

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 24 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2561



www.nephrothai.org

ISBN : 0859-239X



กำหนดการประชุมวิชาการ **Nephrology** สัญจร ครั้งที่ 6

Case Based Approach to Practical Nephrology for Internists

วันพฤหัสบดีที่ 13 ธันวาคม 2561 ณ ห้องประชุมราชพฤกษ์ โรงพยาบาลตรัง
วันศุกร์ที่ 14 ธันวาคม 2561 ณ ห้องประชุมเฟื่องฟ้า และ ห้องประชุมพุทธรักษา โรงพยาบาลตรัง

วันพฤหัสบดีที่ 13 ธันวาคม 2561 สัมมนาระหว่างเครือข่ายแพทย์โรคไตเขต 12 และสมาคมโรคไต

13.00 – 13.15	ประธานเขต 12 และนายกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยกล่าวเปิดการสัมมนา
13.15 – 13.45	หน่วยโรคไตโรงพยาบาลตรัง และโรงพยาบาลในเขต 12 นำเสนอผลงาน และโอกาสพัฒนา
13.45 – 14.45	Group Discussion: การบริหารจัดการหน่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข • รศ.นพ.วจร ศิริธนากุล
14.45 – 15.00	Break
15.00 – 16.00	Group Discussion: การบริหารจัดการหน่วยล้างไตทางช่องท้อง • นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ • นพ.เจริญ เกียรติวิชชัย • ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์
16.00 – 16.30	เยี่ยมชมโรงพยาบาลตรัง

วันศุกร์ที่ 14 ธันวาคม 2561

เวลา	ห้องประชุมพุทธรักษา	เวลา	ห้องประชุมเฟื่องฟ้า
08.00 – 08.30	ลงทะเบียน		
08.30 – 08.40	กล่าวเปิดงาน • ผู้อำนวยการโรงพยาบาลตรัง		
08.40 – 10.10	Emergency Management in Electrolyte & Acid-Base Disorders • น.อ.พชร คชเสนี • นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ	09.00 – 09.30	Hypertension in Children • ผศ.นพ.พรชัย กิ่งวัฒนกุล
10.00 – 10.30	Break	09.30 – 10.00	Pediatric Acute Kidney Injury • พ.อ.คณกร พัน ศรีสุวรรณ
10.30 – 11.15	Approach to Proteinuria and Nephrotic Syndrome • ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์	10.00 – 10.30	Break
11.15 – 12.00	Management of Lupus Nephritis • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข	10.30 – 11.15	New Concept of Fluid Therapy in Children • ผศ.นพ.พรชัย กิ่งวัฒนกุล
12.00 – 13.00	Lunch Symposium บริษัท TAKEDA Treatment Strategies of Hypertension With CKD Patients: Role of L / T Type CCB • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข - Moderator: นพ.วิวัฒน์ จรุงเกียรติกุล	11.15 – 12.00	Common Electrolytes Disorders in Children: Tips and Tricks • พ.อ.คณกร พัน ศรีสุวรรณ
13.00 – 13.40	Acute Kidney Injury Revisited • รศ.นพ.วจร ศิริธนากุล		
13.40 – 14.20	Management of Infected Peritoneal Dialysis • ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์		
14.20 – 14.40	Break		
14.40 – 15.20	Chronic Kidney Disease: Prevention and Slow Progression • ผศ.พญ.พรพิชญ์ แสงทวีชัย		
15.20 – 16.00	Chronic Kidney Disease: Management of CKD Complications • น.อ.พชร คชเสนี		

ลงทะเบียน

- ดาวน์โหลดแบบฟอร์มการลงทะเบียนได้ที่ www.nephrothai.org
- ส่งแบบฟอร์มการลงทะเบียนได้ที่
E-mail: prairungrueng@gmail.com หรือ Fax: 075-216-819

ผู้ประสานงาน

คุณโสภาค บุญนันทประเสริฐ เบอร์โทรศัพท์ 075 -201-500 ต่อ 2120



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 24 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2561



บรรณาธิการ

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุเชษม ไข่มืดเศรษฐ
พญ.จิตราชนันท์ จันทร์อ่อน
รศ.พ.ท.ปัญญา สัตระพจน์
นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

พญ.กรทิพย์ ผลโค
นพ.พันลภ วิวัฒนาธรรม
นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์
พญ.กมลวรรณ ภัคโชตานนท์
พญ.ณัฐรา ล้ำเลิศกุล
พญ.ปาจารย์ กฤษณพันธ์

โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะที่ปรึกษา

รศ.นพ.ทวี ศิริวงศ์
ศ.นพ.ดุสิต ล้ำเลิศกุล
ศ.นพ.วสันต์ สุ่มกุล
ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง
พล.อ.ท.อนุตร จิตตินันทน์
ศ.คลินิก นพ.ประเสริฐ ธนกิจจารุ
พล.ต.หญิง รศ.พญ.ประไพพิมพ์ อีระคุปต์
ศ.คลินิกเกียรติคุณ นพ.สุพัฒน์ วานิชย์การ

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ศ.ดร.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์
นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
พ.อ.อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์
ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
พ.อ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์
ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์
ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง
ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์
น.อ.พงศ์ธร คชเสนี
ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฏร์
ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์
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 ข.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 คุณอัญชลี แจ่มกระจ่าง สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ส่งจ่ายเช็คในนามของ "สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย"

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใดๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย สำหรับรูปเล่มและภาพที่เป็นลิขสิทธิ์ของ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด จะต้องได้รับอนุญาตจากบริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด ร่วมด้วย

Content

3 บรรณาธิการแปล

4 Review Article

- 4 ผลของสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์สำหรับไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง
พญ. ศศิธร คุณูปการ, ผศ.นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
- 12 การรักษาผู้ป่วยในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยวิธีดูดซับ
นพ.รณกฤต ลิ้มวราภัส, น.ต.นพ.อนันต์ เชื้อสุวรรณ
- 21 ภาวะไตวายเฉียบพลันในโรคกล้ามเนื้อลายสลายและการรักษา
นพ.ศุภณัฐ วรวิชชพงษ์, รศ.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต
- 29 กลยุทธ์การรักษาภาวะ Light Chain Cast Nephropathy ในปัจจุบัน
พญ.ทิพากร เชื้อเมืองพาน, ผศ.นพ.ภัทรวิทย์ ภัทรนิธิมา

37 Original Article

- 37 การศึกษาเปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงด้านการแข็งตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย
ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย
ปดมาภรณ์ สีสัตย์จา, บุญธรรม จิระจันทร์, อุดม ไกรฤทธิชัย, กำธร สิลามะลี,
วรารณา พิชัยวงศ์, วรณิชา มินุ่น, สกานต์ บุญนา
- 45 การศึกษาปริมาณน้ำยาค้างท้องน้อยที่สุดที่เพียงพอในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก
สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง
รัชฎา เหมินทร์, ทัศนพรรณ ศรีทองกุล, นิภา อัยยสานนท์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ
- 54 การศึกษาแบบทดลองสุ่มถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาร่วมกัน
ระหว่างแคลเซียมคาร์บอเนต และ sevelamer carbonate เปรียบเทียบกับแคลเซียมคาร์บอเนต
ในการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตในระยะยาว
ศิริมล หวังคุณธรรม, บัญชา สติระพจน์, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา,
ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ, อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์

63 Interview

- 63 อาจารย์ นายแพทย์ ดิเรก บรรณจักร

66 CPC-Clinicopathological Conference

- 66 A 31-year-old Man with Nephrotic Syndrome and Generalized Rash

Metinee Sutthivaiyakit, MD., Nuttasith Larpparisuth, MD.

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

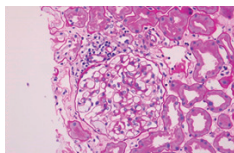
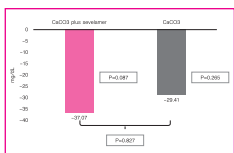
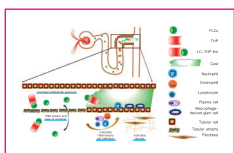
70 Case report

- 70 A 57-year-old woman with rheumatic heart disease presented with acute lower abdominal pain

นพ. โสฬส จาตุรพิศานุกุล, นพ. วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์

74 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 74 งานประชุม Nephrology Meeting “Acute Kidney Injury”
- 75 งานประชุมวิชาการ Nephrology สัญจร ครั้งที่ 6 “Case Based Approach to Practical Nephrology for Internists”



บรรณาธิการ



วารสารสมาคมโรคไตฉบับสุดท้ายของปี พ.ศ.2561 ประกอบด้วยเนื้อหาวิชาการครบถ้วนทั้ง review article 4 เรื่อง original article 3 เรื่อง รวมทั้ง case report และ clinicopathological conference ที่น่าสนใจ และได้รับเกียรติอย่างสูงจาก ท่านอาจารย์ ดิเรก บรรณจักร ที่ให้สัมภาษณ์ชีวประวัติที่น่าสนใจ ในการเป็นอายุรแพทย์โรคไต พร้อมแนวคิดดีๆ สำหรับแพทย์รุ่นน้อง ในการดำเนินชีวิตให้สมดุลทั้งการทำงานและชีวิตครอบครัว สำหรับวารสารสมาคมโรคไตในปีหน้าจะมีการปรับปรุงเนื้อหาให้น่าสนใจมากขึ้นไปอีก ขอให้สมาชิกทุกท่านรอติดตามดูการเปลี่ยนแปลงไปด้วยกันค่ะ

ผศ.พญ.รัตนา ชวนะสุนทรพจน์
บรรณาธิการ

Review Article

ผลของสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์สำหรับ ไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง

พญ. ศศิธร คุณูปการ, ผศ.นพ. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ความเข้มข้นของคลอไรด์ที่สูงในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ทำให้เกิดผลข้างเคียงทั้งการทดลองในสัตว์และอาสาสมัครสุขภาพดี มีการศึกษาในมนุษย์พบว่าสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดชนิดคลอไรด์สูง และมีการศึกษาชนิด cohort ขนาดใหญ่ที่แสดงให้เห็นผลเสียของการใช้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในผู้ป่วยวิกฤติทางอายุรกรรม และศัลยกรรมเมื่อเทียบกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล ผลเสียที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มขึ้นและเพิ่มอัตราการบำบัดทดแทนไต รวมถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นหลังการผ่าตัด จากข้อมูลที่มี ณ ปัจจุบัน อาจสรุปได้ว่าการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดชนิดคลอไรด์สูง ไตวายเฉียบพลันที่แย่งลงรวมถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล

คำสำคัญ: สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล, ภาวะติดเชื้อรุนแรง, ไตวายเฉียบพลัน

บทนำ

ภาวะติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) เป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยมักมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น การให้สารน้ำที่เพียงพอและการประคองสัญญาณชีพให้คงที่เป็นการรักษาเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับการเลือกชนิดของสารน้ำที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยปัจจุบันสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ยังเป็นสารน้ำที่ใช้กันแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม เริ่มมีหลักฐานสนับสนุนว่าการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ อาจทำให้เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ และได้มีการใช้สารละลายสมดุลอิเล็กโทรไลต์เพิ่มขึ้นในปัจจุบันเนื่องจากเริ่มมีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ที่เหนือกว่าสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์

ความสำคัญของภาวะติดเชื้อรุนแรงและไตวายเฉียบพลัน

จากการศึกษาแบบหลายศูนย์เกี่ยวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันช่วงเริ่มแรกในผู้ป่วย sepsis จำนวน 33,375 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 14,039 ราย (ร้อยละ 42.1) มีภาวะไตวายเฉียบพลันจาก sepsis (septic AKI) ร่วมด้วย ถ้าพิจารณาในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั้งหมด พบว่าภาวะติดเชื้อรุนแรงเป็นสาเหตุของการเกิดไตวายเฉียบพลันร้อยละ 32.4 เมื่อแบ่งความรุนแรงตามเกณฑ์ RIFLE พบว่าร้อยละ 38.5 อยู่ในเกณฑ์ risk, ร้อยละ 38.8 อยู่ในเกณฑ์ injury และร้อยละ 22.7 อยู่ในเกณฑ์ failure

ภาวะ septic AKI เป็นตัวชี้วัดความรุนแรงของการเจ็บป่วยที่สำคัญ และบรรจุอยู่ใน severity score ต่างๆ ที่ใช้ประเมินผู้ป่วย

ภาวะ septic AKI สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นทั้งในผู้ป่วยวิกฤติและระหว่างการนอนโรงพยาบาล แปรผันตามความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย นอกจากนี้ septic AKI ยังเพิ่มระยะเวลาในการนอนรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติและระยะเวลาในโรงพยาบาลโดยรวม

การให้สารละลายทางเส้นเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง

พัฒนาการของการให้สารละลายในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง

Hermann R นักเคมีชาวเยอรมันที่ทำงานในกรุงมอสโคว์ ในช่วงที่มีการระบาดของอหิวาตกโรคเมื่อปี พ.ศ. 2373 ได้ค้นพบว่าน้ำที่ฉีดเข้าไปในหลอดเลือดดำของผู้ป่วยอหิวาตกโรคสามารถทดแทนการสูญเสียร่างกายได้จากการสังเกตการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นเลือด ต่อมา Jaehnichen แพทย์ในทีมได้ทำการทดลองฉีดน้ำเปล่า 6 ออนซ์เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยอหิวาตกโรค พบว่าชีพจรของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยได้เสียชีวิตลงในอีกสองชั่วโมงต่อมา ในเวลาต่อมาอหิวาตกโรคได้แพร่ระบาดมาถึงประเทศอังกฤษ ในปี พ.ศ. 2374 O'Shaughnessy ได้ค้นพบภาวะ hemoconcentration ในผู้ป่วยและแนะนำให้ใช้สารละลายทางหลอดเลือดดำเพื่อลดความเข้มข้นเลือดให้กลับสู่ภาวะปกติและชดเชยเกลือที่สูญเสียไป ส่งผลให้ในเวลาต่อมาได้มีการคิดค้นสารละลาย Latta ซึ่งประกอบด้วย โซเดียมคลอไรด์ 7.104 มิลลิกรัม โซเดียมไบคาร์บอเนต 2.59 กรัมและกลูโคส 6.0 กรัมในน้ำ 6 ออนซ์เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยขึ้นมาเป็นครั้งแรก

ในอีกสามสิบปีต่อมามีการคิดค้นสารละลายเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยที่เสียเลือดมาก และในปี พ.ศ.2407 Goltz เสนอแนวคิดว่าการเสีย

สารน้ำในหลอดเลือดเป็นกลไกหลักที่ทำให้เสียชีวิตมากกว่าการลดลงของการนำออกซิเจนไปสู่เซลล์ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการเสียชีวิต โดยได้รับการสนับสนุนจากการทำการทดลองในสุนัขที่เสียชีวิตมากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาณเลือดในร่างกายที่สามารถกู้ชีพได้สำเร็จด้วยการให้สารละลาย crystalloid ภายหลังจากการศึกษาแรกเริ่มนี้ มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำเพื่อกู้ชีพในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่และเสียชีวิตจากภาวะช็อกในรีเวช

ต่อมาได้มีการค้นพบภาวะช็อกในช่วงปี พ.ศ. 2443 โดยคำนียามขณะนั้นยังไม่ชัดเจน เพียงแต่เป็นภาวะที่พบได้จากหลากหลายสาเหตุ และนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด ในขณะเดียวกันมีการค้นพบอุปกรณ์ที่สามารถนำมาใช้ติดตามความดันเลือดที่มีความเชื่อถือได้ และมีการศึกษาพบว่า การบาดเจ็บ การตั้งรังของอวัยวะภายใน และไฟฟ้าช็อตสามารถทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำได้ จึงมีการนิยามภาวะช็อก ว่าเป็นภาวะที่มีความดันเลือดทั่วร่างกายต่ำ และยังคงพบว่าการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถเพิ่มความดันเลือดในภาวะช็อกได้ คำแนะนำที่ออกมาในช่วงปี 2550 จึงแนะนำให้สารละลายทางหลอดเลือดดำเป็นการรักษาที่ได้ผลในภาวะช็อกทุกชนิด

ต่อมาเมื่อมีความเข้าใจกลไกการเกิดภาวะช็อกดีขึ้น จึงมีการแยกภาวะช็อกเป็นแบบที่ใช้ในปัจจุบัน ในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงจะมีการขยายตัวของหลอดเลือดและการไหลเวียนที่เป็น hyperdynamic ทั้งยังพบการเพิ่มขึ้นของระดับกรดแล็กติก และปริมาณปัสสาวะลดลง ซึ่งเป็นหลักฐานของภาวะ hypoperfusion จึงเป็นที่มาของการพยายามเพิ่ม cardiac output โดยการให้สารละลายทางหลอดเลือดดำเพื่อเอาชนะ relative hypoperfusion ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย²

ชนิดของสารละลายในผู้ป่วยภาวะติดเชื้อรุนแรง

โดยทั่วไป สารละลายที่ใช้สามารถแบ่งตามส่วนประกอบเป็นสองชนิดใหญ่ๆ คือ crystalloid และ colloid โดยสารละลาย colloid มีส่วนประกอบของสารโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ไม่สามารถแพร่ผ่านผนังเซลล์ได้ง่ายเหมือน crystalloid จึงสามารถคงอยู่ในหลอดเลือดได้นานกว่า สารละลาย colloid แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม

1. Human albumin ผลิตโดยการแยกแอลบูมินจากเลือดและนำไปผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อด้วยความร้อน มีความเข้มข้นทั้งแบบ 4%, 5%, 20% และ 25% ในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ เนื่องจากการผลิตที่ยุ่งยากทำให้มีราคาแพง

2. Semi-synthetic colloid ผลิตจากการนำแป้งหรือเจลาตินมาดัดแปลงเพื่อให้สามารถคงอยู่ในหลอดเลือดได้นาน เช่น hydroxyethyl starch (HES) มีข้อดีคือราคาถูกกว่าแอลบูมิน สามารถคงอยู่ในหลอดเลือดได้นานแต่ข้อเสียคือ พบการสะสมที่ผิวหนังตับ และไต

ส่วนสารละลาย crystalloid ประกอบด้วยสารโมเลกุลเล็กแพร่ผ่านได้ง่าย เช่น โซเดียมคลอไรด์ ยังสามารถแบ่งย่อยเป็นสองกลุ่ม คือ

1. สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบไม่สมดุล ได้แก่ สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ประกอบด้วย โซเดียม 154 มล.โมล/ลิตร และคลอไรด์ 154 มล.โมล/ลิตร ซึ่งความเข้มข้นของคลอไรด์มากกว่าในเลือดถึง 1.5 เท่า ทำให้เกิดความไม่สมดุลของภาวะกรดต่างและปริมาณคลอไรด์ โดยอธิบายจากทฤษฎี strong ion difference (SID)

เนื่องจากสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์มี SID เท่ากับศูนย์ทำให้การให้สารละลายชนิดนี้จะทำให้ค่า SID ของผู้ป่วยลดลงส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรดได้ในที่สุด ซึ่งทฤษฎี SID อธิบายความแตกต่างของสารประจุบวกกับประจุลบภายในพลาสมาที่มีผลต่อภาวะกรดต่างในร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น คนปกติมีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม มีปริมาณโซเดียม 140 มล.โมล/ลิตร และคลอไรด์ 100 มล.โมล/ลิตร ในพลาสมาและปริมาณน้ำในร่างกายเท่ากับ 42 ลิตร ดังนั้นค่า SID = 40 มล.โมล/ลิตร ปริมาณโซเดียมทั้งหมดเท่ากับ 5,880 มล.โมล และคลอไรด์ 4,200 มล.โมล ถ้าได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 10 ลิตรจะเพิ่มปริมาณโซเดียม 1,540 มล.โมล และคลอไรด์ 1,540 มล.โมล รวมเป็นปริมาณโซเดียมทั้งหมด 7,420 มล.โมล และคลอไรด์ 5,740 มล.โมล ตามลำดับ และปริมาณน้ำในร่างกายจะเพิ่มเป็น 52 ลิตร ความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาจะเป็น 142.7 มล.โมล/ลิตร และคลอไรด์ 110.4 มล.โมล/ลิตร ส่งผลให้ SID ลดลงจาก 40 เป็น 32.3 มล.โมล/ลิตร

2. สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล เป็นสารละลายที่ผลิตขึ้นเพื่อให้เหมือนองค์ประกอบของเลือดมากขึ้นโดยทำให้ SID อยู่ประมาณ 24 มล.โมล/ลิตร เพื่อลดการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่เกิดจากสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ส่วนประกอบของสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลมักมีปริมาณคลอไรด์ใกล้เคียงภาวะปกติของร่างกาย และจะมีสาร buffer ที่สามารถเปลี่ยนเป็นไบคาร์บอเนตในร่างกาย เช่น lactate, acetate, maleate และ gluconate ซึ่งไม่มีในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์³ (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพของสารละลายแต่ละชนิดในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรง

ปี พ.ศ. 2545 มีการรณรงค์ surviving sepsis campaign เป็นแนวทางสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock ที่เป็นมาตรฐาน ต่อมาในปี พ.ศ. 2547 มีการตีพิมพ์แนวทางการรักษาผู้ป่วย severe sepsis และ septic shock เป็นฉบับแรก เน้นความสำคัญในการให้สารละลายทางเส้นเลือด โดยแนะนำให้ใช้สารละลาย crystalloid เป็นตัวแรกและอาจพิจารณาให้สารละลายแอลบูมินในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสารละลาย crystalloid อย่างไรก็ดี ยังไม่มีคำแนะนำในการเลือกชนิดของสารละลาย crystalloid ว่าควรใช้ชนิดใด

ปี พ.ศ. 2556 จากการศึกษาควบคุมแบบสุ่มในหลายศูนย์ชื่อ the Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill (CRISTAL)⁴ เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติระหว่างการกู้ชีพด้วยสารละลาย crystalloids (0.9% โซเดียมคลอไรด์ หรือ Ringer's Lactate) เทียบกับสารละลาย colloids (gelatins, dextrans, hydroxyethyl starches หรือแอลบูมิน) ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันหลังเริ่มการรักษา และเมื่อติดตามต่อเนื่องอีก 90 วันต่อมาพบว่ากลุ่มที่ได้ colloid มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 30.7 เทียบกับ ร้อยละ 34.2, RR 0.92 [95% CI, 0.86–0.99], $p=0.03$) กลุ่มที่ได้สารละลาย colloid ยังมีจำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันที่ได้รับยากระตุ้นหลอดเลือดน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายอย่าง คือ ผู้ป่วยร้อยละ 30–50 ได้รับการให้สารละลายหลายชนิดมาก่อนหน้าจะ

เข้าการศึกษา และภายหลังช่วงกู้ชีพแล้วทั้งสองกลุ่มได้ crystalloid เป็นสารน้ำต่อเนื่อง

มีอีกการศึกษาหนึ่ง คือ Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) ปี พ.ศ. 2557 เป็นการศึกษาควบคุมแบบสุ่มขนาดใหญ่ เปรียบเทียบระหว่างการให้สารละลาย crystalloid กับการให้สารละลายแอลบูมิน 20% ร่วมกับ crystalloid พบว่าสารละลายทั้งสองไม่มีความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตที่ 28 และ 90 วันหลังได้รับการรักษา⁵

ในปี พ.ศ. 2558 Raghunathan K และคณะ ได้ตีพิมพ์การศึกษาแรกเปรียบเทียบระหว่างสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลและไม่สมดุลในการรักษาผู้ป่วย sepsis⁶ การศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยวิกฤติ 60,734 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น severe sepsis หรือ septic shock แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์, 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ร่วมกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล, 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ร่วมกับ colloid, และได้รับสารละลายทั้งสามชนิด โดยเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเป็นจุดประสงค์หลัก ศึกษาเวลาในการนอนโรงพยาบาล

และค่าใช้จ่ายเป็นจุดประสงค์รองพบว่า กลุ่มที่ได้รับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ร่วมกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 17.7 ซึ่งต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 20.2) และกลุ่มที่ได้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ร่วมกับ colloid (ร้อยละ 24.16) กลุ่มที่ได้รับสารละลายทั้งสามชนิดมีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ร่วมกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล (ร้อยละ 19.23) การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของเวลาในการนอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายในกลุ่มที่ได้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์เทียบกับกลุ่มที่ได้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ร่วมกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล

ชนิดของสารละลายที่เอามาใช้ในการรักษา sepsis ยังเป็นที่ถกเถียงจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาไหนให้ผลที่ชัดเจน ไม่ว่าจะเป็นสารละลายแอลบูมินหรือ crystalloid ในเวชปฏิบัติยังคงนิยมใช้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในการกู้ชีพ การศึกษาใหม่ๆ เริ่มแสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล อย่างไรก็ตาม ยังรอการศึกษาแบบ RCT ขนาดใหญ่เพื่อยืนยันผล (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ชนิดสารละลายและส่วนประกอบ

	Human plasma	0.9% NaCl	Hartmann's Solution	Ringer's lactate	Ringer's acetate	Plasma-Lyte 148	Plasma-Lyte A pH 7.4	Sterofundin/Ringerfundin
Osmolarity (mOsm/L)	275–295	308	278	273	276	295	295	309
pH	7.35–7.45	4.5–7.0	5.0–7.0	6.0–7.5	6.0–8.0	4.0–8.0	7.4	5.1–5.9
Sodium (mmol/L)	135–145	154	131	130	130	140	140	145
Chloride (mmol/L)	94–111	154	111	109	112	98	98	127
Potassium (mmol/L)	3.5–5.3	0	5	4	5	5	5	4
Calcium (mmol/L)	2.2–2.6	0	2	1.4	1	0	0	2.5
Magnesium (mmol/L)	0.8–1.0	0	0	0	1	1.5	1.5	1
Bicarbonate (mmol/L)	24–32	0	0	0	0	0	0	0
Acetate (mmol/L)	1	0	0	0	27	27	27	24
Lactate (mmol/L)	1–2	0	29	28	0	0	0	0
Gluconate (mmol/L)	0	0	0	0	0	23	23	0
Maleate (mmol/L)	0	0	0	0	0	0	0	5
Na:Cl ratio	1.21:1 to 1.54:1	1:1	1.18:1	1.19:1	1.16:1	1.43:1	1.43:1	1.14:1

ตารางที่ 2 การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสารละลายชนิดต่างๆในการใช้รักษาภาวะ sepsis

การศึกษา	SAFE ⁷	ALBIOS ⁵	6S ⁸	CHEST ⁹	CRISTAL ⁴	SPLIT ¹⁰
Center/ Country	16 ICUs, Australia and New Zealand	100 ICUs, Italy	26 ICUs, Europe	32 hospitals, Australia and New Zealand	57 ICUs, France, USA Belgium, Canada	4 ICUs, New Zealand
Population	ICU	Severe sepsis	Severe sepsis	ICU	ICU	ICU
Intervention	4% albumin	20% albumin	6% HES130/ 0.42	6% HES130/ 0.42	Colloid solutions	Plasma-Lyte 148®
Comparison	0.9% NaCl	Crystalloid solutions	Ringer's acetate	0.9% NaCl	Crystalloid solutions	0.9% NaCl
Renal outcome	No AKI report	AKI: 21.9 vs 22.7% (<i>p</i> =0.71)	Double sCr: 41 vs 35% (<i>p</i> =0.08)	RIFLE-R: 54 vs 57.3% (<i>p</i> =0.007) RIFLE-I: 34.6 vs 38% (<i>p</i> =0.005) RIFLE-F: 10.4 vs 9.2% (<i>p</i> =0.012)	No AKI report	AKI : 9.6 vs. 9.2 % (<i>p</i> = 0.77)
Renal replacement therapy (RRT)	Duration RRT 0.48±2.28 vs 0.39±2.0 (<i>p</i> =0.41)	Use RRT 4.6 vs 21.4% (<i>p</i> =0.11)	Use RRT 22 vs 16% (<i>p</i> =0.04)	Use RRT 7 vs 5.8% (<i>p</i> =0.04)	Use RRT 11.3 vs 11.9% (<i>p</i> =0.90)	Use RRT 3.3 vs. 3.4% (<i>p</i> = 0.91)
Mortality	28 days 20.9 vs 21% (<i>p</i> =0.87)	28 days 31.8 vs 32% (<i>p</i> =0.94)	90 days 51 vs 24.1% (<i>p</i> =0.03)	90 days 18 vs 17% (<i>p</i> =0.26)	28 days 25.4 vs 27% (<i>p</i> =0.26) 90 days 30.7 vs 34.2% (<i>p</i> =0.03)	In hospital 7.6 vs. 8.6 % (<i>p</i> =0.40)

บทบาทของการให้สารละลายทางเส้นเลือดกับการทำงานของไต

ในแง่บทบาทต่อการทำงานของไต การให้สารละลายเพื่อชดเชยในผู้ป่วยที่ขาดสารน้ำจะสามารถช่วยในเรื่องของการเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต เพิ่มอัตราการกรอง (GFR) และลดการเกิดไตวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ผลของการให้สารละลายขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของสารละลาย โรคประจำตัวของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรค และยาที่อาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อสารละลายตามทฤษฎีแล้วไตสามารถเก็บกักน้ำและเกลือได้ดีกว่าการขับออกและเมื่อมีความดันเลือดต่ำ ความเจ็บปวด หรือภัยอันตรายอื่นๆ จะกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติและระบบ renin-angiotensin-aldosterone ร่วมกับมีการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic มากกว่าปกตินำไปสู่การเกิดภาวะคั่งเกลือและน้ำตามมาแม้ว่าไตจะทำงานปกติก็ตาม การให้สารละลายปริมาณมากอาจนำไปสู่ภาวะคั่งน้ำและเกลือมากขึ้น ผลของการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์จะ

เกิดผลดังกล่าวเด่นชัดกว่าสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล¹¹

ในปี พ.ศ. 2560 Joannidis M และคณะ¹² เผยแพร่คำแนะนำจากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤตตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 ถึง 2560 โดยพิจารณาให้สารละลาย isotonic crystalloid ในผู้ป่วยที่ขาดน้ำ แต่ต้องระมัดระวังการเกิดภาวะสภาวะน้ำเกินที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษาและให้ติดตามปริมาณคลอไรด์และความเป็นกรดต่างในเลือดอย่างสม่ำเสมอในกรณีที่เลือกใช้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์และแนะนำให้ใช้สารละลายสมดุลอิเล็กโทรไลต์หากต้องมีการให้สารละลายปริมาณมาก

ผลของการใช้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์และภาวะคั่งน้ำในเลือดสูงต่อไต

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

การทดลองในสุนัขที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจาก Escherichia

coli endotoxin พบว่ากรณีที่ได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์เฉลี่ย 1,833 มล.ภายใน 3 ชั่วโมงเพื่อรักษา mean arterial pressure ให้มากกว่า 80 มม.ปรอททำให้ pH ในเลือดแดงลดลงจาก 7.32 เป็น 7.11 ($p < 0.01$) และคลอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 128 เป็น 137 มล.โมล/ลิตร ($p = 0.016$) โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ pCO_2 , กรดแล็กติกและโซเดียมในเลือด แต่ไม่พบภาวะนี้กรณีให้สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลที่มีไบคาร์บอเนตเป็นส่วนประกอบ

จากการศึกษาในหนู 3 การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์กับ Ringer's lactate ในกรณีที่เลือดออกอย่างรุนแรงเป็นเวลา 30 นาที พบว่าต้องใช้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในปริมาณที่มากกว่าเพื่อรักษาระดับความดันเลือด ($p = 0.04$) ภาวะ hyperchloremic acidosis และ dilutional coagulopathy พบได้บ่อยกว่าในกลุ่มสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ดัชนีแสดงปริมาณสารน้ำนอกหลอดเลือดในปอดเพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม แต่พบได้เร็วและรุนแรงมากกว่าในกลุ่มสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์

การศึกษาในแกะที่มีภาวะ septic shock ที่ได้รับการกู้ชีพด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ปริมาณ 20 มล./กก. ภายใน 15 นาที พบว่าสามารถทำให้ความดันเลือดกลับมาปกติโดยไม่มีผลต่อ renal blood flow แต่การให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 25 มล./กก. ภายใน 20 นาที ในแกะที่ดมยาสลบ พบการเปลี่ยนแปลงของสารน้ำในร่างกายโดยมีปริมาณปัสสาวะลดลงและมีการสะสมของ interstitial fluid เพิ่มขึ้น

ข้อมูลในสัตว์พบว่าระดับคลอไรด์ในเลือดสูงจะทำให้เกิด renal vasoconstriction ซึ่งอาจเป็นผลจากการดูดกลับคลอไรด์บริเวณ loop of Henle เพิ่มขึ้น ภาวะ vasoconstriction ที่เกิดจากคลอไรด์นี้จะเกิดเฉพาะบริเวณหลอดเลือดไตและมีผลต่อ renal blood flow ซึ่งผลนี้จะรุนแรงกว่าการมี osmolality ในเลือดที่สูงขึ้น ทำให้ GFR ลดลงในที่สุด¹³

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

ในอาสาสมัครสุขภาพปกติ ได้มีการทดลองให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์พบว่ามีการคั่งของน้ำใน interstitial space มากกว่าในกลุ่มที่ให้สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลและ 5% เดกซ์โทรส ซึ่งการที่มีกราคั่งของน้ำสัมพันธ์กับการลดลงของปริมาณปัสสาวะ Drummer และคณะ¹⁴ ศึกษาการขับอิเล็กโทรไลต์และน้ำทางปัสสาวะ และการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในการควบคุมสมดุลเกลือแร่และน้ำใน 48 ชั่วโมงระหว่างและหลังการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ 2 ลิตรในเวลา 25 นาที พบว่าปริมาณปัสสาวะและการขับอิเล็กโทรไลต์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ระบบ renin-angiotensin-aldosterone จะถูกกดการทำงานตั้งแต่เริ่มให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ซึ่งสัมพันธ์กับการขับโซเดียมทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม การขับโซเดียมทางปัสสาวะยังสัมพันธ์กับ urodilatin (kidney-derived member of the atrial natriuretic peptide family) ที่มีปริมาณเพิ่มขึ้นหลังจากการให้สารละลายนานถึง 22 ชั่วโมง จากข้อมูลข้างต้น สรุปได้ว่าร่างกายมนุษย์ต้องอาศัยเวลาในการปรับสมดุลเกลือแร่และน้ำประมาณ 2 วันหลังจากการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์โดยเป็นผลจากฮอร์โมนดังกล่าวข้างต้น

กลไกของระดับคลอไรด์ที่สูงมีผลต่อการทำงานของไต เริ่มต้นจากคลอไรด์ปริมาณมากเข้าสู่ afferent arteriole ทำให้การดูดซึมกลับของคลอไรด์ที่บริเวณหลอดไตส่วนต้นลดลง ทำให้มีปริมาณคลอไรด์ที่สูงไปจนถึงหลอดฝอยไตส่วนปลาย ซึ่งเป็นที่อยู่ของ macula densa ส่งผลให้มีการ depolarizing ของ basement membrane และหลัง adenosine ทำให้มีการหดตัวของเส้นเลือด (ผ่านทาง A1 receptor) ผลสุดท้ายคือทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง

ล่าสุดมีการทำการศึกษาวัด blood volume, renal artery blood flow velocity และ renal cortical perfusion โดยวิธีเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เปรียบเทียบในอาสาสมัครที่ได้ 6% hydroxyethyl starch ผสมใน 0.9% โซเดียมคลอไรด์กับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างของสารละลายทั้งสองชนิดในแง่การเพิ่มปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด แต่ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลมีแนวโน้มเพิ่ม perfusion ไปที่เนื้อไตส่วน cortex มากกว่า¹⁵

การศึกษาในผู้ป่วยทางศัลยกรรมและผู้ป่วยวิกฤต

การศึกษาระยะย้อนหลังในโรงพยาบาลจังหวัดระดับตติยภูมิ ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย severe sepsis หรือ septic shock และระดับคลอไรด์ในพลาสมาทุกวันเป็นเวลา 2 วัน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 98 รายจาก 240 ราย (ร้อยละ 40.8) มีระดับคลอไรด์ในพลาสมาสูง และอุบัติการณ์การเกิดไตวายเฉียบพลันในกลุ่มที่มีระดับคลอไรด์ในพลาสมาสูงมีมากกว่ากลุ่มมีระดับคลอไรด์ปกติ (85.7 % vs 47.9 %; $p < 0.001$) การเปลี่ยนแปลงของระดับคลอไรด์ในพลาสมามีความสัมพันธ์โดยตรงต่อความรุนแรงของ AKI โดยค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของระดับคลอไรด์ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1, 2 และ 3 เท่ากับ 5.1, 5.9 และ 6.7 มล.โมล/ลิตร ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายที่พบความเปลี่ยนแปลงเพียง 2.1 มล.โมล/ลิตร การเพิ่มขึ้นของระดับคลอไรด์ในเลือดตั้งแต่ 5 มล.โมล/ลิตรขึ้นไปสัมพันธ์กับการเกิด AKI ที่มากขึ้น [OR = 5.70 (3.00–10.82); $p < 0.001$] แม้ระดับคลอไรด์ในเลือดจะไม่สูงก็ตาม⁵

การศึกษาควคุมแบบสุ่มและอำพราง 2 การศึกษา เปรียบเทียบสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์กับ Ringer's lactate ในช่วงผ่าตัด พบผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์มากกว่า และในผู้ป่วยรับการผ่าตัดซ่อมหลอดเลือดแดงในช่องท้องโป่งพองที่ได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์จำเป็นต้องได้รับเลือดและเกล็ดเลือด รวมถึงโซเดียมไบคาร์บอเนตมากกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาควคุมแบบสุ่มและอำพรางขนาดเล็กในผู้ป่วยอุบัติเหตุที่ต้องได้รับเลือดและผ่าตัดภายใน 60 นาที เปรียบเทียบชนิดสารน้ำที่ใช้ระหว่างสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ กับสารละลาย Plasma-Lyte A พบว่า ที่ 24 ชั่วโมงหลังการรักษากลุ่มที่ได้รับ Plasma-Lyte A มีการเปลี่ยนแปลงของ base excess ต่ำขึ้น มี pH ในเลือดแดงสูงกว่า (0.05 [0.01 to 0.09]) และระดับคลอไรด์ในเลือดต่ำกว่า (-7 [-10 to -3] มล./ลิตร) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของปริมาณปัสสาวะ และผลการรักษาในทั้งสองกลุ่มสรุป ความแตกต่างของการได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์เมื่อเทียบกับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลจากข้อมูลข้างต้นได้ดังตารางที่ 3¹⁶

ตารางที่ 3 แสดงผลข้างเคียงของการได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์เทียบกับสารละลายแบบสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ดัดแปลงจาก Lobo DN et al.¹⁶

เมแทบอลิก	Hyperchloremic acidosis
ปริมาณน้ำในร่างกาย	อาจมีอันตรายต่อ endothelial glycocalyx เพิ่มปริมาณสารน้ำใน interstitium ทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ
ไต	การบวมของไตและแคปซูล อาจทำให้ความดันในเนื้อไตสูงขึ้น เกิด renal vasoconstriction, ลด renal blood flow และ renal tissue perfusion ลด glomerular filtration rate, ปริมาณปัสสาวะและการขับโซเดียม
ระบบทางเดินอาหาร	ทางเดินอาหารบวม และการดึงตัวของลำไส้
ระบบโลหิต	มีการเสียเลือดและต้องได้รับเลือดเพิ่มขึ้น
อาการทางคลินิก	เพิ่มอาการแทรกซ้อนหลังผ่าตัด เพิ่มอัตราการเสียชีวิต เพิ่มการเกิดไตวายเฉียบพลันและการบำบัดทดแทนไต

การให้สารน้ำเพื่อชดเชยในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงในปัจจุบัน

ในอดีต การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การเปรียบเทียบผลความแตกต่างระยะสั้นของสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุลและสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในเชิงการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวเคมี การศึกษาเกือบทั้งหมดมีขนาดเล็กคือจำนวนผู้เข้าร่วมน้อยกว่า 100 คน ในปี พ.ศ. 2557 มีการศึกษาวิเคราะห์หัตถการรวบรวมการศึกษา 28 การศึกษาที่เป็นการศึกษาควบคุมแบบสุ่มเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างสารละลาย crystalloid ชนิดต่าง ๆ พบว่ามี 23 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่ได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์จะมีระดับ pH ในเลือดต่ำลงระดับคลอไรด์ในเลือดสูงขึ้น และระดับไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำลงมี 11 การศึกษาที่ประเมินผลการทำงานของไตโดยอาศัยการวัดซีรัมครีเอตินินและปริมาณปัสสาวะพบว่าไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดไม่ได้รวมถึงผู้ป่วย sepsis/septic shock¹⁷

การศึกษา SPLIT¹⁰ ซึ่งเป็นการศึกษาควบคุมแบบสุ่มและอำพรางในหลายศูนย์ขนาดใหญ่เปรียบเทียบสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์กับสารละลาย Plasma-Lyte 148® ในผู้ป่วยวิกฤตในประเทศนิวซีแลนด์ ระหว่างเดือน เมษายน ถึง เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2557 ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤตและศัลยกรรมวิกฤตจำนวน 2,262 ราย ติดตามผลเป็นระยะเวลา 28 สัปดาห์ โดยผู้ป่วย 1,152 ราย ได้รับ Plasma-Lyte 148® และผู้ป่วย 1,110 ราย ได้รับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันในทั้งสองกลุ่ม (9.6 % vs. 9.2 %, $p=0.77$) รวมถึงอัตราการบำบัดทดแทนไต (3.3 % vs. 3.4 %, $p=0.91$) รวมทั้ง อัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจ การกลับเข้าหอรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต ระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน

อีกการศึกษาที่มีความสำคัญ คือ การศึกษา SALT¹⁸ ที่พิมพ์ในปี พ.ศ. 2560 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและ crossover ที่อาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์และบันทึกเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์มาใช้ในการเก็บข้อมูล เปรียบเทียบระหว่างการให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ กับสารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล คือ Ringer's lactate

หรือ PlasmaLyte A® ในผู้ป่วย 974 ราย ในหอผู้ป่วยอายุรกรรมวิกฤต ตั้งแต่วันที่ 3 กุมภาพันธ์ ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2558 โดยในหอผู้ป่วยจะให้สารละลายสลับประเภทกันไปในแต่ละเดือน ผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำแต่ละประเภทมีคุณสมบัติพื้นฐานและปริมาณสารละลายที่ได้รับไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของค่าซีรัมครีเอตินินสูงสุด หรือ ค่าสุดท้ายก่อนออกจากโรงพยาบาล หรือ เมื่อวันที่ 30 หลังเริ่มการศึกษา ยิ่งไปกว่านั้น อุบัติการณ์ของโรคไตวายเรื้อรังระยะที่สองหรือมากกว่าตามเกณฑ์ของ KDIGO ไม่ต่างกันในทั้งสองกลุ่ม รวมถึงความต้องการการบำบัดทดแทนไตไม่ต่างกัน (3.1% vs. 4.6%, $p=0.22$) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเป็นการศึกษานำร่องประชากรจึงน้อย

ในประเทศไทย มีการศึกษาแบบนำร่องในโรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล เปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้สารละลาย Sterofundin กับ สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ เพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยช็อก (NCT02520804) มีผู้ป่วยจำนวน 251 รายได้รับการให้สารละลายอย่างน้อย 72 ชั่วโมง สาเหตุช็อกส่วนใหญ่เป็น septic shock ผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดไตวายเฉียบพลันในสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม พบภาวะไตวายเฉียบพลันระยะสามในวันที่ 7 เพิ่มขึ้นและอัตราการได้รับการบำบัดทดแทนไตในกลุ่มที่ได้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่อยู่ระหว่างการดำเนินการอยู่มากมายพยายามหาคำตอบถึงข้อดีข้อเสียของการให้สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล ในที่นี้จะขอลำถึงเฉพาะการศึกษาที่สำคัญได้แก่

- การศึกษา SMART (Isotonic Solutions and Major Adverse Renal Events Trial) (NCT02444988) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้สารละลายอิเล็กโทรไลต์แบบสมดุล (สารละลาย Ringer's lactate หรือ Plasma-Lyte A®) กับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในผู้ป่วยวิกฤตประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 14,000 ราย ติดตามเป็นเวลา 30 วัน ผลการศึกษาหลัก คือ major adverse kidney events within 30 days

(MAKE30) ซึ่งประกอบด้วย อัตราการเสียชีวิต การได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือ การที่ไดยังคงแย่ต่อเนื่อง (ซีรัมครีเอตินินก่อนจำหน่ายจากโรงพยาบาล $\geq 200\%$ ของค่าพื้นฐาน) นอกจากนั้น ยังเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล อัตราการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต อัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจ และจำนวนวันที่ต้องรับการรักษาบำบัดทดแทนไตด้วย

- การศึกษา PLUS (Plasma-Lyte 148 versus Saline Trial) (NCT02721654) เป็นการศึกษาควบคุมแบบสุ่มและอำพรางเปรียบเทียบระหว่างการให้สารละลายกึ่งเป็น Plasma-Lyte 148® กับสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ในการลดอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันในผู้ป่วยวิกฤต โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 8,800 ราย ทั้ง 2 การศึกษานี้ยังอยู่ระหว่างการดำเนินงานวิจัย

สรุป

การให้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ที่เดิมถือว่าเป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย sepsis/septic shock แท้จริงไม่ได้เป็นสารละลายที่เหมือนในเลือด หรือ normal เมื่อเทียบกับชื่อ คือ “normal saline” เนื่องจากปริมาณคลอไรด์ที่สูงทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตโดยเฉพาะการเกิด renal vasoconstriction ซึ่งผลเสียนี้ไม่พบในการให้สารละลายแบบสมดุลอิเล็กโทรไลต์ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในปัจจุบันยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของการเกิดไตวายเฉียบพลันจากการใช้สารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงได้ เนื่องจากขนาดของการศึกษามีขนาดเล็ก และมีปัจจัยหลายอย่างที่รบกวนจึงต้องรอคอยผลการศึกษามีการออกแบบและขนาดประชากรที่เหมาะสมเพื่ออธิบายผลของการใช้สารละลายที่แตกต่างกันได้อย่างชัดเจน เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
2. Byrne L, Van Haren F. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? *Ann Intensive Care* 2017;7:4.
3. Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CMS, Silva E, de Assuncao MSC. Fluid therapy for septic shock resuscitation: which fluid should be used? *Einstein* 2015;13:462-8.
4. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The cristal randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17.
5. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.

6. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 2014;42:1585-91.
7. Investigators TSS. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
8. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
9. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
10. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:1701-10.
11. Avila AA, Kinberg EC, Sherwin NK, Taylor RD. The Use of Fluids in Sepsis. *Cureus* 2016;8:e528.
12. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettila V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2017;43:807-15.
13. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35.
14. Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992;262:F744-54.
15. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2014;259:881-7.
16. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury?: con. *Kidney Int* 2014;86:1096-105.
17. Orbegoza Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL, Mahajan RP. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth* 2014;112:968-81.
18. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1362-72.

Efficacy of 0.9% sodium chloride for acute kidney injury in severe sepsis patients

Sasithorn Kunupakan, Nattachai Srisawat

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

Abstract

The high chloride content of 0.9% sodium chloride (0.9%NaCl) leads to adverse pathophysiological effects in both animals and healthy human volunteers. Small randomized trials showed that the hyperchloremic acidosis induced by 0.9%NaCl also occurred in patients with high risk for acute kidney injury (AKI). A strong evidence was emerging from the recent large propensity-matched and cohort which showed the effects of 0.9%NaCl on adverse clinical outcome in surgical and critically ill patients when compared with balanced crystalloids. Major disadvantages included development of AKI and needed for renal replacement therapy, and increased postoperative mortality. From the current evidences, fluid resuscitation with 0.9% NaCl in sepsis patients may result in hyperchloremic metabolic acidosis, worsened AKI, and increased mortality when compared with resuscitation with a balanced crystalloid solution.

Keywords: balanced solution, sepsis, acute kidney injury

การรักษาผู้ป่วยในภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยวิธีดูดซับ

นพ.รณกฤต ลิ้มวรารักษ์, น.ต.นพ.อนันต์ เชื้อสุวรรณ

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทคัดย่อ

พยาธิสรีรวิทยาในกระบวนการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรง (sepsis) เป็นกระบวนการที่ซับซ้อน มีการหลั่ง endotoxin และ สารพิษอื่นที่เป็นองค์ประกอบของเชื้อโรค มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบ innate และ classical นำไปสู่กระบวนการหลั่ง ไซโตไคน์ต่างๆ อันนำไปสู่การอักเสบทั่วร่างกายจนทำให้การทำงานของหลายอวัยวะสูญเสียหน้าที่ไป เช่น ระบบการไหลเวียนเลือด ระบบหายใจ ระบบการทำงานของไต หากรุนแรงทำให้เสียชีวิตได้ การติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีการศึกษาถึงหลักการขจัดน้ำเอาไซโตไคน์เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), สารภูมิคุ้มกันแบบ monoclonal, interleukin 1 (IL-1), platelet activating factor (PAF) หรือ endotoxin ที่เกิดขึ้นจากภาวะติดเชื้อรุนแรง ออกเพื่อช่วยเพิ่มการทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต ลดการพังพาท้องช่วยหายใจ และทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดสูงขึ้น แต่จากการศึกษาขนาดใหญ่ยังมีข้อจำกัดและยังไม่สามารถแสดงให้เห็นผลที่ชัดเจน ในบทความนี้จะเป็นการรวบรวมองค์ความรู้และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาดังเทคนิค หลักการ และอุปกรณ์ ที่นำมาใช้กับกระบวนการขจัดของเสียออกจากเลือดบนพื้นฐานของการบำบัดทดแทนไตต่อเนื่อง (continuous renal replace therapy; CRRT) ในภาวะติดเชื้อรุนแรงที่พบไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยเน้นที่การรักษาแบบดูดซับเพื่อนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยภาวะนี้ต่อไป อันอาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ลดอัตราการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่างๆ

คำสำคัญ: ภาวะติดเชื้อรุนแรง, ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การดูดซับ, ไซโตไคน์

Adsorption therapy in Septic AKI

อุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤตสูงถึงร้อยละ 50 และร้อยละ 5 ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต^{1,2} โดยสาเหตุหลัก คือ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ในขณะเดียวกันผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจะมีภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 70 แหล่งของการติดเชื้อส่วนใหญ่ คือ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ทางเดินอาหารและในช่องท้อง ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อนี้จะมีอัตราการเสียชีวิตความดันเลือด ภาวะปัสสาวะออกน้อย และการพังพาท้องช่วยหายใจสูงกว่าไตวายจากเหตุอื่นถึง 1.66, 1.52 และ 2.49 เท่า ตามลำดับ¹

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิต อัตราการนอนโรงพยาบาลรวมถึงอัตราการครองเตียงในหอผู้ป่วยวิกฤต และอัตราการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่างๆ อย่างมาก ในปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อรุนแรงประกอบด้วย การให้สารน้ำที่เพียงพอ การให้ยาปฏิชีวนะรวมถึงการกำจัดแหล่งของการติดเชื้อ การรักษาแบบประคับประคองในแต่ละอวัยวะ เช่น การใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้ยากระตุ้นความดันเลือด การบำบัดทดแทนไตกรณีมีภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่กระบวนการรักษาทั้งหมดนี้ยังไม่เพียงพอในการช่วยลดอัตราการเสียชีวิตลงได้หมด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงร่วมกับการสูญเสียการทำงานของหลายอวัยวะ จึงเป็นที่มาของการศึกษาองค์ความรู้และนวัตกรรมใหม่ๆ ในการรักษาภาวะนี้ หนึ่งในนั้นคือการรักษาแบบดูดซับ

สารการอักเสบจากเลือด (adsorption therapy) ดังจะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

พยาธิกำเนิดของภาวะติดเชื้อ (Pathogenesis of sepsis)

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดทำให้เกิดกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ทั้งเฉพาะที่และทั่วร่างกาย เกิดเป็นกระบวนการ Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ตามมา และภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น ภาวะ Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) อันนำไปสู่ Multi-organ dysfunction syndrome (MODs)³ จากการศึกษาพบว่าหลังจากแบคทีเรียหลั่ง endotoxin ออกมาจะกระตุ้นให้ร่างกายหลั่ง ไซโตไคน์ต่างๆ ตามมา ได้แก่ TNF-alpha, IL-1, IL-6 และ IL-8 ซึ่งระดับของ cytokines ดังกล่าว สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴

ขนาดโมเลกุลของ endotoxin และไซโตไคน์ต่างๆ มีขนาดแตกต่างกัน กล่าวคือ endotoxin มีขนาดประมาณ 100 kDa แต่ TNF-alpha มีขนาดตั้งแต่ 17-51 kD ส่วนไซโตไคน์การอักเสบอื่น เช่น IL-10 มีขนาดประมาณ 40 kDa ส่วนใหญ่เป็นสารโมเลกุลขนาดปานกลางไม่สามารถขจัดได้โดยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั่วไป ไซโตไคน์จำแนกออกเป็น⁵

– Interferons ทำหน้าที่ควบคุมระบบภูมิคุ้มกันแบบ innate กระตุ้นการแบ่งตัวและทำงานของเม็ดเลือดขาวและต่อต้านไวรัส

- Interleukins ทำหน้าที่เกี่ยวกับเม็ดเลือดขาวในการ maturation, differentiation, chemotaxis, recruitment และหลังไซโตไคน์อื่น

- Colony-stimulating factors (CSF) กระตุ้นการเจริญเติบโตและแบ่งตัวเม็ดเลือดขาว

- Tumor necrotic factor (TNF) กระตุ้นการทำงานของ cytotoxic T cell lymphocytes

เมื่อระดับของไซโตไคน์การอักเสบมากขึ้นหรือที่เรียกว่าภาวะ cytokines storms⁵ จะทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิตมากขึ้นเป็น 1.2 เท่าจากการศึกษาภายหลังการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงพบว่าสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดจากภาวะ acute tubular necrosis เพียงร้อยละ 7.8 เท่านั้น นอกนั้นยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน² การศึกษาเพิ่มเติมต่อมาพบว่ากลไกการเกิดไตวายเฉียบพลันในภาวะติดเชื้อเกิดจากหลายสาเหตุได้แก่

- กระบวนการขาดเลือดจากการรั่วของสารน้ำออกจากหลอดเลือดส่งผลให้ความดันในโกลเมอรูลัสลดลง กระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone (RAAS)

- กระบวนการอักเสบจากสารอนุมูลอิสระออกซิเจน กระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิด microthrombi หรือเกิด cast อุดตันในหลอดเลือดตามมา การหลั่ง nitric oxide ในภาวะติดเชื้อทำให้เลือดมาเลี้ยงไตลดลง นอกจากนี้ ยังเกิดภาวะ apoptosis ของเซลล์ในไตจากทั้งเชื้อโรค endotoxin จากเชื้อและจากภาวะ cytokines storms

การเกิดไตวายเฉียบพลันในภาวะติดเชื้อรุนแรงอาจเกิดโดยการมีภาวะติดเชื้อรุนแรงหรือไตวายเฉียบพลันอย่างใดอย่างหนึ่งนำมาก่อนหรือเกิดขึ้นพร้อมๆ กันตั้งแต่แรกก็ได้⁶ นอกจากนี้ ภาวะไตวายเฉียบพลันยังส่งผลเกี่ยวเนื่องทำให้เกิดภัยอันตรายต่ออวัยวะอื่นเนื่องจากพยาธิสภาพที่เกิดจากไซโตไคน์ต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นสามารถเกิดได้ในทุกอวัยวะ ทำให้เกิด multi-organ failure ตามมาในที่สุด⁷ ดังนั้นจึงมีแนวความคิดของการรักษาโดยยับยั้งกระบวนการอักเสบต่างๆ แต่ก็ยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร แนวคิดปัจจุบัน จึงมุ่งเน้นไปในแง่ของการขจัดสารการอักเสบออกจากเลือดโดยตรง โดยมุ่งหวังเพื่อลดระดับไซโตไคน์ ลดภาวะ cytokines storm และ endotoxins ที่ตามมาในภาวะ sepsis

หลักการขจัดสารการอักเสบออกจากเลือดโดยตรงในภาวะติดเชื้อรุนแรง

ด้วยกระบวนการทางทฤษฎีต่างๆ ของการขจัดสารการอักเสบได้แก่

1. ทฤษฎีของ Ronco และ Bellomo ใช้หลักการ cytokine genesis model กล่าวคือ ในภาวะของ cytokines storms ทำให้มีการหลั่งไซโตไคน์ออกมาเป็นปริมาณมากร่วมกับการจับของเม็ดเลือดขาวเมื่อภาวะ sepsis ไม่สามารถควบคุมได้ จะเกิดภาวะ immune confusion ทำให้เม็ดเลือดขาวตัวใหม่ที่ออกมาไม่สามารถทำงานได้เต็มที่ ไม่สามารถเดินทางไปตำแหน่งของการติดเชื้อได้อย่างทั่วถึงที่เกิด multi-organ failure ตามมา ดังนั้น cytokine genesis model เป็นหลักการที่จะขจัดไซโตไคน์ออกให้เหลือน้อยที่สุด ทำให้เหลือเฉพาะตำแหน่งของการติดเชื้อจริงๆ เพื่อให้เม็ดเลือดขาวที่สร้างออกมาใหม่สามารถมุ่งไปออกฤทธิ์หรือทำลายเชื้อโรคที่ตำแหน่ง

ติดเชื้อได้โดยตรง ทฤษฎีนี้จึงมุ่งเน้นหลักการขจัดไซโตไคน์การอักเสบ แต่ก็มิใช่ข้อจำกัดคือ ระดับของไซโตไคน์ในเลือดอาจจะไม่สัมพันธ์กับระดับในเนื้อเยื่อก็ได้ ทฤษฎีนี้ จึงอาศัยหลักการของการกำจัดไซโตไคน์ด้วยวิธี hemofiltration ปริมาณมาก และอาจควบคู่ไปกับการดูดซับไปด้วย⁸⁻¹⁰

2. ทฤษฎี Threshold immunomodulation หรือ “Honoré concept” คือ เมื่อการขจัดไซโตไคน์ถึงจุดสมดุลหรือ threshold point หลังจากนั้นไซโตไคน์จะไม่ลดลงอีก เนื่องจากการ rebound ของระดับ cytokines เพิ่มขึ้นตามมาอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามทฤษฎีนี้ไม่สามารถอธิบายได้ว่าการลดลงของไซโตไคน์จนถึงจุดสมดุลอาจขัดแย้งกับภาวะ hemodynamic ที่ดีขึ้นนั้น เกี่ยวข้องกันในเชิงลึกอีกหรือไม่¹¹

3. ทฤษฎี Medical delivery หรือ “Alexander concept” อาศัยหลักการว่าเมื่อให้สารน้ำในหลอดเลือด 3-5 ลิตรต่อชั่วโมงสามารถเพิ่ม lymphatic flow ได้ถึง 20-40 เท่า และสามารถขจัดไซโตไคน์ที่อยู่ในระบบน้ำเหลืองได้ เรียกว่า lymphatic flow drag ทฤษฎีนี้อธิบายถึงข้อจำกัดของการทำ high permeability high filtration ที่ไม่ได้ผลในการลดอัตราการตายได้จริง เนื่องจากไม่สามารถช่วยลดไซโตไคน์ในเนื้อเยื่อรอบเซลล์หรือระบบน้ำเหลืองได้¹²

การรักษาด้วยวิธีดูดซับ¹²⁻¹⁵

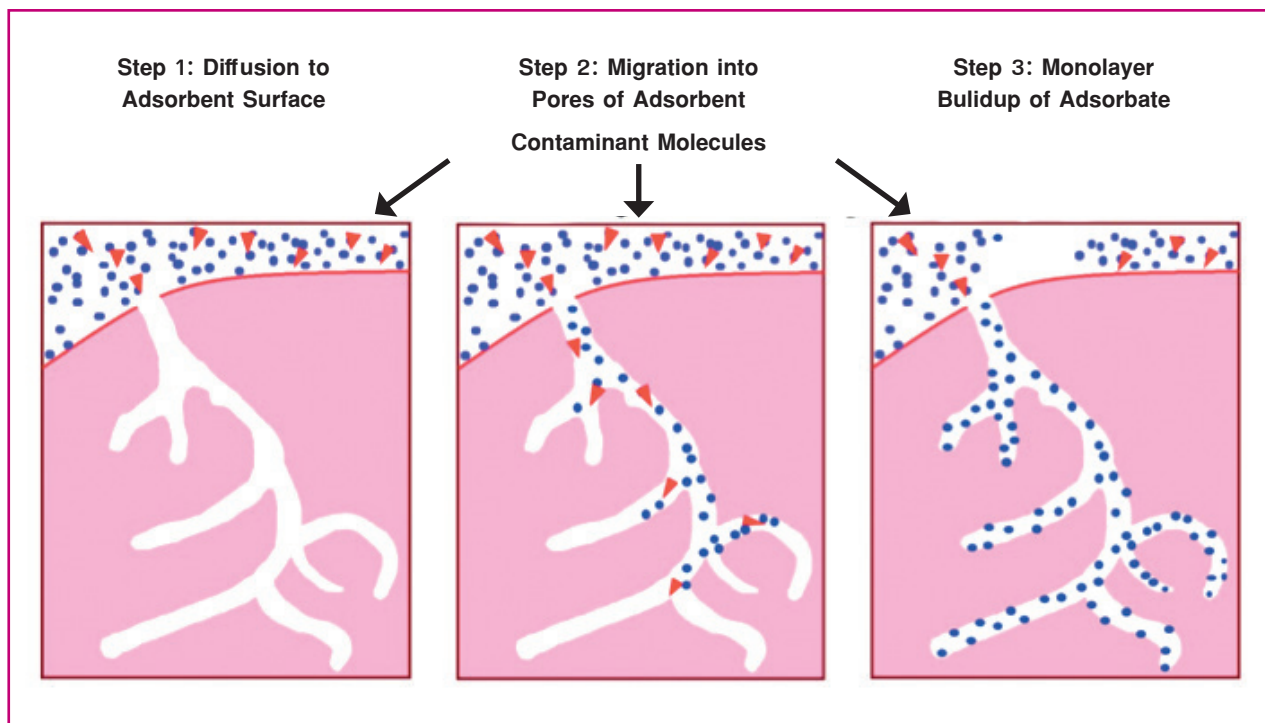
แนวคิดของการรักษาด้วยวิธีดูดซับมีตั้งแต่ยุคปี ค.ศ.1980 สมัยเริ่มต้นใช้หลักการของสารดูดซับที่เรียกว่า sorbent ไปเคลือบอยู่บนพื้นผิวโมเลกุลและใช้หลักการแลกเปลี่ยน dialysate มาดักจับสารพิษในเลือด ต่อมาในยุค 1990 เป็นต้นมา มีการพัฒนาตัวดูดซับที่มีคุณสมบัติดักจับสารพิษที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น ร่วมกับการใช้หลักการของ ultrafiltrate regeneration และ plasma regeneration พัฒนาเป็น hemodiafiltration ประยุกต์เข้ากับการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องตามลำดับ

นิยามของการรักษาด้วยวิธีดูดซับ คือ วิธีการรักษาโดยแยกสารโมเลกุลบางอย่างออกจากพลาสมาหรือเลือดโดยใช้พื้นผิวโมเลกุลที่เรียกว่า adsorbent ภายในอุปกรณ์เป็นตัวจับแยกออกมาเรียกโมเลกุลหรือสารที่ต้องการกำจัดว่า adsorbate โดยอาศัยความสามารถในการจับกัน คุณสมบัติความแตกต่างระหว่างปฏิกิริยาคักยไฟฟ้า (electrostatic interaction) คุณสมบัติในการไม่ชอบน้ำ (hydrophobic property) และแรงแวนเดอร์วาลส์ (Van De Waals Force) ระหว่าง adsorbate และ adsorbent เราเรียกหลักการนี้ว่า hemoperfusion หรือ hemoadsorption ทั้งนี้จากคุณสมบัติของปฏิกิริยาคักยไฟฟ้าทำให้มีการผลักโมเลกุลบางอย่างออกไปเรียกกระบวนการนี้ว่า desorption ดังนั้นกระบวนการทั้งหมดของ hemoadsorption ประกอบด้วยกระบวนการ adsorption และ desorption

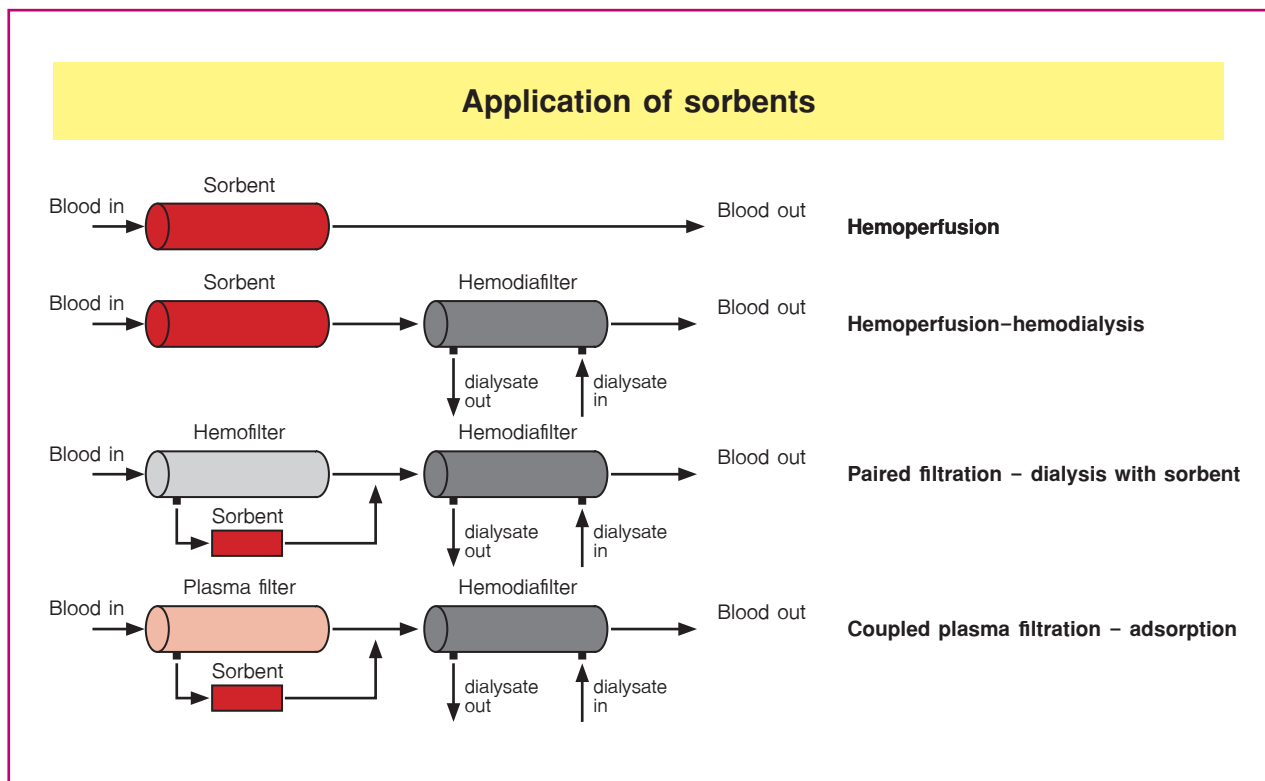
วิธีการนี้แตกต่างจากการดูดซึม (absorption) โดยการดูดซึมจะดูดสารเข้าไปในตัว absorbent เองโดยใช้การซึมผ่านรูที่อยู่บนพื้นผิวของ absorbent โดยตรง ในขณะที่การดูดซับจะใช้พื้นที่ผิวปริมาณมากเป็นที่เกาะของตัว adsorbate และอาศัยความสามารถในการจับกันดังกล่าวข้างต้น แสดงในรูปที่ 1 และวิธีการดูดซับจะไม่มีการผลักเอาสารออกจากตัวด้วย

ปัจจัยที่มีผลเพิ่มการดูดซับมากขึ้น ได้แก่ ความเข้มข้นของสารที่ถูกดูดซับมาก (ในที่นี้คือไฮโดรโคโรนหรือ endotoxin) อุณหภูมิต่ำ ปริมาณพื้นที่ผิวของ adsorbent มาก ความสามารถในการจับกัน

ระหว่างตัว adsorbent และ adsorbate ได้ดี รวมถึงเวลาที่สัมผัสกันนาน กระบวนการดูดซับสามารถทำเพิ่มเติมไปในกระบวนการบำบัดทดแทนไตแบบต่างๆ ได้หลายวิธี แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1 แสดงถึงหลักการของการรักษาด้วยวิธีดูดซับ ดัดแปลงจาก Ronco C, et al.¹³



รูปที่ 2 แสดงถึงการประยุกต์ใช้ของหลักการ Adsorption technique ดัดแปลงจาก Rimmel T, et al.¹⁴

ตารางที่ 1 สรุปเปรียบเทียบและวิจารณ์ถึงหลักการของการรักษาด้วยวิธีดูดซับชนิดต่าง ๆ

Comparison between major blood purification techniques		
Therapy	Mode of action	Comment
Polymyxin B-immobilized fibre column (Toraymyxin; Toray Industires, Tokyo, Japan)	Endotoxin Hemoadsorption	• Potential mortality benefit based on RCTs • Well-studied treatment modality • Not available locally
MATISSE-Fresenius system (Fresenius SE, Bad Homburg, Germany)	Endotoxin Hemoadsorption	• Multicenter RCT showed no significant clinical benefit
Alteco LPS Adsorber (Alteco Medical AB, Lund, Sweden)	Endotoxin Hemoadsorption	• Limited clinical experience • Ex-vivo study showed unacceptable LPS clearance
Cytokines Hemoadsorptive device	Cytokines Hemoadsorption	• Good cytokines clearance • Limited clinical experience
oXiris Hemofilter (Gambro Hospal, Stockholm, Sweden)	Endotoxin and Hemoadsorption plus renal support	• Simple and familiar technique • Limited clinical experience
PMMA Hemofilter	Cytokines Hemoadsorption plus renal support	• Simple and familiar technique • No RCT available • Low cost

การรักษาด้วยวิธีดูดซับในภาวะติดเชื้อรุนแรง

ตัวอย่าง sorbent ที่มีใช้ในปัจจุบัน

1. Nonselective sorbent ได้แก่

1.1 Charcoal

1.1.1 Coated ใช้ในหลักการ hemoperfusion เพื่อขจัดสารพิษหรือยา เช่น barbiturate, phenobarbitol

1.1.2 Uncoated ใช้ในหลักการ hemodiafiltration ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

charcoal ทั้งสองรูปแบบมีข้อเสีย คือ เกิด particle embolization, platelet หรือ fibrinogen depletion ได้ มีการแพ้ที่รุนแรง และเกิดการสะสมของไฮโดรคาร์บอนได้

1.2 Uncharged resin ได้แก่ Amberlite XAD-7®

2. Selective resin สามารถดูดซับสารที่ไม่ใช่ประจุได้จำเพาะเจาะจงมากขึ้น และใช้การออกแบบทางวิศวกรรมให้ resin มีขนาดของรูกรองและพื้นที่ผิวที่ใหญ่กว่าขนาดของตัวกรอง high flux ได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสามารถช่วยลดปริมาณของไซโตไคน์ เช่น IL-8, IL-1 alpha, IL-10, IL-6 และ TNF-alpha ได้อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

2.1 Hydrophobic resins ใช้หลักการ coupled plasma filtration adsorption (CPFA) ในผู้ป่วย rhabdomyolysis, hepatic failure

2.2 Powdered sorbent ใช้หลักการ hemoadsorption และ regenerative push-pull pheresis ในผู้ป่วย HIV, drug overdose, hepatic failure

2.3 Polymyxin-B และ Polyethyleneimine เป็นต้น

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่า hydrophobic resin สามารถช่วยขจัด TNF-alpha ได้ตั้งแต่ชั่วโมงแรก และมากกว่า uncoated charcoal

กล่าวโดยสรุป หลักการของ hemoadsorption ต้องคำนึงถึงความสามารถในการดูดซับสาร คุณสมบัติเหมือน resin ปฏิกริยาการไม่ชอบน้ำ ปฏิกริยาศักย์ไฟฟ้า และแรงแวนเดอร์วาลส์ นอกจากนี้ยังต้องออกแบบเพิ่มพื้นที่ผิวในการดูดซับ และความเข้ากันได้ทางชีวภาพของวัสดุที่ใช้

ในภาวะติดเชื้อรุนแรง ตัวอย่างของ adsorptive device ที่มีใช้ในการศึกษาและเวชปฏิบัติ ได้แก่

1. ตัวกรองที่ใช้ membrane แบบสังเคราะห์ ได้แก่

1.1 Polysulphane (PS)

1.2 Polyacrylonitrile (PAN)

1.3 Polymethylmethacrylate (PMMA)

PS มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพของวัสดุสูง มีใช้อย่างแพร่หลาย คุณสมบัติของตัวกรอง มีความกว้างและโค้ง จึงช่วยเพิ่มพื้นที่ผิว เพิ่มความสามารถในการขจัดสารขนาดโมเลกุลกลางหรือใหญ่รวมไปถึงสารที่จับกับแอลบูมิน เช่น β -2 microglobulin (ขนาดโมเลกุล 11,800 kDa) ในปี ค.ศ.1986 มีการนำมาประยุกต์ใช้กับการทำ hemofiltration แบบต่อเนื่องในประเทศญี่ปุ่น และใช้ในการฟอกเลือดต่อเนื่องวิธี continuous veno-venous hemodiafiltration ตามมา พบว่า สามารถช่วยทำให้ความดันเลือดดีขึ้น ปัสสาวะออกเพิ่มขึ้น ภาวะติดเชื้อรุนแรงดีขึ้น การหมุนเวียนเลือดดีขึ้น จึงมีการตั้งข้อสันนิษฐานเกี่ยวกับหลักการขจัดสารการอักเสบที่อาจจะมียาพิษต่อผลการรักษาที่ดีกว่าวิธีดั้งเดิม

PMMA มีการวางจำหน่ายใช้เป็น dialyzer มาตั้งแต่ปี ค.ศ.1997 ในชื่อการค้าว่า BK series[®] เมื่อใช้ต่อเนื่อง 24 ชม. จะมีคุณสมบัติในการดูดซับมากกว่า membrane ชนิด PAN โดย Matsuda และคณะ¹⁵ ได้แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการขจัดไซโตไคน์ของ PMMA อย่างเห็นได้ชัดทางคลินิก พบว่าอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมที่ใช้ตัวกรอง PAN เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yamaguchi และคณะ¹⁶ พบการลดลงของระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), protein C, IL-6 และ N-arachidonylethylethanol ในเลือด ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงเมื่อเทียบกับ PAN รวมทั้ง Hirayama และคณะ¹⁷ พบว่า PMMA สามารถขจัด IL-6 จากน้ำในช่องท้องได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ membrane ชนิด cellulose triacetate (CTA) และ PS โดย PMMA สามารถขจัด IL-6 จากน้ำในช่องท้องได้ร้อยละ 100 ส่วน CTA ขจัดได้เพียงร้อยละ 20 ปัจจุบัน มีการศึกษาที่กำลังทำในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์โดยใช้ membrane ชนิด PMMA ในการฟอกเลือดต่อเนื่องแบบ CVVH mode เป็นเวลา 24-48 ชม. ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อรุนแรง

2. Tobramycin มีการศึกษาและใช้ในประเภทยาประมาณ 20 ปี เป็นตัวกรองที่เคลือบยา Polymyxin B (PMX B) ไว้บนผิวของไฟเบอร์ โดย PMX B เป็นยาปฏิชีวนะที่สกัดมาจากแบคทีเรียชื่อ *Bacillus polymyxa* ตัวกรองนี้ใช้ในการขจัด endotoxin ด้วยวิธีดูดซับจับกับ lipid A ที่เป็นส่วนหนึ่งของ endotoxin โดยไม่เกิดพิษต่อไตจากยา PMX B เมื่อมีการขจัด endotoxin ออกทำให้การสร้างไซโตไคน์ตามมาลดลง¹⁸ ตัวกรองนี้สามารถต่อเข้ากับวงจรฟอกเลือดได้ง่ายโดยใช้ blood pump เพียงหนึ่งตัว เปิด blood flow 80-100 มล./นาที ใช้ unfractionated heparin หรือ LMWH เป็นสารกันเลือดแข็งตัวกรองใช้ได้ครั้งละ 2-72 ชม. มากสุด 4 ครั้งต่อผู้ป่วย 1 รายขึ้นอยู่กับ การตอบสนองต่อการรักษา ปัญหาคือราคาค่อนข้างสูง

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยเกี่ยวกับการใช้ตัวกรอง PMX B รวบรวมจาก 28 การศึกษา โดยมีการศึกษาควบคุมแบบสุ่มจำนวน 9 การศึกษา สรุปว่าตัวกรอง PMX B สามารถช่วยลดอัตราการตายได้โดยช่วยลดขนาดยากระตุ้นหลอดเลือด เพิ่มความดันเลือดเพิ่ม $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio และลดระดับ endotoxin ในเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่เป็นแบบสังเกตการณ์และย้อนหลัง จึงทำให้การศึกษานี้มีอคติค่อนข้างมาก และยังมีการเลือกกลุ่มตัวอย่างจากระดับของ endotoxin มากกว่าชนิดและความรุนแรงของการติดเชื้อทำให้ความรุนแรงของโรคไม่เท่ากัน

การศึกษานี้ที่สำคัญคือการศึกษาดู EUPHAS รายงานในปี ค.ศ.2009 เป็นการศึกษาควบคุมแบบสุ่มในผู้ป่วยจำนวน 64 คนที่ประเทศอิตาลี ผลพบว่าตัวกรอง PMX B สามารถช่วยทำให้ระบบไหลเวียนเลือดคงที่และลดการสูญเสียการทำงานของอวัยวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาแบบเดิม (ร้อยละ 53 เทียบกับร้อยละ 28)²⁰ การศึกษานี้ได้ยุติการวิจัยลงก่อนกำหนดเนื่องจากคณะผู้วิจัยลงความเห็นสรุปว่า PMX B มีประโยชน์ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่ได้วัดระดับของ endotoxin ในเลือด ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของ PMX B จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า

อัตราการเสียชีวิตที่ลดลงสัมพันธ์กับระดับของ endotoxin ในเลือดที่ลดลงหรือไม่

ต่อมาได้มีการศึกษาชื่อ ABDOMIX โดย Payen และคณะ ทำการศึกษาควบคุมแบบสุ่มในผู้ป่วย 119 คนที่ประเทศฝรั่งเศสที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อก โดยมีผู้ป่วย 81 ใน 119 คนได้รับ PMX B ครบ ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันในอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PMX B เทียบกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยชี้แจงว่า จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ PMX B มีอัตราการอักเสบของเยื่อช่องท้องมากกว่าตั้งแต่เริ่มการศึกษา ทำให้มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า จึงอาจทำให้ไม่เห็นประโยชน์ของ PMX B ที่ชัดเจน²¹

ปีต่อมาได้มีการศึกษา EUPHAS-2 ซึ่งเป็นการศึกษาเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจาก 57 สถาบันในประเทศแถบยุโรปและเอเชีย โดยมีผู้ป่วยจำนวน 357 คน แบ่งเป็น 297 คนในยุโรปและ 60 คนในเอเชีย พบว่าตัวกรอง PMX B สามารถลดอัตราการตายที่ 28 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อกได้ถึงร้อยละ 64.5 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่องวิธีการศึกษาที่ไม่ได้มีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม และแนวทางการรักษาในแต่ละสถาบันแตกต่างกัน²² เนื่องจากผู้ทำการศึกษาดังกล่าวเห็นถึงประโยชน์ที่ชัดเจนของ PMX B เมื่อเทียบกับการรักษาเดิมจึงทำการยุติการศึกษา ก่อนกำหนด ทำให้ไม่สามารถระบุถึงผลในระยะยาวของ polymyxin B ในการรักษาภาวะติดเชื้อรุนแรงได้

ต่อมาได้มีการศึกษาแบบวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยและทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของตัวกรอง PMX B ก่อนปี ค.ศ.2015 จำนวน 3 การศึกษา ได้แก่

1. Mitaka และคณะ รายงานในปี ค.ศ.2011 โดยรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 17 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 975 คน²³

2. Cruz และคณะ รายงานในปี ค.ศ.2007 โดยรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 28 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 1425 คน¹⁸

ทั้งสองการศึกษารวบรวมการศึกษาทั้งแบบควบคุมแบบสุ่มและแบบสังเกตการณ์พบว่า PMX B สามารถช่วยให้ระบบไหลเวียนโลหิตทำงานดีขึ้น ลดการใช้ยากระตุ้นหลอดเลือดได้ สามารถลดระดับของ endotoxin เพิ่มขึ้น $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ดีขึ้น และสามารถลดอัตราการตายที่ 28 วันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. Zou และคณะ รายงานในปี ค.ศ. 2013 โดยรวบรวมการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม 8 การศึกษา จำนวนผู้ป่วย 232 คน ศึกษาการใช้ PMX B ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ พบว่าอัตราการตายที่ 28 วัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาเดิม (ร้อยละ 27.7 เทียบกับร้อยละ 19.5; $p=0.14$) แต่พบผลข้างเคียงรุนแรงที่มีความสำคัญทางคลินิก เช่น การอุดตันของตัวกรอง, การแพ้ตัวกรองจากการใช้ PMX B เพิ่มมากขึ้น²⁴ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Iwagami และคณะ ที่ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเยื่อช่องท้องอักเสบควบคุมไปกับการผ่าตัด พบว่าอัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับ PMX B ไม่ลดลง (ร้อยละ 17 เทียบกับร้อยละ 16.3)²⁵

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม phase III เกี่ยวกับการใช้ PMX B ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อก คือ EUPHRATES โดย Klein และคณะ ซึ่งปัจจุบันยังอยู่ระหว่างวิจัย²⁶

3. Acrylnitrile 69 (AN69 membrane) เป็น membrane สังเคราะห์แบบ polymeric ขึ้นแรกในโลกที่มีการนำ polyethyleneimine มาเกาะที่ผิว (OXiris®) ตัว membrane มีคุณสมบัติเป็นประจุลบ ใช้หลักการดูดซับไฮโดรโคไลโดยอาศัยการจับกันระหว่างประจุลบของกลุ่ม sulfonate group บนผิวของ AN69 membrane กับประจุบวกของกลุ่ม amino ของไฮโดรโคไล

ในชั้นของ AN69 membrane ประกอบด้วยโครงสร้างที่เป็น hydrogel มีความสามารถในการดูดซับไฮโดรโคไลจากการศึกษาในสมัยแรกของ Rogiers และคณะ แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการดูดซับไฮโดรโคไล AN69 membrane ดังเดิมที่เหนือกว่า PS membrane²⁷ ต่อมา De vries และคณะ ได้นำตัวกรอง AN69 มาใช้กับการฟอกไตทางเลือดแบบต่อเนื่องด้วยวิธี CVVH ในผู้ป่วย 15 คนที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อก พบว่าตัวกรองนี้สามารถช่วยลดระดับของไฮโดรโคไลได้เพียงชั่วคราวหลังจากนั้นอีก 6-8 ชม.ต่อมาจะตรวจพบการเพิ่มขึ้นของไฮโดรโคไล แต่ก็ยังช่วยเพิ่ม cardiac output, pulmonary artery wedge pressure (PAWP) และ systemic vascular resistance (SVR)²⁸

ข้อจำกัดของ AN 69 membrane คือ เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) ทำให้ระดับของ bradykinin ในเลือดเพิ่มมากขึ้นจากการยับยั้งเอ็นไซม์ kininase II ผลของ bradykinin ที่สูงจะทำให้ AN69 membrane สูญเสียการมีประจุลบและมีคุณสมบัติเป็นประจุบวกแทน ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการขจัดไฮโดรโคไลหมดไป ภายหลังจึงมีการคิดค้นใช้สาร polyethyleneimine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ membrane อีกอย่างหนึ่งเพื่อช่วยแก้ปัญหาดังกล่าว แต่ก็พบว่าสามารถแก้ได้เพียงบางส่วน

จนสุดท้ายได้พัฒนาเป็น OXiris® ซึ่งนำ AN69 membrane มาเคลือบ polyethyleneimine ไว้ 3 เท่าเพื่อให้มีความสามารถจับกับ endotoxin ที่เป็นประจุลบได้ดี และเคลือบ heparin เพื่อให้มีคุณสมบัติต้านการแข็งตัวของเลือด เรียก membrane ชนิดนี้เป็น AN69 surface treated membrane (AN69ST) โดยในส่วนท้ายของตัวกรองยังมีความเป็นประจุลบอยู่เพื่อช่วยจับกับประจุบวกของไฮโดรโคไล²⁹

Shiga และคณะ ทำการศึกษาหลายสถาบันใช้ AN69ST membrane ร่วมกับการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องด้วยวิธี CVVHDF ในผู้ป่วย 34 คนพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันเป็นร้อยละ 73.5 ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงที่มีระดับคะแนน APACHE II เฉลี่ย 32.7 และระดับแลคเตทในเลือดมากกว่า 36 มก./ดล.³⁰ จากผลการศึกษาดังกล่าวจึงมีการอนุมัติให้ใช้ AN69ST membrane ในประเทศญี่ปุ่นเพื่อขจัดสาร endotoxin และไฮโดรโคไลนอกเหนือจากข้อบ่งชี้ในแง่ของการบำบัดทดแทนไต

การศึกษาของ Rimmel และคณะ พบว่า OXiris® มีความสามารถในการดูดซับ cytokines ได้พอๆ กันกับ AN69 เดิมแต่มากกว่า PS membrane³¹ มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ OXiris® กับ PS membrane ในการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะติดเชื้อ พบว่า OXiris® สามารถลดอัตราการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตถึงร้อยละ 38 เทียบกับร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้ PS membrane²⁹ การศึกษาแบบ case control โดย Shum และคณะที่ทำในผู้ป่วย 6 รายที่มีการติดเชื้อ

แบคทีเรียแกรมลบพบว่าการใช้ตัวกรอง OXiris® สามารถช่วยลดการสูญเสียการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องที่ใช้ PS membrane³²

ปัจจุบัน กำลังมีการศึกษาควบคุมแบบสุ่มที่ยังดำเนินการวิจัยอยู่คือ การศึกษา ENDOX ทำที่ประเทศสวีเดนและแลนด์ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อก เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง membrane OXiris® กับ PMX-B เมื่อใช้ในการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง³³ และอีกการศึกษาโดย Homre และคณะ เปรียบเทียบ membrane ชนิดต่างๆ ระหว่าง OXiris® และ PS membrane ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจากภาวะติดเชื้อซึ่งต้องรอผลการศึกษาคืบต่อไป³⁴

4. Coupled plasma filtration adsorption (CPFA) ใช้หลักการดูดซับและการพาในการขจัดไฮโดรโคไล โดยกรองแยกพลาสมาออกมาก่อนด้วย plasma filter ชนิด polyethersulfone ขนาดพื้นที่ผิว 0.45 ตร.ม. ซึ่งสามารถกรองสารที่มีขนาดไม่เกิน 800 kDa ได้ หลังจากนั้นนำพลาสมาไปผ่านกระบวนการจัดแยกสารการอักเสบด้วยกระบวนการดูดซับโดยใช้ activated charcoal หรือ hydrophobic resin ที่มีความเข้ากันได้กับเลือดสูงและมีพื้นที่ผิวขนาด 700 ตร.ม./น้ำหนัก 1 กรัม หลังจากนั้นจึงผ่านกระบวนการ hemofiltration อีกครั้งหนึ่งด้วยหลักการพาและใช้ตัวกรองซึ่งเป็น polyethersulfone ขนาดพื้นที่ผิว 1.4 ตร.ม. และมีการเติมน้ำกลับในส่วน postdilution ด้วยอัตรา 4 ลิตร/ชม. ทั้งหมดนี้ใช้เวลาประมาณ 10 ชม.ต่อการทำ 1 ครั้ง จากการศึกษาในผู้ป่วย 10 รายที่มีภาวะช็อก พบว่าช่วยลดปริมาณยากระตุ้นความดันได้เมื่อใช้ไปประมาณ 10 ชม. ดีกว่าการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องด้วยวิธี CVVHDF³⁵

การศึกษาควบคุมแบบสุ่มชื่อ COMPACT ทำในประเทศอิตาลีโดย Livigni และคณะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจนเกิดภาวะช็อกจำนวน 330 คน เปรียบเทียบการใช้ CPFA 10 ชม./ครั้ง/วัน เป็นเวลา 5 วันกับการรักษามาตรฐาน การศึกษานี้ยุติลงก่อนกำหนดหลังรวบรวมผู้ป่วยได้ 190 คน เนื่องจากไม่เห็นประโยชน์ของ CPFA ในแง่อัตราการรอดชีวิต และมีผู้ป่วยออกจากการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 40 คน³⁶ เมื่อวิเคราะห์หาสาเหตุพบว่าการศึกษาไม่สามารถใช้ปริมาณพลาสมาได้ตามที่กำหนดเนื่องจากตัวกรองอุดตัน เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยลงไปพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CPFA จนครบจะเสียชีวิตลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม ในปัจจุบัน มีการศึกษา ROMPA ที่ทำในหลายสถาบันที่ประเทศสเปน ศึกษาประสิทธิภาพของ CPFA ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงโดยใช้ citrate เป็นสารกันเลือดแข็งและออกแบบ CPFA โดยใช้ปริมาณพลาสมาที่เพิ่มขึ้นงานวิจัยยังดำเนินการอยู่ในขณะนี้³⁷

มีการรายงานประสบการณ์การใช้ CPFA รายแรกในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2555 ที่ รพ.กรุงเทพ โดย นพ.ณัฐฤทธิ์ และคณะ ทำในผู้ป่วยชายไทยอายุ 60 ปี โรคประจำตัวเป็นเบาหวานและโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเข้ารับการรักษาในรพ. ด้วยอาการติดเชื้อที่เท้าและต่อมาเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว ตัวเบา ภาวะลำไส้ขาดเลือดเฉียบพลันจนต้องได้รับการผ่าตัดฉุกเฉิน ผู้ป่วยได้รับการทำ CPFA โดยใช้ citrate เป็นสารกันเลือดแข็งเป็นเวลา 10 ชม./ครั้ง จำนวนทั้งสิ้น 3 ครั้ง และใช้ปริมาณพลาสมา 0.22 มล./กก./วัน พบว่าสามารถเพิ่มระดับ

ความดันเลือดเฉลี่ยและ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ได้ร้อยละ 23 และ ร้อยละ 37 ตามลำดับ และ ลดระดับ IL-6 และ procalcitonin ในเลือด ได้ร้อยละ 63 และร้อยละ 87.5 ตามลำดับ³⁸

5. Polystyrenedvinyl benzene copolymer beads ได้แก่ Cytosorb® จับกับไซโตไคน์ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถ ช่วยลดสารการอักเสบ เช่น TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 ลงได้ สำหรับการศึกษานี้ในมนุษย์ยังอยู่ในระหว่างการดำเนินการ อยู่หลายการศึกษาในแถบประเทศฝั่งยุโรป ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ติดเชื้อรุนแรง ได้รับยาเกินขนาด หรือได้สารที่บ่งชี้ ซึ่งคงต้อง รอผลการศึกษาต่อไป แต่จากการศึกษานำร่องของ Morris และ คณะ ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจำนวน 47 คน พบว่า Cytosorb® สามารถลดอัตราการเสียชีวิตที่ 14 วันในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ได้³⁹

6. Resin ได้แก่ HA 330 ภายในตัวกรองจะมี resin เป็นตัว adsorbent โดยอาศัยหลักการของ hemoperfusion จาก การศึกษาควบคุมแบบสุ่มที่เมืองกวางโจว ประเทศจีน ในผู้ป่วย ที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงจำนวน 44 คน เปรียบเทียบการใช้ HA 330 กับการรักษาเดิม พบว่า resin สามารถลดไซโตไคน์ เช่น IL-6, IL-8 ลดระยะเวลาการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤตได้อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ แต่ยังไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายที่ 28 วันและ การลดลงของคะแนน SOFA⁴⁰

สรุป

จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่าการรักษาด้วยวิธีดูดซับ สามารถช่วยลดปริมาณของไซโตไคน์และ endotoxin ที่พบสูงขึ้น ในภาวะติดเชื้อรุนแรงได้ ซึ่งสารเหล่านี้จะนำไปสู่การสูญเสีย การทำงานของอวัยวะต่างๆ อัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น และอัตราการ นอน รพ. ที่นานขึ้น ดังนั้นโดยหลักการดังกล่าวจึงนับว่า มีประโยชน์ แต่หลักฐานการศึกษาที่บ่งถึงประสิทธิภาพของวิธีการ ดูดซับต่ออัตราการรอดชีวิตโดยตรงยังคงไม่ชัดเจน คงต้องรอผล การศึกษาควบคุมแบบสุ่มที่มีขนาดใหญ่เพื่อให้เห็นประโยชน์ ที่ชัดเจนมากขึ้นต่อไป

อุปสรรคหนึ่งของการรักษาด้วยวิธีนี้ คือ ปัจจัยในเรื่อง ของราคาค่าต้นทุนอุปกรณ์ที่ค่อนข้างสูง ทำให้การนำมาประยุกต์ ใช้จริงกับผู้ป่วยรวมถึงการนำมาศึกษาวิจัยมีปัญหาคือ เป็นข้อจำกัด ที่สำคัญทำให้ไม่สามารถทำการศึกษานขนาดใหญ่ได้ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาวิธีดูดซับนั้นนับว่าเป็นแนวคิดที่ทำให้เราเข้าใจถึง กระบวนการติดเชื้อรุนแรงได้มากขึ้นกว่ายุคก่อน อาจใช้เป็นแนวทาง ในการพัฒนารูปแบบในการรักษา โดยใช้หลักการนี้เป็นพื้นฐาน และคิดต่อยอดจนได้อุปกรณ์ที่มีต้นทุนไม่สูง สามารถจัดหามาใช้ ได้ง่ายและปลอดภัย อันจะนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยไตวายจาก ภาวะติดเชื้อรุนแรงให้ดีขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Parmar A, Langenberg C, Wan L, et al. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets*. 2009; 10:1169–78.
2. Forni LG, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis: Where are we? *Semin Neph* 2015; 35:55–63.

3. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann of Int Med* 1993; 119:772–8.
4. Kellum JA, Kong L, Fink MP, et al. Understanding the inflammatory cytokines response in pneumonia and sepsis: results of the genetic and inflammatory markers of sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167:1655–63.
5. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; 76:16–32.
6. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11:R47.
7. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:999–1006.
8. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Neph* 2015; 35:12–22.
9. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380:756–66.
10. Yap SC, Lee TH. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: New concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012; 116:1139–1148.
11. Honore PM, Gressens B, Joannes-Boyau O. Blood and plasma treatment: The rational of high volume Hemofiltration. *Contrib Nephrol* 2007; 156:387–395.
12. Rimmel T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit, a blood purification therapy. *Anesthesiology* 2012; 116:1377–87.
13. Ronco C, Brendolan A, Dan M, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int* 2000; 58; S148–155.
14. Rimmel T, Kellum JA. Clinical Review: Blood purification for sepsis. *Crit Care* 2011; 15:205.
15. Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al. Current topics on cytokines removal technologies. *Ther Apher* 2001; 5:306–14.
16. Yamaguchi M, Watamoto H, Sakamoto M. Super absorbent polymers from mixture of polyacrylonitrile and saccharides. *Carbohydr Polym* 1988; 9:15–23Munenori
17. Hirayama Y, Oda S, Wakabayashi K, et al. Comparison of interleukin-6 removal properties among hemofilters consisting of varying membrane materials and surface areas: an in vitro study. *Blood Purif* 2011; 31:18–25.
18. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in Sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11:R47.
19. Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann Intensive Care* 2016; 6:77.
20. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301:2445–52.
21. Payen DM, Guilhot J, Laung Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; 41:975–840.

22. Martin EL, Cruz DN, Monti G, et al. Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. *Contrib Nephrol*. 2010; 167:119–25.
23. Mitaka C, Tomita M. Polymyxin B-immobilized fibercolumn hemoperfusion therapy for septic shock. *Shock* 2011; 36:332–8.
24. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2209–20.
25. Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, et al. Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1187–93.
26. Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15:218.
27. Rogiers P, Zhang H, Pauwels D, et al. Comparison of polyacrylonitrile (AN69) and polysulphone membrane during Hemofiltration in canine endotoxic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1219–25.
28. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ, et al. Cytokines removal during continuous hemofiltration in septic patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:846–53.
29. Hattori N, and Oda S. Cytokines-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury. *Ren Replace Ther* 2016; 2:41.
30. Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al. Continuous Hemodiafiltration with a cytokines-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: A preliminary report. *Blood Purif* 2014; 38:211–8.
31. Rimmele T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in Septic pigs. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:421–7.
32. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokines adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med J*. 2013; 19:491–7.
33. Meggiorini M, et al. The effects of a polyethyleneimine-coated membrane (oXiris™) for hemofiltration versus polymyxin B-immobilized fibre column (Toraymyxin™) for hemoperfusion on endotoxin activity and inflammatory conditions in septic shock – A randomized controlled pilot study (ENDoX-study). *ClinicalTrials.gov*: NCT01948778
34. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS—a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. *ASAIO J* 2013; 59:99–106.
35. Formica M., Olivieri C., Livigni S., et al. Hemodynamic response to coupled plasma filtration-adsorption in human Septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:703–8.
36. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomized controlled clinical trial. *BMJ Open* 2014;4(1): e003536.
37. Colomina-climent F, Gimenez C, Potillo-Requena C, et al. Mortality reduction in sepsis shock by plasma adsorption (ROMPA): A protocol for a randomized clinical trial. *BMJ* 2016;6:e0111856.
38. Thanakomyothin N, Boonma P, Wuttichaipradit C, Tanchareon S. The experience of blood purification in sepsis by coupled plasma filtration adsorption in Thailand. *Bangkok Med J* 2013; 5:97–100.
39. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report: The use of CytoSorb haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J Intensive Care Soc* 2015; 16:257–64.
40. Huang Z, Wang SR, Su W, Liu JY. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial* 2010; 14:596–602.

Adsorption therapy in Septic AKI

Ronakrit Limvarapuss, M.D., Sqn.Ldr.Anan Chuasuwan, M.D.

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

The pathophysiology of sepsis offers a highly complicated scenario. In sepsis, endotoxin or other gram-positive-derived products induce a complex and dynamic cellular response, giving increase of several mediators known to be relevant in the pathogenesis of septic shock such as specific mediators, substances responsible for up- or down-regulation of cytokine receptors and cytokines antagonists, inactivators of pro-inflammatory mediators and anti-inflammatory mediators. Excessive amounts of them are released into the systemic circulation as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), leading to a generalized and uncontrolled host response that overwhelms the natural inhibitors of inflammation that called “cytokines storm” that causes immune confusion and then ends up with multi-organ dysfunction and increases the mortality rate in sepsis. One of them is acute kidney injury (AKI). AKI is a common complication of sepsis in critically ill patients. Both AKI and sepsis are independently associated with high morbidity and mortality rate. In recent years, several new therapies have been designed to block the synthesis or toxicity of a particular component or the SIRS cascade including anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibodies, interleukin-1 (IL-1) receptor antagonists and platelet activating factor (PAF) antagonists. From several preliminary studies, the removal of these inflammatory mediators was associated with a significant improvement in hemodynamic status, oxygenation indices, and organ dysfunction but many large multi-center trials were failed to show clear benefits, thus the concept of cytokines removal with CRRT is still the subject of controversy. This review article aims to address the mechanisms of extracorporeal removal and physicochemical characteristics of membranes affecting the elimination of inflammatory mediators. The potential strategy of improving CRRT techniques focused on the use of adsorptive devices are narratively reviewed.

Keywords: sepsis, AKI, adsorption therapy, cytokine

ภาวะไตวายเฉียบพลันในโรคกล้ามเนื้อลายสลาย และการรักษา

นพ.ศุภณัฐ วรวิชชวงษ์, รศ.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

โรคกล้ามเนื้อลายสลายเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ เกิดจากการที่กล้ามเนื้อลายได้รับบาดเจ็บและมีการปล่อยสารภายในเซลล์ออกมาในระบบไหลเวียนโลหิต เช่น myoglobin โพแทสเซียมและฟอสเฟต เป็นต้น อาการของโรคมีได้ตั้งแต่ค่า creatinine kinase สูงผิดปกติเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการ จนถึงมีภาวะไตวาย อาการของระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงผิดปกติ ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation, DIC) กลไกการเกิดโรคกล้ามเนื้อลายสลายเกิดได้จากหลายกลไก ได้แก่ ภาวะเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อลายโดยตรง การใช้และสลายพลังงานของเซลล์กล้ามเนื้อที่ผิดปกติ โดยสามารถแบ่งได้เป็นสาเหตุจากกายภาพหรืออื่นๆ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย คือ ไตวายเฉียบพลันมีความชุกประมาณร้อยละ 10-50 ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อลายสลาย กลไกการเกิด 1. เกิดการหดตัวของหลอดเลือดในไตจากการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone, ระบบประสาทซิมพาเทติก ร่วมกับภาวะขาดน้ำ 2. ภาวะเป็นพิษต่อเซลล์หลอดเลือดจากอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) 3. การอุดตันของหลอดเลือดจาก myoglobin cast การรักษาโรคกล้ามเนื้อลายสลายมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยการแก้ไขภาวะขาดน้ำจากการเสียน้ำไปในกล้ามเนื้อเนื้อที่บาดเจ็บ และลดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อไตที่ถูกทำร้ายโดย myoglobin cast ดังนั้นจึงแนะนำให้สารน้ำในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการวินิจฉัยให้เพียงพอด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์เป็นการรักษาที่สำคัญ นอกจากนี้ การให้สารน้ำชนิดไฮโปโตนิกช่วยลดการตกตะกอนของ myoglobin cast ในหลอดเลือดได้ แต่หลักฐานไม่เพียงพอว่าช่วยลดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน สำหรับข้อบ่งชี้ของการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง, ภาวะเลือดเป็นกรด หรือภาวะน้ำเกินที่ไม่ตอบสนองต่อยา การฟอกเลือดแบบปกติไม่สามารถขจัด myoglobin ในเลือดได้ ดังนั้นการใช้ high cut-off membrane (HCO) สามารถขจัดโมเลกุลขนาดกลางโดยเฉพาะ myoglobin ได้อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลว่า HCO สามารถทำให้ไตสามารถฟื้นตัวได้มากขึ้น ยังต้องรอข้อมูลการวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติม

คำสำคัญ: โรคกล้ามเนื้อลายสลาย, ภาวะไตวายเฉียบพลัน, การดูแลรักษา

Introduction

Rhabdomyolysis is a common condition in clinical practice caused by the leakage of skeletal muscle cell contents. After skeletal muscle cells are injured, they released their substances in the circulation system including myoglobin, potassium, phosphates and other proteins such as creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), aldolase, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT).¹ The first report of this syndrome was in 1908 during the Sicilian earthquake; the victims had crush syndrome with renal failure.² During the World War II, British Medical Journal also reported cases wherein the necropsy showed muscle necrosis and renal tubules containing brown pigment casts.

Clinical manifestation of rhabdomyolysis ranges from asymptomatic with abnormal CK level to a life-threatening condition including acute kidney injury (AKI), hyperkalemia and disseminated intravascular coagulation (DIC). Among

patients who develop AKI, the prognosis is substantially worse. While in cases of chronic myopathy or muscle injury, patients may have few symptoms and no complications from rhabdomyolysis. Several causes contributing to rhabdomyolysis by the different mechanisms including direct myotoxicity, impaired production or use of ATP by myocytes and increased energy requirements leading to upregulated increase in intracellular calcium.³ In resting condition, intracellular calcium is maintained at the low level by many kinds of channels and pumps, most of which are energy dependent. Muscle depolarization results in an influx of ionized calcium from the sarcoplasmic reticulum in the cytoplasm causing muscle contraction by the actin-myosin cross-link. The muscle injury induces free ionized calcium to enter the intracellular space. Excessive intracellular calcium stimulates a sustained muscle contraction, further depleting ATP and activating protease enzymes such as phospholipase A2 leading to mitochondrial damage and cell apoptosis.⁴

Following myocyte necrosis, they release cytotoxic components in the circulation system and local inflammation also causes capillary leakage and third space fluid loss.

Etiology of rhabdomyolysis

The multiple causes of rhabdomyolysis can be classified as physical or nonphysical causes as presented in Table 1.

1. Physical causes

1.1 Trauma and muscle compression

- Crush syndrome is associated with multiple trauma after a disaster or accident, and usually involves the compartment syndrome.

- Immobilization can cause rhabdomyolysis due to unrelieved pressure on the gravity dependent body parts. After pressure is relieved, reperfusion of damaged tissue will occur.

- High-voltage electrical injury causes direct muscle injury with extensive third degree burns

1.2 Excessive muscular activity such as over-stretching muscles can increase sarcoplasmic influx of sodium, chloride and water resulting in cell swelling. Then intracellular sodium exchanges with calcium triggering persistent muscle contraction.

- Strenuous exercise can elevate serum CK up to 10 times the normal upper limit. This condition is potentiated with extreme heat and humidity may play a role in developing rhabdomyolysis.

- Seizure

- Alcohol withdrawal syndrome

1.3 Muscle hypoxia is caused by major arterial occlusion either thrombosis or emboli.

1.4 Body temperature change

- Malignant hyperthermia usually occurs after the use of inhalation anesthesia with genetic susceptibility of an abnormal ryanodine receptor, and causes an increased influx of calcium from the sarcoplasmic reticulum in the intracellular compartment.

- Neuroleptic malignant syndrome is characterized by hyperthermia, severe muscle rigidity, autonomic instability, altered mental status and rhabdomyolysis; it develops after exposure to neuroleptic drugs such as antipsychotics, antidepressants and narcotic drugs.

- Heat stroke syndrome accompanies hyperthermia (core temperature > 40.5 °C), hypotension, lactic acidosis, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation and multi-organ failure.

- Hypothermia leads to reduced muscle perfusion and ischemia.

2. Infection: The proposed mechanisms of infection

include tissue hypoxia from sepsis, direct bacterial invasion, activation of lysosomal enzymes and endotoxin-related mechanisms. Numerous organisms can cause rhabdomyolysis such as bacteria, viruses and protozoa.

2.1 Bacteria causing infection include Pyomyositis from *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Escherichia coli*, Legionella species, Salmonella species, Clostridium species, and Leptospira species

2.2 Viruses causing infection include Coxsackievirus, Influenza A, B virus, Parainfluenza virus, Epstein-Barr virus, Herpes simplex virus, HIV, Adenovirus, Echovirus and Cytomegalovirus

2.3 Other organisms causing infection include *Plasmodium falciparum*.

3. Electrolyte and metabolic disorders

3.1 Hypokalemia: Potassium can potentiate vasodilatation. When potassium is depleted, rhabdomyolysis will be occurred by decreasing local blood flow to myocytes.⁵

3.2 Hypophosphatemia

3.3 Hypocalcemia

3.4 Hyponatremia and hypernatremia⁶

3.5 Diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperosmolar hyperglycemia leading to rhabdomyolysis is associated with electrolyte abnormalities.

3.6 Hypothyroidism and hyperthyroidism

4. Medications and toxins: Various drugs can contribute to rhabdomyolysis by the different mechanisms including direct myotoxicity, impaired production or use of ATP by the skeletal muscles and increased energy requirements, indirect muscle damage or immunologically induced inflammatory myopathy.³

4.1 Drug induced direct muscle injury can be caused by statins,⁷ colchicine, ethanol, glucocorticoids and antimalarial drugs (chloroquine, hydroxychloroquine), antiretroviral drugs (zidovudine) and chemotherapeutic agents (gemcitabine).

4.2 Drug induced CNS depression⁸ can cause an altered level of consciousness leading to prolonged immobilization and muscle compression involving exnarcotics, benzodiazepines, tricyclic antidepressants, ethanol, antihistamines and barbiturates

4.3 Drug induced hypokalemia can be caused by diuretics, mineralocorticoids, licorice and amphotericin B

4.4 Drug induced agitation and seizures are associated with cocaine, heroin, amphetamines, ketamine and antipsychotic drugs (neuroleptic malignant syndrome).

4.5 Drug interaction may interfere with statin clearance resulting in increasing the levels of macrolide (erythromycin, clarithromycin), protease inhibitors, gemfibrozil

and cyclosporine.

4.6 Drug induced inflammatory myopathy is related to D-penicillamine, statins, and interferon alpha.

4.7 Toxins induced rhabdomyolysis involves snake and insect venoms and mushroom poisoning.

5. Genetic defects: Rhabdomyolysis usually starts during childhood with a history of recurrent attacks, family history of attacks and episodes precipitated by exertion.¹

5.1 Disorders of glycolysis or glycogenolysis comprise myophosphorylase (McArdle's disease), phospho-

fructokinase, phosphorylase kinase, phosphoglycerate kinase, phosphoglycerate mutase and lactate dehydrogenase

5.2 Disorders of lipid metabolism include carnitine deficiency, carnitine palmitoyl transferase II

5.3 Mitochondrial disorders constitute succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase

5.4 Other causes comprise pentose phosphate pathway (glucose-6-phosphate dehydrogenase), purine nucleotide cycle (myoadenylate deaminase)

6. Idiopathic

Table 1 Major causes of rhabdomyolysis

Causes	
Physical causes	<u>Trauma and muscle compression</u>: crush syndrome, immobilization, high-voltage electrical injury <u>Excessive muscle activity</u>: strenuous exercise, seizure, alcohol withdrawal syndrome <u>Muscle hypoxia</u>: major arterial occlusion <u>Body temperature change</u>: malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome, heat stroke, hypothermia
Infection	<u>Bacteria</u>: Pyomyositis from <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i>, Legionella species, Salmonella species, Clostridium species, and Leptospira species <u>Virus</u>: Coxsackievirus, Influenza A, B virus, Parainfluenza virus, Epstein-Barr virus, Herpes simplex virus, HIV, Adenovirus, Echovirus and Cytomegalovirus <u>Others</u>: <i>Plasmodium falciparum</i>
Electrolyte and metabolic disorders	Hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia, hyponatremia, hypernatremia, diabetic ketoacidosis, non-ketotic hyperosmolar hyperglycemia, hypothyroidism, hyperthyroidism
Medication and toxins	<u>Drug induced direct muscle injury</u>: statins, colchicine, ethanol, glucocorticoids, chloroquine, hydroxychloroquine, zidovudine, gemcitabine <u>Drug induced CNS depression</u>: narcotics, benzodiazepines, tricyclic antidepressants, ethanol, antihistamines and barbiturates <u>Drug induced hypokalemia</u>: diuretics, mineralocorticoids, licorice, amphotericin B <u>Drug induced agitation, seizures</u>: cocaine, heroin, amphetamines, ketamine, antipsychotic drugs <u>Drug-drug interaction</u>: macrolide (erythromycin, clarithromycin), protease inhibitors, gemfibrozil, cyclosporine <u>Drug induced inflammatory myopathy</u>: D-penicillamine, statins, interferon alpha <u>Toxins</u>: snake venoms, insect venoms and mushroom poisoning
Genetic defects	<u>Disorders of glycolysis or glycogenolysis</u>: myophosphorylase (McArdle's disease), phosphofructokinase, phosphorylase kinase, phosphoglycerate kinase, phosphoglycerate mutase, lactate dehydrogenase <u>Disorders of lipid metabolism</u>: carnitine deficiency, carnitine palmitoyl transferase II <u>Mitochondrial disorders</u>: succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase <u>Others</u>: glucose-6-phosphate dehydrogenase, myoadenylate deaminase
Idiopathic	

Clinical manifestation

Rhabdomyolysis presents a wide variation of clinical signs and symptoms. The classic symptoms are muscle pain, muscle weakness and dark urine; however, these symptoms account for only 10% of cases.³ The proximal muscle group is more often involved including the shoulders, thighs and the lower back. The injured muscles can be swollen, tender or cramping. Skin discoloration or signs of ischemia can also be seen but less than 10% of cases. Additional symptoms include fever, tachycardia, nausea, vomiting and altering mental status (from drugs, toxins, uremia or trauma). Signs of hypovolemia usually present due to the fluid loss in the injured muscles and potentiate the risk of acute kidney injury. Compartment syndrome is a potential complication from severe rhabdomyolysis resulting from the increased pressure in the closed space of edematous muscle which provides insufficient blood supply to the muscles and nerves. Disseminated intravascular coagulation may infrequently develop from the release of thromboplastin and prothrombotic substances from the injured muscles.

AKI in rhabdomyolysis

In the US, acute kidney injury from rhabdomyolysis accounted for 7 to 10% of all cases.⁹ The true incidence and the mortality rates are difficult to estimate due to varying the study populations. Available data showed that approximately 10 to 50% of patients with rhabdomyolysis had acute kidney injury.³ Among the patients in ICU, mortality rate from rhabdomyolysis was greater among those who had acute kidney injury compared with those without (59 vs. 22%).¹⁰ Renal manifestation in rhabdomyolysis is associated with acute kidney injury with electrolyte abnormalities. This syndrome usually causes oliguria, anuria, and dark urine. Other characteristics of acute kidney injury from rhabdomyolysis are rapid increase of serum creatinine and the low ratio of serum urea nitrogen to creatinine due to the release of creatinine from the injured muscles. A fractional excretion of sodium, less than 1%, reflects the renal vasoconstriction rather than acute tubular necrosis. The urinary dipstick test shows a positive blood result without red cells in urine, which needs to be distinguished from hemoglobinuria. Proteinuria may be seen due to the release of myoglobin and other proteins from the injured muscles.

Release of organic acids from the necrotic tissues provokes high anion gap metabolic acidosis, especially lactic acidosis. In early stages of rhabdomyolysis, calcium accumulates in the muscles leading to hypocalcemia. Severe hypocalcemia can occur and contribute to cardiac arrhythmia, tetany or seizure. After the rhabdomyolysis is resolved, the accumulated calcium would be released from storage sites.

Hypercalcemia may present when patients have renal recovery which increases calcitriol levels and have previously supplemented with intravenous calcium.

Hyperkalemia, hyperphosphatemia and hyperuricemia develop from the release of intracellular contents of myocytes. Approximately 150 g of skeletal muscle can release more than 15 mmol of potassium. As a result, hyperkalemia may lead to cardiac arrhythmia and complicate any existing renal failure. Phosphate can precipitate with calcium to form calcium-phosphate complexes which deposit in the necrotic muscles.

Serum creatinine phosphokinase (CK) is an enzyme expressed mainly in the skeletal muscles, brain and heart. CK level is the most sensitive indicator of rhabdomyolysis, which rises within 12 hours after muscle injury, peaks within 1 to 3 days, decreases in 3 to 5 days without further muscle damage and the half-life is 1.5 days.¹¹ When the CK level does not decline as expected, the development of compartment syndrome or continuation of injury should be suspected. No cut-off CK level defines the diagnosis of rhabdomyolysis but usually constitutes at least five times the upper limit of normal. The risk of acute kidney injury is quite low when CK level is less than 15,000 U/L.¹² Serum myoglobin is rarely measured in clinical circumstances of rhabdomyolysis due to its low sensitivity. The level of serum myoglobin may return to normal within 6 to 8 hours after muscle injury and also has a short half-life about 2 to 3 hours. Serum myoglobin is rapidly cleared from the circulation system by renal excretion and liver metabolism. Therefore, the test of serum myoglobin is only measured in a clinical study to calculate myoglobin clearance in renal replacement therapy.

Pathophysiology of rhabdomyolysis and acute kidney injury

Myoglobin is a 17.8 kDa hemeprotein, expressed in cardiac and skeletal muscles. It binds oxygen by heme residue and porphyrin-iron complex.¹³ Myoglobin is freely filtered by the glomerulus and presents in the urine when the serum myoglobin is more than 1.5 mg/dL. When the urinary myoglobin exceeds 100 mg/dL, red-brown color urine would appear. Three main mechanisms contribute to acute kidney injury including renal vasoconstriction, direct renal toxicities and tubular obstruction from pigmented cast. Renal vasoconstriction results from the various mechanisms including volume depletion that promotes the activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system and sympathetic nervous system. Upregulation of vasoconstriction factors (endothelin-1, tumor necrotic factor α , thromboxane A_2 , and F_2 -isoprostanes)⁹ and downregulation of vasodilation factors (nitric oxide) are postulated. Myoglobin

exhibits a peroxidase-like enzyme activity leading to oxidation of biomolecules, lipid peroxidation and production of bioactive molecules such as isoprostanes.¹⁴ The high oxidative state of heme can generate a reactive oxygen species causing direct cellular damage. Myoglobin dissociates into ferrihemate and globulin in an acidic environment. Ferrihemate is a direct renal toxic substance by impaired renal tubule transport mechanisms and cell death in animal models.¹⁵ Tamm-Horsfall protein interacts with myoglobin precipitating a formation of pigmented casts which obstruct the renal tubules mainly in the distal

tubules. The precipitation is potentiated by volume depletion and acidic urine.

Management of AKI in rhabdomyolysis

The primary goal of treatment is to prevent acute kidney injury by correcting volume depletion from fluid sequestration to the injured muscle and reducing the further kidney damage from tubular obstruction and free oxygen radicals. A summary of the management of AKI in rhabdomyolysis is shown in Table 2.

Table 2 Summary management of AKI in rhabdomyolysis

Summary management of AKI in rhabdomyolysis
Assess volume status and urine output
Investigation Blood for serum CPK, blood urea nitrogen, creatinine, potassium, phosphorus, calcium, sodium, bicarbonate, uric acid, complete blood count, coagulogram Urinalysis and examine urine sediment Electrocardiogram
Fluid administration
Isotonic saline to correct volume depletion with target urine output 2–3 ml/kg/hr or 200 ml/hr
Correct electrolyte abnormality
Hyperkalemia: To shift potassium into intracellular space; administer insulin plus dextrose, sodium bicarbonate, beta ₂ -adrenergic agonist nebulizer To remove potassium from GI tract; administer sodium polystyrene sulfonate If cardiac arrhythmia from hyperkalemia; administer calcium gluconate Hyperphosphatemia: Do not use calcium-based phosphate binders Hypocalcemia: Correct in case of symptomatic hypocalcemia (tetany, seizure, cardiac arrhythmia)
Check for the cause of rhabdomyolysis and correct
Monitor serum potassium, phosphorus, and calcium level frequently
Monitor other complications such as compartment syndrome, DIC
Administer loop diuretic in case of volume overload
Renal replacement therapy: Intractable hyperkalemia, acidosis and volume overload
Maybe consider high cut-off membrane dialysis to increase myoglobin clearance

CPK, creatinine phosphokinase; GI, gastrointestinal; DIC, disseminated intravascular coagulation

1. Fluid management

Early and aggressive fluid replacement with isotonic saline is recommended. Volume status and urine output are determined, for which the target urine output is about 2 to 3 ml/kg/hr or 200 ml/hr. A systematic review showed that the

delay of fluid resuscitation might increase risk of acute kidney injury especially in the first six hours after muscle injury.¹⁶ However, fluid replacement may lead to pulmonary edema and volume overload among patients with oliguria or anuria. Intensive volume assessment is required among the patients

with severe rhabdomyolysis. Fluid replacement should be continued until serum CK levels decrease to < 5,000 U/L and the urine dipstick is negative for blood.

2. Urine alkalinization

The purpose of intravenous sodium bicarbonate use is to reduce precipitation of myoglobin with Tamm–Horsfall protein, occurring in acidic urine and to inhibit oxidation of myoglobin and lipid peroxidation. In rhabdomyolysis, the fluid of choice is normal saline to replenish intravascular fluid. Normal saline administration alone can also contribute normal anion gap metabolic acidosis. However, the role of urine alkalinization is controversial due to the lack of evidence from controlled studies. One retrospective study by Brown CVR, et al.¹⁷ in the ICU trauma, they compared 2,083 patients with rhabdomyolysis (CPK > 5,000 U/L) receiving bicarbonate plus mannitol and those who did not. Concerning mortality, the rate of AKI and dialysis did not differ between groups. The potential side effects of a forced alkaline diuresis can aggravate symptomatic hypocalcemia due to the increased binding capacity of free calcium to albumin. Despite these limitations, patients being monitored may have benefitted from bicarbonate administration. After urine alkalinization, urine pH, serum potassium, calcium and bicarbonate should be evaluated. When symptomatic hypocalcemia or alkalemia (arterial pH >7.5) develop, bicarbonate should be discontinued.

3. Diuretics

Mannitol is a polyalcohol osmotic diuretic agent, which is filtered by the glomerulus and not absorbed by renal tubules. Mannitol, a free-radical scavenger, may have benefit on the basis of extracting fluid from injured muscles in intravascular space, minimizing pigmented cast deposition from the diuretic effect and renal vasodilatation effect.^{1, 2} Although the experimental studies suggested that mannitol might have a renal protective effect, the clinical evidence to support any benefits was lacking. Additionally, the high dose of mannitol may increase the risk of acute kidney injury due to osmotic nephrosis.¹⁸

Loop diuretics act by inhibiting the Na–K–2Cl cotransporter in the thick ascending limb of the Henle's loop causing the increase of urinary flow and decreasing the pigmented cast precipitation. No controlled-trial has been conducted to show the benefits of loop diuretics in rhabdomyolysis induced acute kidney injury. KDIGO clinical practice guidelines to manage AKI suggest not using loop diuretics to prevent AKI (1B) except to manage volume overload (2C).¹⁹

4. Correct electrolyte abnormalities

– Hyperkalemia is a life-threatening condition in rhabdomyolysis. Early detection and close monitoring are essential for treatment outcomes. Conventional therapy of

insulin plus dextrose, sodium bicarbonate and beta₂-adrenergic agonist nebulizer is recommended by shifting potassium into the intracellular space producing a temporary effect. Ion-exchange resin (sodium polystyrene sulfonate) is also effective by removing potassium from the GI tract. Patiomer²⁰ and sodium zirconium cyclosilicate²¹ are novel therapies and may provide the optional treatment for hyperkalemia.

– Asymptomatic or mild hypocalcemia should not be treated because the calcium supplement combined with pre-existing hyperphosphatemia could induce precipitation of calcium-phosphate complexes. EKG and clinical monitoring (tetany or seizure) are necessary for the patients with hypocalcemia. Allopurinol may be useful among the patients who develop hyperuricemia by preventing uric acid formation.

5. Free radical scavengers and antioxidants

Based on the pathophysiology in rhabdomyolysis-induced AKI, the antioxidant therapy may have benefit by inhibiting lipid peroxidation and oxidation of myoglobin. Vitamins C and E have the antioxidant activity. Pentoxifylline is a xanthine derivative and acts as a nonselective phosphodiesterase inhibitor and is used to improve microvascular blood flow. Evidence from the controlled studies to evaluate the efficacy of antioxidants is still lacking.

6. Renal replacement therapy

When the patients present severe rhabdomyolysis causing the intractable hyperkalemia, metabolic acidosis and volume overload, renal replacement therapy is indicated. Intermittent hemodialysis can correct metabolic disorders more effectively and rapidly than the continuous mode. Continuous renal replacement therapy (CRRT) including continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis allows the solutes to be removed gradually by the convection and diffusion, respectively.

In rhabdomyolysis with AKI, the kidney cannot remove the toxin; therefore, renal replacement therapy may have the benefit in removing those substances particularly myoglobin. Myoglobin, a middle molecular toxin, cannot be removed efficiently by the conventional hemodialysis. Dialysis membranes are designed to remove uremic toxins, which are determined by the pore size, membrane surface area and the ability to drag the solutes through the membrane using fluid flow (sieving coefficient). The sieving coefficient could be described as the ratio between the solutes concentration in the filtrate and plasma. The molecular weight cut-off (MWCO) is defined as the molecular weight for which the sieving coefficient is 0.1. High cut-off membrane (HCO) is characterized by MWCO 170–320 kDa and 8 to 12 nm pore radius allowing the effective removal of solutes ranging from 20 to 50 kDa.²² From a case series of 11 patients with severe rhabdomyolysis with AKI, myoglobin

clearance was enhanced by HCO when compared with high flux membrane from 2.0–2.2 ml/min/m² to 19.7–36.8 ml/min/m².²³ In this study, hemodialysis and sustained low efficiency dialysis technique were performed. The HCO hemodiafiltration technique can remove 5 g of myoglobin in the dialysate per one session.²⁴ The disadvantage of HCO includes albumin loss overtime requiring albumin substitution. Albumin molecular weight is 67 kDa, and membranes with a cut-off less than 67 kDa may reduce the cost of albumin substitution. However, myoglobin clearance is improved by HCO dialysis; as yet, no prospective controlled-trial has been conducted regarding the improving renal outcome in rhabdomyolysis. The use of HCO is still limited in the preventive dialysis. Plasmapheresis was a process to filter the plasma proteins and antibodies allowing the removal of myoglobin and shown to have no effect on the renal outcomes.²⁵

Conclusion

Rhabdomyolysis is characterized by muscle necrosis triggered by many different etiologies. Acute kidney injury is a common complication in rhabdomyolysis which carries morbidity and mortality risk. Early assessment and appropriate therapy especially fluid management can improve the outcomes. Finally, renal replacement therapy is a supportive treatment. The causes of rhabdomyolysis should be eliminated to prevent and reduce further kidney damage.

References

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
2. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553–61.
3. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158–69.
4. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015; 15:58–69.
5. Shintani S, Shiigai T, Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. *Eur Neurol* 1991;31:396–8.
6. Denman JP. Hypernatraemia and rhabdomyolysis. *Med J Aust.* 2007;187:527–8.
7. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006;119:400–9.
8. Coco TJ, Klasner AE. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:206–10.
9. Holt S, Reeder B, Wilson M, Harvey S, Morrow JD, Roberts LJ, 2nd, et al. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet* 1999;353:1241.
10. de Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1121–5.
11. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148(7):1553–7.
12. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L. Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:637–41.
13. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J Exp Biol* 2004;207:3441–6.
14. Reeder BJ, Wilson MT. Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease States. *Curr Med Chem* 2005;12:2741–51.
15. Prendergast BD, George CF. Drug-induced rhabdomyolysis--mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993;69:333–6.
16. Scharman EJ, Troutman WG. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2013;47:90–105.
17. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *J Trauma* 2004;56:1191–6.
18. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD, Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028–33.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179–84.
20. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:151–61.
21. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015;372:222–31.
22. Boschetti-de-Fierro A, Voigt M, Storr M, Krause B. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: the high cut-off membranes. *Int J Artif Organs.* 2013;36:455–63.
23. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Haring HU. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract.* 2012;121:c159–64.
24. Premru V, Kovac J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure: a case series. *Ther Apher Dial.* 2011;15:287–91.
25. Szpirt WM. Plasmapheresis is not justified in treatment of rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1997;38:557.

Acute Kidney Injury in Rhabdomyolysis and Management

Supanat Worawitchawong, M.D., Assoc. Prof. Atiporn Ingsathit, M.D.

Division of Nephrology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Rhabdomyolysis is a common condition caused by the leakage of skeletal muscle cell contents in the circulation system including myoglobin, potassium and phosphates. This syndrome ranges from asymptomatic with abnormal creatinine kinase level to a life-threatening condition including acute kidney injury (AKI), hyperkalemia and disseminated intravascular coagulation (DIC). Several causes contribute to rhabdomyolysis using different mechanisms including direct myotoxicity, impaired production or use of ATP by myocytes and increased energy requirements which can be classified as physical or nonphysical causes. Among patients with rhabdomyolysis, the prevalence of AKI ranges from 10 to 50% of cases. Three main mechanisms contribute to AKI including renal vasoconstriction from RAAS and sympathetic activation, volume depletion, direct renal toxicities from free oxygen radicals and tubular obstruction from myoglobin cast. The primary goal of treatment is to prevent AKI by correcting volume depletion from fluid sequestration in the injured muscle and reducing further kidney damage from myoglobin cast. Early and aggressive fluid replacement with isotonic saline is recommended. In addition, IV sodium bicarbonate is an optional treatment to reduce precipitation of myoglobin with Tamm–Horsfall protein. However, evidence is lacking to show the benefit of alkalinization of urine on renal outcome. Renal replacement therapy (RRT) is considered among patients with refractory hyperkalemia, metabolic acidosis and volume overload. Conventional hemodialysis cannot remove myoglobin effectively. High cut-off membrane (HCO) allows the effective removal of middle molecules including myoglobin, but improving the clinical outcome is controversial. Prospective study of HCO–RRT in rhabdomyolysis may need to provide additional benefit.

Keywords: rhabdomyolysis, acute kidney injury, management

กลยุทธ์การรักษาภาวะ Light Chain Cast Nephropathy ในปัจจุบัน

พญ.ทิพากร เชื้อเมืองพาน, ผศ.นพ.ภัทรวิณ ภัทรนิธิมา

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายพบได้ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคมัลติเพิลมัยอีโกลมา (multiple myeloma, MM) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับอัตราตายเพิ่มขึ้น ภาวะ light chain cast nephropathy (LCCN) เป็นสาเหตุของไตวายจากโรคนี้ที่พบบ่อยที่สุด การรักษาภาวะไตวายจากเหตุนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องพยายามลดระดับสาร light chain อิสระในเลือดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งสัมพันธ์กับการฟื้นฟูการทำงานของไต การรักษาในปัจจุบันเน้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมไปกับการกำจัดสาร light chain ออกจากเลือดโดยนำเลือดมาฟอกด้วยเทคนิคพิเศษ การรักษาด้วยยา bortezomib เป็นยาเคมีบำบัดมุ่งเป้ากลุ่ม proteasome inhibitor สามารถลดระดับสาร light chain ลงได้อย่างรวดเร็วโดยลดการสร้าง LC ใหม่ ส่วนการรักษาด้วยการฟอกทางเลือดโดยอาศัยเทคนิคพิเศษนั้น สามารถใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ประกอบไปด้วย การฟอกเลือดเพื่อแลกเปลี่ยนพลาสมา และการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยใช้ตัวกรองชนิด high cut-off (HCO-HD) membrane การศึกษาทางคลินิกขนาดเล็กแสดงให้เห็นว่าวิธีการฟอกเลือดทั้ง 2 วิธีในกลุ่มผู้ป่วย LCCN สามารถเพิ่มการทำงานของไตได้ แต่การทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่กลับพบว่าการรักษาด้วยการแลกเปลี่ยนพลาสมาไม่มีประโยชน์ ในระยะหลัง มีการศึกษาที่ใช้ยาเคมีบำบัดรุ่นใหม่ร่วมกับ HCO-HD พบว่ามีประสิทธิภาพในการกำจัดสาร light chain ได้ดี และเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของไต จากการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่ใช้การบำบัดเลือดนอกร่างกายโดยอาศัยเทคนิคพิเศษในการรักษาผู้ป่วย LCCN 2 การศึกษา คือ การศึกษา Multiple Myeloma and Renal Failure Due to Cast Nephropathy (MYRE) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการทำ HCO-HD ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของไตเป็นเวลา 6 เดือน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองแบบ High flux แต่การศึกษา European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Dialysis (EuLITE) กลับพบว่า HCO-HD ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจาก LCCN ที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คำสำคัญ: โรคมัลติเพิลมัยอีโกลมา, โรคไตวายเฉียบพลันในโรคมัลติเพิลมัยอีโกลมา, ไตวายเฉียบพลัน, การรักษา

Introduction

Renal failure is a common complication of multiple myeloma (MM). It occurred in nearly one half of the patients during the course of the disease. Approximately, 20 to 40% of patients had evidence of renal failure, and 10% of those required dialysis support.¹ Kidney failure often occurs among patients with an advanced tumor burden and can present either acute kidney injury (AKI) or chronic kidney disease.² AKI in patients with MM results from various mechanisms. However, the most common cause of AKI in patients with MM is the light chain cast nephropathy (LCCN) resulting from the precipitation of free light chains (FLCs) in the renal tubules. The study by Montseny JJ, et al.³ showed 118 patients with monoclonal gammopathies undergoing renal biopsy presented LCCN in 48 cases (41%), AL amyloidosis in 35 cases (30%), LC deposition disease in 22 cases (19%) and chronic tubulointerstitial nephritis in 12 cases (10%). Other contributing factors for AKI in MM include volume depletion, hypercalcemia, hyperuricemia, intravenous contrast media, nephrotoxic medications and toxic effects of FLCs on

distal tubular epithelium.⁴ The outcome of patients with MM with renal involvement is unfavorable with increased morbidity and mortality. Properly managed renal insufficiency combined with intensive anti-myeloma therapy may improve patient survival. The combination of new chemotherapy drugs and extracorporeal FLC removal to treat LCCN in MM is thought to be associated with the improved likelihood of kidney function recovery. This topic review aimed to summarize and focus on the current therapeutic strategies to manage LCCN.

Light chain cast nephropathy (LCCN)

LCCN is the tubulointerstitial disorder resulting from the precipitation of monoclonal LC in conjunction with the Tamm-Horsfall Protein (THP) to form the casts and occlude the distal renal tubular lumens.¹ LC are freely filtered through the glomerulus and physiologically reabsorbed in the proximal tubular cells by endocytosis which is mediated by a tandem of receptors (cubilin and megalin) and then degraded in the lysosomal compartment of the proximal tubular cells.⁵ Thus,

LCCN is almost always observed among the patients with advanced MM, when the degree of LC excretion may exceed the capacity for reabsorption in the proximal tubule.

Pathophysiology of LCCN

FLCs were firstly isolated from the urine of a patient with MM and later identified as polypeptide chains associated with immunoglobulins (Bence Jones proteins; BJP).⁶ The primary mechanism of FLC-mediated tubular damage is the intratubular obstruction due to an aggregation of FLCs in the tubular lumen of the distal nephron, leading to interstitial inflammation and fibrosis.⁷ In a healthy population, approximately 500 mg of polyclonal FLCs were produced by the lymphoid system daily and were catabolized by lysosomes in the proximal tubule. This process is greatly

efficient, and only about 1 to 10 mg of polyclonal FLCs appear in the urine daily.⁷ The amounts of urinary FLCs >1 g/day are particularly prone to cause renal failure, and both kappa (K) and lambda (λ) LC may be involved.⁶ LCCN occurs due to the interaction and aggregation of filtered FLCs and THP (also called uromodulin), which is secreted from the thick ascending limb of Henle's loop. It reflects the variability in the complementarity determining region-3 (CDR3) of the LC interacting with nine amino acid binding regions of THP. The obstructing casts in the renal tubules result in the increased intratubular pressure and cause the tubular rupture, extravasation of FLCs in the interstitium and promote the interstitial inflammatory process. In addition, LCCN is also triggered by several factors such as hypercalcemia, diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and radiocontrast media.⁸

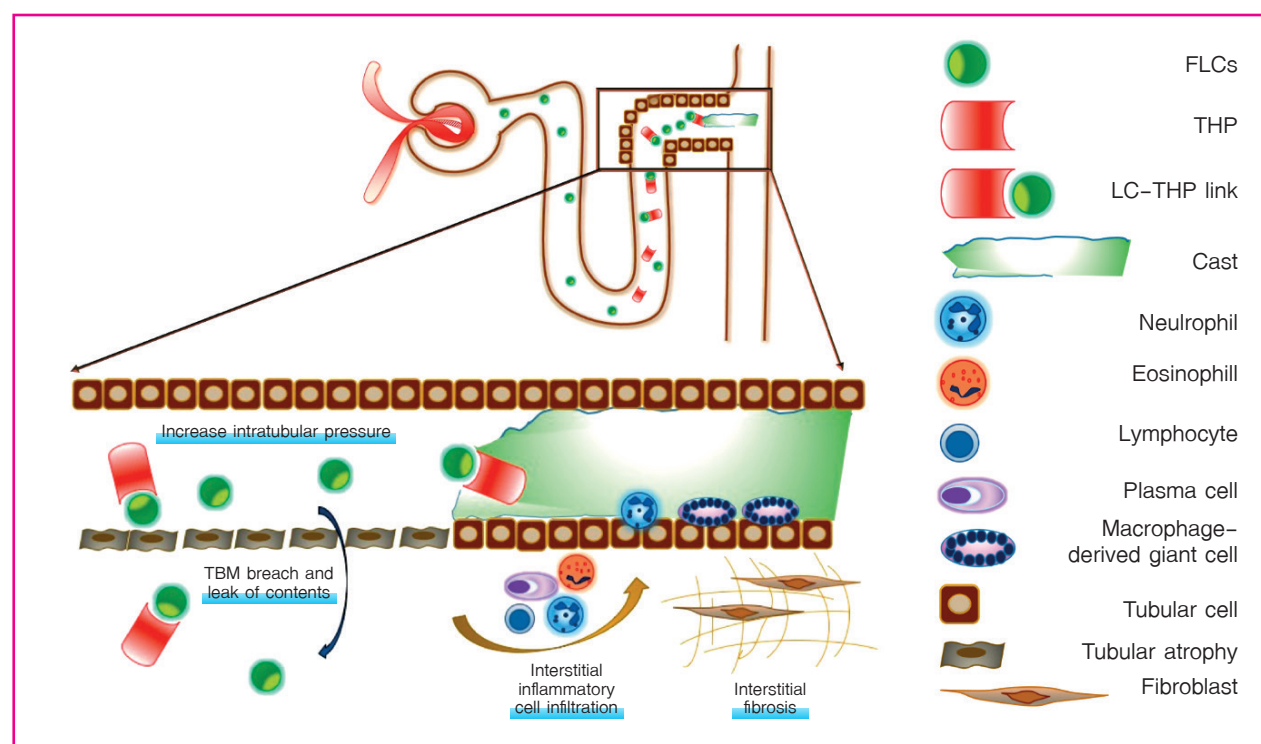


Figure 1 Pathophysiology of light chain cast nephropathy (LCCN) adapted from Hutchison CA, et al.⁷

In the distal tubules, CDR-3 of FLCs can bind directly to 9 amino acid binding regions of THP to promote cast formation. Cast formation increases intratubular pressure, cause damage to the tubular basement membrane and leakage of contents (THP, FLCs). Also, the cast formation causes interstitial inflammatory cell infiltration and invasion of macrophage-derived giant cell reaction around the casts. These casts cause to tubular atrophy proximal to the cast and lead to progressive interstitial inflammation and fibrosis. Precipitating factors for cast formation are dehydration, hypercalcemia, diuretics use, non-steroidal anti-inflammatory agents use, and intravenous radiocontrast media use.

CDR-3, complementarity determining region 3; FLCs, free light chains; THP, Tamm-Horsfall Protein; TBM, tubular basement membrane.

Current therapies and novel therapies

The key for treating LCCN is early reducing serum FLC concentration, which is related to renal recovery, and is associated with a significant survival advantage.⁹ The treatment

of LCCN consists of general measures, chemotherapy, autologous stem cell transplant (ASCT) and extracorporeal removal of FLC, such as therapeutic plasma exchange (TPE) and high cut-off hemodialysis (HCO-HD) as an adjunctive therapy.

General Measures

General measures are based on correcting the precipitating factors and requiring active rehydration, with the goal of attaining a daily urine output of approximately 3 liters, unless contra-indicated, e.g., heart failure or persistent oliguric AKI. These modalities decrease the LC concentration within the renal tubular lumen and increase urine flow rate to minimize LC precipitation. Discontinuing all potentially nephrotoxic agents, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), and angiotensin receptor blockers (ARBs), avoiding loop diuretics, correcting hypercalcemia and treating infections with antibiotics are also necessary. Although urinary alkalinization reduces the net positive charge of FLCs and decreases interaction with THP, no clinical data is available to recommend this approach.⁶ Animal studies suggested that colchicine, the anti-inflammatory agent, reduced urinary THP excretion and prevented LC cast formation. However, colchicine therapy had no effect on the urinary excretion of THP in human studies. Consequently, colchicine will not be a useful therapeutic adjunct to treat LCCN.¹⁰

Chemotherapy and ASCT

Combining chemotherapy and ASCT is useful in treating MM patients with LCCN. It offers a chance for the durable remission of disease. FLCs are the cause of LCCN, so recovery of the renal function in LCCN depends on rapidly reducing serum FLCs. One small study of 39 patients with biopsy-proven LCCN showed that most patients had severe renal failure at the first presentation (median estimated glomerular filtration rate, eGFR 9 mL/min/1.73 m²). The recovery of renal function in LCCN has been reported to depend on rapidly reducing serum FLCs. A 60% reduction of FLCs by day 21 was associated with renal function recovery for 80% of the population and was associated with a significant survival advantage.⁹ One study of 401 patients with untreated MM who were younger than 65 years of age compared the patients receiving either high dose chemotherapy plus ASCT or standard conventional dose combination chemotherapy showed that the response rate was higher in the former than in the latter group, 86 versus 48 percent, respectively. The intensive treatment increased median survival by approximately 12 months as compared with the standard therapy. Thus, high dose chemotherapy with ASCT is an effective first-line treatment in MM patients with younger than 65 years of age.¹¹ Currently, introducing the novel agents that rapidly reduce FLCs concentrations, such as bortezomib, proteasome inhibitor and thalidomide aims to treat the patients with newly diagnosed MM as well as those with relapse or refractory disease. The phase III VISTA study,

a cohort analysis, aimed to assess the activity, tolerability and effect of renal impairment reversal by treating with bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) versus melphalan plus prednisone (MP) in previously untreated patients with MM and moderate renal impairment. The efficacy of VMP was superior to MP across all renal cohorts regarding the response rates, time to response, duration of response, time to progression and overall survival and this population well tolerated to this regimen. One study evaluating the efficacy of thalidomide, bortezomib and lenalidomide in treating patients with MM presenting renal impairment showed significantly improved renal function in 77, 55 and 43% of patients treated with bortezomib, thalidomide and lenalidomide, respectively ($p=0.011$). Using multivariate analysis, bortezomib-based therapies were independently associated with a higher rate of renal recovery. Nevertheless, thalidomide and lenalidomide were also related to the significant likelihood of improved renal function.¹²

ASCT

ASCT is the curative therapy for MM and considered the standard of care for patients aged less than 65 years. In a single center study of 59 patients requiring dialysis, ASCT was associated with the independence of dialysis. A dialysis duration six months or less, achievement of a complete response (CR) or near CR and creatinine clearance (CrCl) more than 10 mL/min were associated with recovery of independent kidney function.¹³ A retrospective cohort study was conducted of 30 patients with MM patients undergoing ASCT complicated by advanced renal failure (serum creatinine, SCr > 3 mg/dL or dialysis dependent at the time of ASCT). Fourteen of 15 patients who were dialysis dependent before ASCT needed long term dialysis in spite of hematologic response (HR). However, the remaining 15 patients with SCr > 3 mg/dL exhibited improved eGFR from 15 to 19.4 mL/min/1.73m² after ASCT. In this study, ASCT was disassociated with independence from dialysis among the patients with renal failure due to MM.¹⁴ The current guidelines recommend ASCT for patients with MM at the initial response should only be considered for the recommended group because it increases the risk of transplant-related morbidity and mortality (Grade C recommendation, level IV evidence).¹⁵

Extracorporeal Removal of FLCs

1. TPE

Removing circulating FLCs using TPE rapidly decreases the delivery of FLCs to the renal glomeruli for filtration because early reduced FLC levels have been proven to be associated with better renal outcomes and overall survival. TPE was classified to category II indication (second-line therapy based on moderate quality research evidence) by the American

Society for Apheresis (ASFA) 2016, as evidence-based recommendation guidelines to treat MM patients with LCCN.⁴ A randomized trial aimed to determine the efficacy of TPE in treating LCCN. Zucchelli P, et al. randomized 29 MM patients with AKI, urine BJP >1 g/day and receiving corticosteroids with a cytotoxic drug to receive TPE (TPE group) and hemodialysis when indicated versus peritoneal dialysis (control group). In the TPE group, urinary BJP excretion significantly declined and urine output increased compared with the control group. The 13 of 15 patients receiving TPE showed sufficiently improved kidney function to discontinue dialysis. However, only 2 of 14 patients in the control group became dialysis independent. The one-year survival rate was significantly higher in the TPE group (66%) than in the control group (28%). The small sample size, the fact that not all patients had LCCN and the use of different dialysis modalities were significant limitations of this study.¹⁶ Conversely, one small randomized trial aimed to determine the efficacy of TPE in preventing irreversible renal failure. In a study of 21 patients with biopsy-proven LCCN and randomly assigned either chemotherapy and forced diuresis or chemotherapy, forced diuresis, and TPE, the result showed no difference regarding the patient survival or recovery of renal function. The mortality rate at six months was 20% in each group, increasing to 60 to 80% at 12 months.¹⁷ A larger randomized control trial among 104 patients with MM and severe AKI recruited between 1998 and 2004, aimed to evaluate the effect of 5 to 7 TPE plus conventional therapy or conventional therapy alone. The results failed to show any beneficial effect of TPE among the patient and renal outcomes. The limitations of this trial included a lack of a renal biopsy confirming the diagnosis of LCCN, the absence of serum or urinary FLCs measurement and the unavailability of bortezomib-containing regimens at the time of the study.¹⁸ One small clinical trial to determine the efficacy of TPE among 40 patients with MM and renal failure included 9 (22.5%) patients requiring dialysis at the presentation. Eighteen (45%) patients achieved a renal response after TPE, including 14 patients with LCCN, who had their serum FLC levels measured pre- and post-TPE. Of these 14 patients, one half reported the reduced serum FLC levels at 64.3%; 7 of these patients showed a significant renal response and 2 patients (22%) subsequently became dialysis-independent. According to this study, using the TPE for extracorporeal removal of FLCs played a role only among patients presenting biopsy-proven LCCN and reduced serum FLC levels 50% from baseline.¹⁹ Subsequently, Leung et al.²⁰ reported 12 of 14 patients with biopsy-proven or a high probability of LCCN (defined as > 200 mg/dL using the FLC assay) treated with bortezomib-based therapy and TPE had complete or partial renal response by six months. However, the

study had no control group and could not assess the additional benefit of TPE when combined with the effective chemotherapy.

Most data suggested that TPE temporarily reduced serum FLC levels. In the case where TPE is considered, a renal biopsy to prove whether the patient had LCCN may be required. In all cases, ultimate patient survival and renal recovery depends on a satisfactory response to chemotherapy, but in some small trials treatment with TPE showed some beneficial effects. Nevertheless, the International Myeloma Foundation endorses TPE to treat LCCN.²¹

2. HCO-HD

Currently, HCO-HD allows extended treatment, with subsequent redistribution of extra-vascular serum FLCs in the intravascular compartment because recent studies on the efficacy of TPE to remove serum FLCs showed little benefit. As TPE constitutes a short treatment, it removes only intravascular serum FLCs. After stopping TPE, serum FLCs are rapidly redistributed from the extravascular to the intravascular compartment and serum FLC levels rapidly rebound to their pretreatment baseline.

Hutchison CA, et al.²² conducted a series of studies to assess the efficacy of several protein-leaking dialyzers in vitro and in vivo and developed a theoretical model and clinical strategy to remove extracorporeal FLCs among patients with MM presenting severe renal failure. The dialyzer tested, the Gambro TM HCO 1100 with a molecular weight cut-off in vivo of around 65 kilodaltons (kDa) was found to be highly efficient in removing FLCs. The model found that extended (8 to 12 h) daily dialysis would accelerate the reduction in serum FLC levels provided that the involved serum FLCs would be chemo-responsive.²²

An open-label, single arm study was conducted involving 19 biopsy-proven patients with LCCN with dialysis-dependent AKI treated with standard chemotherapy regimens (cyclophosphamide, thalidomide, doxorubicin, and dexamethasone) and HCO-HD. The results showed the 13 patients experiencing uninterrupted courses of chemotherapy along with extended HCO-HD therapy had a sustained FLC reduction. The κ -FLC and λ -FLC levels reduced 69 and 71%, respectively after each single session of HCO-HD. Approximately 86% of patients, who became dialysis-independent, also had an early and sustained reduction in serum FLC levels. Patient survival was significantly better among patients who had uninterrupted chemotherapy than among the patients in whom chemotherapy was interrupted. These findings again suggested that removing extracorporeal FLCs had the unclear, additional effect of highly active chemotherapy on renal outcomes²³.

A multicenter study assessed the relationship between

serum FLC levels and renal function among dialysis-dependent patients treated with HCO-HD and chemotherapy. A 50% or more reduction in serum FLC levels was found among 68% of patients by day 12 and among 83% of patients by day 21. Seventy-one percent of patients achieving early reduced serum FLC levels became dialysis-independent. Patients who did not achieve independence from dialysis were more likely to have a sustained delay in initiating HCO-HD treatment. In a multivariable model, the factors associated with independence from dialysis were reduced serum FLC levels at days 12 and 21 and time to initiating HCO-HD²⁴.

In the case of the series, a retrospective study reviewed six patients receiving HCO-HD for biopsy-proven LCCN. Dialysis time totaled 344 hours along with concurrent chemotherapy. After treatment, only 50% of patients became dialysis-independent and only one patient achieving sustained remission remained dialysis-dependent. The additional benefit of HCO-HD to the novel anti-myeloma therapies requires further evaluation²⁵.

In one observational study, 21 patients with MM, severe renal failure and 71% biopsy-proven LCCN were treated with combined bortezomib and HCO-HD resulting in rapidly decreased serum FLC levels. In all, 76% of patients became dialysis-independent within a median of 32 days. The three-year overall survival was 67%. The result revealed incorporating bortezomib in induction therapy combined with HCO-HD proved highly effective in improving both renal function and outcomes in MM patients and renal failure²⁶.

A case report of 13 patients treated with HCO-HD, six-hour sessions for a total of six consecutive treatments and then further 6-h sessions every other day proved the effective in removing both serum kappa (K) and lambda (λ) FLC levels resulting in a 93.7% fall in serum FLC levels at the end of therapy. The average reduced FLC levels was 57.7% per dialysis session and 77% of cases recovering adequate renal function.²⁷

A retrospective case control study of 59 patients, treated with HCO-HD or conventional HD, showed that a sustained serum FLC response was detected in a significantly higher proportion of the HCO-HD group (83.3%) compared with that of the conventional HD group (29.4%; $p=0.007$). The rates of renal recovery were higher in the HCO-HD group (64%) than in the conventional HD group (29.4%). As a result, in addition to novel agent-based chemotherapy, using HCO-HD to reduce serum FLC levels had a beneficial effect on renal outcomes in dialysis-dependent AKI secondary to MM.²⁸

A multicenter retrospective analysis of 19 patients with kidney failure from FLC-associated LCCN, were treated with chemotherapy (bortezomib/dexamethasone) plus either

HCO-HD or conventional dialyzers, showed no significant in patient survival between the HCO-HD group (25%) compared with controls (0%) over 12 months. However, the HCO-HD group showed a tendency towards faster renal recovery and better renal function after diagnosis of MM.²⁹

Two large randomized trials of HCO-HD were conducted in Europe. First, the European trial of FLC removal by extended hemodialysis in cast nephropathy (EuLITE) aimed to investigate the effects of FLC removal using HCO-HD among patients with de novo MM, biopsy-proven LCCN and dialysis-dependent acute renal failure. The 90 patients received bortezomib-based chemotherapy and were randomized to receive extended HCO-HD (eight sessions of up to eight h in the first ten days, then eight hours of HD every other day), versus standard high-flux HD (four-h sessions, three times weekly). Preliminary results of the EuLITE were presented at the 2016 Meeting of the British Renal Society. The HCO-HD group was disassociated with greater recovery of kidney function but was associated with an increased rate of infectious complications. Second, the Multiple Myeloma and Renal Failure Due to Cast Nephropathy (MYRE) constituted a phase III multicenter controlled trial to compare the HD independence rates among patients with severe AKI secondary to biopsy-proven LCCN. This study aimed to determine the efficacy of using HCO versus conventional high-flux dialyzer in intensive hemodialysis (five hours of eight sessions in the first ten days, then three times weekly). Patients in both groups were treated with 21-day courses of bortezomib and dexamethasone (BD). At six months, hemodialysis independence was achieved in 37.5 and 60% ($p=0.03$) in the control and HCO-HD arm, respectively. This study demonstrated that among patients with MM, LCCN and severe AKI, treated with bortezomib-based chemotherapy, the intensive HCO-HD increased renal response rate at six months, compared with a similar HD dose with conventional high-flux dialyzers.³⁰ Thus, from the current evidence, the efficacy of HCO-HD in addition to standard chemotherapy treatment remains controversial, so further studies are required.

Conclusion

LCCN is one of the most common causes of renal failure among patients with MM. Many studies have shown that initially reduced serum FLC concentration was related to renal recovery and patient survival. The introduction of novel chemotherapeutic regimens using renoprotective agents could reverse renal functions among patients with LCCN in a significant number, including those requiring dialysis. Although the extracorporeal removal of serum FLCs may be a theoretically useful adjunct to chemotherapy, two randomized controlled trials showed conflicting results. Thus, using

extracorporeal removal of FLCs in addition to standard chemotherapy and ASCT among patients with MM and LCCN remains controversial.

References

1. Bridoux F, Fermand J-P. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial. *Advances in chronic kidney disease* 2012;19:333–41.
2. Winearls CG. Acute myeloma kidney. *Kidney international* 1995;48:1347–61.
3. Montseny J-J, Kleinknecht D, Meyrier A, Vanhille P, Simon P, Pruna A, et al. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13:1438–45.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connolly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of clinical apheresis* 2016;31:149–62.
5. Li M, Balamuthusamy S, Simon EE, Batuman V. Silencing megalin and cubilin genes inhibits myeloma light chain endocytosis and ameliorates toxicity in human renal proximal tubule epithelial cells. *American Journal of Physiology–Renal Physiology* 2008;295:F82–F90.
6. Finkel KW, Cohen EP, Shirali A, Abudayyeh A. Paraprotein-Related Kidney Disease: Evaluation and Treatment of Myeloma Cast Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016;CJN. 01640216.
7. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology* 2012;8:43–51.
8. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney international* 2011;79:1289–301.
9. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *Journal of the American Society of Nephrology* 2011;22:1129–36.
10. Cairns H, Dawney A, Woolfson R, Unwin R. Evaluation of therapy for cast nephropathy: failure of colchicine to alter urinary Tamm Horsfall glycoprotein excretion in normal subjects. *Experimental nephrology* 1993;2:257–8.
11. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2003;348:1875–83.
12. Dimopoulos M, Roussou M, Gkotzamanidou M, Nikitas N, Psimenou E, Mparmparoussi D, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013;27:423–9.
13. Lee C, Zangari M, Barlogie B, Fassas A, Van Rhee F, Thertulien R, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone marrow transplantation* 2004;33:823–8.
14. Glavey S, Gertz M, Dispenzieri A, Kumar S, Buadi F, Lacy M, et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. *Bone marrow transplantation* 2013;48:1543–7.
15. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *British journal of haematology* 2011;154:32–75.
16. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney international* 1988;33:1175–80.
17. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma: plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:863–9.
18. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2005;143:777–84.
19. Leung N, Gertz M, Zeldenrust S, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney international* 2008;73:1282–8.
20. Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV. Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *New England Journal of Medicine* 2011;364:2365–6.
21. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *The Hematology Journal* 2003;4:379–98.
22. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *Journal of the American society of Nephrology* 2007;18:886–95.
23. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009;4:745–54.
24. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012:gfr773.
25. Tan J, Lam-Po-Tang M, Hutchison CA, Zoysa JR. Extended high cut-off haemodialysis for myeloma cast nephropathy in Auckland, 2008–2012. *Nephrology* 2014;19:432–5.

26. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, De Sanctis LB, Tacchetti P, Mancini E, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *American journal of hematology* 2015;90:647–52.
27. Berni WA, Martín AM, Dourdil SV, Bergasa LB, Ruiz LJ, Vernet PP, et al. Thirteen treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with high cut off filters. *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* 2016.
28. Gerth HU, Pohlen M, Görlich D, Thölking G, Kropff M, Berdel WE, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis-Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case-Control Study. *PloS one* 2016;11:e0154993.
29. Curti A, Schwarz A, Trachsler J, Tomonaga Y, Ambühl PM. Therapeutic efficacy and cost effectiveness of high cut-off dialyzers compared to conventional dialysis in patients with cast nephropathy. *PloS one* 2016;11:e0159942.
30. Bridoux F, Pegourie B, Augeul-Meunier K, Royer B, Joly B, Lamy T, et al. Treatment of Myeloma Cast Nephropathy (MCN): A Randomized Trial Comparing Intensive Haemodialysis (HD) with High Cut-Off (HCO) or Standard High-Flux Dialyzer in Patients Receiving a Bortezomib-Based Regimen (the MYRE Study, by the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) and the French Society of Nephrology (SFNDT)). *Blood* 2016;128:978.

Current Treatment Strategies in Light Chain Cast Nephropathy

Tipakorn Chuamuangphan, MD., Pattharawin Pattharanitima, MD.

Division of Nephrology, Department of Medicine, Thammasart University

Abstract

Renal failure, a common complication of multiple myeloma (MM) involving nearly 50% of patients, is associated with increased mortality rates among MM patients. Light chain cast nephropathy (LCCN) is the most common type and sharply shortens patient survival. MM must be treated efficiently. The gold standard to treat LCCN is to rapidly lower the serum free light chains (FLCs) as this correlates with renal recovery. Currently, treatment strategies focus on optimizing the use of novel chemotherapies and evaluating extracorporeal therapies to remove serum FLCs. Newer chemotherapy drugs, e.g., bortezomib (proteasome inhibitor), rapidly lower serum FLCs and have been referred to as “renoprotective” treatment. Extracorporeal therapies, such as therapeutic plasma exchange (TPE) and high cut-off hemodialysis (HCO-HD) can be used as the adjunctive therapy. HCO-HD uses a high molecular weight cut-off filter to remove serum FLCs. In some small clinical trials, treatment with TPE and HCO-HD was shown to improve renal outcomes among patients with LCCN. However, these benefits were controversial in large randomized trials. Recently, two randomized trials have been presented in abstracts for the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2016. The first study, “Multiple Myeloma and Renal Failure Due to Cast Nephropathy (MYRE)” demonstrated that intensive HCO-HD therapy increased renal response rate at 6 months, compared with conventional high-flux hemodialysis. In contrast, the “European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Dialysis (EuLITE)” study did not show improved renal recovery with HCO-HD among patients requiring acute dialysis for LCCN.

Keywords: multiple myeloma, myeloma cast nephropathy, light chain cast nephropathy, renal failure, treatment

Original Article

การศึกษาเปรียบเทียบความเปลี่ยนแปลงด้านการ แข็งตัวของหลอดเลือดส่วนปลายระหว่างผู้ป่วย ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเทียบกับการฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ปถมภรณ์ ลีสัตย์จา, บุญธรรม จิระจันทร์, อุดม ไกรฤทธิชัย, กำธร ลีลามะลิ,
วรางคณา พิชัยวงศ์, วรณิยา มินุ่น, สกานต์ บุณนาค
หน่วยโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: การแข็งตัวหรือการตีบตันของหลอดเลือด เพิ่มอัตราการตายหรือการเจ็บป่วยทางโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จึงมีการตรวจความผิดปกติของหลอดเลือดเหล่านี้โดยการวัดค่า ankle brachial index (ABI) และ cardio-ankle vascular index (CAVI) ซึ่งเป็นการวัดที่ไม่รุกรานและสามารถแสดงความผิดปกติก่อนที่ผู้ป่วยจะมีการรักษาหรือป้องกันความผิดปกติเหล่านี้ ซึ่งการศึกษานี้จะทำการเปรียบเทียบความผิดปกติของหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดกับผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้อง และศึกษาถึงปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติของหลอดเลือดในกลุ่มบำบัดทดแทนไต

วิธีการศึกษา: การศึกษารวบรวมผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งวิธีการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง ที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลราชวิถี ศึกษาในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2560 โดยทำการเก็บประวัติ และผลเลือด พร้อมกับการตรวจวัด ABI และ CAVI ตั้งแต่เริ่มเข้าวิจัยและที่ 12 เดือน โดยเปรียบเทียบความผิดปกติของหลอดเลือดที่วัดได้ในผู้ป่วยสองกลุ่ม และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 111 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด 59 คน และฟอกไตทางช่องท้อง 52 คน ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้ง 2 วิธีมีการเปลี่ยนแปลงในด้านการแข็งตัวของหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่มเมื่อเวลาผ่านไป 12 เดือน โดยค่า CAVI score เพิ่มขึ้นจากตอนแรกเริ่ม 10.96 ± 1.4 ในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดและ 0.37 ± 1.65 ในกลุ่มฟอกไตทางช่องท้อง ($P=0.068$) โดยค่า ABI ไม่มีความแตกต่างกันในสองกลุ่ม การวิเคราะห์พหุตัวแปรแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดมีการเพิ่มขึ้นของการแข็งตัวของหลอดเลือดมากกว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการแข็งตัวของหลอดเลือดมากที่สุดคือการใช้ยากลุ่ม ACEI/ARB และการมีปัสสาวะคงเหลือที่มากกว่า 200 มิลลิลิตรต่อวันที่จะช่วยป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือด

สรุป: ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้องมีการเปลี่ยนแปลงด้านการแข็งตัวของหลอดเลือดช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดเนื่องมาจากการใช้ยาในกลุ่ม ACEI/ARB ที่มากกว่า และการมีปริมาณปัสสาวะคงเหลือที่มากกว่า

บทนำ

ภาวะหลอดเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งของ การเกิดโรคและการเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงมีการตรวจหาความผิดปกติของหลอดเลือดโดยวิธีการต่างๆ เช่น การแข็งตัวของหลอดเลือดโดยการวัด pulse wave velocity (PWV) ค่าความเร็วของเลือดที่วิ่งผ่านหลอดเลือดในระยะเวลาหนึ่งๆ หรือ cardio-ankle vascular index (CAVI) ความยืดหยุ่นของเส้นเลือดแดง และการตีบตันของหลอดเลือดโดยการวัด ankle brachial Index (ABI) ในอดีต ความดันเลือด ระดับไขมันในเลือดเป็นปัจจัยหรือตัวชี้วัดการเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับภาวะสารแคลเซียมสะสมใน

หลอดเลือด (vascular calcification) หลอดเลือดตีบตันจากไขมันสะสม (atherosclerosis) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease, ESRD) ปัจจุบันมีการศึกษาการแข็งตัวของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญในการเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดโดยภาวะสารแคลเซียมสะสมในหลอดเลือด (vascular calcification) พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะไตวายเรื้อรังรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁻³ ภาวะดังกล่าวเกิดจากสารแคลเซียมสะสมที่ผนังชั้นใน (tunica intima) ของหลอดเลือดทำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดตามมา รวมถึงผนังชั้นในของหลอดเลือดนี้อาจมีสารอื่นๆ สะสม เช่น ไขมัน จึงเป็นสาเหตุให้หลอดเลือดตีบตัน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นทั้งผนังชั้น

กลางและชั้นในของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดขาดความยืดหยุ่น เกิดภาวะหลอดเลือดตีบตันได้ง่าย และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคต่างๆ ตามมา เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดในสมองตีบ (ischemic stroke) และภาวะโรคของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral artery disease)⁴⁻⁵

ภาวะหลอดเลือดผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและได้รับการบำบัดทดแทนไตมีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูง ซึ่งภาวะหลอดเลือดผิดปกตินี้เองสามารถนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ การศึกษานี้มีแนวคิดจะทำการเปรียบเทียบการแข็งตัวและการตีบตันของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายระหว่างการได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกับการฟอกไตทางช่องท้อง โดยทำการศึกษากการแข็งตัวของหลอดเลือด ณ เวลา 1 ปี และเปรียบเทียบการแข็งตัวและการตีบตันของหลอดเลือดของวิธีการบำบัดทดแทนไตทั้งสองวิธี และหาปัจจัยที่มีผลต่อการแข็งตัวหรือตีบตันของหลอดเลือด เพื่อจะได้เฝ้าระวังและป้องกันไม่ให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไต อันจะเป็นการลดอุบัติการณ์เกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดอันเป็นสาเหตุของการตายและทุพพลภาพ

การวัดความผิดปกติของหลอดเลือด มีดังนี้

Ankle brachial index (ABI) เป็นค่าที่เกิดจากการวัดความดันเลือดที่แขนและขา 2 ข้างทั้งหมด 4 ตำแหน่ง และนำไปประมวลผล ผลที่ได้คือ คือ ค่าปกติหรือผิดปกติซึ่งค่าผิดปกติที่ได้แสดงถึงการแข็งตัวของหลอดเลือด (vascular stiffness) หรือการตีบตัน ซึ่งสภาวะนี้ส่งผลให้หลอดเลือดตีบตัน ทำให้เลือดไม่สามารถไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายได้ และผลดังกล่าวจะนำมาศึกษาความเสี่ยงของการเกิดโรคต่างๆ ที่ตามมา ซึ่ง ABI นี้เป็นเครื่องมือที่ไม่รุกรานและสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ก่อนมีอาการของภาวะเนื้อเยื่อหรืออวัยวะขาดเลือด

Pulse wave velocity (PWV) เป็นการตรวจวินิจฉัยการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยวัดความเร็วของเลือดที่ไหลผ่านตำแหน่งหนึ่งๆ ในช่วงเวลาหนึ่งๆ ความเร็วที่มากขึ้นแสดงให้เห็นถึงหลอดเลือดมีความแข็งตัว (vascular stiffness) มากขึ้น เป็นการตรวจที่ไม่รุกรานและสามารถตรวจเจอความผิดปกติของหลอดเลือดได้ แม้ผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการ

Cardio-ankle vascular index (CAVI) คือ ความยืดหยุ่นของเส้นเลือดแดงที่มีการแปลงค่ามาจาก Pulse wave velocity (PWV) ซึ่งมีปัจจัยรบกวนน้อยกว่าค่า PWV

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกไตทางหลอดเลือดกับฟอกไตทางช่องท้อง

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการบำบัดทดแทนไต

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort เก็บข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลราชวิถีที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังระยะ

สุดท้ายและได้รับการฟอกเลือดหรือฟอกไตทางช่องท้อง โดยทำการศึกษาระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2559 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2560

คุณสมบัติผู้ที่เข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดหรือฟอกไตทางช่องท้องที่มีอายุมากกว่า 20 ปี
2. อาการคงที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน ไม่บวม ไม่มีไข้
3. ได้รับการยินยอมจากผู้ป่วย

คุณสมบัติผู้ที่คัดออกจากการศึกษา

1. มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยหรือทราบว่า มีโรคของ peripheral arterial disease (PAD)
 2. มีอาการแสดงของภาวะน้ำเกินในร่างกาย เช่น บวม
 3. เป็นโรคระยะเรื้อรังเรื้อรัง
 4. ไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้หรือมาตรวจไม่ครบผลเลือดไม่ครบที่จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูล
- จำนวนประชากรที่จะศึกษาและที่มาของขนาดตัวอย่างจากสมการคือ $n = ((Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 * (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)) / (\mu_1 - \mu_2)^2$ (Lemeshow, 1990)
- n คือ ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาต่อประชากรกลุ่มหนึ่ง

$Z_{1-\alpha/2}$ คือ ค่าปกติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96

$Z_{1-\beta}$ คือ ค่าปกติภายใต้โค้งมาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับอำนาจการทดสอบ เมื่อ $\beta=0.2$ (power 80%) คือ 0.842

σ_1 σ_2 คือ ค่าความแปรปรวนของค่า CAVI ของประชากรทั้งสองกลุ่ม คือ PD และ HD

μ_1 , μ_2 คือ ค่าเฉลี่ยของ CAVI ระหว่างการติดตามของประชากรทั้งสองกลุ่มคือ PD และ HD โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Shirai และคณะ พบว่า CAVI ในผู้ป่วยฟอกเลือดเท่ากับ 8.1 ± 0.3 และการศึกษาของ Lee และคณะ³ พบว่า CAVI ในผู้ป่วย PD เท่ากับ 9.37 ± 3.16

ดังนั้นเมื่อนำจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือ

$$n = (1.96 + 0.842)^2 * (3.16^2 + 0.3^2) / (9.37 - 8.1)^2$$

$$n = 50$$

เมื่อเมื่ออัตราการสูญเสียของข้อมูลที่ร้อยละ 10 จะได้ประชากรกลุ่มละ 55 คนรวม 110 คน

ขั้นตอนการวิจัย

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจความผิดปกติของหลอดเลือดโดยใช้เครื่อง ABI และ CAVI ตั้งแต่เริ่มเข้าวิจัยและที่ 12 เดือน และนำผลที่ได้ทั้งจากผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งสองวิธีมาเปรียบเทียบกันโดยเปรียบเทียบทั้งค่าตั้งต้นและการเปลี่ยนแปลงในช่วง 12 เดือน ทั้งยังนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้ ABI และ CAVI ผิดปกติ เช่น ประวัติโรคประจำตัว ผลเลือด ระดับ creatinine clearance ระดับครีเอตินินในเลือด อายุ เพศ ความดันเลือด systolic ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ระดับแคลเซียมในเลือด ระดับแอลบูมินในเลือด ดัชนีมวลกาย เป็นต้น

การวิเคราะห์ทางสถิติทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์โดยใช้สถิติ

เชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) สถิติเชิงวิเคราะห์ที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแต่ละวิธีใช้สถิติ Independent t-test ในกรณีข้อมูลแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายแบบปกติ ใช้สถิติ Mann-Whitney U-test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพการหาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลที่ใช้ Chi-square test กรณีมี Expected cell น้อยกว่า 5 เกิน 20% จะใช้สถิติ Fisher Exact test แทน

ผลการศึกษา

จากการศึกษาในครั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งหมด 111 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยฟกเลือด 59 คน และฟกไตทางช่องท้อง 52 คน อัตราส่วนระหว่างเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน พบว่าผู้ป่วยฟกเลือดมีอายุน้อยกว่ากลุ่มฟกไตทางช่องท้องโดยเฉลี่ยเท่ากับ 50.29 ± 14.29 ปี และ 61.67 ± 12.61 ปี ตามลำดับและมีระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่นานกว่า 66.5 ± 62 เดือน และ 29.77 ± 22.03 เดือนตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีระดับ PTH เฉลี่ยในเลือดที่มากกว่าคือ 501.78 ± 649.39 พก./มล. เทียบกับ 279.08 ± 271.07 พก./มล. และมีระดับแอลบูมินเฉลี่ยในเลือดมากกว่าคือ 4.3 ± 0.44 มก./ดล. เทียบกับ 3.59 ± 0.59 มก./ดล. รวมถึง weekly creatinine clearance ที่มากกว่าคือ 83.08 ± 4.95 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตร.ม. และ 65.17 ± 19.12 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับการฟกไตทางช่องท้องมีความชุกของเบาหวานและได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มฟกเลือด รวมถึงมี residual renal function (RRF) ที่มากกว่าคือ 505.77 ± 416.88 มล./วัน เทียบกับ 151.69 ± 252.4 มล./วัน ตามลำดับ

จากการวัดความแข็งแรงตัวของหลอดเลือดด้วยวิธี CAVI เมื่อเริ่มวิจัยพบว่า CAVI ในกลุ่มฟกไตทางช่องท้องมีค่ามากกว่า แต่เมื่อติดตามไป 12 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน รวมถึงเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของ CAVI ทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มฟกเลือดเท่ากับ 0.96 ± 1.4 และ 0.37 ± 1.65 ในกลุ่มฟกไตทางช่องท้อง ($p = 0.068$)

จากการตรวจด้วยวิธี ABI ทั้งเมื่อเริ่มวิจัยและติดตามไป 12 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งสองกลุ่ม รวมถึงเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของ ABI ทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่าการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มฟกเลือดเท่ากับ 0.03 ± 0.12 และ 0.02 ± 0.11 ในกลุ่มฟกไตทางช่องท้อง ($p = 0.667$)

จากการวิเคราะห์จะพบว่าปัจจัยคาดว่าส่งผลต่อค่า CAVI ที่เพิ่มขึ้นโดยเปรียบเทียบการฟกเลือดกับการฟกไตทางช่องท้องคือ ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ระดับฟอสเฟตในเลือด ระดับแอลบูมินในเลือด ระดับของพาราไธรอยด์ (PTH) ในเลือด นอกจากนี้พบว่า อายุ ดัชนีมวลกาย การเป็นเบาหวานการได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB ปริมาณปัสสาวะคงเหลือต่อวัน และ weekly Cr clearance อาจจะเป็นผลร่วมที่มีผลต่อค่า CAVI

ปัจจัยที่มีผลต่อการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟกเลือดเทียบกับการฟกไตทางช่องท้องได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10 มก./ดล. ระดับฟอสเฟตในเลือดมากกว่า 4.5 มก./ดล. ระดับ

PTH ในเลือด การได้รับวิตามินดี ระดับแอลบูมินในเลือดที่มากกว่า 3.5 กรัม/ดล. ปริมาณปัสสาวะคงเหลือต่อวันมากกว่า 200 มล./วัน และการได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB โดยปัจจัยที่มีผลต่อค่า CAVI มากที่สุด คือ ปริมาณปัสสาวะคงเหลือต่อวันมากกว่า 200 มล./วัน และการได้รับยาในกลุ่ม ACEI/ARB โดย 2 ปัจจัยนี้เป็นปัจจัยป้องกันการแข็งตัวของหลอดเลือด

เมื่อปรับปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่า CAVI ที่ระยะเวลา 1 ปี เช่น ระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไต อายุ ระดับฟอสเฟตในเลือด PTH และการได้รับวิตามินดี พบว่าผู้ป่วยฟกเลือดจะมีอัตราการแข็งตัวของหลอดเลือดมากกว่า โดยจะมีค่าการเปลี่ยนแปลงของ CAVI ที่ 1 ปีมากกว่า 0.73 เท่า (95% CI: 0.03 – 1.44)

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษานี้แม้ไม่พบความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดด้านการตีบตันจาก ankle-brachial index (ABI) และการแข็งตัวของหลอดเลือดจาก cardio-ankle vascular index (CAVI) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยฟกเลือดกับผู้ป่วยฟกไตทางช่องท้อง แต่ในกลุ่มฟกเลือดจะมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดจาก CAVI ที่มีแนวโน้มไปในทางเพิ่มขึ้นมากกว่า ($p = 0.068$) อย่างไรก็ตามแม้การตรวจ ABI ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษาอยู่ในค่าปกติ แต่จากการวัดด้วย CAVI พบว่ามีค่าที่ผิดปกติแล้ว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการตรวจวัดด้วย CAVI ได้ผลไวกว่าหรือผู้ป่วยเริ่มมีภาวะของ vascular calcification ก่อนการตีบตันของเส้นเลือดที่วัดได้จาก ABI

ในการศึกษาก่อนหน้านี้ มีการเปรียบเทียบค่า PWV ในผู้ป่วยฟกไตทางเลือดและผู้ป่วยฟกไตทางช่องท้องในเวลา 1 ปี พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการแข็งตัวของหลอดเลือดทั้ง 2 กลุ่มการบำบัดทดแทนไต แต่เมื่อนำทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันไม่พบว่ามีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ แต่ผู้ป่วยกลุ่มฟกเลือดมีแนวโน้มที่อัตราการเปลี่ยนแปลงการแข็งตัวของเส้นเลือดจากการวัดด้วย PWV มากกว่าซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้วัดการแข็งตัวของหลอดเลือดด้วยวิธี CAVI ซึ่งยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผล CAVI ในผู้ป่วยที่ฟกเลือดกับผู้ป่วยฟกไตทางช่องท้องมาก่อน การศึกษาค่า CAVI มักเป็นอิสระจากความดันเลือดของผู้ป่วยซึ่งแตกต่างจากการวัดความแข็งแรงของหลอดเลือดด้วยค่า PWV ซึ่งผลการวัดขึ้นกับความดันเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย⁸ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ มีการศึกษาโดยการวัด ABI และ PWV เปรียบเทียบกันดังกล่าวมาแล้ว รวมถึงมีการศึกษาปัจจัยที่ทำให้ค่า PWV มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยฟกเลือด คือ อายุ pulse pressure ระดับ LDL ในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และค่าผลรวมของระดับแคลเซียมฟอสเฟตในเลือด⁹ และอีกการศึกษาหนึ่งที่ศึกษาการเพิ่มขึ้นของ CAVI ในผู้ป่วยกลุ่มฟกเลือด พบว่าค่า CAVI มีค่าสูงกว่าคนปกติ (9.3 ± 1.4 vs 8.9 ± 1.2) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องมากที่สุดคือ อายุและความดันเลือด systolic¹⁰

สำหรับผู้ป่วยที่ฟกไตทางช่องท้องมีการศึกษาพบว่าค่า CAVI สูงกว่าคนปกติ 9.37 ± 3.13 และไม่มีความเกี่ยวข้องกับระดับแอลบูมินในเลือด³ ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกันคือ ความดันเลือด systolic โรคประจำตัวทางหัวใจและหลอดเลือด ระดับฮีมาโทคริต

ระดับน้ำตาลในเลือด และระดับฟอสเฟตในเลือด โดยพบว่ามีการอุบัติการณ์การแข็งตัวของหลอดเลือดร้อยละ 42¹¹ ดังนั้นการศึกษานี้จึงเปรียบเทียบในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทั้ง 2 กลุ่มรวมถึงกำหนดปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อค่า CAVI จากการศึกษาก่อนหน้านี้ให้ใกล้เคียงกัน รวมถึงมีการปรับปัจจัยเหล่านี้ จึงพบว่าปัจจัยที่มีผลมากที่สุด คือ การมีปริมาณบัสสวะคงเหลือมากกว่า 200 มล./วัน และการได้รับยา ACEI/ARB ซึ่งมีผลมากกว่าปัจจัยที่เคยทำการศึกษาก่อนหน้า นอกจากนี้ในหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่ได้มีการศึกษาถึง 2 ปัจจัยนี้

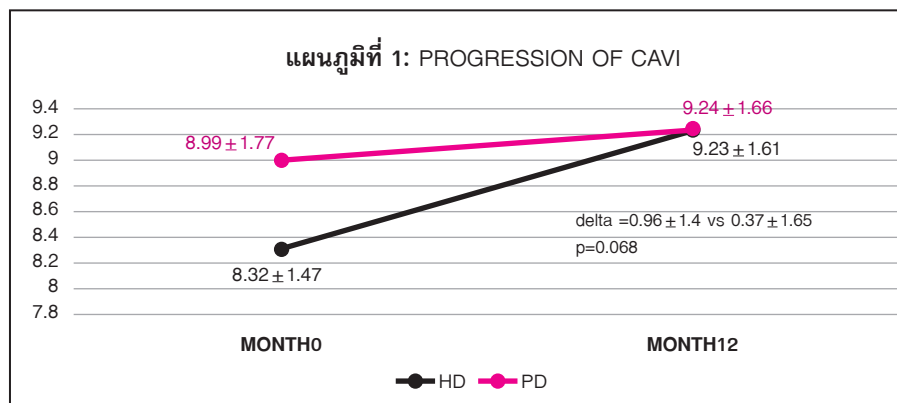
การได้รับยาลดความดันเลือดกลุ่ม ACEI/ARB มีหลายการศึกษาพบว่าช่วยลดการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยเป็นผลจากลดความดันเลือดเองและผ่านกลไกอื่น เช่น การยับยั้งระบบ renin angiotensin aldosterone มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด atherosclerosis การอักเสบและยับยั้งการเกิด sarcopenia¹²

ในส่วนของการมีปริมาณบัสสวะคงเหลือที่มีผลต่อการแข็งตัวของหลอดเลือดนั้นเคยมีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ในลักษณะเดียวกัน¹³ และการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการฟอกไตทางช่องท้องช่วยรักษาปริมาณบัสสวะคงเหลือได้ดีกว่าการฟอกเลือด เนื่องจากการขจัดน้ำส่วนเกินและการเกิดความดันเลือดต่ำน้อยกว่า¹⁴ จากการศึกษา CANUSA ในผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องพบว่าปริมาณบัสสวะที่เพิ่มขึ้น 250 มล./วันจะลดอัตราการตายได้ร้อยละ 36¹⁵ จึงควรรักษาปริมาณบัสสวะคงเหลือในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทั้งสองกลุ่ม เช่น ป้องกันภาวะขาดน้ำ ป้องกันไม่ให้เกิดความดันเลือดต่ำ

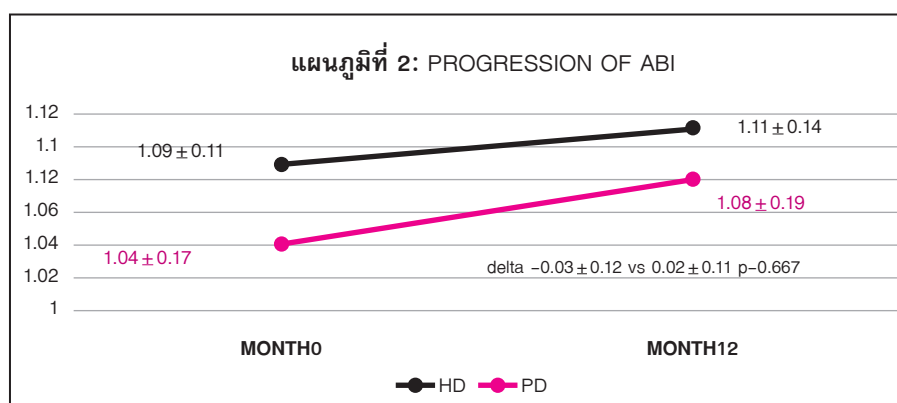
ระหว่างฟอกเลือด รวมถึงควบคุมไม่ให้มีภาวะน้ำเกินซึ่งเป็นเหตุให้ต้องกำจัดน้ำส่วนเกินจากร่างกายจำนวนมาก

นอกจากนี้ การแข็งตัวของหลอดเลือดเองมีความสัมพันธ์กับภาวะ left ventricular hypertrophy (LVH) และส่งผลให้เกิดโรคทางหัวใจตามมา โดยการมีปริมาณบัสสวะคงเหลือมากช่วยในเรื่องการทำงานของเซลล์หลอดเลือด¹⁶ และลดระดับ FGF-23 ในเลือดซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด¹⁷

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในทั้งสองกลุ่มการบำบัดทดแทนไต โดยหากมีจำนวนมากขึ้นผลการศึกษาความแตกต่างในด้านการเปลี่ยนแปลงการแข็งตัวของหลอดเลือดอาจมีนัยสำคัญทางสถิติได้ นอกจากนี้ ข้อมูลในการฟอกเลือด เช่น อัตรา ultrafiltration intradialytic hypotension และ dialysate fluid ไม่ครบ เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับการฟอกเลือดนอกโรงพยาบาลราชวิถี และไม่สามารถเก็บข้อมูลสาเหตุของไตเรื้อรังได้ เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากในการศึกษาไม่ทราบสาเหตุอยู่เดิม และไม่ได้ทำการเจาะชิ้นเนื้อไตพิสูจน์ ส่วนข้อมูลผลเลือดเป็นข้อมูลจากค่าเฉลี่ยการวัดในหนึ่งปี โดยเก็บควบคู่กับการตรวจวัด CAVI และ ABI ซึ่งไม่ได้ดูการเปลี่ยนแปลงของผลเลือดแต่ละอย่างในช่วงระยะเวลาหนึ่งปี ประการสุดท้าย คือ ขณะวัด CAVI และ ABI ควรทำในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะน้ำเกินโดยวัดหลังฟอกเลือด รวมถึงตรวจร่างกายควบคู่กัน แต่ไม่ได้มีการประเมิน volume status ของผู้ป่วยที่แม่นยำเพียงพอ เช่น bioelectrical impedance analysis (BIA)



แผนภูมิที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ CAVI เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มฟอกเลือดกับฟอกไตทางช่องท้อง



แผนภูมิที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ ABI เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มฟอกเลือดกับฟอกไตทางช่องท้อง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

Parameters	HD (n = 59)	PD (n = 52)	P value
Male gender	30 (50.8%)	23 (44.2%)	0.514
Age (yr)	50.29 ± 14.29	61.67 ± 12.61	<0.001*
Duration RRT (months)	66.5 ± 62	29.77 ± 22.03	<0.001*
BMI (kg/m ²)	23.03 ± 3.54	24.79 ± 4.31	0.020*
Calcium (mg/dL)	8.91 ± 1.91	9.22 ± 0.93	0.271
Phosphate (mg/dL)	5.02 ± 1.5	4.28 ± 1.22	0.006*
Fasting blood sugar (mg/dL)	123.56 ± 67.85	120.44 ± 40.03	0.779
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.44	3.59 ± 0.59	<0.001*
LDL (mg/dL)	108.64 ± 36.59	123.68 ± 48.53	0.090
HDL (mg/dL)	47.37 ± 15.9	50.33 ± 16.32	0.400
Triglyceride (mg/dL)	127.48 ± 115.28	167.38 ± 157.13	0.169
Ferritin (ng/mL)	598.67 ± 910.13	890.06 ± 702.84	0.083
PTH (pg/mL)	501.78 ± 649.39	279.08 ± 271.07	0.022*
Systolic BP (mmHg)	146.63 ± 18.48	145.67 ± 18.66	0.788
Diastolic BP (mmHg)	77.53 ± 10.42	80 ± 10.62	0.218
Diabetes	50 (86.2%)	49 (94.2%)	0.161
Hypertension	16 (27.6%)	26 (50%)	0.016*
Dyslipidemia	3 (5.2%)	4 (7.7%)	0.705
Medication			
• ACEI/ARB	12 (20.7%)	29 (55.8%)	< 0.001*
• Beta blocker	24 (41.4%)	15 (28.8%)	0.170
• Calcium channel blocker	40 (69%)	38 (73.1%)	0.635
• Calcium (g/day)	2.41 ± 3.27	1.58 ± 2.31	0.128
• Vitamin D (mcg/wk)	1.36 ± 3.15	0.55 ± 1.29	0.076
RRF (ml/day)	151.69 ± 252.4	505.77 ± 416.88	<0.001*
KT/V urea	1.95 ± 0.41	2.04 ± 0.62	0.681
Weekly creatinine clearance (L/wk/1.73m ²)	83.08 ± 4.95	65.17 ± 19.12	<0.001*

HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy; BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein cholesterol; HDL, high density lipoprotein cholesterol; PTH, parathyroid hormone; BP, blood pressure; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; RRF, residual renal function

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของ cardio-ankle vascular index (CAVI) ที่ 1 ปี

	Adjust OR (95%CI)	p-value
Calcium >10 mg/dL	2.11 (0.46, 9.65)	0.336
Phosphate >4.5 mg/dL	1.59 (0.46, 5.5)	0.462
PTH	1 (1, 1.01)	0.128
Vitamin D	1 (0.61, 1.65)	0.996
Albumin > 3.5 g/dL	5.8 (0.93, 36.12)	0.059
RRF > 200 ml/day	0.09 (0.02, 0.35)	<0.001*
ACEI/ARB	0.17 (0.04, 0.64)	0.009*

PTH, parathyroid hormone; RRF, residual renal function ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB angiotensin receptor blocker

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความแข็งแรงตัวของหลอดเลือดเมื่อเทียบวิธีการฟอกเลือดกับฟอกไตทางช่องท้องจากการวิเคราะห์หัตถ์แปร

	Beta coefficient (95% CI)	p-value
HD vs PD	0.73 (0.03, 1.44)	0.040*
Duration of RRT (months)	0 (-0.01, 0.01)	0.780
Age (year)	-0.02 (-0.04, 0.01)	0.169
Phosphate (mg/dL)	-0.19 (-0.45, 0.07)	0.147
PTH (pg/mL)	0.01 (0.01, 0.02)	0.009*
Vitamin D (mcg/wk)	0.16 (0.02, 0.31)	0.031*

HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RRT, renal replacement therapy; PTH, parathyroid hormone

สรุป

ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้องมีการเปลี่ยนแปลงด้านการแข็งตัวของหลอดเลือดช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดเนื่องจากการใช้ยากกลุ่ม ACEI/ARB ที่มากกว่า และการมีปริมาณบัสสาวะคงเหลือที่มากกว่า

เอกสารอ้างอิง

1. Ix JH, Katz R, De Boer IH, Kestenbaum BR, Allison MA, et al. Association of Chronic Kidney Disease with the Spectrum of Ankle Brachial Index: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1176–1184.
2. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Miyajima H, et al. Brachial–Ankle Pulse Wave Velocity and the Cardio–Ankle Vascular Index as a Predictor of cardiovascular Outcomes in Patients on Regular Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2012;16:232–241
3. Lee JA, Kim DH, Yu SJ, Oh DJ, Yu SH. Association of serum albumin and homocysteine levels and cardio–ankle vascular index in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Korean J Intern Med* 2006;21:33–8.
4. London GM, Guerin AP, Sylvain J. Marchais, Fabien Me´tivier, Bruno Pannier. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1731–1740.
5. Sun Z. Aging, Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension*. 2015;65:252–256.
6. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. Brachial–Ankle Pulse Wave Velocity and the Cardio–Ankle Vascular Index as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients on Regular Hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2006;13:101–107.
7. Mimura T, Takenaka T, Kanno Y, Aoki H, Ohshima J, et al. Comparison of changes in pulse wave velocity in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis one year after introduction of dialysis therapy. *Adv Perit Dial* 2005;21:139–45.
8. Kotani K and Remaley AT. Cardio–Ankle Vascular Index (CAVI) and its Potential Clinical Implications for Cardiovascular Disease. *Cardiol Pharmacol* 2013;2:2.
9. Li M, Xin J, Kuang DW, Kuok UI, Li CL, et al. Risk Factors of Arterial

- Damage Assessed by ABI and baPWV among Hemodialysis Patients in Macau. *Adv Nephrol* 2014;Article ID 743174
10. Ueyama K, Miyata M, Kubozono T, Nagaki A, Hamasaki S, et al. Noninvasive indices of arterial stiffness in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2009;32:716–20.
 11. Tsai JP, Lai YH, Wang CH, Hsu BG, Fang TC. Clinical correlates of arterial stiffness assessed by the cardio–ankle vascular index in peritoneal dialysis patients. *Tzu Chi Med J* 2011;23:73–76.
 12. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta–analysis and meta–regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221:18–33.
 13. Huang WH, Chen KH, Hsu CW, Chen YC, Hung CC. Residual renal function – one of the factors associated with arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. Insight from a retrospective study in 146 peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 2008;26:133–7.
 14. Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiff H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis–technique–related factors. *Perit Dial Int* 2001;21:52–7.
 15. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN; CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2158–62.
 16. Han SH, Lee SC, Kang EW, Park JK, Yoon HS, et al. Reduced Residual Renal Function is Associated with Endothelial Dysfunction in Patients Receiving Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32:149–158.
 17. Viaene L, Bammens B, Meijers BK, Vanrenterghem Y, Vanderschueren D, et al. Residual renal function is an independent determinant of serum FGF–23 levels in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2017–22.

Comparison of Changes in Peripheral Arterial Index between Peritoneal Dialysis and Hemodialysis on End Stage Renal Disease

Patamaporn Luesatja, Boonthum Jirajan, Udom Krairittichai, Kumtorn Lelamali,
Warangkana Pichaiwong, Wanniya Meenune, Sakarn Bunnag

Division of Nephrology, Department of Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Arterial damage is the major contributory factor for high cardiovascular morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease. Among the methods for assessment of arterial damage, measurement of ankle brachial index (ABI) and cardio-ankle vascular index (CAVI) are noninvasive and considered to predict cardiovascular risk. This study assessed and compared progression of arterial damage by ABI and CAVI in hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients.

Method: A prospective cohort study was conducted during January 2016 to January 2017 in dialysis unit Rajavithi Hospital. Patients with end-stage renal disease receiving HD and PD were enrolled. Patients were assessed by history taking, physical examination, laboratory analysis, ABI and CAVI. All data was assessed by the beginning of study and 12 months after study. Change of ABI and CAVI profiles in 12 months were compared between patients with HD and PD. patients was analyzed with related factors of arterial damage.

Results: Total of 111 end-stage renal patients were included, 59 patients received HD while 52 patients treated with PD. Both patients in HD and PD arm had progression of markers for arterial damage within 12 months of study period. Changes of CAVI score from baseline to 12 months after treatment were 10.96 ± 1.4 and 0.37 ± 1.65 in HD and PD patients, respectively ($P=0.068$). No significant change of ABI score was observed in both HD and PD patients. Multivariate analysis revealed that HD patients had more progression of arterial stiffness than PD patients. Protective factors for arterial damage included of residual renal function (RRF) >200 ml/day and use of ACEI/ARB.

Conclusion: PD associated with slower progression of arterial damage than HD. Possible causes might be preservation of RRF and more frequent use of ACEI/ARB.

การศึกษาปริมาณน้ำยาล้างท้องน้อยสุด ที่เพียงพอในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง

รัชฎา เหมินทร์, ทศนัพรณ ศรีทองกุล, นิภา อัยยสานนท์, สุชาย ศรีทิพย์วรรณ
สาขาโรคไตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงรูปแบบในการเริ่มต้นล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องที่เหมาะสมและเพียงพอทั้งในแง่การกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก การรักษาสมดุลสารน้ำและเกลือแร่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีปัจจัยพื้นฐานแตกต่างกัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปริมาณน้ำยาล้างท้องต่อวันน้อยสุดที่เพียงพอต่อการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง

วิธีวิจัย: เป็นการศึกษาโดยการสังเกตและเก็บข้อมูลผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เริ่มล้างไตทางช่องท้องด้วยการใช้ปริมาณน้ำยาล้างท้อง 4, 6 และ 8 ลิตรต่อวัน

ผลวิจัย: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 14 คนโดยมีค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกายเท่ากับ 1.62 ± 0.17 ตร.ม. ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไต (eGFR) 5.52 ± 1.99 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และค่าเฉลี่ยปริมาตรปัสสาวะ 1489.86 ± 571.32 มล. จากการเริ่มล้างไตทางช่องท้องโดยใช้ปริมาณน้ำยาล้างท้อง 4, 6 และ 8 ลิตรต่อวันพบว่า การกำจัดของเสียโมเลกุลเล็กและสารน้ำทางช่องท้องเพิ่มขึ้นตามการเพิ่มปริมาณน้ำยาล้างท้อง แต่ไม่พบความแตกต่างของ อัตราการกรองของไต ปริมาตรปัสสาวะ ดุลสารน้ำและเกลือแร่ เมื่อวิเคราะห์ค่าความเพียงพอในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็กพบว่าผู้ป่วย 9 คนสามารถเริ่มล้างไตด้วยการใช้น้ำยาล้างท้อง 4 ลิตรต่อวัน และผู้ป่วย 5 รายใช้น้ำยาล้างท้อง 6 ลิตรต่อวันก็เพียงพอ ในขณะที่การใช้น้ำยาล้างท้อง 8 ลิตรต่อวันไม่มีความจำเป็นในระยะเริ่มต้น

สรุป: การเริ่มล้างไตทางช่องท้องโดยใช้ปริมาณน้ำยาล้างท้อง 4-6 ลิตรต่อวันเพียงพอต่อการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็กสำหรับผู้ป่วยที่เหลืออัตราการกรองของไต $2.6-7.6$ มล./นาที/1.73 ตร.ม.

คำสำคัญ: การล้างไตทางช่องท้อง การทำงานของไตที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการล้างไตทางช่องท้อง ความพอเพียงในการล้างไตทางช่องท้อง

Introduction

Adequate peritoneal dialysis (PD) includes sufficient solute clearance, fluid balance, preservation of residual kidney function (RRF) and improved patient survival¹⁻². From two large randomized controlled trials conducted among patients with CAPD, the recommended small solute target was not less than 1.7 of total weekly Kt/Vurea³⁻⁵.

The randomized ADEMEX study⁶ found no difference in outcomes between patients receiving a higher versus a standard dose of CAPD (Kt/Vurea 2.2 and 1.8, respectively). A similar trial from Hong Kong⁷ also failed to discover any benefit concerning survival for greater small-molecule peritoneal clearance (Kt/V urea <1.7) among patients with CAPD. Moreover, the disadvantage of larger PD dosage

included a strong independent predictor of a loss of RRF, hyperglycemia,⁸ increased risk of contamination and peritonitis,⁹ interfering with patient lifestyle and leading to patient noncompliance due to exhaustion.

Currently, incident CAPD patients are usually prescribed a typical daily 2L x 4 exchanges of dialysate volume. However, the daily dialysate volume to achieve the small solute clearance target at the initiation of CAPD remains unknown. Furthermore, individual factors such as comorbidity, body size, residual renal function and peritoneal transport characteristics affect the small solute clearance and determine the dialysis dosage requirement.^{8,10,11} This study was designed to identify the minimal daily dialysate volume required to achieve adequate small solute clearance at CAPD initiation.

Objectives

The primary objective of the study was to identify the lowest total dialysate volume needed to achieve the adequate small solute clearance target at CAPD initiation. The secondary aim included factors that impacted small solute clearances, effect of CAPD dose on residual renal function, volume status and metabolic disturbances.

Material and Methods

Study Design

A single-center, prospective, observational study was conducted between November 2016 and March 2017. The study was approved by the Ethics Committee of Siriraj Hospital, Mahidol University. Written informed consent was obtained from all patients before enrollment.

Participants

All incidence CAPD patients who had initiated CAPD between November 2016 and March 2017 were included in the study. The exclusion criteria comprised patients refusing to provide informed consent, having a history of peritonitis, catheter malfunction, significant heart failure, hemodynamic instability and previous hemodialysis. Peritonitis was diagnosed in accordance with the International Society for Peritoneal Dialysis guidelines¹².

CAPD Regimens

All patients were dialyzed over a 2-day period of consecutive CAPD regimens consisting of 4, 6 and 8 L of total daily dialysate volume. The filled volume was 2 L per exchange of 1.36% glucose-based PD fluid. The small solute clearance of each CAPD regimen was evaluated by the 24-hour peritoneal dialysate effluent and urine output. Finally, patients were prescribed with the lowest total dialysate volume regimen that could achieve the total weekly Kt/V urea of at least 1.7 and were followed-up at 1 month periods for small solute clearance evaluation.

Data collection

Demographic characteristics of patients including age, sex, cause of ESRD, urine volume and comorbid condition were collected at the time of enrollment. The 24-hour urine GFR was determined within 2 weeks before initiating PD therapy. Clinical data including blood pressure, body weight, urine volume, ultrafiltration (UF) volume and laboratory parameters including serum, urine and peritoneal urea, creatinine (Cr), glucose, sodium (Na), potassium (K), phosphate (PO_4) and total protein were collected at the end of each regimen and 30 days after the CAPD therapy. Adequacy of solute removal was determined by total weekly Kt/V and normalized creatinine clearance (nCCr) using standard methods. The peritoneal membrane transport characteristics were evaluated using a

modified peritoneal equilibration test at 4 weeks after initiating CAPD. Concomitant medications, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), loop diuretics, aminoglycosides, contrast, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, were recorded based on medical records.

Adverse Events

Adverse events included emerging PD complications such as peritonitis, congestive heart failure, abdominal discomfort, hernia, leakage, hospitalization, mortality and permanent switching to HD therapy, which were ascertained based on medical records and self-report by participants or their family members.

Statistical Analyses

Results were expressed as mean $\pm$ standard deviation for continuous normally distributed variables, median and range for skewed variables, and frequency and percentage for categorical variables. Differences in patient demographic features, GFR, urine volume, clinical and laboratory parameters between groups were evaluated by independent t test for parametric data and Mann-Whitney test for nonparametric data. Comparisons of parameter between 4, 6, 8 L regimens were made using repeated ANOVA. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows software, version 18.0 (SPSS Inc). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Study Participants

From November 2016 to March 2017, a total of 22 patients initiated CAPD therapy in the Siriraj PD Center. Of these patients, 8 were excluded due to *E. coli* peritonitis ($n=1$), catheter malfunction ($n=1$), significant heart failure ($n=1$) and receiving temporary hemodialysis ($n=5$). Fourteen patients were recruited in the present study. Patient baseline characteristics, urine volume, residual renal function, cause of ESRD, and comorbid conditions were shown in Table 1. The mean age of the participants was 65 years and body surface area was 1.62 m^2 . At the time of enrollment, all patients had a mean residual urine volume of 1489.86 mL/day with a mean furosemide dose of 547.14 mg/day . The initial mean GFR calculated from the mean value of 24-hour urine CCr and urea clearance (Curea) GFR was $5.10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and the eGFR, calculated from the CKD-EPI formula, was $5.52 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Small solute clearance

A significantly increased total small solute clearance was observed from dialysis doses of 4, 6 and 8 L including total weekly Kt/Vurea (2.03 vs. 2.39 vs. 2.98, respectively $P < 0.001$) and total nCCr (72.48 vs. 81.24 vs. $93.72 \text{ L/wk/1.73 m}^2$,

respectively, $P=0.001$) resulting from the increasing peritoneal Kt/Vurea (0.95 vs. 1.42 vs. 1.93, respectively, $P<0.001$) and peritoneal nCCr (27.28 vs. 35.97 vs. 46.97 L/

wk/1.73 m², respectively, $P<0.001$). No significant change was found concerning renal clearances after increasing the dialysate doses, as listed in Table 2.

Table 1 Baseline characteristics of all participants (N=14)

Baseline characteristics	Value (N=14)
Age (years)	65 ± 9.66 (50–83)
Male sex, N (%)	6 (42.90)
Body surface area (m ²)	1.62 ± 0.17 (1.38–2.00)
Body weight (Kg)	58.72 ± 10.68 (43.90–79)
Systolic blood pressure (mmHg)	138.64 ± 15.40 (104–158)
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.79 ± 11.83 (56–98)
Volume of distribution of urea (L)	29.82 ± 4.48 (21.30–38.50)
24-hour urine GFR (mL/min/1.73m ²)	5.10 ± 1.64 (2.55–7.61)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	5.52 ± 1.99 (2.28–10.00)
Urine volume (mL/day)	1489.86 ± 571.32 (500–2613)
Cause of ESRD, N (%)	
• Diabetic nephropathy	8 (57.1)
• Hypertension	1 (7.1)
• Other	2 (14.3)
• Unknown	3 (21.4)
Comorbid disease, N (%)	
• Diabetic mellitus	8 (57.1)
• Hypertension	11 (78.6)
• Cardiovascular disease	3 (21.4)
ACE inhibitors/ARBs, N (%)	4 (28.6)
Dose of furosemide (mg)	547.14 ± 233.61 (160–1000)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end stage renal disease; ACE, angiotensin converting enzyme; ARB, angiotensin II receptor blocker.

Table 2 Small solute clearance compared between each regimen

Small solute clearance	Total dialysate volume per day			P
	4 L	6 L	8 L	
Total weekly Kt/Vurea	2.03 ± 0.55	2.39 ± 0.33	2.98 ± 0.66	< 0.001
Peritoneal weekly Kt/V _{urea}	0.95 ± 0.22	1.42 ± 0.30	1.93 ± 0.33	< 0.001
Kidney weekly Kt/V _{urea}	1.08 ± 0.49	0.97 ± 0.38	1.05 ± 0.62	0.460
Total nCCr (L/wk/1.73 m ²)	72.48 ± 27.23	81.24 ± 18.96	93.72 ± 29.39	0.001
Peritoneal nCCr (L/wk/1.73 m ²)	27.28 ± 5.78	35.97 ± 8.20	46.97 ± 9.46	< 0.001
Kidney nGFR (L/wk/1.73 m ²)	40.15 (26.83 – 60.89)	44.05 (30.41 – 61.92)	46.92 (23.14 – 66.60)	0.410

nCCr, normalized creatinine clearance. nGFR normalized glomerular filtration rate

Fluid balance

A significant increase was observed regarding ultrafiltration (UF) with larger dialysis dose (−398 vs. −99 vs. 402 mL/d for 4, 6 and 8 L, respectively, $P<0.001$). On the contrary, no significant difference was found regarding urine volume, total fluid removed (sum of daily urine volume and ultrafiltration), blood pressure and body weight. These reasonably indicated that larger initial urine volume could be compensated for negative ultrafiltration.

Metabolic disturbance

Larger total dialysate volume caused significantly increased glucose absorption (42.24 vs. 55.04 vs. 64.45 gm/d for 4, 6 and 8 L, respectively, $P<0.001$), and tended to increase blood sugar levels (156.09 vs. 154.00 vs. 167.36 mg/dL, respectively, $P=0.695$). Regarding 4 vs. 6 vs. 8 L of total dialysate volume regimens, significantly increased dialysate sodium (−16.23 vs. −0.91 vs. 45.16 mmol/D, $P<0.001$), potassium (12.03 vs. 17.45 vs. 22.36 mmol/D, $P<0.001$) and phosphorus (124.84 vs. 164.30 vs. 183.86 mg/D, respectively, $P<0.001$) were found. No difference was found regarding their blood levels but a trend to decrease serum potassium and phosphorus levels was observed (Table 4).

CAPD prescription after the small solute clearance evaluations

According to the small solute clearance target, 14 patients initiated CAPD with the lowest total dialysate volume.

Of these patients, nine achieved the adequate small solute clearance target (total weekly Kt/V ≥ 1.7) with 4L, five patients required 6 L and none needed 8L of daily dialysate volume at initiation (Figure 1). Baseline characteristics of patients in the two and three daily exchanges groups were compared to predict who needed 4 or 6L regimens (Table 5). No significant difference was found concerning age, body size, cause of ESRD, comorbid conditions or diuretic dose. However, the 4L group tended to have a smaller body size and higher residual GFR (5.07 vs. 3.78 mL/min/1.73m², respectively, $P=0.191$) and urine volume (1648.11 vs. 1489.78, respectively, $P=0.317$) than the 6L group.

Adverse events

During the study period, peritonitis occurred in two patients undergoing 4 L regimen. Of these, one developed acute cholecystitis on day 20 and the other presented acute diarrhea on day 28 after initiating CAPD. Other PD related complications were not found in this study.

Small solute clearances and fluid balance at 30-day follow-up

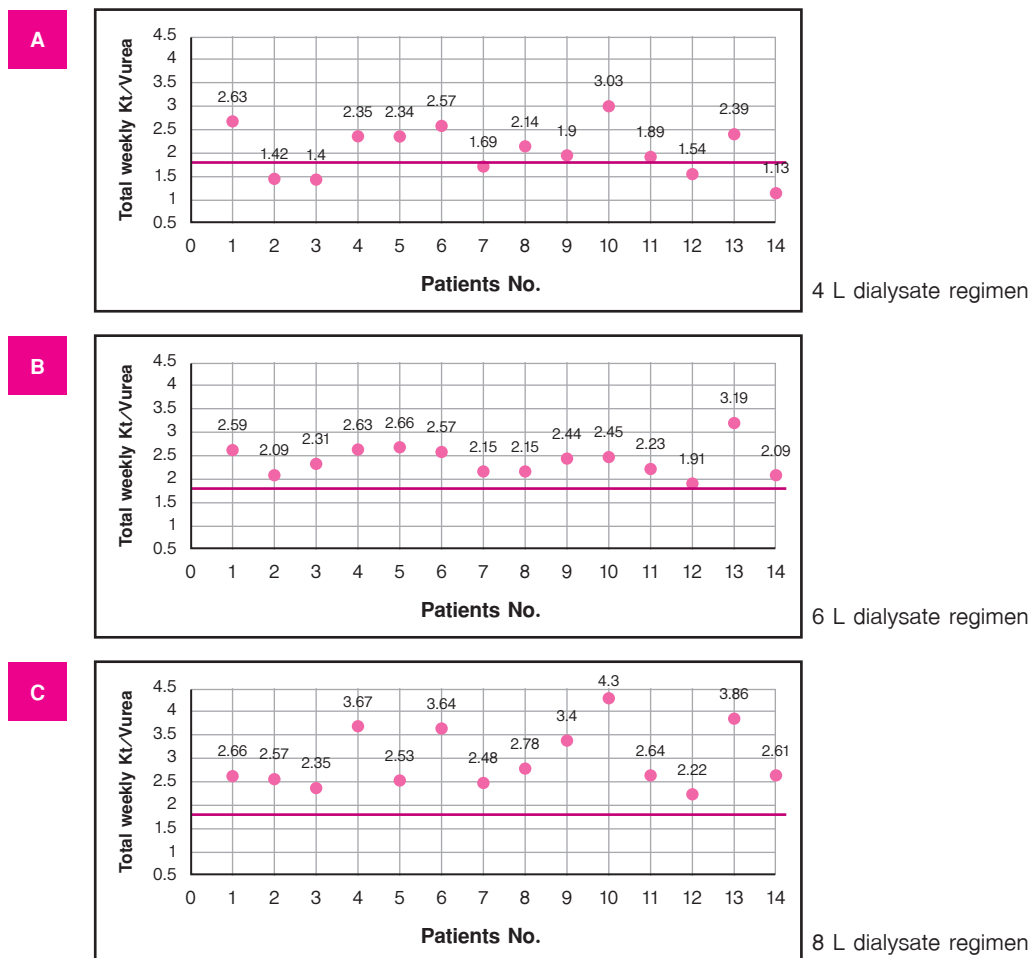
In all, 12 patients completed the study at 30 days after CAPD therapy. No significant difference was noted regarding surrogates of fluid balance, small solute clearances or residual renal function between the 4L and 6 L regimens during this period, as shown in Table 6 and 7.

Table 3 Surrogate factors of volume status and fluid balance compared between each regimen

Surrogate factors	Total dialysate volume per day			P
	4 L	6 L	8 L	
Systolic BP (mmHg)	139.79 ± 11.08	137.07 ± 8.35	137.86 ± 11.07	0.054
Diastolic BP (mmHg)	77.85 ± 11.19	77.79 ± 11.03	76.86 ± 10.88	0.599
Body weight (Kg)	58.56 ± 10.55	58.41 ± 10.54	58.14 ± 10.51	0.060
Ultrafiltration (mL/d)	−398.00 (−826.50 – 228.00)	−99.00 (−664.50 – 251.00)	402.50 (−154.25 – 932.75)	0.002
Urine volume (mL/d)	1587.00 (1056.50 – 2092.50)	1369.00 (973.25 – 1820.00)	1467.50 (487.50 – 2032.50)	0.119
Total fluid removed (mL/d)	1217.00 (879.25 – 2101.00)	1114.00 (800.00 – 1820.50)	1548.50 (1159.75 – 2265.00)	0.807

Table 4 Metabolic parameters compared between each total dialysate volume regimen

Metabolic parameter	Total dialysate volume per day			P
	4 L	6 L	8 L	
Glucose absorption (gm/day)	42.24 ± 1.47	55.04 ± 2.56	64.44 ± 3.65	< 0.001
Blood sugar (mg/dL)	156.09 ± 73.09	154.00 ± 71.88	167.36 ± 47.80	0.695
Sodium removal (mmol/day)	- 16.23 (-99.36 - 31.60)	- 0.91 (-56.01 - 29.66)	45.16 (8.82 - 116.14)	< 0.001
Serum sodium (mmol/L)	137.77 ± 4.44	138.18 ± 3.89	137.72 ± 3.43	0.753
Potassium removal (mmol/day)	12.03 ± 2.03	17.45 ± 2.54	22.36 ± 2.30	< 0.001
Potassium (mmol/L)	3.26 ± 0.44	3.25 ± 0.47	3.10 ± 0.49	0.429
Phosphorus removal (mg/day)	124.84 ± 34.03	164.30 ± 37.83	183.86 ± 41.49	< 0.001
Serum phosphorus (mg/dL)	3.92 ± 0.96	3.63 ± 0.79	3.40 ± 0.74	0.162
Total protein (g/dL)	6.78 ± 0.66	6.77 ± 0.60	6.74 ± 0.70	0.949

**Figure 1** Small solute clearance – total weekly Kt/V of 4 L(A), 6 L(B) and 8 L(C) of dialysate regimen.

To identify the minimal dialysate volume for adequate small solute clearance in CAPD initiation, 9 patients achieved target adequacy (total weekly Kt/V ≥ 1.7 ; solid line) from initiated with 4 L regimen, and the other 5 patients achieved target adequacy from initiated with 6 L regimen.

Table 5 Baseline characteristics compared between patients who achieved target adequacy with 2 and 3 exchanges of dialysate per day

Baseline characteristics	2 Exchanges (N=9)	3 Exchanges (N=5)	P value
Age (years)	63.33 ± 8.47	68.00 ± 11.94	0.408
Male sex, N (%)	4 (44.4)	2 (40.0)	1.000
Body surface area (m ²)	1.57 ± 0.18	1.64 ± 0.17	0.486
Body weight (Kg)	55.58 ± 11.55	59.92 ± 10.54	0.488
Systolic BP (mmHg)	141.00 ± 16.35	134.40 ± 14.19	0.464
Diastolic BP (mmHg)	77.89 ± 10.23	77.60 ± 15.66	0.967
Volume of distribution of urea (L)	29.311 ± 3.97	30.74 ± 5.67	0.589
24-hour urine GFR (mL/min/1.73 m ²)	5.63 ± 1.64	3.86 ± 0.82	0.172
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	5.75 ± 2.43	5.10 ± 0.83	0.739
Urine volume (mL/day)	1648.11 ± 591.96	1489.78 ± 449.69	0.317
Cause of ESRD, N (%)			
• Diabetic nephropathy	5 (55.6)	3 (60.0)	1.000
• Hypertension	1 (11.1)	0 (0)	1.000
• Other	2 (22.2)	0 (0)	1.000
• Unknown	2 (22.2)	1 (20.0)	1.000
Comorbid disease, N (%)			
• Diabetic mellitus	5 (55.6)	2 (60.0)	1.000
• Hypertension	6 (66.7)	5 (100)	0.258
• Cardiovascular disease	2 (22.2)	4 (20.0)	1.000
ACE inhibitors/ARBs, N (%)	2 (22.2)	2 (40)	0.580
Dose of Furosemide (mg)	500 ± 208.33	500 ± 300.20	0.756

Table 6 PD profile in patients who achieved adequacy with 4 liters dialysate regimen (N=7) compared between beginning and 30 days after treatment

Parameters	At initiation (N=7)	30 days (N=7)	P value
Ultrafiltration (mL/d)	-180 (-450 - 270)	-11 (-1114 - 287)	0.753
Urine volume (mL/d)	1932 (1216 - 2290)	2165 (1137 - 2625)	0.463
Fluid removed (mL/d)	1574 (917 - 2314)	1404 (1199 - 2685)	0.753
Total weekly Kt/V _{urea}	2.33 ± 0.41	2.14 ± 0.47	0.401
Peritoneal weekly Kt/V _{urea}	0.96 ± 0.17	0.788 ± 0.13	0.098
Kidney weekly Kt/V _{urea}	1.37 ± 0.43	1.34 ± 0.52	0.898
Total nCCr (L/wk/1.73m ²)	86.50 ± 30.69	90.72 ± 22.61	0.915
Peritoneal nCCr (L/wk/1.73m ²)	26.27 ± 5.36	25.02 ± 3.37	0.516
Kidney nCCr (L/wk/1.73m ²)	59.14 (33.37 - 75.70)	62.77 (46.65 - 92.56)	0.463
Modified PET	-	0.77 ± 0.16	-

nCCr, normalized creatinine clearance; PET, peritoneal equilibration test

Table 7 PD profile in patients who achieved adequacy with 6 liters dialysate regimen (N=5) compared between beginning and 30 days after treatment

Parameters	Initiation (N=5)	30 days (N=5)	P value
Ultrafiltration (mL/d)	-170.00 (-1319.00 – 40.00)	-26.00 (-285.50 – 535.00)	0.068
Urine volume (mL/d)	1510.00 (507.00–2495.00)	1830.00 (852.00 – 1900.00)	0.465
Fluid removed (mL/d)	602.00 (245.50 – 1847.00)	1745.00 (731.00 – 2330.00)	0.068
Total weekly Kt/V _{urea}	2.20 ± 0.42	2.24 ± 0.40	0.935
Peritoneal weekly Kt/V _{urea}	1.30 ± 0.33	1.36 ± 0.25	0.072
Kidney weekly Kt/V _{urea}	0.90 ± 0.46	0.88 ± 0.39	0.103
Total nCCr (L/wk/1.73m ²)	77.76 ± 17.71	79.91 ± 11.09	0.913
Peritoneal nCCr (L/wk/1.73m ²)	35.22 ± 13.09	36.64 ± 11.41	0.486
Kidney nCCr (L/wk/1.73m ²)	40.74 (24.52 – 61.46)	39.85 (27.98 – 56.71)	0.068
Modified PET	–	0.68 ± 0.15	–

DISCUSSION

This study identified the minimal dialysate volume for incident CAPD patients receiving glucose based PD fluid. We found that using 4 to 6 L of dialysate volume at CAPD initiation could achieve the adequate small solute clearance target among patients with CAPD having a body surface area of $1.62 \pm 0.17 \text{ m}^2$ and residual urine GFR of $5.10 \pm 1.64 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ while no patients needed 8L of daily dialysate volume. We found that the total daily dialysate volume and number of exchanges were strongly associated with the peritoneal small solute clearances and ultrafiltration volume. From our study, no effect was observed concerning the different dialysis doses concerning urine volume, daily fluid removal or residual renal function during the 30-day follow-up period. Conversely, a cohort study by Singhal et al. showed that larger PD fluid volume daily constituted a strong independent predictor of the rate of GFR decline and concluded that dialysis dose could be a contributor to GFR loss⁸. However, the larger PD fluid volume was not clearly defined in that study and it contained many patients using automated PD which might have compromised the systemic hemodynamic causing renal hypo-perfusion and declined RRF^{13,14}.

Adverse events related to the peritonitis were reported in two patients undergoing the 4 L regimen. The number of PD exchanges proved an important determinant of peritonitis rates because fewer connections and disconnections will

reduce the risk for contamination⁹. However, in our study, peritonitis was related to the bacterial translocation associated with acute cholecystitis and acute diarrhea. Although our study showed that long dwell time could reduce the ultrafiltration volume, we found no adverse events of volume overload or congestive heart failure among our patients. This may have been a compensation of the residual renal function. Therefore, patients using this minimal dialysate volume regimen should be monitored regarding small solute clearance, volume status and residual renal function. The limitations of our study included the small sample size, short term follow-up and lack of middle molecule clearance data which may have affected patient outcomes. Consequently, it might the results may have been too underpowered to distinguish differences in baseline body size, urine volume and residual kidney function, as well as patient survival and long term complication of patients undergoing different CAPD regimens. This study also used the total Kt/V_{urea} of 1.7 in determining the adequacy target which may not have represented the most appropriate target regarding the studied period.

In conclusion, initiating CAPD with 4 and 6 L of total daily dialysate volume among patients with GFR of residual urine 2.6 to 7.6 mL/min/1.73 m² could achieve adequate small solute clearances and fluid balance in the early period of CAPD therapy.

Reference

1. Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S91–7.
2. Chatoth DK, Golper TA, Gokal R. Morbidity and mortality in redefining adequacy of peritoneal dialysis: a step beyond the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:617–32.
3. Peritoneal Dialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for peritoneal adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48 Suppl 1:S98–129.
4. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H, et al. Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:520–2.
5. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 9:ix24–ix7.
6. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis : ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–20.
7. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int* 2003;64:649–56.
8. Singhal MK, Bhaskaran S, Vidgen E, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG. Rate of decline of residual renal function in patients on continuous peritoneal dialysis and factors affecting it. *Perit Dial Int* 2000;20:429–38.
9. Bieber SD, Burkart J, Golper TA, Teitelbaum I, Mehrotra R. Comparative outcomes between continuous ambulatory and automated peritoneal dialysis: a narrative review. *Am J Kidney Dis* 2014;63:1027–37.
10. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:556–64.
11. Holley JL, Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. The influence of demographic factors and modality on loss of residual renal function in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001;21:302–5.
12. Piraino B, Baillie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int* 2005;25:107–31.
13. Michels WM, Verduijn M, Grootendorst DC, le Cessie S, Boeschoten EW, Dekker FW, et al. Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:537–42.
14. Kim CH, Oh HJ, Lee MJ, Kwon YE, Kim YL, Nam KH, et al. Effect of peritoneal dialysis modality on the 1-year rate of decline of residual renal function. *Yonsei Med J* 2014;55:141–8.

Minimal Dialysate Volume for Adequate Small Solute Clearance at CAPD Initiation

Ratchada Haemin, Thatsaphan Srithongkul, Nipa Aiyasanon, Suchai Sritippayawan

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

Abstract

Background: The total daily dialysate volume at the initiation of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) is usually 8 L, prescribed as fill volume of 2 L, 4 cycles daily. However, the minimal dialysis dose to achieve the adequate small solute clearance at the initiation remains unknown.

Objective: The aim of the study was to identify the minimal dialysate volume for adequate small solute clearance at CAPD initiation.

Methods: A single center prospective observational study, was conducted including incident patients with CAPD aged more than 18 years. All patients were assigned to 3 CAPD regimens, prescribed with total daily dialysate volume of 4, 6 and 8 L respectively. The primary outcome was the minimum dialysate volume which could achieve the target of small solute clearance. The secondary outcomes included factors affecting adequate small solute clearance, change of residual renal function (RRF) and metabolic parameters.

Results: The study enrolled 14 incident patients with CAPD. Baseline body surface area (BSA) was $1.62 \pm 0.17 \text{ m}^2$; mean eGFR was $5.52 \pm 1.99 \text{ mL/min/1.73m}^2$ and mean residual urine volume was $1489.86 \pm 571.32 \text{ mL}$. Comparing between total dialysate volume regimens of 4, 6 and 8 L, a significant increase in total weekly Kt/Vurea (2.03 vs. 2.39 vs. 2.98; respectively, $P < 0.001$) and peritoneal Kt/Vurea (0.95 vs. 1.42 vs. 1.93; respectively, $P < 0.001$) was observed without difference in kidney Kt/Vurea (1.08 vs. 0.97 vs. 1.05; respectively, $P = 0.40$). The ultrafiltration (UF) volume significantly increased (-398.00 vs. -99.00 vs. 402.50 mL/d , respectively, $P = 0.002$). No meaningful difference in urine volume (1587.00 vs. 1369.00 vs. 1467.50 mL/d ; respectively, $P = 0.119$) and daily fluid removal (1217.00 vs. 1140.00 vs. 1548.00 mL/d ; respectively, $P = 0.807$) was observed but mean glucose absorption increased (42.24 vs. 55.04 vs. 64.45 gm/d ; respectively, $P < 0.001$). Nine patients achieved the adequate small solute clearance target with 4 L while 5 patients achieved the target with 6 L. No patients needed 8 L of daily dialysate volume at initiation.

Conclusion: Initiating CAPD therapy using 4 and 6 L of daily dialysate volume among patients with residual urine GFR of $2.6 - 7.6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ achieved adequate small solute clearance and fluid balance.

Keywords: Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD); residual kidney function (RKF), dialysate volume, adequacy

การศึกษาแบบทดลองสุ่มถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาร่วมกันระหว่างแคลเซียมคาร์บอเนต และ sevelamer carbonate เปรียบเทียบกับแคลเซียมคาร์บอเนต ในการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตในระยะยาว

ศิริมล หวังคุณธรรม, บัญชา สติระพจน์, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา, อีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ, อุบลภัฏ ศุภสินธุ์
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: การเพิ่มขึ้นของระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดสัมพันธ์กับการเกิด การสะสมของแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดและอัตราการตายในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ขนาดของยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดง ทำให้เกิดข้อจำกัดการใช้ยากลุ่มนี้ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ายา sevelamer ซึ่งเป็นยาจับฟอสเฟตที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ สามารถลดระดับฟอสเฟต แคลเซียมในเลือดและลดการสะสมของแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาร่วมกันระหว่าง แคลเซียมคาร์บอเนต และ sevelamer เทียบกับการใช้ยาแคลเซียมคาร์บอเนตเดี่ยวขนาด ในการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

วิธีวิจัย: ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และมีระดับ ฟอสเฟตในเลือดสูง กลุ่มผู้ป่วยได้รับยาแคลเซียมคาร์บอเนต 1,500 ร่วมกับ sevelamer 1,600 มิลลิกรัมต่อ วัน หรือได้รับยาแคลเซียมคาร์บอเนต 3,750 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 8 สัปดาห์ ติดตามค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟต แคลเซียม พาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือด และผลข้างเคียงจากยา

ผลวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมด 67 รายได้รับการสุ่ม (33 รายในกลุ่มแคลเซียมคาร์บอเนต ร่วมกับ sevelamer และ 34 รายในกลุ่มแคลเซียมคาร์บอเนตเดี่ยวขนาด) โดยรวมทั้งสองกลุ่มมีลักษณะ ข้อมูลพื้นฐานคล้ายกัน พบระดับฟอสเฟตในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งกลุ่ม แคลเซียมคาร์บอเนตร่วมกับ sevelamer คือ 0.98 ± 0.83 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่านัยสำคัญ < 0.001) และกลุ่มแคลเซียมคาร์บอเนตเดี่ยวขนาดคือ -1.06 ± 1.40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่านัยสำคัญ < 0.001) ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ย การเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟตในเลือดระหว่างสองกลุ่ม กลุ่มแคลเซียมคาร์บอเนตร่วมกับ sevelamer มีแนวโน้มของระดับแคลเซียม และพาราไธรอยด์ฮอร์โมนในเลือดที่น้อยกว่า ผลข้างเคียงของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

สรุป: การศึกษานี้บ่งชี้ว่าการให้ยาร่วมกันระหว่างแคลเซียมคาร์บอเนต ร่วมกับ sevelamer ในผู้ป่วย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด สูตรการรักษานี้มีความปลอดภัยและใช้ได้ดี ผู้ศึกษาเสนอแนะให้มีการศึกษา ในอนาคตเพื่อยืนยันผลลัพธ์ระยะยาว

คำสำคัญ: sevelamer, แคลเซียมคาร์บอเนต, การบำบัดทดแทนไต, ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง

Background

Evidence has well established that hyperphosphatemia and hypercalcemia play a key role in the pathogenesis of bone disease and calcification. Vascular calcification assumedly leads to increased morbidity and mortality due to cardiovascular disease among patients with chronic kidney disease.¹⁻³

Dietary phosphate restriction and dialysis are insufficient to control serum phosphorus and may develop malnutrition. In addition, oral phosphate binders can play an important role.⁴

One related study showed that treatment with phosphate binders in serum phosphorus greater than 4.5 mg/dL is was independently associated with improved survival

among patients receiving hemodialysis.⁵

Calcium-based phosphate binders have been the mainstay of therapy for many years because they produce good efficacy at low cost. Currently, much evidence has suggested limiting the positive calcium balance to avoid hypercalcemia and calcification. The kidney disease improving global outcomes (KDIGO) suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders in the presence of recurrent or persistent hypercalcemia, arterial calcification, adynamic bone disease or persistently low serum PTH levels.⁶ Furthermore, the KDIGO suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/L (2.5 and 3.0 mEq/L).⁶ The total dose of elemental calcium provided by the calcium-based phosphate binders should not exceed 1,500 mg/day.⁷

Sevelamer, which is a non-absorbed phosphate binding polymer,⁸ has been reported to be effective in managing hyperphosphatemia and reducing calcium load among patients receiving dialysis in European countries and the US.^{9,10} One related study has shown that sevelamer attenuated coronary and aortic calcification compared with calcium-based binders among patients receiving hemodialysis.¹¹ Furthermore, meta-analysis showed that using sevelamer lowered all-cause mortality compared with calcium-based phosphate binders among patients with CKD stages 3 to 5 with or without dialysis.¹²

Two clinical issues in treating with sevelamer are a relatively high pill burden and greater expense which limits its availability in many countries.¹³ The average dose of sevelamer to control serum phosphorous is quite high at about 6.5 ± 2.9 g/day¹¹ and causes poor compliance from pill burden and gastrointestinal side effects including constipation, nausea and vomiting.¹⁴

We postulated that sevelamer might be better used combined with calcium carbonate binders, thereby optimizing serum phosphorus control, decreasing calcium load and limiting cost. Related studies have compared combined calcium carbonate (CaCO_3) and sevelamer to sevelamer alone in reducing serum phosphorus levels showing inconsistent results.¹⁴⁻¹⁶ However, in our study, we prospectively evaluated the clinical efficacy and safety of the combined therapy between CaCO_3 and sevelamer carbonate compared with full-dose CaCO_3 among patients receiving long term dialysis.

Objectives

The study's primary objective was to determine the efficacy of CaCO_3 plus sevelamer compared with full dose CaCO_3 to control serum phosphorus levels among patients

receiving dialysis. The secondary objective was to compare levels of intact- parathyroid hormone (iPTH) and serum calcium between the two groups.

Materials and Methods

Subjects

A total of 67 patients receiving dialysis at Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand were included in our study. Eligible patients met the following inclusion criteria: (i) patients with end stage renal disease receiving long term dialysis with hyperphosphatemia (serum phosphorus >4.5 mg/dL), (ii) normal serum calcium (8.5 to 10.5 mg/dL), (iii) serum iPTH >150 pg/mL, (iv) stable dose of vitamin D at least 12 weeks before randomization, (v) older than 18 years old and (iv) receiving elemental CaCO_3 less than 1,500 mg/day. All patients in the study met the usual minimum standard for dialysis adequacy. Patients receiving hemodialysis had a single-pool Kt/V of >1.2 and weekly Kt/V >1.7 for peritoneal dialysis. Exclusion criteria comprised severe medical illness, active malignancy and malnutrition (serum albumin less than 3.5 g/dL) within 12 weeks before randomization. Informed consent was obtained from all patients before participating in the trial and the study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Institute Review Board of the Royal Thai Army Medical Department.

Study protocol

We conducted a prospective randomized controlled study to compare the effect of combined CaCO_3 and sevelamer therapy versus full dose CaCO_3 concerning the effect of mineral metabolism among patients receiving long term dialysis. From sample size calculation with α of 0.05 and β of 0.20, we needed 40 patients in each group. Using block randomization, patients were assigned to one of two double-blinded treatment groups. A computer-generated randomization procedure in blocks of four was used. Eligible patients were randomly assigned to one of two groups. One group received decreased elemental CaCO_3 at 600 mg daily with added sevelamer 1,600 mg daily and the other group received increased elemental CaCO_3 at 1,500 mg daily.

A therapeutic dose of phosphate binders was maintained during the eight-week study period. Patients' vitamin D was not altered throughout the study. All eligible patients were instructed regarding food intake by a nutritionist. Compliance with phosphate binders was assessed by checking pharmacy dispensing records.

Biochemical measurements

All subjects underwent laboratory blood tests at

baseline and eight weeks after randomization to analyze serum concentrations of phosphorus, calcium, iPTH, alkaline phosphatase (ALP) and albumin.

Safety Monitoring

Adverse events that were or were not considered related to the study drugs were monitored.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were used to summarize demographics and baseline characteristics. Data were presented as mean $\pm$ SD and mean change. Paired *t* tests were performed to compare the results to baseline at each time point within groups. Differences between groups were established by independent *t*-test and Chi square test. A *P*-value less than 0.05 was considered to be significant. Statistical analyses were carried out with STATA/SE, Version13.

Results

Patients

Of the 67 patients recruited according to entry criteria in the study, 33 patients were assigned to the combined CaCO_3 and sevelamer group, and 34 to the full dose CaCO_3 group. One patient was lost to follow-up in the combination group and four patients in the full dose CaCO_3 group. One patient in the full dose CaCO_3 group had to discontinue the study drug because of hospitalization due to non-ST elevation myocardial infarction and one patient in the combination group had lost the study drug. The baseline characteristics of the two treatment groups before administering the study drugs did not differ in terms of gender, age, dialysis vintage (year), previous CaCO_3 dose, dialysate calcium, comorbid diseases, blood pressure, biochemical parameters and current medications as shown in Table 1.

Table 1 Baseline characteristics of patients

Parameter	CaCO_3 plus sevelamer (N=33)	CaCO_3 (N=34)	<i>P</i> -value
Sex Male	19(57.6%)	23(67.7%)	0.40
Female	14(42.4%)	11(32.3%)	
Age (years)	51.82 $\pm$ 17.18	51.97 $\pm$ 12.32	0.97
RRT			0.22
Peritoneal dialysis	4(12.1%)	8(23.5%)	
Hemodialysis	29(87.9%)	26(76.5%)	
History of parathyroidectomy	3(9.1%)	3(8.8%)	1.00
Dialysis vintage (years)	4.01 $\pm$ 4.56	5.32 $\pm$ 5.66	0.30
Dialysate calcium (mEq/L)			0.98
2.5	32(97.0%)	33(97.1%)	
3.5	1(3.0%)	1(2.9%)	
Previous CaCO_3 dose (mg/day)	2034.85 $\pm$ 716.38	2303.24 $\pm$ 638.98	0.11
SBP (mmHg)	136.48 $\pm$ 20.08	138.21 $\pm$ 18.75	0.72
DBP (mmHg)	76.06 $\pm$ 12.52	77.53 $\pm$ 10.53	0.61
Body weight (kg)	60.80 $\pm$ 11.06	64.24 $\pm$ 13.27	0.26
Serum phosphorus (mg/dL)	5.68 $\pm$ 0.96	5.83 $\pm$ 0.96	0.52
Serum calcium (mg/dL)	9.36 $\pm$ 0.66	9.29 $\pm$ 0.53	0.65
Serum iPTH (pg/mL)	410.88 $\pm$ 226.98	420.77 $\pm$ 228.08	0.75
Serum albumin (g/dL)	4.23 $\pm$ 0.45	4.08 $\pm$ 0.42	0.17
Serum alkaline phosphatase (IU/L)	93.33 $\pm$ 48.65	84.24 $\pm$ 29.85	0.36

Table 1 Baseline characteristics of patients (Continue)

Parameter	CaCO ₃ plus sevelamer (N=33)	CaCO ₃ (N=34)	P-value
Comorbid diseases			
Diabetes mellitus	10(30.3%)	7(20.6%)	0.36
Hypertension	30(90.9%)	26(76.5%)	0.11
Cerebrovascular accident	4(12.1%)	2(5.9)	0.43
Dyslipidemia	24(72.7%)	29(85.3%)	0.21
Cardiovascular disease	3(9.1%)	6(17.7%)	0.48
Medication			
ACEI	3(9.1%)	4(11.8%)	1.00
ARB	14(42.4%)	6(17.7%)	0.03
BB	16(48.5%)	13(38.2%)	0.40
CCB	22(66.7%)	26(76.5%)	0.43
Alpha blocker	11(33.3%)	11(32.3%)	1.00
Constipation	3(9.1%)	5(14.7%)	0.71
Abdominal distension	0(0%)	2(5.9%)	0.49
Nausea	0(0%)	0(0%)	NA
Vomiting	0(0%)	0(0%)	NA

Data are n or mean±SD

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blockers; CCB, calcium channel blockers; DBP, diastolic blood pressure; RRT, renal replacement therapy; SBP, systolic blood pressure; iPTH intact parathyroid hormone

Changes in the parameters during the 8-week study period

Serum phosphorus

At the end of the 8-week study, mean serum phosphorus levels improved significantly over the course of the study in both groups. The mean reduction was -0.83 ± 0.98 mg/dL (from 5.71 ± 1.01 mg/dL to 4.87 ± 1.32 mg/dL, $p < 0.001$) in the combination group and -1.06 ± 1.40 mg/dL (from 5.74 ± 0.90 mg/dL to 4.69 ± 1.19 mg/dL, $p < 0.001$) in the full dose CaCO₃ group. No significant difference was observed between the two groups (Table 2, Figure 1).

Serum calcium

Although the mean change of serum calcium concentration between the two groups was not statistically significant, it tended to decrease in the combination group and increase in the full dose CaCO₃ group. The mean reduction was 0.03 ± 0.49 mg/dL and the mean increment was 0.14 ± 0.59 mg/dL (Table 2, Figure 2). Hypercalcemia (serum calcium >10.5 mEq/L) did not differ between the two groups, which involved only one patient in each group. The trend for the serum calcium to increase more than 0.3 mg/dL from baseline value was more frequent in the full dose

CaCO₃ group [6/33(18.2%) vs. 13/34 (38.2%), $p=0.04$].

Serum iPTH and alkaline phosphatase

Serum iPTH also decreased in both groups but without any significance. The average reduction was -37.07 pg/mL (from 410.88 ± 226.98 pg/mL to 373.81 ± 251.82 pg/mL, $p=0.087$) and -29.41 pg/mL (from 420.77 ± 228.08 pg/mL to 391.36 ± 282.44 pg/mL, $p=0.265$) in the combination and full-dose CaCO₃ groups, respectively (Table 2, Figure 3). The serum alkaline phosphatase concentration did not significantly increase in both groups (Table 2).

Adverse events

During the study period, one patient in the full-dose CaCO₃ group received a diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction and hypercalcemia. The gastrointestinal side effects were uncommon and no significant difference was observed between the two groups (Table 3). Only mild constipation was reported but no case of severe adverse events or death.

Discussion

Hyperphosphatemia and positive calcium balance are strong risk factor causing death from cardiovascular

events.^{1–3} Therefore, controlling hyperphosphatemia levels and preventing an excessive positive calcium balance are important therapeutic strategies.

In our study, the clinical efficacy in combining phosphate-binding therapy using sevelamer carbonate and a small dose of CaCO_3 was evaluated among patients receiving long term dialysis. The results of this study demonstrated that the combination of elemental CaCO_3 600 mg/day plus sevelamer 1,600 mg/day was as effective as elemental CaCO_3 1,500 mg/day to control serum phosphorus levels in patients receiving long term dialysis. Their ability to

reduce serum phosphorus was about 0.8–1 mg/dL. Similarly, one study in Japan, Iwasaki Y, et al.¹⁴ showed that sevelamer 3,000 mg/day plus CaCO_3 2,450 mg/day significantly reduced serum phosphorus 0.8 to 0.9 mg/dL after an eight-week study period. Our study showed the combined dose of CaCO_3 and sevelamer was less than that of the Japanese population but resulted in the same efficacy. The possible reasons were lower baseline serum phosphorus than that of the previous study¹⁴ and may be more dietary fiber intake in the Thai population. However, whether this is true requires further investigation.

Table 2 Changes in the parameters during the 8-week study

Parameter	CaCO_3 plus sevelamer (N=33)	CaCO_3 (N=34)	<i>p</i> -value
Serum phosphorus (mg/dL)			
Baseline	5.68±0.96	5.83±0.96	0.47
Mean difference from baseline	−0.83±0.98	−1.06±1.40	
Serum calcium (md/dL)			
Baseline	9.36±0.66	9.29±0.53	0.23
Mean difference from baseline	−0.03±0.49	0.14±0.59	
Serum iPTH (pg/mL)			
Baseline	410.88±226.98	420.77±228.08	0.83
Mean difference from baseline	−37.07±91.99	−29.41±134.16	
Serum albumin (g/dL)			
Baseline	4.23±0.45	4.08±0.42	0.47
Mean difference from baseline	0.04±0.42	−0.03±0.31	
Serum alkaline phosphatase (IU/L)			
Baseline	93.33±48.65	84.24±29.85	0.58
Mean difference from baseline	4.11±21.90	0.93±21.39	
SBP (mmHg)			
Baseline	136.48±20.08	138.21±18.75	0.88
Mean difference from baseline	−3.72±18.45	−3.03±16.99	
DBP (mmHg)			
Baseline	76.1±12.5	77.5±10.5	0.96
Mean difference from baseline	−2.59±12.72	−2.76±12.93	

Data mean±SD at baseline and mean change±SD at 8 weeks.

DBP, diastolic blood pressure; iPTH, intact parathyroid hormone; SBP, systolic blood pressure

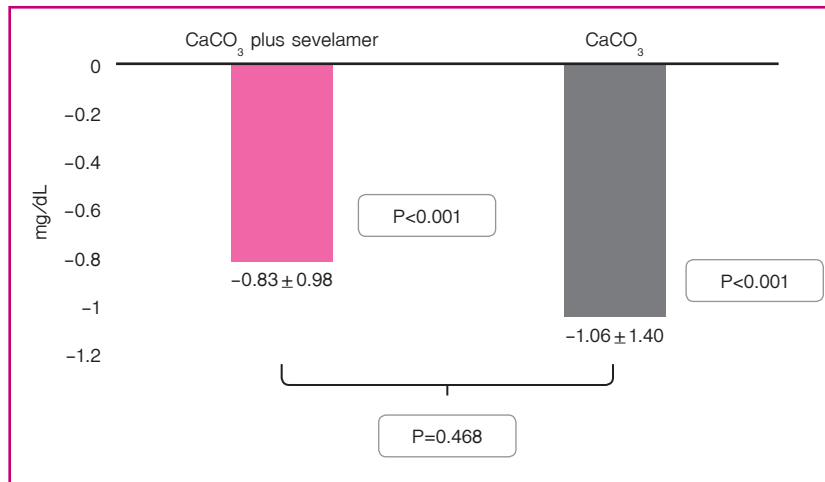


Figure 1 Mean changes in serum phosphorous after treatment – No intergroup differences reached statistical significance. CaCO₃ plus sevelamer; pink bar, full-dose CaCO₃; grey bar

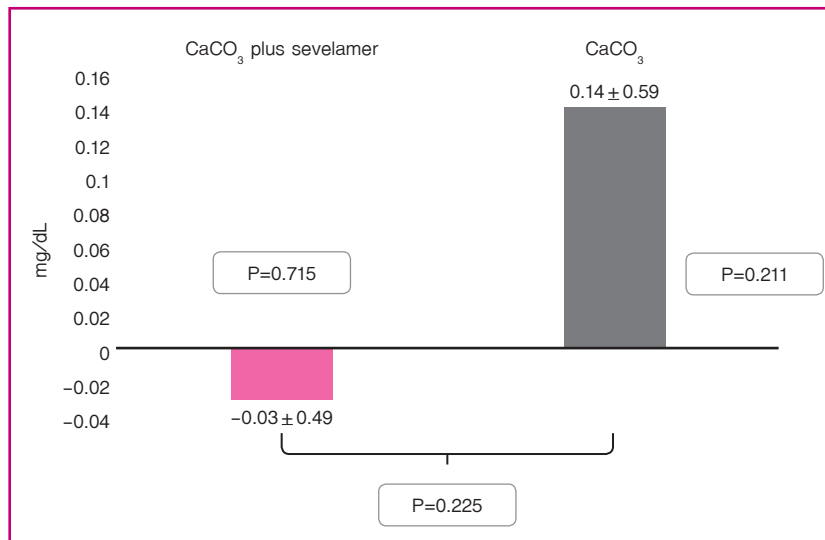


Figure 2 Mean changes in serum calcium after treatment – No intergroup differences reached statistical significance. CaCO₃ plus sevelamer; pink bar, full-dose CaCO₃; grey bar.

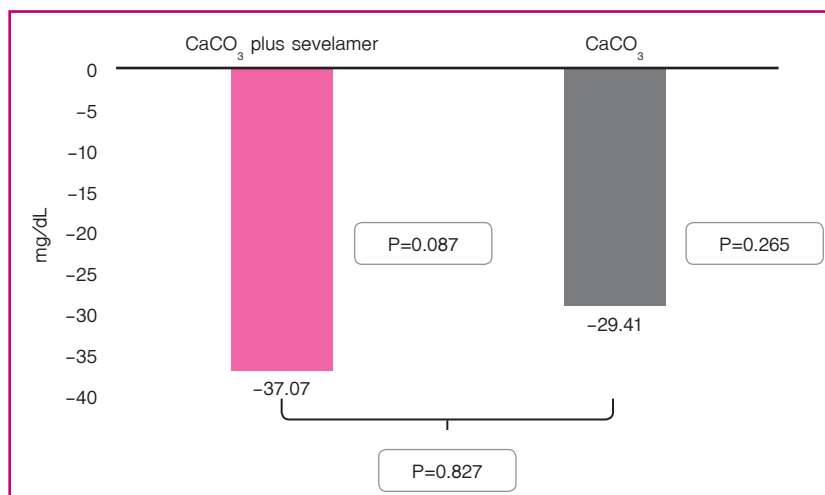


Figure 3 Mean changes in serum iPTH after treatment – No intergroup differences reached statistical significance. CaCO₃ plus sevelamer; pink bar, full-dose CaCO₃; grey bar.

Table 3 Adverse events

Adverse events	CaCO ₃ plus sevelamer (N=33)	CaCO ₃ (N=34)	<i>p</i> -value
Non-ST elevation myocardial infarction with hypercalcemia	0	1(2.9%)	0.49
Constipation	2(6.1%)	3(8.8%)	0.67
Abdominal distension	0	0	
Nausea	0	0	
Vomiting	0	0	
Other	0	0	

The serum calcium level slightly decreased in the combination group but not reaching statistical significance. In contrast to other studies,^{14–16} serum calcium significantly decreased in combination therapy. This could be explained by many reasons such as they had high baseline serum calcium levels, the initial dose of CaCO₃ was quite high (nearly 4 gm/day of CaCO₃), and the dose of CaCO₃ from the dose was decreased about 50% from baseline level after randomization. Unlike our study, all of the baseline serum calcium concentrations were within normal range. The initial dose of CaCO₃ was only about 2 gm/day, and only 20% of the dose of CaCO₃ was decreased from baseline level after randomization. However, the calcium load using the combination therapy was significantly less than full dose CaCO₃.

In this study, a tendency was observed to decrease the serum iPTH in both groups. Although without statistical significance, a longer follow-up time may be needed. Similar to related studies,^{11–17} iPTH fell to normal ranges after providing standard dose sevelamer treatment despite persistently lower serum calcium level.

The combination therapy appeared to be superior because it avoided the high incidence of gastrointestinal side effects associated with sevelamer carbonate. Moreover, recent evidence has suggested that high dose calcium therapy with subsequent high calcium load might be harmful in patients with end stage renal disease.^{11–18} Chertow et al. reported that sevelamer HCl inhibited the progression of coronary artery and aortic calcification by improving the calcium excess,¹¹ so the combination therapy might also reduce cardiovascular events associated with vascular calcification. Furthermore, another advantage was from a financial viewpoint because sevelamer carbonate costs 10 times that of CaCO₃.

One patient in the full dose CaCO₃ group received a diagnosis of non-ST elevation myocardial infarction. This event was not judged by the investigators to be related to

the treatment because this patient had underlying ischemic heart disease, and multiple atherosclerotic risk factors for plaque rupture. The gastrointestinal side effects were less pronounced than those reported in related studies^{11–14} and might be explained by the sevelamer dose of only 1,600 mg/day and more dietary fiber in Thai foods.

To our knowledge, this is the first randomized controlled study to determine the efficacy and safety of the combination of CaCO₃ and sevelamer compared with full dose CaCO₃. However, our study had several limitations. The study involved a short term follow-up (only 8 weeks on the study drug) and so requires a long term investigation to determine more surrogate endpoints such as vascular calcification, bone morphological change and reduced need for parathyroidectomy. In addition, the study population reached only 80% of the sample size calculation and no information was provided regarding the phosphate binders equivalent dose in Thai populations to establish equal efficacy between the two groups.

Conclusion

The combination of CaCO₃ plus sevelamer was an effective treatment to control serum phosphorus among patients receiving long term dialysis. The serum calcium level tended to increase while the calcium load showed a greater decrease in the combination group. No severe adverse events were found and all of the enrolled patients exhibited good tolerability to the study drugs.

Acknowledgments

The authors wish to acknowledge the contributions of the following individuals to this study: staff in the Division of Nephrology and Biomedical Clinical Research Center in Phramongkutklao Hospital. This study was supported by the Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and the College of Medicine.

References:

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–18.
2. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351–7.
3. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179–87.
4. Sherman RA. Hyperphosphatemia in dialysis patients: Beyond nonadherence to diet and binders. *Am J Kidney Dis* 2016;67:182–6.
5. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388–96.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD–MBD WG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1–130.
7. 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.
8. Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, Burke SK. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:517–23.
9. Almirall J, Lopez T, Vallve M, Ruiz A, Llibre J, Betriu A. Safety and efficacy of sevelamer in the treatment of uncontrolled hyperphosphataemia of haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c17–22.
10. Cizman B. Hyperphosphataemia and treatment with sevelamer in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 5:v47–9.
11. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–52.
12. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:232–44.
13. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: a systematic review of recent data. *J Nephrol* 2016;29:329–40.
14. Iwasaki Y, Takami H, Tani M, Yamaguchi Y, Goto H, Goto Y, et al. Efficacy of combined sevelamer and calcium carbonate therapy for hyperphosphatemia in Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005;9:347–51.
15. Ogata H, Koiwa F, Shishido K, Kinugasa E. Combination therapy with sevelamer hydrochloride and calcium carbonate in Japanese patients with long-term hemodialysis: alternative approach for optimal mineral management. *Ther Apher Dial* 2005;9:11–5.
16. Sturtevant JM, Hawley CM, Reiger K, Johnson DW, Campbell SB, Burke JR, et al. Efficacy and side-effect profile of sevelamer hydrochloride used in combination with conventional phosphate binders. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:406–13.
17. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303–10.
18. McIntyre CW, Patel V, Taylor GS, Fluck RJ. A prospective study of combination therapy for hyperphosphataemia with calcium-containing phosphate binders and sevelamer in hypercalcaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1643–8.

Efficacy and Safety of CaCO_3 plus Sevelamer vs. CaCO_3 to Control Serum Phosphorus in Long Term Dialysis Patients: A Randomized Controlled Study

Sirimon Hwangkhunnatham, Bancha Satirapoj, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata,
Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh

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

Abstract

Background: Elevated serum phosphorus and calcium levels are associated with vascular calcification and mortality among patients receiving dialysis. The dose of calcium-based phosphate binders has been linked with increased arterial calcification, necessitating that limitations be placed on the use of these agents. Recently, sevelamer as a noncalcium-based phosphate binder attenuates serum phosphorus, calcium and vascular calcification in this population.

Objective: The study aimed to compare the efficacy and safety of combined CaCO_3 and sevelamer vs. full dose CaCO_3 to control serum phosphorus among patients receiving dialysis.

Methods: We conducted a randomized controlled study among patients receiving dialysis with high serum phosphorus. The patients were randomized to CaCO_3 1,500 plus sevelamer 1,600 mg/day or CaCO_3 3,750 mg/day for 8 weeks. The mean changes of serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone (iPTH) and side effects were monitored.

Results: A total of 67 subjects were randomized (33 to CaCO_3 plus sevelamer and 34 to CaCO_3). Overall the treatment groups were well balanced with respect to baseline demographics. Significant reductions in serum phosphorus in both groups of CaCO_3 plus sevelamer and CaCO_3 group were -0.83 ± 0.98 mg/dL ($p < 0.001$) and $-1.061.40 \pm$ mg/dL ($p < 0.001$), respectively. No significant difference was found in mean changes of serum phosphorus between groups. The CaCO_3 plus sevelamer group tended to have lower serum calcium and serum iPTH levels. No difference was observed among patients of CaCO_3 plus sevelamer and CaCO_3 in term of adverse events.

Conclusion: This study indicated that administration of combined CaCO_3 and sevelamer among patients receiving dialysis was effective to control serum phosphorus. This regimen is safe and well-tolerated. We suggest that further research is needed to confirm long term outcomes.

Keywords: Sevelamer, calcium carbonate, dialysis, hyperphosphatemia

Inter view



ข้อคิดดีๆ ถึง อายุรแพทย์...

อาจารย์ นายแพทย์ ทิรกร บรรณจักร์

สัมภาษณ์โดย นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

อาจารย์นายแพทย์ติรกร บรรณจักร์ เป็นอาจารย์แพทย์ท่านหนึ่งที่บุกเบิกการดูแลผู้ป่วยโรคไตในแถบภาคเหนือ ปัจจุบันท่านดำรงตำแหน่ง เป็นหัวหน้าหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ขออนุญาตเริ่มการสัมภาษณ์ในด้าน ประวัติการศึกษาของอาจารย์ก่อนครับ

แรกเริ่มภูมิลำเนาผมอยู่ที่เชียงใหม่ตั้งแต่เกิดอยู่แล้ว โดยเกิดที่ อำเภอสันป่าตองแล้วย้ายไป อำเภอเมือง จังหวัดลำพูน ผมจบการศึกษาชั้นมัธยมจากโรงเรียนมงฟอร์ตวิทยาลัย หลังจากนั้น ปี พ.ศ. 2520 สอบด้วยระบบโควตาเข้าคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ซึ่งจะรับนักศึกษาประมาณ 30% จากภาคเหนือ ตอนนั้นที่เลือกเข้าแพทย์เพราะเลือกตามเพื่อนและตามคะแนนเนื่องจากเรียนเก่งมาตั้งแต่เด็ก ตอนนั้นยังไม่รู้ว่าภาระงานของแพทย์จะมากน้อยเพียงใดหลังจบปี 6 ก็ตั้งใจว่าอยากเป็นอายุรแพทย์ ในช่วง intern ได้เลือกไปฝึกงานที่โรงพยาบาลที่มีผู้ป่วยอายุรกรรมให้ดูแลมากที่สุดไม่ใช่โรงเรียนแพทย์ จึงได้ไปอยู่ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี 1 ปี ซึ่งก็เกินไปตามคาดหวัง หลังจากนั้นก็กลับมาเรียนอายุรศาสตร์ที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่โดยเป็นโควตาแพทย์ใช้ทุน

ทำไมอาจารย์ถึงเป็นอายุรแพทย์โรคไตครับ

ประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยโรคไตนั้นเริ่มตั้งแต่ตอนเป็น intern ที่อุบลฯ ได้เห็นได้ทำ peritoneal dialysis ใน ICU รวมถึงได้ใส่สายทางหน้าท้องเอง ซึ่งเห็นผลให้ผู้ป่วยที่ uremia หรือน้ำท่วมปอดโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันรอดตายได้นอกเหนือไปจากการใช้ยาทำให้ผมก็เริ่มรู้สึกชอบทำ ในตอนนั้น cardiac catheterization ยังไม่แพร่หลาย วิชาโรคไตก็จะเป็นวิชาที่มีเหตุการณ์แตกต่างจากสาขาอื่น แต่จริงๆ ก็ยังไม่ได้อยากเรียนวิชาโรคไต ในช่วงเรียนอายุรศาสตร์จริงๆ ผมสนใจในโรกระบบหัวใจมากกว่าเนื่องจากเข้าใจง่าย มีระบบกลไก กลศาสตร์ ฟิสิกส์ ไฟฟ้า และมียาหลากหลายให้ปรับใช้ในการรักษาผู้ป่วย

ความสนใจในวิชาโรคไตจริงๆ เริ่มจากตัวบุคคล คือ อ.ดุสิต ล้ำเลิศกุล ที่รู้จักสนิทสนมกันดีเนื่องจากผมเป็นนักฟุตบอล คณะแพทยศาสตร์ และอาจารย์ดุสิตก็เป็นนักฟุตบอลเก่าและดูแลทีมนักฟุตบอลอยู่ ผมได้ช่วยอาจารย์ทำหัตถการตอนไปอยู่เวรโรงพยาบาลเอกชน จึงรู้สึกประทับใจตัว อ.ดุสิตเนื่องจากเป็นคนขยัน สนใจดูแลผู้ป่วย ฉลาดรอบรู้ อาจารย์ต้นแบบอีกท่านหนึ่งก็คือ อ.วิเศษ ลิติดิษฐ์ ที่เป็นอาจารย์พิเศษมาช่วยสอนที่มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยอาจารย์จะสอนโดยหลักการด้าน pathophysiology ทำให้รู้สึกสนุกแม้โรคไตจะเป็นวิชาที่ดูซับซ้อน และยังสนใจในเรื่อง tropical renal disease ที่อาจารย์ศึกษาเป็นด้านหลักด้วย และเมื่อสนิทสนมกับอาจารย์มากขึ้น อาจารย์ก็สอนหลักในการใช้ชีวิตด้วยซึ่งยังคงนำมาใช้จนถึงปัจจุบัน นอกจากนั้นทางญาติผมก็มีหลายคนที่เป็นนิ้วและไตวายต้องได้รับการฟอกเลือดล้างไต ตอนนั้นจึงคิดว่าจะเรียนต่อด้านโรคไตเพื่อช่วยเหลือคนในครอบครัวไปด้วยได้





อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าตอนเริ่มเป็นอาจารย์แพทย์และการศึกษาต่อในต่างประเทศครับ

หลังจบอายุรศาสตร์ก็ตัดสินใจว่าอยากอยู่โรงเรียนแพทย์ต่อ ประกอบกับเคยช่วยงานอาจารย์ดุสิต ล้ำเลิศกุล ดูแลการฟอกเลือดล้างไต อาจารย์ดุสิตชวนมาอยู่ช่วยงานด้านโรคไต แต่ในตอนแรกเนื่องจากตำแหน่งในภาควิชาอายุรศาสตร์มีจำกัดจึงต้องไปฝากบรรจุที่ภาควิชาสรีรวิทยา ซึ่งก็ได้รับมอบหมายให้สอนเรื่อง renal physiology เป็นหลัก เป็นโอกาสให้ได้ทบทวนอย่างละเอียด โดยต้องทบทวนจนรู้จริงเพื่อจะนำไปสอนนักศึกษาแพทย์ได้

อยู่มาวันหนึ่งหลังอยู่เวรโรงพยาบาลเอกชนกับ อ.ดุสิต อาจารย์ก็ชวนบอกว่าจะส่งไปเมืองนอก โดยอาจารย์พาผมขึ้นรถไฟที่ไปรษณีย์เพื่อโทรศัพท์ทางไกลไปประเทศสหรัฐอเมริกา อ.ดุสิตได้โทรคุยกับ Professor Robert W. Schrier ที่ University of Colorado Health Science Center, DEVER ซึ่ง อ.ดุสิตเคยไปศึกษาต่อมาก่อน ผมนั่งฟังอยู่ข้างๆ พอฟุดเสร็จ อ.ดุสิตก็บอกว่า Professor Robert W. Schrier ให้ไปอยู่ด้วยได้ ที่สหรัฐอเมริกาผมได้อยู่กับทีมทำวิจัยเรื่อง acute renal failure โดยเป็นการวิจัยใน animal model โดยแยกเอาเซลล์ proximal tubule ของหนูโดยใช้ Percoll solution ใน model ของการเกิด hypoxia ของ renal tubular cell แล้วดูว่า calcium เข้าไปในเซลล์หรือไม่ และใช้ยาไป block channel เช่น verapamil ดูว่าจะสามารถป้องกัน proximal tubule จาก hypoxia ได้หรือไม่ ผมทำวิจัยอยู่ที่อเมริกา 2 ปี

ตอนไปต่างประเทศนี้ทำให้ผมเห็นความสำคัญของภาษาอังกฤษสำหรับการพัฒนาตนในสายวิชาการ โดยตอนก่อนจะไปผมไม่ค่อยได้เตรียมตัวเท่าไร ต้องสอบภาษาอังกฤษ TOEFL อยู่หลายรอบกว่าจะได้ พอไปถึงช่วงแรกผมก็มีปัญหาอยู่เพราะไม่สามารถ express ความรู้ที่มีออกไปได้ จนต้องไปซื้อโทรศัพท์มาเพื่อไว้ดูโฆษณา หนังสือเพื่อให้อ่านภาษาพูดที่ใช้ในชีวิตประจำวัน เป็นอย่างไรซึ่งแตกต่างจากภาษาที่อยู่ในหนังสือพิมพ์ รวมถึงพัฒนาภาษาที่ใช้สำหรับเขียนเพื่อใช้เขียนบทความวิชาการต่างๆ



หลังกลับมาจากต่างประเทศ อาจารย์สนใจงานด้านไหนเป็นพิเศษครับ

หลังกลับมาจากต่างประเทศผมก็สนใจเรื่อง acute renal failure และ tropical renal disease เช่น malaria โดยสมัยก่อนยังทำ total blood exchange ใน malaria อยู่เลย ผมชอบการทำหัตถการโดยเฉพาะการใส่ catheter ที่ใช้ในการทำ hemodialysis โดยเริ่มตั้งแต่สมัย subclavian approach หรือแม้แต่การแทง artery เพื่อทำ CAVH สำหรับการทำการหัตถการผมคิดว่า landmark ในการทำต้องแม่นยำ ต้องศึกษาเพิ่มเติมทั้งจากหนังสือและดูจากผู้เชี่ยวชาญ ยิ่งทำมากจะยิ่งชำนาญมาก

สำหรับงานวิจัย ช่วงแรกหลังกลับมา ได้ทำวิจัยในสุนัขในห้องปฏิบัติการของแผนกสรีรวิทยาโดยศึกษาเรื่อง mannitol induced renal failure ได้ไปนำเสนอที่เกาหลี แต่หลังจากนั้นผมก็ไม่ค่อยชอบการทำวิจัยเท่าไร เพราะถ้าทำในสัตว์ทดลองก็ต้องฆ่าสัตว์ ผมจึงทำงานการสอน และการบริการดูแลผู้ป่วยเป็นหลัก ช่วงแรกที่กลับมาผมก็ยังช่วยทางสรีรวิทยาสอน renal physiology จนทางสรีรวิทยามีอาจารย์กลับมาทำงานจำเพาะจึงเลิกสอนไป จึงได้ทำงานในภาควิชาอายุรศาสตร์เต็มตัว



หลักการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดี ต้องทำอย่างไร

หลักคงไม่ต่างจากการเป็นแพทย์ที่ดีทั่วไปนัก การจะเป็นแพทย์ที่ดีต้องเริ่มจากปรารถนาอยากเป็นก่อนซึ่งมุมมองของแต่ละคนอาจไม่เหมือนกันเพราะผ่านประสบการณ์มาต่างกัน มีอาจารย์ต้นแบบที่ต่างกัน แต่ต้องตั้งใจเป็นคนที่ดีก่อน แพทย์ควรจะต้องมีการเรียนรู้อย่างต่อเนื่อง เริ่มจากเรียนจากผู้ป่วยที่เราตรวจรักษาอยู่ทุกวัน ซึ่งจะทำให้เรารู้ถึงความหลากหลายของผู้ป่วยทั้งในแง่ compliance พื้นฐานความรู้เดิม ที่จะนำมาปรับใช้ให้ดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้นในอนาคต

นอกจากนั้นคือศึกษาจากอาจารย์ต้นแบบ สำหรับผมต้นแบบท่านแรกคือ อ.วิศิษฐ์ ที่มาสอนที่สถาบันดังที่กล่าวมา สำหรับอ.ดุสิต ผมคิดว่าเหมือนเป็นพี่น้องกันมากกว่าเพราะสนิทสนมกันพอได้ออกไปประชุมนอกสถาบันอาจารย์ท่านหนึ่งที่ผมประทับใจคือ อ.สุมาลี นิรมานนิตย์ ซึ่งหลายคนอาจจะบอกว่าดู แต่ถ้าได้รู้จักอาจารย์จริงๆ จะทราบได้เลยว่าเป็นกัลยาณมิตรที่ดีมากโดยเฉพาะในสายธรรม อาจารย์จะส่งหนังสือพุทธศาสนามาให้ซึ่งนำมาช่วยในการดำเนินชีวิต และการทำงานต่อมา

คำสอนของสมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม หรือ พระราชบิดา ที่ว่า “ขอให้ถือประโยชน์ส่วนตนเป็นที่สอง ประโยชน์ของเพื่อนมนุษย์เป็นกิจที่หนึ่ง” หรือคำกล่าวของอาจารย์เสมพรังพวงแก้ว ที่บอกว่า “ตลอดเวลาที่มีชีวิตต้องช่วยผู้อื่นทุกโอกาส” เป็นคำที่มีประโยชน์มาก ผมว่าพอทำงานเป็นแพทย์สักระยะจะทราบว่ามีเส้นบางๆ กั้นอยู่ระหว่างประโยชน์ส่วนตนกับของเพื่อนมนุษย์ ถ้าเรายึดมั่นในหลักการก็จะทำให้วิชาชีพแพทย์ของประเทศไทยดำรงอยู่ได้ เป็นที่เคารพนับถือพึงพาของผู้ป่วยและสังคมได้ ซึ่งสำหรับตัวผมเองถ้าพบปรัชญาชีวิตดีๆ ผมจะเขียนติดไว้ข้างโต๊ะทำงานเสมอ ผมเชื่อว่าถ้าได้เห็นและอ่านซ้ำบ่อยๆ จะทำให้ลงไปในจิตใต้สำนึกได้



อยากให้อาจารย์ช่วยเล่าชีวิตครอบครัวของอาจารย์ให้ฟังครับ

ผมแต่งงานกับพยาบาลอายุรกรรมที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ซึ่งปัจจุบันภรรยาก็ยังทำงานอยู่ โดยแต่งงานตอนเป็นแพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3 โชคดีที่อยู่ในสายงานเดียวกัน ทำให้ภรรยาจะทราบและเข้าใจในลักษณะงานของเราเป็นอย่างดี ทั้งในแง่ภาระงานมากและต้องอยู่เวร จะมีความลำบากบ้างตอนไปเรียนต่างประเทศเพราะผมมีลูกก่อนไปเรียนต่างประเทศ ผมถือว่าการมีลูกเป็นสิ่งสวยงาม เป็นความมหัศจรรย์อย่างหนึ่ง ครอบครัวกลายเป็นกำลังใจสำคัญในการทำงานและพัฒนาตนเองให้มีชื่อเสียง แม้ผมจะงานยุ่งผมก็พยายามแบ่งเวลาให้ลูกๆ เสมอ ผมมีบุตร 3 คน

ลูกคนที่ 1 เป็นผู้หญิง จบปริญญาโทสาขาคณิตศาสตร์ University of Portsmouth ปัจจุบันทำงานด้าน Digital Marketing โรงแรมในเครือ Marriott International

ลูกคนที่ 2 เป็นผู้หญิง จบสังคมศาสตร์และมานุษยวิทยา ปัจจุบัน เป็น แอร์โฮสเตส

ลูกคนที่ 3 เป็นผู้ชาย กำลังเรียน ปริญญาโท ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สาขา Medical physics

ทุกคนเป็น ลูกช้าง มช. เหมือน



อยากขอคำแนะนำอาจารย์ในเรื่องการแบ่งเวลาครับ

เริ่มจากเราต้องรู้จักตัวเองก่อนว่าชอบอะไร ตัวผมเองเป็นสายนักกีฬาเลยชอบแข่งขัน ชอบพิสูจน์ความสามารถทางกายภาพของตัวเอง ถ้าจะเล่นอะไรก็ต้องเล่นเป็นงานเก่ง ต้องศึกษาจนรู้จริง แต่ก่อนผมเป็นนักกีฬารั้วและฟุตบอล ปัจจุบันผมก็ยังแบ่งเวลาไปออกกำลังกายโดยเล่นกอล์ฟ และวิ่งเพื่อสุขภาพ นอกจากนั้นผมก็เป็นนักดนตรีด้วย ผมเป็นคนที่ชอบทำหน้าที่ entertain คนมีความสุขที่ได้ทำ ซึ่งสังคมกีฬา ดนตรีที่ผมเข้าไปก็สามารถนำมาซึ่ง connection ต่างๆ ต่อมาในภายหลังได้ทั้งหมด สำหรับครอบครัวผมว่าผมแบ่งเวลากับครอบครัวได้ไม่มากนักนะ แต่โชคดีที่ครอบครัวเข้าใจกับผมว่าผมชอบทำงานและเล่นกีฬา เป็นคนมีความหลากหลาย เลยทำให้ไม่มีปัญหาในครอบครัว และลูกผมแต่ละคนก็มีความหลากหลายไปด้วย ไม่ได้มุ่งแต่เรื่องเรียนหรือกิจกรรมเพียงอย่างเดียว “แม้ว่าการแบ่งเวลาให้ครอบครัว จะไม่ชัดเจน แต่ทุกครั้งที่ใช้เวลาอยู่ร่วมกันเราถือหลักการ เน้นคุณภาพของการอยู่ร่วมกัน และ เรื่องราวของทุกคน มีความสำคัญ พู่อัน ครับ

ข้อคิดดีๆ ที่อาจารย์แพทย์โรคไตรุ่นใหม่

ถ้าเราต้องมองย้อนไปตั้งแต่ตอนเลือกเป็นแพทย์ อายุรแพทย์และอายุรแพทย์โรคไต ผมเชื่อว่าทุกคนมีความเก่งอยู่แล้ว วิชาโรคไตเป็นวิชาที่ยากอยู่แล้วจนนักศึกษาแพทย์ส่วนใหญ่กลัว แต่ผมคิดว่าทุกคนควรต้องมีการพัฒนาตนเอง ซึ่งการพัฒนานั้นขึ้นกับเราไปทำงานที่ไหน ต้องทำงานสอน บริการ หรือวิจัย แต่ไม่ว่าจะเป็นอะไรก็อยากให้มันเป็นแบบมืออาชีพ คือต้องรู้จริง ต้องศึกษาทำในสิ่งนั้นซ้ำๆ จนคล่องจึงจะสามารถผลิตผลงานได้ที่มีคุณภาพ

การพัฒนาตนเองต้องทำแบบ 360 องศา คือทำในทุกด้าน ไม่ว่าจะเป็นความรู้และทักษะในการสื่อสาร ความรู้สิ่งแวดล้อมรอบตัว การเมือง หรือเทคโนโลยีที่เปลี่ยนแปลงใหม่อยู่เสมอๆ ผมใส่ใจในความสัมพันธ์ระหว่างคนหรือ humanization มาก ซึ่งนำมาปรับใช้ในวิชาชีพโดยการรักษาก่อนผู้ป่วยควรต้องรักษาทั้งกายและใจ เรียนรู้เวลาพบสถานการณ์ต่างๆ จากผู้ป่วยซึ่งจะนำไปสู่การแก้ไขเหตุการณ์ที่จะเกิดขึ้นต่อไป

อย่างไรก็ตาม การจะพัฒนาได้ควรต้องเริ่มจากความตั้งใจ และปรารถนาที่จะพัฒนาตัวเองอย่างต่อเนื่องให้เป็นมืออาชีพที่ดีและเก่งที่สุดในสถานที่ที่เราทำงานอยู่ให้ได้ คือต้องมี continuous quality improvement ในงานที่ทำ และคุณธรรมที่ดีประจำใจครับ

CPC–Clinicopathological Conference

A 31-year-old Man with Nephrotic Syndrome and Generalized Rash

Metinee Sutthivaiyakit, MD., Nuttasith Larpparisuth, MD.

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

A 31-year-old Thai man, Hometown – Bangkok

Chief complaint:

Generalized edema for 8 days

Present illness:

He has been diagnosed HIV infection receiving antiretroviral therapy comprised of nevirapine, lamivudine and stavudine since March 2014. His serology for hepatitis B surface antigen and anti-hepatitis C antibody were negative. He did not have previous history of other sexual transmitted disease. At 6 months ago, his latest CD4 count was 474 cells/mm³, HIV viral load was < 20 copies/ml and serum creatinine (Cr) level was 1.04 mg/dl.

Two weeks ago, he developed non-pruritic generalized erythematous rash over his trunk, both of his palms and soles. He also had low grade fever and fatigue. Eight days before admission, he noticed that both eyelids were swollen while both legs gradually became more swollen. He also had foamy urine, frequent urination and nocturia. His weight increased from 64 to 71 kg within 8 days. He denied having anorexia, photosensitive rash, oral ulcer or arthralgia.

Physical Examination:

V/S: T 37°C, PR 94/min, RR 18/minute, BP 148/83 mmHg

GA: Sthenic built, not pale, no jaundice, no dyspnea, puffy eye lids, pitting edema 2+ of bilateral legs

Skin: Generalized edema, multiple discrete erythematous macules at abdominal wall, back, both forearms (Figure 1) and multiple macules with peripheral whitish scale at both palms and soles (Figure 2)

CVS: normal S1 and S2, no murmur

RS: old surgical scar at left chest wall, no adventitious sounds

LN: multiple painful lymphadenopathy at cervical, axillary and inguinal area with maximal size of 2 cm in diameter

Others: unremarkable



Fig 1 Multiple discrete erythematous macules at back and both forearms



Fig 2 Multiple discrete erythematous macules with peripheral whitish scale (collarette scale) both palms and soles

Laboratory findings

CBC: Hb 13 g/dL, WBC 6,800/mL, (N 66.3%, L 24.5%, M 7%, E 1.8%, B 0.4%), platelet 253,000/mL.

Serum creatinine 1.53 mg/dL, BUN 20 mg/dL

Plasma Na 139, K 4.4, Cl 99, HCO_3^- 24 mmol/L, LFT – normal

U/A: pH 5.0, sp.gr. 1.010, protein 4+, RBC 0–1/hpf, WBC 0–1/hpf, OVF 0–1/hpf

Urine protein creatinine ratio 4.6 g/g Cr

Cholesterol 206 mg/dl, Triglyceride 200 mg/dl

HBsAg –ve, Anti-HCV –ve

VDRL – positive 1:64, TPHA – positive > 1:80

Renal biopsy: The mesangium showed mild increase in cells and matrix in some segments. The capillary walls and interlobular arteries were unremarkable. No sclerosis, crescents or endocapillary proliferation was detected. Mild tubular atrophy and moderate interstitial mononuclear cell infiltration. (Figure 3).

EM: Small subepithelial electron dense deposits were found. There was neither subendothelial nor mesangial deposition. The visceral epithelial cells showed 100 percent foot process effacement with cytoplasmic vacuolization and microvillous transformation (Figure 4).

Pathological diagnosis: membranous nephropathy.

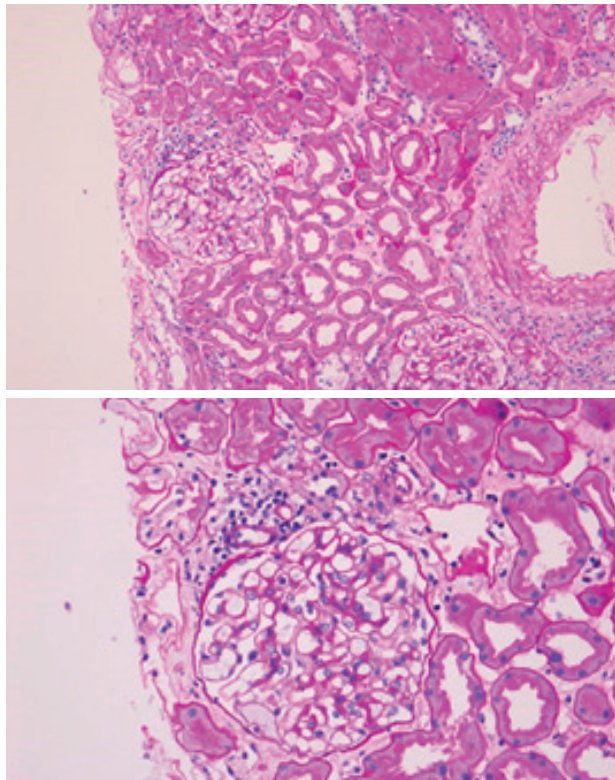


Fig 3 PAS stain of the renal tissue showed no significant abnormality in light microscopy

(Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

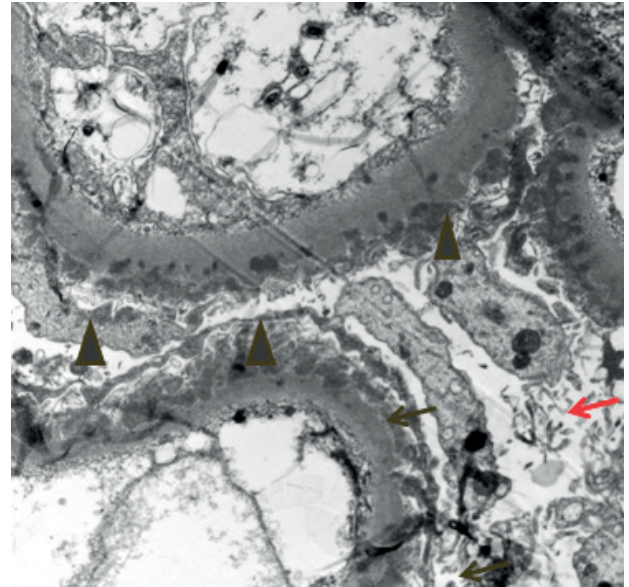


Fig 4 Electron microscopy showed occasional small subepithelial deposits (head of arrow) and the visceral epithelial cells show 100% foot process effacement (red arrow) with cytoplasmic vacuolization and microvillous transformation (Courtesy of Assoc. Prof. Boonyarit Cheunsuchon, Department of Pathology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University)

Final Diagnosis:

Secondary syphilis with secondary membranous nephropathy

Hospital course

He was treated with intramuscular injection of benzathine penicillin 2.4 million units, in addition to furosemide and salt restriction. Three hours after penicillin treatment, he developed acute fever, severe headache and exacerbation of rashes. Jarisch–herxheimer reaction was diagnosed and subsequently resolved within 24 hours after supportive treatment. He did not receive any steroid treatment. One week after antibiotic treatment, edematous symptoms improved significantly and body weight returned to his baseline. After completion of treatment of syphilis, serum albumin gradually increased from 2.2 g/dl at discharge to 4.2 g/dl at 1 month later. The urine protein creatinine ratio decreased to 0.3 g/g Cr at discharge and 0.07 g/g Cr in 5th month after discharge.

Literature review

Renal manifestation in syphilis

Syphilis is a widely known sexual transmitted disease caused by a spirochete, *Treponema pallidum*. Incidence of syphilis infection in most of developed countries is in decline until 1990s because of widespread use of antibiotics, same as in Thailand. The prevalence of syphilis in United States of America in 2014 was 6.3 cases per 100,000 populations¹

which was quite comparable to Thailand which was 4.89 per 100,000 populations.² Nowadays, this disease becomes antiquated and unfamiliar to several junior physicians. Moreover, renal involvement is an uncommon clinical feature of syphilis.

Various kinds of kidney diseases have been reported in syphilis and mostly are glomerular abnormalities. Proteinuria is the most common clinical syndrome, specifically membranous nephropathy is the most common pathological finding (Table 1).³ However chronic renal failure caused by renal gumma is another form of renal involvement. Syphilitic renal disease is usually found in secondary and tertiary phase with the prevalence of 0.3–8% and 7%,³ respectively. To establish the definite diagnosis requires history of recent infection, characteristic symptoms and signs, confirmation by positive serological test and typical course of disease which has spontaneous remission or rapid recovery following antimicrobial therapy.^{3,4}

Table 1 Pathologic finding in syphilitic renal disease (ดัดแปลงจาก Havill JP, et al.⁹)

Immune complex glomerulonephritis
• Membranous nephropathy • Mesangial proliferative glomerulonephritis • Rapidly progressive glomerulonephritis with crescents • Post infectious endocapillary proliferative glomerulonephritis
Minimal change disease with acute renal failure secondary to interstitial edema
IgA Nephropathy
Renal gumma
Amyloid renal disease
Interstitial nephritis

For membranous nephropathy, the most evident renal pathology, most patients occurred during a symptomatic phase of syphilis. There have been 24 patients with syphilitic membranous nephropathy reported during a period of 69 years. Mean age was 35.29 years while male to female ratio was 5:1. HIV infection and history of multiple sexual partners or male homosexual were found in 17% and 29% of patients, respectively. The onset of disease was usually insidious. Most cases developed nephrotic syndrome after a chancre or condyloma lata with a mean time of 4 weeks. However,

there were few reports of concurrent proteinuria at the onset of rash.^{5–7} One patient developed proteinuria before skin signs.⁸ Laboratory investigation demonstrated various degrees of proteinuria and hypoalbuminemia with mean values of 9.65 g/24hr and 2.16 g/dl, respectively. Renal function initially impaired with mean serum creatinine level of 1.9 mg/dl. Subepithelial electron dense deposit have been also demonstrated in several patients.

Skin manifestation is very helpful to establish diagnosis of syphilis which can be the cause of nephrotic syndrome. So meticulous history taking and physical examination with awareness of this cause of nephrotic syndrome will be very useful to establish the diagnosis and provide the specific management. Electron microscopy has an advantage for establishing a diagnosis of membranous nephropathy despite of normal light microscopic finding. HIV infection has a major association with Treponemal infection as shown in many reports.^{7–11} Thus, screening for syphilis infection should be tested in HIV patients with nephrotic syndrome.

Treatment of kidney complication in syphilis principally depends on stage of primary disease. Penicillin remains the first choice while other options are doxycycline, ceftriaxone and azithromycin. Most of reported cases with syphilitic kidney diseases got better after only antimicrobial treatment. If syphilis as the cause of kidney abnormality is neglected, incorrect treatment with immunosuppression may be given to the patient. Our patient responded well to benzathine penicillin treatment. The sequential association and improvement of proteinuria with antimicrobial treatment suggested syphilis as a cause of nephrotic syndrome. There is no evidence supporting role of immunosuppressive therapy in this clinical entity.

Most of patients with syphilitic membranous nephropathy had recovery in renal function after treatment of *T. pallidum* infection. The mean time to achieve remission after treatment was 33 days. However, a few cases experienced only partial remission.^{11–12} For our patient, time to remission was quite short. Proteinuria disappeared on 5th day after treatment and did not relapse after 5th month.

Conclusion

This case report emphasizes that syphilis should be considered in the differential diagnosis of nephrotic syndrome in particularly patients with multiple sexual partners, presence of other sexual transmitted disease and HIV infection. Renal involvement of syphilis is a treatable cause with favorable prognosis. Early recognition and prompt treatment with appropriate antibiotic is mandatory.

Reference

1. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014 [database on the Internet].
2. Bureau of AIDS, TB, STIS, Department of Disease Control, MOPH, Thailand [database on the Internet].
3. Hunte W, al-Ghraoui F, Cohen RJ. Secondary Syphilis and the Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993;3(7):1351–5.
4. Soehardy Z, Hayati SN, Rozita M, et al. Subclinical Acquired Syphilis Masquerading as Membranous Glomerulonephritis. *Med J Malaysia*. 2006;61(4):484–6.
5. Kusner DJ, Ellner JJ. Syphilis – a Reversible Cause of Nephrotic Syndrome in Hiv Infection. *N Engl J Med* 1991;324(5):341–2.
6. Mora MT, Gallego Dominguez MS, Castellano Cervino MI, et al. Membranous Glomerulonephritis in a Patient with Syphilis. *Nefrologia* 2011;31(3):372–3.
7. Bani-Hani S, Patel V, Larsen CP, et al. Renal Disease in Aids: It Is Not Always Hiv. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(3):263–7.
8. Bhorade MS, Carag HB, Lee HJ, et al. Nephropathy of Secondary Syphilis. A Clinical and Pathological Spectrum. *JAMA* 1971;216(7):1159–66.
9. Havill JP, Kuperman MB, Bernardo LL, et al. The Case Mid R: An Age–Old Enemy Should Not Be Forgotten. *Kidney Int* 2011;79(8):924–5.
10. Chen YM, Marcos LA, Liapis H, et al. An Unusual Cause of Membranous Glomerulonephritis in a Patient with Hiv. *Int Urol Nephrol* 2012;44(3):983–6.
11. Koganemaru H, Hitomi S, Kai H, et al. A Case of Secondary Syphilis Demonstrating Nephrotic Syndrome and a Solitary Intrahepatic Mass in a Human Immunodeficiency Virus–1–Infected Patient. *J Infect Chemother* 2015;21(1):62–4.
12. Gooskens J, Coenraad MJ, Groeneveld JH, et al. Clinical Challenges and Images in Gi. Syphilitic Sigmoiditis Complicated by Membranous Nephropathy. *Gastroenterology* 2008;135(2):363,716.

Case Report

A 57-year-old woman with rheumatic heart disease presented with acute lower abdominal pain

นพ. โสฬส จาตุรพิศานกุล, นพ. วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์
สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดลราช

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 57 ปี อาชีพ แม่บ้าน ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพฯ

อาการสำคัญ ปวดท้อง 6 ชั่วโมงก่อนมา รพ.

ประวัติปัจจุบัน

6 ชั่วโมงก่อน ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องที่บริเวณซ้ายล่าง เป็นขณะเข้าห้องน้ำ อาการปวดเกิดขึ้นทันทีทันใด ปวดแน่นๆ ไม่มีช่วงที่หายปวด ไม่ร้าวไปไหน ไม่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหารหรือทำทาง pain score 7–8/10 ไม่มีไข้ มีคลื่นไส้ไม่อาเจียน ไม่มีถ่ายเหลว ไม่มีปัสสาวะแสบขัดหรือเป็นเลือด ไม่เคยมีอาการลักษณะนี้มาก่อน

โรคประจำตัว

Rheumatic heart disease (moderated mitral stenosis with moderated aortic stenosis, left ventricular ejection fraction 68%) ทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ

ยาปัจจุบัน furosemide 20 mg/day, digoxin 0.0625 mg/day, penicillin V 800,000 mg/day

ประวัติส่วนตัว

ปฏิเสธประวัติยาเสพติด สุรา บุหรี่ ยาชุด ยาสมุนไพร ลูก 2 คน คนล่าสุดอายุ 18 ปี คลอดปกติ ประจำเดือนหมด ตั้งแต่อายุ 46 ปี

ไม่มีประวัติภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์หรือตกเลือดหลังคลอดบุตร

Physical Examination

Vital sign: T 36.8°C, BP 141/95 mmHg, PR 90/min, RR 16/min
GA: A Thai middle-aged woman, cooperative, anxious
Skin: no rash or petechiae, no palpable purpura, no livedo reticularis, no tattoo or needle marks, no splinter hemorrhage
HEENT: not pale conjunctiva, anicteric sclera, no thyroid gland enlargement, no cervical lymph node enlargement

RS: normal chest contour, equal breath sounds, no adventitious sound

CVS: full peripheral pulse all extremities, totally irregular pulse, no thrill, no heaving, variable S₁S₂, diastolic rumbling murmur at apex grade III with systolic ejection murmur at left upper parasternal area grade III

Abdomen: globular shape, no surgical scar, normoactive bowel sounds, mild tender at left lower abdomen, no guarding, liver and spleen cannot palpable

Extremities: no pitting edema

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Hb 13 g/dl MCV 84 fl, RDW 12.7% WBC 9,300 (PMN 71 Lymph 22%) platelet 149,000 /ul

BUN 22, Cr 0.98 mg/dL (baseline Cr 0.8 mg/dL),

Na 133, K 4.2, Cl 103, HCO₃ 24 mmol/L

TB 1.47 mg/dL, DB 0.31 mg/dL, AST 135 U/L, ALT 90 U/L,

ALP 57 U/L, Alb 3.1 g/dL, Glob 4.3 g/dL, LDH 1138 (normal range 81–234) U/L, CPK 234 U/L

U/A: yellow, pH 5.0, Sp.gr. 1.020, albumin 1+, glucose –ve, ketone 2+, blood 1+, WBC 0–1/hpf, RBC 2–3/hpf, no bacteria, no cast

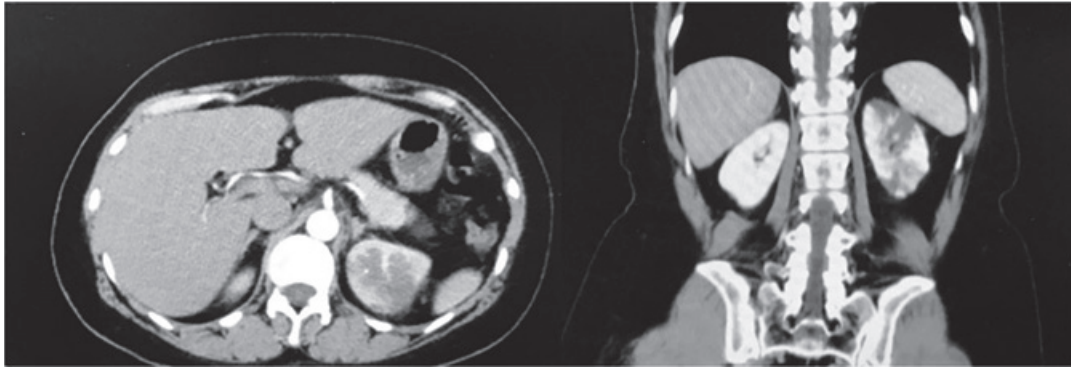
Film acute abdomen: no active pulmonary infiltration or congestion, no free air or abnormal bowel gas pattern, no renal calculi

EKG: atrial fibrillation rate 80/min, normal ST–T pattern

Ultrasound bed side: no ascites, no renal or ureteric calculi, no hydronephrosis

การดำเนินโรค

ที่ห้องฉุกเฉิน หลังจากได้ยาบรรเทาอาการปวด 5 ชั่วโมง อาการปวดไม่ดีขึ้น จึงได้ทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง เพื่อหาสาเหตุดังแสดงรูปที่ 1



รูปที่ 1 ภาพถ่ายเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบ multifocal wedge shape hypodensity lesions at left kidney.

การวินิจฉัย

Acute left renal infarction

การรักษา

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย low molecular weight heparin ผู้ป่วยอาการปวดท้องดีขึ้นในวันแรกและไม่มีอาการปวดท้องอีกตั้งแต่วันที่สอง ปรีक्षाแผนกโรคหัวใจเพิ่มเติมเพื่อประเมิน transthoracic echocardiography พบ dilated LA, no clot in left atrial appendage, moderated mitral regurgitation, moderated aortic stenosis with mild aortic regurgitation, left ventricular ejection fraction 68% หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 7 วัน สามารถจำหน่ายได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน และได้รับการรักษาเป็น warfarin โดยเป้าหมายระดับ international normalized ratio (INR) 2.5–3.5

Case discussion and literature review

ภาวะ acute renal infarction (ARI) เป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้องหรือปวดบั้นเอวเฉียบพลัน เป็นโรคที่วินิจฉัยยากเนื่องจากประวัติและตรวจร่างกายไม่จำเพาะ อาการแสดงคล้ายกับภาวะอื่น ๆ เช่น acute diverticulitis, ureteric stone หรือ acute pyelonephritis ซึ่งพบบ่อยกว่า จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ในผู้ป่วยที่มาที่ห้องฉุกเฉิน พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด ARI อยู่ที่ร้อยละ 0.004 – 0.007^{1,2,3} อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของภาวะ ARI อาจจะมีมากกว่านั้น พบว่ามีกรณีวินิจฉัยล่าช้าหรือวินิจฉัยผิดพลาดได้บ่อย^{1,3} ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับการวินิจฉัยหลังรับไว้เป็นผู้ป่วยในหรือหลังจากกลับมาพบแพทย์ซ้ำที่ห้องฉุกเฉิน นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตและได้รับการผ่าตัดชันสูตร พบว่าอุบัติการณ์ของ renal infarction อยู่ที่ร้อยละ 1.4⁴

Acute renal infarction สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ (ตารางที่ 1)⁵ โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือ cardioembolic จาก atrial fibrillation (AF) โดยพบประมาณครึ่งหนึ่งของสาเหตุ ARI ทั้งหมด ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมี acute renal infarction เป็นอาการทางคลินิกแรกของ AF และในผู้ป่วย AF ที่ได้รับยา anticoagulant แล้วพบว่าสัมพันธ์กับระดับ INR ที่ไม่ถึงเป้าหมายของการรักษา⁶

อาการแสดงของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาด้วยปวดท้องบริเวณด้านล่างหรือปวดบริเวณสีข้าง อาการมักเป็นขึ้นมามากขึ้นที่ทันใด

อาจจะมึนศีรษะหรือใช้ต่ำ ๆ ร่วมกับไต^{1-3,5-8} ทำให้แยกจากภาวะปวดท้องอื่น ๆ ที่มาที่ห้องฉุกเฉินยาก การตรวจร่างกายอาจจะพบความดันเลือดสูง เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นการหลั่งของ renin² อาการปวดท้องรุนแรงที่ไม่สัมพันธ์กับการตรวจร่างกาย หรือการตรวจพบ AF ร่วมกับภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่บริเวณอื่น ๆ เช่น acute limb ischemia หรือ acute ischemic stroke อาจจะช่วยให้คิดถึงภาวะนี้มากขึ้นแต่ไม่จำเพาะ การตรวจห้องปฏิบัติการอาจจะพบ leukocytosis, proteinuria, microscopic hematuria และพบภาวะ acute kidney injury (AKI) ประมาณ 1 ใน 3 โดยสัมพันธ์กับการมีภาวะ chronic kidney disease เดิม, bilateral renal infarction หรือ large unilateral emboli⁹

เป็นที่น่าสนใจว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการเพิ่มขึ้นของ serum lactate dehydrogenase (LDH) 4 – 10 เท่าจากขอบบนของค่าปกติ (ตารางที่ 2) บางการศึกษาเสนอว่าในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องหรือปวดสีข้างร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ LDH โดยที่ระดับ serum aminotransferase อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยอาจจะต้องคิดถึงภาวะ ARI เพิ่มขึ้น^{7,8} และ จากการศึกษาโดย Huang และคณะเสนอว่าควรจะต้องคิดถึงภาวะ ARI ในผู้ป่วยที่มีอาการและสิ่งตรวจพบ 3 อย่าง คือ 1. ปวดท้องส่วนล่างหรือปวดสีข้างเฉียบพลัน 2. มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 3. มีการเพิ่มขึ้นของค่า LDH¹

การวินิจฉัย ARI ส่วนใหญ่จำเป็นต้องอาศัยภาพถ่ายรังสี โดยการถ่ายภาพ contrast enhanced computer tomography (CECT) หรือ magnetic resonance imaging with gadolinium enhancement พบ wedge shape perfusion defect ของ renal parenchyma ในบางรายอาจจะพบ cortical rim sign ซึ่งเป็น thin layer enhancement บริเวณ peripheral จาก preserve capsular circulation พบว่า CECT มีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 80 ในรายที่สงสัยแต่ CECT ปกติอาจจะพิจารณาทำ renal angiography หรือ renal radionuclide scan เพิ่มเติม ส่วนการทำ duplex ultrasound มีความไวที่ต่ำเพียงร้อยละ 11 ไม่สามารถนำมาใช้เพื่อแยกโรคได้⁷

ปัจจุบันมีวิธีการรักษาได้แก่ การให้ anticoagulation, การทำ percutaneous endovascular therapy with or without local thrombolytic agents และ การผ่าตัด เนื่องจากมีอุบัติการณ์ที่น้อยจึงไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของวิธีการรักษาในแต่ละวิธี การรักษาส่วนใหญ่จะใช้ anticoagulant เป็น heparin หรือ low molecular weight heparin ในช่วงแรกหลังจากนั้นให้ warfarin ต่อโดยรักษาระดับ international normalized ratio (INR)

2.0 – 3.0 ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin แล้วแต่ยังเกิดภาวะ ARI หรือในผู้ป่วย rheumatic heart disease ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ควรรักษาระดับ INR 2.5 – 3.5 สำหรับระยะเวลาการให้ anticoagulant นั้นให้พิจารณาจากสาเหตุเป็นหลัก ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยรวดเร็วและมี bilateral renal infarction หรือ มีภาวะไตวายเฉียบพลันรุนแรงจึงพิจารณาการทำ reperfusion ด้วย local thrombolytic หรือ surgical embolectomy แต่ยังไม่มียาขับถ่ายในแง่ระยะเวลา ischemic time ที่รักษาด้วย percutaneous endovascular therapy ที่จะได้ประโยชน์⁶

การพยากรณ์ของโรค จากการศึกษาของ Yang J และคณะ⁹ พบว่ามีอัตราการเกิด AKI ประมาณ 1 ใน 3 และผู้ป่วยที่เกิด AKI มีโอกาสเกิดเป็น CKD ประมาณ 1 ใน 4 ส่วนอัตราการเสียชีวิตขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุและโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วยมากกว่าสาเหตุจาก ARI พบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจมีความดันเลือดสูงเรื้อรังหลังเกิดอาการได้ กลไกการเกิดเชื่อว่าจากเพิ่มขึ้นของ renin โดยทั่วไปจึงแนะนำให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker² ในรายที่ไม่มีข้อห้ามใช้

ตารางที่ 1 สาเหตุของ Acute renal infarction* ดัดแปลงจาก Oh YK et al.⁵

สาเหตุ	อุบัติการณ์ร้อยละ
Cardioembolic	55.7
• Atrial fibrillation	48.1
• Cardiomyopathy	9.8
• Artificial valve	4.3
• Endocarditis	3.4
• Thrombi from aorta or left ventricle	1.6
Renal artery injury	7.5
• Renal artery dissection	4.8
• Trauma	2.0
• Marfan syndrome	<0.1
• Polyarteritis nodosa	<0.1
• Compression from para-aortic lymph node	<0.1
Hypercoagulable state	6.6
• Malignancy	4.1
• Antiphospholipid syndrome	0.1
• Hyperhomocysteinemia	<0.1
• Nephrotic syndrome	<0.1
• Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	<0.1
Idiopathic	30.1

ตารางที่ 2 ระดับค่า lactate dehydrogenase (LDH) ในการศึกษาของ acute renal infarction

การศึกษา	ผู้ป่วยที่มีระดับ LDH เพิ่มขึ้น	ระดับค่า LDH เฉลี่ย (ค่าปกติ 80–240 IU/ml)
Huang et al 2007 ¹	19/20	812 ± 569
Antropolsky et al 2011 ³	26/37	1572
Oh YK et al 2016 ⁵	NR	656 ± 182
Hazanov et al 2006 ⁷	41/44	1100 ± 985
Yang J et al 2016 ⁹	NR	1,104 ± 826

บทเรียนที่ได้จากกรณีศึกษา

ภาวะ acute renal infarction เป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มาด้วยปวดท้องหรือปวดบั้นเอวเฉียบพลันที่ห้องฉุกเฉินเนื่องจากอาการและการตรวจร่างกายไม่จำเพาะ การคิดถึงภาวะดังกล่าวในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโดยเฉพาะ atrial fibrillation จึงมีความสำคัญ โดยอาจใช้ระดับ serum lactate dehydrogenase ที่เพิ่มขึ้นเป็นข้อมูลสนับสนุน และพิจารณาส่งทำภาพถ่ายรังสีเพิ่มเติม เมื่อวินิจฉัยแล้วการรักษาที่สำคัญยังเป็นการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดรวมถึงการหาสาเหตุเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Huang CC, Lo HC, Huang HH, Kao WF, Yen DH, Wang LM, et al. ED presentations of acute renal infarction. *Am J Emerg Med* 2007;25:164–9.
- Paris B, Bobrie G, Rossignol P, Le Coz S, Chedid A, and Plouin PF. Blood pressure and renal outcomes in patients with kidney infarction and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1649.
- Antopolsky M, Simanovsky N, Stalnikowicz R, Salameh S, and Hiller N. Renal infarction in the ED: 10-year experience and review of the literature. *Am J Emerg Med* 2012;30:1055–60.
- Hoxie HJ, and Coggin CB. Renal Infarction: Statistical study of two hundred and five cases and detailed report of an unusual case. *Arch Intern Med (Chic)* 1940;65(3):587–594.
- Oh YK, Yang CW, Kim YL, Kang SW, Park CW, Kim YS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Renal Infarction. *Am J Kidney Dis* 2016;67:243–50.
- Caravaca-Fontán F, Pampa Saico S, Elías Triviño S, Galeano Álvarez C, and Gomis Couto A. Acute renal infarction: Clinical characteristics and prognostic factors. *Nefrologia* 2016;36(2):141.
- Hazanov N, Somin M, Attali M, Beilinson N, Thaler M, and Mouallem M. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:292.
- Bourgault M, Grimbert P, Verret C, Pourrat J, Herody M, Halimi JM, et al. Acute renal infarction: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:392–8.
- Yang J, Lee JY, Na YJ, Lim SY, Kim MG, Jo SK, et al. Risk factors and outcomes of acute renal infarction. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35: 90–95.

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุม Nephrology Meeting "Acute Kidney Injury"

วันที่ 9 - 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561
ณ ห้องประชุมกึ่งเพชร โรงแรมเอเชีย กรุงเทพฯ



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



งานประชุมวิชาการ
Nephrology สัณจร ครั้งที่ 6
"Case Based Approach
to Practical Nephrology
for Internists"



วันที่ 13-14 ธันวาคม 2561
ณ 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 สาขานนทบุรีตัดใหม่ บัญชีออมทรัพย์

ชื่อบัญชี สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เลขที่ 043-2-52079-9

(กรณีชำระผ่านธนาคาร กรุณา Fax สำเนาใบนำฝากเงินธนาคาร มาที่ 0 2718 1900)

หรือ E-mail : kidney@loxinfo.co.th

☐ ชำระเป็นเช็คธนาคารส่งจ่าย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (ต่างจังหวัดบวกเพิ่มอีก 10 บาท)

คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความพิเศษ (special article) รายงานผู้ป่วย (case report) หรือรายงานจาก clinicopathological conference, practical point ในทางคลินิก หรือ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่างๆ ที่เกี่ยวกับ โรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัย ต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม / รายงานผู้ป่วย ต้องได้รับความยินยอม จากผู้ป่วย / รูปภาพหรือตารางประกอบ หากคัดลอก ดัดแปลง ของผู้อื่นมา ต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (Manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 7 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2013 ขึ้นไป ใช้อักษร TH SarabunPSK ขนาด 16 บทความรวมเอกสารอ้างอิง ความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ

ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง (Title page)

2.2 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุ ชื่อหน่วยงาน ที่ผู้พิมพ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่อภิธานของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้พิมพ์หลัก

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

2.4 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับ คือ บทนำ วัสดุ และวิธีการ ผลวิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอ เนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

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

2.6 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับ ก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ

2.7 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องมีอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้พิมพ์จนถึง 6 คน และชื่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus



THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY: YEAR 2015

จัดทำโดย

คณะอนุกรรมการการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (TRT)



กำหนดการประชุม Nephrology Meeting วันที่ 9 – 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561

“Acute Kidney Injury”

ณ ห้องประชุมกึ่งเพชร โรงแรมเอเชีย กรุงเทพฯ

วันศุกร์ที่ 9 พฤศจิกายน 2561

- 08.00 – 09.00 น. ลงทะเบียน
- 09.00 – 09.40 น. Pathophysiology of AKI • ผศ.ดร.นพ.อัษฎาศรี สัพททัญญู
- 09.40 – 10.20 น. Biomarkers for Diagnosis and Outcome Prediction • น.ต.อนันต์ เชื้อสุวรรณ
- 10.20 – 10.50 น. Break
- 10.50 – 11.30 น. Approach and Management of AKI in Pediatric Patients • พญ.ปวีร์ ศรีสวัสดิ์
- 11.30 – 12.00 น. Timing and Mode Selection of RRT • นพ.อาคม นงนุช
- 12.10 – 13.10 น. Lunch บริษัท Takeda Nephrologist : Highlight of ESH/ESC Hypertension Guideline 2018 and Role of L/T Type CCB • รศ.พ.ท.ปัญญา สติระพจน์
- 13.10 – 14.10 น. Case Discussion • โรงพยาบาล.รามาริบัติ
- 14.10 – 16.00 น. Clinicopathological Conference
• ชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่น

วันเสาร์ที่ 10 พฤศจิกายน 2561

- 08.00 – 08.30 น. ลงทะเบียน
- 08.30 – 09.00 น. AKI in Sepsis • รศ.พญ.รณิษฐา รัตนะรัต
- 09.00 – 09.30 น. Acute Cardiorenal Syndrome • ผศ.นพ.จักรศักดิ์ นพคุณ
- 09.30 – 10.00 น. Hepatorenal Syndrome • พญ.อุษณีย์ บุญศรีรัตน์
- 10.00 – 10.20 น. Break
- 10.20 – 10.50 น. Tropical Diseases associated AKI • รศ.พญ.วิภา ธนาชาติเวช
- 10.50 – 11.20 น. AKI in Pregnancy • พญ.จิตรา นนท์ จันทน์อ่อน
- 11.20 – 11.50 น. Rhabdomyolysis & Heat Stroke • พ.ต.อ.พรเทพ สีสางวน
- 12.00 – 13.00 น. Lunch บริษัท Boehringer Ingelheim Simplify T2DM Management in a Broad Range of Clinical Setting • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข • พ.ต.อ.พรเทพ สีสางวน
• รศ.พ.ท.ปัญญา สติระพจน์
- 13.00 – 13.30 น. AKI in Cancer • นพ.คณิน ธรรมมวารานุกุล
- 13.30 – 14.00 น. Common Drug induced AKI • พญ.วรรณิยา มีนุ่น
- 14.00 – 14.30 น. Contrast and AKI • ศ.นพ.อดิศักดิ์ ทัศนรงค์
- 14.30 – 14.50 น. Break
- 14.50 – 15.20 น. Nutritional Support in AKI • พญ.ศิริพันธ์ จีวานนท์
- 15.20 – 15.50 น. RRT for Toxicology • พ.อ.จิตศักดิ์ กิจทวีสิน
- 15.50 – 16.20 น. Organ Support Assisted Renal Replacement Therapy • นพ.กลวิชัย ครอบครองกุล