh F, Argani H, Ossareh S. Hemodialysis vascular access and clinical outcomes: an observational multicenter study. *J Vasc Access* 2017;18(1): 35–42.
4. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update From the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):905–15.
5. Suhocki PV, Conlon PJ, Jr., Knelson MH, Harland R, Schwab SJ. Silastic cuffed catheters for hemodialysis vascular access:

- thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996;28(3):379–86.
6. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, Cao H, Tort J. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access* 2016;17(1):20–8.
7. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):779–91.
8. Besarab A, Pandey R. Catheter management in hemodialysis patients: delivering adequate flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):227–34.
9. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, Washington MH, Wakeen M, Hofmann RM, et al., editors. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial* 2007;20(4):351–4.
10. Thomas CM, Zhang J, Lim TH, Scott-Douglas N, Hons RB, Hemmelgarn BR, et al. Concentration of heparin-locking solution and risk of central venous hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2007;53(4):485–8.
11. Bayes B, Bonal J, Romero R. Sodium citrate for filling haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2532–3.
12. Von Brecht J, Flanigan M, Freeman R, Lim V. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *Am J Kidney Dis* 1986;8(3):196–201.
13. Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort FJ, ter Wee PM. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2189–95.
14. 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.
15. MacRae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, Jung B, Shalansky S, Levin A, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):369–74.
16. Moran JE, Ash SR, editors. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate—a position paper by ASDIN. *Semin Dial* 2008;21(5):290–2.
17. Meeus G, Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective, randomized, double-blind crossover study on the use of 5% citrate lock versus 10% citrate lock in permanent hemodialysis catheters. *Blood Purif* 2005;23(2):101–5.
18. Zhao Y, Li Z, Zhang L, Yang J, Yang Y, Tang Y, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2014;63(3):479–90.
19. Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, Gallagher MP, Woodward M, Jardine MJ. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Apr4;4:CD009631.
20. Gilmore J. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations—2006 updates. *Nephrol Nurs J* 2006;33(5):487.
21. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1–45.
22. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736–47.
23. Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y. A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2001;24(4):208–11.
24. Correa Barcellos F, Pereira Nunes B, Jorge Valle L, Lopes T, Orlando B, Scherer C, et al. Comparative effectiveness of 30 % trisodium citrate and heparin lock solution in preventing infection and dysfunction of hemodialysis catheters: a randomized controlled trial (CITRIM trial). *Infection* 2016;45(2):139–45.
25. Power A, Duncan N, Singh SK, Brown W, Dalby E, Edwards C, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):1034–41.
26. Food U, Administration D. FDA issues warning on tricitrasol dialysis catheter anticoagulant. FDA Talk Paper T00–16 Rockville, MD, US Department of Health and Human Services 2000.

ประสิทธิภาพของ 5%, 10% ไตรโซเดียมซิเตรท และเฮปาริน เพื่อใช้เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัว ในสายสวนหลอดเลือดดำ สำหรับฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม: งานวิจัยแบบสุ่มตัวอย่าง

ทิพากร เชื้อเมืองพาน, ภัทรวิณ ภัทรนิธิมา

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

บทนำ: สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย สำหรับเป็นเส้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับสายสวนคือ การสูญเสียหน้าที่ของสายสวน การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวน และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ไตรโซเดียมซิเตรทเป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือจากเฮปารินเพื่อใช้เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวในสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ 5% 10% ไตรโซเดียมซิเตรท และเฮปารินเพื่อใช้เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวในสายสวนหลอดเลือดดำ สำหรับฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

วิธีการศึกษา: การวิจัยเดี่ยว สุ่มแบบแบ่งชั้น ทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง ผู้ป่วยถูกแบ่งตามชนิดของสายสวนฟอกเลือด และทำการสุ่มให้ใช้ 5% ไตรโซเดียมซิเตรท, 10% ไตรโซเดียมซิเตรทหรือเฮปาริน (ความเข้มข้น 2,500 ยูนิต/มล. สำหรับสายสวนฟอกเลือดประเภทชั่วคราว และ 5,000 ยูนิต/มล. สำหรับสายสวนฟอกเลือดประเภทถาวร) เพื่อใช้เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวในสายสวนฟอกเลือด หลังการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแต่ละครั้งเป็นเวลาสามเดือน ผลลัพธ์หลัก คือ การเกิดการสูญเสียหน้าที่ของสายสวน หมายถึง ไม่สามารถเพิ่มอัตราการไหลของเลือดจากสายสวนให้มากกว่า 250 มล.ต่อนาที ได้อย่างถาวร ผลลัพธ์รองคือ อัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวน การติดเชื้อที่ผิวหนังตำแหน่งที่แทงสายสวน ภาวะเลือดออก ค่าเฉลี่ยอายุการใช้งานของสายสวน และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยได้รับการสุ่ม 340 ราย 249 รายถูกนำมาวิเคราะห์ เป็นสายสวนฟอกเลือดประเภทชั่วคราว 134 ราย ร้อยละ 54 และสายสวนฟอกเลือดประเภทถาวร 115 ราย ร้อยละ 46 อัตราการเกิดการสูญเสียหน้าที่ของสายสวนคือ 2.25, 1.68, 1.22 ต่อ 1,000 สายสวน-วัน ในกลุ่มเฮปาริน 5% ไตรโซเดียมซิเตรท และ 10% ไตรโซเดียมซิเตรท อัตราส่วนอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดการสูญเสียหน้าที่ของสายสวนใน 5% ไตรโซเดียมซิเตรท และ 10% ไตรโซเดียมซิเตรท เมื่อเปรียบเทียบกับเฮปาริน คือ 0.75, 0.54 ($P = 0.489$) อัตราการการอยู่รอดของสายสวนโดยไม่เกิดการสูญเสียหน้าที่ของสายสวนไม่แตกต่างกันระหว่างสามกลุ่ม อัตราส่วนอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวน การติดเชื้อที่ผิวหนังตำแหน่งที่แทงสายสวน และการเสียชีวิตทุกสาเหตุ ให้ผลไม่แตกต่างกันระหว่างสามกลุ่ม อายุใช้งานของสายสวนเฉลี่ยคือ 53.7, 52.6 และ 56.5 วัน ในกลุ่มเฮปาริน, 5% ไตรโซเดียมซิเตรท และ 10% ไตรโซเดียมซิเตรท ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง และเลือดออกรุนแรง

สรุป: ประสิทธิภาพของ 5%, 10% ไตรโซเดียมซิเตรท และเฮปารินเพื่อใช้เป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของสายสวน นอกจากนี้ยังไม่มีมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวน การติดเชื้อที่ผิวหนังตำแหน่งที่แทงสายสวน ภาวะเลือดออก ค่าเฉลี่ยอายุการใช้งานของสายสวน และอัตราการเสียชีวิตทุกสาเหตุระหว่างสามกลุ่ม

คำสำคัญ: การสูญเสียหน้าที่ของสายสวน, การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวน, การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, สารป้องกันเลือดแข็งตัว, ซิเตรท

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ภัทรวิณ ภัทรนิธิมา หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ 99 หมู่ 18 ถนนพหลโยธิน คลองหลวง ปทุมธานี 12121 Email: pattharawin@hotmail.com

Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 related to pathologic involvement and renal response in active lupus nephritis

Teerapol Punjachaipornpol¹, Amnart Chaiprasert¹, Naowanit Nata¹, Theerasak Tangwonglert¹,
Ouppatham Supasyndh¹, Mongkon Charoenpitakchai², Bancha Satirapoj¹

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

²Department of Pathology Phramongkutklao College of Medicine

Abstract

Background: Conventional biomarkers have not been very successful in predicting renal and patient outcomes regarding lupus nephritis. Ideally, noninvasive biomarkers would be investigated to detect early disease and used to assess the response to treatment. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) is expressed in damaged tubules, but whether urinary NGAL and KIM-1 could serve as a biomarker of active lupus nephritis is unknown.

Objective: To investigate the relationship of serum and urinary tubular biomarkers with renal pathological injury and renal response to treatment

Methods: We conducted a prospective cohort study among patients with active lupus nephritis all biopsy-proven. All patients provided serum and urine samples for NGAL and KIM-1 measurement by ELISA at baseline. Clinical, laboratory data, and renal histological findings with urinary biomarkers were assessed. The renal outcomes were monitored after induction treatment.

Results: In all, 55 patients with active lupus nephritis class III, IV and V were enrolled (mean age, 31.6±9.7 years, mean UPCr, 3.7±2.9 g/g creatinine and mean estimated glomerular filtration rate (GFR) 91.0±37.8 mL/min/1.73 m²). At baseline measurement, mean urinary NGAL was 14.2±15.4 ng/mL, and mean urinary KIM-1 was 2.4±3.1 ng/mL. Both urine tubular biomarkers were significantly related to level of GFR, and the more severe renal pathological activity index was higher than the levels of urinary NGAL and KIM-1. Renal response to treatment was significantly worse among patients with elevated urinary NGAL and KIM-1. Based on ROC analysis, urinary NGAL (AUC; 0.797, 95%CI 0.665–0.929) and urinary KIM-1 (AUC; 0.767, 95%CI 0.622–0.912) outperformed conventional biomarkers in differentiating complete and partial response groups from the nonresponse group.

Conclusion: These data suggest urine NGAL and KIM-1 at baseline are significantly correlated with renal function and renal pathological injury. Urine NGAL and KIM-1 may be useful biomarkers to evaluate kidney injury regarding active lupus nephritis.

Keywords: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kidney injury molecule-1 (KIM-1) systemic lupus erythematosus (SLE); lupus nephritis

Background

Lupus nephritis is one of the most common and severe complications of systemic lupus erythematosus (SLE) affecting approximately 50 to 70% of patients.^{1,2} Lupus nephritis is associated with significant morbidity

and mortality^{1,3} particularly among patients of Hispanic, African-American⁴ and Asian ethnicities.⁵ Recent data revealed that patients develop end stage renal disease (ESRD) some ten years after the first episode of lupus nephritis.^{6,7} Death due to ESRD occurs in 5 to 25% within

five years in the more severe forms of lupus nephritis.⁸ Renal biopsy is the ‘gold’ standard used to diagnose lupus nephritis and its severity. However, this relatively ‘invasive’ procedure involves repeated serial renal biopsies that are seldom practical in real life practice especially in frequent relapsers or among patients with associated severe hematologic or cerebral manifestations. Furthermore, it may infrequently represent the global status of the kidney reliably.⁹

Current markers for lupus nephritis are unreliable for early detection of lupus nephritis activity or flares. Hence, noninvasive biomarkers are urgently needed as timely, early initiation of appropriate treatment can avert permanent renal damage.¹⁰ Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is one of the more promising biomarkers. NGAL is a 25 kDa protein that was initially isolated from the supernatant of activated neutrophils.¹¹ However, many other cell types including kidney tubules may produce NGAL in response to a variety of injuries.^{12–15} NGAL has been extensively studied in acute kidney injury.^{16,17} Furthermore, urine NGAL levels have been reported to be elevated among patients with lupus nephritis compared with those with nonrenal SLE disease and correlated significantly with disease activity.^{18,19} Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) is a type 1 membrane protein expressed on the apical membrane of proximal tubule cells. Its ectodomain is cleaved and released in the lumen of the tubule and finally appears in urine, which is stable and it related with kidney injury.²⁰ We have previously reported that urine NGAL levels do reflect lupus nephritis activity.²¹ In this article, we determined the association between urine NGAL and uKIM-1 with lupus nephritis activity among patient with SLE with biopsy-proven lupus nephritis compared with the current standard markers of SLE such as proteinuria and renal SLEDAI-2K. We present the results of our prospective follow-up study evaluating urine NGAL and urine kidney injury molecule 1 (uKIM-1) as a potential marker for lupus nephritis activity and response to treatment.

Materials and Methods

The calculated sample size totaled 54 patients.²¹ A total of 70 patients with SLE with biopsy-proven lupus nephritis were recruited – all 70 with active lupus nephritis. Urinary NGAL and uKIM-1 levels were measured. Renal function test, urinary parameters, lupus serology and calculated renal SLE Disease Activity Index-2000 (renal SLEDAI-2K) were analyzed to determine their associations with urine NGAL and uKIM-1. We excluded patients with lupus nephritis with ESRD or those

requiring chronic dialysis, had undergone renal transplantation and those with clinical lupus nephritis in whom a renal biopsy could not be performed as well as pregnant patients. Informed consent was obtained from all recruited subjects. The study protocol was approved by the Institutional Review Board, Royal Thai Army Medical Department.

SLE Disease Activity Indices (SLEDAI-2K) and laboratory testing

Bombardier et al.²² developed a scoring system of the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). The scores range from 0 to 105, with higher scores representing increased disease activity. This was revised by Gladman et al.²³ SLEDAI-2K – so as to capture ongoing, new or recurrent disease activity. SLEDAI-2K is divided in: a) SLEDAI-2K – global score (range 0 to 150), b) SLEDAI-2K – extrarenal score (range 0 to 63) and c) SLEDAI-2K – renal score (range 0 to 16). The renal score corresponds to the presence of any one of the following on urinalysis: proteinuria, hematuria, leucocyturia or urinary red cell casts in the absence of stones or concurrent urinary tract infection or other causes of proteinuria.²²

Laboratory tests included full blood count, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the CKD-EPI formula, urinalysis by dipstick, urine microscopy, urine protein creatinine index (UPCI), serum complement 3 and 4 levels (C3, C4) and anti-dsDNA antibody titers (anti-dsDNA Ab).

Definition of lupus nephritis activity

A. Active lupus nephritis was defined by the presence of one or more of the criteria listed below.

- a. Proteinuria with or without any of the following features²¹ included the presence of hematuria or red cell casts and increased serum creatinine or decreased eGFR. Proteinuria was measured by spot morning urine protein creatinine index (UPCI) and was positive when the value was >500 mg/g creatinine (normal range ≤150).
- b. Renal SLEDAI score ≥4.²³ The score included the presence of any one/more of the following feature/s in the urinalysis: proteinuria, hematuria, leucocyturia or urinary red cell casts after exclusion of stones, concurrent urinary tract infection or other causes.²²

B. Relapse/flare of lupus nephritis was defined as recurrence of renal disease activity after a period of remission ≥3 months for the purpose of this study.²¹

C. Remission was defined as the absence of disease activity and no change in immunosuppressive therapy for at least three months.²¹

D. Inactive lupus nephritis was defined by the presence of one or more of the criteria listed below.

- a. Proteinuria (UPCI) defined as <500 mg/mmol with/without serum albumin ≥ 35 g/L, inactive urine sediments (< 5 red cells/HPF) and no red cell casts and no leucocyturia (< 5 white cells/HPF) and stable serum creatinine (unless

due to other causes, e.g., renin-angiotension system (RAS) blockade).²¹

- b. Renal SLEDAI score 0 or < 4.

The disease course of lupus nephritis

The disease course of lupus nephritis over time was categorized at each visit as shown in Table 1.²⁴

Table 1 Criteria for the outcome of lupus nephritis

Criteria / Outcome	Proteinuria (UPCI)	Serum creatinine	Serum albumin
Complete remission (CR)	< 500 mg/g (< 50 mg/mmol)	Baseline	≥ 3.5 g/dL
Partial remission (PR)	$\geq 50\%$ reduction in UPCI, and a UPCI < 3000 mg/g [< 300 mg/mmol]	Baseline or $\leq 25\%$ increase	≥ 3.5 g/dL
Non remission (NR)	No change or < 50% reduction in UPCI, or a UPCI ≥ 3000 mg/g [≥ 300 mg/mmol]	$\geq 25\%$ increase	< 3.5 g/dL

Adapted with modification from KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012

Laboratory testing for urine NGAL

All fresh urine samples collected were immediately centrifuged to remove sediments and frozen in aliquots at -80°C for later NGAL batch testing. The commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit from R&D Systems was used. It employs a sandwich monoclonal ELISA design to measure human Lipocalin-2/NGAL in urine, cell culture supernates, serum, plasma and saliva. Briefly, a standard or sample was added to each well and left to incubate for 2 h at 2 to 8°C . The plates were washed four times to remove any unbound substances. Conjugate was then added to each well and incubated for 2 h at 2 to 8°C , then the plates were washed four times and substrate solution was added to each well. After incubating 30 min at room temperature, the stop solution was added to each well. Finally, the absorbance was read at 450 nm with the correction wave length set at 540 nm. Urine NGAL levels are reported as ng/mg of urinary creatinine (normalized value) so as to standardize urine NGAL to renal creatinine excretion.

Laboratory testing for uKIM-1

All fresh urine samples collected were immediately centrifuged to remove sediments and frozen in aliquots at -80°C until analysis. urinary KIM-1 levels were measured quantitatively by sandwich ELISA according to manufacturer instructions using commercial ELISA kits (R&D Systems).

Statistical analysis

Categorical variables are presented as counts (percent). Continuous variables are presented as mean ($\pm$ standard deviation (SD)) when normally distributed or median (interquartile range (IQR)) when nonnormally distributed. Association between urine NGAL and KIM-1 levels with standard laboratory parameters were explored using Spearman's correlation coefficients. Multivariate analysis was performed using means of binary logistic regression to explore independent predictors of lupus nephritis pathology. Pearson's chi-square test (X^2) was used to compare categorical variables and a two-sided independent-sample t test was used to compare normally distributed variables. Receiver operator characteristic curves were constructed for urine NGAL, KIM-1 and the usual standard markers were used to predict lupus nephritis activity. The area under the curve (AUC) with associated 95% confidence interval (CI) of each parameter served as a measure of the discriminatory capacity of urine NGAL and KIM-1 to detect response to treatment. The best cut-off value for each test was determined using the maximization of the Youden index (sensitivity + specificity -1).²¹ STATA/SE Software, Version 13.0 was used for statistical analysis. All tests were two-sided and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Clinical characteristics of the study patients

A total of 70 patients were eligible for inclusion in the study. All had established SLE by ACR criteria with biopsy-proven lupus nephritis. The sample totaled 57 females and 13 males with a mean age of 31.6 ± 9.7 years. The majority had class IV $\pm$ V lupus nephritis (52.8%) followed by class III $\pm$ V (28.5%). The demographic, clinical and laboratory data between active and inactive lupus nephritis are detailed in Table 2.

Association of various measures of SLE and severity of pathology of lupus nephritis

A significant correlation was found between urine NGAL with total activity index ($r = 0.327$, $P=0.006$), fibrinoid necrosis/karyorrhexis ($r = 0.274$, $P=0.022$), leukocyte infiltration ($r = 0.303$, $P=0.011$) and tubular atrophy ($r = 0.242$, $P=0.044$) as shown in Tables 3 and 4. Linear regression multivariate analysis of urine NGAL/Cr was performed to control independent factors; urine NGAL was significantly related to total activity index especially leukocyte infiltration as shown in Table 5

Urine KIM-1 was significantly correlated to total activity index ($r = 0.384$, $P<0.001$), fibrinoid necrosis/karyorrhexis ($r = 0.306$, $P=0.010$), hyaline thrombi/wire loop ($r = 0.337$, $P=0.004$) and leukocyte infiltration ($r = 0.299$, $P= 0.012$) as shown in Table 4. Linear regression multivariate analysis of urine KIM-1/Cr was performed to control independent factors; urine KIM-1 was significantly related to total activity index especially hyaline thrombi/wire loop as shown in Table 6

ROC curve analysis of urine NGAL/Cr and urine KIM-1/Cr to predict renal remission in lupus nephritis

ROC curves were constructed to assess the potential diagnostic and predictive values of urine NGAL/Cr and urine KIM-1/Cr to predict renal remission in lupus nephritis as illustrated in Figure 1. The area under the curve (AUC) for urine NGAL/Cr was 0.797 (95% CI: 0.664–0.929; $P=0.002$). The Youden index was highest (0.56) at a cut-off value at 22.20 ng/mg creatinine. At this point, urine NGAL/Cr had a sensitivity of 0.72 and a specificity of 0.84. ROC curves for urine NGAL/Cr compared with standard biochemical markers for lupus nephritis activity were also constructed. The AUC for urine KIM-1/Cr was 0.767 (95% CI: 0.621–0.919; $P=0.005$). The Youden index was highest (0.45) at a cut-off value at 6.50 ng/mg creatinine. At this point, urine KIM-1/Cr had a sensitivity of 0.91 and a specificity of 0.53. The AUC for

proteinuria (UPCI) was 0.557 (95% CI: 0.375–0.738; $P=0.548$), anti-dsDNA was 0.413 (95% CI: 0.215–0.611; $P=0.359$), GFR was 0.592 (95% CI: 0.356–0.827; $P=0.330$), C3 was 0.493 (95% CI: 0.314–0.670; $P=0.937$) and C4 was 0.372 (95% CI: 0.202–0.541; $P=0.174$). These were lower than those for urine NGAL/Cr and urine KIM-1/Cr.

Table 2 Baseline characteristics of patients

Parameters	SLE with lupus nephritis (N=70)
Female (%)	57 (81.4%)
Age (years)	31.6 ± 9.7
Renal SLEDAI	7.1 ± 3.4
Creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.7
UPCR (g/gCr)	3.7 ± 2.9
Hemoglobin (g/dL)	11.1 ± 2.1
Serum albumin (g/dL)	3.0 ± 0.6
Serum C3 (mg/dL) [0.9–2.1]	1.2 ± 0.4
Serum C4 (mg/dL) [0.1–0.4]	0.2 ± 0.1
Anti-dsDNA antibody (IU/mL) [0–100]	99.7 [IQR; 11.7– 238.4]
SLE duration (years)	4.79 ± 6.33
Lupus nephritis duration (years)	1.44 ± 3.18
Biopsy-proven lupus nephritis	
Class III $\pm$ V	20 (28.5%)
Class IV $\pm$ V	37 (52.8%)
Class V	13 (18.5%)
Total activity index	4 [IQR; 1 – 7]
Total chronicity index	2 [IQR; 0 – 4]
CKD stage	
Stage 1 (eGFR >90)	44 (62.8%)
Stage 2 (eGFR 60–89)	7 (10%)
Stage 3 (eGFR 30–59)	15 (21.4%)
Stage 4 (eGFR 15–29)	3 (4.2%)
Stage 5 (eGFR <15)	1 (1.4%)

Data presents as mean and SD and median with interquartile ranges

Table 3 Urine biomarkers with renal pathology activity index

Activity index	Urine NGAL		Urine KIM-1	
	r	P-value	r	P-value
Total activity index	0.327	0.006	0.384	0.001
Cellular proliferation	0.210	0.081	0.201	0.096
Fibrinoid necrosis or karyorrhexis	0.274	0.022	0.306	0.010
Cellular crescent	0.161	0.183	0.167	0.168
Hyaline thrombi or wire loop	0.085	0.482	0.337	0.004
Leukocyte infiltration	0.303	0.011	0.299	0.012
Interstitial inflammation	0.213	0.077	0.058	0.631

Table 4 Urine biomarkers with renal pathology chronicity index

Chronicity index	Urine NGAL		Urine KIM-1	
	r	P-value	r	P-value
Total chronicity index	0.205	0.089	0.159	0.188
Glomerular sclerosis	0.123	0.311	0.103	0.398
Fibrous crescent	0.077	0.528	0.186	0.123
Interstitial fibrosis	0.219	0.069	0.095	0.436
Tubular atrophy	0.242	0.044	0.148	0.221
% interstitial fibrosis and tubular atrophy	0.175	0.148	0.019	0.875

Table 5 Multivariate linear regression analysis for urine NGAL/Cr with lupus nephritis activity

	Urine NGAL/Cr			
	Beta coefficient	95% CI		P-value
		upper	lower	
Age (year)	0.005	-0.002	0.013	0.179
Creatinine (mg/dL)	0.204	0.083	0.326	0.001
UPCR	0.001	-0.025	0.027	0.944
Tubular atrophy	-0.044	-0.147	0.058	0.391
Leukocyte infiltration	0.156	0.011	0.301	0.035

Table 6 Multivariate linear regression analysis for urine KIM-1/Cr with lupus nephritis activity

	Urine KIM-1/Cr			
	Beta coefficient	95% CI		P-value
		upper	lower	
Age (years)	0.001	-0.002	0.003	0.944
Creatinine (mg/dL)	0.026	-0.008	0.059	0.128
UPCR	0.000	-0.008	0.009	0.922
Fibrinoid necrosis or karyorrhexis	-0.001	-0.017	0.016	0.938
Hyaline thrombi or wire loop	0.027	0.004	0.050	0.023

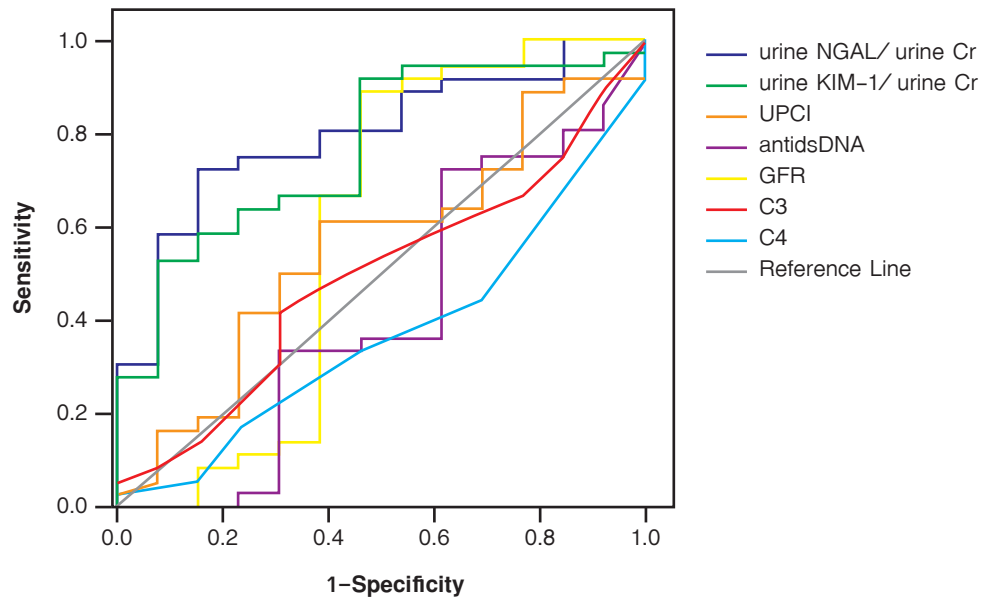


Figure 1 Receiver operating characteristic curves of urine NGAL/Cr and urine KIM-1/Cr, proteinuria (UPCI), Anti-dsDNA antibody, GFR, C3 and C4 for predicting renal remission of lupus nephritis in SLE patients. The area under the curve (AUC) for urine NGAL/uCr was 0.797 ($P=0.002$). The AUC for urine KIM-1/Cr was 0.767 ($P=0.005$) and AUC for proteinuria was 0.557 ($P=0.548$), anti-dsDNA antibody was 0.413 ($P=0.359$), GFR was 0.592 ($P=0.330$), C3 was 0.493 ($P=0.937$) and C4 was 0.372 ($P=0.174$).

Discussion

Among patients with SLE, lupus nephritis is a common and severe affliction associated with significant morbidity and mortality. In this modern era, active severe lupus nephritis often responds to judiciously administered immunosuppressive treatment. Current routine laboratory markers lack both sensitivity and specificity for lupus nephritis disease activity particularly in response to treatment. This study was designed to investigate the relationship between urine NGAL, uKIM-1 and pathological severity of active lupus nephritis and to clearly predict renal remission in lupus nephritis.

Most related studies have investigated the role of urine NGAL among patients with lupus nephritis compared with patients with SLE without renal involvement or healthy controls and several studies have shown that urine NGAL may be a potential biomarker for lupus nephritis disease activity.^{18,19} Pitashny et al.¹⁸ studied a cohort of adults with SLE (32/70 had active lupus nephritis) reporting that urine NGAL was higher among patients with lupus nephritis compared with those without. Rubinstein et al.,¹⁹ in a longitudinal study, showed that urine NGAL level was a significant predictor of lupus nephritis activity among these patients. In particular, it served as a predictor for flares among patients with biopsy-proven lupus nephritis. The author also reported that plasma NGAL may be used to predict worsening global and renal disease activity.²⁵ Our finding indicated that elevated urine NGAL levels in active lupus nephritis provides further evidence for urine NGAL as

a predictor for lupus nephritis activity and urine NGAL also correlated with renal pathology and renal remission.

The AUCs for urine NGAL/Cr and urine KIM-1/Cr were greater than those for standard biochemical markers for lupus nephritis activity. The standard biochemical markers (UPCI, anti-dsDNA antibody titers, GFR, C3 and C4) showed poorer performances in detecting renal remission in active lupus nephritis. Although anti-dsDNA antibody titers and serum complement levels are commonly used in clinical practice to evaluate lupus nephritis activity, no correlation was found between these parameters and lupus nephritis disease activity. Furthermore, no associations were found between these markers and urine NGAL. These findings are consistent with those reported by Pitashny, et al.¹⁸ Anti-dsDNA antibody titers have a low sensitivity (~50%) for predicting lupus nephritis activity or renal flares²⁶. Serum complement levels are also unreliable indicators when used in isolation and need to be interpreted in conjunction with other laboratory parameters for a more accurate evaluation of lupus nephritis activity.²⁶ Data from our ROC analysis showed that anti-dsDNA antibody titers and serum complement levels have lower performances compared with urine NGAL and uKIM-1 levels. The results were consistent with those reported by Rubinstein et al.¹⁹ who demonstrated in a longitudinal study that urine NGAL levels were superior to anti-dsDNA antibody titers in predicting renal flares among patients with biopsy-proven lupus nephritis.

The main limitation of our study was being a single

center study and using multiple regimens for induction therapy including standard low or high dose intravenous cyclophosphamide and oral MMF. Study limitations included having a short follow-up period of 12 months. A longer term follow-up and multicenter study are recommended. Our primary endpoint was also reached by 15% of the patients, and the statistical model was powerful enough to establish independent relationships between biomarkers and renal remission. Our study did not collect data on main renal outcomes to demonstrate the doubling of serum creatinine, and ESRD. The relatively small sample size of our study limits the precision and power to detect associations of moderate strength.

In conclusion, our study showed that urine NGAL correlated with total renal activity index especially leukocyte infiltration in pathology. In addition, urine KIM-1 correlated with total renal activity index especially hyaline thrombi and wire loop in pathology. Both urine NGAL and KIM-1 predicted renal remission in lupus nephritis. Because only few small longitudinal studies have been performed to date, further evaluation of urine NGAL in a large prospective longitudinal study to confirm its potential application as a superior or additional biomarker for noninvasive monitoring of lupus nephritis disease activity and to predict renal remission is warranted.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the contributions of the following individuals to this study: staff in the Division of Nephrology and Department of Pathology in Phramongkutklao Hospital. This study was supported by a grant from Phramongkutklao Hospital and College of Medicine and the National Science and Technology Development Agency (NSTDA, P-13-00505), Bangkok, Thailand.

References

1. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(5): 904–14.
2. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112(9): 726–9.
3. Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40(3): 138–50.
4. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int* 1997; 51(4): 1188–95.
5. Samanta A, Feehally J, Roy S, Nichol FE, Sheldon PJ, Walls J. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(7): 490–2.
6. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *QJM* 1999; 92(4): 211–8.
7. Mok CC. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(2): 71–81.
8. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32(2): 274–9.
9. Schwartz N, Michaelson JS, Putterman C. Lipocalin-2, TWEAK, and other cytokines as urinary biomarkers for lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 265–74.
10. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44(10): 2350–7.
11. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268(14): 10425–32.
12. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45(1): 17–23.
13. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2534–43.
14. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38(3): 414–20.
15. Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2008; 7(3): 229–34.
16. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365(9466): 1231–8.
17. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11(4): R84.
18. Pitashny M, Schwartz N, Qing X, Hojaili B, Aranow C, Mackay M, et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 1894–903.
19. Rubinstein T, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J, Weinstein E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(5): 960–71.

20. Bangstad HJ, Seljeflot I, Berg TJ, Hanssen KF. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2009; 69(1): 138–44.
21. Alharazy SM, Kong NC, Mohd M, Shah SA, Abdul Gafor AH, Ba'in A. The role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in lupus nephritis. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 163–8.
22. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35(6): 630–40.
23. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 288–91.
24. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012; 82(8): 840–56.
25. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9): 2772–81.
26. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2): 234–7.

ความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจทางชีวภาพใหม่ ในปัสสาวะกับความรุนแรงทางพยาธิสภาพ ของภาวะไตอักเสบเรื้อรัง

ธีรพล ปัญจชัยพรพล¹, อำนาจ ชัยประเสริฐ¹, เนาวนิตย์ นาทา¹,
อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์¹, มงคล เจริญพิทักษ์ชัย², บัญชา สติระพจน์¹

¹หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

²ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ตัวชี้วัดทางชีวภาพที่ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันยังไม่มีความแม่นยำเพียงพอในการทำนายการเกิดผลลัพธ์ของไตและผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรัง ตามปกติจะใช้วิธีการตรวจที่ไม่เป็นอันตรายในการหาโรคระยะแรกเพื่อใช้ในการประเมินการรักษา การตรวจ NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) และ KIM-1 (kidney injury molecule-1) ซึ่งจะแสดงออกมากขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บที่เซลล์ท่อไต แต่ยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจนเกี่ยวกับ NGAL และ KIM-1 ในกรณีของไตอักเสบเรื้อรัง

วัตถุประสงค์: เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดทางชีวภาพใหม่ คือ NGAL และ KIM-1 กับ ความรุนแรงทางพยาธิวิทยาของไต และ ดูความสามารถในการบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจปัสสาวะเพื่อหา NGAL และ KIM-1 โดยวิธี ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ในช่วงแรกของงานวิจัยเพื่อเป็นค่าพื้นฐาน รวมถึงประเมินผลการตรวจทางคลินิก ผลตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะ และผลทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต หลังการให้การรักษาโดยสูตรยาหลักเป็นระยะเวลา 6 เดือน จะเก็บข้อมูลเพื่อหาผลลัพธ์ทางไต

ผลการศึกษา: จากตัวอย่างประชากรที่เก็บข้อมูลได้ครบและสามารถแปลผลได้รวม 55 ราย รวมไตอักเสบเรื้อรังระยะที่ III, IV และ V โดยมีอายุเฉลี่ย 31.6 ± 9.7 ปี อัตราส่วนระหว่างโปรตีนในปัสสาวะและครีเอตินินในปัสสาวะ 3.7 ± 2.9 กรัม/กรัมของครีเอตินิน ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองไต 91.0 ± 37.8 มล. / นาที / 1.73 ตรม. ค่าเฉลี่ยของระดับ NGAL ในปัสสาวะเท่ากับ 14.2 ± 15.4 นาโนกรัม/มล. และค่าเฉลี่ยของระดับ KIM-1 ในปัสสาวะเท่ากับ 2.4 ± 3.1 นาโนกรัม/มล. ตัวชี้วัดทางชีวภาพในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับอัตราการกรองอย่างมีนัยสำคัญ และความรุนแรงของพยาธิสภาพไตแปรผันโดยตรงกับระดับของ NGAL และ KIM-1 ในปัสสาวะ การตอบสนองต่อการรักษาของตัวชี้วัดต่าง ๆ ในไตจะลดลงในผู้ป่วยที่มี NGAL และ KIM-1 ในปัสสาวะสูง จากการวิเคราะห์ Receiver Operator Characteristic curve (ROC curve) พบว่า ค่า NGAL ในปัสสาวะ (AUC; 0.797, 95%CI 0.665–0.929) และค่า KIM-1 ในปัสสาวะ (AUC; 0.767, 95%CI 0.622–0.912) มีประสิทธิภาพสูงกว่าค่าเฉลี่ยของตัวชี้วัดทั่วไปในการแยกกลุ่มการตอบสนองต่อการรักษาออกจากกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

สรุป: ผลการตรวจ NGAL และ KIM-1 ทางปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตอย่างมีนัยสำคัญ และยังเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่สามารถประเมินความรุนแรงของโรคและโอกาสในการตอบสนองต่อการรักษาได้

คำสำคัญ: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kidney injury molecule-1 (KIM-1) โรคไตอักเสบเรื้อรัง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: satirapoj@yahoo.com

Case Report

Fibrillary glomerulonephritis associated with chronic hepatitis C infection: Case reports and literature review

Ratchada Haemin, Nuttasith Larpparisuth

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

Abstract

Fibrillary glomerulonephritis (FGN) is a rare glomerular disease with an incidence of 0.5 to 1% of native renal biopsies. The pathogenesis of FGN is not well recognized, but a hypothesis proposes the immune complex deposition occurs in pathognomonic fibrils in glomeruli. Approximately one third of FGN patients had comorbidities including cancer and autoimmune disease. Association between hepatitis C viral (HCV) infection and FGN had been reported in some patients with unfavorable outcome. We here reported two cases with HCV and associated FGN. Both patients had a very high HCV RNA and evidence of cirrhosis at diagnosis. Renal histopathology and electron microscopic findings confirmed a diagnosis of FGN. The first patient achieved sustained virological response after treatment with novel direct-acting antiviral (DAAs) based regimen and exhibited stable renal function. In contrast, the second patient did not receive DAAs due to financial restriction and developed progressive renal deterioration. We also reviewed the literature regarding pathology, treatment and renal prognosis of this clinical entity.

Keywords: Fibrillary glomerulonephritis, Hepatitis C virus, Glomerular disease

Introduction

Fibrillary glomerulonephritis (FGN) is a morphologically defined entity characterized by glomerular accumulation of Congo Red negative, nonbranching, randomly arranged fibrils¹⁻⁴ which partly contain immunoglobulin.⁵ FGN is a rare pathological diagnosis and the underlying pathophysiology remains unclear. Initially, FGN was considered as an idiopathic abnormality.⁶ However, some patients with FGN presented a history of systemic disease. One of the concomitant diseases with FGN is hepatitis C viral (HCV) infection; however, this association is an uncommon clinical syndrome. We here reported two cases of HCV infection associated with FGN found in Siriraj Hospital from 2014 to 2016 and also highlight clinical manifestations, histopathological findings, treatments and outcome. We also reviewed the literature regarding pathology, treatments and renal prognosis.

Case Reports

Case 1

A 33-year-old Thai man presented swelling of both

legs and progressive abdominal distension for one month. He had no significant previous illness except history of blood transfusion five years ago, due to an automobile accident. He did not have a history of volume loss and denied taking any medication. At initial presentation, physical examination revealed blood pressure of 160/100 mmHg, no sign of hypovolemia, marked ascites and pitting edema at both legs.

The investigation showed urinalysis of albumin, 4+, white blood cell (WBC), 1 to 2 cells/high power field (HPF), red blood cells (RBC), 5 to 10 cells/HPF with dysmorphic RBC, oval fat body (OVF), 0 to 1 cell/HPF and fatty cast, 1 to 2 casts/LPF. Urine protein creatinine ratio (UPCR) was 3.6 g/gCr. Blood chemistry comprised BUN, 32.2 mg/dL, Cr, 1.5 mg/dL, albumin, 2.5 g/dL, globulin, 2.4 g/dL, cholesterol, 271 mg/dL, triglyceride, 143 mg/dL, AST, 69 U/L, ALT, 111 U/L, alkaline phosphatase (ALP), 100 U/L and fasting plasma glucose, 93 mg/dL. CBC was Hb 11.6 g/dL, Hct, 34.5% and platelet count was 67,000 cell/mm³.

For serological tests, anti-HCV was positive while anti-HIV and HBsAg were negative. HCV RNA PCR was

16,260,240 IU/mL and its genotype was 1a. The provisional diagnosis was nephrotic-nephritis syndrome with renal insufficiency. Additional studies showed normal serum C3 and C4 level, negative ANA, rheumatoid factor and cryoglobulin testing. Triple phase CT of the liver revealed cirrhosis with portal hypertension and ascites, no hepatocellular carcinoma and normal size of both kidneys without stone or hydronephrosis.

Firstly, he did not receive renal biopsy because of thrombocytopenia and was treated with prednisolone 60 mg daily, in addition to losartan 50 mg and furosemide 40 mg daily for 2 weeks. However, his symptoms did not improve with immunosuppression. Because chronic HCV infection was considered as a secondary cause of glomerulonephritis,

prednisolone was reduced to 15 mg daily. After complete work up of HCV infection, the patient was treated with a direct-acting antiviral (DAA) based regimen, including sofosbuvir 400 mg, daclatasvir 60 mg and ribavirin 800 mg daily. HCV RNA was lower than 15 IU/mL after 4 weeks of DAA treatment. He finished a 12-week course of DAA without noteworthy adverse effects and achieved sustained virological response.

His hypertension, leg edema, ascites and nephritis urine sediment disappeared in 12 weeks. Nevertheless, after DAA treatment, his UPCr was still 3.6 g/gCr. Blood chemistry showed reduced serum Cr from 1.5 and 1.01 mg/dL. Liver enzyme, and either AST or ALT was normal while platelet count increased to 107,000 cells/mm³ (Table 1).

Table 1 Laboratory investigations at presentation and during follow up

Period	DAA period				Post DAA period		
Date	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Month1	Month2	Month3
Creatinine	1.5	1.17	1.14	1.12	0.99	1.02	1.01
Albumin	2.5	2.8	2.6	2.5	2.6	2.6	2.8
UPCR	3.6	ND	2.3	2.3	3.1	2.7	3.6
Urine RBC	5–10	ND	2–3	0	3–5	2–3	1–2
HCV RNA	16,269,240	<15	ND	<15	ND	<15	ND

DAA: Direct-acting antivirals, RBC; red blood cell, UPCR; urine protein creatinine ratio

Renal biopsy was performed to determine a definite diagnosis because of persistent proteinuria. The pathology revealed 11 glomeruli of which one showed global sclerosis and five showed segmental sclerosis. The mesangium showed mild increase in cell and mild to moderate increase in matrix. The capillary walls showed segmental thickening. No endocapillary proliferation or crescent was observed (Figure 1). Mild tubular atrophy and interstitial fibrosis was found (10%). The blood vessels were unremarkable. Immunofluorescent studies revealed trace capillary loop staining for IgG, IgM, kappa and lamda while staining for C3, C1q, Congo red and fibrinogen were negative.

Electron microscopic examination demonstrated deposition of fibrils (18 to 28 nm in diameter) in subendothelium, intramembrane and mesangium (Figure 2). The endothelial cells were also swollen and no tubuloreticular inclusion was observed. The visceral epithelial cells showed 100% foot process effacement with cytoplasmic vacuolization and microvillous transformation.

The histologic finding was consistent with fibrillary

glomerulonephritis. The patient continued treatment with losartan 50 mg and prednisolone 5 mg daily. At 12 weeks after complete DAA, the patient exhibited stable renal function but UPCr was still 3.6 g/gCr, suspected from chronic glomerular lesion.

Case 2

A 36-year-old Thai man with HCV cirrhosis child A presented with severe hypertension and swelling at both ankles and feet. His last HCV RNA PCR (1 year ago) was 1,241,013 IU/mL and he had never received antiviral therapy. He had multiple tattoos on his body. Physical examination revealed blood pressure of 200/141 mmHg and pitting edema at both feet and ankles.

After investigation, urinalysis revealed albumin, 3+, WBC, 1 to 2 cell/HPF, RBC, 0 to 1 cell/HPF and OVF, 2 to 3/HPF. UPCr was 7.6 g/g Cr. Blood chemistry comprised BUN, 27.3 mg/dL, Cr, 1.4 mg/dL, serum albumin, 2.7 g/dL, triglyceride, 183 mg/dL, LDL, 142 mg/dL, AST, 318 U/L, ALT, 491 and U/L and ALP, 80 U/L. CBC showed Hb 12.6 g/dL, Hct 36.7% and platelet count of 90,000 cell/mm³.

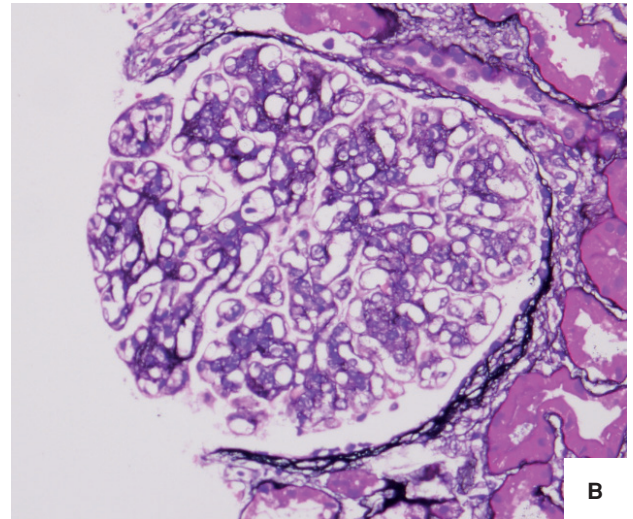
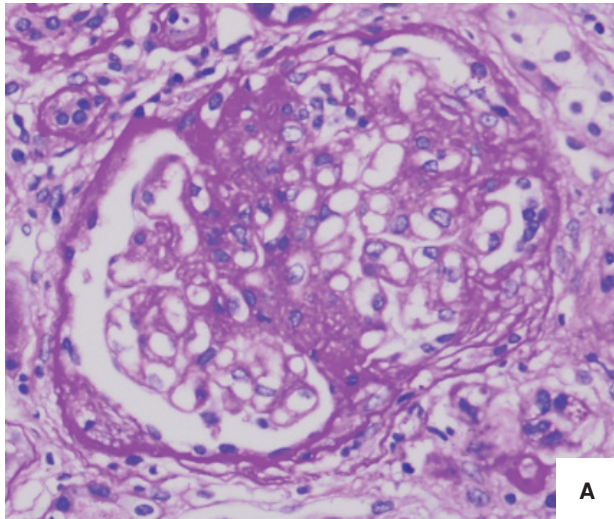


Figure 1 (A) An involved glomerulus shows mesangium with mild increase in cell and mild to moderate increase in matrix, no endocapillary proliferation or crescents (Periodic Acid-Schiff (PAS), 40X). (B) The capillary walls show segmental thickening. The mesangium is lightly stained with JMS. (JMS, 40X). (Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

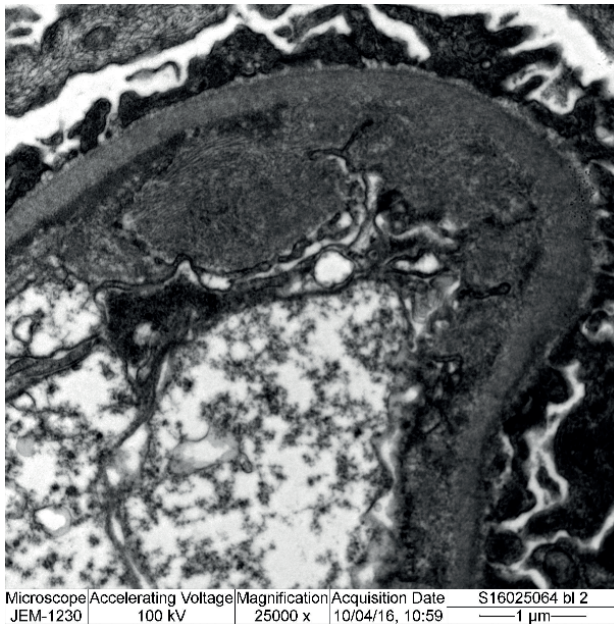


Figure 2 Electron micrograph shows the deposition of fibrils (1828- nm in diameter) in subendothelium, intramembrane and mesangium. (Electron micrograph, 30000X). (Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

Further testing for antiHIV, HBsAg, HAV IgM, and HEV IgM were all negative. Serum complement, both C3 and C4 level were normal. ANA was borderline positive with fine speckle pattern while antidouble stranded DNA (anti-dsDNA) and anticytoplasmic antibody were negative. Ultrasound of upper abdomen revealed cirrhosis without liver mass, splenomegaly, normal size and increased echogenicity of both kidneys without stone or hydronephrosis. His clinical

entity was consistent with nephrotic syndrome thus renal biopsy was performed.

The pathology showed 14 glomeruli of which five showed global sclerosis and six showed segmental sclerosis. The mesangium showed mild increase in cell and moderate increase in matrix. The capillary walls showed segmental thickening with double contour. No endocapillary proliferation or crescent was observed (Figure 3A). Severe tubular atrophy and interstitial fibrosis (60%) was evidenced. The interlobular arteries showed mild intimal fibrosis. Staining with Jones Methenamine Silver (JMS) demonstrated significant diminished discoloration in the mesangium and thickened capillary walls (Figure 3B). Immunofluorescent studies revealed trace capillary loop staining for IgG, IgM, kappa and lambda, and negative staining for C3, C1q, Congo Red and fibrinogen.

Electron microscopic examination showed deposition of randomly nonbranching fibrils in the subendothelial space (Figure 4). The capillary wall showed double contour with mesangial interposition. No subepithelial deposit and endothelial cells were unremarkable. The visceral epithelial cell showed 100% foot process effacement with cytoplasmic vacuolization and microvillous transformation.

The clinico-pathological diagnosis was HCV and associated FGN. Because of evidence of cirrhosis, he was advised to receive DAAs. However, he had a financial problem and could not support the cost of treatment. He was treated with losartan 50 mg daily and amlodipine 5 mg daily to control hypertension. At 24 weeks after diagnosis, his serum creatinine increased to 3 mg/dl. He still had poor controlled hypertension and bilateral leg edema.

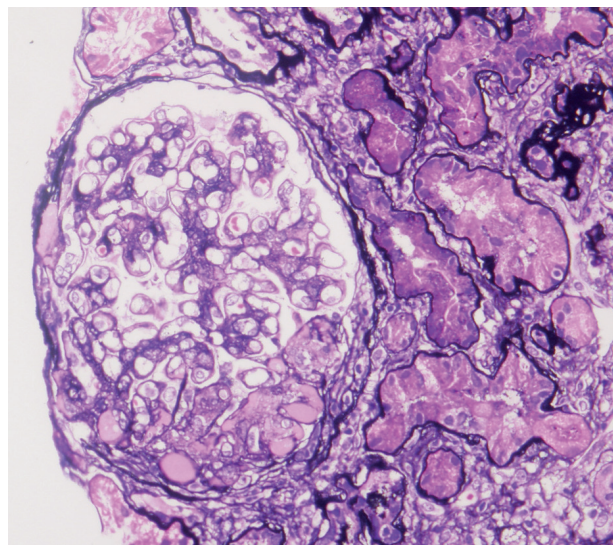
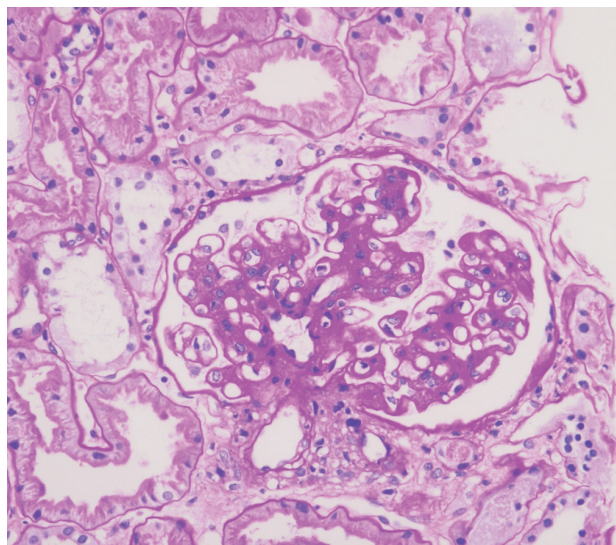


Figure 3 (A) An involved glomerulus shows mesangial expansion with moderate increase in matrix. The capillary walls are segmentally thickened. (Periodic Acid–Schiff (PAS), 40X). (B) Diminished staining with JMS in the mesangium is showed. Segmental sclerosis is noted in the lower portion of glomerulus. (JMS, 40X) (Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

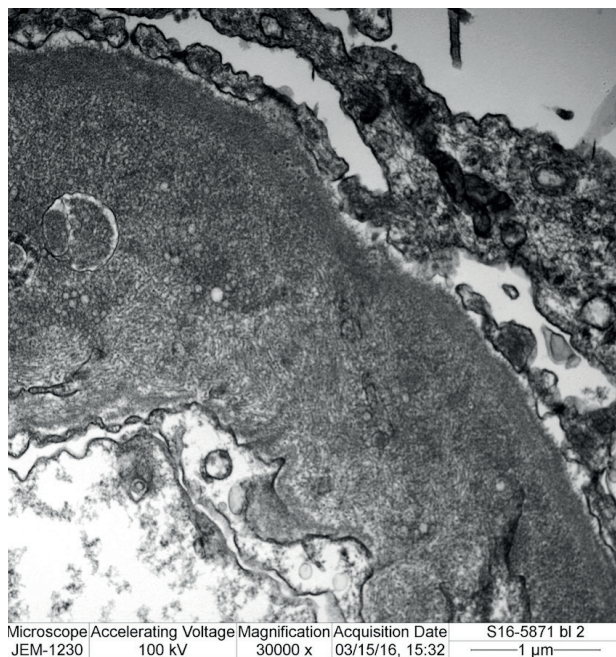


Figure 4 Electron micrograph shows randomly arrayed nonbranching fibrils with diameter thicker than amyloid fibrils (Electron micrograph, 30000X). (Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

Review of literature

FGN is a scarce renal pathological diagnosis which has been identified in approximately 0.5 to 1.0% of native kidney biopsies.⁶ Approximately one third of patients had a history of malignancy, monoclonal gammopathy, autoimmune disease and rarely, HCV infection. From the largest report of 66 FGN patients, the associated disorders are illustrated in Table 2.⁷

For clinical manifestation, FGN often presents in middle to old aged patients (mean age of 55 to 60 years) and is rarely reported in a pediatric population. Patients typically present with proteinuria, almost with nephrotic range. Microscopic hematuria and hypertension are also common presentations.⁸ No specific clinical clue or laboratory findings are available for FGN. All of the usual serologic studies are normally negative in FGN including normal complement level.⁹

Pathology of Fibrillary glomerulonephritis

The diagnosis of FGN is established by renal pathology, with the pathognomonic change concerning electron microscopy (EM). Findings from light microscopy in FGN are nondiagnostic and compatible with variable glomerular patterns, including MPGN, diffuse proliferative glomerulonephritis with or without crescentic formation, mesangial proliferative glomerulopathy or MN.⁶ Accumulation of abnormal fibrils can be demonstrated by weakly positive acellular material on JMS and periodic acid Schiff staining. Immunofluorescence findings most often revealed polyclonal deposition of immunoglobulin (Ig) classically IgG (IgG1 and IgG4) with both kappa and lambda light chains and sometimes positive C3 staining.^{10,11} Another keystone for definite diagnosis is the absence of reactivity with Congo Red or Thioflavine-T, which is the marker for characterization of amyloid fibril.

EM is the most important method for certain diagnosis. Widespread randomly arranged microfibrils are revealed in the mesangium and glomerular basement membrane. The size of the fibril is used to differentiate FGN from amyloidosis or immunotactoid glomerulopathy. The diameter

of fibril in FGN is around 12 to 30 nm which is twice as large as amyloid fibrils (8 to 12 nm in diameter) but smaller than immunotactoid microtubular structures for which the diameter is most often 34 to 49 nm in diameter.¹⁻⁴ (Table 3)

Fibrillary glomerulonephritis associated with HCV infection

A strong and possible causal association between chronic HCV infection and glomerular diseases involved immune complex deposition. Several HCV associated renal diseases are described including of well-recognized condition such as mixed cryoglobulinemia and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) where membranous nephropathy (MN), polyarteritis nodosa (PAN)^{12,13} and FGN were less common.¹⁴ From the best of our knowledge and literature review, seven case reports of HCV were associated with FGN.

Six patients had FGN of the native kidney^{15,16}, but one case developed FGN in renal allograft after transplantation.¹⁷

From our report, both patients presented hypertension and heavy proteinuria, which are common clinical manifestations of FGN. Despite nonspecific findings from light microscopy, electron microscopy revealed the typical microfibrils in glomeruli. Both patients had chronic HCV infection and developed FGN during the phase of high HCV RNA. Even though the first patient received renal biopsy after completion of treatment with DDA, the onset of the symptoms occurred at the period of high HCV viral load and clinical parameters improved after the definite treatment of HCV infection. Because only few case reports (2/7) contained data confirming high HCV viral load, our report strengthens the association between HCV infection and FGN.

Table 2 Associated disease with fibrillary glomerulonephritis

Malignancy (23 percent)
Multiple myeloma (MM), chronic myelo-monocytic leukemia (CMML), thyroid cancer, hepatocellular carcinoma, breast cancer, uterine cancer, prostate cancer, colon cancer, renal cell carcinoma, melanoma
Autoimmune disease (15 percent)
Crohn's disease, systemic lupus erythematosus, Graves' disease, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), primary biliary cirrhosis, ankylosing spondylitis, Sjogren syndrome
Rarely concomitant
Chronic HCV infection
Anti-glomerular basement membrane disease

Table 3 Comparison of EM findings in amyloidosis, FGN and immunotactoid glomerulopathy

Characteristics	Amyloidosis	FGN	Immunotactoid glomerulopathy
Appearance	Fibrils	Fibril	Microtubules
Size (nm)	8-15	12-24	>30
Arrangement	Random	Random	Parallel arrays
Congo Red staining	Positive	Negative	Negative
Ig deposition	Monoclonal light chain in AL type amyloid	Usually polyclonal IgG	Monoclonal or oligoclonal IgG

Treatment

Because of the rarity of the disease no randomized trial is available regarding treatment of FGN. In patients with secondary FGN, treatment should be focused to the specific cause. In addition, patients with normal estimated glomerular filtration rate are usually treated with RAAS blockade, either angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker, to control blood pressure,

reduce proteinuria, and slow the progression of the disease. For idiopathic FGN, role of immunosuppressive therapy is still controversial. Several reported which were treated with glucocorticoid and/or other cytotoxic agents, such as cyclophosphamide, cyclosporine, mycophenolate mofetil and rituximab.

For HCV associated FGN, the mainstay treatment should be dedicated to control the infection with antiviral

therapy.^{18–20} The selection of the antiviral regimen depends on the extent of renal impairment, HCV genotype and underlying liver disease. The novel treatment with interferon-free DAA-based regimens is the best option in HCV mono-infected patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis, because of their virological efficacy, ease of use and high tolerability.^{18–21} This new treatment has a major advantage for HCV associated renal disease for which most patients had renal dysfunction.

However, for patients without renal impairment (eGFR >50 mL/min per 1.73 m²), a combination of peginterferon (PEG-IFN) and the nucleoside antimetabolite ribavirin with DAA (Sofosbuvir) remain first line therapy^{18,19} (Table 4). For patients with moderate renal impairment (eGFR 30–50 mL/min per 1.73 m²) dose adjustment of ribavirin and monitoring of hemolytic anemia are warranted. Whether PEG-IFN and ribavirin can be replaced with DAA based regimens (Table 4),

or dose reduction for severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min per 1.73 m²) needs to be determined (Table 4).

For our patients, the first one received treatment with corticosteroid; however, the symptoms and laboratory profiles did not improve. This finding supports the disadvantage of immunosuppression in secondary FGN. However, after treatment with novel DAAs based regimen, he achieved sustained virological response and his renal function stabilized. On the other hand, the second patient with a similar context of disease did not receive DAAs due to financial restriction. His renal function, proteinuria and hypertension gradually worsened. This represents the potentially treatable cause for FGN, an uncommon renal disease, which responded poorly to currently applied therapy and might rapidly lead to ESRD. Because of their efficacy and tolerability, DAAs based regimen is the most considerable treatment option in HCV-associated renal disease.

Table 4 PEG-IFN base regimen modified from EASL2014¹⁹, AASLD/IDSA2015¹⁸, THASL 2016

Mild renal impairment (eGFR > 50 mL/min per 1.73 m²)

- PEG-IFN –2a 180 mcg subcutaneous per week or
- PEG-IFN –2b 1.5 mcg/kg subcutaneous per week plus
- Ribavirin 800 –1200 mg orally per day (body weight < 75 kg)
- Sofosbuvir 400 mg orally per day

Moderate renal impairment (eGFR 30–50 mL/min per 1.73 m²)

- PEG-IFN –2a 180 mcg subcutaneous per week or
- PEG-IFN –2b 1 mcg per kg per week plus
- Ribavirin orally alternating doses of 200 mg and 400 mg every other day
- Sofosbuvir 400 mg orally per day

Severe renal impairment (eGFR <30 mL/min per 1.73 m²)

- PEG-IFN –2a 135 mcg subcutaneous per week or
- PEG-IFN –2b 1 mcg per kg per week plus
- Ribavirin orally alternating doses of 200 mg per day
- Sofosbuvir 400 mg orally per day

Duration of antiviral course

- Genotype 1a/1b, 2–6: 12 weeks
-

Table 5 HCV therapeutic DAA base regimen modified from EASL2014¹⁹, AASLD/IDSA2015¹⁸, THASL 2016 (24)

HCV genotype	Therapeutic regimen					
	SOF/Peg/RBV	SOF/RBV	SOF/LDV	SOF/SMP	AbbVie's	SOF/DCV
G1a	12wks		8–12wks	12wks	12wks+RBV	12wks
G1b					12wks	
G2	12wks	12wks				12wks
G3	12wks	24wks				12wks
G4	12wks		12wks	12wks		12wks
G5	12wks		12wks			12wks

G, genotype; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; Peg, pegylated interferon; SOF, sofosbuvir; SMP, simeprevir; RBV, ribavirin; AbbVie's, combination of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir and dasabuvir

Renal prognosis

Although little information is available on the combined process of FGN and HCV infection, one half of patients rapidly progress to end stage renal disease within 2 to 4 years.^{22,23} Only one reported case was treated with alpha-interferon and the patient subsequently improved in proteinuria and renal dysfunction.¹⁶

Conclusion

FGN is one of the probable findings among patients with chronic HCV with glomerular disease. Definite pathological diagnosis of FGN requires electron microscopy. A novel DAAs based regimen may be the most appropriate management for HCV-associated FGN.

References

- Alpers CE, Rennke HG, Hopper J, Jr., Biava CG. Fibrillary glomerulonephritis: an entity with unusual immunofluorescence features. *Kidney Int* 1987; 31(3): 781–9.
- Alpers CE. Immunotactoid (microtubular) glomerulopathy: an entity distinct from fibrillary glomerulonephritis? *Am J Kidney Dis* 1992; 19(2): 185–91.
- Fogo A, Qureshi N, Horn RG. Morphologic and clinical features of fibrillary glomerulonephritis versus immunotactoid glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(3): 367–77.
- Iskandar SS, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic features of fibrillary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42(6): 1401–7.
- Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(5): 1390–7.
- Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1450–61.
- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(4): 775–84.
- Pronovost PH, Brady HR, Gunning ME, Espinoza O, Rennke HG. Clinical features, predictors of disease progression and results of renal transplantation in fibrillary/immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(5): 837–42.
- Alpers CE, Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 34–7.
- Yang GC, Nieto R, Stachura I, Gallo GR. Ultrastructural immunohistochemical localization of polyclonal IgG, C3, and amyloid P component on the congo red-negative amyloid-like fibrils of fibrillary glomerulopathy. *Am J Pathol* 1992; 141(2): 409–19.
- Bridoux F, Hugue V, Coldefy O, Goujon JM, Bauwens M, Sechet A, et al. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62(5): 1764–75.
- Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphologic spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* 2002; 81(5): 398–409.
- Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999; 106(3): 347–54.
- Radhakrishnan J, Uppot RN, Colvin RB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5–2010. A 51-year-old man with HIV infection, proteinuria, and edema. *N Engl J Med* 2010; 362(7): 636–46.
- Coroneos E, Truong L, Olivero J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(1): 132–5.
- Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, Trebbin WM, D'Agati VD. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2244–52.

17. Filippone EJ, Chmielewski C, Gulati R, Newman E, Farber JL. De Novo Fibrillary Glomerulonephritis (FGN) in a renal transplant with chronic hepatitis C. *Case Rep Transplant* 2013; 2013: 978481.
18. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2015; 62(3): 932–54.
19. Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014; 7(6): 531–7.
20. Panel AIHG. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62(3): 932–54.
21. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology* (Baltimore, Md) 2016; 63(2): 408–17.
22. Ivanyi B, Degrell P. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9): 2166–70.
23. Cheungpasitporn W, Zacharek CC, Fervenza FC, Cornell LD, Sethi S, Herrera Hernandez LP, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis due to coexistent anti-glomerular basement membrane disease and fibrillary glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2016; 9(1): 97–101.

โรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีและตับอักเสบเรื้อรัง จากไวรัสตับอักเสบบี รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรม

รัชฎา เหมินทร์, นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีเป็นความผิดปกติที่พบได้น้อย มีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 0.5 – 1 จากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยโรคไตอักเสบ ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่มีรายงานพบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีกับโรคของระบบอื่นในร่างกาย อาทิ โรคมะเร็ง โรคทางระบบภูมิคุ้มกันถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย และมีส่วนน้อยมากที่พบร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผู้เขียนได้นำเสนอผู้ป่วย 2 รายที่มีหลักฐานทางพยาธิวิทยาบ่งถึงโรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีปริมาณไวรัสในเลือดสูงตั้งแต่แรกวินิจฉัย ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตแสดงความผิดปกติที่เข้าได้กับโรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารี ผลการรักษาในผู้ป่วยรายแรกซึ่งได้รับยาต้านไวรัสใหม่สูตร Direct-acting antivirals พบว่าภาวะไตอักเสบและโปรตีนรั่วในปัสสาวะมีแนวโน้มดีขึ้น แต่ผู้ป่วยรายที่ 2 ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเนื่องจากมีปัญหาค่าใช้จ่าย กลับมีการทำงานของไตที่แย่ลง นอกจากนี้ผู้เขียนได้รายงานการเกิดโรค และหลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่าง โรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีกับการติดเชื้อตับอักเสบบี รวมถึงได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิวิทยา แนวทางการดูแลรักษา และการพยากรณ์โรคของโรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารีจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบชนิดฟิบริลารี, โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิดซี, โรคโกลเมอรูลัส

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ หน่วยวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล เลขที่ 2 ถนนพราหมณ์ แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 Email: nl7569@yahoo.com

แนะนำ หน่วยไตเทียม



หน่วยไตเทียม

โรงพยาบาลชุมแพ

ที่ตั้ง เลขที่ 82 ม.8 ถ.มิตรภาพ ต.ชุมแพ อ.ชุมแพ
จ.ขอนแก่น 40130

เปิดบริการครั้งแรก

วันที่ 1 สิงหาคม 2554

ขอบเขตการให้บริการ

- ให้บริการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไป
- ให้บริการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน และผู้ป่วยกรณีฉุกเฉิน บริการ 24 ชั่วโมง
- ให้บริการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยการล้างไตทางช่องท้อง
- ให้บริการคลินิกโรคไต ดูแลผู้ป่วยโรคไตระยะ 4-5

จำนวนเครื่องไตเทียม

จำนวน 16 เครื่อง

การให้บริการ

เปิดบริการวันจันทร์ - เสาร์ วันละ 2 รอบ
เวลา 08.00 - 20.00 น.



อัตราค่าบริการ (ฟอกเลือด)

- สิทธิเบิกจ่ายตรง 2,000 บาท
- สิทธิประกันสุขภาพ 1,500 บาท
- สิทธิประกันสังคม 1,500 บาท
- ชำระเงินสด ครึ่งละ 1,500 บาท

ข้อมูลผู้มารับบริการ

จำนวน 71 คน

- สิทธิข้าราชการ 29 คน
- สิทธิสวัสดิการพนักงานส่วนท้องถิ่น 8 คน
- สิทธิประกันสังคม 11 คน
- สิทธิประกันสุขภาพ 14 คน
- สิทธิชำระเงินสด 9 คน

บุคลากร

อายุรแพทย์ออร์มเฉพาะทางโรคไต 4 เดือน

1. นายแพทย์จันทร์โท ศรีนา หัวหน้าหน่วยไตเทียม

พยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม 1 คน

1. นางดวงใจ อุดศักดิ์สไต หัวหน้างานไตเทียม

พยาบาลเฉพาะทางสาขาการพยาบาลผู้ป่วย
ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 5 คน

1. นางจิตราพันธ์ เสริมศิลป์
2. นางอรรณพ บุญเลี้ยง
3. นางสาวสุจิตา คำมะปะนา
4. นางสาวสมาลี สาทุมณี
5. นางสาวอมรรัตน์ บุตรศรี

พยาบาลวิชาชีพ 2 คน

1. นางสาวศุภลักษณ์ วงษ์มา
2. นางสาวปิยธิดา น้อยทา

ผู้ช่วยเหลือคนไข้ 3 คน

1. นางสาวร่มเย็น สีดาเขียว
2. นางสาววันทิศา มะอาจเลิศ
3. นายอภิชัย จวรรัมย์

หน่วยไตเทียมแห่งนี้ ได้รับการรับรองมาตรฐานการรักษา
โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยคณะกรรมการตรวจ
รับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
(ตรต.) เมื่อวันที่ 1 กรกฎาคม 2559 - 30 มิถุนายน 2563

ผู้ประสานงาน นางดวงใจ อุดศักดิ์สไต

เบอร์โทรศัพท์ 043-312044 ต่อ 167, 151, 574

เบอร์โทรศัพท์มือถือ 085-9281347

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุม Nephrology Meeting

วันที่ 12-13 มกราคม 2561

ณ ห้องภัทรวทอง ชั้น 2 โรงแรมเอเชีย กรุงเทพฯ



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



กิจกรรมงานวันไตโลก 2561 “สตรีไทย ไต Strong”

วันเสาร์ที่ 3 มีนาคม 2561
ณ Atrium Zone ชั้น 1 ศูนย์การค้าเซ็นทรัลเวิลด์
ราชประสงค์ กรุงเทพฯ







ปฏิทินกิจกรรมวิชาการ ประจำปี 2561 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วันที่จัดงานประชุม/ กิจกรรม	ชื่องานประชุม/กิจกรรม	สถานที่
12 - 13 มกราคม 2561	Nephrology Meeting	โรงแรม เอเชีย กรุงเทพฯ
9 - 11 กุมภาพันธ์ 2561	Dialysis Weekend	โรงแรม เดอะ ซายน์ พัทยา จ.ชลบุรี
Tuesday, March 03, 2561	กิจกรรมวันไตโลก	ศูนย์การค้า Central World ราชประสงค์ กรุงเทพฯ
18 - 19 พฤษภาคม 2561	Nephrology Meeting	โรงแรม เอเชีย กรุงเทพฯ
3 - 5 สิงหาคม 2561	งานประชุมใหญ่ประจำปี	โรงแรม เดอะ ซายน์ พัทยา จ.ชลบุรี
22 - 23 กันยายน 2561	Nephrology Review for Internists	โรงแรม เดอะ สุโกศล กรุงเทพฯ
6 - 7 ตุลาคม 2561	Intensive Nephrology Board Review	โรงแรม เดอะ สุโกศล กรุงเทพฯ
3 - 4 พฤศจิกายน 2561	Intensive Nephrology Board Review	โรงแรม เดอะ สุโกศล กรุงเทพฯ
9 - 10 พฤศจิกายน 2561	Nephrology Meeting	โรงแรม เอเชีย กรุงเทพฯ
1 - 2 ธันวาคม 2561	Intensive Nephrology Board Review	โรงแรม เดอะ สุโกศล กรุงเทพฯ
13 - 14 ธันวาคม 2561	วิชาการสัณจร ครั้งที่ 6	โรงพยาบาลตรัง





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

กัณนี้ได้ชำระเงินจำนวนดังกล่าว โดยชำระเป็นเงิน

☐ ผ่านธนาคารไทยพาณิชย์ สาขาถนนเพชรบุรีตัดใหม่ บัญชีออมทรัพย์

ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9

(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)

หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th

☐ ชำระเป็นเช็คธนาคารส่งง่าย 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)



การประชุมวิชาการ Nephrology Meeting 2018
ระหว่างวันที่ 12 - 13 มกราคม พ.ศ.2561

Theme “Core Curriculum in Glomerular Diseases”

ณ ห้องกิ่งทอง ชั้น 2 โรงแรมเอเชีย กรุงเทพฯ

วันศุกร์ที่ 12 มกราคม 2561

08.00 – 09.00	น.	ลงทะเบียน
09.15 – 09.45	น.	ANCA Associated Glomerulonephritis • ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์
09.45 – 10.15	น.	Anti-Glomerular Basement Membrane Disease • น.ต.หญิง.นพนิต พัฒนชัยวิทย์
10.15 – 10.45	น.	Break
10.45 – 11.15	น.	Inherited Glomerular Diseases • พ.ท.คงกระพัน ศรีสุวรรณ
11.15 – 11.45	น.	Post-infectious Glomerulonephritis • พญ.ปวีร์ ศรีสวัสดิ์
12.00 – 13.00	น.	Lunch
13.00 – 13.45	น.	Clinicopathological Conference • รพ.จุฬาลงกรณ์
13.45 – 14.30	น.	Clinicopathological Conference • ม.ธรรมศาสตร์
14.30 – 14.45	น.	Break
14.45 – 15.30	น.	Case Discussion • รพ.ตำรวจ

วันเสาร์ที่ 13 มกราคม 2561

08.00 – 09.00	น.	ลงทะเบียน
08.30 – 09.15	น.	Approach and Investigation of Glomerular Diseases • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
09.15 – 09.45	น.	Membranous Nephropathy • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
09.45 – 10.15	น.	MPGN • ผศ.พญ.พรเพ็ญ แสงถวัลย์
10.15 – 10.45	น.	Break
10.45 – 11.15	น.	Pathogenesis of Glomerular Diseases: An Overview • ศ.นพ.เกลี้ยงศักดิ์ กาญจนบุษย์
11.15 – 11.45	น.	Lupus Nephritis • รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย
12.00 – 13.00	น.	Educational Symposium: บริษัท เคียววะ ซัคโค คิริน What is the effective EPOs dose in Thai renal patients? • รศ.พญ.ธันดา ตระการวณิช • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
13.00 – 13.30	น.	MCD and FSGS • พ.ต.อ.ธนิต จิรนนท์วัชร
13.30 – 14.00	น.	Diabetic Nephropathy • ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์
14.00 – 14.30	น.	IgA Nephropathy • นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์
14.30 – 15.00	น.	Break
15.00 – 15.30	น.	Thrombotic Microangiopathy • นพ.คณิน ธรรมมาวารานุกุลย์
15.30 – 16.00	น.	Paraproteinemic Related Glomerulopathy • พ.ท.บัญชา สติระพจน์