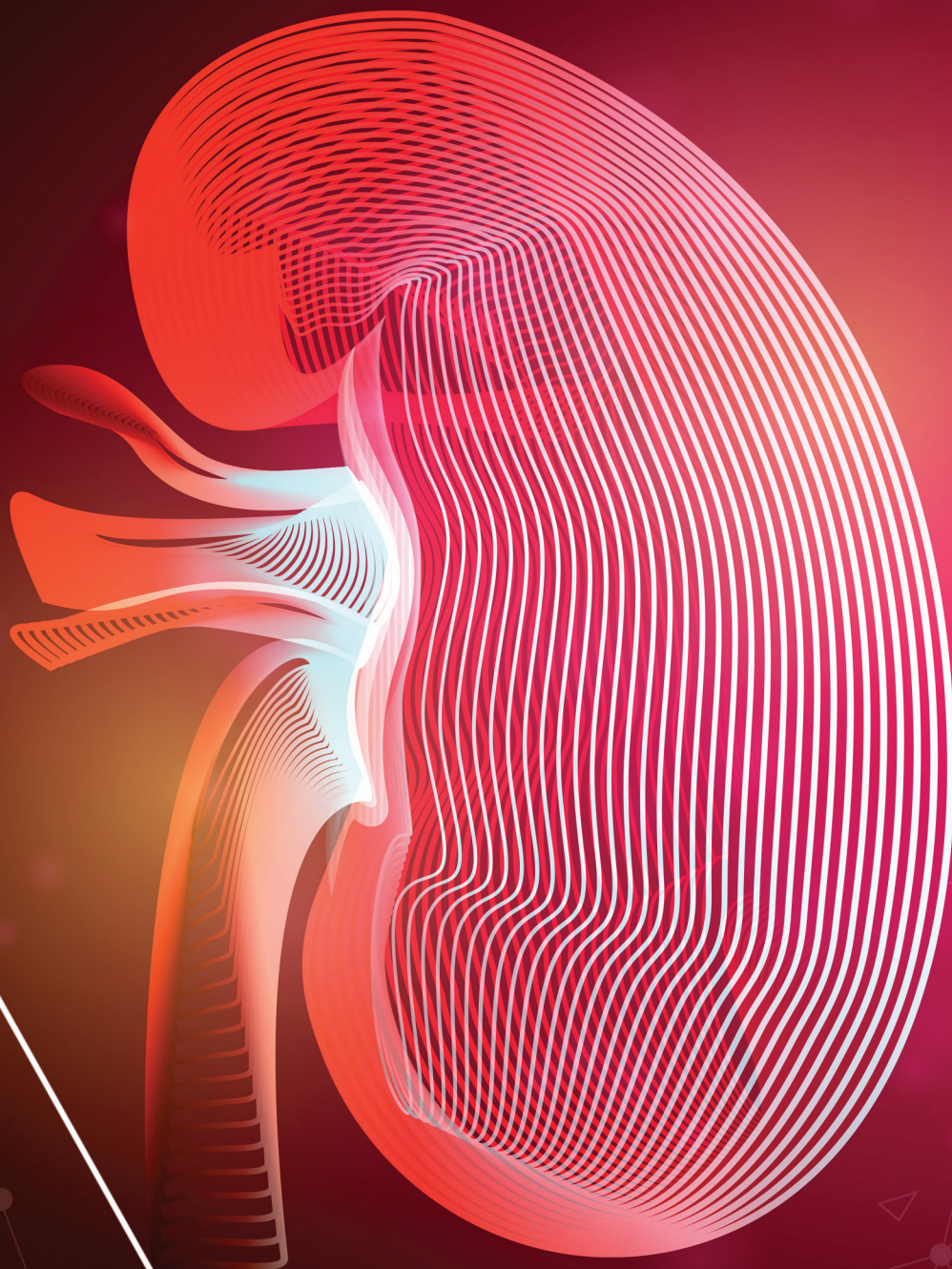




Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 27 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน - มิถุนายน 2564

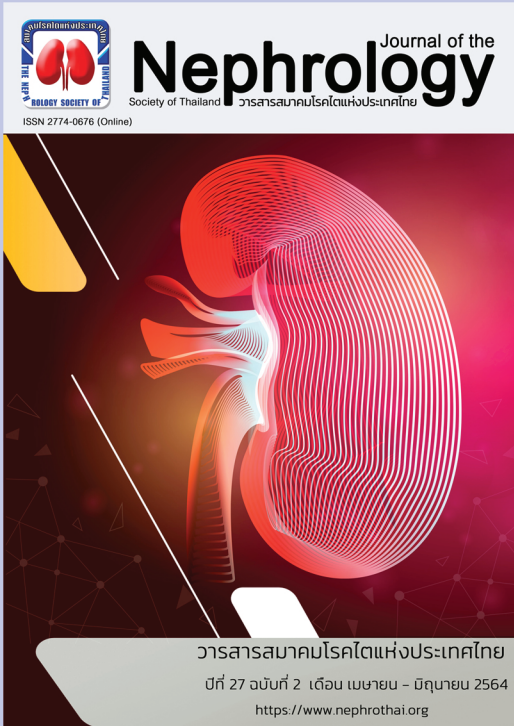
<https://www.nephrothai.org>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 27 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน - มิถุนายน 2564



บรรณาธิการ

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุเกษม ไข่มืดเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

น.ต.หญิง พญ.นพนิต พัฒนชัยวิทย์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พญ.กรทิพย์ ผลโภาค

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันทร์พิทักษ์กุล

สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์

พญ.ศันสนีย์ ทศศิริ

โรงพยาบาลรามธิบดี

พญ.สาวิณี คงเพชร

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.โสฬส จาตุรพิศานกุล

โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

พญ.ปณิตตา ศรีหิรัญ

โรงพยาบาลตำรวจ

นพ.ธนา ทองศรีคำ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พญ.สุทธิดา อนุมาศ

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะที่ปรึกษา

ศ.คลินิกเกียรติคุณ นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

ศ.นพ.ดุสิต ลำเลิศกุล

รศ.นพ.ทวี ศิริวงศ์

ศ.คลินิก นพ.ประเสริฐ ธนกิจจารุ

พล.ต.หญิง รศ.พญ.ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์

พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์

ศ.นพ.วสันต์ สุเมธกุล

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์

น.อ.นพ.พงศธร คชเสนี

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัย

พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

รศ.ดร.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

นพ.สุรพงษ์ นเรนทร์พิทักษ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราภรณ์

นพ.สุชาย ศรีทิพย์วรรณ

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย

ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ หัวขวาง กรุงเทพฯ 10310 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450,

0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900

E-mail: journalnephrothai@gmail.com

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

3 บรรณาธิการแถลง

4 Review Article

- 4 **Role of extracorporeal removal of free light chain in myeloma cast nephropathy**
Panthita Sornhiran, Vasant Sumethkul
- 12 **Effect of cannabis and medical cannabinoids on kidney disease**
Kanitha Tiankanon, Natavudh Townamchai
- 21 **Managing osteoporosis and fracture prevention in chronic kidney disease**
Jeerath Phannajit, Paweena Susantitaphong
- 30 **Etelcalcetide: Novel calcimimetic to treat secondary hyperparathyroidism**
Wanisa Kalasri, Wanniya Meenune
- 42 **Hypertension control in hemodialysis patients**
Suarpha Phansai, Bancha Satirapoj

57 Original Article

- 57 **Effects of dapagliflozin on vascular calcification among patients with chronic kidney disease without diabetes: a randomized controlled trial**
Yingluk Watcharananan, Sathit Kurathong
- 70 **Preliminary clinical study of the alpha-tocopherol to reduce colistin nephrotoxicity among hospitalized patients**
Chittapon Nowarit, Nuttapol Pattamin
- 80 **Kidney allograft survival and risk factors after treating biopsy proven acute rejection among kidney transplant patients**
Wannaporn Aungsakul, Suda Vannaprasaht, Suthida Boonsom, Sirirat Anutrakulchai

92 Interesting Case

- 92 **Renal papillary necrosis**

100 Interview

- 100 **รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ**

103 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 103 **งานประชุมวิชาการ Dialysis weekend 2-4 เมษายน 2564**
- 104 **งานวันไตโลก 11 มีนาคม 2564**



บรรณาธิการแถลง

วารสารฉบับนี้จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการวารสารฯ โดยมี พญ. กรทิพย์ ผลโภาค ผู้ช่วยบรรณาธิการ ช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความและกิจกรรมที่น่าสนใจหลายเรื่อง ได้แก่ review article จำนวน 5 เรื่อง คือ การกำจัดโปรตีน free light chain ในการรักษา myeloma cast nephropathy การใช้กัญชาและสารประกอบกัญชาทางการแพทย์ต่อโรคไต การรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การใช้ยา etelcalcetide ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ และเรื่องการควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นอกจากนี้ยังได้ตีพิมพ์ original article จำนวน 3 เรื่อง คือ ผลของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อัตราการรอดของไตและปัจจัยเสี่ยงภายหลังรักษาภาวะสลัดไต และการศึกษาวิตามินอีเพื่อลดการเกิดพิษทางไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน

สำหรับบทสัมภาษณ์ ได้รับเกียรติจาก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ นายกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย โดยมี พญ.ศันสนีย์ ทศศิริ เป็นผู้สัมภาษณ์ อาจารย์สุรศักดิ์เป็นอาจารย์ประจำสาขาอายุรศาสตร์โรคไต คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล อาจารย์มีความสนใจด้าน kidney transplantation และ hypertension เป็นพิเศษ ในฐานะนายกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาจารย์ได้พัฒนางานหลายด้านทางโรคไต รวมถึงงานป้องกันโรคไตเรื้อรัง โดยได้ทำการรณรงค์เรื่องการลดเค็มมาอย่างยาวนานต่อเนื่อง อาจารย์ได้เล่าถึงประวัติการทำงาน และให้ข้อคิดดี ๆ รวมถึงหลักการการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดีแก่อายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่ ให้เป็นผู้มีความรับผิดชอบในการดูแลผู้ป่วยและควรแบ่งปันสิ่งต่าง ๆ คืนให้แก่สังคม

วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยที่ผ่านมา เช่น งานประชุม Dialysis Weekend 2564 และงานกิจกรรมวันไตโลก

สุดท้ายนี้ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณสมาชิกทุกท่านที่ได้ติดตามวารสารสมาคมฯ มาอย่างต่อเนื่อง

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Review Article

Role of extracorporeal removal of free light chain in myeloma cast nephropathy

Panthita Sornhiran, Vasant Sumethkul

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital

Abstract

Myeloma cast nephropathy (MCN) is the most common renal pathology among patients with multiple myeloma and severe kidney injury, characterized by precipitation of free light chain immunoglobulins in distal renal tubules, leading to obstruction, tubulointerstitial inflammation, and fibrosis. From related studies, improved renal function among patients with myeloma cast nephropathy directly correlated with reduced serum free light chain levels. Moreover, suppressing light chain production using chemotherapy, which is the current standard of care, and rapidly reducing circulating monoclonal light chains using extracorporeal methods have been recently developed to prevent free light chain precipitation in renal tubules and tubular injury. The effectiveness of reducing free light chains using extracorporeal free light chain removal combined with chemotherapy among patients with myeloma cast nephropathy has been established, but benefits in renal recovery after treatment remain doubtful due to study limitations. Additionally, several factors could interfere with the study outcomes, particularly the difference in chemotherapy responsiveness in the study population an important factor to determine renal outcome among patients with myeloma cast nephropathy. Nevertheless, further well-designed clinical studies to determine the benefit of using extracorporeal free light chain removal combined with a standard regimen of chemotherapy among patients with myeloma cast nephropathy are still required.

Keywords : myeloma cast nephropathy, acute kidney injury, extracorporeal free light chain removal

Review Article

บทบาทของการใช้เครื่องมือเร่งการกำจัดโปรตีน free light chain ในการรักษา myeloma cast nephropathy

ปณชิตา ศรีหิรัญ, วสันต์ สุเมธกุล

สาขาหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

บทคัดย่อ

Myeloma cast nephropathy เป็นพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรค มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมาที่พบบ่อยที่สุด เกิดจากการตกตะกอนของโปรตีน free light chain อุดตันในท่อไต ส่งผลให้แรงดันในท่อไตสูงจนเยื่อหุ้มท่อไตได้รับบาดเจ็บ อักเสบ และเกิดการปริแตกของท่อไตทำให้การทำงานของไตแย่ลง ซึ่งการรักษาตามมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพดีที่สุดในปัจจุบันคือการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก เมื่อมีข้อบ่งชี้หรือใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดการสร้างโปรตีน free light chain ที่จะสะสมในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะ และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการฟันทัวของไตสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีน free light chain ที่ลดลง ดังนั้นนอกจากจะมีการพัฒนายาเคมีบำบัดเพื่อลดการสร้างโปรตีน free light chain แล้ว ยังเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับเครื่องมือที่ใช้ในการกำจัดโปรตีน free light chain เพื่อลดการสะสมของโปรตีนดังกล่าวในท่อไตและเกิดพยาธิสภาพที่ไม่พึงประสงค์ โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้เครื่องมือกำจัดโปรตีน free light chain ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษา myeloma cast nephropathy ช่วยลดระดับโปรตีน free light chain ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการฟันทัวของไตได้ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดและปัจจัยกวนผลลัพธ์ที่ต้องการอยู่มากโดยเฉพาะเรื่องการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดของผู้เข้าร่วมการศึกษา ดังนั้นผลลัพธ์ทางคลินิกเรื่องการฟันทัวของไตโดยการใช้เครื่องมือกำจัดโปรตีน free light chain จึงจำเป็นต้องได้รับการพัฒนารูปแบบการศึกษาให้ดียิ่งขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความชัดเจนและน่าเชื่อถือมากขึ้น

คำสำคัญ : ไตวายเฉียบพลัน, มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา, myeloma cast nephropathy, free light chain

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. วสันต์ สุเมธกุล แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: vasant.sum@mahidol.ac.th

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา (multiple myeloma) เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่พบบ่อยในผู้สูงอายุเกิดจากความผิดปกติของการแบ่งตัวของพลาสมาเซลล์หรือลิมโฟไซต์ชนิดบีในไขกระดูก ทำให้เกิดการสร้าง monoclonal immunoglobulin และโปรตีน free light chain ปริมาณมาก นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะเป้าหมายจากการสะสมของโปรตีน free light chain ภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) รวมถึงภาวะไตวายเฉียบพลันจากการตกตะกอนของโปรตีน free light chain ในท่อไต ที่เรียกว่า myeloma cast nephropathy

อาการแสดงของผู้ป่วยประกอบด้วย ชีต ปวดกระดูก กระดูกบางและหักง่าย ไตทำงานลดลง ระดับแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะเลือดหนืด บางรายอาจเกิดอาการจากการกดทับโดยก้อนมะเร็งพลาสมาเซลล์ (plasmacytoma) ได้ โดยโรคดังกล่าวจะมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังแสดงในตารางที่ 1¹

พยาธิสภาพของไตในโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา

พยาธิสภาพของไตนับเป็นอาการแสดงที่สำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา โดยพบได้ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกร้อยละ 40 และร้อยละ 15 จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งพยาธิสภาพดังกล่าวแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีน free light chain สูงผิดปกติ และกลุ่มที่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีน free light chain โดยพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดคือ myeloma cast nephropathy ร้อยละ 33 light chain deposition disease ร้อยละ 22 และแอมิลอยโดซิส (amyloidosis) ร้อยละ 21²

ในภาวะปกติโปรตีน free light chain สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้อย่างอิสระ โดยมีการกรองเฉลี่ยน้อยกว่า 1 กรัมต่อวัน และถูกดูดกลับบริเวณท่อไตส่วนต้น ซึ่งถ้าร่างกายมีโปรตีน free light chain สูงขึ้นท่อไตสามารถเพิ่มการดูดกลับได้ถึง 20 กรัมต่อวัน แต่ในมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมาที่มีการสร้างโปรตีน free light chain มากเกินกว่าความสามารถในการดูดกลับของท่อไต ทำให้เกิดการสะสมของโปรตีนดังกล่าวที่โครงสร้างภายในไต นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่แตกต่างกันดังนี้

1. ความผิดปกติของโกลเมอรูลัส

- 1.1 การสะสมโปรตีน free light chain บริเวณโกลเมอรูลัส ได้แก่ amyloidosis, light chain deposition disease
- 1.2 การอักเสบของโกลเมอรูลัส ได้แก่ membranoproliferative glomerulonephritis, cryoglobulinemic glomerulonephritis

2. ความผิดปกติของท่อไต

เกิดจากการสะสมของโปรตีน free light chain บริเวณท่อไต ทำให้เยื่อหุ้มท่อไตได้รับบาดเจ็บโดยตรงหรือสะสมกลายเป็นตะกอนอุดตันในท่อไต ทำให้แรงดันในท่อไตสูงขึ้นนำไปสู่

การบาดเจ็บ อักเสบ การปริแตกของท่อไต การอักเสบของเนื้อไตโดยรอบ และไตทำงานลดลง ผลตรวจทางพยาธิวิทยาจะพบเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีนิวเคลียสจำนวนมาก (multinucleated giant cell) อยู่รอบตะกอน³ เนื้อไตอักเสบเรื้อรัง (chronic tubulointerstitial nephritis) การอักเสบของเนื้อไตในส่วน interstitium (interstitial nephritis) และการฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเกิดตะกอนในท่อไตสัมพันธ์กับการปริแตกของท่อไตและเนื้อไตอักเสบเรื้อรัง แต่ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดพังผืดของเนื้อไตและการฝ่อของท่อไต อย่างไรก็ตามพบว่าการทำงานของไตที่แย่งสัมพันธ์กับพังผืดของเนื้อไตและการฝ่อของท่อไตที่รุนแรงเท่านั้น โดยไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับปริมาณตะกอนในท่อไต⁴

3. ความผิดปกติบริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์

หลังจากท่อไตปริแตก เม็ดโลหิตขาวและสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory cytokines) จะรั่วออกมาบริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดที่เนื้อไต ทำให้เกิดการตีรั้งของท่อไตโดยรอบตามมา (intestinal fibrosis)

4. ความผิดปกติของหลอดเลือด

พบได้ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงฝอย โดยสามารถเกิดหลอดเลือดโป่งพอง (aneurysm) ได้ เช่น การสะสมของ amyloid รอบหลอดเลือด

5. ระดับแคลเซียมในเลือดสูงผิดปกติ

เกิดจากการสลายกระดูกมากผิดปกติ ผู้ป่วยจะมีอาการปัสสาวะมาก ท้องผูก ซึม ชัก และไตทำงานลดลงได้ แคลเซียมในเลือดที่สูงผิดปกติจะกระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของหลอดเลือดเลี้ยงไต ทำให้การไหลเวียนเลือดภายในไตไม่เพียงพอจนเกิดการขาดเลือดและนำไปสู่ภาวะไตวายเฉียบพลัน อีกทั้งยังกระตุ้นการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับแคลเซียมในปัสสาวะสูงกว่าปกติ เกิดเป็นตะกอนอุดตันทางเดินปัสสาวะ และเกิดการตกตะกอนจากการจับกันระหว่างโปรตีน free light chain และ โปรตีน uromodulin ในท่อไตได้มากขึ้นด้วย

ภาวะไตวายเฉียบพลันจาก myeloma cast nephropathy

เป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 30-50⁵ เกิดจากโปรตีน free light chain ที่ถูกสร้างและกรองผ่านโกลเมอรูลัสปริมาณมากกว่าความสามารถในการดูดกลับของท่อไต จับกับโปรตีน uromodulin ที่หลังจากท่อไตส่วนหนาของหลอดไตเฮนเลอขึ้น (thick ascending limb of Loop of Henle) นำไปสู่การตกตะกอนอุดตันในท่อไต แรงดันในท่อไตสูงจนเยื่อหุ้มท่อไตได้รับบาดเจ็บและอักเสบ การปริแตกของท่อไต และไตวายเฉียบพลัน⁶

ปัจจัยที่ส่งเสริมการตกตะกอน ได้แก่ ขาดสารน้ำ ระดับแคลเซียมในเลือดสูง เลือดเป็นกรด ได้รับยาขับปัสสาวะ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) หรือ

สารที่บ่งชี้ชนิดมีโอโอดินเป็นส่วนประกอบ⁷

การรักษา myeloma cast nephropathy

1. การรักษาแบบจำเพาะ เพื่อลดระดับโปรตีน free light chain ให้ได้มากและเร็วที่สุดเพื่อให้โรคสงบ ลดการเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง เพิ่มโอกาสการฟื้นตัวของไต และลดอัตราการเสียชีวิต ประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดการสร้างโปรตีน free light chain ซึ่งยาที่ได้รับการยอมรับว่ามีประสิทธิภาพดีที่สุดในปัจจุบันคือ bortezomib โดยใช้ร่วมกับสเตียรอยด์ ทั้งนี้ควรพิจารณาเรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดหากไม่มีข้อห้าม (ตารางที่ 2) เพื่อผู้ป่วยจะได้รับประสิทธิภาพจากการรักษามากที่สุด

2. การรักษาตามอาการทางไต เนื่องจากการรักษาแบบจำเพาะไม่สามารถลดโปรตีน free light chain ที่สะสมในอวัยวะไปแล้วได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตแย่งจนไม่สามารถแก้ไขได้แม้ได้รับยาเคมีบำบัด จึงควรได้รับการรักษาในแนวทางเดียวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เช่น จำกัดอาหารเค็ม ควบคุมความดันโลหิต ให้ยาขับปัสสาวะเมื่อจำเป็น และการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีข้อบ่งชี้

การใช้เครื่องมือเร่งกำจัดโปรตีน free light chain ใน myeloma cast nephropathy

โปรตีน free light chain มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-6 ชั่วโมง สำหรับไตที่ทำงานปกติ แต่จะมีค่าสูงขึ้นเมื่อไตทำงานแย่ง⁸ เนื่องจากไตเป็นอวัยวะหลักในการกำจัดโปรตีน free light chain ดังนั้นภาวะไตวายเฉียบพลันจึงทำให้โปรตีน free light chain สะสมกับท่อไตมากขึ้น ทำให้เกิดการบาดเจ็บของท่อไตและไตทำงานลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าการทำงานของไตสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีน free light chain ที่ลดลงช่วง 21 วันแรก^{9,10} ดังนั้นนอกจากจะมีการพัฒนายาเคมีบำบัดเพื่อลดการสร้างโปรตีน free light chain ได้อย่างมีประสิทธิภาพแล้ว ยังเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับเครื่องมือที่ใช้ในการกำจัดโปรตีน free light chain ออกจากร่างกายเพื่อลดการสะสมของโปรตีน free light chain ในท่อไต ที่จะนำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพที่ไม่พึงประสงค์

การเปลี่ยนถ่ายพลาสมากับการรักษา myeloma cast nephropathy

การเปลี่ยนถ่ายพลาสมาเป็นวิธีแรกและวิธีเดียวที่มีการศึกษาอย่างแพร่หลายเกี่ยวกับการกำจัดโปรตีน free light chain สำหรับการรักษา myeloma cast nephropathy ในช่วงก่อนปี ค.ศ. 2005 แต่มีเพียง 3 การศึกษาเท่านั้นที่มีรูปแบบเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม¹¹⁻¹³ ซึ่งผลลัพธ์จากทุกการศึกษาเป็นไปในลักษณะเดียวกันคือ ไม่พบว่าการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาช่วยเพิ่มประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 3) แต่ทั้ง 3 การศึกษายังมีข้อจำกัดเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ หรือการใช้ผลลัพธ์รวมมาเป็นผลลัพธ์หลักในการศึกษา แม้กระทั่งการศึกษาของ Clark และคณะ¹¹ ที่นับว่าเป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดเรื่องการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในผู้ป่วย

myeloma cast nephropathy ยังพบว่ามีข้อจำกัดเรื่องการวินิจฉัย myeloma cast nephropathy ที่ไม่ได้รับการยืนยันด้วยผลตรวจชิ้นเนื้อไต และไม่ได้ติดตามระดับโปรตีน free light chain ระหว่างทำการรักษา จึงอาจส่งผลให้ชนิดและความรุนแรงของโรคในแต่ละกลุ่มการรักษาไม่เท่าเทียมกัน ทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลของการรักษาระหว่างกลุ่มได้ชัดเจน และจากผลการศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมดนี้ ทำให้ American Society of Apheresis ลดระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลหลักฐานของการใช้การเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิกซ์ไคมาจากระดับ 2 เป็นระดับ 3 ในปี ค.ศ. 2019¹⁴

ในปี ค.ศ. 2008 Leung และคณะ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy จำนวน 40 ราย ที่ได้รับการยืนยันจากผลทางพยาธิวิทยา โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด และมีการติดตามระดับโปรตีน free light chain ตลอดการศึกษา พบว่าการลดลงของโปรตีน free light chain มากกว่าร้อยละ 50 สัมพันธ์กับการฟื้นตัวของไต โดยความสัมพันธ์นี้จะแสดงให้เห็นเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่ม myeloma cast nephropathy เท่านั้น¹⁵ แต่การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงมีความจำเป็นต้องพัฒนารูปแบบการศึกษาให้ดีขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาในผู้ป่วยภาวะ myeloma cast nephropathy ชัดเจนยิ่งขึ้น

การบำบัดทดแทนไตโดยใช้ตัวกรอง high cut-off ใน myeloma cast nephropathy

ตัวกรอง high cut-off เริ่มพัฒนาขึ้นตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 โดยมีคุณสมบัติในการกำจัดสารที่มีขนาดใกล้เคียงโปรตีน หรือมีมวลโมกุลสูงถึง 50-60 กิโลดาลตัน ได้มากกว่าการใช้ตัวกรองเลือดชนิด high-flux ที่มีอยู่เดิม^{16,17} โดยผลลัพธ์ทางคลินิกของการลดระดับโปรตีน free light chain โดยใช้ตัวกรอง high cut-off ในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ได้ถูกตีพิมพ์อย่างต่อเนื่องในช่วงปี ค.ศ. 2007 ถึง 2008 โดย Colin A. Hutchinson และคณะ^{18,19} พบว่าเมื่อใช้ตัวกรอง high cut-off ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัดจะสามารถลดระดับโปรตีน free light chain ได้อย่างรวดเร็ว เมื่อเทียบกับการใช้ตัวกรอง high cut-off เพียงอย่างเดียวที่โปรตีน free light chain สามารถเพิ่มกลับขึ้นมาใหม่ ลักษณะเดียวกันกับการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา จึงอาจกล่าวได้ว่าการรักษาโดยใช้เครื่องมือกำจัดโปรตีน free light chain ออกนอกร่างกายร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ได้

ในปี ค.ศ. 2011 มีการเปรียบเทียบความสามารถในการกำจัดโปรตีน free light chain ในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ระหว่างการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาและการใช้ตัวกรอง high cut-off พบว่าตัวกรอง high cut-off ช่วยขับโปรตีน free light chain ออกนอกร่างกายได้มากกว่าการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ซึ่งอธิบายได้จากการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาใช้เวลาสั้นๆ ทำให้โปรตีน free light chain ที่กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เคลื่อนเข้ามาในหลอดเลือดในช่วงเวลาที่จำกัดไม่ทัน ทำให้

ระดับโปรตีน free light chain เพิ่มกลับขึ้นมาใหม่หลังจบการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาได้นอกจากนี้พบว่าการทำงานของไตมีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับการลดลงของโปรตีน free light chain กล่าวคือปัจจัยที่มีผลต่อการฟื้นตัวของไตมากที่สุดคือการลดลงของโปรตีน free light chain โดยเฉพาะที่ 21 วัน แต่ไม่สามารถระบุได้ว่าโปรตีน free light chain ควรลดลงเป็นปริมาณเท่าใดที่จะมีผลต่อการฟื้นตัวของไต อีกทั้งยังพบว่าตัวกรอง high cut-off ช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่มักพบจากการเปลี่ยนถ่ายพลาสมาได้ เช่น ตัวกรองอุดตันจากลิ่มเลือด หรือภาวะโปรตีนในเลือดต่ำ ในทางตรงข้ามการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ตัวกรอง high cut-off ยังคงมีข้อจำกัดคือ การสูญเสียโปรตีนแอลบูมิน ซึ่งมีความสำคัญต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย

การพิสูจน์ประสิทธิภาพของตัวกรอง high cut-off ในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิกซ์ได้มีการพัฒนารูปแบบการศึกษามาตลอด โดยมีลักษณะเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม^{20,21} ซึ่งนับว่าเป็นรูปแบบการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุด เริ่มต้นด้วย MYRE trial ที่ถูกตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2017 โดย Bridoux F และคณะ²¹ ทำการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการหายจากการฟอกไต (dialysis independence) ที่ 3 เดือนหลังได้รับยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ที่ได้รับการยืนยันด้วยผลตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 98 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างการใช้ตัวกรอง high cut-off กับตัวกรอง high-flux ที่มีค่าประสิทธิภาพการกรอง (ultrafiltration coefficient) มากกว่า 14 มล. ต่อ นาที จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างของอัตราการหายจากการฟอกไตที่ 3 เดือนหลังได้รับรักษาอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มการศึกษา แต่พบว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off มีอัตราการหายจากการฟอกไตมากกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux อย่างมีนัยสำคัญที่ 6 และ 12 เดือนหลังได้รับการรักษา ในขณะที่อัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตคือ โรคมะเร็งรุนแรงมากขึ้นและการติดเชื้อตามลำดับ ซึ่งจากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ความเชื่อเรื่องการฟอกไตโดยใช้ตัวกรอง high cut-off ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิกซ์ได้รับการสนับสนุนมากขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ได้ เช่น จำนวนตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างกลุ่ม ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันรุนแรงที่มีโอกาสฟื้นตัวยาก จึงอาจแสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาดังกล่าวในระยะเวลาที่จำกัดได้ไม่ชัดเจน กลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจทำให้มีการฟื้นตัวของไตที่ดีกว่าที่ 6 และ 12 เดือน ดังแสดงในผลลัพธ์รองของการศึกษา ซึ่งอาจแปลผลว่าผลลัพธ์ที่ดีกว่าในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off อาจเกิดจากการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ดีกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux

ต่อมาในปี ค.ศ. 2019 Colin A. Hutchinson และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการหายจากการฟอกไตที่ 90 วันหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดควบคู่กับการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ที่ได้รับการยืนยันด้วยผลตรวจ

ทางพยาธิวิทยาจำนวน 90 ราย ในประเทศอังกฤษและเยอรมัน²⁰ โดยเปรียบเทียบการใช้ตัวกรอง high-flux กับตัวกรอง high cut-off ที่ยอมให้โมเลกุลที่มีขนาดเล็กกว่า 45 กิโลดาลตันผ่านได้ แต่กักเก็บโปรตีนที่มีขนาดใหญ่กว่า 60 กิโลดาลตันไว้ พบว่าความสามารถในการหายจากการฟอกไตได้ที่ 90 วันหลังได้รับการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา แต่กลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux สามารถหายจากการฟอกไตได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off อย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 90 วันขึ้นไป ซึ่งผลลัพธ์ดังกล่าวเป็นไปในทิศทางตรงข้ามกับการศึกษาที่ผ่านมาเกือบทั้งหมด ผู้ทำการวิจัยจึงทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off ยังมีการลดลงของโปรตีน free light chain ในเลือดทั้งชนิด Kappa และ Lambda มากกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux และพบว่าผู้ป่วยที่สามารถหายจากการฟอกไตได้ที่ 90 วันมีปริมาณโปรตีน free light chain น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถหายจากการฟอกไตได้ ซึ่งสอดคล้องกับผลจากการศึกษาที่ผ่านมา แต่เมื่อพิจารณาถึงการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดพบว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ 12 เดือนดีกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high cut-off อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่า การใช้เครื่องมือกำจัดโปรตีน free light chain ควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษา myeloma cast nephropathy ช่วยลดระดับโปรตีน free light chain ในเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพจริง แต่ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการฟื้นตัวของไตได้ชัดเจน โดยปัจจัยสำคัญประการหนึ่งคือการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดช่วง 21 วันแรกที่มีผลต่อการฟื้นตัวของไตมากที่สุด อีกทั้งยังอาจเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนมากขึ้น โดยเฉพาะเรื่องการติดเชื้อที่อาจนำไปสู่การเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับเครื่องมือเร่งกำจัดโปรตีน free light chain ที่ผ่านมายังมีข้อจำกัดอยู่ไม่น้อย ทั้งลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษามีภาวะไตวายขั้นรุนแรง มีความแตกต่างของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ไม่ได้แจกแจงรายละเอียดของผลทางพยาธิวิทยาเรื่องความรุนแรงของพังผืดในเนื้อไตและการฟ่อของท่อไตซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อการฟื้นตัวของไตใน myeloma cast nephropathy ปัจจัยดังกล่าวน่าจะเป็นตัวกวนทำให้ไม่เห็นถึงประโยชน์จากการใช้เครื่องมือนี้ในผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ได้ชัดเจน ดังนั้นผลลัพธ์ทางคลินิกเรื่องการฟื้นตัวของไตโดยการใช้เครื่องมือเร่งกำจัดโปรตีน free light chain จึงจำเป็นต้องได้รับการศึกษาต่อไปในอนาคตด้วยรูปแบบการศึกษาที่มีการควบคุมปัจจัยที่อาจกวนผลลัพธ์ของการศึกษาทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมให้ใกล้เคียงกันมากขึ้น ทั้งนี้กลุ่มประชากรที่คาดว่าจะได้ประโยชน์จากการลดระดับโปรตีน free light chain ได้แก่ ผู้ป่วย myeloma cast nephropathy ที่มีลักษณะพังผืดของเนื้อไตและการฟ่อของท่อไตน้อย จากผลทางพยาธิวิทยา ระยะเวลาของการเป็นโรคก่อนรับการรักษาไม่นาน โดยอาจทำการศึกษาทั้งในผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัดและผู้ป่วยที่ตอบสนองดีบางส่วน เพื่อจะหาข้อมูลเชิงประจักษ์ต่อไปในอนาคต

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพลาสมา ต้องประกอบด้วยอาการหลักครบทั้ง 2 ข้อต่อไปนี้

ปริมาณเม็ดโลหิตขาวชนิดพลาสมามากกว่าร้อยละ 10 ในไขกระดูก หรือมีก้อนมะเร็งพลาสมาเซลล์ภายนอกไขกระดูก ที่ได้รับการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา และ มีอาการแสดงจำเพาะต่อโรคมัลพลาสมา (myeloma defining events) ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- มีหลักฐานของการเกิดพยาธิสภาพของอวัยวะเป้าหมายจากความผิดปกติในการแบ่งตัวของเม็ดโลหิตขาวชนิดพลาสมา ได้แก่ - มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง โดยระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 11 มก./ดล. หรือสูงกว่าค่าขอบบนมากกว่า 1 มก./ดล. - มีความผิดปกติในการทำงานของไต โดยการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance) น้อยกว่า 40 มล. ต่อนาที หรือมีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 มก./ดล. - ภาวะซีด: ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 กรัม/ดล. หรือต่ำกว่าค่าขอบล่างมากกว่า 2 กรัม/ดล. - พยาธิสภาพของกระดูกพบหลักฐานที่แสดงถึงกระดูกถูกทำลาย (osteolytic lesion) จากภาพรังสี - มีปริมาณเม็ดโลหิตขาวชนิดพลาสมามากกว่าร้อยละ 60 ภายในไขกระดูก - มีปริมาณโปรตีน free light chain สัมพันธ์กับตัวโรคมะเร็งมากกว่า 100 มก./ลิตร - พบพยาธิสภาพจากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) มากกว่า 1 ตำแหน่ง โดยพยาธิสภาพนั้นจะต้องมีขนาดใหญ่กว่า 5 มม.

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

- อายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี - ไม่พบสมรรถภาพของไตเสื่อม (ระดับครีเอตินินในเลือดต่ำกว่า 2 มก./ดล. หรือการกำจัดครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที) - ไม่พบโรคตับ (ระดับบิลิรูบินในเลือดต่ำกว่า 2 มก./ดล. หรือระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นไม่เกิน 4 เท่า) - ไม่พบโรคหัวใจ โรคตับ โรคสมอง หรือโรคปอดที่รุนแรง - สภาวะทางร่างกายผู้ป่วยอยู่ในระดับที่ดี (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG Score น้อยกว่า 2) - ไม่พบโรคมะเร็งชนิดอื่น ไม่ตั้งครรภ์ ไม่ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้อไวรัสเอดส์ ไม่เป็นโรคจิต
--

ตารางที่ 3 การศึกษาเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ตัวกรองเลือดชนิดรูกรองใหญ่พิเศษในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยโอโลมาที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

	การศึกษาของ Zucchelli และคณะ ¹²	การศึกษาของ Johnson และคณะ ¹³	การศึกษาของ Clark และคณะ ¹¹
ปีที่ทำการศึกษา	1988	1990	2005
จำนวนกลุ่มตัวอย่าง	29	21	97
กลุ่มตัวอย่าง	ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยโอโลมาที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน		
การเปลี่ยนถ่ายพลาสมา	5 ครั้ง x 5 วันต่อเนื่อง (ใช้พลาสมา 3-4 ลิตร/ครั้ง)	3 ครั้ง/สัปดาห์ x 1-4 สัปดาห์	5-7 ครั้ง ภายใน 10 วัน (ใช้พลาสมา 50 มล./กิโลกรัม)
ตัวเปรียบเทียบ	การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน		
ผลลัพธ์ทางคลินิก	การหายจากการฟอกไต - กลุ่มเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ร้อยละ 84.6 (11/13) - กลุ่มควบคุม ร้อยละ 18.2 (2/11) P<0.01	การหายจากการฟอกไต - กลุ่มเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ร้อยละ 42.8 (3/7) - กลุ่มควบคุม ร้อยละ 0 (0/5)	ผลลัพธ์รวม* - ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มการรักษา ความจำเป็นต้องได้รับการฟอกไตอย่างต่อเนื่อง - กลุ่มเปลี่ยนถ่ายพลาสมา ร้อยละ 12.8 - กลุ่มควบคุม ร้อยละ 26.9
ผลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต	มีผลชิ้นเนื้อเยื่อไต 17 ราย - ภาวะไตวายเฉียบพลันจาก ตะกอนมัยโอโลมา 16 ราย - ความผิดปกติในการทำงานของ ท่อไตส่วนต้น 1 ราย	มีผลชิ้นเนื้อเยื่อไต 16 ราย - ภาวะไตวายเฉียบพลันจาก ตะกอนมัยโอโลมา 13 ราย - มีการบาดเจ็บของท่อไตและเนื้อ ไตโดยปราศจากตะกอน (tubulo- interstitial injury without cast) 1 ราย	ไม่มีผลชิ้นเนื้อเยื่อไต
ระดับโปรตีน free light chain	ไม่มีการตรวจวัดระดับโปรตีนฟรีไลต์เซนตลอดการศึกษา		

*ผลลัพธ์รวมทั้งหมดของการเสียชีวิต ความจำเป็นต้องได้รับการฟอกไตอย่างต่อเนื่อง (dialysis dependence) อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 30 มล./นาที

เอกสารอ้างอิง

1. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93:981-1114.
2. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012;59:786-94.
3. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Light Chain Cast Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:e17-8.
4. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2533-45.
5. Herrera GA, Joseph L, Gu X, Hough A, Barlogie B. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:875-9.
6. Montseny JJ, 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. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1438-45.
7. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int* 2011;79:1289-301.
8. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1684-90.
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. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1129-36.
10. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3823-8.
11. 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. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
12. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int* 1988;33:1175-80.
13. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
14. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, 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 Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354.
15. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, 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 Int* 2008;73:1282-8.
16. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2421-30.
17. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:180-7.
18. 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. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886-95.
19. Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, et al. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs* 2008;32:910-7.
20. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e217-e28.
21. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, Alamartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:2099-110.

Review Article

Effect of cannabis and medical cannabinoids on kidney disease

Kanitha Tiankanon, Natavudh Townamchai

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

Abstract

According to the decriminalization policy, the use of cannabis and cannabinoid substances has increased over the past few years. Beyond the mental effects, cannabis and cannabinoids were prescribed for medical purposes which tended to enhance outcomes. In addition, exposure to marijuana and medical cannabinoids also increased among patients with chronic kidney disease. Numerous studies were conducted to demonstrate the chemical components of cannabis, and the evidence of efficacy and safety of cannabinoids in varied patient populations. Therefore, physicians should be knowledgeable and possess the ability to investigate the use of cannabinoids with their patients. In this review, we summarized the physiological effects of endocannabinoids and cannabinoid receptors in normal kidney tissue as well as changes in those with other kidney diseases. We also discussed the evidence of cannabinoid effects on short and long term kidney dysfunction, drug interactions, and the effect on kidney transplantation recipients.

Keywords: chronic kidney disease, cannabis, medical cannabinoids, marijuana

Review Article

ผลของการใช้กัญชาและสารประกอบกัญชาทางการแพทย์ต่อโรคไต

ชนิษฐา เอียรกานนท์, ญัฐภูมิ โตวนำชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันกฎหมายได้กำหนดให้กัญชาเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทประเภทที่ 1 ถูกกฎหมายและสามารถมีไว้ในครอบครองได้ ดังนั้นกัญชาและสารประกอบที่สกัดจากกัญชาจึงถูกใช้เพิ่มขึ้นอย่างมาก มีการใช้กัญชาทั้งในการเสพเพื่อนันทนาการ ไปจนถึงการนำมาใช้ในการรักษาทางการแพทย์ ซึ่งได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสารประกอบที่มีสรรพคุณทางการรักษา รวมถึงงานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของสารสกัดกัญชามากขึ้นตามลำดับ แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในยุคปัจจุบัน จึงควรมีความเข้าใจและสามารถให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับกัญชาได้ บทความนี้จะกล่าวถึงนิยามของกัญชาและสารประกอบกัญชาต่าง ๆ คุณสมบัติทางเคมีของสารประกอบเหล่านั้น กลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบกัญชา โดยมุ่งเน้นถึงสรีรวิทยาของตัวรับคานาบินอยด์ในไต หลักฐานการศึกษาเกี่ยวกับผลของการใช้สารประกอบกัญชาต่อโรคไต ทั้งในภาวะเฉียบพลันและระยะยาว รวมถึงปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชากับยาอื่น ๆ และผลการทบทวนการใช้กัญชาในผู้ป่วยไต

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, กัญชา, กัญชาทางการแพทย์, สารประกอบกัญชา

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ญัฐภูมิ โตวนำชัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330 Email: ntownamchai@gmail.com

บทนำ

กัญชา เป็นพืชในวงศ์ *Cannabidaceae* มี 3 สายพันธุ์ที่พบบ่อยคือ *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* และ *Cannabis sativa* ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่พบมากในประเทศไทย ลักษณะการใช้กัญชาในประวัติศาสตร์ใช้เพื่อการเสพเพื่อนันทนาการ โดยเป็นรูปแบบของส่วนประกอบจากต้นและใบ นำมาตากแห้งแล้วเผาเพื่อสูดดม ในแต่ละวัฒนธรรมมีชื่อเรียกของกัญชาแตกต่างกันไป เช่น ชาวเม็กซิกันเรียกว่า มารีฮวนา (marijuana) หรือชาวอาหรับเรียกว่า แฮชชีช (hashish) เป็นต้น การใช้กัญชาทางการแพทย์ในบันทึกทางประวัติศาสตร์ เริ่มต้นที่ประเทศจีน โดยใช้เป็นใบขนาน้ำชาเพื่อบำรุงร่างกาย ต่อมาได้กระจายเข้าสู่ประเทศอังกฤษ โดยนายแพทย์ชาวอังกฤษ William O'Shaughnessy ได้ค้นพบสรรพคุณในการระงับอาการปวด และเริ่มก่อตั้งบริษัทผลิตยาที่มีส่วนประกอบของกัญชาเพื่อใช้ระงับปวดขึ้น

กัญชาและสารประกอบที่สกัดจากกัญชากลับมาใช้เพิ่มขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากในต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาได้กำหนดให้กัญชาเป็นวัตถุออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทประเภทที่ 1 ซึ่งถูกกฎหมาย และสามารถมีไว้ในครอบครองได้ จึงทำให้มีประชาชนใช้กัญชาทั้งในการเสพและใช้ทางการแพทย์ โดยมีงานวิจัยการศึกษาสารประกอบที่มีสรรพคุณทางการแพทย์มากขึ้นตามลำดับ สำหรับประเทศไทยภายหลังมีประกาศพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับใหม่ พ.ศ. 2562 ในวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ซึ่งอนุญาตให้กัญชาสามารถนำมาใช้ในการฉีดยาเป็นเพื่อประโยชน์ทางราชการ การแพทย์ การรักษาผู้ป่วย หรือการศึกษาวิจัยและพัฒนาวิจัยทางการแพทย์ได้¹ ทำให้ประชาชนไทยให้ความสนใจเกี่ยวกับกัญชามากขึ้นเช่นกัน แต่กัญชาที่เป็นใบไม้สำหรับเผาสูดดม น้ำมันกัญชาที่ขายในท้องตลาด และสารสกัดกัญชาทางการแพทย์นั้น มีสารประกอบและคุณสมบัติแตกต่างกัน ดังนั้นแม้สารสกัดกัญชาจะสามารถนำมาใช้รักษาอาการบางอย่างได้ แต่การใช้สารเหล่านี้โดยไม่ระวังก็อาจส่งผลเสียต่อร่างกายได้หลายประการเช่นกัน

นิยามของสารประกอบกัญชาหรือสารกลุ่มแคนนาบินอยด์

กัญชา หมายถึง ต้นกัญชาซึ่งเป็นพืชล้มลุก รวมถึงส่วนประกอบ ใบ ลำต้น ดอก ของต้นกัญชา

สารประกอบทางเคมีของกัญชา หมายถึง กลุ่มสารเคมีที่สกัดได้จากต้นกัญชา เป็นสารอินทรีย์ (organic compound) ที่มีวงอะโรมาติก (aromatic ring) มีสารเคมีในกลุ่มมากกว่า 600 ชนิด เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า สารแคนนาบินอยด์ (cannabinoids) โดยสารเคมีหลัก 2 ชนิด คือ²

1. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) มีฤทธิ์ทั้งกดการทำงานของระบบประสาทและหลอนประสาท แก้ปวด กระตุ้นการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้ความดันโลหิตสูง ชีพจรเต้นเร็ว เป็นสารเคมีหลักที่ทำให้เกิดอาการเสพติด มีการกระจายตัวในเนื้อเยื่อร่างกาย (volume of distribution; Vd) 2.5 ถึง 3.5 ลิตร/

กก. ละลายได้ดีในเนื้อเยื่อไขมัน ขับออกทางตับผ่านเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) เป็นหลัก และขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 20³

2. Cannabidiol (CBD) มีฤทธิ์กดประสาททำให้ง่วง และเชื่อว่าสามารถลดการอักเสบได้

นอกจากนี้ ยังมีสารประกอบอื่น ๆ เช่น cannabinol (CNB) ฯลฯ

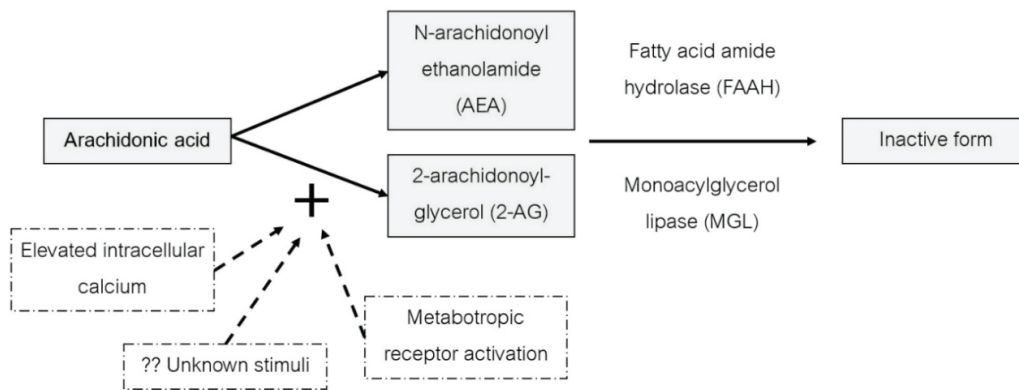
กัญชาทางการแพทย์ (medical cannabinoids) หมายถึง สารเคมีจากกัญชาที่สกัดในห้องทดลองและทำให้บริสุทธิ์ ผลิตขึ้นเพื่อการรักษา มีการผ่านการทดสอบการวิจัยประสิทธิภาพของยา และขึ้นทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration; FDA)⁴ ยกตัวอย่างเช่น sativex[®] ใช้ในการรักษาอาการปวดเรื้อรัง epidiolex[®] ใช้เสริมการรักษาโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) และโรคลมชักที่ดื้อต่อยาต้านชักหลายชนิด dronabinol[®] ใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็นต้น

กัญชาสังเคราะห์ (synthetic cannabinoids, fake weed) หมายถึง สารเคมีที่สังเคราะห์ขึ้นมีฤทธิ์คล้าย THC หรือ CBD ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ใช้เพื่อการเสพให้มึนเมา ผลิตในหลากหลายรูปแบบส่วนมากเป็นผง ใช้เผาเพื่อสูดดม ในกัญชาสังเคราะห์มีสารประกอบอื่น ๆ เช่น โลหะหนัก และสารหนู เจือปนอยู่ได้

เอนโดแคนนาบินอยด์ (endocannabinoids) หมายถึง สารเคมีในร่างกายสังเคราะห์ขึ้นเองจากไกลโคฟอสโฟลิปิด (glycophospholipid) ในเยื่อหุ้มเซลล์ มีคุณสมบัติสามารถจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ได้เช่นเดียวกับสารประกอบกัญชา และออกฤทธิ์เฉพาะตำแหน่งอวัยวะแบบพาราคริน (paracrine) ในแต่ละอวัยวะมีการสร้างสารเอนโดแคนนาบินอยด์ในปริมาณที่แตกต่างกัน เมื่อหมดฤทธิ์กระตุ้นจะถูกทำลายด้วยเอนไซม์ไฮโดรเลส (fatty acid amide hydrolase; FAAH) และเอนไซม์ไลเปส (monoacylglycerol lipase; MGL) ได้กรดอะราชีดิก (arachidonic acid) สารเอนโดแคนนาบินอยด์ที่มีการศึกษามากมี 2 ชนิด คือ 1. N-arachidonoyl (anadamide; AEA) และ 2. 2-arachidonoylglycerol (2-AG) ทั้งสองสารเป็นสารประกอบที่พบในระบบประสาท และเนื้อเยื่ออื่น ๆ รวมถึงไต^{5,6} ดังแสดงในรูปที่ 1

ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid receptors) คือ หน่วยรับที่จับคู่กับจีโปรตีน มี 7 ส่วนย่อย (7-transmembrane G protein couple receptor) ในร่างกายมนุษย์มีตัวรับแคนนาบินอยด์ 2 ชนิด ได้แก่ ตัวรับแคนนาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) และ ตัวรับแคนนาบินอยด์ ชนิดที่ 2 (CB2R) กระจายอยู่ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนในไต พบตัวรับแคนนาบินอยด์ได้หลายตำแหน่ง ดังแสดงในตารางที่ 1⁷

สารประกอบทางเคมีของกัญชาทั้ง THC และ CBD สามารถจับทั้ง CB1R และ CB2R ก่อให้เกิดฤทธิ์ต่อระบบประสาท ผลต่ออวัยวะอื่น ๆ รวมถึงส่งผลต่อไตได้เช่นเดียวกัน



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของสารเอนโดคานาบินอยด์

ตารางที่ 1 ตำแหน่งของตัวรับคานาบินอยด์ (cannabinoid receptors) ในอวัยวะต่าง ๆ

	Cannabinoid receptor -1 (CB1R)	Cannabinoid receptor -2 (CB2R)
ไต	- ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubules) - ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubules) - อินเตอร์คาเลเททเซลล์ (intercalated cells of collecting duct) - ส่วนของห่วงหลอดไตที่มีผนังหนา (thick segment of Henle's loop) - เซลล์โพโดไซต์ (podocytes) - เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cells)	- ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubules) - เซลล์โพโดไซต์ (podocytes) - เซลล์มีแซงเจียล (mesangial cells)
อวัยวะอื่น	- ระบบประสาทส่วนกลาง - ระบบประสาทส่วนปลาย - หัวใจ - ปอด	- เซลล์เม็ดเลือดขาว - ระบบประสาทส่วนกลาง

กลไกการตอบสนองของไตต่อคานาบินอยด์

จากการสืบค้น ไม่มีหลักฐานการศึกษาผลของสารประกอบทางเคมีของกัญชาทั้ง THC และ CBD ต่อการทำงานของไต ทำให้ไม่สามารถระบุกลไกการทำงานที่ชัดเจนได้ มีเพียงการศึกษาการใช้สารเอนโดคานาบินอยด์ (endocannabinoids) ต่อการทำงานของไตในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจอนุมานว่ามีความใกล้เคียงกับการกระตุ้นด้วย THC หรือ CBD ดังนี้

ปัจจัยกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1

1. การเกิดการอักเสบในท่อไต และการเกิดพังผืด (tubulitis and interstitial fibrosis)

การอักเสบและการเกิดพังผืดเป็นผลกระทบที่ได้รับความสนใจมากที่สุด โดยในภาวะปกติพบปริมาณ CB1R ในไตน้อย แต่เมื่อไตเกิดพังผืดจากสาเหตุต่าง ๆ พบว่าปริมาณ CB1R และสารพันธุกรรมที่ใช้

สังเคราะห์เอนโดคานาบินอยด์จะเพิ่มขึ้น โดยมีทฤษฎีหลายทฤษฎีที่ใช้อธิบายกลไกดังกล่าว เช่น

1.1 การลดลงของยีนส์เนฟริน (nephrin gene) และการเพิ่มขึ้นของสารกำเนิดหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor; VEGF) ในโกลเมอรูลัส

จากการศึกษาของ Yung-Chien Hsu และคณะในปี ค.ศ. 2015⁸ ทำการทดลองในไตของหนูปกติ เมื่อให้สาร WIN55212-2 ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้น CB1R (selective CB1R agonist) ในหนูทดลอง หรือตัดต่อพันธุกรรมให้หนูมีการแสดงออกของ CB1R เพิ่มขึ้นกว่าปกติ (overexpressed CB1R mice) พบว่าหนูทั้งสองกลุ่มนี้เกิดมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะและพบพังผืดในเนื้อไตมากกว่าหนูที่ไม่ได้รับยา เมื่อนำหนูสองกลุ่มนี้มาตรวจ พบว่ามีการสังเคราะห์ยีนส์เนฟริน (nephrin gene) ปริมาณลดลง และมีการเพิ่มขึ้นของสารกำเนิดหลอดเลือด (VEGF) ในโกลเมอรูลัส ซึ่งเชื่อว่าเกิดความผิดปกติของเซลล์โพโดไซต์

1.2 การเพิ่มขึ้นของ TGF- β 1 และ monocyte chemoattractant protein-1 synthesis

ในปี ค.ศ. 2015 Lola Lecru และคณะ⁹ ได้ทำการศึกษาหนูที่ถูกผูกท่อปัสสาวะข้าง (unilateral ureteral obstruction) เพื่อจำลองภาวะไตเรื้อรัง พบสารพันธุกรรมของ CB1R เพิ่มขึ้น และพบว่าในเนื้อเยื่อพังผืดมีเซลล์ myofibroblast เพิ่มขึ้น อธิบายผ่านการกระตุ้น CB1R ทำให้ TGF- β 1 และ monocyte chemoattractant protein-1 synthesis เพิ่มขึ้น

1.3 การเพิ่มขึ้นของสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ apoptosis เช่น mitogen-activated protein kinases (MAPKs), apoptotic and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death

Partha Mukhopadhyay และคณะ¹⁰ ศึกษาการเกิด cisplatin-induced renal injury ในหนู พบว่าเมื่อเกิดการบาดเจ็บของท่อไตจาก cisplatin CB1R และสารพันธุกรรม (mRNA) ที่เกี่ยวข้องกับ mitogen-activated protein kinases (MAPKs), apoptotic and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death เอนไซม์ที่สร้างอนุมูลอิสระของออกซิเจน (ROS-generating NADPH oxidase enzymes) มีปริมาณเพิ่มขึ้น เมื่อให้ยา AM281 ซึ่งเป็นสารยับยั้ง CB1R (selective CB1R antagonist) หรือตัดแต่งพันธุกรรมที่ไม่มี CB1R (CB1 knock out mice) ก่อนได้รับ cisplatin จะสามารถลดการอักเสบและพังผืดในเนื้อไตได้ จึงเชื่อว่า CB1R ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไตของหนูผ่าน MAPKs และ ADP-ribose^{10, 11}

ต่อมาในปี ค.ศ. 2016 Nettekoven และคณะ¹² ได้ข้อสรุปคล้ายกัน โดยมีการทำการศึกษาก่อนการกระตุ้น CB1R ด้วยยา triazolopyrimidine-derived CB1R agonist ก่อนทำการผ่าตัดหนีบทดลองเลือดแดงที่มัลติเลตในหนูทดลอง โดยหวังผลป้องกันการบาดเจ็บจากภาวะขาดเลือด พบว่าหลังหนีบทดลองเลือดแดง ไตที่เกิดการขาดเลือด มีการเพิ่มขึ้นของสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ apoptosis เช่นเดียวกัน และการให้ยากระตุ้น CB1R ก่อนการหนีบทดลองเลือดแดงที่มัลติเลตสามารถลดการอักเสบในไตได้

1.4 การทำงานเพิ่มขึ้นของ glucose transporter 2 (GLUT2) ในโรคไตที่เกิดจากโรคเบาหวาน

การศึกษาโดย Jourdan T และคณะเมื่อปี ค.ศ. 2014¹³ พบว่าในเซลล์เนื้อเยื่อไต ที่เลี้ยงในหลอดทดลองที่มีน้ำตาลกลูโคสสูงนั้น เซลล์ mesangium เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule cells) และ podocytes จะมีการสร้าง CB1R เพิ่มขึ้น ผู้ทดลองเชื่อว่า ในคนไข้เบาหวาน กลูโคสที่รั่วออกมาในปัสสาวะอาจกระตุ้น CB1R ทำให้แคลเซียมในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น และทำให้ glucose transporter 2 (GLUT2) เคลื่อนที่ไปเปิดบริเวณผิวเซลล์ให้มีการดูดกลืนน้ำตาลเข้าสู่เซลล์ต่อไตส่วนต้น ในปริมาณมากขึ้นจึงก่อให้เกิดการอักเสบ

นอกจากสมมุติฐานข้างต้น การทดลองในหนู Zucker obese (Zucker diabetic obese rat) ที่ติดต่อกับพันธุกรรมให้มีภาวะขาดฮอร์โมนเลปติน (leptin) ซึ่งเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2¹⁴ รวมถึงการทดลองในหนูที่ถูกฉีดยาฆ่าเชื้อ streptozotocin เข้าในช่องท้องทำให้เกิดการทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ซึ่งเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1¹⁵ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ CB1R ในไตของหนูทั้งสองกลุ่มเช่นเดียวกัน

และเมื่อให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CB1R พบว่าการสังเคราะห์ podocyte protein expression กลับเป็นปกติ และการเกิดพังผืดในไต (renal fibrotic marker) และการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้

1.5 AMP-activated protein kinase (AMPK) ทำงานเพิ่มขึ้นในภาวะไตอักเสบจากการเพิ่มขึ้นของไขมันสะสมภายในเซลล์

จากการศึกษาในหนูที่ได้รับอาหาร (high fat diet) ซึ่งเป็นตัวแทนของโรคไตที่เกิดจากโรคอ้วน พบว่าอาหารที่มีไขมันสูงทำให้เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) ได้รับบาดเจ็บจากการเพิ่มขึ้นของไขมันในเซลล์ (palmitic acid-induced apoptosis, lipotoxicity) กรดไขมันสามารถกระตุ้น CB1R ทำให้ AMP-activated protein kinase (AMPK) เพิ่มขึ้น AMPK โดยปกติทำหน้าที่ยับยั้ง acetyl-CoA carboxylase (ACC) เมื่อ AMPK มีปริมาณเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณ malonyl CoA ที่ได้จากกระบวนการรีดอกซ์ (redox cycle) ลดลง เซลล์สามารถใช้พลังงานจากกลูโคสได้ลดลง บังคับให้เซลล์ท่อไตส่วนต้นใช้พลังงานจากกรดไขมันแทน และก่อให้เกิดการอักเสบ

พบว่าในหนูกลุ่มที่ติดต่อกับพันธุกรรมที่ไม่มี CB1R (RPTC-specific CB1R-null mice: RPTC-CB1R^{-/-}) และ หนูที่ได้รับยา JD5037 ซึ่งยับยั้ง CB1R แม้จะถูกเลี้ยงด้วยอาหารไขมันสูงจะเกิดภาวะอ้วน แต่ไม่เกิดการอักเสบจากไขมันและพังผืดในไต¹⁶

โดยสรุป จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง มีแนวโน้มว่าการกระตุ้น CB1R ก่อให้เกิดการอักเสบ และเพิ่มโอกาสการเกิดพังผืดในไตได้ และหากสามารถยับยั้งการกระตุ้น CB1R ก็จะสามารถลดการอักเสบและการเกิดพังผืดได้เช่นเดียวกัน

2. เลือดไหลไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น (increase renal blood flow) และลดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (decrease glomerular filtration rate)

จากการทดลองของ Chua และคณะ ในปี ค.ศ. 2019² ในหนูปกติ พบว่าเมื่อฉีดสารเอนโดคานาบินอยด์ที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) จะทำให้เลือดไหลไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น และลดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส ผ่านการเพิ่มการสังเคราะห์ nitric oxide ที่ตำแหน่งหลอดเลือด afferent arterioles และหลอดเลือดแดง efferent arterioles โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดเฉพาะที่ไต ไม่มีผลต่อการเพิ่มความดันโลหิตของร่างกาย

3. ลดการดูดกลืนโซเดียมในท่อไต

จากการทดลองในหนู ของ Park, F. และคณะปี ค.ศ. 2017⁵ พบว่าท่อไตที่มีผนังหนาขึ้นใน (medullary thick ascending limb) เมื่อได้รับสารเอนโดคานาบินอยด์ anandamide (AEA) กระตุ้น CB1R สามารถยับยั้งการดูดกลืนโซเดียมผ่าน Na⁺/K⁺/2Cl⁻ co-transporter กับ apical Na⁺/H⁺ transporter และยังทำให้อัตราการเผาผลาญออกซิเจน (oxygen consumption) ในท่อไตส่วนดังกล่าวลดลง จึงสรุปได้ว่าการกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 1 (CB1R) ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และทำให้หนูทดลองมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น

การกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ชนิดที่ 2 (CB2R activation) สัมพันธ์กับการลดการอักเสบ

การศึกษาจำลองภาวะไตวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อ โดยใช้หนู

ที่ถูกผ่าตัดผูกลำไส้ส่วนซีกัม (cecal ligation and puncture mouse model) พบว่าเมื่อเกิดการอักเสบติดเชื้อ ไตของหนูมีการสังเคราะห์ CB1R เพิ่มขึ้น ในขณะที่วัดกับการสังเคราะห์ CB2R กลับลดลงเมื่อเทียบกับภาวะปกติ เมื่อให้ยาที่กระตุ้นเฉพาะ CB2R (selective CB2R agonist) พบว่าสามารถลดสาร inflammation cytokine ลดระดับครีเอตินินในเลือด ลดการเกิดเชื้อแบคทีเรียรอบปากแผล (bacterial

colonization) และลดอัตราการตายของหนูได้¹⁷

จากหลักฐานการทดลอง จึงเชื่อว่ากลไกการตอบสนองต่อการกระตุ้น CB1R มีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นการอักเสบและการเกิดพังผืดในไต ส่วน CB2R สัมพันธ์กับการลดการอักเสบของอวัยวะทั่วร่างกายได้ ดังสรุปในตารางที่ 2 มีจึงมีผู้สนใจศึกษาเพื่อหาวิธียับยั้ง CB1R โดยหวังประโยชน์ในการรักษาโรคไตเรื้อรังในอนาคต

ตารางที่ 2 ผลของการกระตุ้น CB1R และ CB2R รายงานการเกิดภาวะไตบาดเจ็บจากการใช้กัญชาในรูปแบบต่าง ๆ

Cannabinoid-1 receptor Activation	Cannabinoid-2 receptor Activation
• Oxidative stress • Inflammation • Fibrosis	• Anti-oxidation • Anti-inflammation • Antifibrotic

1. ข้อมูลยาที่เป็นอนุพันธ์ของกัญชา และกัญชาทางการแพทย์ ไม่พบรายงานว่าทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อไต แต่มีรายงานในประเทศอเมริกา พบการใช้กัญชาสังเคราะห์ (synthetic cannabinoids) หรือ “fake weed” เป็นสารเสพติด มีหลายชื่อ เช่น spice, K2, phantom wicked dreams, Mr. Happy, clown loyal, lava, flame 2.0 ว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ลักษณะพิเศษของสารประเภทนี้คือ หากตรวจสอบสารพิษกัญชาในปัสสาวะจะให้ผลลบ เนื่องจากไม่ใช่ delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) ในปี ค.ศ. 2013 ถึง 2016 พบวัยรุ่นมีประวัติเสพยากัญชาสังเคราะห์ บางรายเสพในปริมาณสูงในระยะเวลาไม่นาน บางรายใช้ต่อเนื่องไม่ทราบปริมาณที่เสพ พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วยทั้งสิ้น 236 ราย ในการรายงานหนึ่งมีผู้ป่วยไตวายรุนแรงจนต้องบำบัดทดแทนไต 5 ใน 21 ราย ผลชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยมีลักษณะท่อไตบาดเจ็บรุนแรง (acute tubular necrosis) ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง หลังจากหยุดยา อาการค่อย ๆ ดีขึ้น สาเหตุคาดว่าเกิดจากสารเคมีที่ประกอบในการผลิตยาเสพติดไม่ระบุชนิด

สาเหตุอื่น ๆ ของการใช้กัญชาเพื่อการเสพติด ทำให้ไตวายเฉียบพลันได้จาก เมื่อมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร คลื่นไส้ อาเจียนอย่างรุนแรง ที่เกิดภาวะขาดน้ำ นำมาสู่การเกิด prerenal azotemia เรียกว่า cannabinoid hyperemesis syndrome (CHS) เป็นกลุ่มอาการที่พบน้อย ในผู้ที่เสพยาเป็นเวลานาน โดยปกติ THC ออกฤทธิ์ยับยั้งอาการคลื่นไส้ อาเจียนผ่านการกระตุ้นตัวรับในระบบประสาท แต่สันนิษฐานว่าการเสพในปริมาณสูง หรือทางการรับประทานต่อเนื่องว่างจะกระตุ้นตัวรับคานาบินอยด์ในระบบทางเดินอาหารทำให้มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนแทน¹⁸

2. ข้อมูลการใช้กัญชาทั้งแบบสูดดม หรือกัญชาทางการแพทย์ ปัจจุบันไม่พบหลักฐานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเรื้อรัง มีการศึกษา ASSESS-AKI parallel matched cohort study ในประเทศ

อเมริกา¹⁹ รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาล และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้งสิ้น 1,599 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะไตวายแต่เข้ารับการรักษาดูแลในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่น ๆ ในกลุ่มที่ไตวายเฉียบพลันนั้นร้อยละ 7 ใช้กัญชาเป็นสารเสพติดร่วมด้วยโดยไม่ระบุปริมาณ การศึกษาติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังจากออกจากโรงพยาบาลไปเป็นเวลา 5 ปี พบว่า อัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง ไม่สัมพันธ์กับการใช้กัญชา แต่ในกลุ่มประชากรที่ตั้งต้นมีการทำงานของไตเสื่อมอยู่เดิมก่อนเข้าโรงพยาบาล คือ น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร หากมีการใช้กัญชาร่วมด้วยภายหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในโรงพยาบาลแล้ว อัตราการลดลงของการทำงานของไตจะมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้กัญชา -3.2 เทียบกับ -1.4 มล./นาที/1.73 ตารางเมตรต่อปี โดยโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรังของกลุ่มคนใช้กัญชาไม่แตกต่างจากกลุ่มประชากรทั่วไป

การศึกษาอื่นได้ผลสอดคล้องกัน คือ ไม่พบว่ากัญชาส่งผลทำให้ไตทำงานลดลง จากการติดตามกลุ่มวัยรุ่นที่ใช้กัญชาเป็นสารเสพติด นำข้อมูลมาจาก The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study อายุ 18 ถึง 30 ปี ที่มีค่าการทำงานของไตมากกว่าเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร โดยใช้คำนวณจากสมการ cystatin-C ศึกษาเก็บข้อมูลปริมาณสะสมของกัญชา cumulative dose marijuana-years ที่รายงานผ่านแบบสอบถาม ติดตามประชากรไปเป็นเวลา 15 ปี พบว่ามีผู้ที่ใช้กัญชาถึงร้อยละ 83 (3,131 จาก 3,765 คน) โดยใช้กัญชาเฉลี่ย 5 marijuana-years และในกลุ่มที่ใช้กัญชา มีอัตราการลดลงของการทำงานของไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ คือ ลดลงร้อยละ 4.5 ต่อปี (95% confidence interval, -8.1 to -0.7%; P=0.02) เทียบกับร้อยละ 3.1 ต่อปี (95% confidence interval, -5.6 to -0.4%; P=0.03) แต่ความแตกต่างนี้ถือว่าแตกต่างเพียงเล็กน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะในประชากรทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นกัน²⁰

ข้อมูลจากการศึกษาอีก 2 การศึกษา เกี่ยวกับการใช้สารสกัดกัญชาทางการแพทย์ (medical cannabinoids) เพื่อรักษาอาการปวดเรื้อรังในผู้ป่วยโรคเมเร็งจำนวน 78 ราย ติดตามไปเป็นเวลา 1 ปี²¹ และการศึกษาการใช้กัญชาเพื่อการเสพติด ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 1,125 ราย ติดตามไปเป็นเวลา 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสลดไต หรือการทำงานของไตแย่ลงแต่อย่างใด²² ส่วนรายงานเกี่ยวกับการเกิดโรคไตอื่น ๆ เช่น membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis เป็นเพียงการรายงานผู้ป่วยที่พบ

โดยสรุปการใช้กัญชา และกัญชาทางการแพทย์ ไม่ว่าจะเป็นการใช้เพื่อผ่อนคลาย เพื่อเป็นยารักษาอาการปวด ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และไม่เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรัง

ผลของสารประกอบกัญชาต่อการเกิดปฏิกิริยากับยาต่าง ๆ (cannabis product - drugs interactions)

ในการศึกษาปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชา และกัญชาทางการแพทย์ ส่วนใหญ่ทำการศึกษาศารเคมีในกัญชาที่ออกฤทธิ์หลัก 3 ชนิด ประกอบด้วย

1. สาร delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
2. สาร cannabidiol (CBD)
3. สาร cannabinol (CBN)

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ เอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ซึ่งสารเคมีเหล่านี้ถูกทำลายโดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450) ในตับ ในกลุ่มเอนไซม์นี้มีเอนไซม์ย่อย (subfamily) หลากหลายชนิดที่ทำหน้าที่ทำลายยาแตกต่างกัน เอนไซม์หลักที่ทำหน้าที่ทำลายสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิด คือ CYP3A4 และ CYP3A5 โดย cannabidiol (CBD) เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ที่รุนแรง ยาที่กระตุ้นเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ฟีนอบาร์บิทัล (phenobarbital) ไรแฟมพิซิน (rifampicin) สเตียรอยด์ (steroid) จะทำให้สารประกอบกัญชาที่มีระดับในเลือดลดลง ส่วนยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เช่น คลาริโทรมัยซิน (clarithromycin) อะมิโอดาโรน (amiodarone) ยากลุ่มเอโซล (azole group) ยาด้านไวรัสกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (protease inhibitor) จะทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้น ตัวอย่างการศึกษาที่วัดระดับยา Sativex[®] ชื่อเคมีคือ nabiximols เป็นยาในรูปแบบสเปรย์ฉีดพ่นในปาก ใช้สำหรับรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งจากโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis) พบว่าระดับยา nabiximol มีปฏิกิริยากับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งและกระตุ้น CYP3A4 ตามที่ได้กล่าวมาด้านบน ส่วนตัวอย่างในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มยับยั้งแคลซินูริน (calcineurin inhibitors) เช่น ทาโครลิมุส (tacrolimus) หรือ ไซโคลสปอริน (cyclosporin) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4, CYP3A5 เช่นกัน แต่ไม่มีฤทธิ์โดยตรงต่อเอนไซม์ เมื่อใช้ร่วมกับยา Epidiolex[®] ซึ่งเป็น CBD ในรูปแบบรับประทาน เพื่อคุมโรคลมชักที่รักษายาก พบรายงานเมื่อใช้ Epidiolex[®] ในขนาดสูงทำให้ระดับของทาโครลิมุสสูงขึ้นจนเกิดพิษได้จากการศึกษาแบบรายงานผู้ป่วย^{23,24}

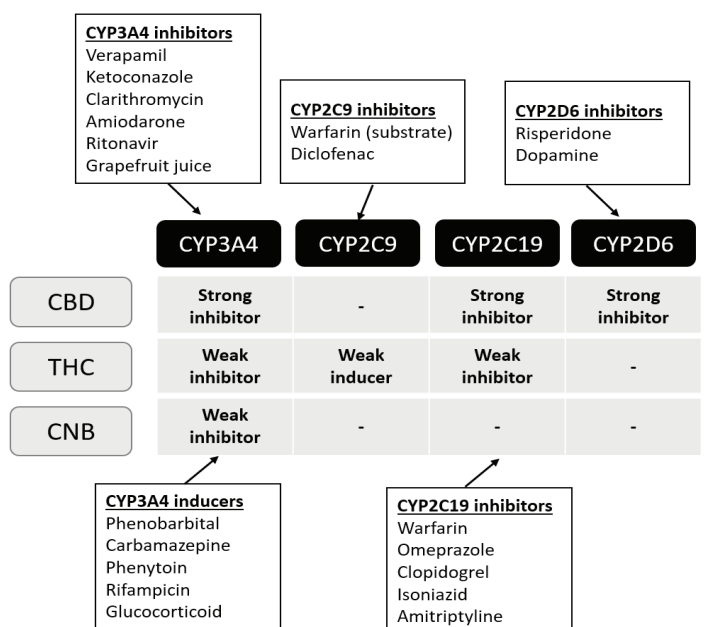
สำหรับเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งทำหน้าที่ทำลาย warfarin และ diclofenac พบว่าการศึกษาในหลอดทดลอง CBD สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ได้ แต่ไม่พบรายงานทางคลินิกว่า เมื่อใช้ในผู้ป่วยจริงสารทั้งสองเกิดอันตรกริยากัน ปฏิกิริยาของสารประกอบกัญชา

และยาผ่านเอนไซม์ CYP450 ชนิดย่อยต่าง ๆ สรุปในรูปที่ 2

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์เอสเตอเรส (esterase) เอนไซม์เอสเตอเรส (esterase) เป็นเอนไซม์สำคัญใน first pass effect ที่ตับ ทำหน้าที่ตั้งทำลายยาบางชนิด และทำให้สารตั้งต้น (prodrug) ออกฤทธิ์ พบว่าสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิด CBD, THC, CBN เมื่อบริหารยาด้วยการรับประทาน ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์เหล่านี้ ส่วนเมื่อใช้รูปแบบอื่น เช่น ฉีดพ่น นั้นไม่มีผล

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนขนส่งยา (drug transporter) พีไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein; P-gp) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในหลายอวัยวะ ทั้ง ลำไส้ ตับ และท่อไต ทำหน้าที่ขนส่งโมเลกุลของยา จากการศึกษาไม่พบว่าสารประกอบกัญชาทั้งสามชนิดยับยั้งหรือกระตุ้น P-gp เหล่านี้ ยา Dronabinol[®] ใช้ในการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด เป็น CBD รูปแบบรับประทาน ไม่พบว่ารบกวนการทำงานของโปรตีนขนส่งยาในทั้งตับและไต ทั้ง OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K

โดยสรุป สารประกอบกัญชาหลักคือ cannabidiol CBD ซึ่งเป็นตัวหลักในกัญชาทางการแพทย์ มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP450 โดยตัวหลักคือ CYP3A4 CYP3A5 แต่เนื่องจากข้อมูลการศึกษาในคลินิกมีน้อย ส่วนมากเป็นการติดตามปฏิกิริยาจากยาเพื่อใช้ในการรักษาโรคลมชักชนิดที่ต่อเนื่องการรักษา จึงมุ่งเน้นวัดระดับยากันชักตัวอื่น ๆ และพบว่าไม่มีผลต่อการคุมอาการชัก ในการศึกษาเหล่านี้ไม่มีกลุ่มประชากรที่มีภาวะไตเรื้อรังรวมอยู่ในการศึกษา ส่วนเรื่องปฏิกิริยาต่อการกดภูมิคุ้มกันพบรายงานว่าเพิ่มระดับยาทาโครลิมุส (tacrolimus) เมื่อใช้ร่วมกับ CBD ในขนาดสูง



CBD=cannabidiol, THC=tetrahydrocannabinol, CBN=cannabinol

รูปที่ 2 ยาที่มีผลกระตุ้นและยับยั้งเอนไซม์ CYP450 isoform ต่าง ๆ

ประโยชน์ของกัญชาทางการแพทย์ในการรักษาโรคไต

การใช้กัญชาทางการแพทย์ปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาโรคไต แต่ได้มีการนำมาใช้เพื่อรักษาอาการปวด อาการคลื่นไส้ อาเจียน หรืออาการเบื่ออาหาร ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยอ้างอิงจากข้อบ่งชี้ที่ผ่านการขึ้นทะเบียนประกอบไปด้วย 4 ข้อ ดังต่อไปนี้

(คำแนะนำการใช้กัญชาทางการแพทย์ ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 2/2562)

1. ภาวะคลื่นไส้ อาเจียนจากเคมีบำบัด (chemotherapy induced nausea and vomiting)
2. โรคลมชักที่รักษายาก และโรคลมชักที่ดื้อต่อการรักษา (intractable epilepsy) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านระบบประสาทและได้ผ่านการอบรมการใช้สารสกัดกัญชาเพื่อการรักษาผู้ป่วยแล้ว
3. ภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็ง (spasticity) ในผู้ป่วยโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis)
4. ภาวะปวดประสาท (neuropathic pain)

โดยทั้งหมด ไม่แนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาเป็นการรักษาเริ่มต้น แต่ให้ใช้เมื่อใช้การรักษามาตรฐานอื่น ๆ แล้วไม่ได้ผล⁶

1. อาการปวดเรื้อรัง

ผู้ป่วยไตเรื้อรังมักมีอาการปวดจากระบบประสาท (neuropathic pain) โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคเบาหวาน มีการศึกษาการใช้ยา Sativex[®] ในรูปแบบสเปรย์ฉีดพ่นในช่องปากเทียบกับยาหลอก ซึ่งยา Sativex[®] มี THC 27 มก. และ CBD 25 มก. ต่อ 1 มล. บริหารยาโดยกดสเปรย์ 8 ครั้งใน 3 ชม. หรือสูงสุดถึง 48 ครั้งใน 24 ชม. ทำการทดลองในผู้ป่วยโรคเมเร็งพบว่า สามารถลดอาการปวดของผู้ป่วยลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ทว่าการศึกษาทำในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตปกติเท่านั้น

2. อาการคลื่นไส้ อาเจียน

การคลื่นไส้ อาเจียนเป็นอาการที่พบบ่อยเมื่อผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเข้าสู่ระยะที่ 4 หรือ 5 สาเหตุเกิดจากภาวะยูรีเมีย โรคประจำตัวเช่น เบาหวานทำให้การบีบตัวของกระเพาะอาหารช้าลง (gastroparesis) หรือภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (disequilibrium syndrome) หลักฐานของการศึกษากัญชาทางการแพทย์ พบเพียงการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น (severe refractory chemotherapy-induced nausea vomiting) ซึ่งไม่รวมประชากรที่มีการทำงานของไตผิดปกติในการศึกษา พบว่ายาออนแดนเซตรอน (ondansetron) ยังเป็นยาแก้อาการคลื่นไส้ อาเจียนจากยาเคมีบำบัดที่ได้ผลดีที่สุด และสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตโดยไม่ต้องปรับขนาด ส่วนกัญชาทางการแพทย์ที่มีการศึกษา เป็นการศึกษาเทียบกับยาหลอก พบว่าทั้ง Nabilone Dronabinol[®] และ Sativex[®] สามารถลดอาการได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

3. อาการเบื่ออาหาร

อาการเบื่ออาหารอาจเกิดจากภาวะยูรีเมีย จากการเพิ่ม

ขึ้นของไซโตไคน์อักเสบ เช่น tumor necrotic factor alfa (TNF-a) และการเปลี่ยนแปลงปริมาณกรดอะมิโนในสมองที่ทำให้ สารซีโรโทนิน (serotonin) เพิ่มขึ้น มีการศึกษาผลของ Dronabinol[®] หรือ THC ต่อการกระตุ้นความอยากอาหาร ในกลุ่มผู้ป่วยทุพโภชนาการที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV wasting syndrome) จำนวน 40 ราย พบว่าเมื่อติดตาม 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยา Dronabinol[®] มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอก แต่เกิดการปนเปื้อนของกลุ่มประชากรคือ กลุ่มคนที่ได้ยาหลอกตรวจพบกัญชาในปัสสาวะ มีรายงานการใช้ Dronabinol[®] บรรเทาอาการเบื่ออาหารในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีความปลอดภัยและได้ผลเช่นเดียวกัน

4. อาการคันจากภาวะยูรีเมีย (uremic pruritus)

กลไกที่ทำให้เกิดอาการคันในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีหลายสาเหตุ จากความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก (chronic kidney disease -mineral and bone disorder) จากการกระตุ้น mast cells หลั่งสาร histamine มีการศึกษาครีม Physiogel AI cream[®] ทาผิวผสม คานาบินอยด์ทาวนละครั้ง นาน 3 สัปดาห์ เพื่อรักษาอาการคันจากภาวะยูรีเมีย (uremic pruritus) ของผู้ป่วยฟอกไตทางโลหิตจำนวน 21 ราย พบว่าได้ผลลดภาวะอาการคันจากมาตรวัดความเจ็บปวดด้วยการเปรียบเทียบด้วยสายตา (visual analog scale; VAS) แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ผลของสารคานาบินอยด์ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ในประเทศอเมริกาและแคนาดา มีรายงานการใช้กัญชาในผู้ป่วยรอคิวปลูกถ่ายไต และหลังปลูกถ่ายไตระหว่างปี ค.ศ. 2007 ถึง 2015 จำนวน 500 ราย จากทั้งสิ้น 52,689 ราย การใช้กัญชาเพื่อการเสพไม่พบรายงานว่าเกิดปฏิกิริยากับยากดภูมิคุ้มกัน แต่พบว่าทำให้ระดับยา cyclosporin เพิ่มขึ้นเล็กน้อย มีข้อมูลจากการดิงรหัสสรุปโรคพบว่าการใช้กัญชาช่วง 1 ปีก่อนปลูกถ่ายไตไม่ได้เพิ่มอัตราการตาย แต่การใช้กัญชา 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต สัมพันธ์กับภาวะการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นร้อยละ 6 โรคปอดเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.2 ปอดอักเสบติดเชื้อเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 และการเกิดภาวะสลัดไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้กัญชา²⁵

บทสรุป

กัญชาและสารประกอบกัญชามีกลไกการออกฤทธิ์ทั้งต่อระบบประสาท ระบบภูมิคุ้มกัน และไต ปัจจุบันมีการศึกษาผลของสารคานาบินอยด์ต่อการทำงานของไตพบว่า มีความเกี่ยวข้องทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไตโดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ปัจจุบันกัญชาทางการแพทย์ยังไม่มีที่ใช้ในการรักษาโรคไต แต่ยังคงศึกษาเพิ่มเติม ถึงแม้ว่าไม่พบหลักฐานเรื่องการใช้กัญชามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง แต่กลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะฤทธิ์ต่อระบบประสาท สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ไม่แนะนำให้ใช้กัญชาในรูปแบบเพื่อการเสพติด เพราะนอกจากจะมีปฏิกิริยากับยากดภูมิคุ้มกันแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการสลัดไตอีกด้วย การใช้กัญชาทางการแพทย์ควรมีระบบการติดตามความปลอดภัยของยาที่ดี เพื่อค้นหาประโยชน์และผลข้างเคียงจากการใช้ยาในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษฉบับใหม่ (ฉบับที่ 7). 2562.
2. Chua JT, Argueta DA, DiPatrizio NV, Kovesdy CP, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, et al. Endocannabinoid System and the Kidneys: From Renal Physiology to Injury and Disease. *Cannabis Cannabinoid Res* 2019;4:10-20.
3. A. M. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. In: Lewis S. Nelson NAL, Mary Ann Howland, Robert S. Hoffman, Lewis R. Goldfrank, Neal E. Flomenbaum, ed. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
4. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019;365:11141.
5. Park F, Potukuchi PK, Moradi H, Kovesdy CP. Cannabinoids and the kidney: effects in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313:F1124-F32.
6. Ho C, Martinusen D, Lo C. A Review of Cannabis in Chronic Kidney Disease Symptom Management. *Can J Kidney Health Dis* 2019;6:2054358119828391.
7. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10-4.
8. Hsu YC, Lei CC, Shih YH, Ho C, Lin CL. Induction of proteinuria by cannabinoid receptors 1 signaling activation in CB1 transgenic mice. *Am J Med Sci* 2015;349:162-8.
9. Lecru L, Desterke C, Grassin-Delyle S, Chatziantoniou C, Van dermeersch S, Devocelle A, et al. Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis. *Kidney Int* 2015;88:72-84.
10. Mukhopadhyay P, Pan H, Rajesh M, Batkai S, Patel V, Harvey-White J, et al. CB1 cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model. *Br J Pharmacol* 2010;160:657-68.
11. Horvath B, Mukhopadhyay P, Kechrid M, Patel V, Tanchian G, Wink DA, et al. beta-Caryophyllene ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in a cannabinoid 2 receptor-dependent manner. *Free Radic Biol Med* 2012;52:1325-33.
12. Nettekoven M, Adam JM, Bendels S, Bissantz C, Fingerle J, Grether U, et al. Novel Triazolopyrimidine-Derived Cannabinoid Receptor 2 Agonists as Potential Treatment for Inflammatory Kidney Diseases. *ChemMedChem* 2016;11:179-89.
13. Jourdan T, Szanda G, Rosenberg AZ, Tam J, Earley BJ, Godlewski G, et al. Overactive cannabinoid 1 receptor in podocytes drives type 2 diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E5420-8.
14. Hinden L, Udi S, Drori A, Gammal A, Nemirovski A, Hadar R, et al. Modulation of Renal GLUT2 by the Cannabinoid-1 Receptor: Implications for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:434-48.
15. Barutta F, Corbelli A, Mastrocola R, Gambino R, Di Marzo V, Pinach S, et al. Cannabinoid receptor 1 blockade ameliorates albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010;59:1046-54.
16. Udi S, Hinden L, Earley B, Drori A, Reuveni N, Hadar R, et al. Proximal Tubular Cannabinoid-1 Receptor Regulates Obesity-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3518-32.
17. Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:38-54.
18. Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thornley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:523-6.
19. Go AS, Parikh CR, Ikizler TA, Coca S, Siew ED, Chinchilli VM, et al. The assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae of acute kidney injury (ASSESS-AKI) study: design and methods. *BMC Nephrol* 2010;11:22.
20. Ishida JH, Auer R, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Reis JP, Sidney S, et al. Marijuana Use and Estimated Glomerular Filtration Rate in Young Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1578-87.
21. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP, team Cs. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain* 2015;16:1233-42.
22. Greenan G, Ahmad SB, Anders MG, Leeser A, Bromberg JS, Niederhaus SV. Recreational marijuana use is not associated with worse outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2016;30:1340-6.
23. Leino AD, Emoto C, Fukuda T, Privitera M, Vinks AA, Alloway RR. Evidence of a clinically significant drug-drug interaction between cannabidiol and tacrolimus. *Am J Transplant* 2019;19:2944-8.
24. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Sulcova A, Hanus L, et al. Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Curr Drug Metab* 2016;17:206-26.
25. Alhamad T, Korashy FM, Lam NN, Katari S, Naik AS, Schnitzler MA, et al. Cannabis Dependence or Abuse in Kidney Transplantation: Implications for Posttransplant Outcomes. *Transplantation* 2019;103:2373-82.

Review Article

Managing Osteoporosis and Fracture Prevention in Chronic Kidney Disease

Jeerath Phannajit, Paweena Susantitaphong

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

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at risk of osteoporosis and fracture compared with normal populations, especially after hip fracture contributing to morbidity, cost of treatment, and high mortality. Therefore, fracture risk assessment and early treatment to prevent fracture are important. The complex mechanisms of bone fragility in CKD require different approaches to treat and prevent fracture unlike in normal populations. In addition, current available anti-osteoporosis drugs still have insufficient evidence in efficacy and safety in CKD population. This review focused on current evidence in fracture risk assessment and treatment options of osteoporosis among patients with CKD to prevent fractures.

Keywords: chronic kidney disease, osteoporosis, fracture prevention

Review Article

การรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์, ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนและมีอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกหักสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะบริเวณกระดูกสะโพก ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน อาทิเช่น ภาวะทุพพลภาพ เพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต การประเมินและคัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและให้การรักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักจึงมีความสำคัญ และเนื่องจากกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและแตกต่างจากโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยทั่วไป จึงต้องมีแนวทางการประเมินและการรักษาที่จำเพาะ ยารักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในการใช้กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากยังขาดข้อมูลทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, โรคกระดูกพรุน, การป้องกันกระดูกหัก

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์ สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330 Email: jeerath.p@chula.ac.th

บทนำ

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะผิดปกติที่มีการลดลงของมวลกระดูก มีผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกหัก¹ ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากการเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะบริเวณสะโพกมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง และยังนำมาซึ่งความพิการและภาวะแทรกซ้อนหลังกระดูกหักหลายประการ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักและโรคกระดูกพรุนมากกว่าประชากรทั่วไป² โดยอาจเป็นผลจากความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกที่เกิดจากโรคไตเรื้อรังที่ส่งผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงทั่วไปของการเกิดโรคกระดูกพรุนเช่นเดียวกับประชากรปกติ อาทิ อายุ เพศ ภาวะหมดประจำเดือน การใช้ยา glucocorticoid เป็นต้น กลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นมีความซับซ้อนและต้องพิจารณาประเมินรวมทั้งการดูแลรักษาที่แตกต่างจากโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยทั่วไป บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหัก

นิยามในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและภาวะกระดูกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

มีการให้คำนิยามของโรคกระดูกพรุนไว้หลายนิยามแตกต่างกัน สถาบันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Institute of Health; NIH) ได้ให้นิยามของโรคกระดูกพรุนตามกลไกการเกิดโรค (mechanistic definition) ว่าเป็นความผิดปกติที่มีความแข็งแรงของกระดูกลดลงส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น โดย

ลักษณะของกระดูกหักมักเกิดหลังจากการกระทบกระแทกที่ไม่รุนแรง (low trauma fracture) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้ให้คำจำกัดความในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในทางปฏิบัติโดยอาศัยการตรวจมวลกระดูก (bone mineral density) โดยจะวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนเมื่อคำนวณค่าคะแนนมาตรฐาน T-score ของมวลกระดูกน้อยกว่า -2.5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงคือมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ในประชากรปกติตามเชื้อชาติ และจากการศึกษาในระยะยาวพบว่าคะแนนมาตรฐาน T-score ที่ลดลงจากการตรวจมวลกระดูกสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเช่นเดียวกับประชากรทั่วไป³⁻⁶ จึงเป็นที่มาของคำแนะนำล่าสุดโดยกลุ่ม Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ปี ค.ศ. 2017⁷ แนะนำให้ใช้การตรวจมวลกระดูกในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยใช้คำนิยามขององค์การอนามัยโลก

แต่อย่างไรก็ตามการตรวจมวลกระดูกนั้นเป็นเพียงการประเมินทางด้านปริมาณ (bone quantity) ซึ่งความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ๆ นั้นยังมีความผิดปกติทางด้านคุณภาพ (bone quality) รวมด้วย ทั้งในด้านโครงสร้าง (microarchitecture) การหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) และการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) โดยกลุ่ม KDIGO ได้กำหนดคำนิยามความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังในปี ค.ศ. 2006 ตามระบบ TMV (Turnover:การหมุนเวียนของกระดูก, Mineralization:การสะสมแร่ธาตุของกระดูก, Volume:ปริมาตรกระดูก) ซึ่งได้จากการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกและวัดตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยา (bone histomorphometry) ตามตารางที่ 1⁸ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนมีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกและต้องอาศัยการตรวจพิเศษนอกจากการตรวจมวลกระดูกเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 1 ความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังแบ่งตาม TMV classification

	TMV classification (KDIGO 2006) ⁸		
	Turnover (T)	Mineralization (M)	Volume (V)
โรคออสเตอไตติสไฟโบรซา (Osteitis fibrosa; OF)	สูง	ปกติ	สูงหรือปกติ
โรคกระดูกนุ่ม (Osteomalacia; OM)	ต่ำ	ผิดปกติ	ปกติหรือต่ำ
โรคกระดูกอะไดนามิก (Adynamic bone disease; ABD)	ต่ำ	ปกติ	ต่ำ
โรคผสมซึ่มริกอสเทอไดสโทรฟี (Mixed uremic osteodystrophy)	สูง	ผิดปกติ	ปกติหรือต่ำ

ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากการสำรวจสุขภาพและภาวะโภชนาการระดับชาติของสหรัฐอเมริกา (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) พบความชุกของโรคกระดูกพรุนตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลกเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในประชากรที่อัตราการกรองของไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เทียบกับประชากรที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร⁹ การศึกษาระยะยาว 10 ปี พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการลดลงของมวลกระดูกและอุบัติการณ์ของกระดูกหักตามระยะของโรคไตเรื้อรัง พบความเสี่ยงต่อกระดูกหักเพิ่มขึ้น 5 เท่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เทียบกับกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นหากมีอายุมากกว่า 65 ปี¹⁰ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าและมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3.7 เท่า¹¹ นอกจากนี้ปัจจัยพื้นฐานอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ การมีดัชนีมวลกายต่ำ ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (dialysis vintage) และประวัติเคยมีกระดูกสะโพกหักมาก่อน มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย ในประเทศไทย ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง และคณะ¹² ได้รายงานการติดตามผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 83 ราย เป็นเวลา 5 ปี พบว่าการมีมวลกระดูกบริเวณสะโพกต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นแม้ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วยังคงมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่าประชากรทั่วไป และยังพบความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังได้แม้ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้ว¹³ จะเห็นได้ว่าภาวะกระดูกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นเป็นปัญหาที่สำคัญและจำเป็นต้องมีแนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสม

พยาธิสรีรวิทยาความผิดปกติของกระดูกและการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีกระบวนการหมุนเวียน (bone turnover) และปรับแต่งโครงสร้าง (bone remodeling) ตลอดเวลา โดยประกอบไปด้วยกระบวนการหลัก ได้แก่ การสลายกระดูกเก่า (bone resorption) การสร้างกระดูกใหม่ (bone formation) และการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) ประกอบกันเป็นวงจร เพื่อที่จะคงโครงสร้างที่ปกติและความแข็งแรงของกระดูกไว้ตลอดเวลา รวมทั้งเพื่อคงสมดุลของเกลือแร่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ แคลเซียมและฟอสเฟต โดยเซลล์ภายในกระดูกที่มีบทบาทสำคัญประกอบไปด้วย เซลล์กระดูก (osteocyte) เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) โดยกระบวนการสร้างและสลายกระดูกจะถูกควบคุมด้วยกระบวนการที่ซับซ้อน ประกอบไปด้วยการหลั่งสารชีวโมเลกุลหลายชนิดทั้งภายในและภายนอกกระดูก เพื่อให้มีความสมดุลของการสร้างและสลายกระดูกให้เป็นปกติ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าเริ่มมีความผิดปกติของกระดูกตั้งแต่วัยต้น ๆ ก่อนจะมีความผิดปกติของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่ชัดเจน เริ่มจากการลดลงของ Klotho และทำให้เกิดภาวะดื้อต่อ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ซึ่งทั้งสองชีวโมเลกุลนี้หลั่งมาจากเซลล์กระดูก (osteocyte) พบว่าการลดลงของ Klotho สัมพันธ์กับการลดจำนวนของทั้งเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) รวมทั้งลดการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก ส่วนการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ส่งผลยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกและยับยั้งกระบวนการสะสมแร่ธาตุในกระดูก ในระยะต่อมาเมื่อไตทำงานลดลงจะมีการเพิ่มขึ้นของฮอโมนพาราไทรอยด์ ภาวะขาดวิตามินดี และการคั่งของฟอสเฟต โดยส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลวงจรในกระดูกและเกิดความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังได้หลายชนิด ขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง ชนิดและความรุนแรงของความผิดปกติของสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ซึ่งอาจแบ่งตามพยาธิวิทยาได้ตามตารางที่ 1

นอกจากความแข็งแรงของกระดูกแล้ว อีกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักคือ โอกาสในการเกิดการกระทบกระแทก เช่น การพลัดตกหกล้ม (fall) ซึ่งอาจมีผลมาจากความผิดปกติของระบบประสาทที่ควบคุมการทรงตัวหรือควบคุมการเคลื่อนไหว ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อแกนกลางของร่างกาย รวมทั้งปัจจัยอื่น ๆ เช่น ปัญหาทางสายตา ภาวะสมองเสื่อม และสิ่งแวดล้อมที่เสี่ยงต่อการล้ม เช่น พื้นลื่นหรือการมีสิ่งกีดขวาง การประเมินและป้องกันความเสี่ยงในการพลัดตกหกล้ม จึงควรทำไปพร้อมกับการประเมินความแข็งแรงของกระดูกเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักด้วย

การวินิจฉัยความผิดปกติของกระดูกและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การตรวจชิ้นเนื้อตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยาของกระดูก (bone biopsy with histomorphometry)

ในการประเมินความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น การตรวจที่เป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) คือการตรวจและวัดตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อกระดูกหลังการรับประเภทยาเตตราไซคลิน (tetracycline-double labelled bone biopsy with bone histomorphometry) โดยจะสามารถแบ่งชนิดความผิดปกติต่าง ๆ ของกระดูกตามระบบ TMV¹⁴ ดังตารางที่ 1 แม้เป็นการตรวจที่แม่นยำที่สุด ทำให้ทราบถึงพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติในกระดูก ซึ่งจะมีประโยชน์ในการประเมินและให้การรักษาสภาพกระดูกผิดปกติได้อย่างแม่นยำตามความผิดปกติที่พบ แต่อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาความสัมพันธ์ของผลการตรวจ bone histomorphometry กับอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดทั้งในด้านการเข้าถึงบุคลากรผู้เชี่ยวชาญและห้องปฏิบัติการเฉพาะที่ต้องใช้ในการตรวจ และเป็นหัตถการที่อาจสร้างความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วยจึงยังไม่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย

การตรวจมวลกระดูก (bone mineral density) ด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)

การตรวจด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) เพื่อวัดมวลกระดูก โดยเป็นการตรวจที่มีใช้อย่างแพร่หลายในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในประชากรทั่วไป สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีข้อมูลทั้งจากการศึกษาไปข้างหน้าระยะยาว และการศึกษาแบบอภิมาน (meta-analysis)¹⁵ พบว่าสามารถใช้การตรวจนี้เพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้เช่นเดียวกับประชากรทั่วไป KDIGO ในปี ค.ศ. 2017 จึงแนะนำให้ใช้การตรวจมวลกระดูกในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามการตรวจมวลกระดูกด้วยวิธีดังกล่าวยังมีข้อจำกัดคือเป็นเพียงการวัดคุณสมบัติทางด้านปริมาณของกระดูก และวัดเพียงในแนวสองมิติเท่านั้น อาจไม่สามารถบอกความผิดปกติทางคุณภาพของกระดูกซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของกระดูกหัก และยังไม่สามารถนำมาใช้ในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหินปูนเกาะผนังหลอดเลือดแดงใหญ่อาจมีข้อจำกัดในการตรวจมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนล่าง

การใช้แบบประเมินความเสี่ยงของกระดูกหัก (Fracture Risk Assessment Tools; FRAX®)

Fracture Risk Assessment Tools หรือ FRAX® เป็นเครื่องมือที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก โดยพัฒนาจากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าระยะยาวในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ รวมประชากรของประเทศไทยด้วย ปัจจุบันสามารถคำนวณได้จากการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (ผ่านเว็บไซต์ <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57>) โดยแสดงโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเป็นร้อยละ ที่เวลา 10 ปี โดยแบ่งเป็นความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหัก และการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ โดยใช้ปัจจัยทางคลินิกเพียงอย่างเดียวหรือใช้ผลการตรวจมวลกระดูกร่วมด้วยก็ได้ ปัจจัยทางคลินิกที่ใช้ในการคำนวณประกอบไปด้วย อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติเคยกระดูกหักมาก่อน ประวัติกระดูกสะโพกหักของบิดาหรือมารดา ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยา glucocorticoids ประวัติโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และประวัติโรคกระดูกพรุนทุติยภูมิ ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 1 โรค osteogenesis imperfecta ในผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพิษระยะยาวที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) หรือผู้ที่ประจำเดือนหมดก่อนอายุ 45 ปี ผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการเรื้อรัง ผู้ที่มีภาวะการดูดซึมอาหารผิดปกติ (malabsorption) และผู้โรคตับเรื้อรัง

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในประชากรทั่วไปได้แนะนำการใช้ FRAX ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา สำหรับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการศึกษาพบว่าสามารถใช้ FRAX ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้เช่นเดียวกับประชากรทั่วไป แต่การศึกษาระยะยาวพบว่าการปฏิบัติการณ์ของกระดูกหักโดยเฉพาะ

บริเวณสะโพกที่เกิดขึ้นจริงสูงกว่าที่คำนวณโดยใช้ FRAX ในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร¹⁶ ซึ่งอาจอธิบายได้จากกลไกการเกิดความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะระยะท้าย ๆ ที่ไม่ได้อยู่ในปัจจัยทางคลินิกของ FRAX

การตรวจโครงสร้างกระดูกด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การตรวจโครงสร้างกระดูกด้วยเทคนิคของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (peripheral quantitative computed tomography) สามารถให้ข้อมูลสามมิติของโครงสร้างกระดูกได้ ซึ่งทำให้สามารถทราบความผิดปกติทางโครงสร้างของกระดูกเพิ่มขึ้นนอกเหนือจากมวลกระดูกในแนวสองมิติจากการตรวจด้วยเครื่อง DXA อย่างไรก็ตามการตรวจวิธีนี้ยังขาดการศึกษาในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและยังไม่มีใช้อย่างแพร่หลาย

การตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพจากกระดูก (bone biomarkers)

ในวงจรการหมุนเวียนของกระดูกจะมีการหลั่งสารบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ เข้าสู่กระแสเลือดโดยสามารถแบ่งตามกระบวนการที่เกี่ยวข้องได้ 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) สารบ่งชี้การหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover marker) ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone; PTH) และ sclerostin 2) สารบ่งชี้การสร้างกระดูกใหม่ (bone formation marker) ได้แก่ bone specific alkaline phosphatase (BAP), procollagen type I N-terminal peptide (PINP) and procollagen type I C-terminal peptides (PICP) และ osteocalcin 3) สารบ่งชี้การสลายกระดูก (bone resorption marker) ได้แก่ tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRAP-5b), N-terminal telopeptide-I (NTX1) และ C-terminal telopeptide-I (CTX1) การใช้สารบ่งชี้ดังกล่าวอาจช่วยในการวินิจฉัยความผิดปกติในกระดูกแทนการตรวจทางพยาธิวิทยาได้ โดยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการวินิจฉัยแยกความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และอาจช่วยในการวางแผนการรักษาได้ แต่อาจจะมีข้อจำกัดอยู่บ้าง อาทิเช่น การสะสมเมื่อการทำงานของไตลดลงและความสามารถในการขจัดออกด้วยการบำบัดทดแทนไต โดยพบว่าตัวชี้วัดที่ไม่มีผลต่อการกรองของไต ได้แก่ BAP, TRAP-5b, และ PINP17 ซึ่งยังคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดเหล่านี้กับอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักและการนำมาใช้ประกอบการรักษาต่อไป

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 3b ใช้แนวทางไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วไป ได้แก่ การแก้ไขภาวะขาดวิตามินดี การออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก การเลิกบุหรี่ และการป้องกันการพลัดตกหกล้ม สำหรับยารักษาโรคกระดูกพรุนมีการศึกษาและได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงแตกต่างกันดังตารางที่ 2 และควรต้องระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นซึ่งอาจพบได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไป

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน¹⁸

ชื่อยา	ขนาดยา	ค่าการกรองของไตที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ผลข้างเคียงต่อภาวะเกลือแร่ผิดปกติ
Alendronate	รับประทาน 70 มก. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	35 มล./นาที่ ขึ้นไป	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ
Ibandronate	รับประทาน 150 มก. เดือนละ 1 ครั้ง หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 มก. ทุก 3 เดือน	มากกว่า 30 มล./นาที่	-
Risendronate	รับประทาน 5 มก. วันละ 1 ครั้ง หรือรับประทาน 35 มก. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	มากกว่า 30 มล./นาที่	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ
Abaloparatide	ฉีดใต้ผิวหนัง 80 มก. วันละ 1 ครั้ง	ไม่มีการศึกษา	แคลเซียมเลือดและในปัสสาวะสูง
Teriparatide	ฉีดใต้ผิวหนัง 20-40 มก. วันละ 1 ครั้ง	มากกว่า 30 มล./นาที่	แคลเซียมและยูริกในเลือดสูง แคลเซียมในปัสสาวะสูง
Denosumab	ฉีดใต้ผิวหนัง 60 มก. ทุก 6 เดือน	ไม่จำกัด	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ

*มก. = มิลลิกรัม, มก. = ไมโครกรัม, มล./นาที่ = ค่าการกรองของไตเป็นมิลลิลิตรต่อนาที คำนวณจากสมการ Cockcroft–Gault

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ขึ้นไป ส่วนใหญ่พบความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกชัดเจน โดยเฉพาะความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด นอกจากการรักษาโดยไม่ใช้ยาข้างต้นแล้ว การรักษาโดยการให้วิตามินดีทดแทน (natural vitamin D) เพื่อให้ค่า 25-hydroxyvitamin D มากกว่า 30 นาโนกรัม/มล. สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลงได้ และลดความผิดปกติของการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) การให้ยาจับฟอสเฟต (phosphate binder) ในผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงสามารถแก้ไขภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงขึ้นจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ได้ จากการศึกษาแบบอิมานของการใช้ยาจับฟอสเฟตทั้งชนิดมีแคลเซียมและชนิดไม่มีแคลเซียม ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต และอุบัติการณ์ของกระดูกหัก¹⁹ มีงานการศึกษา รายงานว่าการใช้ยาจับฟอสเฟตชนิดมีแคลเซียมอาจเพิ่มการเกิดภาวะหินปูนเกาะหลอดเลือด (vascular calcification) และอาจเพิ่มการเกิดภาวะ adynamic bone disease ได้²⁰

การควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ตามคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017⁷ สามารถใช้ยาวิตามินดีชนิดออกฤทธิ์ (active vitamin D) หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี (vitamin D analog) หรือยาในกลุ่ม calcimimetics เช่น cinacalcet ข้อมูลจากการวิเคราะห์ทุติยภูมิ (secondary analysis) ในการศึกษา EVOLVE พบว่าการใช้ยา cinacalcet เสริมร่วมกับการให้อนุพันธ์ของวิตามินดีสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทุติยภูมิ²¹ การให้ยา cinacalcet เป็นเวลา 1 ปี พบว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกบริเวณคอกระดูกต้นขาได้ร้อยละ 7.3 เทียบกับ 6.3 ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษา Bone Biopsy Study for Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism (BONAFIDE)²² พบ

ว่าการให้ยา cinacalcet ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถลดอัตราการสร้างกระดูก (bone formation rate) จากการตรวจทางพยาธิวิทยาและทำให้พยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยบางราย (20 ใน 77 ราย) กลับมาปกติได้หลังการรักษาเป็นเวลา 1 ปี อย่างไรก็ตามแม้การควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในปัจจุบันตามคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017⁷ ยังอาจพบผู้ป่วยบางรายยังมีโรคกระดูกพรุนและมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้

การให้ยารักษากระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร มีข้อจำกัด ยาหลายชนิดมีข้อห้ามเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ๆ รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งได้ทำการทบทวนหลักฐานที่มีในปัจจุบันของยาแต่ละกลุ่มดังต่อไปนี้

ยากลุ่มต้านการสลายกระดูก (anti-resorptive agents)

ยาในกลุ่ม bisphosphonate เป็นยากลุ่มต้านการสลายกระดูก (anti-resorptive) โดยถูกดูดซึมเข้าไปยับยั้งการทำงานและกระตุ้นให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติขับออกทางไต จึงมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งอาจทำให้มีการสะสมของยาที่กระดูกเพิ่มขึ้น มีความเสี่ยงทำให้เกิดความผิดปกติของการสะสมแร่ธาตุในกระดูกและเกิดโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) หรือทำให้เกิดโรค adynamic bone disease ได้²³

Denosumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกโดยการยับยั้ง receptor activator of NF- κ B (RANK) มีผลให้ยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์สลาย

กระดูก (osteoclast proliferation) โดยยา denosumab ไม่ถูกขับออกทางไต แตกต่างจาก bisphosphonate ข้อมูลจากการวิเคราะห์ย้อนหลัง (post hoc analysis) ของการศึกษา FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลของยา denosumab ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน 7,868 ราย เป็นเวลา 36 เดือน พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพกและบริเวณอื่น ๆ ได้ โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตระหว่าง 15-29 และ 30-59 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร จำนวน 73 และ 2,817 รายตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษากับระดับการกรองของไต²⁴ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดรุนแรงได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับยา denosumab จึงควรต้องมีการติดตามใกล้ชิดหลังได้รับยา ขณะนี้มีการศึกษาถึงผลของการให้ยา denosumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (NCT01464931) ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาในอนาคต

ยากลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูก (osteoblastic agents)

Teriparatide เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของกรดอะมิโน 34 ตัวแรกของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ ออกฤทธิ์กระตุ้นและเพิ่มการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) และได้รับขึ้นทะเบียนในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนและโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid จากการวิเคราะห์ย้อนหลังในการศึกษา Fracture Prevention Trial²⁵ ไม่พบความแตกต่างของผลการเพิ่มมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต 50-79, 30-49, และน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร และไม่พบความแตกต่างในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักระหว่างผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า

หรือเท่ากับ 80 และ มากกว่า 80 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่พบว่า มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่มนี้อาจมีผลเสียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะการหมุนเวียนของกระดูกสูง (high bone turnover) จากภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์สูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ซึ่งอาจไปส่งเสริมให้พยาธิสภาพที่กระดูกแย่ลงได้ ยากลุ่มนี้จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (low bone turnover) หรือโรค adynamic bone disease มีหลักฐานระดับรายงานผู้ป่วย และการศึกษาขนาดเล็กแบบไม่มีกลุ่มควบคุมโดย Cejka และคณะ²⁶ รายงานการให้ยา teriparatide 20 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 7 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค adynamic bone disease จากการตรวจพยาธิวิทยา หลังติดตามเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพกและกระดูกต้นขาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Mitsopoulos และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาการให้ยา teriparatide ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะมวลกระดูกต่ำที่ได้รับการวินิจฉัยโรค adynamic bone disease จากการตรวจพยาธิวิทยาจำนวน 9 ราย โดยให้ยาขนาดเดียวกันพบว่ามวลกระดูกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาถึงผลของการรักษาตามมาตรฐานอื่น ๆ ในผู้ป่วยโรค adynamic bone disease ดังแสดงในตารางที่ 3 เปรียบเทียบกับการให้ยา teriparatide และในปัจจุบันมียาใหม่ในกลุ่มเดียวกันคือ abaloparatide ซึ่งอาจมีคุณสมบัติการจับกับตัวรับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนได้แบบชั่วคราวได้ดีกว่าทำให้มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกเท่านั้น (purely anabolic) มีผลข้างเคียงเรื่องระดับแคลเซียมสูงในเลือดน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาโรค adynamic bone disease

ลดการได้รับแคลเซียมส่วนเกิน	ลด/หยุด ยาจับฟอสเฟตชนิดมีแคลเซียม พิจารณาใช้ยาจับฟอสเฟตชนิดไม่มีแคลเซียม ลด/หยุด ยาวิตามินดีชนิดออกฤทธิ์ ลดความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกไต
เพิ่มฮอร์โมนพาราไธรอยด์	ลด/หยุด ยากลุ่มแคลซิมีเมติก พิจารณาใช้ยาอนุพันธ์ของฮอร์โมนพาราไธรอยด์
อื่น ๆ	หลีกเลี่ยงการใช้ยา/การปนเปื้อนของอลูมิเนียมจากระบบน้ำที่ใช้ในการฟอกเลือด หลีกเลี่ยงยากลุ่มต้านการสลายกระดูก

บทสรุป

ภาวะกระดูกหักถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคไตเรื้อรัง และมีแนวโน้มพบได้มากขึ้นตามการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนหลายประการ ภาวะทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต แพทย์จึงควรให้ความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงและป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป จึงต้องมีการประเมินและการรักษาที่จำเพาะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยต้องอาศัยการตรวจพิเศษ เช่น การตรวจทางพยาธิวิทยาของกระดูก เพื่อที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาความผิดปกติของกระดูกอย่างแม่นยำ นอกจากการรักษาความผิดปกติของกระดูกแล้ว การป้องกันการพลัดตกหกล้มโดยเฉพาะในผู้สูงอายุยังมีความสำคัญ ทั้งหมดนี้อาจต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของทีมนสหสาขาวิชาในดูแลผู้ป่วยเพื่อให้การดูแลรักษาได้อย่างครอบคลุม

เอกสารอ้างอิง

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001;94:569-73.
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.
3. Chen H, Lips P, Vervloet MG, van Schoor NM, de Jongh RT. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2018;29:2129-38.
4. Malmgren L, McGuigan F, Christensson A, Akesson KE. Reduced kidney function is associated with BMD, bone loss and markers of mineral homeostasis in older women: a 10-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2017;28:3463-73.
5. Sidibe A, Auguste D, Desbiens LC, Fortier C, Wang YP, Jean S, et al. Fracture Risk in Dialysis and Kidney Transplanted Patients: A Systematic Review. *JBMR Plus* 2019;3:45-55.
6. Kurajoh M, Inaba M, Nagata Y, Yamada S, Imanishi Y, Emoto M. Association of cystatin C- and creatinine-based eGFR with osteoporotic fracture in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: sarcopenia as risk for fracture. *J Bone Miner Metab* 2019;37:282-91.
7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
9. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223-32.
10. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:810-8.
11. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.
12. Disthabanchong S, Jongjirasiri S, Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, et al. Low hip bone mineral density predicts mortality in maintenance hemodialysis patients: a five-year follow-up study. *Blood Purif* 2014;37:33-8.
13. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1282-96.
14. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013;28:2-17.
15. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26:449-58.
16. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:447-54.

17. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013;84:886-94.
18. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:962-9.
19. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702.
20. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic Bone Disease: From Bone to Vessels in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology* 2014;34:626-40.
21. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
22. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87:846-56.
23. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92:1343-55.
24. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
25. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Kregg JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International* 2007;18:59-68.
26. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH1-34): A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:221-6.
27. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakos P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012;36:238-44.

Review Article

Etelcalcetide: Novel calcimimetic to treat secondary hyperparathyroidism

Wanisa Kalasri, Wanniya Meenune

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication of chronic kidney disease (CKD), characterized by excessive serum parathyroid hormone (PTH) levels, parathyroid gland hyperplasia, and the imbalance of mineral metabolism. Clinically, SHPT shows renal osteodystrophy, vascular calcification, cardiovascular damage and fatal outcome. Calcium sensing receptors (CaSR) are the main physiological regulators of PTH secretion, which can rapidly inhibit the secretion of parathyroid hormone. Vitamin D receptors also play an important role in regulating mineral metabolism. Current therapeutic approaches for SHPT consist of dietary phosphate control, vitamin D and calcimimetic agents. Etelcalcetide is a new second-generation of calcimimetics that has been approved by the US Food and Drug Administration to treat SHPT among adult patients with CKD on hemodialysis since February 2017. However, the first-generation of calcimimetics, once-daily oral cinacalcet, etelcalcetide is provided intravenously thrice weekly at the end of the hemodialysis session. Apart from improving drug adherence, etelcalcetide has proven to be more effective in lowering PTH levels compared with cinacalcet. In terms of gastrointestinal adverse effects, intravenous etelcalcetide did not show any significant reduction compared with oral cinacalcet. Etelcalcetide has shown more efficacy in enhanced adherence and strongly reduced PTH, phosphorus, and fibroblast growth factor 23. To indicate the improvement of mineral metabolism and cardiovascular effects, future studies including large scale experimental trials could show that etelcalcetide improve survival outcomes and quality of life.

Keywords: etelcalcetide, cinacalcet, secondary hyperparathyroidism, calcimimetic, calcium sensing receptor

Review Article

Etelcalcetide ยากลุ่มออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อขนานใหม่ ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

วนิสา กาละศรี, วรณิยา มินุ่น
แผนกโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

ภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ เป็นภาวะที่พบบ่อยและเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของโรคไตเรื้อรัง มีลักษณะฮอริโมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง มีการโตขึ้นของต่อมพาราไทรอยด์ และรบกวนการเผาผลาญของแร่ธาตุ อาการแสดงทางคลินิกของภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิจะเกิดได้จากภาวะกระดูกพรุน การมีหินปูนที่หลอดเลือด การทำลายระบบหัวใจและหลอดเลือด ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม (calcium sensing receptor, CaSR) เป็นตัวควบคุมหลักทางสรีรวิทยาของการหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์ถูกกระตุ้นโดยแคลเซียมเพื่อยับยั้งการหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์อย่างรวดเร็ว ส่วนตัวรับอื่นที่มีบทบาทสำคัญได้แก่ ตัวรับวิตามินดี ช่วยในการควบคุมการเผาผลาญแร่ธาตุ แนวทางการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ในปัจจุบันประกอบด้วย การควบคุมปริมาณฟอสเฟต การให้วิตามินดี และยาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ (calcimimetic) ยา etelcalcetide ซึ่งเป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อรุ่นที่สองที่ได้รับการอนุมัติในองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 ในการรักษาผู้ป่วยภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด โดยผู้ป่วยจะได้รับยาทางหลอดเลือดดำในช่วงท้ายของการฟอกเลือดจำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับยา cinacalcet ซึ่งเป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อรุ่นแรกแบบชนิดรับประทานวันละครั้ง พบว่ายา etelcalcetide ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าประสิทธิภาพสูงกว่าในการลดระดับฮอริโมนพาราไทรอยด์ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารจากการใช้ยา etelcalcetide ทางหลอดเลือดดำเทียบกับ cinacalcet พบว่าไม่แตกต่างกัน อีกทั้งพบว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำหลังฟอกเลือดช่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยดีขึ้นและสามารถลดระดับฮอริโมนพาราไทรอยด์ ฟอสเฟต fibroblast growth factor 23 ได้ ในอนาคตอาจมีการพัฒนาการทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่เพื่อให้เห็นว่าการปรับปรุงในแง่ของชีวเคมี การเผาผลาญแร่ธาตุ ระบบหัวใจและหลอดเลือด สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

คำสำคัญ : etelcalcetide, cinacalcet, ภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ, ยากลุ่มออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ, ตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. วรณิยา มินุ่น หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี 2 ถนนพญาไท เขตราชเทวี กทม. 10400
Email: wanniya_meenune@yahoo.com

บทนำ

ภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการหมุนเวียนของกระดูก ความเสี่ยงในการแตกหักของกระดูก การเกิดหินปูนเกาะผนังหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแสดงให้เห็นว่าระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 600 พิโกกรัม/มล. สัมพันธ์กับการเพิ่มของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล¹ การควบคุมปัจจัยที่เป็นตัวแปรสำคัญในการเผาผลาญของกระดูกและระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ตามเป้าหมายเป็นตัวทำนายหลักในการอยู่รอดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ดังที่กล่าวข้างต้นผู้ป่วยจะมีผลลัพธ์ที่ดีกว่าเมื่อสามารถรักษาพาราไทรอยด์ฮอร์โมนตามระดับที่แนะนำ²

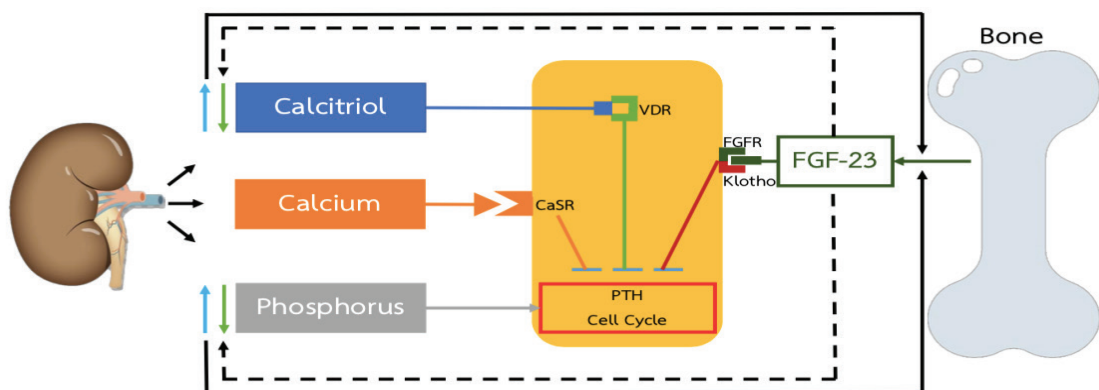
การรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิแบบดั้งเดิมประกอบด้วย สารประกอบวิตามินดี สารยับยั้งเอนไซม์ฟอสเฟต เพื่อจำกัดการดูดซึมฟอสเฟตในทางเดินอาหาร โดยวิตามินดีมีผลเสียคือเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตในทางเดินอาหาร ระยะต่อมาได้มีการนำยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม (calcium sensing receptor, CaSR) มาใช้ในการรักษา ซึ่งเรียกว่ายาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ (calcimimetic) มีผลทำให้ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในพลาสมาลดลงและลดระดับแคลเซียมฟอสฟอรัส ยารุ่นแรก ได้แก่ phenylalkylamine R-567 และ R-568 แต่มีปัญหาทางเภสัชจลนศาสตร์จึงต้องหยุดพัฒนาทางคลินิกต่อไป³ ยารุ่นถัดมาได้แก่ cinacalcet เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติสำหรับใช้ทางคลินิก สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม และฟอสฟอรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁴ แต่พบผลข้างเคียงอาการทางเดินอาหารและขาดความร่วมมือในการรับประทานยาจากผู้ป่วยเนื่องจากเป็นชนิดเม็ด ต่อมาได้มีการพัฒนายาตัวใหม่ชื่อ etelcalcetide ซึ่งเป็นยาออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ (calcimimetic) รุ่นที่สองบริหารยาทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วงท้ายของการฟอกเลือด และได้มีการปรับปรุงและพัฒนาสูตรเพื่อหวังผลในการร่วมมือในการใช้ยาและผลข้างเคียงของผู้ป่วย ยา etelcalcetide จัดเป็นยาในกลุ่ม calcemimetic รุ่นใหม่ชนิดล่าสุดที่ได้รับการอนุมัติใช้ทางคลินิกและยังมีผลในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ⁵

บทความนี้เป็นบททบทวนและเรียบเรียงข้อมูลเพื่อศึกษาผลของยา etelcalcetide ในทางเคมีชีวภาพและผลลัพธ์ทางคลินิกที่ใช้ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อเป็นความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยและเป็นพื้นฐานสำคัญในการต่อยอดในอนาคต

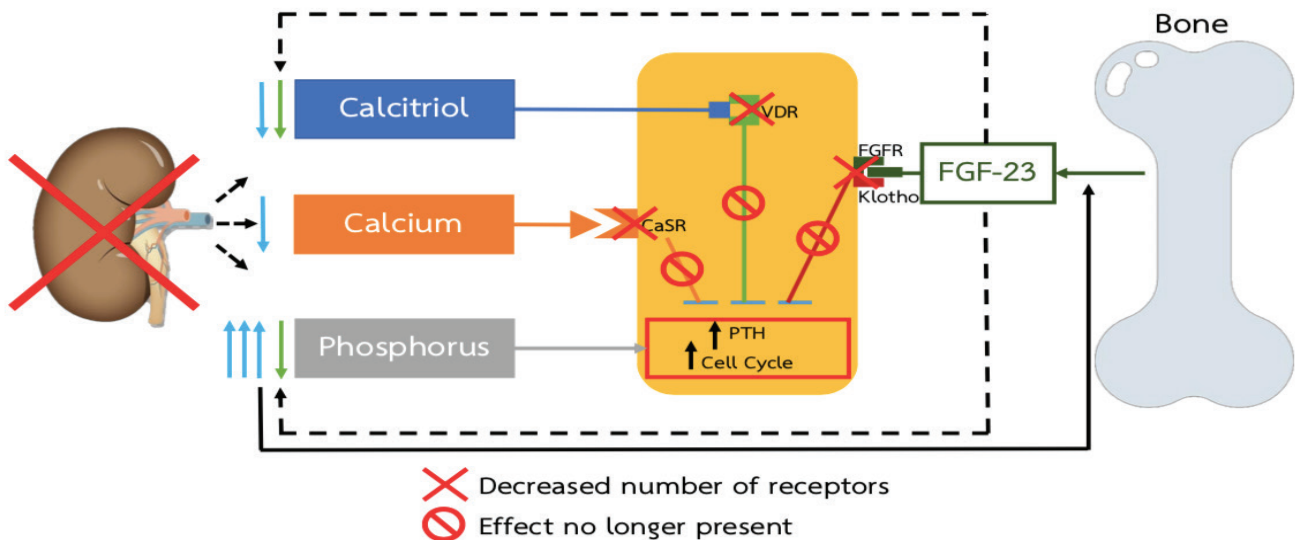
พยาธิกำเนิดของภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Secondary hyperparathyroidism ที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์หลังฮอร์โมนพาราไทรอยด์ออกมามากเกินไปตอบสนองต่อสภาวะที่ไตทำงานลดลง เพื่อปรับสมดุลระดับแคลเซียมและระดับฟอสเฟตในเลือด การหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะถูกกระตุ้นจากระดับแคลเซียมในเลือดที่ต่ำ โดยไม่มีความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งต่างจากภาวะ tertiary hyperparathyroidism เป็นภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์ถูกกระตุ้นให้หลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์เป็นระยะเวลานานจนสามารถหลั่งฮอร์โมนได้เอง โดยไม่จำเป็นต้องมีระดับแคลเซียมที่ผิดปกติมากระตุ้น

ภาวะต่อมพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิเกิดจากระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ส่งผลกระตุ้นการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน การมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำอาจเนื่องจากการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหารน้อยหรือมีภาวะไตเรื้อรัง โดยจะเริ่มพบเมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร⁶ สภาวะที่มีความเข้มข้นของฟอสเฟตนอกเซลล์ที่เพิ่มขึ้น การลดลงของแคลเซียมอิสระนอกเซลล์ และการลดลงของ calcitriol ทำให้เกิดการกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์อย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เพิ่มการสังเคราะห์พาราไทรอยด์ฮอร์โมนและปล่อยออกมาสู่กระแสเลือด ในขณะเดียวกันภาวะไตเรื้อรังมีการแสดงออกของ fibroblast growth factor receptor (FGF-23) เพิ่มขึ้นทำให้ลดการทำงานของ 1-alpha-hydroxylase ที่ไต ส่งผลให้ประสิทธิภาพของ calcitriol ลดลง ในระยะเริ่มต้นของการที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทำให้มีการตอบสนองต่อตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม (CaSR) และตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor, VDR) ลดลงด้วย ทำให้เซลล์พาราไทรอยด์ไม่สามารถตอบสนองต่อแคลเซียมหรือ calcitriol ได้อย่างเหมาะสม ส่งผลให้เกิดภาวะ parathyroid hyperplasia ดังรูปที่ 1 และ 2



รูปที่ 1 การทำงานร่วมกันของปัจจัยที่ควบคุมฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในสภาวะที่ไตปกติ



VDR, vitamin D receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; FGF-23, fibroblast growth factor 23; CaSR, calcium-sensing receptor; PTH, parathyroid hormone. (ดัดแปลงมาจาก Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Apr;6(4):913-21)

รูปที่ 2 การทำงานร่วมกันของปัจจัยที่ควบคุมฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในภาวะไตเรื้อรัง

สภาวะสมดุลของฟอสเฟตแสดงให้เห็นว่า FGF-23 และตัวรับไฟโบรบลาสต์ชนิดที่ 1 (FGF receptor 1, FGFR1) มีบทบาทสำคัญ โดย FGF-23 เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากเซลล์ osteocyte และ osteoblast ถูกกระตุ้นโดยการเพิ่มขึ้นของระดับฟอสเฟตและแคลซิไทรออล พบการทำงานร่วมกันของ FGF-23 และ Klotho โดย FGF-23 จะจับกับ FGFR1 ได้จำเป็นต้องอาศัย Klotho ในการเพิ่มประสิทธิภาพของ Klotho-FGF receptor complex ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น FGF-23 มีผลลดการดูดซึมของฟอสเฟตโดยลดการแสดงออกของโซเดียมฟอสเฟตโคทรานสปอร์เตอร์ชนิดที่ 2 (NaPi-2a และ NaPi-2c) การเพิ่มขึ้นของระดับ FGF-23 ในเลือดและฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังส่งผลให้การดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไตส่วนต้นลดลงและสามารถคงระดับฟอสเฟตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติจนกระทั่งอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 20 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร กรณีที่มีการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจะเกิดวงจรสะท้อนกลับเชิงลบทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับฟอสเฟตได้ โดย FGF-23 จะส่งผลให้การสังเคราะห์ฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยตรง และสามารถเพิ่มการสังเคราะห์ FGF-23 ทางอ้อมผ่านการลดลงของการผลิต calcitriol ที่ไต จนท้ายที่สุดเกิดระดับ FGF-23 เพิ่มขึ้นและเกิดการต่อต้านภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เป็นภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต⁷

ลักษณะของภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตจะพบมีค่าแคลเซียมในเลือดปกติหรือลดลงเล็กน้อย และระดับฟอสเฟตในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติในระยะเริ่มต้น ตามมาด้วยระดับฟอสเฟตในเลือดสูงในระยะต่อมา พบระดับ calcitriol ลดลงร่วมกับระดับของ FGF-23 ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตที่สูงขึ้น โดย FGF-23 ที่เพิ่มสูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิร่วมกับการลดลงของระดับ Klotho ที่ละลายในพลาสมาและพัฒนาเป็นภาวะกระดูกพรุนในที่สุด (osteodystrophy) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้มีการโตขึ้นของต่อมพาราไทรอยด์และมีการสร้างฮอร์โมน

พาราไทรอยด์เพิ่มขึ้น ความสามารถในการขับฟอสฟอรัสทางไตลดลงและเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียม นอกจากนี้ FGF-23 ยังลดระดับฟอสฟอรัสโดยลดการดูดซึมฟอสฟอรัสทางไต ในทางตรงข้ามการเพิ่มขึ้นของระดับ FGF-23 และ Klotho ที่ท่อไต ฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะกระตุ้นการหลั่ง 1-hydroxylase ที่ท่อไต โดยตัวควบคุมการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ ได้แก่ ตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียมที่อยู่บนเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์และตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor, VDR) โดยระดับ FGF-23 ที่เพิ่มขึ้นสามารถช่วยบอกลักษณะการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตใน 1 ปีแรกได้อีกด้วย^{8,9}

ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดภาวะภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

1. ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง
2. ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ
3. การสร้างวิตามินดีที่ออกฤทธิ์ลดลง
4. ต่อมพาราไทรอยด์มีการต้านทานต่อ FGF-23

การรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในปัจจุบัน

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2017) ให้คำแนะนำแนวทางการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยไตเรื้อรัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดดังนี้ ในที่นี้จะกล่าวถึงในแง่การรักษาด้วยยาในปัจจุบันเป็นหลัก¹⁰

1. ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ควรควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ วิธีการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงทำได้โดยการจำกัดปริมาณฟอสเฟตในอาหาร พิจารณาแหล่งอาหารที่มีฟอสเฟตสูง เช่น ผลิตภัณฑ์จากสัตว์ ผัก สารเติมแต่งอาหารชนิดแปรรูป โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต อาจร่วมกับการใช้ยาในกลุ่มจับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร ดังนั้นการเลือกอาหารที่ดีที่สุดและความร่วมมือในการใช้ยา ความเข้าใจของผู้ป่วย การบำบัดทดแทนไตอย่างพอเพียงจะสามารถช่วยควบคุมระดับฟอสเฟตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมได้

2. ระดับแคลเซียมในเลือด ควรหลีกเลี่ยงภาวะแคลเซียมในเลือดสูง แนะนำใช้น้ำยาแคลเซียมในการฟอกเลือดอยู่ในช่วง 2.5-3 mEq/ลิตร อาจพบระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าเกณฑ์หากไม่มีการติดปกติดอาจไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ควรพบทวนในเรื่องอาหาร ยาที่รับประทาน และน้ำยาแคลเซียมที่ใช้ในการฟอกเลือด และแนะนำจำกัดการใช้ยาจับแคลเซียมฟอสเฟตในกรณีผู้ป่วยมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง
3. ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์แนะนำให้ควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์อยู่ในช่วง 2-9 เท่าของค่าปกติ การใช้ยาลดระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ calcitriol วิตามินดี หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน วิตามินดีมีส่วนช่วยในการลดระดับของพาราไธรอยด์ฮอร์โมน แต่กระตุ้นให้ฟอสเฟตในเลือดสูงและเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงตามมา จึงควรระมัดระวังการให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มมีระดับแคลเซียมในเลือดสูง
4. ยาออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ (calcimimetic) เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม ระดับแคลเซียมอิสระในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นตัวรับนี้และทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไธรอยด์สู่กระแสเลือด เป็นการควบคุมการหลั่งฮอร์โมนแบบยับยั้งการย้อนกลับ เช่น ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ cinacalcet, etelcalcetide จึงมีฤทธิ์ลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไธรอยด์ได้ โดยหลังการปรับปรุงคำแนะนำแนวทางการรักษาภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยไตเรื้อรังโดย KDIGO 2017 ยา etelcalcetide ได้เริ่มวางจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ โดยจากข้อมูลการศึกษาจำนวนหนึ่งได้รายงานข้อมูลแนะนำให้ใช้ etelcalcetide มากกว่า cinacalcet ในแง่ของประสิทธิภาพและการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอาจจะให้ประโยชน์ที่ดีกว่า

การใช้ยา cinacalcet ในการรักษาภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

ยา cinacalcet เป็นยาในกลุ่มออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อที่ใช้ในปัจจุบัน เป็นที่ทราบกันดีว่าหากควบคุมภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิได้ไม่ดีอาจนำไปสู่การหมุนเวียนของกระดูกเพิ่มขึ้น การกลายเป็นหินปูนของหลอดเลือด และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ความสามารถของยา cinacalcet มีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีในหลายงานวิจัย ซึ่งมีผลต่อจุลกายวิภาคของกระดูกในผู้ป่วยที่มีภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิจากการศึกษา BONA FIDE (Bone Biopsy Study for Dialysis Patients with Secondary

Hyperparathyroidism of End Stage Renal Disease) ได้แสดงให้เห็นถึงการลดลงของอัตราการก่อตัวของกระดูกต่อพื้นที่เนื้อเยื่อร่วมกับการลดลงของการหมุนเวียนกระดูกหลังจาก 12 เดือนหลังได้รับยา cinacalcet อย่างชัดเจน¹¹ แต่เกิดคำถามต่อมาว่ายา cinacalcet สามารถลดการแตกหักของกระดูกได้หรือไม่ จึงมีการวิเคราะห์การทดลองของ EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events) ด้วยวิธีการวิเคราะห์การรักษาตามที่ตั้งใจ (Intention-to-treat, ITT) และพบว่าการศึกษาครั้งนี้ยังไม่ได้ระบุถึงผลกระทบที่สำคัญต่อความเสี่ยงในการแตกหักของกระดูก แต่พบความเสี่ยงในการแตกหักลดลงอย่างมีนัยสำคัญร้อยละ 16 ถึง 29 ในกลุ่มที่ได้รับยา cinacalcet ในส่วนการวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักของการศึกษาพบว่า การได้รับยา cinacalcet ไม่มีผลต่อความเสี่ยงในการเสียชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ แต่หลังจากการวิเคราะห์ผลลัพธ์เพิ่มเติมพบว่าการได้รับยาสามารถลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจได้¹²

การศึกษา ADVANCE (A Randomized Study to Evaluation the Effects of Cinacalcet Plus Low-Dose Vitamin D on Vascular Calcification in Subjects with Chronic Kidney Disease Receiving Hemodialysis) เป็นการเปรียบเทียบการกลายเป็นหินปูนของหลอดเลือดและลิ้นหัวใจในผู้ป่วยไตเทียม 360 รายที่มีภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา cinacalcet ร่วมกับยากระตุ้นตัวรับวิตามินดี (Vitamin D receptor activators, VDRA) ขนาดต่ำ หรือยาตัวกระตุ้นตัวรับวิตามินดีเพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่า การให้ cinacalcet ร่วมกับการให้ยากระตุ้นตัวรับวิตามินดีขนาดต่ำสามารถลดการกลายเป็นหินปูนของหลอดเลือดและลิ้นหัวใจมากกว่าการได้รับตัวกระตุ้นตัวรับวิตามินดีเพียงอย่างเดียว¹³

จากการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่ได้รับจากยา cinacalcet แต่อย่างไรก็ตามพบปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งพบได้ร้อยละ 15-30¹⁴ การเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้อาจส่งผลกระทบต่อความร่วมมือในการรับประทานยาตลอดจนนำไปสู่การหยุดยา หรือไม่สามารถเพิ่มขนาดยาให้ถึงเป้าหมายต่อการรักษานำไปสู่ภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งในอนาคตอาจต้องมีการพัฒนายาที่ใช้ในการรักษาภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิที่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าต่อไป

การใช้ยา Etelcalcetide ในการรักษาภาวะพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ

คุณลักษณะของยา etelcalcetide

ยา etelcalcetide (ชื่อเดิม AMG 416 หรือ velcalcetide) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 8 ตัวชื่อทางเคมีคือ N-acetyl-D-cysteiny-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide ไคซัลไฟด์กับ L-cysteine hydrochloride สูตรโมเลกุลคือ C₃₈H₇₃N₂₁O₁₀S₂ น้ำหนักโมเลกุล 1048 ดาลตัน ยาชนิดนี้เริ่มต้นจากการสังเคราะห์ octapeptide ครั้ง และมีการวางจำหน่ายรูปแบบฉีด¹⁵

ยา etelcalcetide ได้รับการอนุมัติครั้งแรกโดยคณะกรรมการอาหารยุโรปให้ใช้ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ใหญ่ที่ได้รับการฟอกเลือด ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2559 และในสหรัฐอเมริกา องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (อนุมัติสำหรับการรักษาภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2560 และในญี่ปุ่นได้รับสิทธิในการทำตลาดสำหรับยา etelcalcetide ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559

ข้อมูลของยา etelcalcetide ที่มีใช้ในปัจจุบันในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร่วมกับมีภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ แนะนำให้ใช้ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน รวมถึงการได้รับวิตามินดีและหรือตัวยัดเกาะฟอสเฟต การใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับวิตามินดีในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ อาจส่งผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด ดังนั้นจึงมีข้อจำกัดในการให้วิตามินดีร่วมกับในรายที่มีระดับแคลเซียมและหรือฟอสเฟตสูง โดยยาสามารถช่วยลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และมีแนวโน้มช่วยลดระดับ FGF-23 ผลข้างเคียงของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ยา etelcalcetide อยู่ในรูปแบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยก่อนการให้ยาผู้ป่วยต้องมีระดับแคลเซียมในเลือดไม่ต่ำกว่าเกณฑ์ล่างของค่าปกติ เริ่มให้ขนาด 5 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำรวดเร็วภายหลังการสิ้นสุดการฟอกเลือดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ส่วนขนาดยาที่ใช้ในการควบคุมอาการต่อเนื่องในผู้ป่วยแต่ละรายให้ปรับจนระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้อยู่ในช่วงที่ต้องการและระดับแคลเซียมในเลือดต้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ ขนาดยาต่ำที่สุดคือ 2.5 มก. ฉีดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และขนาดยาสูงสุดที่ใช้ควบคุมอาการคือ 15 มก. ฉีดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยทุกครั้งฉีดภายหลังสิ้นสุดการฟอกเลือด¹⁶

เภสัชพลศาสตร์ของยา etelcalcetide

ยา etelcalcetide เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม โดยยาจะจับกับตัวรับหนึ่งตำแหน่งโดยก่อนพันธะไดซัลไฟด์ระหว่างซิสเทอีน (cysteine) ที่ตำแหน่ง 482 ของส่วนที่ยื่นออกไปนอกเซลล์ของตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียมและ L-cysteine¹⁷ ยา etelcalcetide สามารถกระตุ้นการทำงานของตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียมภายใต้ภาวะที่ปราศจากแคลเซียม ต่างจากยา cinacalcet ที่อยู่ในกลุ่ม calcimimetic ด้วยกัน แสดงว่ายา etelcalcetide สามารถกระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียมได้โดยตรง แต่อย่างไรก็ตามยา etelcalcetide ยังมีกลไกหลักในการกระตุ้นผ่าน allosteric¹⁵ คล้ายกับยา cinacalcet โดยมี inositol-trisphosphate และแคลเซียมอิสระทำหน้าที่เป็นผู้ส่งสารภายในเซลล์เพื่อยับยั้งการแสดงออกของฮอร์โมนพาราไทรอยด์

เภสัชจลนศาสตร์ของยา etelcalcetide

การศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี¹⁸ จากการวิเคราะห์ของยาพบว่าปริมาณคงที่ของการกระจายยา คือ 112 ถึง 159 ลิตร หลังจากการให้ยา etelcalcetide ทางหลอดเลือดดำหนึ่งครั้ง โดยเพิ่มขนาดยาอยู่ระหว่าง 0.5 ถึง 10 มก. และความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (Cmax)

อยู่ในช่วง 42.9 ไมโครกรัมต่อลิตรถึง 567 ไมโครกรัมต่อลิตร พื้นที่ใต้เส้นโค้งความเข้มข้นของพลาสมาในเวลาศูนย์ถึงอนันต์ (AUC_{INF}) มีค่าอยู่ระหว่าง 93.6 ถึง 1280 ไมโครกรัม/ชม./ลิตร และการกำจัดในพลาสมาทั้งหมด (CL) เท่ากับ 6.94 ลิตรต่อชม. ค่าครึ่งชีวิต (t_{1/2}) คือ 18.4 ชม. ยา etelcalcetide เป็นโมเลกุลขนาดเล็กและถูกกำจัดโดยการกรองของไต สามารถต้านทานต่อเอนไซม์โปรตีเอสและไม่มีปฏิกิริยาต่อเอนไซม์ไซโตโครม (CYP450)¹⁹ การใช้ยา etelcalcetide ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ค่าการกำจัดยาในพลาสมาจะลดลงเป็น 0.564 ลิตร/ชม. และมีค่าครึ่งชีวิตเกินกว่า 7 วัน ผลเนื่องมาจากการกำจัดยาขึ้นกับการกรองของไต แต่การกรองผ่านการฟอกเลือดน้อยเพราะยาไม่สามารถจับกับตัวกรองโพสิซีลโฟนได้และระยะเวลาในการฟอกเลือดจำกัด 3 ครั้งต่อสัปดาห์

การกระจายตัวของยา etelcalcetide

ในพลาสมาของมนุษย์ ยา etelcalcetide สามารถกระจายในรูปแบบของการเปลี่ยนรูปทางชีวภาพได้หลากหลาย และสามารถจับกับแอลบูมินในเลือดด้วยเปปไทด์คอนจูเกตผ่านได้ดีทางดับและไต แต่ไม่สามารถผ่านเข้าสู่เซลล์สมองได้¹⁵

ความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยา

ยา etelcalcetide ได้รับการอนุมัติครั้งแรกในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2559 โดยคณะกรรมการอาหารยุโรปและเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ในประเทศญี่ปุ่น

การศึกษาวิจัยระยะที่ 1 ในสหรัฐอเมริกาเป็นการศึกษาสุ่มแบบปิดควบคุมโดยยาหลอกการทดสอบให้ยาครั้งเดียวและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาขึ้นในกลุ่มผู้ชายที่มีสุขภาพดี velcalcetide (AMG 416) เป็นการศึกษาของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม ในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และ FGF-23 โดยให้ยา velcalcetide ขนาด 0.5 มก. และค่อย ๆ ปรับขนาดยา 2, 5 และ 10 มก. และใช้น้ำเกลือเป็นยาหลอก ผลการศึกษาพบว่ายาสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ 30 นาที และกลับสู่ระดับพื้นฐานภายใน 24 ชม. หลังฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญ พบการลดลงของแคลเซียมอิสระที่ 12 ชม. และ FGF-23 ที่ 24 ชม. ส่วนระดับฟอสเฟตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครที่ได้รับ etelcalcetide 10 มก. ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจากการขับฟอสเฟตลดลงในปัสสาวะเป็นผลของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ส่วนระดับวิตามินดีในเลือดไม่ต่างจากยาหลอก สรุปการให้ยาสัมพันธ์กับการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ความรู้สึกอ่อนวูบวาบ ไม่สบายท้อง ความรู้สึกสัมผัสเย็น แต่มีความรุนแรงน้อย¹⁸

AMG 416 (velcalcetide) จากการศึกษาวิจัยระยะที่ 2a ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในการทดลองครั้งเดียวและการให้ขนาดยาซ้ำ การศึกษาแรกเป็นการศึกษาหลายศูนย์แบบปิดเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย 28 รายที่ได้รับการฟอกเลือดโดยการให้ยาทางหลอดเลือดดำปริมาณครั้งเดียว ตั้งแต่ขนาด 5 ถึง 60 มก. พบว่าขนาดยาสัมพันธ์

กับการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์²⁰ การศึกษาถัดมาเป็นการศึกษาแบบหลายศูนย์แบบปิดเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 78 ราย การทดลองแบบเพิ่มขนาดยาโดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา *velcalcetide* ขนาด 5 มก. หรือยาหลอกเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 และ 3 ได้รับยาขนาด 5 มก. หรือ 10 มก. เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในตอนท้ายของการฟอกเลือด ผลลัพธ์หลัก ค่าเฉลี่ยเป็นเปอร์เซ็นต์ของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้นและความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ตั้งต้นได้แก่ 645 พิโคกรัมต่อมล. และพบว่าการใช้ยา *velcalcetide* ในขนาด 10 มก. สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ร้อยละ 77 จากค่าตั้งต้น และ 5 มก. สามารถลดได้ร้อยละ 37 ตามลำดับ อาสาสมัครร้อยละ 40 มีรายงานการเกิดการรักษาอย่างเร่งด่วน ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ ปวดศีรษะ ปวดตามร่างกาย ภาวะน้ำเกิน และอาการวิตกกังวล โดยการรักษาอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรงและไม่ต้องหยุดการศึกษา²¹

การศึกษาวิจัยระยะที่ 2b เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ *etelcalcetide* ในผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปิดทางเดียว ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 350 พิโคกรัม/มล. ขนาดเริ่มต้นของยาที่ใช้คือ 5 มก. และปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือด เป้าหมายคือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ระหว่าง 150 ถึง 300 พิโคกรัม/มล. ผลลัพธ์หลักคือการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากค่าพื้นฐาน ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีอื่น ๆ ได้แก่ FGF-23, tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) bone-type alkaline phosphatase (BAP) ค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เริ่มต้นคือ 853 พิโคกรัม/มล. ติดตามผลการรักษาที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ร้อยละ 55 ของอาสาสมัครใช้ขนาดยาน้อยกว่า 10 มก. ร้อยละ 28 ใช้ขนาดยา 15-17.5 มก. และร้อยละ 17 ใช้ขนาดยา 20 มก. และพบว่าร้อยละ 56 ของอาสาสมัครมีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนน้อยกว่า 300 พิโคกรัม/มล. FGF-23 และ TRACP-5b มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ BAP มีแนวโน้มลดลง ผลข้างเคียงของอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำแบบไม่มีอาการ (ร้อยละ 24) ท้องเสีย (ร้อยละ 14) ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำแบบมีอาการ (ร้อยละ 11) คลื่นไส้ (ร้อยละ 5) ผลข้างเคียงที่พบต้องการการรักษาเร่งด่วนอยู่ในระดับ เล็กน้อย (ร้อยละ 43) ปานกลาง (ร้อยละ 30) และอาการรุนแรง (ร้อยละ 3) และพบรายงานการเสียชีวิต 1 รายจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน มีการรายงานพบการอุดตันของลำไส้เล็กและปอดบวม โดยสรุปไม่พบภาวะอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยา การศึกษานี้ช่วยยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยระยะยาว²²

การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่น เป็นการเปรียบเทียบยา *etelcalcetide* และยา *cinacalcet* โดยให้ยาขนาด 5 มก. ปรับขนาดให้อยู่ระหว่าง 2.5 มก. ถึง 15 มก. จำนวนสามครั้งต่อสัปดาห์โดยอาสาสมัครมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 300 พิโคกรัม/มล. ผลลัพธ์หลักพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 59 มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในเป้าหมาย

ระดับ 60-240 พิโคกรัม/มล. ผลลัพธ์รองพบว่าร้อยละ 77 ของผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าตั้งต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ อาเจียน (ร้อยละ 9.5) คลื่นไส้ (ร้อยละ 4.7) และระดับแคลเซียมต่ำ (ร้อยละ 1.1) พบผู้ป่วย 1 รายมีแอนติบอดีต่อ *etelcalcetide* ซึ่งพบตั้งแต่ก่อนการรักษา และไม่มีรายงานการหยุดยาในการศึกษานี้ แต่ทั้งนี้ไม่มีการตรวจพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ เช่น ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และแคลเซียมที่ถูกต้อง เพราะยา *cinacalcet* มีความผันผวนรายวันเนื่องจากค่าครึ่งชีวิตสั้น²³

การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในประเทศยุโรป อิสราเอล รัสเซีย และออสเตรเลีย ได้ประเมินประสิทธิภาพของยา *etelcalcetide* เทียบกับยาหลอกซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาของญี่ปุ่น และเป็นการศึกษาหลายเชื้อชาติ ผลลัพธ์การศึกษาหลักติดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา *etelcalcetide* ร้อยละ 74-75.3 เทียบกับยาหลอกร้อยละ 8.3-9.6 และผลลัพธ์รองคือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงต่ำกว่า 300 พิโคกรัม/มล.พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา *etelcalcetide* ร้อยละ 49.6-53.3 เทียบกับยาหลอกร้อยละ 4.6-5.1 ขนาดยา *etelcalcetide* ที่ใช้โดยเฉลี่ยคือ 5.0-7.1 มก. อาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 63.8) คลื่นไส้ (ร้อยละ 10.7) อาเจียน (ร้อยละ 8.7) ท้องเสีย (ร้อยละ 10.7) และความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QTc แต่ไม่มีนัยสำคัญ²⁴

การศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ยุโรป รัสเซีย และนิวซีแลนด์ โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่า 500 พิโคกรัม/มล. เปรียบเทียบการให้ยา *etelcalcetide* ยา *cinacalcet* และยาหลอก ค่าเฉลี่ยขนาดยาที่ได้รับคือ *etelcalcetide* 15 มก.ต่อสัปดาห์ และ *cinacalcet* 51.4 มก.ต่อวัน ผลลัพธ์หลักประเมินการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าร้อยละ 30 พบว่าการให้ยา *etelcalcetide* ไม่เหนือกว่ายา *cinacalcet* ผลลัพธ์รองพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา *etelcalcetide* มีสัดส่วนในการลดลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนร้อยละ 30 มากกว่าและพบการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่าร้อยละ 50 อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำพบในผู้ป่วยที่ได้รับ *etelcalcetide* ร้อยละ 68.9 และ *cinacalcet* ร้อยละ 59.8 ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีอื่นรวมถึง FGF-23, BAP และ cross-linked telopeptide c-terminal ลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม แต่มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา *etelcalcetide*²⁵

ส่วนข้อมูลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับยา *etelcalcetide* ต่อโรคกระดูกจากไต การกลายเป็นหินปูนของหลอดเลือด รวมถึงอัตราการเสียชีวิตยังจำกัดในปัจจุบัน อาจใช้ข้อมูลอ้างอิงเทียบเคียงจากยา *cinacalcet* ซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกันเพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการประเมินทางคลินิกที่อาจเกิดขึ้นจากยา *etelcalcetide* ได้และรอการศึกษาต่อไป

ความปลอดภัยของยา etelcalcetide

บทสรุป

เนื่องจากยา etelcalcetide เป็นยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม มีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ มีผลทำให้มีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะได้รับแคลเซียม วิตามินดี และปรับขนาดแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดเพิ่มมากขึ้น จึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดลดลง²⁵

อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบการรายงาน ได้แก่ อาการคัน ภาวะซีด การหดเกร็งของกล้ามเนื้อส่วนใหญ่น้ำหนักได้รับการแก้ไขและไม่พบรายงานการหยุดการศึกษา ส่วนอาการทั่วไป ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เหมือนยากลุ่มที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อทางปาก แต่อุบัติการณ์ต่ำ และคล้ายคลึงกับยาหลอก

การเปลี่ยนแปลงทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่พบอาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับอัตราการเต้นของหัวใจหรือการนำกระแสไฟฟ้าที่ผิดปกติ และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการนำไฟฟ้าชั่วคราวในช่วงการคืนความเป็นตัวที่สัมพันธ์กับการลดลงของระดับแคลเซียม

อาการทางคลินิกของการเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับ ระบบโลหิตวิทยา และชีวเคมี ไม่พบแนวโน้มที่ชัดเจน ดังนั้นสามารถใช้งานได้อย่างปลอดภัย²¹

การรักษาด้วยยา etelcalcetide ยาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลการรักษาไม่ด้อยกว่าและอาจดีกว่ายา cinacalcet ในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แต่มีผลทำให้ระดับแคลเซียมลดลงมาก ซึ่งผลของการลดลงของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อย่างต่อเนื่องจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม เนื่องจากในการศึกษาชี้วัดผลด้วยระดับฮอร์โมนซึ่งอาจไม่ได้บ่งชี้ถึงผลทางคลินิก เพื่อดูว่ามีผลต่อการเผาผลาญกระดูกที่เพิ่มขึ้นและลดการกลายเป็นหินปูนของหลอดเลือดหรือไม่ ในแง่ความปลอดภัยของยาเป็นที่ยอมรับ แต่การให้ยาทางหลอดเลือดดำอาจไม่ได้ลดอาการพึงประสงค์ในแง่อาการข้างเคียงทางเดินอาหาร แต่ช่วยในการให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยซึ่งเป็นข้อได้เปรียบมากกว่ายา cinacalcet ดังนั้น ยา etelcalcetide จึงเป็นยาทางเลือกใหม่ที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ในอนาคตอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในการเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา etelcalcetide เป็นวิธีการที่คุ้มค่ากว่าการใช้ยา cinacalcet หรือการผ่าตัดในการรักษาโรคพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิหรือไม่ และอาจต้องมีการศึกษาที่เน้นดูถึงผลทางคลินิกเหล่านี้ต่อไป

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบระหว่างยา cinacalcet และ etelcalcetide

หัวข้อเปรียบเทียบ	Cinacalcet	Etelcalcetide
ประเภท	ยาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบ แคลเซียมที่เนื้อเยื่อ	ยาที่ออกฤทธิ์เลียนแบบแคลเซียมที่เนื้อเยื่อ
ปี พ.ศ. ที่ได้รับการอนุมัติ (ในยุโรป)	2547	2559
กลไกการออกฤทธิ์	จับกับส่วนที่เป็น membrane-spanning segment ของ CaSR และเพิ่มการส่งสัญญาณ (signal transduction)	จับกับส่วนเปปไทด์ของ CaSR และกระตุ้นตัวรับที่ตอบสนองต่อแคลเซียม
วิธีการบริหารยา	ยาเม็ด รับประทานวันละ 1 ครั้ง	ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหลังการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์
ค่าครึ่งชีวิต	30-40 ชม.	> 7 วัน
การกระจายยา	ทางไต (ร้อยละ 80) ทางอุจจาระ (ร้อยละ 15)	ทางไต เป็นหลัก
ปฏิกิริยาต่อ CYPs	ผ่าน CYP3A4 ส่วนน้อย CYP1A2 ยับยั้ง CYP2D6	ไม่มีนัยสำคัญ
ขนาดยาต่อวัน	30-180 มก.	2.5-15 มก. ต่อการฟอกเลือด
ประสิทธิภาพในการลดระดับ PTH มากกว่าร้อยละ 30 จากตั้งต้น	ร้อยละ 63.9	ร้อยละ 77.9
ผลข้างเคียง		
คลื่นไส้	ร้อยละ 22.6	ร้อยละ 18.3
อาเจียน	ร้อยละ 13.8	ร้อยละ 13.3
ท้องเสีย	ร้อยละ 10.3	ร้อยละ 6.2
แคลเซียมต่ำแบบไม่มีอาการ	ร้อยละ 59.8	ร้อยละ 68.9
แคลเซียมต่ำแบบมีอาการ	ร้อยละ 2.3	ร้อยละ 5.0
ความดันโลหิตสูง	ร้อยละ 6.7	ร้อยละ 6.2
ความดันโลหิตต่ำ	ร้อยละ 2.9	ร้อยละ 6.8

ตารางที่ 2 การศึกษา etelcalcetide เพื่อการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิ

ผู้วิจัยหลัก	รูปแบบและวิธีการศึกษา	ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษา	กลุ่มประชากรในการศึกษา	ผลการศึกษา
Martin KJ และคณะ ¹⁸	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม ระยะที่ 1	ยา AMG-416* ขนาด 0.5, 2, 5 และ 10 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอก ให้ทางหลอดเลือดดำ	ประชากรเพศชายสุขภาพดี อายุ 18-45 ปี จำนวน 8 ราย	ยา AMG-416* ช่วยลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ 30 นาที, ระดับ FGF-23 ที่ 24 ชม. และระดับ ionized calcium ที่ 12 ชม. โดยการลดลงสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น
Martin KJ และคณะ ²⁰	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม ระยะที่ 2a	ยา etelcalcetide แบบครั้งเดียวและให้ซ้ำ ขนาด 5-60 มก.	ผู้ป่วยที่มีภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 28 ราย	ยา etelcalcetide สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยการลดลงสัมพันธ์กับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และขนาดยาตั้งแต่ 10 มก. ขึ้นไปสามารถลดระดับ FGF-23 ได้
Bell G และคณะ ²¹	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม ในหลากหลายสถาบันระยะที่ 2a	ยา etelcalcetide ให้เป็น 3 รูปแบบคือขนาด 5 มก. นาน 2 สัปดาห์ ขนาด 5 มก. นาน 4 สัปดาห์ หรือ ขนาด 10 มก. นาน 4 สัปดาห์	ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 78 ราย	ยา etelcalcetide ขนาด 5 มก. สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ร้อยละ 37 และขนาด 10 มก. สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ร้อยละ 77
Bushinsky DA และคณะ ²²	การศึกษาแบบเปิด ไม่มีกลุ่มควบคุม ระยะที่ 2b	ยา etelcalcetide เริ่มให้ขนาด 5 มก. และปรับเพิ่มขนาดตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียม	ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 350 พิโคกรัม/มล. จำนวน 37 ราย	ร้อยละ 89 ของผู้ป่วย มีค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลง ร้อยละ 30 จากระดับพื้นฐาน
Fukugawa M และคณะ ²³	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม แบบคู่ขนาน ระยะที่ 3	ยา etelcalcetide เริ่มที่ขนาด 5 มก. และปรับเพิ่มขนาด 2.5-15 มก. ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์	ผู้ป่วยที่มีภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิ ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 300 พิโคกรัม/มล. จำนวน 155 ราย	ผู้ป่วยที่ได้รับยา etelcalcetide มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงถึงค่าเป้าหมาย ร้อยละ 59 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกลดลง ร้อยละ 1.3
Block GA และคณะ ²⁵	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม ระยะที่ 3	ยา etelcalcetide ชนิดฉีดทางหลอดเลือดร่วมกับยาหลอกชนิดรับประทาน และยาหลอกชนิดฉีดทางหลอดเลือดร่วมกับยา cinacalcet ชนิดรับประทาน	ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 500 พิโคกรัม/มล. จำนวน 683 ราย	ยา etelcalcetide สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลงได้ร้อยละ 30 ไม่ต่างจากยา cinacalcet ยา etelcalcetide สามารถลดค่าทางชีวเคมีได้มากกว่าร้อยละ 50 และลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้มากกว่าร้อยละ 30
Cunningham J และคณะ ²⁷	การศึกษาแบบสุ่มและกลุ่มควบคุม ระยะที่ 3	ยา etelcalcetide เริ่มที่ขนาด 5 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำหลังจากฟอกไต และเพิ่มขนาดยาทุก 4 สัปดาห์ จนระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์น้อยกว่า 300 พิโคกรัมต่อมล.จำกัดขนาดยาสูงสุด 15 มก.	ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ จำนวน 1,023 ราย แบ่งกลุ่มตามระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ น้อยกว่า 600, 600-1,000, มากกว่า 1,000 พิโคกรัม/มล.	กลุ่มที่ได้รับยา etelcalcetide มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงร้อยละ 74.7 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอกลดลงร้อยละ 8.9 และพบว่าระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 300 พิโคกรัม/มล. มากกว่า (ร้อยละ 52 เทียบกับร้อยละ 5)

*AMG-416 หรือ velcalcetide เป็นชื่อที่ใช้ในการศึกษาวิจัย คือยา etelcalcetide
 คำย่อ; FGF-23, fibroblast growth factor 23

เอกสารอ้างอิง

1. Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(1):98-109.
2. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5):1423-9.
3. Rodríguez M, Goodman WG, Liakopoulos V, Messa P, Wiecek A, Cunningham J. The use of calcimimetics for the treatment of secondary hyperparathyroidism: A 10 year evidence review. *Semin Dial*. 2015; 28(5):497-507.
4. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(3):800-7.
5. Blair HA. Etelcalcetide: first global approval. *Drugs*. 2016; 76(18):1787-1792.
6. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(11):2762-9.
7. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(4):913-21.
8. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakowa T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor-23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 2008; 359: 584-92.
9. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(4):913-21.
10. KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017; 7(1):1-59.
11. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015; 87(4):846-56.
12. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Dreke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012; 367(26):2482-94.
13. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(4):1327-39.
14. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013; 10(4): e1001436.
15. Walter S, Baruch A, Dong J, Tomlinson JE, Alexander ST, Janes J, et al. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 346(2):229-40.
16. Wu B, Melhem M, Subramanian R, Chen P, Jaramil laSloey B, Fouqueray B, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58(6):717-726.
17. Alexander ST, Hunter T, Walter S, Dong J, Maclean D, Baruch A, et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action. *Mol Pharmacol*. 2015; 88(5):853-65.

18. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodsman P, et al. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2):385-92.
19. Subramanian R, Zhu X, Kerr SJ, Esmay JD, Louie SW, Edson KZ, et al. Nonclinical pharmacokinetics, disposition, and drug-drug interaction potential of a novel d-amino acid peptide agonist of the calcium-sensing receptor AMG 416 (Etelcalcetide). *Drug Metab Dispos*. 2016; 44(8):1319-31.
20. Martin KJ, Pickthorn K, Huang S, Block GA, Vick A, Mount PF, et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014; 85(1):191-7.
21. Bell G, Huang S, Martin KJ, Block GA. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(5):943-52.
22. Bushinsky DA, Block GA, Martin KJ, Bell G, Huang S, Sun Y, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism: results of a phase 2 trial evaluating an intravenous peptide agonist of the calcium-sensing receptor. *Am J Nephrol*. 2015; 42(5):379-88.
23. Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(10):1723-1730.
24. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2017; 317(2):146-155.
25. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317(2):156-164.
26. Pereira L, Meng C, Marques D, Frazão JM. Old and new calcimimetics for treatment of secondary hyperparathyroidism: impact on biochemical and relevant clinical outcomes. *Clin Kidney J*. 2018; 11(1):80-88.
27. Cunningham J, Block GA, Chertow GM, Cooper K, Evenepoel P, Iles J, et al. Etelcalcetide is effective at all levels of severity of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep*. 2019; 4(7):987-994

Review Article

Hypertension control in hemodialysis patients

Suarpha Phansai, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Hypertension is a common condition in patients with chronic kidney disease including hemodialysis patients. Many factors are related to develop hypertension in setting of dialysis. Inappropriate control of blood pressure in patients with hemodialysis treatment is the main risk factor for cardiovascular disease. However, there is lack of randomized control trial to confirm the benefit of blood pressure control on mortality rate in patient on hemodialysis. At present, the optimal blood pressure level at before, during dialysis, and after dialysis can prevent cardiovascular events. Therefore, it is important to control the blood pressure in dialysis population.

Keywords: hypertension, hemodialysis patients, end stage renal disease

Review Article

การควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

สุอาภา พันสาย, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมทั้งผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ความดันโลหิตสูงจะมีการเปลี่ยนแปลงได้โดยเฉพาะในขณะฟอกเลือดจากหลายปัจจัย โดยภาวะนี้ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ เพื่อสนับสนุนการรักษาหรือการควบคุมความดันโลหิตสูงว่า สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ฟอกที่เลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับกันว่า การควบคุมความดันโลหิตไม่ให้สูงหรือต่ำเกินไปนั้น ทั้งในช่วงก่อน ระหว่าง และเมื่อฟอกเลือดเสร็จสิ้น สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ ดังนั้นการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญ

คำสำคัญ: ความดันโลหิตสูง, ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: satirapoj@pcm.ac.th

บทนำ

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นการรักษาบำบัดทดแทนไตที่มีประสิทธิภาพสูงเพื่อลดการคั่งของ ของเสีย น้ำ และเกลือแร่ในร่างกาย ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงได้มากในขณะที่ฟอกเลือดจากหลายปัจจัย และอาจส่งผลให้เกิดภาวะโรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ โดยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 150 ราย พบว่าความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure, SBP) และความดันโลหิตตัวล่าง (diastolic blood pressure, DBP) ที่สูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต 1.35 เท่า และ 1.4 เท่า ตามลำดับ¹

ความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease, ESRD) ทั้งการวัดก่อนและหลังการฟอกเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและอัตราการรอดชีวิตเป็นลักษณะ U-shaped โดยมีการศึกษา CRIC study ปี ค.ศ. 2017² ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 383 ราย พบว่ามีความสัมพันธ์ของความดันโลหิตขณะอยู่ในศูนย์ไตเทียมกับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นแบบลักษณะ U-shaped เช่นกัน โดยความดันโลหิตที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยที่สุดคือ ความดันโลหิตตัวบนที่อยู่ในช่วง 140-170 มม.ปรอท นอกจากนี้ยังพบว่ามีความสัมพันธ์แบบเส้นตรง (linear stepwise association) ระหว่างความดันโลหิตขณะที่อยู่นอกศูนย์ไตเทียมกับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตตัวบนมากกว่าหรือเท่ากับ 128 มม.ปรอท เพิ่มความเสี่ยงเป็น 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตตัวบนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 112 มม.ปรอท สะท้อนให้เห็นว่าไม่

ควรให้ความดันโลหิตต่ำหรือสูงเกินไป และความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีกลไกการเกิดโรคที่ซับซ้อนมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปอย่างมาก ดังนั้นหลักการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องจึงมีความสำคัญอย่างมากในปัจจุบัน

อุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

จากรายงานผลการลงทะเบียนการรักษา ด้วยการบำบัดทดแทนไตของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2558 (Thailand Renal Replacement Therapy Registry, 2015) พบว่าการบำบัดทดแทนไต มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากระหว่างปี พ.ศ. 2555 ถึงปี พ.ศ. 2558 โดยปี พ.ศ. 2555 มีความชุกของโรค 90.73 ต่อแสนประชากร ปี พ.ศ. 2557 มีความชุกของโรค 119.88 ต่อแสนประชากร และปี พ.ศ. 2558 เพิ่มขึ้นเป็น 130.66 ต่อแสนประชากร จากการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีจำนวนมากที่สุดคือ 82.35 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2558 โดยสาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เกิดจากความดันโลหิตสูงร้อยละ 30.71 ซึ่งเป็นสาเหตุอันดับที่สองรองจากโรคเบาหวาน ซึ่งพบร้อยละ 38.57

จากการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จำนวน 10,813 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 82.6 และเพิ่มเป็นร้อยละ 95.5 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 53 แต่อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ที่พบในแต่ละการศึกษามีความหลากหลาย เนื่องจากขึ้นกับคำจำกัดความและวิธีการวัดความดันโลหิตของแต่ละการศึกษา โดยสามารถสรุปความชุกของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพอสังเขปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความชุก การรักษา และการควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁴

Author	Year	N	Definition of hypertension	Prevalence of hypertension	BP treatment (%)	BP control (%)
Salem	1995	649	Pre-hemodialysis MAP $\geq$ 114 mmHg or use of antihypertensive agents	71.9	81.5	48.6
Rahman et al.	1999	489	Pre-hemodialysis SBP $\geq$ 140 mmHg and/or DBP 90 mmHg	87.7	93.2	71.1
Agarwal et al.	2003	2,535	1-week average pre-hemodialysis SBP > 150 mmHg and/or DBP > 85 mmHg, or use of antihypertensive agents	85.8	88.4	30.3
Agarwal	2011	369	44-hrs interdialytic ambulatory SBP $\geq$ 135 mmHg and/or DBP $\geq$ 85 mmHg or use of antihypertensive medications	82	89	38

การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ National Kidney foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines (KDOQI) ปี ค.ศ. 2005 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือ ความดันโลหิตก่อนพอกเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท หรือความดันโลหิตหลังพอกเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มม.ปรอท แต่การวัดความดันโลหิตด้วยวิธีนี้ มีข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น เทคนิคการวัดความดันโลหิตอาจไม่ได้ทำตามมาตรฐาน และแตกต่างกันออกไปในแต่ละศูนย์ไตเทียม มีปัจจัยกระตุ้นให้ความดันโลหิตสูงกว่าความเป็นจริงจากภาวะ white coat effect ความแปรปรวนของความดันโลหิตขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงของภาวะสารน้ำในร่างกายในแต่ละช่วงเวลาของการพอกเลือด โดยจากการศึกษาของ Rajiv Agarwal และคณะในปี ค.ศ. 2006 พบว่า ความดันโลหิตก่อนพอกเลือดมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าความดันโลหิตที่วัดที่บ้านประมาณ 18-24 มม.ปรอท และในทางตรงกันข้ามความดันโลหิตหลังพอกเลือดมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าความดันโลหิตที่วัดที่บ้านประมาณ 33-36 มม.ปรอท ดังนั้นจึงจะเห็นได้ว่าการวัดความดันโลหิตที่ศูนย์ไตเทียมอาจไม่แม่นยำเพียงพอ จึงควรใช้การตรวจวัดความดันโลหิตด้วยวิธีการอื่นเพิ่มเติมเพื่อใช้ในการตัดสินใจดูแลผู้ป่วยต่อไป⁵

เกณฑ์วินิจฉัยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำเป็นต้องอาศัยการวัดความดันโลหิตที่บ้าน หรือการวัดความดันโลหิตต่อเนื่องตลอด 24 ชม. เช่นเดียวกับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไป หรือเรียกว่าการวัด Home หรือ ambulatory blood pressure measurement (ABPM) โดยอ้างอิงจาก American Society of Hypertension/ American Society of Nephrology (ASH/ASN) , European Renal and Cardiovascular Medicine working group (EURECA-m) และ European Renal Association– European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) ซึ่งสอดคล้องกับ European Society of Hypertension (ESH Guidelines) มีดังต่อไปนี้⁴

Home blood pressure in hemodialysis ที่มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 135/85 มม.ปรอท ที่วัดในช่วงเช้าและเย็น เป็นเวลา 6 วัน ในช่วงวันที่ไม่ได้พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยครอบคลุมเวลาในช่วง 2 สัปดาห์ วิธีการวัดความดันโลหิตคือ อยู่ในห้องที่เสียงเงียบ ผู้ป่วยอยู่ในท่านั่ง หลังพิงพนักเก้าอี้ แขนวางบนที่พนักแขน นั่งพักก่อนทำการวัดเป็นเวลา 5 นาที และวัด 2 ครั้งห่างกัน 1-2 นาที

Home blood pressure in peritoneal dialysis ที่มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 135/85 มม.ปรอท ในช่วงเวลา 7 วันติดต่อกัน โดยวิธีการวัดเช่นเดียวกับผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ข้างต้น

ABPM in hemodialysis ที่มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มม.ปรอท ในช่วง 24 ชม. ระหว่างวันที่ไม่ได้พอกเลือดช่วงกึ่งกลางสัปดาห์ของการพอกเลือด แต่หากเป็นไปได้ ควรยืดขยายเวลาเป็น 44 ชม. ซึ่งจะครอบคลุมเวลาทั้งหมดของช่วงกึ่งกลางสัปดาห์ที่ไม่ได้พอกเลือด

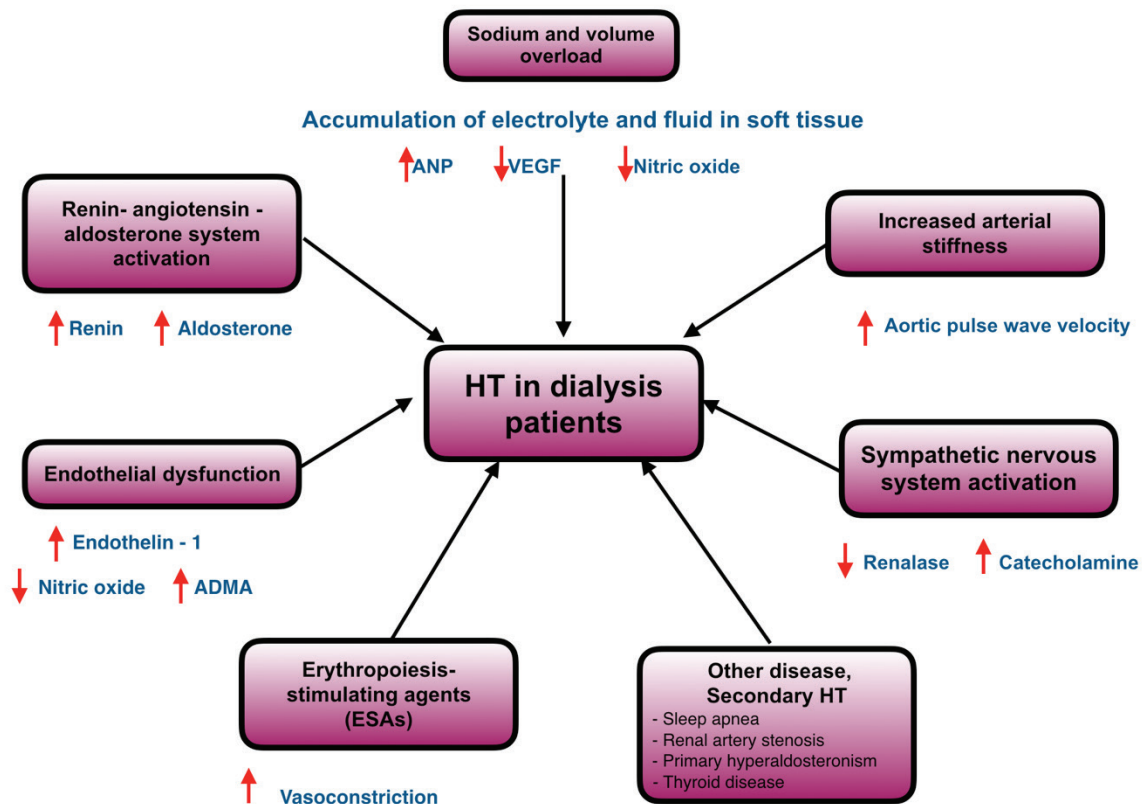
ABPM in peritoneal dialysis ที่มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มม.ปรอท ในช่วง 24 ชม.

โดยสรุปสำหรับผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่แนะนำให้ใช้การวัดความดันโลหิตแบบก่อนและหลังพอกเลือด หากการวัดด้วยวิธี ABPM หรือ Home BP measurement ไม่สามารถทำได้ การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือด ให้ใช้วิธีการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (Office blood pressure measurement) ซึ่งวัดในวันที่ไม่ได้พอกเลือด ช่วงกึ่งกลางสัปดาห์ของการพอกเลือด ใช้ค่าเฉลี่ยโดยวัด 3 ครั้ง หลังจากนั่งพักเป็นเวลา 5 นาที ห่างกัน 1-2 นาที ในท่านั่ง วัดโดยเจ้าหน้าที่ที่มีความเชี่ยวชาญ เกณฑ์วินิจฉัยคือ ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง เกณฑ์วินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงคือความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (Office blood pressure measurement) มากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท วิธีการวัดเช่นเดียวกับผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมข้างต้น

กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยมีสาเหตุสำคัญดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)

1. ภาวะน้ำเกินในร่างกาย
2. ความแข็งของหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น
3. ภาวะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก
4. การกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซิน
5. เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติ
6. การใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง
7. โรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ



ANP, Atrial natriuretic peptide; VEGF, Vascular endothelial growth factor; ADMA, Asymmetric dimethylarginine
 รูปที่ 1 กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ภาวะน้ำเกินในร่างกาย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ถึงแม้ว่าบางรายมีการทำงานของไตที่ยังเหลืออยู่ แต่ความสามารถในการขับน้ำและเกลือแร่มีความบกพร่อง ดังนั้นภาวะน้ำเกินในร่างกายจึงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยมาก โดยผ่านทาง การเพิ่มปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจและการเพิ่มขึ้นของแรงต้านทานของหลอดเลือด มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าภาวะน้ำเกินในร่างกายส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูง โดยมีการเพิ่มขึ้นของ atrial natriuretic peptide (ANP) ในช่วงก่อนฟอกเลือด แต่ไม่เพิ่มขึ้นในช่วงหลังฟอกเลือด⁶ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่พบว่าการคั่งของโซเดียมนอกจากมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของออสโมติกแล้ว ยังมีผลต่อการสะสมในระบบเนื้อเยื่อและผิวหนังโดยการเชื่อมกับ glycoaminoglycans กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ ซึ่งโดยปกติจะตอบสนองต่อสารอิเล็กโทรไลต์ที่มีความเข้มข้นสูงที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อและผิวหนัง ส่งผลกระตุ้นให้มีการหลั่ง vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้เกิดการขับอิเล็กโทรไลต์ผ่านทางระบบน้ำเหลืองพร้อมทั้งเพิ่มการแสดงออกของไนตริกออกไซด์ในหลอดเลือด ดังนั้นหากมีการยับยั้งของกระบวนการดังกล่าวนี้ จะส่งผลต่อการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือดและทำให้การขับน้ำและเกลือผิดปกติ ทำให้มีความดันโลหิตสูงขึ้น ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่าการสะสมของน้ำและโซเดียมในเนื้อเยื่อและผิวหนังเพิ่มขึ้น แต่มีการลดลงของ VEGF เมื่อเทียบกับ

คนปกติที่อายุเท่ากัน ปรากฏการณ์ดังกล่าวส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยความดันโลหิตที่สูงขึ้นจะแปรผันตามสัดส่วนของน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นในช่วงที่ไม่ได้ฟอกเลือด จนกระทั่งได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพื่อกำจัดน้ำและโซเดียมส่วนเกินออกไป

ความแข็งของหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงเร็วกว่าคนทั่วไป เนื่องจากปัจจัยหลายประการ โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงสมดุลของแคลเซียม ฟอสเฟต และเมแทบอลิซึม จากการศึกษาของ Argarwal และ Light⁷ ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 125 ราย โดยการวัดแรงดันของหลอดเลือดแดงเออร์ต้า (aortic pulse wave velocity) ระหว่างการฟอกเลือด 11,833 ครั้ง พบว่าความเร็วของหลอดเลือดแดงเออตาที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นทั้ง ความดันโลหิตตัวบน ความดันโลหิตตัวล่าง และความต่างระหว่างความดันโลหิตตัวบนกับความดันโลหิตตัวล่าง (pulse pressure, PP)

ภาวะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก

การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเป็นอีกปัจจัยสำคัญของการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยพบว่าการปลดปล่อยสัญญาณซิมพาเทติกเพิ่มมากขึ้นเป็นเท่าตัวในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ยังมีไตเดิมอยู่ แต่หลังจากทำการผ่าตัดไตทั้งสองข้างออก พบว่ามีการลดลงของแรงต้านทานหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) และความดันโลหิตอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าการขาดเอนไซม์ renalase ซึ่งสร้างจากไตและเป็นตัวทำลายสารแคทีโคลามีน ทำให้มีแคทีโคลามีน คั่งมากขึ้น ส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกมากขึ้น จึงเกิดความดันโลหิตสูงตามมา⁸

การกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซิน

โดยทั่วไประดับพลาสมาเรนินจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่อาจจะมีการเพิ่มขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียม โดยพบว่าพลาสมาเรนิน พลาสมาอัลโดสเตอโรน สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังฟอกเลือด บ่งชี้ว่าหน่วยไตที่ยังคงเหลือในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ยังมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงตามระดับปริมาณสารน้ำในร่างกาย⁹ จากการศึกษา Rajiv Agarwal และคณะในปี ค.ศ. 2001 พบว่า ยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) โดยใช้ยา lisinopril มีประสิทธิภาพลดความดันโลหิตที่วัดแบบต่อเนื่อง 44 ชม. (44-hrs Ambulatory BP) ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁰

เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติ

การขาดสมดุลระหว่างการขยายและหดตัวของหลอดเลือดเป็นผลจากการทำงานผิดปกติของเยื่อหลอดเลือด โดยเกิดขึ้นจากหลายกลไก จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ามีการลดลงของการสร้างไนตริกออกไซด์ในหนูที่ถูกตัดไตออก และพบว่าสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่สูงขึ้น ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าระดับไนตริกออกไซด์ลดลง อีกทั้งพบว่าสารที่เป็นตัวยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์คือเอดีเอ็มเอ (asymmetric dimethylarginine, ADMA) มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าเพิ่มสูงสุดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องมาจากมีการทำลายสารดังกล่าวลดลง และมีการขับออกทางไตลดลง¹¹

การใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง

ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหลังรักษาด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือด มีความดันโลหิตตัวล่างเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มม.ปรอท จากการศึกษาแบบ meta-analysis ถึงผลของการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดต่อความดันโลหิต¹² พบว่ายากระตุ้นเม็ดเลือดแดงทุกชนิดส่งผลต่อความดันโลหิตทั้งหมด โดยกลไกที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงเชื่อว่าเกิดจากการทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อความดันโลหิตสูงจากการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงดังต่อไปนี้

- ฉีดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ทางหลอดเลือดดำ
- ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบบ่อยกว่าผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง
- ประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว
- ระดับฮีโมโกลบินสูง
- การใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงขนาดสูง

โรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ

เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยภาวะน้ำเกินเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมทำให้เกิดโรคนี้เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากในช่วงกลางคืนจะมีการเคลื่อนย้ายของน้ำจากขาไปยังเนื้อเยื่อบริเวณคอ เกิดแรงต้านทานเพิ่มขึ้นบริเวณรอบ ๆ ช่องคอและทางเดินหายใจ ทำให้มีความดันโลหิตสูงในช่วงกลางคืน ซึ่งกลับกันกับวงจรความดันโลหิตปกติ (reversed circadian blood pressure) ที่จะลดลงในช่วงกลางคืน นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะนอนกรนที่มีความดันโลหิตสูงตอนกลางคืนสัมพันธ์กับความหนาตัวของหัวใจห้องซ้ายล่าง และยังเพิ่มการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษาถึง 7.1 เท่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไต¹³

การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (แสดงในรูปที่ 2)

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ควรมุ่งเน้นไปที่สาเหตุและกลไกการเกิดความดันโลหิตสูงเป็นหลัก ซึ่งการรักษาโดยไม่ใช้ยา มีดังต่อไปนี้

การลดน้ำหนักหลังฟอกเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย

การปรับน้ำหนักตัวหลังฟอกเลือดให้ได้ตามเป้าหมายยังเป็นประเด็นที่ซับซ้อนในทางปฏิบัติทางคลินิก ยังไม่มีคำจำกัดความที่เป็นรูปธรรมชัดเจน แต่ในทางปฏิบัติที่ยอมรับกันทั่วไปคือ น้ำหนักที่ผู้ป่วยสบาย มีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยไม่ทำให้เกิดภาวะขาดสารน้ำหรือภาวะน้ำเกิน โดยการปรับลดน้ำหนักหลังฟอกเลือดต้องทำด้วยความระมัดระวังและเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาชื่อ DRIP study ศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 150 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มในอัตรา 2:1 กลุ่มแรกเป็นกลุ่มทดลอง ให้การรักษาด้วย intensive ultrafiltration ซึ่งกำหนดให้มีการลดลงของน้ำหนัก 0.1 กก. ต่อน้ำหนัก 10 กก. กลุ่มที่สองเป็นกลุ่มควบคุม โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงของยารักษาความดันโลหิตสูงขณะกำลังอยู่ในการศึกษา พบว่าที่ 4 สัปดาห์ กลุ่มทดลองน้ำหนักหลังฟอกเลือดลดลง 0.9 กก. และค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่ลดลงในแต่ละกลุ่มคือ 7.4 มม.ปรอท และ 3.6 มม.ปรอท โดยการวัดแบบต่อเนื่อง 44 ชม. และในการศึกษานี้พบว่าน้ำหนักที่ลดลงไม่ได้ส่งผลให้คุณภาพชีวิตแย่ลง จึงอาจกล่าวได้ว่าการลดน้ำหนักหลังฟอกเลือดมีประโยชน์ในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁴

ปัจจัยที่เป็นอุปสรรคต่อการลดน้ำหนักหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมให้ได้ตามเป้าหมาย

1. ไม่สามารถชั่งน้ำหนักที่แท้จริงได้
2. ความกังวลของเจ้าหน้าที่ว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อนขณะฟอกเลือด
3. ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด
4. ขาดการแนะนำในการควบคุมปริมาณโซเดียมและน้ำที่ถูกต้อง
5. น้ำหนักเพิ่มขึ้นเกินที่ควรจะเป็นในช่วงเว้นจากการฟอกเลือด
6. ไข้ยาที่มีส่วนประกอบของโซเดียมสูง
7. ฟอกเลือดโดยใช้ระยะเวลาสั้น
8. มีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น หัวใจล้มเหลว และระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ เป็นต้น
9. ปรับปริมาณโซเดียมในน้ำยาฟอกเลือดไม่เหมาะสม
10. ใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกัน โดยที่ขนาดยาไม่เหมาะสม

การจำกัดโซเดียมระหว่างและขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมให้น้อยที่สุด

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความบกพร่องในการกำจัดโซเดียมและน้ำ ดังนั้นการควบคุมปริมาณโซเดียมจากอาหารหรือจากน้ำยาล้างไตเป็นสิ่งสำคัญในการควบคุมความดันโลหิต มีการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 1,770 ราย ที่บริโภคอาหารโซเดียมสูง สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น โดยมีข้อแนะนำจากแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงว่า ควรจำกัดปริมาณโซเดียมน้อยกว่า 100 มิลลิโมล/วัน (2.4 กรัมของโซเดียม หรือ 6 กรัมของเกลือ) ส่วนในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมควรจำกัดปริมาณโซเดียมน้อยกว่า 65 มิลลิโมล/วัน (1.5 กรัมของโซเดียม หรือ 4 กรัมของเกลือ) ที่สำคัญการได้รับโซเดียมนอกจากจะมาจากอาหารแล้ว อาจมาจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ยาขับโพแทสเซียมที่มีส่วนประกอบของโซเดียม และโซเดียมไบคาร์บอเนต เป็นต้น จึงควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่มนี้หากไม่มีความจำเป็นต้องใช้

หลีกเลี่ยงการฟอกระยะเวลาสั้น

แนะนำว่าระยะเวลาในการฟอกเลือดที่เหมาะสมคือ อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และครั้งละอย่างน้อย 4 ชม. ยกเว้นในผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตจากปัสสาวะที่คงเหลือ หรือผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือดในระยะแรก ๆ ที่ยังสามารถควบคุมสมดุลปริมาณสารน้ำและเกลือแร่ได้ มีการศึกษาหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการฟอกเลือดในระยะเวลาที่นานขึ้น เช่น ครั้งละ 8 ชม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือมากกว่านั้น เช่น 6 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น และยังช่วยลดปริมาณการใช้ยาลดความดันโลหิตอีกด้วย โดยอัตราการเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างฟอกเลือดไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยที่ฟอกระยะเวลาสั้นกว่า¹⁵

การรักษาด้วยยา

จากการศึกษาของยากลุ่ม beta-blocker, ACEi, angiotensin receptor blocker (ARB), calcium channel blocker (CCB) และ mineralocorticoid receptor blocker (MRA) สามารถควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ดี และช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากการโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีเป้าหมายของความดันโลหิตแสดงในตารางที่ 2 คุณสมบัติของยาลดความดันโลหิตแต่ละกลุ่มแสดงในตารางที่ 3 และการศึกษาใช้ยากลุ่มต่าง ๆ ในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแสดงในตารางที่ 4 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

Beta-blocker

เมื่อระบบซิมพาเทติกถูกกระตุ้น norepinephrine ในเลือดจะมีระดับเพิ่มมากขึ้น ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือด ยากลุ่ม beta-blocker จึงเป็นยาที่นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เพื่อป้องกันโรคหัวใจ โดยลดการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกที่มากเกินไป จากการศึกษาใน DOPPS study พบว่ายากลุ่ม beta-blocker โดยใช้ carvedilol ปรับขนาดสูงสุดถึง 50 มก.ต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลันในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีโรคร่วมเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิด dilated cardiomyopathy อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังช่วยเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ และลดอัตราการนอนโรงพยาบาล¹⁶ จากการศึกษา HDPAL trial ของ Rajiv Agarwal และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับมีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา atenolol 3 ครั้งต่อสัปดาห์หลังฟอกเลือด จำนวน 100 ราย กับกลุ่มที่ได้รับยา lisinopril 3 ครั้งต่อสัปดาห์หลังฟอกเลือด จำนวน 100 ราย พบว่า อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและหัวใจในกลุ่มที่ได้รับยา lisinopril มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atenolol อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราเพิ่มขึ้น 2.36 เท่า (95% CI 1.36-4.23, P=0.001) จึงอาจกล่าวได้ว่า atenolol อาจจะมีประโยชน์มากกว่า lisinopril ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีโรคร่วมทางด้านหัวใจและหลอดเลือด¹⁷

ACEi และ ARB

ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยกลไกหลักคือ การยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซิน แต่ยาสองกลุ่มมีข้อแตกต่างในแง่ของการกำจัดออกทางไต และการขจัดออกทางการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยยากลุ่ม ARB ส่วนใหญ่ไม่สามารถขจัดออกทางการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหากฟอกแบบธรรมดาทั่วไป (conventional hemodialysis) จึงถูกนำมาใช้มากกว่ากลุ่ม ACEi ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ส่วนยากลุ่ม ACEi ที่ไม่สามารถกำจัดด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือยา fosinopril จากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 397 ราย แบ่งเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มแรกได้รับ

ยา fosinopril ปรับขนาดยาจนถึง 20 มก.ต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่สองคือ ผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก ติดตามเป็นเวลา 48 เดือน โดยที่ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษา มีหัวใจห้องล่างซ้ายโต แต่ไม่จำเป็นต้องมีความดันโลหิตสูงพบว่า ในกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วย fosinopril ช่วยลดความดันโลหิตก่อนฟอกเลือดได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยที่อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจไม่แตกต่างกัน

ต่อมา มี 3 การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น เทียบระหว่างยากกลุ่ม ARB กับยาหลอก 2 ใน 3 การศึกษาพบว่ายากกลุ่ม ARB ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดอาการทางโรคหัวใจ แต่ขณะที่อีก 1 การศึกษาชื่อว่า The Olmesartan Clinical Trial in Okinawa Patients under Dialysis Study¹⁸ ศึกษาผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีความดันโลหิตสูง รวมด้วยจำนวน 469 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับยา olmesartan ขนาดยา 10-40 มก.ต่อวัน เทียบกับกลุ่มควบคุมติดตามเป็นเวลา 3.5 ปี พบว่าในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้เหมือนกัน อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจไม่แตกต่างกัน โดยสรุปจากข้อมูลการศึกษาที่มีจำกัดในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่า ยากลุ่ม ACEi หรือ ARB ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ ในแง่ของการลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ

CCB

ยากกลุ่ม CCB ชนิด dihydropyridine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิต แม้ว่าในภาวะน้ำเกินในร่างกายก็ตาม จึงเป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีความดันโลหิตสูง จำนวน 251 ราย ได้รับยา amlodipine ขนาดยา 5-10 มก.ต่อวัน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ติดตามเป็นเวลา 30 เดือน พบว่า amlodipine ไม่มีความแตกต่างกับยาหลอกในการลดอัตราการเสียชีวิต แต่เมื่อเทียบระหว่างยากกลุ่ม CCB กับ ACEi/ARB พบว่าประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการลดหัวใจห้องล่างซ้ายโต และลดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงคาร์โรติด (carotid intima thickness)¹⁹ ส่วนยากกลุ่ม non-dihydropyridine CCBs ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด คุณสมบัติเด่นของ CCB คือ ยาทุกตัวจัดไม่ออกจากการฟอกเลือดแบบธรรมดา และเภสัชจลนศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงสามารถเลือกใช้ยากกลุ่มนี้ได้ ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

MRA

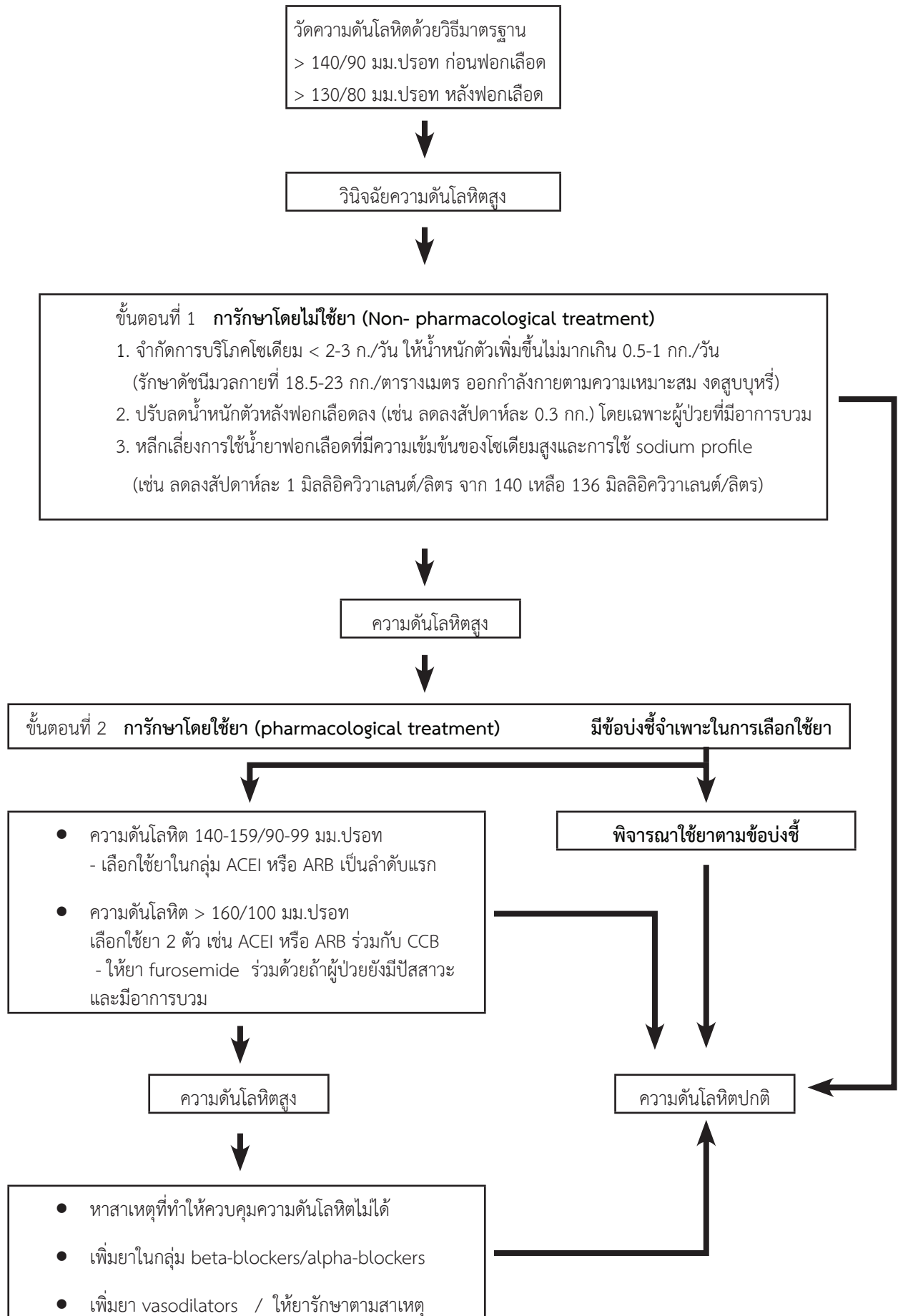
จากการศึกษา In the Dialysis Outcomes Heart Failure Aldactone Study ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 309 ราย เทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ spironolactone 25 มก.ต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ติดตามเป็นเวลา 3 ปี พบว่า spironolactone ลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลจากโรคหลอดเลือดและหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่พบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงรุนแรงจน

ต้องหยุดยาเพียงร้อยละ 1.9 และพบภาวะไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมดเพียงร้อยละ 14.620

ต่อมา มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของการใช้ยากกลุ่ม MRA ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 146 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา eplerenone 25-50 มก.ต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 13 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ยา eplerenone มีอุบัติการณ์ของโพแทสเซียมในเลือดสูงก่อนการฟอกเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 4.5 เท่า แต่จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาหรือเกิดความดันโลหิตต่ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีดังนี้

1. จำกัดการบริโภคโซเดียม ไม่เกิน 2-3 กรัมของเกลือต่อวัน
2. ควบคุมน้ำหนักให้ดัชนีมวลกายที่ 18.5-23 กก. ต่อตารางเมตร
3. ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอตามความเหมาะสม และงดการสูบบุหรี่
4. ประเมินภาวะที่อาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น โดยควบคุมน้ำและเกลือในอาหาร เพื่อไม่ให้น้ำหนักตัวระหว่างวันฟอกเลือดเพิ่มมากเกินไป และพิจารณาขนาดของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดที่แดงใช้ให้เหมาะสม
5. เลือกให้ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะยาในกลุ่ม ACEi, ARB, beta-blocker, หรือ CCB และควรหลีกเลี่ยงยาที่ถูกขจัดขณะฟอกเลือดในสัดส่วนที่สูง เช่น captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, atenolol, nadolol, sotalol, hydralazine, และ methylodopa เป็นต้น
6. หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของโซเดียมและแคลเซียมสูง
7. ปรับลดน้ำหนักตัวหลังฟอกเลือด ถ้าไม่ตอบสนองต่อแนวทางการรักษาข้างต้น
8. เพิ่มระยะเวลาที่ใช้ในการฟอกเลือดหรือเพิ่มความถี่ เพื่อควบคุมปริมาณสารน้ำในร่างกายให้ดีขึ้น



รูปที่ 2 แนวทางการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการพอกเลือด²¹

ตารางที่ 2 เป้าหมายความดันโลหิตในผู้ป่วยฟอกเลือด²¹

แนวทาง	เป้าหมายความดันโลหิต
K-DOQI 2005	ไม่ได้ระบุวิธีการวัดความดันโลหิตที่เฉพาะเจาะจง ความดันโลหิตก่อนฟอกเลือด < 140/90 มม.ปรอท ความดันหลังฟอกเลือด < 130/80 มม.ปรอท
ความดันโลหิตที่บ้าน	วัดความดันโลหิตวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ความดันโลหิตตัวบน 120–135 มม.ปรอท ความดันโลหิตตัวล่าง 60–80 มม.ปรอท
ความดันโลหิตที่สถานพยาบาลในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด (ใช้เมื่อไม่สามารถวัดความดันที่บ้านได้)	ความดันโลหิตตัวบน < 140 มม.ปรอท ความดันโลหิตตัวล่าง 60–80 มม.ปรอท
ความดันโลหิตที่สถานพยาบาลในวันที่ฟอกเลือด	ความดันโลหิตก่อนฟอกเลือด ความดันโลหิตตัวบน 130–159 มม.ปรอท ความดันโลหิตตัวล่าง 60–99 มม.ปรอท ความดันโลหิตหลังฟอกเลือด ความดันโลหิตตัวบน 120–139 มม.ปรอท ความดันโลหิตตัวล่าง 70–89 มม.ปรอท

ตารางที่ 3 ยารักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยบำบัดทดแทนไต²²

กลุ่มยา	ขนาดยา	การขับออก	ขนาดยาเมื่อการทำงานของไต < 10 mL / min	การจัดดออกโดยการฟอก		ให้ยาเพิ่มหลังการฟอก
				ฟอกเลือด	ฟอกไตทางหน้าท้อง	
Diuretics						
Acetazolamide	250 มก. ทุก 6-8 ชม.	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ไม่ทราบ	ไม่ทราบ	ไม่มีข้อมูล
Amiloride	5-10 มก. วันละครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Bumentanide	0.5-2 มก. ทุก 8- 12 ชม.	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Chlorthalidone	30-60 มก.วันละครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Ethacrynic acid	50-100 มก. วันละ2ครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่มีข้อมูล
Furosemide	40-80 มก. วันละ2ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Hydrochlorothiazide	25-50 มก. วันละครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่มีข้อมูล
Indapamide	2.5 มก. วันละครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่มีข้อมูล
Metolazone	5-10 มก. วันละครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Spironolactone	50-100 มก.วันละครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Torsemide	5-10 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Trimaterene	25-50 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	หลีกเลี่ยง	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Beta-blockers						
Acebutolol	400-600 มก.วันละ1-2ครั้ง	ทางไต	30-50%	30%	ฟอกไม่ออก	150 มิลลิกรัม
Atenolol	50-100 มก. วันละครั้ง	ทางไต	25-50%	50%	ฟอกไม่ออก	25-50มิลลิกรัม
Betaxolol	10-20 มก.วันละครั้ง	ทางไต	50%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Bisoprolol	2.5-20 มก. วันละครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Carvedilol	25 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	50%	ฟอกไม่ออก	ไม่ทราบ	ไม่ต้องเพิ่มยา
Esmolol	50-150 ไมโครกรัม/กก./นาที่	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Labetalol	200-600 มก.วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Metoprolol	50-100 มก.วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	50 มก.
Nadolol	80-100 มก.วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	25%	50%	ฟอกไม่ออก	80 มก.
Pindolol	10-40 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Propanolol	80-160 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Sotalol	160 มก. วันละครั้ง	ทางไต	15-30%	50%	ฟอกไม่ออก	50 มก.
Timilol	10-20 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Alpha-blockers						
Doxazosin	1-16 มก. วันละครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Prazosin	1-15 มก. วันละ2 ครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Terazosin	1-20 มก.วันละครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา

กลุ่มยา	ขนาดยา	การขับออก	ขนาดยาเมื่อการทำงานของไต < 10 mL / min	การขจัดออกโดยการฟอก		ให้ยาเพิ่มหลังการฟอก
CCBs						
Amlodipine	2.5-10 มก. วันละครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Diltiazem CD	180-360 มก.	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Felodipine	5-10 มก. วันละครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Isradipine	2.5-10 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Lacidipine	2-6 มก./วัน	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Manidipine	10-20 มก./วัน	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Nicardipine	20-40 มก. วันละ 3 ครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Nimodipine	30 มก. ทุก 8 ชม.	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Verapamil CD	180-360 มก. วันละครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
ACEIs						
Benazapril	5-40 มก. วันละครั้ง	ทางไต	50-75%	ไม่ทราบ	ฟอกไม่ออก	5-10 มิลลิกรัม
Captopril	12.5-50 มก. วันละ 3 ครั้ง	ทางไต	50%	50%	ฟอกไม่ออก	12.5-25 มก.
Enalapril	2.5-10 มก. ทุก 12 ชม.	ทางไต	50%	50%	ฟอกไม่ออก	2.5-5 มก.
Fosinopril	10 มก. วันละครั้ง	ทางไต	75%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Lisinopril	2.5-10 มก. วันละครั้ง	ทางไต	25-50%	50%	ฟอกไม่ออก	2.5-5 มก.
Perindopril	2-8 มก./วัน	ทางไต	25-50%	50%	ฟอกไม่ออก	2 มก.
Ramipril	5-10 มก. วันละครั้ง	ทางไต	25-50%	20%	ฟอกไม่ออก	2.5 มก.
ARBs						
Candesartan	8-35 มก./วัน	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Eprosartan	600-1,200 มก./วัน	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Ibersartan	75-300 มก./วัน	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Losartan	50-100 มก. วันละครั้ง	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Olmesartan	10-40 มก./วัน	ทางไต	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Telmisartan	40-80 มก./วัน	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Valsartan	80-320 มก. วันละครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Central Alpha-agonists						
Clonidine	0.1-0.3 มก. วันละ 2-3 ครั้ง	ทางไต	100%	5%	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Guanabenz	8-16 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Methyldopa	250-500 มก. วันละ 2-3 ครั้ง	ทางไต	ทุก 12-24 ชม	60%	30-40%	250-500 มก.
Vasodilators						
Diazoxide	150-300 มก.	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Hydralazine	25-50 มก. วันละ 3-4 ครั้ง	ทางตับ	ทุก 8-16 ชม	25-40%	25-40%	ไม่ต้องเพิ่มยา
Minoxidil	5-30 มก. วันละ 2 ครั้ง	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา
Nitroprusside	0.25-0.8 มก./กก./นาที	ทางตับ	100%	ฟอกไม่ออก	ฟอกไม่ออก	ไม่ต้องเพิ่มยา

ตารางที่ 4 การศึกษาใช้ยากลุ่มต่าง ๆ ในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Reference	Population	Study type	intervention	Finding
Atsuhiro et al. 2005 ²³	22 hemodialysis patients	Multicenter, prospective randomized trial	Losartan or tandolapril or placebo	There were no changes in blood pressure, hematocrit, erythropoietin dose, or serum C-reactive protein levels during the 12-month study period
Takahashi et al. 2006 ²⁴	80 hemodialysis patients	Prospective, randomized trial	Candesartan & control group	Blood pressure was not different between the two groups and no changes were noted in the either group during follow-up (p 1/4 0.21/p 1/4 0.18).
Hiromichi et al. 2008 ²⁵	366 hemodialysis patients	Open label, randomized controlled trial	ARB or non-ARB	Systolic blood pressure reduced from 154 ± 20 baseline to 140 ± 12
Iseki et al. 2012 ¹⁸	469 hemodialysis patients	Open-label, prospective, randomized controlled trial	ARB & control group	The mean BP was 0.9/0.0 mmHg lower in the olmesartan group than in the control group (not significant)
Huber et al. 2013 ²⁶	29 hemodialysis patients	Double-blind, randomized controlled trial	Telmisartan & control group	Patients exhibited a significant reduction of systolic pre-HD BP from 141.9 ± 21.8 before to 131.3 ± 17.3 mmHg
Zannad et al. 2006 ²⁷	397 50–80 years; hemodialysis for at least 6 months three times a week; left ventricular hypertrophy within 3 months of enrolment	Randomized controlled trial	Fosinopril & control group	No significant benefit for fosinopril was observed in the intent to treat analysis (n 1/4 397) after adjusting for independent predictors of CVEs (RR 1/4 0.93, 95% confidence interval (CI) 0.68–1.26, P 1/4 0.35). In the patients who were hypertensive at baseline, systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased in the fosinopril as compared to the placebo group
Cice et al. 2003 ¹⁶	114 Uremic patients with dilated cardiomyopathy	Double-blind, randomized controlled trial	Carvedilol & control group	Carvedilol reduced morbidity and mortality in dialysis patients with dilated cardiomyopathy
Matsumoto et al. 2014 ²⁰	Oligo-anuric hemodialysis patients 157 VS 152	Open-label, randomized controlled trial	Spirolactone & control group	Spirolactone reduced the risk of death or hospitalization for CV event (HR: 0.38; 95% CI: 0.17–0.83)
Lin et al. 2015 ²⁸	hemodialysis or peritoneal dialysis patients without CHF 125 VS 128	Open-label, randomized controlled trial	Spirolactone & control group	Spirolactone reduced the risk of CV death, sudden death or aborted cardiac arrest (HR: 0.42; 95% CI: 0.26–0.78)

บทสรุป

ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีความแตกต่างจากความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยทั่วไป ทั้งสาเหตุกลไกการเกิดโรค การวินิจฉัย การพยากรณ์โรค รวมถึงการรักษา การศึกษาวิจัยโดยใช้หลักการวัดความดันโลหิตที่ถูกต้องและแม่นยำ โดยใช้การวัดความดันโลหิตที่บ้านหรือการวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชม. เป็นสิ่งที่จำเป็นเพื่อให้ได้การวินิจฉัย ซึ่งจะนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องตามเป้าหมายเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยการรักษานั้น นอกจากการใช้ยาแล้ว

อายุรแพทย์โรคไตต้องมีความรู้ความเข้าใจในการประเมินผู้ป่วยและสั่งการรักษาที่เหมาะสม เช่น การให้คำแนะนำในการจำกัดปริมาณน้ำและเกลือ การกำหนดน้ำหนักแห้งที่เหมาะสม การปรับน้ำยาฟอกเลือด การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มต่าง ๆ ในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อนำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีและยืนยาวของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เอกสารอ้างอิง

1. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1228-34.
2. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, Alper A, Anderson AH, Cuevas M, et al. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension* 2017;70:435-43.
3. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, Collins AJ, Brown WW, Klag MJ, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008;121:332-40.
4. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2017;35:657-76.
5. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:389-98.
6. Fishbane S, Natke E, Maesaka JK. Role of volume overload in dialysis-refractory hypertension. *Am J Kidney Dis* 1996;28:257-61.
7. Agarwal R, Light RP. Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F303-8.
8. Desir GV, Wang L, Peixoto AJ. Human reninase: a review of its biology, function, and implications for hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:417-26.
9. Bazzato G, Coli U, Landini S, Lucatello S, Fracasso A, Morachiello P, et al. Prevention of intra- and postdialytic hypertensive crises by captopril. *Contrib Nephrol* 1984;41:292-8.
10. Agarwal R, Lewis R, Davis JL, Becker B. Lisinopril therapy for hemodialysis hypertension: hemodynamic and endocrine responses. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1245-50.
11. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-5.
12. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD010590.
13. Abdel-Kader K, Dohar S, Shah N, Jhamb M, Reis SE, Strollo P, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease. *J Hypertens* 2012;30:960-6.
14. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:500-7.
15. Ok E, Duman S, Asci G, Tumuklu M, Onen Sertoz O, Kayikcioglu M, et al. Comparison of 4- and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1287-96.
16. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1438-44.
17. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:672-81.
18. Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K, et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1579-89.
19. Aslam S, Santha T, Leone A, Wilcox C. Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:2109-15.
20. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:528-36.

21. Turner JM, Peixoto AJ. Blood pressure targets for hemodialysis patients. *Kidney Int* 2017;92:816-23.
22. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, Kasiske BL, Chazot C, Cheung AK, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010;77:273-84.
23. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Homma K, Kanno Y, et al. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:866-74.
24. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, Sugiura T, Kurita Y, Ueda R, et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2507-12.
25. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:501-6.
26. Huber M, Treutler T, Martus P, Kurzidim A, Kreutz R, Beige J. Dialysis-associated hypertension treated with Telmisartan--DiaTel: a pilot, placebo-controlled, cross-over, randomized trial. *PLoS One* 2013;8:e79322.
27. Zannad F, Kessler M, Leher P, Grunfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318-24.
28. Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A. Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:121-8.

Original Article

Effects of dapagliflozin on vascular calcification among patients with chronic kidney disease without diabetes: a randomized controlled trial

Yingluk Watcharananan, Sathit Kurathong

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital,
Navamindradhiraj University*

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) impairs the metabolic pathways and renal regulation, induces the release of proinflammatory cytokines and leads to endothelial and vascular smooth muscle cell injury. This injury results in subsequently increased vascular stiffness and calcification. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) have been proved to be cardio- and renoprotective. The outlying mechanism involves not only lowering glucose but is also hemodynamic-related and alters cytokine and adipokine production. This could explain the desired result of improved vascular stiffness, vascular calcification or inflammation.

Methods: This study was performed as a single center, prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled trial among nondiabetic patients with CKD stages 3-4 in Vajira Hospital between July and October 2019. They were randomized to receive dapagliflozin 10 mg daily or placebo for 4 months. The primary outcomes were differences in vascular calcification measured by ankle-brachial index (ABI) and cardio-ankle vascular index (CAVI). The secondary outcomes were change in inflammatory markers, eGFR, albuminuria and other adverse events.

Results: Fifty-seven patients were enrolled in the study, including 29 patients in the dapagliflozin group and 28 patients in the placebo group. Patients in the dapagliflozin group showed no improvement in vascular stiffness (right ABI; dapagliflozin 1.01 ± 0.13 vs. placebo 1.02 ± 0.15 , $p = 0.847$, left ABI; dapagliflozin 0.99 ± 0.14 vs. placebo 1.02 ± 0.10 , $p = 0.244$) nor in vascular calcification (right CAVI; dapagliflozin 9.06 ± 1.77 vs. placebo 7.81 ± 2.18 , $p = 0.021$, left CAVI; dapagliflozin 8.96 ± 1.65 vs. placebo 9.03 ± 3.40 , $p = 0.913$). Patients in the dapagliflozin group presented no significant change in inflammatory markers while the control group exhibited increased inflammatory markers. No serious adverse effect related to dapagliflozin was found in either group.

Conclusion: Beneficial effects of dapagliflozin on vascular stiffness or vascular calcification were inconclusive in this study. However, dapagliflozin could have significantly attenuated the inflammatory process which was evidently aggravated in the placebo group.

Keywords: chronic kidney disease, dapagliflozin, vascular calcification

Original Article

การศึกษาแบบทดลองสุ่มของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน

ยิ่งลักษณ์ วัชรานันท์, สาทิต คุระทอง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคไตเรื้อรังทำให้กระบวนการทางเมแทบอลิซึม และการควบคุมการทำงานของไตผิดปกติ กระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบผนังหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและกลายเป็นชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด ยารักษาโรคเบาหวานกลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 inhibitor (SGLT2i) นอกจากกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้วยังได้รับการพิสูจน์ว่ามีคุณสมบัติในการป้องกันโรคหัวใจและชะลอการเสื่อมของไต โดยยาสามารถลดการสร้างและการปล่อยสารก่อการอักเสบ ทำให้ช่วยลดการบาดเจ็บของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด ลดการแข็งตัวของหลอดเลือด และลดการเกิดชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดได้

วัตถุประสงค์: การศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการแข็งตัวของหลอดเลือด และตัวบ่งชี้การอักเสบในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบ prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ซึ่งมีได้เป็นเบาหวานที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาลตั้งแต่เดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มแบ่งเป็นกลุ่มได้รับยา dapagliflozin ขนาด 10 มก./วัน เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 เดือน ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการรักษามาตรฐานร่วมด้วย ผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้เพื่อประเมินความแตกต่างของการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยใช้เครื่องประเมินสภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ankle-brachial index (ABI) และ cardio-ankle vascular index (CAVI) ผลลัพธ์รองประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบ การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต และอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์ของยา

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 57 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม dapagliflozin 29 ราย และกลุ่มควบคุม 28 ราย ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่มควบคุม ในการเปลี่ยนแปลงการยืดหยุ่นของหลอดเลือด (ABI ขวา; dapagliflozin 1.01 ± 0.13 เทียบกับ ยาหลอก 1.02 ± 0.15 , $p = 0.847$, ABI ซ้าย; dapagliflozin 0.99 ± 0.14 เทียบกับ ยาหลอก 1.02 ± 0.10 , $p = 0.244$) การแข็งตัวชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือดด้านขวาพบว่าการควบคุมมีแนวโน้มดีกว่า (CAVI ขวา; dapagliflozin 9.06 ± 1.77 เทียบกับ ยาหลอก 7.81 ± 2.18 , $p = 0.021$, แต่ไม่พบความแตกต่างในด้านซ้าย (CAVI ซ้าย; dapagliflozin 8.96 ± 1.65 เทียบกับ ยาหลอก 9.03 ± 3.40 , $p = 0.913$) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มยา dapagliflozin ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่มควบคุมแสดงถึงการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบ และไม่พบอุบัติการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาที่ร้ายแรงในทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ไม่พบประโยชน์ของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและนำไปสู่การกลายเป็นชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามยา dapagliflozin สามารถยับยั้งค่าบ่งชี้การอักเสบ ซึ่งในกลุ่มยาหลอกพบการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบอย่างเด่นชัด

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, dapagliflozin, การแข็งตัวของหลอดเลือด

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สาธิต คุระทอง หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300 Email: sathitk@gmail.com

บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) หมายถึง การมีความผิดปกติของโครงสร้างและ/หรืออัตราการทำงานของไตลดลงนานกว่าสามเดือน โดยข้อมูลของ อติพรและคณะ¹ ดำเนินศึกษาวิจัยใน 10 จังหวัดครอบคลุมพื้นที่ทุกภูมิภาคของประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 – 2551 รายงานความชุกของโรคไตเรื้อรังที่ร้อยละ 17.5 โดยเฉพาะในกรุงเทพมหานครตัวเลขอาจสูงถึง 1 ใน 4 ของทั้งหมด ซึ่งในโรคไตเรื้อรังมีกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบทั้งแบบเรื้อรังและเฉียบพลันเป็นประจำทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันในร่างกายจะทำปฏิกิริยากับกระบวนการอักเสบเหล่านี้ ทำให้เกิดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) สร้างสารอนุมูลอิสระในรูปแบบไนโตรเจนและออกซิเจน โรคไตเรื้อรังจึงมีการเชื่อมโยงอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร อันเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดของในโรคไตเรื้อรัง²⁻⁴

ภาวะเครียดจากออกซิเดชันสัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในโรคไตเรื้อรัง คือการที่โรคไตเรื้อรังมี protein-bound uremic toxin ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและกลายเป็นพังผืด (oxidative stress-inflammation-fibrosis process)⁵ รวมถึงมี advanced glycation end product ส่งผลให้ตัวรับอิสระ oxidative stress เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความเสียหายของหลอดเลือด⁶ กระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune system) ที่นำไปสู่การอักเสบและความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular dysfunction)⁸ เกิดการสูญเสียหน้าที่และรูปร่างของเซลล์ endothelium หรือเซลล์บุผนังหลอดเลือด⁹ ส่งผลให้มีการสะสมไขมัน เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดเคลื่อนมาเกาะติดที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด และก่อให้เกิดการอักเสบขึ้น ในระยะเวลานานทำให้ผนังหลอดเลือดหนาตัวขึ้น มีแคลเซียมมาสะสมจนรัศมีของหลอดเลือดลดลง (vascular calcification) เสียความยืดหยุ่นของหลอดเลือดไป¹⁰⁻¹²

ยาที่ใช้สำหรับลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีหลายกลุ่ม โดยในปี พ.ศ. 2555 ทาง American Diabetes Association (ADA) และ The European Association for the Study of Diabetes (EASD) ได้ตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับคำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2¹³ มีการเพิ่มยากลุ่มใหม่ที่สามารถใช้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ คือ ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) ซึ่งยา dapagliflozin เป็นยาชนิดแรกในกลุ่มที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

SGLT2i ถูกขับออกทางไตเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น ซึ่งเป็นบริเวณที่มี SGLT2 ปริมาณมาก และรับผิดชอบการดูดกลับของกลูโคสถึงร้อยละ 90 SGLT2i ทำหน้าที่แข่งขันกับกลูโคสที่ถูกกรองผ่านไต ในการจับกับโปรตีนขนส่ง SGLT2 ที่อยู่บริเวณ brush border ของเซลล์ proximal tubule ทำให้กลูโคสถูกดูดกลับลดลง และถูกขับออกทาง

ปัสสาวะพร้อมกับโซเดียม หรือเกิดภาวะ glycosuria และ natriuresis ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง¹⁴⁻¹⁶ ทั้งนี้ยังสามารถลดความดันเลือด ความดันเลือดซิสโตลิกลดลง 2.8-4.9 มม.ปรอท ความดันเลือดไดแอสโตลิกลดลง 1.5-2.0 มม.ปรอท และน้ำหนักลดลงประมาณ 1.6-2.5 กก. ซึ่งเป็นผลมาจากการขับกลูโคสและโซเดียมออก ร่วมกับการเพิ่มการใช้พลังงานจากไขมัน ทำให้ปริมาณไขมันร่างกายลดลง^{17,18}

อย่างไรก็ตามจากหลายการศึกษาพบประโยชน์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ที่สามารถช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดน้ำหนัก ลดการเสื่อมของหัวใจ ลดอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจล้มเหลว รวมทั้งชะลอความเสื่อมของไต¹⁹⁻²² โดยน่าจะเกิดจากผลของยาเอง ที่ไม่ได้เกี่ยวกับผลในการลดระดับน้ำตาล ซึ่งหนึ่งในประสิทธิภาพของยาที่สามารถลดภาวะการอักเสบในร่างกายได้ มีการศึกษาวิจัยในการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2i ในหนู พบว่ามีส่วนช่วยลดการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง และสามารถลดค่าดัชนีการอักเสบได้^{23,24} จึงเป็นที่มาว่ายาในกลุ่ม SGLT2i น่าจะสามารถลดภาวะการอักเสบของหลอดเลือด ทำให้เซลล์ endothelium กลับมาทำงานได้ดีขึ้น ลดปัจจัยที่จะนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือดและการมีแคลเซียมสะสม และมีการศึกษาว่า SGLT2i ในผู้ป่วยเบาหวานพบว่ามีส่วนช่วยในการแข็งตัวของหลอดเลือดดีขึ้นได้เช่นเดียวกัน²⁵

Dapagliflozin ผ่านการรับรองจาก The U.S. Food and Drug Administration (FDA)²⁶ ว่ามีความปลอดภัยในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีค่าการกรองของไตไม่น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตอยู่ในระหว่าง 30-60 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร²¹ การศึกษานี้จะทำการศึกษาการใช้ยา dapagliflozin ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และมีค่าการกรองของไตอยู่ในช่วงระหว่าง 20-59 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร โดยอ้างอิงข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรม Canagliflozin study²² พบว่าสามารถใช้ยาในกลุ่มนี้ได้จนถึงระยะก่อนบำบัดทดแทนไต โดยไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยได้รับผลเสีย แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาทดลองในกลุ่มประชากรที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน เนื่องจากเป็นยาใหม่มาก การศึกษายังไม่ครอบคลุมทั้งหมด จึงเป็นที่มาของวัตถุประสงค์ที่สนใจในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบ single center, prospective, double-blinded, randomized placebo-controlled study ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการตรวจในแผนกผู้ป่วยนอก ที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 และเป็นผู้ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี
- ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ที่มีค่าการกรองของไต อยู่ที่ 20-59 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร
- ผู้ป่วยไม่ได้ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการวางแผนการผ่าตัดในอนาคต
- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน < 30 วัน
- ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวขั้นรุนแรง (NYHA functional class 3-4)
- ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวลดลง (severe left ventricular dysfunction; left ventricular ejection fraction < 30%)
- ผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคเมเร็ง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคที่กำลังมีการอักเสบเรื้อรัง เช่น โรคเอสแอลอี โรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคลำไส้อักเสบ
- ผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรืออยู่ในช่วงกำลังให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม calcimimetics drug เช่น cinacalcet มาก่อน
- ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยาหรือต้องมีการปรับขนาดยา แคลเซียมหรือวิตามินดี เพิ่มเติมในระหว่างที่ทำการศึกษา เช่น ภาวะขาดวิตามินดี ภาวะพร่องฮอร์โมนพาราไทรอยด์ เป็นต้น
- ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ

เกณฑ์การหยุดการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมการศึกษานพบผลข้างเคียงของยาทดลองไม่ได้ เช่น
1. มีการแพ้ยา เช่น มีผื่นขึ้น หรือ อาการปากบวม หน้าบวม
 2. ความดันโลหิตต่ำ คือ การมีระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 90/60 มม.ปรอท โดยอาการที่สามารถพบได้ เช่น เวียนศีรษะ หน้ามืด หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ตาเบลอ มองภาพไม่ชัด อ่อนเพลีย เป็นต้น
 3. ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อาศัยเกณฑ์ 3 ข้อ ตาม Whipple's Triad ได้แก่
 - 3.1 ระดับน้ำตาลในเลือด capillary blood glucose < 55 มก./ดล.
 - 3.2 มีอาการที่เข้าได้กับอาการของน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ มือสั่น ใจสั่น เหงื่อออก หงุดหงิด กระวนกระวาย อ่อนเพลีย ตาลาย เป็นลม สับสน พุดผิปกติ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนไหวผิดปกติ ชัก หหมดสติและเสียชีวิตได้
 - 3.3 อาการดังกล่าวหายไปเมื่อได้รับน้ำตาลกลูโคส

ขนาดประชากรที่ต้องการศึกษา

เนื่องจากไม่มีการศึกษามาก่อนหน้าจึงไม่มีค่าสถิติในการอ้างอิงเพื่อใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างตามวิธีการประมาณค่าขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังนั้นการกำหนดขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ใช้การประมาณค่าขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม G power version 3.1.9.2 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$ อำนาจการทดสอบ 0.8 (ร้อยละ 80) อัตราส่วนขนาดตัวอย่างกลุ่มทดลองต่อกลุ่มควบคุม (allocation ratio) เท่ากับ 1 และผู้วิจัยกำหนดค่า effect size เท่ากับ 0.8 ทั้งนี้ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากโปรแกรมได้จำนวนตัวอย่างที่จะต้องให้มีจำนวนไม่น้อยกว่า 26 รายต่อกลุ่ม

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

ผู้เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทุกรายจะได้รับทราบข้อมูลและขั้นตอนการศึกษาโดยละเอียด และลงนามให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการชักประวัติตรวจร่างกาย สืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัว ประวัติการรักษา และประวัติการรับประทานยา หลังจากนั้นแบ่งผู้เข้าร่วมการวิจัย เป็นกลุ่ม dapagliflozin และกลุ่มควบคุม ในอัตราส่วน 1:1 โดยการสุ่มแบบ block of four ทั้งแพทย์ที่ทำการรักษา ผู้วิจัย และผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ทราบว่ายาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับเป็น dapagliflozin หรือ placebo (double-blinded) ซึ่งข้อมูลของยาจะเปิดเผยเมื่อสิ้นสุดการวิจัย หรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อผู้เข้าร่วมวิจัย

ยาวิจัยเป็นยา dapagliflozin tablet ซึ่งนำเข้ามาโดยบริษัท แอสตราเซนเนกา (Forxiga® เลขที่ทะเบียนยา 1C 64/57 (N)) ใน 1 เม็ด ขนาด 10 มก. หรือยาหลอกที่มีลักษณะภายนอกเหมือนกันกับยาวิจัยทุกประการ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้ dapagliflozin หรือยาหลอกรับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลารวมทั้งสิ้น 4 เดือน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ complete blood count (CBC), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), electrolyte, calcium, phosphate, liver function test (LFT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), serum interleukin-6 (IL-6), fasting blood sugar (FBS), lipid profile, ketone, urinalysis (UA), urine albumin to creatinine ratio (UACR), parathyroid hormone (PTH), vitamin D level, uric acid และได้รับการตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยการใช้เครื่องมือมาตรฐานเป็นการตรวจแบบไม่รุกรานเข้าไปในร่างกาย ทำการตรวจวัดความยืดหยุ่นหลอดเลือดแดงโดยประเมินจากภาวะหลอดเลือดอุดตัน จะตรวจวัดค่าดัชนีความดันเลือดตัวบนข้อเท้าเทียบกับแขน (ankle-brachial index; ABI) โดยจะวัดความดันหลอดเลือดที่ข้อเท้าและแขนทั้งสองข้างในท่านอนราบ จากนั้นให้นำค่าที่วัดได้ไปคำนวณด้วยสูตร ดัชนีความดันโลหิตของข้อเท้าเทียบกับแขน = ความดันเลือดตัวบนของข้อเท้าหารด้วย ความดันเลือดตัวบนของแขน การแปลผลคือถ้าค่า ABI < 0.9 บ่งชี้ว่ามีหลอดเลือดแดงอุดตัน ABI 0.91-0.99 น่าสงสัยจะเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ABI 1.0-1.4 ปกติ²⁷ และการตรวจประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยดูจากค่าดัชนีวัดความแข็งของหลอดเลือดแดงหัวใจ-ข้อเท้า (cardio-Ankle Vascular Index; CAVI) โดยใช้เครื่อง

ของบริษัท Fukada Denshi รุ่น Vasara VS-150N การแปลผลคือ ถ้าค่า CAVI > 9.0 ซึ่งบ่งชี้ว่า มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) CAVI 8.0-9.0 มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง CAVI < 8.0 ปกติ²⁸ สำหรับการตรวจวัด ABI และ CAVI ทั้งหมดจะกระทำโดยผู้ทำการศึกษาวิจัยเองทุกครั้ง

การดูแลของยา dapagliflozin ต่อการเปลี่ยนแปลงของการเกิด การแข็งตัวของหลอดเลือด จำเป็นที่ต้องใช้ค่า ABI และ CAVI ในการแปลผลร่วมกัน เนื่องจากกลไกการเกิดหลอดเลือดแข็งตัวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดจากปัจจัย 2 ส่วนหลัก คือการที่มี atherosclerosis และ vascular calcification

ที่ 1 เดือนผู้เข้าร่วมจะได้รับการพบแพทย์เพื่อประเมินผลข้างเคียงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น ตรวจร่างกาย บันทึกสัญญาณชีพ และได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ CBC, BUN, Cr, electrolyte, FBS, ketone, urinalysis

ที่ 4 เดือนผู้เข้าร่วมจะได้รับการประเมินอาการ ผลข้างเคียง เจาะเลือดและได้รับการตรวจ ABI และ CAVI

อุบัติการณ์การเกิดโรคไตเฉียบพลันนิยามคือ ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าจากค่าตั้งต้น หรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. ในช่วงระยะเวลา 7-90 วัน²⁹ ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายที่มีปัญหาโรคไตเฉียบพลัน จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและติดตามรักษาต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS statistics 22 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ข้อมูลตัวแปรเชิงคุณภาพจะนำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณใช้การนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงปกติ แต่ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงปกติจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ใช้สถิติเชิงอนุมาน ใช้การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่มได้ยา dapagliflozin กับ placebo โดยใช้สถิติแบบ independent t test ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และใช้ Mann-Whitney U test ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงปกติ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพจะใช้การเปรียบเทียบ Chi-square หรือ Fisher's exact test ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย และใช้ค่าความแตกต่างอย่างนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05 โดยใช้ two-sided significant test

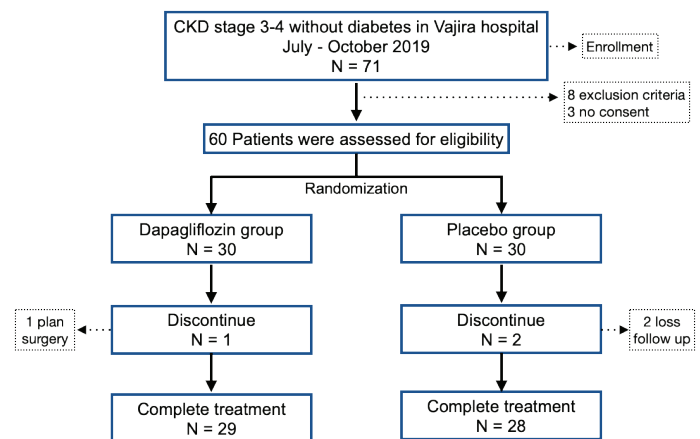
จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายได้รับทราบข้อมูล และให้การยินยอมก่อนเข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา

ศึกษาในช่วงเดือนกรกฎาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ที่ได้รับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลวชิรพยาบาลทั้งหมด 71 ราย เข้าเกณฑ์การศึกษา 60 ราย และถูกคัดออกจาก

การศึกษา 11 ราย โดย 8 รายเข้าได้กับเกณฑ์คัดออก 3 รายปฏิเสธที่จะเข้าร่วมวิจัย ได้ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 60 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม dapagliflozin 30 ราย และกลุ่มยาหลอก 30 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกคัดออกระหว่างการศึกษ โดยอยู่ในกลุ่ม dapagliflozin 1 ราย ที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดในแผนกตา และกลุ่มยาหลอก 2 ราย ที่ไม่มาติดตามการรักษา จึงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัยที่อยู่จนครบการศึกษาในกลุ่ม dapagliflozin 29 ราย และ กลุ่มยาหลอก 28 ราย ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะพื้นฐาน

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 67.79 ± 8.57 ปี เป็นเพศชาย 32 ราย (ร้อยละ 56.1) น้ำหนักเฉลี่ย 61.49 ± 14.00 ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.71 ± 8.97 กก./ตารางเมตร อัตราการกรองไตเฉลี่ย 38.77 ± 10.88 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร เมื่อแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3a 19 ราย (ร้อยละ 33) โรคไตเรื้อรังระยะ 3b 26 ราย (ร้อยละ 45) โรคไตเรื้อรังระยะ 4 12 ราย (ร้อยละ 21) ระยะเวลาการเป็นโรคไตเรื้อรัง 3-4 ปี ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง 51 ราย (ร้อยละ 89) โรคไขมันในเลือดสูง 40 ราย (ร้อยละ 70) โรคแทรกซ้อนชนิดที่เกิดกับหลอดเลือดขนาดใหญ่ 20 ราย (ร้อยละ 35) โดยเมื่อประเมินความยืดหยุ่นจากการวัดการอุดตันหลอดเลือดแดงส่วนปลาย พบค่าเฉลี่ย ABI ด้านขวาและด้านซ้าย คือ 0.99 ± 0.14 และ 1.00 ± 0.10 ตามลำดับ ซึ่งเข้าเกณฑ์น่าสงสัยเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน และเมื่อประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง พบค่าเฉลี่ย CAVI ด้านขวาและด้านซ้าย คือ 8.92 ± 2.01 และ 8.70 ± 1.85 ตามลำดับ ซึ่งเข้าเกณฑ์มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งในพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา ส่วนค่าปัจจัยการอักเสบ ESR, CRP, IL-6 ทั้งกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มยาหลอกไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะพื้นฐาน	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)	กลุ่มยาหลอก (28 ราย)	P-value
อายุ (ปี)	66.21±8.02	69.43±8.96	0.158
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	17 (58.6)	15 (53.6)	0.701
น้ำหนัก (กก.)	63.58±12.38	59.33±15.43	0.255
ดัชนีมวลกาย (กก./เมตร ²)	25.87±8.61	25.56±9.50	0.897
เส้นรอบเอว (ซม.)	91.02±12.92	87.71±15.08	0.378
อัตราการกรองไต (มล./นาที/1.73 ตารางเมตร)	39.97±10.16	37.54±11.65	0.404
ระยะโรคไตเรื้อรัง			0.252
3a, จำนวน (ร้อยละ)	9 (31.0)	10 (35.7)	
3b, จำนวน (ร้อยละ)	16 (55.2)	10 (35.7)	
4, จำนวน (ร้อยละ)	4 (13.8)	8 (28.6)	
ระยะเวลาของโรคไตเรื้อรัง (ปี)	4 (2-6)	3 (2-5)	0.462
สูบบุหรี่, จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.4)	1 (3.6)	1.000
ดื่มสุรา, จำนวน (ร้อยละ)	1 (3.4)	4 (14.3)	0.194
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	99.07±11.92	94.89±10.25	0.166
ความดันโลหิตสูง, จำนวน (ร้อยละ)	27 (93.1)	24 (85.7)	0.423
ไขมันในเลือดสูง, จำนวน (ร้อยละ)	23 (79.3)	17 (60.7)	0.125
โรคแทรกซ้อนชนิดที่เกิดกับเส้นเลือดขนาดใหญ่, จำนวน (ร้อยละ)			
- โรคหลอดเลือดสมอง	5 (17.2)	3 (10.7)	0.706
- โรคหัวใจ	6 (20.7)	3 (10.7)	0.470
- โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน	2 (6.9)	1 (3.6)	1.000
โรคตับ, จำนวน (ร้อยละ)	2 (6.9)	3 (10.7)	0.670
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	139.14±14.57	128.97±30.22	0.116
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	75.48±10.41	71.57±12.95	0.213
Right ankle brachial index (ABI-R)	0.98±0.16	1.01±0.14	0.362
Left ankle brachial index (ABI-L)	1.00±0.12	1.01±0.10	0.995
Right cardio-ankle vascular index (CAVI-R)	8.91±1.64	8.95±2.37	0.952
Left cardio-ankle vascular index (CAVI-L)	8.86±1.82	8.54±1.90	0.510
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (มม./ชม.)	21 (11-42)	20 (10.25-44.5)	0.786
C-reactive protein (CRP) (มก./ลิตร)	2 (2-2.65)	2 (2-2)	0.590
Interleukin-6 (IL-6) (พิโกกรัม/มล.)	2.47 (1.61-4.4)	3.57 (2.40-6.68)	0.073
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	12.34±1.76	11.94±1.61	0.377
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	99.03±11.92	94.82±10.12	0.157
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	194.69±51.23	193.50±45.59	0.819

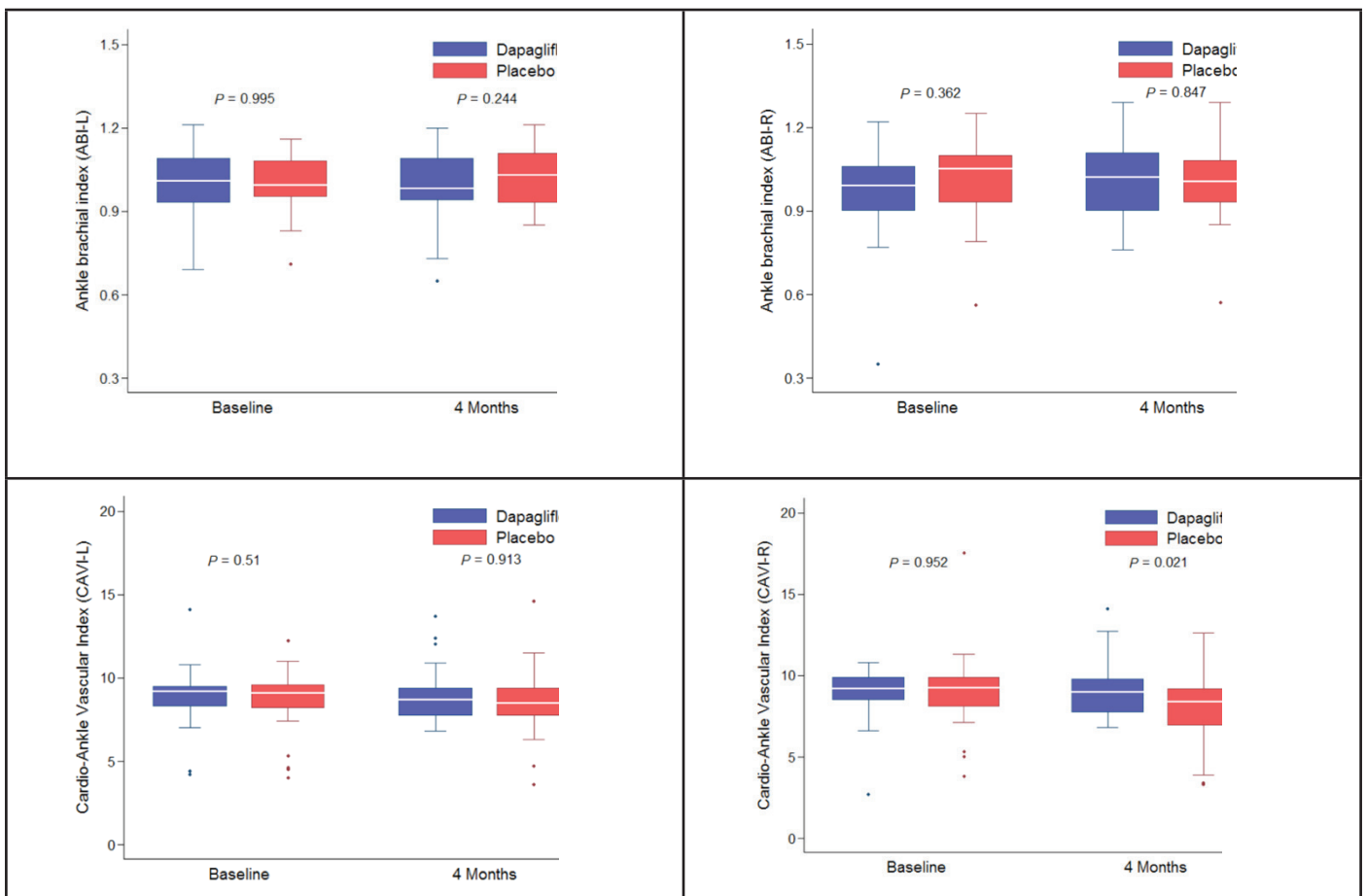
เอชดีแอล (มก./ดล.)	51.72±13.51	59.10±18.25	0.048
แอลดีแอล (มก./ดล.)	105.66±36.69	100.03±31.72	0.503
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	125.1±69.06	121.97±91.25	0.237
UACR (มก./กรัม ครีเอตินิน)	379.06±801.37	549.41±812.07	0.340
แคลเซียม (มก./ดล.)	9.34±0.37	9.34±0.51	0.990
ฟอสฟอรัส (มก./ดล.)	3.90±0.64	3.91±0.56	0.999
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโกกรัม/มล.)	67.24±47.47	73.38±45.67	0.472
ระดับวิตามินดี (นาโนกรัม/มล.)	26.02±7.21	27.65±9.87	0.330
กรดยูริก (มก./ดล.)	7.17±1.90	6.60±1.91	0.302

คำย่อ UACR, urine albumin creatinine ratio

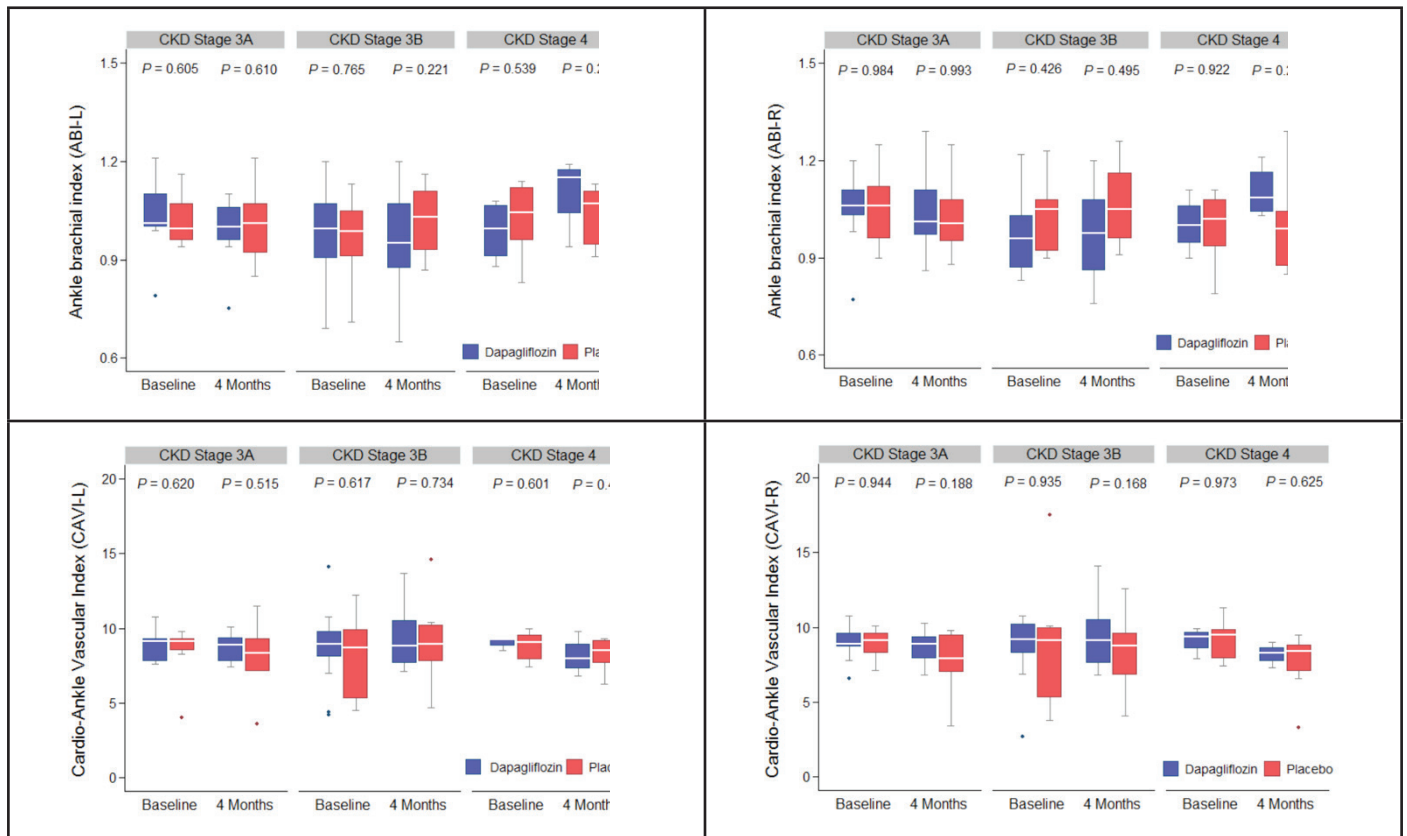
หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ากลาง±ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ผลการตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ระยะเวลา 4 เดือนหลังได้รับยา

เมื่อติดตามการศึกษานี้ที่ระยะเวลา 4 เดือน พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับยา dapagliflozin ไม่มีความแตกต่างของความยืดหยุ่นหลอดเลือด ABI-R; dapagliflozin 1.01±0.13 เทียบกลุ่มยาหลอก 1.02±0.5 (P = 0.847), ABI-L; dapagliflozin 0.99±0.14 เทียบกลุ่มยาหลอก 1.02±0.10 (P = 0.244) การตรวจภาวะหลอดเลือดแดงแข็งพบว่า แนวโน้มกลุ่มยาหลอก มีค่า CAVI-R ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ

dapagliflozin 9.06±1.77 เทียบกลุ่มยาหลอก 7.81±2.18 (P = 0.021), แต่ไม่พบความแตกต่างของ CAVI-L; dapagliflozin 8.96±1.65 เทียบกลุ่มยาหลอก 9.03±3.40 (P = 0.913) แสดงดังรูปที่ 1 และเมื่อมีการวิเคราะห์หารูปแบบในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4 ไม่พบการดีขึ้นของความยืดหยุ่นหลอดเลือดและการตรวจภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเช่นเดียวกัน แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin และยาหลอก ที่ค่าตั้งต้น และที่ 4 เดือน



รูปที่ 2 การตรวจประเมินหลอดเลือดแดงส่วนปลาย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin และยาหลอก ที่ค่าตั้งต้น และที่ 4 เดือน เมื่อมีการวิเคราะห์หารูปแบบในกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4

การเปลี่ยนแปลงของค่าบ่งชี้การอักเสบ

การเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบ ได้แก่ ESR, CRP, IL-6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบ ESR สูงขึ้น โดยเทียบค่ามัธยฐานตั้ง

ต้น 20 (10.25-44.5) มม./ชม. เทียบกับที่ 4 เดือน เท่ากับ 36 (16.5-50) มม./ชม. ($P = 0.025$) โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าบ่งชี้การอักเสบ ผลของยา dapagliflozin เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ค่าตั้งต้น และ 4 เดือน

ตัวแปร	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)			กลุ่มยาหลอก (28 ราย)			p-value ^b
	ค่าตั้งต้น	4 เดือน	p-value ^a	ค่าตั้งต้น	4 เดือน	p-value ^a	
ESR (มม./ชม.)	21 (11-42)	17 (11-37)	0.919	20 (10.25-44.5)	36 (16.5-50)	0.025	0.125
CRP (มก./ลิตร)	2 (2-2.65)	2 (2-2)	0.79	2 (2-2)	2 (2-2)	0.657	0.540
IL-6 (พิโคกรัม/มล.)	2.47 (1.61-4.4)	2.92 (2.46-4.78)	0.316	3.85 (2.06-9.28)	3.57 (2.40-6.68)	0.100	0.406

คำย่อ ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6

หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น ค่ากลาง±ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์

a การเปรียบเทียบภายในกลุ่มยา dapagliflozin หรือภายในกลุ่มควบคุม เทียบค่าตั้งต้นและค่าที่ 4 เดือน

b การเปรียบเทียบค่าตัวแปรที่ 4 เดือน ระหว่างกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มควบคุม

ความแตกต่างของสัญญาณชีพ ผลเลือด และผลปัสสาวะ

จากการศึกษาพบว่าความดันโลหิตตัวบนและตัวล่าง รวมถึงอัตราการเต้นของหัวใจ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการกรองของไตที่ 4 เดือน ในกลุ่มยา dapagliflozin และกลุ่มยาหลอก 37.03 ± 11.84 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และ 33.86 ± 11.47 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ แนวโน้มลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.308$) ระดับน้ำตาลในเลือดพบว่าสามารถรักษาระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ในทั้งสองกลุ่ม ระดับคีโตนบอดี ในกลุ่มยา dapagliflozin ค่าตั้งต้น 0.11 ± 0.05 ไมโคร

โมล/ลิตร ที่ 4 เดือน 0.18 ± 0.12 ไมโครโมล/ลิตร ซึ่งไม่เกินค่าปกติและไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 4 เดือน ระดับแอลบูมินในปัสสาวะไม่พบการลดลงในทั้งสองกลุ่ม ค่าระดับแคลเซียม พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ระดับวิตามินดี เมื่อติดตามที่ 4 เดือน สามารถควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ระดับเดิมเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นได้ ระดับกรดยูริก ในกลุ่มยา dapagliflozin มีแนวโน้มลดลง แต่กลุ่มควบคุมกลับมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบจากระดับตั้งต้นกับที่ 4 เดือน แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบค่าระหว่าง 2 กลุ่ม ที่ 4 เดือน ($P=0.166$) แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพ ผลเลือด และผลปัสสาวะของยา dapagliflozin เทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ 4 เดือน

ตัวแปร	กลุ่ม dapagliflozin (29 ราย)	กลุ่มยาหลอก (28 ราย)	p-value
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	141.41 ± 16.75	137.89 ± 20.11	0.475
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	75 ± 11.03	70.21 ± 15.19	0.111
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)	72.55 ± 14.30	79.64 ± 15.06	0.074
ฮีโมโกลบิน (กรัม/ดล.)	12.65 ± 1.88	11.72 ± 1.70	0.055
ฮีมาโตคริต (เปอร์เซ็นต์)	38.11 ± 5.48	35.09 ± 4.84	0.032
อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	37.03 ± 11.84	33.86 ± 11.47	0.308
ระดับน้ำตาลในเลือด (มก./ดล.)	100.69 ± 13.1	96.82 ± 12.24	0.255
น้ำหนัก (กก.)	66.12 ± 12.26	58.93 ± 15.12	0.100
คอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	191.31 ± 56.11	194.54 ± 45.01	0.812
เอชดีแอล (มก./ดล.)	52.66 ± 15.33	71.36 ± 39.38	0.021
แอลดีแอล (มก./ดล.)	111.97 ± 43.82	103.88 ± 38.38	0.462
ไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	120.14 ± 66.55	110.64 ± 55.96	0.563
คีโตนบอดี (ไมโครโมล/ลิตร)	0.18 ± 0.12	0.20 ± 0.11	0.518
UACR (มก./กรัม/ครีเอตินิน)	518.83 ± 925.67	833.06 ± 1311.78	0.299
แคลเซียม (มก./ดล.)	9.69 ± 3.16	9.33 ± 0.50	0.545
ฟอสฟอรัส (มก./ดล.)	4.18 ± 1.24	3.96 ± 0.73	0.416
พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโกกรัม/มล.)	66.54 ± 56.07	87.95 ± 42.59	0.111
ระดับวิตามินดี (นาโนกรัม/มล.)	27.15 ± 9.70	31.40 ± 9.35	0.098
กรดยูริก (มก./ดล.)	6.28 ± 1.72	6.90 ± 1.63	0.166

คำย่อ UACR, urine albumin creatinine ratio

หมายเหตุ: ข้อมูลจากตารางนำเสนอผลเป็น ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลข้างเคียง

กลุ่ม dapagliflozin มี 1 รายที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรง อาการวิงเวียนศีรษะเล็กน้อย อาการเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกที่รับประทาน สามารถรับประทานยาต่อไปได้หลังจากปรับเปลี่ยนการรับประทานอาหาร มีอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเฉียบพลัน (acute kidney disease) ในกลุ่ม dapagliflozin 2 ราย และกลุ่มควบคุม 1 ราย เกิดขึ้นระยะ 1 เดือนแรก หลังจากติดตามการทำงานของไตต่อเนื่องพบว่าค่าการทำงานของไตสามารถกลับสู่ภาวะเดิมได้เอง พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในกลุ่มควบคุม 1 ราย ไม่พบการติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ไม่พบเลือดเป็นกรดจากคีโตน และไม่มีผู้เข้าร่วมที่ได้รับผลข้างเคียงรุนแรงที่จำเป็นต้องหยุดยาที่กำหนด

อภิปรายผลการศึกษา

SGLT2i เป็นยาเบาหวานกลุ่มใหม่ โดยสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการยับยั้งการดูดกลับกลูโคสที่ไต ซึ่งเป็นกลไกที่ไม่ขึ้นกับอินซูลิน ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับยามาตรฐาน การศึกษาจนถึงปัจจุบันพบข้อดีของยาในกลุ่มนี้นอกจากกลไกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดคือ มีผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงไต ยาเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบคือ สามารถลดการสร้างและปล่อยสารก่อการอักเสบ ซึ่งกระบวนการอักเสบมีผลต่อหลอดเลือดทำให้ขาดความยืดหยุ่น เกิดการแข็งตัวกลายเป็นชั้นหินปูนในหลอดเลือด

โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Weiling Leng และคณะ²³ และการศึกษาของ Matthias Oelze และคณะ²⁴ นำยาในกลุ่ม SGLT2i มาใช้กับหนูที่ถูกกระตุ้นให้เป็นเบาหวาน โดยให้ยา SGLT2i พบว่ายาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ทำให้เซลล์ endothelium ที่ผนังหลอดเลือดแดงสามารถทำงานได้อย่างเป็นปกติ สามารถลดการเกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัว และช่วยลดภาวะเครียดจากการออกซิเดชัน ลดค่าบ่งชี้การอักเสบต่าง ๆ ได้ เช่น interleukin-6, interferon-gamma, tumor necrotic factor-alpha เป็นต้น และมีการศึกษาในคน ของ Agnes Bosch และคณะ²⁵ เป็นการศึกษาแบบควบคุมสุ่มอิสระนำผู้ป่วยเบาหวาน 58 ราย มาให้ยา empagliflozin 25 มก./วัน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ยา empagliflozin สามารถลดการแข็งตัวของหลอดเลือด และลดความดันโลหิตได้ แต่การศึกษการใช้ยา SGLT2i ในโรคไตเรื้อรัง ที่มีได้เป็นเบาหวาน ยังมีค่อนข้างจำกัด ดังเช่นการศึกษาของ Sayak Roy³⁰ รายงานผู้ป่วยที่มีการใช้ยา canagliflozin 300 มก./วัน มาใช้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง ที่มีได้เป็นเบาหวาน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ คู่ไปกับการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ระยะเวลา 13 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดน้ำหนัก ลดไขมันในช่องท้อง (visceral fat) ลดกรดยูริก เพิ่มมวลกระดูกได้ โดยไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงของการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 มีความเสี่ยงต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบสูง โดยประมาณร้อยละ 90 ของผู้เข้าร่วมวิจัยมีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง ร้อยละ 70 มีโรคประจำตัวเป็นไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด โดยเมื่อประเมินความยืดหยุ่นจากการวัดหลอดเลือดแดงส่วนปลาย

พบค่าเฉลี่ย ABI เข้าเกณฑ์สงสัยเป็นโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน และเมื่อประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง พบค่าเฉลี่ย CAVI เข้าเกณฑ์มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง หลังจากติดตามเป็นระยะเวลา 4 เดือน พบว่ายา dapagliflozin ไม่ทำให้ความยืดหยุ่นหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งดีขึ้น และไม่พบการเปลี่ยนแปลงถึงแม้จะวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในแต่ละระยะของไตเรื้อรัง 3a 3b และ 4

การเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบ ได้แก่ ESR, CRP, IL-6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของ Fumika Shigiyama และคณะ³¹ ที่หลังจากให้ยา dapagliflozin 16 สัปดาห์ สามารถลดระดับ urine 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ซึ่งเป็นตัวบ่งว่าช่วยลดภาวะเครียดจากการออกซิเดชัน และการอักเสบได้อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มที่ค่าบ่งชี้การอักเสบ ESR สูงขึ้น อาจเป็นไปได้ว่าเป็นผลจากการที่ยา dapagliflozin มีส่วนช่วยลดการสร้างและปล่อยสารก่อการอักเสบได้จริง ทั้งนี้ที่ยังไม่พบความแตกต่างในการเปลี่ยนแปลงค่าบ่งชี้การอักเสบในการเทียบสองกลุ่ม อาจเป็นเพราะระยะเวลาที่ศึกษาไม่เพียงพอในการลดการอักเสบ ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ผลข้างเคียงของยา dapagliflozin ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ผู้เข้าร่วม 1 ราย มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำไม่รุนแรง ซึ่งในขนาดยา dapagliflozin ที่จะใช้ในการศึกษานี้ คือ ขนาด 10 มก./วัน ไม่มีรายงานของ FDA ว่าทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ หากนำมาใช้เพียงตัวเดียว แต่มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำถ้านำมาใช้ร่วมกับยาลดน้ำตาลตัวอื่น²⁶ ผู้เข้าร่วม 2 ราย เกิดโรคไตเฉียบพลัน ผู้วิจัยได้หาสาเหตุและติดตามค่าการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง พบว่าสามารถกลับสู่ภาวะเดิมได้เอง และไม่พบผลข้างเคียงอื่น ๆ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ ระยะเวลาศึกษาค่อนข้างน้อย อาจจะไม่สามารถเห็นผลของการเปลี่ยนแปลงความยืดหยุ่นและการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง รวมถึงค่าบ่งชี้การอักเสบได้ชัดเจน และเป็น single center อาจต้องมีการศึกษา randomized controlled trials ขนาดใหญ่แบบ multicenter รวมถึงใช้เวลาศึกษาที่นานขึ้นเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของยา dapagliflozin ต่อการเปลี่ยนแปลงของการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและค่าบ่งชี้การอักเสบต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดและค่าบ่งชี้การอักเสบ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

สรุป

ประโยชน์ของยา dapagliflozin ต่อการเกิดการเปลี่ยนแปลงของการยืดหยุ่นและการแข็งตัวของหลอดเลือด ไม่พบในการศึกษาครั้งนี้ อย่างไรก็ตามยา dapagliflozin สามารถยับยั้งค่าบ่งชี้การอักเสบ โดยพบค่าบ่งชี้การอักเสบเพิ่มขึ้นในกลุ่มควบคุมอย่างเห็นได้ชัด

กิตติกรรมประกาศ

การทำการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(5):1567–75.
2. Pedraza-Chaverri J, Sanchez-Lozada LG, Osorio-Alonso H, Tapia E, Scholze A. New Pathogenic concepts and therapeutic approaches to oxidative stress in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:6043601.
3. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013; 382(9889):339–52.
4. Ruiz-Hurtado G, Sarafidis P, Fernandez-Alfonso MS, Waeber B, Ruilope LM. Global cardiovascular protection in chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13(10):603–8.
5. Lekawanvijit S, Kompa AR, Krum H. Protein-bound uremic toxins: a long overlooked culprit in cardio renal syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 01;311(1): F52–62.
6. Stinghen AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic toxicity of advanced glycation end products in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(2):354–70.
7. Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(8):874–80.
8. Zewinger S, Schumann T, Fliser D, Speer T. Innate immunity in CKD-associated vascular diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31(11):1813–21.
9. Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Res Clin Pract*. 2015; 34(2):76–82.
10. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(1):1–9.
11. Benz K, Hilgers KF, Daniel C, Amann K. Vascular calcification in chronic kidney disease: The role of Inflammation. *Int J Nephrol*. 2018; 2018:4310379.
12. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res*. 2008; 79(3):360–76.
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12):2461–98.
14. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care*. 2015; 38(12):2344–53.
15. Isaji M. SGLT2 inhibitors: molecular design and potential differences in effect. *Kidney Int Suppl*. 2011; (120):S14–19.
16. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci*. 2011; 32(2):63–71.
17. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(8):783–94.
18. Trujillo JM, Nuffer WA. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on nonglycemic outcomes in patients with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(4):481–91.
19. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2015; 373(22):2117–28.
20. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2017; 377(7):644–57.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2019; 380(4):347–57.
22. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol*. 2018; 46(6):462–72.

23. Leng W, Ouyang X, Lei X, Wu M, Chen L, Wu Q, et al. The SGLT-2 Inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:6305735.
24. Oelze M, Kr  ller-Schön S, Welschhof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e112394.
25. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1):44.
26. FDA Approval: Dapagliflozin for Type 2 Diabetes [Internet]. Medscape. [cited 2019 Feb 3]. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/818575>
27. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients With peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(19):2020–45.
28. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control*. 2013; 6:27–38.
29. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241–57.
30. Roy S. Administration of once-daily canagliflozin to a non-diabetic patient in addition to standard aerobic exercise: A Case Report. *Cureus*. 2019; 11(4):e4352.
31. Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1):84.

Preliminary clinical study of the alpha-tocopherol to reduce colistin nephrotoxicity among hospitalized patients

Chittapon Nowarit, Nuttapol Pattamin

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force

Abstract

Background: Colistin is an antibiotic used to treat multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Colistin causes serious nephrotoxicity by incidence from 50-70%. The main mechanism of colistin-associated nephrotoxicity is tubular injury via oxidative inflammatory pathway. Alpha-tocopherol exhibits strong antioxidant effects, low toxicity, rare side effects, and low cost. This study aimed to investigate the protective effects of alpha-tocopherol on colistin-induced nephrotoxicity.

Methods: This study constituted an open-label, randomized controlled trial of hospitalized patients receiving colistin in Bhumibol Adulyadej Hospital from July 2019 to February 2020. All patients received the standard dose of colistin, and were randomized in 2 groups, the alpha-tocopherol group, receiving once daily oral alpha-tocopherol 350 mg, and the control group, receiving standard care. The primary outcome was the incidence of acute kidney injury within 14 days. We assessed using blood tests for serum creatinine days 0, 2, 5, 7, 9, 11, 13 and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) day 7.

Results: The present randomized controlled study was conducted among 23 patients. Of these, 11 patients were in the alpha-tocopherol group, and 12 patients received standard care. The baseline characteristics, clinical features, and concomitant treatments of patients in both groups were comparable, except the baseline serum creatinine level in the alpha-tocopherol group was higher than that in the control group. The incidence of acute kidney injury was 45.4% (5/11) and 75.0% (9/12) in the alpha-tocopherol and control group, respectively (p-value=0.214). Mean serum NGAL levels on the 7th day were 225 ng/mL and 361 ng/mL in the alpha-tocopherol and control group, respectively (p-value = 0.465).

Conclusion: The result of our study could not demonstrate any difference regarding incidence of colistin nephrotoxicity between both groups. The reason might be the low power of the study due to insufficient sample recruitment. A larger study is needed to confirm the potential protective effect of alpha-tocopherol to prevent colistin-induced acute kidney injury (Registered at Thai Clinical Trial Registry under registration no.20190730001).

Keywords: acute kidney injury, alpha-tocopherol, colistin

Original Article

การศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีเพื่อลดการเกิดพิษทางไต ในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสติน

ชิตพล โนวฤทธิ์, ญัฐพล ปัทมินทร์

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: Colistin (โคลิสติน) เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสตินพบร้อยละ 50-70 โดยกลไกการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินนั้นเกิดจากพยาธิสภาพที่เซลล์ของท่อไตผ่านกระบวนการอักเสบ อนุมูลอิสระ วิตามินอีชนิดแอลฟา-โทโคเฟอรอล (alpha-tocopherol) เป็นวิตามินที่มีคุณภาพสูงออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และเป็นยาที่มีพิษและผลข้างเคียงน้อย และราคาถูก ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษา การนำวิตามินอีมาใช้ในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสติน

วิธีการศึกษา: การวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยศึกษาในผู้ป่วยในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่ได้รับยาโคลิสติน ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2562 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ 2563 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่ม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาตามมาตรฐาน กลุ่มที่ 1 (alpha-tocopherol group) ได้รับวิตามินอี 350 มก. ส่วนกลุ่มที่ 2 (standard of care group) ไม่ได้รับวิตามินอี วัตถุประสงค์หลักต้องการหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันภายใน 14 วัน ติดตามประเมินด้วยการเก็บข้อมูลค่าครีเอตินินในเลือดจำนวน 8 ครั้งในวันที่ 0, 2, 5, 7, 9, 11, 13 และระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในเลือดในวันที่ 7 หลังได้ยาโคลิสติน

ผลการศึกษา: จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน 23 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีรวมจำนวน 11 ราย และไม่ได้รับวิตามินอี 12 ราย พบว่า ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวอื่น ๆ ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นระดับครีเอตินินในเลือดครั้งแรกของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีร่วมด้วยมีค่าสูงกว่า ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันเท่ากับร้อยละ 45.4 และร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P=0.214$) และระดับ NGAL ในเลือดเฉลี่ยในวันที่ 7 มีค่า 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P=0.465$)

สรุปผลการวิจัย: จากการศึกษาครั้งนี้ อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอี อาจเป็นผลจากข้อจำกัดของระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ทำให้ประชากรการศึกษาไม่เป็นไปตามที่คำนวณไว้ การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจแสดงให้เห็นถึงผลของวิตามินอีในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (การวิจัยนี้ได้ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry under registration เลขที่ 20190730001)

คำสำคัญ : ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน, แอลฟา-โทโคเฟอรอล, ยาโคลิสติน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ญัฐพล ปัทมินทร์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ กทม.
Email: iamnutmd@hotmail.com

บทนำ

ปัจจุบันพบการระบาดของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน (multi-drug resistant gram negative bacterial infection) ซึ่งยาโคลิสติน (colistin) เป็นยาตัวหนึ่งที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา^{1,2} ผลข้างเคียงจากการได้รับยาโคลิสตินมักพบการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน³ โดยกลไกการเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) บริเวณเซลล์ท่อไต (tubular cell) ซึ่งส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บต่อท่อไต (tubular injury)⁴⁻⁷ เมื่อเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคแย่ลงได้แก่ เกิดความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย ส่งผลกระทบถึงการทำงานของสมองและหัวใจ เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาล ผู้ป่วยเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 78 และพบว่าอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินในต่างประเทศพบร้อยละ 10-55^{4,8} ส่วนในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินร้อยละ 53.8⁴ ในส่วนของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ นั้นพบว่า มีอุบัติการณ์ที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินสูงถึงประมาณร้อยละ 85⁹ เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาโคลิสตินจึงจำเป็นต้องหาแนวทางการป้องกันหรือลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน

วิตามินอี ประกอบด้วยกลุ่มของสารประกอบที่ละลายในไขมัน 8 ตัว โดยสี่ตัวเป็นรูปแบบโทโคเฟอรอล (tocopherol) (แอลฟา-โทโคเฟอรอล, เบต้า-โทโคเฟอรอล, แกมมา-โทโคเฟอรอล, เดลต้า-โทโคเฟอรอล) และอีกสี่ตัวเป็นรูปแบบโทโคทริเอนอล (tocotrienol) (แอลฟา-โทโคทริเอนอล, เบต้า-โทโคทริเอนอล, แกมมา-โทโคทริเอนอล, เดลต้า-โทโคทริเอนอล) โดยแอลฟา-โทโคเฟอรอลมีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงสุด ส่วนแกมมา-โทโคเฟอรอลเป็นวิตามินอีที่ถูกนำมาใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงกว่า¹⁰ วิตามินอีจะช่วยลดการเกิดกระบวนการอักเสบในร่างกาย และยังมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ¹⁰⁻¹² มีพิษน้อย ผลข้างเคียงต่ำ และราคาถูก จากอดีตจนถึงปัจจุบันจึงได้มีการนำมาใช้ประโยชน์หลายด้านโดยมีการพัฒนามารักษาเพื่อต่อต้านการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันโดยพบการศึกษา

ทั้งในสัตว์ทดลอง ในหลอดทดลอง และการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์¹⁰

การศึกษาพบว่า วิตามินอีและวิตามินซีช่วยลดการเกิดพิษต่อไตในหนูที่ได้รับยา gentamycin¹¹ และวิตามินซีสามารถลดการเกิดพิษต่อไตในหนูที่ได้รับยาโคลิสติน ข้อมูลการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชพบว่าวิตามินอีสามารถช่วยลดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีในผู้ป่วยได้ อีกการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชพบว่าวิตามินซีไม่ช่วยลดการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน ซึ่งอาจเป็นจากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีเพียง 30 ราย จึงไม่เห็นผลการศึกษาในการป้องกันโรคที่แท้จริง⁴

แนวทางการใช้วิตามินอี เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน เชื่อว่าผ่านกลไกในการลดสาร oxidative stress ที่เกิดขึ้น⁵ การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง พบว่า วิตามินอีสามารถลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน ส่วนการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ มีการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ใช้วิตามินอี เพื่อลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจพบว่า การได้รับวิตามินอีก่อนการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจร่วมกับได้สารน้ำชนิด 0.9% NaCl ช่วยป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีได้¹² และยังมีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis โดยใช้วิตามินอีเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ต้องใช้สารทึบรังสีพบว่า วิตามินอีช่วยลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีได้ถึงร้อยละ 62 (risk ratio 0.38, p-value < 0.001) ถือว่าวิตามินอีมีฤทธิ์ป้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ ดังแสดงในตารางที่ 1, 2 และ 3

เนื่องจากวิตามินอีมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และกลไกการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสีและยาโคลิสตินเกิดจากกลไกของ oxidative stress เช่นเดียวกัน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาการนำวิตามินอีมาใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของวิตามินอีในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำมาก่อน

ตารางที่ 1 การศึกษาในหลอดทดลองที่ใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	รูปแบบวิจัย	ผลการศึกษา
2555	Arimura Y ¹⁴	Experimental	วิตามินอี ช่วยลดการบาดเจ็บที่ท่อไตจากยา vancomycin ผ่านการลดลงของสารอนุมูลอิสระ และ depolarization ของเยื่อหุ้ม mitochondria
2555	Nowak G ¹⁵	Experimental	สาร Tert-butyl hydroperoxide เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระร้อยละ 300 ทำให้เกิดพิษที่ไตผ่านความผิดปกติของ mitochondria และบาดเจ็บที่ท่อไต แกมมา-โทโคเฟอรอลช่วยป้องกันความผิดปกติของ mitochondria และการตายของเซลล์ไต

ตารางที่ 2 การศึกษาในสัตว์ทดลองใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	สัตว์ทดลอง	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา
2552	Ajith TA ¹⁶	Sprague dawley rat	เปรียบเทียบ aminoguanidine วิตามินซี หรือ วิตามินอี ในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin	ทั้ง aminoguanidine วิตามินซี และวิตามินอี สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของระดับยูเรียในเลือดได้
2555	Koga H ¹⁷	Rat	เปรียบเทียบวิตามินอีกับน้ำเกลือ ในการป้องกันภาวะ ischemia – reperfusion injury	วิตามินอี สามารถลดความรุนแรงของการเกิดภาวะไตเฉียบพลันได้
2556	Kongkham S ¹⁸	Sprague dawley rat	เปรียบเทียบการให้และไม่ให้วิตามินอีในการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	วิตามินอี ช่วยลดการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสี
2556	Siddiqui S ¹⁹	Diabetic rat	การใช้ tocotrienols เพื่อป้องกันการเกิด diabetic nephropathy	Tocotrienols สามารถป้องกันการเกิด diabetic nephropathy
2559	Naghii R ²⁰	Male rat	การใช้ boron และ/หรือ วิตามินอี การป้องกันการเกิดนิ่วในไตจากสาร ethylene glycol	Boron และวิตามินอี มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดนิ่วในไต
2561	Zohra G ²¹	Rat	เปรียบเทียบการใช้น้ำเกลือ ยาโคลิสตินขนาดต่ำ หรือยาโคลิสตินขนาดสูง ร่วมกับการได้รับหรือไม่ได้รับ alpha-tocopherol	มีการปรับตัวที่ดีขึ้นของตัวชี้วัดการทำงานของไต ในกลุ่มที่ได้รับ alpha-tocopherol
2561	Bader Z ²²	Rabbit	เปรียบเทียบยาโคลิสตินขนาดต่ำ หรือยาโคลิสตินขนาดสูง การได้รับหรือไม่ได้รับ alphatocopherol ในการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสติน	พบประสิทธิภาพการป้องกันพิษต่อไต ของ alpha-tocopherol ในการได้รับยาโคลิสตินทั้งขนาดต่ำและขนาดสูง

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่ใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	ประชากร	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา
2552	Tasanarong ²³	CKD* undergo PCI (n = 103)	Randomized controlled trial alpha-tocopherol (525IU) เทียบกับยาหลอก และดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	Alpha-tocopherol สามารถลดการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสีเทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 5.88 และร้อยละ 23.0)
2556	Tasanarong ²⁴	CKD* undergo elective CAG (n = 305)	Randomized controlled trial เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือคู่กับ alpha-tocopherol (350 มก.) หรือ gamma-tocopherol (350 มก.) หรือยาหลอก และดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจาก contrast	พบอัตราการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสีในกลุ่ม alpha-tocopherol ร้อยละ 4.9 และยาหลอก ร้อยละ 14.9 (P=0.02) และในกลุ่ม gamma-tocopherol ร้อยละ 5.9 และยาหลอก ร้อยละ 14.9 (P=0.04)
2559	Razaei ¹²	CKD* undergo elective CAG (n = 300)	Randomized controlled trial เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือคู่กับ alpha-tocopherol ขนาด 600 มก. หรือขนาด 300 มก. หรือยาหลอก ดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	กลุ่มที่ได้รับ alpha-tocopherol ขนาด 300 มก. มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (ร้อยละ 6.7 และร้อยละ 14.1)
lhvp]	Cho ¹³	CKD* undergo CT (n=623)	Meta-analysis จาก randomized controlled trial 4 ฉบับ เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือ ร่วมกับวิตามินอีหรือยาหลอก ดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	วิตามินอีช่วยลดอัตราการเกิดการบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลัน ได้ร้อยละ 62 เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.38, 95% CI 0.22 – 0.63, p-value < 0.01)

* CKD ใช้คำจำกัดความที่ระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ในทุกการศึกษาวิจัย

คำย่อ: CKD, chronic kidney disease, PCI, percutaneous coronary intervention, CAG, cardiac catheterization angiography, CT, computerized tomography, RR, relative risk, CI, confidence interval

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบการวิจัยชนิดการศึกษาทดลองทางคลินิกเบื้องต้นแบบไปข้างหน้าเพื่อหาความถี่ (preliminary, open-label, randomized controlled trial) ในลักษณะการรักษา ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป หอผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไป รวมทั้งหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2562 ถึง 29 กุมภาพันธ์ 2563 ที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ การวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกบุคคลเข้าในการศึกษา

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในและได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ

เกณฑ์การคัดเลือกบุคคลออกจากการศึกษา

- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
- มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร
- มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นมาก่อน
- มีข้อห้ามของการรับประทานทางปากหรือการให้อาหารทางสายยาง
- มีข้อห้ามในการให้วิตามินอี เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติ
- มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) หรือได้รับยากกระตุ้นความดันโลหิต
- ใช้ยาอื่นที่มีผลต่อค่าอัตราการกรองของไตร่วมด้วย เช่น ยาฆ่าเชื้อกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์
- ผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา

ผู้วิจัยให้ข้อมูลเกี่ยวกับการทำวิจัย ขอความยินยอมจากผู้ป่วยหรือผู้มีอำนาจในการตัดสินใจแทนผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำตามข้อบ่งชี้โดยขนาดของยาโคลิสตินจะถูกปรับตามค่า creatinine clearance จากสูตร Cockcroft-Gault ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับวิตามินอีร่วมด้วยนั้นจะได้รับวิตามินอีชนิดรับประทานขนาด 350 มก. โดยให้ยาทางปากหรือทางสายยางให้อาหารในกรณีผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ พร้อมกับการได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลาไม่เกิน 24 ชม. หลังได้รับยาโคลิสติน และให้วิตามินอีต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 7 วัน

ผู้วิจัยประเมินอาการ ชักประวัติการเจ็บป่วย ตรวจร่างกายและเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลโดยเก็บข้อมูล ครั้งแรกในผู้ป่วยที่เริ่มการให้วิตามินอีและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวิตามินอี ซึ่งจะเก็บข้อมูล ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวอื่น ๆ หอผู้ป่วยที่นอน คะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วย (Sequential Organ Failure Assessment Score, SOFA score) ความดันโลหิตต่ำขณะรักษา ปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อวัน หอผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ยาปฏิชีวนะอื่นที่ได้รับร่วมกับยาโคลิสติน

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ที่เก็บในการศึกษานี้ประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจการทำงานของไต โดยตรวจค่าครีเอตินินในเลือดในวันแรก จากนั้นวันที่ 2, 5, 7, 9, 11 และ 13 รวม 7 ครั้งและ 2. ระดับ NGAL ในเลือดวันที่ 7 หลังได้ยาทั้งสองกลุ่ม โดยวิธีเก็บค่า NGAL ในเลือดนั้นผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดจำนวน 3 มล. นำเลือดที่เจาะได้ใส่ลงในหลอดที่มี Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid (EDTA) เคลือบไว้ ปั่นแยกพลาสมาและเก็บไว้ในอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส เพื่อรอส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ตัดสินใจให้การรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์โดยแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ภายใต้การควบคุมของอายุรแพทย์โรคไตเชื้อ

คำจำกัดความที่เกี่ยวข้อง

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ใช้การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ค่าครีเอตินิน ตามแนวทางของ Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO ปี ค.ศ. 2012 คือมีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 0.3 มก./ดล. ภายในระยะเวลา 48 ชม. หรือเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าจากระดับเดิมภายในระยะเวลา 7 วัน

ความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน อ้างอิงตามเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินตามแนวทางของ Acute Kidney Injury Network (AKIN) แบ่งเป็น

ระยะที่ 1 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าจากเดิม
ระยะที่ 2 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าจากเดิม
ระยะที่ 3 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากเดิม หรือมีค่ามากกว่า 4.0 มก./ดล. หรือต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยกลุ่มที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe acute kidney injury) คืออยู่ในระยะที่ 2 และ 3

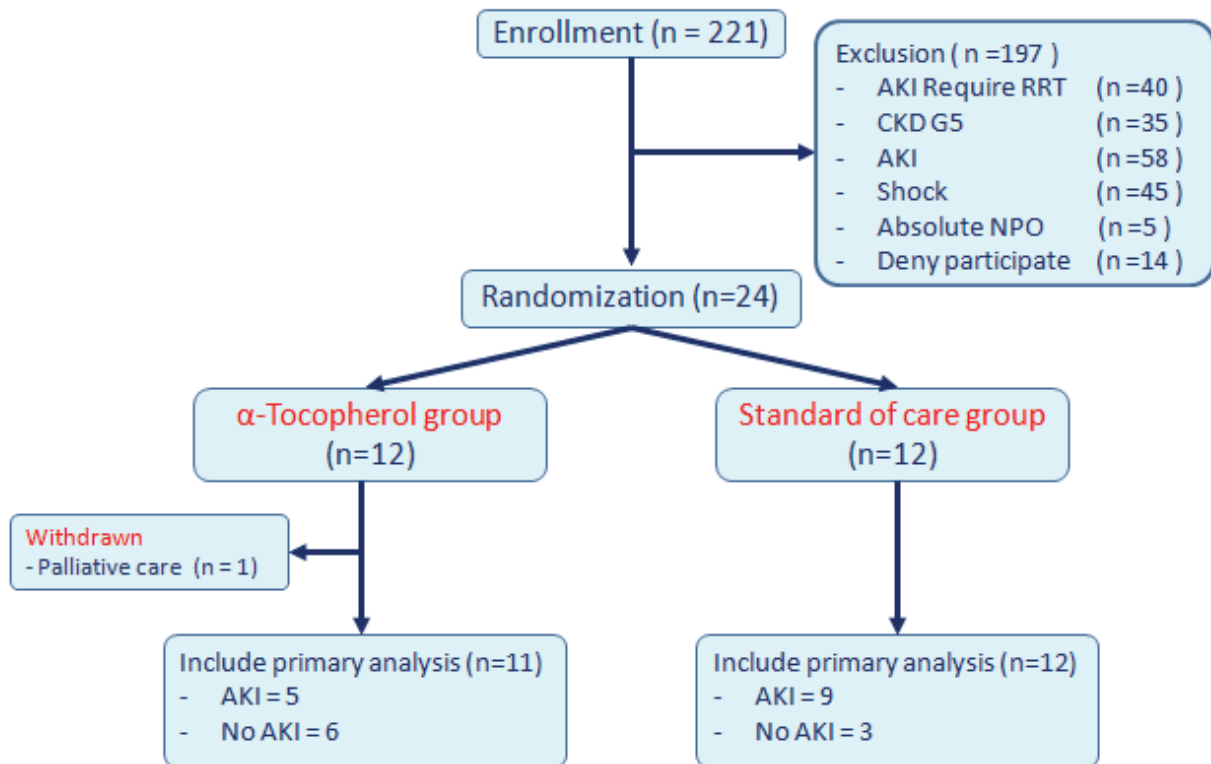
ผลลัพธ์หลักเพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี ผลลัพธ์รองเพื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe acute kidney injury) ในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี และเพื่อเปรียบเทียบระดับ NGAL ในเลือดในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและภาวะแทรกซ้อน ซึ่งการวิเคราะห์ผลจะแสดงในรูปจำนวนที่แท้จริง ค่าเฉลี่ย และร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ค่าเฉลี่ย สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง ในการเปรียบเทียบข้อมูลของ 2 กลุ่ม ใช้ Fisher's exact test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ Wilcoxon sign rank test ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง การวิเคราะห์ survival analysis โดยแสดงเป็นกราฟ Kaplan-Meier curve และเปรียบเทียบระยะเวลา (onset) ที่ทำให้เกิด AKI ของทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้ Log rank test ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ p-value น้อยกว่า 0.05 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดในการศึกษานี้ใช้โปรแกรม SPSS version 22

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมดจำนวน 23 ราย โดยภาพรวมแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (study flow) แสดงรายละเอียดดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุเฉลี่ย 60 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22 กก./ตารางเมตร โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง การเข้ารับรักษาในหอผู้ป่วยทั่วไปและหอผู้ป่วยวิกฤติของอายุรกรรมและศัลยกรรม และค่า SOFA score ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนวินิจฉัยหลักและแหล่งติดเชื้อของการที่ได้รับยาโคลิสตินคือปอดติดเชื้อ โดยเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ *Acenitobacter baumanii* โดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วมกับยาโคลิสตินก็มีความหลากหลาย โดยยาที่ใช้ร่วมกันบ่อยที่สุดคือยา vancomycin โดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ขนาดของยาโคลิสตินสะสมในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีเฉลี่ยเท่ากับ 3,068 มก. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีเฉลี่ยเท่ากับ 2,195 มก. รวมถึงค่าเฉลี่ยของเวลารวมที่ได้ยาโคลิสตินซึ่งกลุ่มที่ได้รับวิตามินอี 9.5 วัน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี 7.9 วัน แต่ไม่ต่างกันอย่างไร้ความสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4 และ 5

ข้อมูลระดับครีเอตินินในเลือด และอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ระดับครีเอตินินในเลือดที่ส่งตรวจทันทีครั้งแรกที่เริ่มยาโคลิสตินในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.65 มก./ดล. และ 0.39 มก./ดล. หลังจากการติดตามส่งตรวจเลือดเพื่อดูหน้าที่การทำงานของไตโดยดูค่าครีเอตินินในเลือดแล้วพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและไม่ได้รับวิตามินอีคิดเป็นร้อยละ 45.4 และร้อยละ 75 ตามลำดับ ($P = 0.214$) ดังตารางที่ 6

เมื่อเทียบระดับความรุนแรงระหว่างสองกลุ่มพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและไม่ได้รับวิตามินอีคิดเป็นร้อยละ 36.4 และร้อยละ 58.3 ตามลำดับ ($P = 0.414$)

ระดับ NGAL ในเลือด

หลังจากได้รับยาโคลิสตินไปแล้ว 7 วันพบว่าค่า NGAL ในเลือดเฉลี่ย 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอี และกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P = 0.465$) ดังรูปที่ 3

ตารางที่ 4 มูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
เพศ (ชาย)	4 (36)	9 (75)	0.100
อายุ (ปี)	60.6 ± 15.7	60.8 ± 20.9	0.710
ดัชนีมวลกาย (กก./ตารางเมตร)	22.4 ± 4.7	21.9 ± 4.2	0.690
โรคประจำตัว			
- เบาหวาน	3 (27.2)	4 (33.3)	1.000
- ความดันโลหิตสูง	5 (45.4)	5 (41.6)	1.000
- โรคไตเรื้อรัง	1 (9.1)	3 (25.0)	0.590
- ระยะที่ 3	1 (9.1)	2 (16.6)	
- ระยะที่ 4	0 (0.0)	1 (8.3)	
- ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	3 (27.2)	0 (0.0)	0.093
- โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
- โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
- โรคหลอดเลือดสมองตีบ	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
- มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
- Cholangiocarcinoma	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
หอผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษ			
- หอวิกฤติ	3 (27.2)	4 (33.3)	1.000
- หอผู้ป่วยทั่วไป	8 (72.7)	8 (66.7)	1.000
คะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วย (SOFA score)	3.0 ± 2.0	3.25 ± 1.6	0.743
ค่าครีเอตินินในเลือดเดิม (มก./ดล.)	0.65 ± 0.18	0.39 ± 0.4	0.04
แหล่งสาเหตุการติดเชื้อ			
- ปอด (pneumonia)	7 (63.6)	9 (75)	0.667
- ทางเดินปัสสาวะ	2 (18.2)	2 (16.6)	1.000
- ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
- ตับและท่อน้ำดี	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
เชื้อที่เป็นสาเหตุ			
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (45.4)	7 (58.3)	0.684
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0)	3 (27.2)	0.217
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (45.4)	2 (16.6)	0.193
- <i>Escherichia coli</i>	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000

คำย่อ: ICU, intensive care unit, SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score

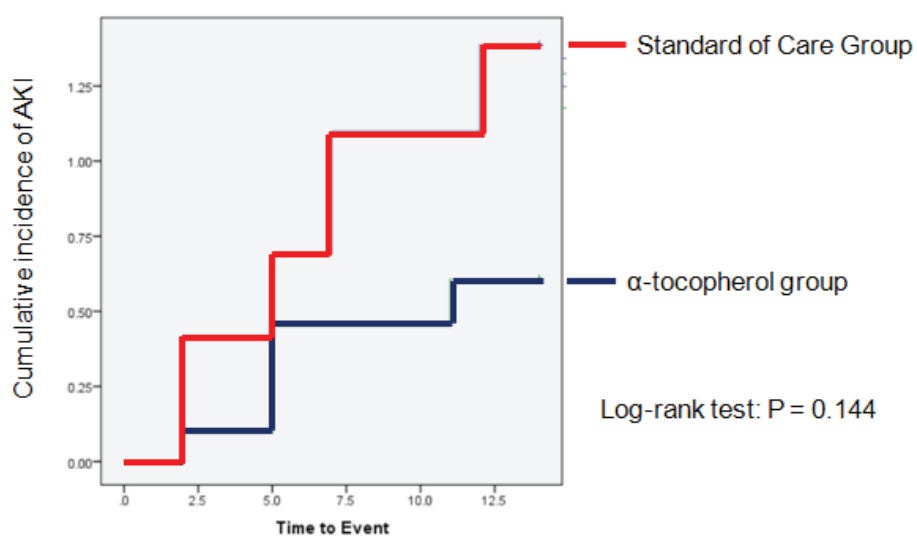
ตารางที่ 5 ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาปฏิชีวนะ

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาปฏิชีวนะ	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
ยาปฏิชีวนะที่ได้รับร่วม			
- Carbapenem	1 (9.1)	5 (41.6)	0.155
- Piperacillin-tazobactam	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
- Fosfomycin	3 (27.2)	3 (25.0)	1.000
- Vancomycin	4 (36.4)	3 (25.0)	0.667
- Tigecycline	2 (18.2)	2 (16.6)	1.000
ขนาดยาโคลิสตินสะสม (มก.)	3,068 ± 1,661	2,195 ± 836	0.140
ระยะเวลาที่ได้รับยาโคลิสติน (วัน)	9.5 ± 4.2	7.9 ± 3.1	0.310

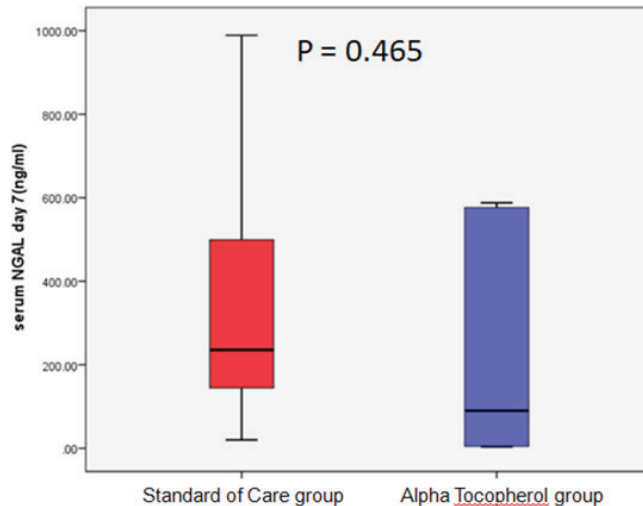
ตารางที่ 6 อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	5 (45.4)	9 (75.0)	0.214
ความรุนแรง			
- น้อย (AKIN stage 1)	1 (9.1)	2 (16.6)	1.000
- ปานกลาง (AKIN stage 2–3)	4 (36.4)	7 (58.3)	0.414

AKI, acute kidney injury, AKIN, acute kidney injury network



รูปที่ 3 อุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน



คำย่อ: NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

รูปที่ 4 เปรียบเทียบระดับ NGAL ในเลือดในวันที่ 7 หลังจากได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มีเป้าหมายหลักในการให้วิตามินอีในรูปแบบของ alpha-tocopherol ชนิดรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยก่อนหน้านี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ alpha-tocopherol สามารถช่วยลดการบาดเจ็บของท่อไตในหนูทดลอง²² โดยในกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับ alpha-tocopherol ร่วมกับยาโคลิสตินชนิดฉีดพบว่าเกิดภาวะไตบาดเจ็บเพียงเล็กน้อยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียวที่พบภาวะไตบาดเจ็บระดับปานกลาง อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการนำเอาขนาดดังกล่าวมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในมนุษย์ ซึ่งงานวิจัยนี้ถือเป็นงานวิจัยแรกๆ ที่ทำการศึกษาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่เรียกว่าเชื้อแกรมลบ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

เมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์หลักของการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียวมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 75 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่มีอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 85 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดร่วมกับ alpha-tocopherol พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 45 แต่ความแตกต่างนี้กลับไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากกลุ่มประชากรมีขนาดค่อนข้างน้อย เมื่อคำนวณค่ากำลังทางสถิติพบว่ามีความน่าเชื่อถือที่ร้อยละ 37 ซึ่งหากต้องการค่ากำลังทางสถิติที่ร้อยละ 80 จำเป็นต้องอาศัยตัวอย่างประชากรอยู่ที่จำนวน 35 รายต่อกลุ่ม ทั้งนี้ในการศึกษาวิจัยได้ตัวอย่างประชากรน้อยกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้เนื่องจากผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาโคลิสตินจำนวนมากมักมีภาวะความดันโลหิตต่ำหรือมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วยซึ่งไม่สามารถทำให้ได้รับยาที่จำเป็นต้องให้ยาผ่านทางเดินอาหารได้

ความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ไม่พบความแตกต่างของความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระยะที่ 1 และ 2 ในทั้งสองกลุ่ม ส่วนภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระยะที่ 3 พบร้อยละ 36.4 ใน

กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและพบร้อยละ 58.3 ในกลุ่มที่ไม่ได้วิตามินอี แต่ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งนี้สาเหตุสำคัญอธิบายได้จากค่ากำลังทางสถิติที่ไม่เพียงพอ

ระดับค่าเฉลี่ย NGAL ในเลือด มีค่า 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ (p-value=0.465) จะเห็นว่าในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีค่าเฉลี่ย NGAL ในเลือดที่ต่ำกว่าซึ่งสัมพันธ์ไปทางเดียวกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันหลังได้ยาโคลิสตินเป็นตัวที่บ่งบอกว่าการเกิดภาวะไตบาดเจ็บที่ท่อนั้นมีความรุนแรงน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ดีด้วยจำนวนตัวอย่างประชากรที่น้อยทำให้ไม่เห็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดด้วยกัน 2 ประการหลัก อันได้แก่ (1) การศึกษาเป็นแบบเปิด แต่การเลือกให้วิตามินอีนั้นใช้การสุ่มแบบปิดทั้งผู้วิจัยและตัวอย่างทำให้ลดการเกิดอคติในการคัดเลือกผู้ป่วย อีกทั้งการให้ยาถูกกำหนดโดยผู้ทำวิจัย แต่การดำเนินการรักษาผู้ป่วยนั้นจะถูกดูแลโดยแพทย์เจ้าของไข้ ทำให้ไม่มีการปฏิบัติที่แตกต่างกันในการดูแลผู้ป่วยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (2) การให้วิตามินอีในรูปแบบ alpha-tocopherol ในรูปแบบรับประทานทำให้ผู้ป่วยที่มีระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ หรือมีปัญหาในระบบทางเดินอาหาร เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ ร่วมกับระยะเวลาการศึกษานี้สั้น ทำให้ได้ตัวอย่างประชากรไม่เพียงพอ

สรุปผล

จากการศึกษานี้ อุตการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอี อาจเป็นผลจากข้อจำกัดของระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ทำให้ประชากรการศึกษาไม่เป็นไปตามที่คำนวณไว้ การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจแสดงให้เห็นถึงผลของวิตามินอีในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (การวิจัยนี้ได้ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry under registration เลขที่ 20190730001)

เอกสารอ้างอิง

- Miano TA, Lautenbach E, Wilson FP, Guo W, Borovskiy Y, Hennessy S. Attributable risk and time course of colistin-associated acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(4):542–50.
- McKenna M. Antibiotic resistance: The last resort. *Nat News*. 2013; 499(7459):394.
- Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill Patients: A step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(12):1771–7.
- Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(6):3224–32.
- Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(7):801–10.
- Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S, Yulug E, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(8):3463–9.
- Ceylan B, Ozansoy M, Kılıç Ü, Yozgat Y, Ercan Ç, Yıldız P, et al. N-acetylcysteine suppresses colistimethate sodium-induced nephrotoxicity via activation of SOD2, eNOS, and MMP3 protein expressions. *Ren Fail*. 2018; 40(1):423–34.
- Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. Burdman EA, editor. *PLOS ONE*. 2017; 12(3):e0173286.
- นิชากา ไทบ้านก้วย, อนันต์ เชื้อสุวรรณ. Incidence and Risk factor of acute kidney injury in patient receiving colistin in Bhumibol Adulyadej Hospital, 2557 (Unpublished).
- Liu P, Feng Y, Wang Y, Zhou Y, Zhao L. Protective effect of vitamin E against acute kidney injury. Liu F, Lee D-H, Lagoa R, Kumar S, editors. *Biomed Mater Eng*. 2015; 26(s1):S2133–44.
- Kadkhodae M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M. Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat: Vitamins E and C prevent gentamicin-induced nephrotoxicity. *Exp Physiol*. 2005; 90(4):571–6.
- Rezaei Y, Khademvatani K, Rahimi B, Khoshfetrat M, Arjmand N, Seyyed-Mohammadzad M. Short-term high-dose vitamin E to prevent contrast medium-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease undergoing elective coronary angiography: A randomized placebo-controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002919.
- Cho MH, Kim SN, Park HW, Chung S, Kim KS. Could Vitamin E prevent contrast-induced acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1468.
- Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(9):1865–73.
- Nowak G, Bakajsova D, Hayes C, Hauer-Jensen M, Compadre CM. -tocotrienol protects against mitochondrial dysfunction and renal cell death. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340(2):330–8.
- Ajith TA, Abhishek G, Roshny D, Sudheesh NP. Co-supplementation of single and multi doses of vitamins C and E ameliorates cisplatin-induced acute renal failure in mice. *Exp Toxicol Pathol*. 2009; 61(6):565–71.
- Koga H, Hagiwara S, Mei H, Hiraoka N, Kusaka J, Goto K, et al. The Vitamin E derivative, eseros-GS, attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res*. 2012; 176(1):220–5.
- Kongkham S, Sriwong S, Adis Tasanarong. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol* 2013. 33(1):116–23.
- Siddiqui S, Ahsan H, Khan MR, Siddiqui WA. Protective effects of tocotrienols against lipid-induced nephropathy in experimental type-2 diabetic rats by modulation in TGF- expression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 273(2):314–24.
- Bahadoran H, Naghii M, Mofid M, Asadi M, Ahmadi K, Sarveazad A. Protective effects of boron and vitamin E on ethylene glycol-induced renal crystal calcium deposition in rat. *Endocr Regul*. 2016; 50(4):194–206.
- Ghlissi Z, Hakim A, Mnif H, Kallel R, Zeghal K, Boudawara T, et al. Effect of vitamin E on reversibility of renal function following discontinuation of colistin in rats: Histological and biochemical investigations. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2018; 29(1):10.
- Bader Z, Waheed A, Bakhtiar S, Khan IM. Alpha-tocopherol ameliorates nephrotoxicity associated with the use of colistin in rabbits. *Pak J Pharm Sci*. 2018;6.
- Tasanarong A, Piyayotai D, Thitiarchakul S. Protection of Radiocontrast Induced Nephropathy by Vitamin E (Alpha Tocopherol): A Randomized Controlled Pilot Study. 2009;92(10):10.
- Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P, Piyayotai D. New strategy of - and -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(2):337–44.

Kidney allograft survival and risk factors after treating biopsy proven acute rejection among kidney transplant patients

Wannaporn Aungsakul¹, Suda Vannaprasaht², Suthida Boonsom², Sirirat Anutrakulchai¹

¹ Division of Nephrology, ² Division of Pharmacology, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Background: Acute rejection is a common complication in kidney transplantation (KT) and is associated with reduced graft survival. However, information of long term allograft survival and its related factors after treating acute rejection remains limited. Therefore, this study aimed to evaluate renal allograft survival after treating acute rejection.

Methods: The retrospective study was conducted among postkidney transplant patients. After receiving a diagnosis for acute rejection, they were treated between January 2013 and January 2019 in Srinagarind Hospital. Graft and patient survivals were analyzed and presented using Kaplan-Meier curves and demonstrating significance using the Log-rank test. Cox regression analysis was used to identify independent prognostic variables and to estimate hazard ratios.

Results: A total of 89 patients (63 acute antibody-mediated rejection, 10 acute cellular rejection and 16 combined rejections) were recruited. Overall incidence rate of graft loss and return to dialysis was 8.2 per 1000 patient-months (2.9 per 1000 patient-months in the clinical response vs. 15.6 per 1000 patient-months in the nonresponse group). The overall graft and patient survival rates were 85.2 and 92.1% at 1 year (100 and 100% in the clinical response vs. 74.8 and 86.8% in the nonresponse group) and 68.6 and 85.4% at 5 years (82.9 and 96.4% in the clinical response vs. 61.3 and 77.9% in the nonresponse group). Multivariate analysis demonstrated factors associated with graft loss included being in the clinical response group (Hazard ratio: HR 0.09, 95% confidence interval (CI) 0.009-0.93, P=0.04), history of repeated treatment for rejection (HR 6.8, 95% CI 1.41-33.1, p = 0.017), tacrolimus concentration (increase every 1 ng/mL) at week 24 post rejection treatment (HR 0.65, 95% CI 0.44 – 0.95, P=0.02) and recurrence of glomerular disease (HR 26.4, 95% CI 2.46–283, P=0.007). Factors related to patient survival included being in the clinical response group (HR 0.08, 95% CI 0.007-0.85, P=0.036), recurrence of glomerular disease (HR 14.9, 95% CI 3.37–65.6, p <0.001) and occurrence of malignancy (HR 5.6, 95% CI 1.04 – 30.3, P=0.04).

Conclusion: Acute rejection episodes significantly worsened renal allograft and patient survival rates. Maintaining tacrolimus concentration at appropriate levels after treating rejection should be further investigated. Additionally, recurrence of glomerular diseases and malignancy also had major effects on survival of allograft-rejected patients. Therefore, physicians should regularly monitor and promptly treat patients to improve survival.

Keywords: kidney allograft survival, acute rejection, kidney transplantation, risk factors

Original Article

อัตราการรอดของไตและปัจจัยเสี่ยงภายหลังรักษาภาวะสลัดไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

วรรณพร อึ้งสกุล¹, สุตา วรรณประสาท², สุธิตา บุญสม², ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย¹¹ สาขาวิชาโรคไต ² สาขาวิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

บทนำ : หลังปลูกถ่ายไตอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามมาโดยเฉพาะการเกิดภาวะสลัดไตซึ่งทำให้อัตราการรอดของไตลดลง และในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไต และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไตยังค่อนข้างจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการรอดของไต และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไต

วิธีการ: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง มกราคม พ.ศ. 2562 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล และสิ้นสุดการติดตามข้อมูลวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 สำหรับอัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตใช้สถิติการวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ และนำเสนอในรูปแบบของ Kaplan-Meier curves ที่ประเมินความแตกต่างทางสถิติโดยการทดสอบ Log-rank และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตโดยการวิเคราะห์ Cox regression และนำเสนอในรูปอัตราส่วนอันตราย (Hazard ratio)

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตจำนวน 89 ราย ร่วมในการศึกษา (63 ราย มีการสลัดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง 10 ราย มีการสลัดไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง และ 16 ราย มีการสลัดไตทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะสลัดไตมีอุบัติการณ์ที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไต 8.2 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน (2.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และ 15.6 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือนในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตเท่ากับร้อยละ 85.2 และ 92.1 ที่ 1 ปี (ร้อยละ 100 และ 100 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 74.8 และ 86.8 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และร้อยละ 68.6 และ 85.4 ที่ 5 ปี (ร้อยละ 82.9 และ 96.4 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 61.3 และ 77.9 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดของไต ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (Hazard ratio (HR) 0.09, 95% confidence interval (CI) 0.009-0.93, P=0.04), ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลัดไตซ้ำ (HR 6.8, 95%CI 1.41- 33.1, P=0.017), ระดับยาทาโครลิมีส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลัดไต (HR 0.65, 95%CI 0.44-0.95, P=0.02), และโรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (HR 26.4, 95%CI 2.46-283, P=0.007) และปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (HR 0.08, 95%CI 0.007-0.85, P=0.036), โรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (HR 14.9, 95%CI 3.37-65.6, P<0.001), และเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (HR 5.6, 95%CI 1.04-30.3, P=0.04)

สรุป: ภาวะสลัดไตเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง ซึ่งหากเราสามารถวินิจฉัยได้รวดเร็ว และรีบให้การรักษาภาวะสลัดไต จะทำให้การตอบสนองต่อการรักษาและพยากรณ์โรคดีขึ้น และควรรักษาระดับยาTacrolimus ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมหลังการรักษาภาวะสลัดไต นอกจากนี้การกลับเป็นซ้ำของโรคไตโกลเมอรูลัสหลังปลูกถ่ายไต และการเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตและผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์ควรตรวจติดตามโรคเหล่านี้เพื่อสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทันท่วงที เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไต และชีวิตผู้ป่วย

คำสำคัญ: อัตราการรอดของไต, ภาวะสลัดไต, การปลูกถ่ายไต, ปัจจัยเสี่ยง

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

บทนำ

ปัจจุบันโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกรวมทั้งในประเทศไทย ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และอาจทำให้เสียชีวิตก่อนวัยอันควร จากการศึกษาของ Thai SEEK Project โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2552 ซึ่งทำการศึกษาในอาสาสมัครที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 3,459 รายพบความชุกของโรคไตเรื้อรังเท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากร¹ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายมีการดำเนินโรคต่อเนื่องไปสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งการปลูกถ่ายไตถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีอัตราการรอดชีวิต และคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการบำบัดทดแทนไตแบบอื่น²⁻³ อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการปลูกถ่ายไตถือเป็นการรักษาที่ดีที่สุด แต่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามมา ซึ่งจะทำให้เกิดการสูญเสียไตและต้องฟอกเลือดในท้ายที่สุด และอาจทำให้เสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น⁴⁻⁵ โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการที่มีภาวะสไลต์ไต⁶⁻⁷

ในการศึกษาของ Viglietti D. และคณะ พบว่าหลังการรักษาภาวะสไลต์ไตด้วยวิธีมาตรฐาน อัตราการรอดของไตที่ 6 ปี หลังวินิจฉัยภาวะสไลต์ไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง (antibody-mediated rejection) เท่ากับร้อยละ 69.28 และการศึกษาของ Koo EH. และคณะ ได้ทำการศึกษเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตหลังจากที่มีการสไลต์ไตในระยะสั้น (ภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) และระยะยาว (หลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) โดยรวบรวมรายไ้ทั้งหมด 709 ราย ในเกาหลีใต้ พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 5 ปีในกลุ่มที่ไม่มีภาวะสไลต์ไตร้อยละ 97 มีภาวะสไลต์ไตภายใน 1 ปีร้อยละ 89 และหลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไตร้อยละ 859 ส่วนการศึกษาในประเทศไทย Larpparisuth N. และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิวิทยาและการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะสไลต์ไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางหลังจากปลูกถ่ายไตภายใน 3 เดือน โดยรวบรวมรายไ้ทั้งหมด 444 ราย จากการศึกษาพบว่ามีคนไข้สไลต์ไต 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.36 โดยหลังจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานพบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 80 และที่ 3 ปี ร้อยละ 63 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะสไลต์ไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตหลังรักษาภาวะสไลต์ไตยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดและปัจจัยที่มีผลต่อการรอดของไตเพื่อที่จะนำข้อมูลมาพัฒนาการดูแลผู้ป่วย เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไตและผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (single center, retrospective study) ในคลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่วินิจฉัยว่ามีภาวะสไลต์ไตและได้รับการรักษาและติดตามการรักษาที่คลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในช่วงมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง มกราคม พ.ศ. 2562 ซึ่งผู้วิจัยติดตามผลลัพธ์ทางคลินิก ถึงวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2563

เกณฑ์รับเข้าศึกษา

- ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- มีภาวะสไลต์ไต ที่วินิจฉัยโดยอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตและได้รับการรักษาภาวะสไลต์ไตโดย
 - การสไลต์ไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง (T cell-mediated rejection) ได้รับการรักษาด้วยยาเสติยรอยด์ขนาดสูง (methylprednisolone) หรือ การให้ยา antithymocyte globulin
 - การสไลต์ไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง ได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (plasmapheresis) ร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลิน ทางหลอดเลือด (intravenous immunoglobulin: IVIg) หรือได้รับยา rituximab
- ติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา

- ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่ครบถ้วน
- คำนวณประชากรซึ่งอ้างอิงจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการได้รับการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสไลต์ไตโดยใช้ตัวแปรคือ 1. ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไตที่มากกว่า 3,000 และ 2. มีการอักเสบของเนื้อเยื่อไตและท่อไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Lefaucheur C และคณะ¹¹ คำนวณด้วย survival และ cox proportional hazard regression analyses ใช้อำนาจการทดสอบ (power) = 0.80 และความผิดพลาดในการสุ่มตัวอย่าง (alpha error) = 0.05 โดยคำนวณจำนวนประชากรที่ต้องการได้ 89 และ 73 ราย ตามลำดับ ในการแสดงปัจจัยเสี่ยงของการได้รับการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสไลต์ไต

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลของอาสาสมัคร ผู้บริจาคไต การปลูกถ่ายไต พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต และการรักษาภาวะสไลต์ไต นอกจากนี้ยังมีการติดตามอัตราการรอดของไตและระดับยาทาโครลิมีส หลังรักษาภาวะสไลต์ไตที่ 2, 4, 12, 24, 48, 96, 144, 192, และ 240 สัปดาห์ตามลำดับ และมีการเก็บข้อมูลวันที่ผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตและเสียชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้การวิเคราะห์เชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลลักษณะทางประชากรศาสตร์ ปัจจัยเสี่ยง และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยข้อมูลที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องแสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ย (mean $\pm$ standard deviation) หรือค่ามัธยฐาน [median (25th -75th percentile หรือ interquartile range: IQR)] สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติและไม่ปกติตามลำดับ ส่วนข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่มแสดงเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องระหว่างสองกลุ่ม เช่น อัตราการรอดของไต ใช้การวิเคราะห์ Student's t-test การเปรียบเทียบอัตราการรอดของไตระหว่างสองกลุ่ม และค่าเฉลี่ยรวม ผลการทำงานของไตหลังรักษาภาวะสไลต์ไตจนถึง 240 สัปดาห์ ใช้การคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไป (generalized estimating

equation, GEE) ส่วนการเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม ใช้การทดสอบ Chi-square หรือ Fisher exact การวิเคราะห์อัตรารอดของไต (graft survival) และอัตรารอดชีวิตผู้ป่วย (patient survival) ใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) นำเสนอในรูปแบบกราฟ Kaplan-Meier และบอกความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มโดยการทดสอบ Log-rank การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตภายหลังรักษาภาวะสลัดไตใช้การวิเคราะห์ Cox regression และแสดงความแตกต่างทั้งสองกลุ่มในรูปแบบอัตราส่วนอันตราย (hazard ratio: HR) การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ใช้การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (logistic regression) และนำเสนอในรูปสัดส่วนโอกาส (odd ratio) โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA version 14.2

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีภาวะสลัดไตและติดตามการรักษาที่คลินิกหลังปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 89 รายเข้าร่วมในการศึกษา โดยร้อยละ 57.3 เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต 41.2 ± 13.5 ปี ค่ามัธยฐานของระดับครีเอตินินในเลือด และค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตขณะที่วินิจฉัยภาวะสลัดไตเท่ากับ 2.2 ($1.7 - 3.1$) มก./ดล. และ 31.9 ± 13.3 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ ระยะเวลาเฉลี่ยและเวลามัธยฐานตั้งแต่วินิจฉัยภาวะสลัดไตจนถึงผลลัพธ์การศึกษาคือการได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือสิ้นสุดการศึกษา เท่ากับ 32.9 ± 25.5 และ 22 (13-54) เดือน และมีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 27) และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไตจำนวน 65 ราย (ร้อยละ 73)

จากข้อมูลพื้นฐานเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าระดับครีเอตินินในเลือด อัตราการกรองของไต ระดับยาทาโครลิมีส และระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต แตกต่างกันระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไตมีค่าเฉลี่ยระดับครีเอตินินในเลือด (3.48 และ 2.36 มก./ดล. $P=0.001$) และระดับโปรตีนในปัสสาวะ ($2,130$ และ 310 มก./วัน, $P<0.001$) สูงกว่า และมีอัตราการกรองของไต (20.5 และ 35.4 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร $P<0.001$) และระดับยาทาโครลิมีส (4.32 และ 5.17 นก./มล., $P=0.04$) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังรักษาภาวะสลัดไต ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติเคยปลูกถ่ายไตมาก่อน ชนิดของการปลูกถ่ายไต การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต ชนิดของการสลัดไต แอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต รวมถึงระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานประชากรและผลตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ

	ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (24 ราย)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการ บำบัดทดแทนไต (65 ราย)	P-value
เพศชาย, n (%)	15 (62.5)	36 (55.4)	0.36
อายุขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (ปี), mean $\pm$ SD	39.9 $\pm$ 15.6	41.7 $\pm$ 12.8	0.57
ประวัติเคยปลูกถ่ายไตมาก่อน, n (%)	1(4.2)	1(1.6)	0.63
Panel reactive antibody (PRA) (%), mean $\pm$ SD	9.8 $\pm$ 26.1	15.0 $\pm$ 29.6	0.46
ชนิดของการปลูกถ่ายไต			
- ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต, n (%)	3 (12.5)	5 (7.7)	0.48
- ปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมองตาย, n (%)	21 (87.5)	60 (92.3)	
ระยะเวลาที่ไตขาดเลือด (ชั่วโมง) , mean $\pm$ SD	17.4 $\pm$ 7.4	16.4 $\pm$ 6.1	0.54
การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน			
- ไม่มีการชักนำ, n (%)	11 (50)	27 (42.2)	0.61
- ชักนำด้วย Anti-thymocyte globulin, n (%)	0 (0)	2 (3.1)	
- ชักนำด้วย IL2 Receptor antagonist, n (%)	11 (50)	35 (54.7)	
การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต			
- Instant graft function, n (%)	10 (31.3)	20 (21.3)	0.44
- Slow graft function, n (%)	8 (36.4)	26 (40.6)	
- Delay graft function, n (%)	4 (18.2)	18 (28.1)	
ชนิดของการสัลดไต			
- การสัลดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง, n (%)	17 (70.8)	46 (70.8)	0.44
- การสัลดไตโดยอาศัยเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นสื่อกลาง, n (%)	2 (8.3)	8 (12.3)	
- การสัลดไตทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน, n (%)	5 (20.8)	11 (16.9)	
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มก./ดล.), median (25 th -75 th percentile)	3.3 (2.1-3.8)	2 (1.7-2.7)	0.001
อัตราการกรองของไตขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มล./นาที/ 1.73 ม. ²), mean $\pm$ SD	24.19 $\pm$ 11.35	34.77 $\pm$ 12.88	< 0.001
ระดับยาทาโครลิมัส (นก./มล.), mean $\pm$ SD	4.32 $\pm$ 1.08	5.17 $\pm$ 1.64	0.04
ระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสัลดไต (มก./วัน) , median (25 th -75 th percentile)	1,907 (616.5-2,723)	310 (162-1,277)	<0.001
แอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต, n (%)	11 (45.83)	34 (54.84)	0.45
ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต (Mean fluorescence intensity), mean $\pm$ SD	5,924 $\pm$ 6,187	5,046 $\pm$ 5,774	0.76

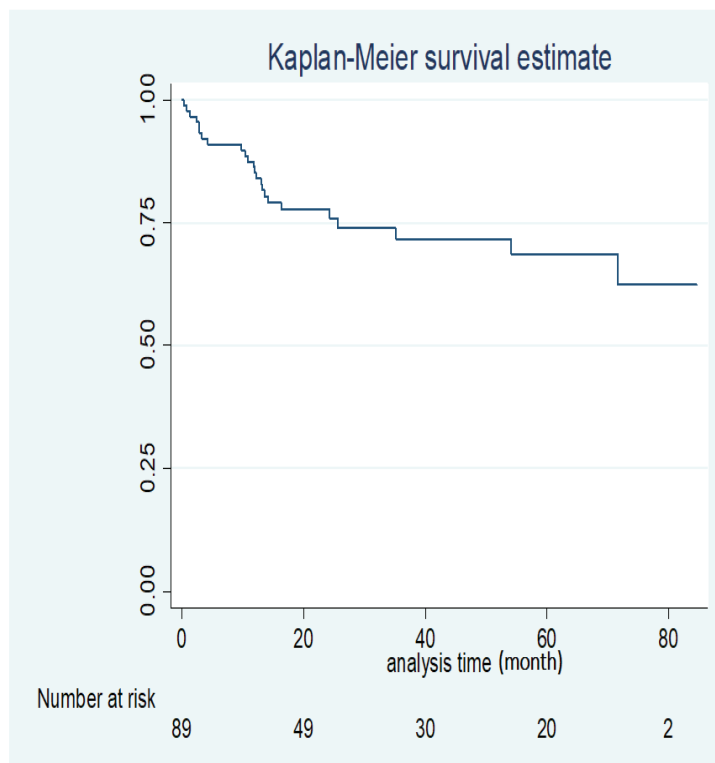
การตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไต

การศึกษานี้ได้นิยามการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไตคือ มีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ที่ 2 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลัดไตเมื่อเทียบกับระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต โดยค่าดังกล่าวอ้างอิงจากการตอบสนองของการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดซึ่งมีการให้คำจำกัดความที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา¹²⁻¹³ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา จำนวน 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.5 จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวเพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา พบว่า จำนวน HLA mismatch ที่มากขึ้นทุก 1 mismatch เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา 1.48 เท่า (Odd ratio 1.48; 95% CI, 1.09-2.03; P=0.015), การได้รับยากดภูมิคุ้มกันทาโครลิมัสเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา (Odd ratio 15.13; 95% CI, 1.90-120.20; P=0.010) เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับยาทาโครลิมัส, ระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 100 มก./วัน) ลดการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 11 (Odd ratio 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; P=0.003) และการเกิดภาวะสลัดไตภายหลังปลูกถ่ายไตนานเกิน 3 เดือน การตอบสนองต่อการรักษาลดลงเหลือ 0.24 เท่า เมื่อเทียบกับการเกิดภาวะสลัดไตภายใน 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต (Odd ratio 0.24; 95% CI 0.09-0.58; P=0.002), และเมื่อทำการวิเคราะห์หุ้พบว่า

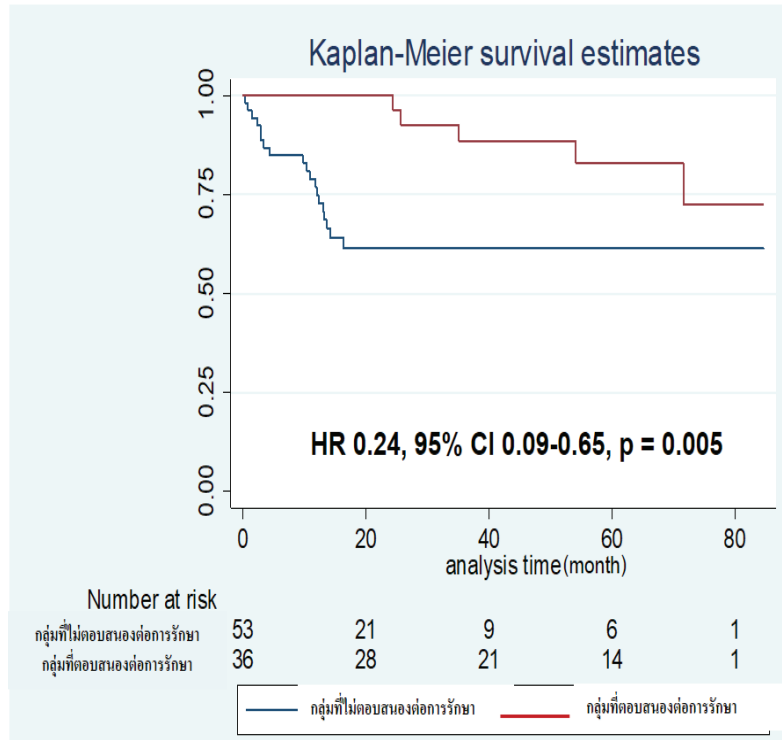
มีเพียงระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 100 มก./วัน) การตอบสนองต่อการรักษาลดลงร้อยละ 9 (Odd ratio 0.91; 95% CI, 0.84-0.98; P=0.019) ที่มีความสำคัญทางสถิติ ส่วนการเกิดภาวะสลัดไตในช่วง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต การตอบสนองต่อการรักษามีแนวโน้มจะลดลงเมื่อเทียบกับการเกิดภาวะสลัดไตภายใน 3 เดือนแรก (Odd ratio 0.30; 95% CI 0.09-1.02; P=0.054)

ผลลัพธ์การศึกษาหลัก

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะสลัดไตมีอุบัติการณ์ที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไต 8.2 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน โดยอุบัติการณ์ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 2.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับ 15.6 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน และมีอุบัติการณ์ของการเสียชีวิต 3.9 รายต่อ 1,000 ประชากร-เดือน อัตราการรอดของไตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไตเท่ากับร้อยละ 85.2 และ 92.1 ที่ 1 ปี (ร้อยละ 100 และ 100 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 74.8 และ 86.8 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) และร้อยละ 68.6 และ 85.4 ที่ 5 ปี (ร้อยละ 82.9 และ 96.4 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับร้อยละ 61.3 และ 77.9 ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา) (รูปที่ 1 ถึง 4)

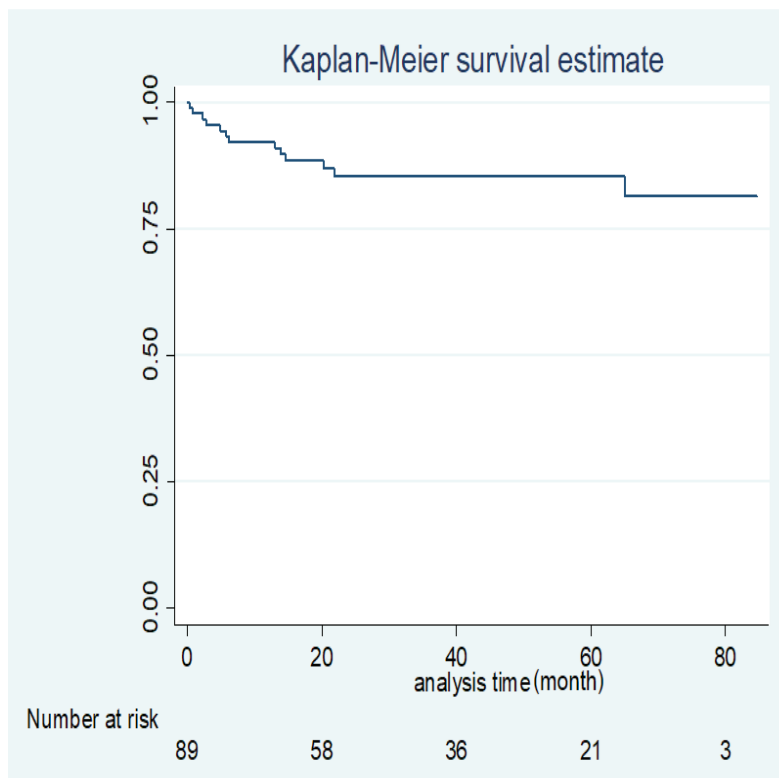


รูปที่ 1 อัตราการรอดของไตโดยรวมหลังรักษาภาวะสลัดไต

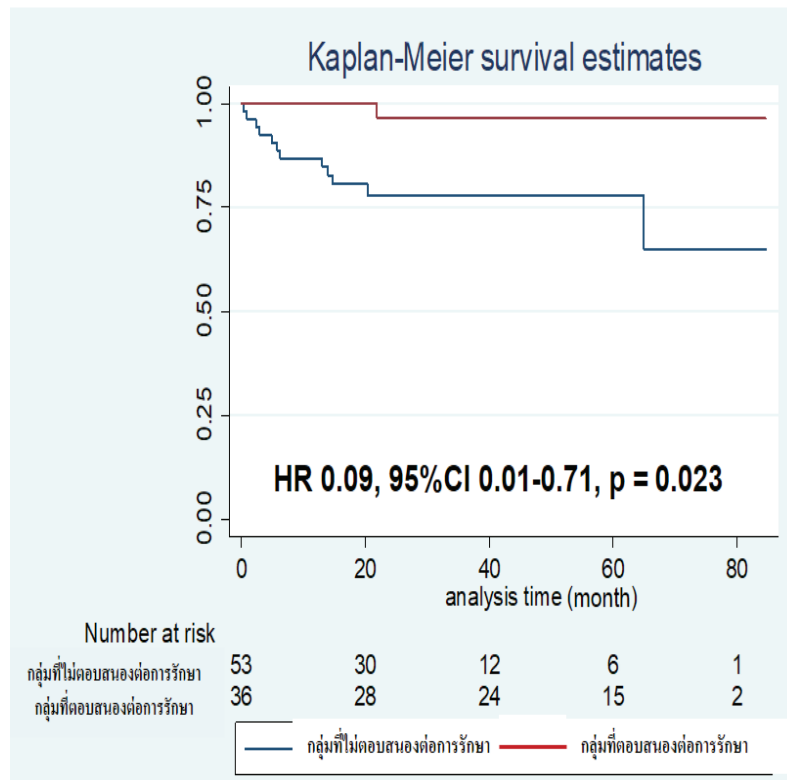


หมายเหตุ: คำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษา คือมีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ที่ 2 สัปดาห์ หลังรักษาภาวะสลัดไต เมื่อเทียบกับระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต

รูปที่ 2 อัตราการรอดของไตเปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไต



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมหลังรักษาภาวะสลัดไต



รูปที่ 4 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไต

ผลลัพธ์การศึกษารอง

การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการสูญเสียไตเพิ่มมากขึ้นหลังรักษาภาวะสลายไต ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลายไตซ้ำ (Hazard ratio 2.35; 95%CI, 1.05-5.26) โรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (Hazard ratio 4.56; 95%CI, 1.29-16.18) ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลายไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.) (Hazard ratio 1.46; 95%CI, 1.19-1.79) และท่อไตฝ่อ (tubular atrophy) จากการตรวจทางพยาธิวิทยา (เพิ่มขึ้นทุกร้อยละ 1 ของพื้นที่) (Hazard ratio 1.02; 95%CI, 1.00-1.03) ในขณะที่กลุ่มที่มีการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไต (Hazard ratio 0.24; 95%CI 0.09-0.65)

และระดับยาทาโครลิมัสที่เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต (Hazard ratio 0.59; 95%CI, 0.41-0.85) สัมพันธ์ต่อการเกิดการสูญเสียไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการสูญเสียไตหลังรักษาภาวะสลายไตพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการสูญเสียไตเพิ่มขึ้น ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลายไตซ้ำ เพิ่มขึ้น 6.8 เท่า และโรคไตโกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต เพิ่มขึ้น 26.4 เท่า ในขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาและระดับยาทาโครลิมัส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต ลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ร้อยละ 91 และ 35 ตามลำดับ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลัดไต

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Crude HR	95% Confidence Interval	P-value	Adjusted HR	95% Confidence Interval	p-value
มีการตอบสนองหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	0.24	0.09-0.65	0.005	0.09	0.01-0.93	0.043
ระดับยาทาโครลิมีสที่เพิ่มขึ้น (ทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์ หลังรักษาภาวะสลัดไต	0.59	0.41-0.85	0.004	0.65	0.44-0.95	0.028
ประวัติได้รับการรักษาภาวะสลัดไตซ้ำ (ใช่/ไม่)	2.35	1.05-5.26	0.037	6.84	1.41-33.1	0.017
โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (ใช่/ไม่)	4.56	1.29-16.18	0.019	26.37	2.46-283.0	0.007
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.)	1.46	1.19-1.79	<0.001	1.39	0.66-2.95	0.389
ท่อไตฝ่อจากการตรวจทางพยาธิวิทยา (เพิ่มขึ้นทุกร้อยละ 1 ของพื้นที่)	1.02	1.00-1.03	0.022	1.02	0.99-1.06	0.214

การวิเคราะห์ตัวแปรเดียวพบว่าปัจจัยที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไต ได้แก่ กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (Hazard ratio 0.09; 95%CI, 0.01-0.71) และอัตราการกรองของไตที่การติดตามครั้งที่ 4 ก่อนวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร) (Hazard ratio 0.95; 95%CI 0.91-0.99) ในขณะที่ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.) (Hazard ratio 1.35; 95%CI 1.02-1.78), การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ C4d (เพิ่มขึ้นทุก 1 ระดับ) (Hazard ratio 2.00; 95%CI, 1.07-3.72), โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (Hazard ratio 11.35;

95%CI, 3.29-39.13) และการเกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (Hazard ratio 14.43; 95%CI, 3.75-55.62) สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

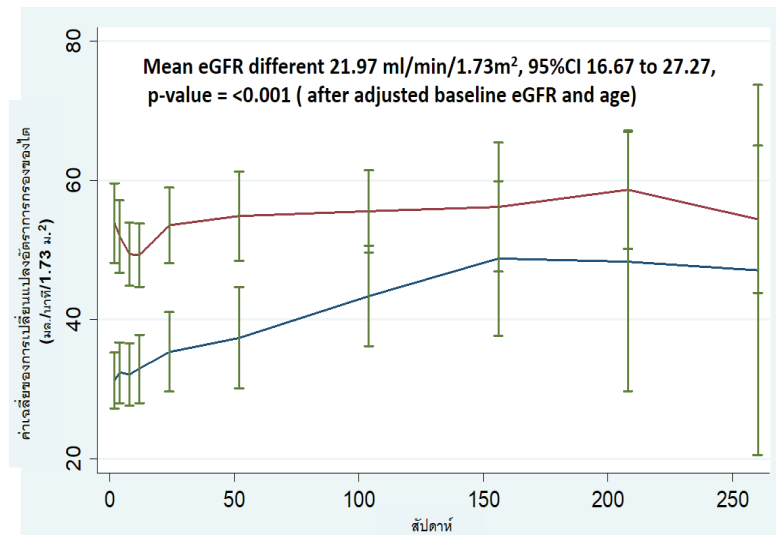
เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปร โดยปรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยพบว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลัดไตลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตลงร้อยละ 92 ในขณะที่โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและการเกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากขึ้น 14.9 และ 5.6 เท่า ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังรักษาภาวะสลัดไต

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% Confidence Interval	P-value	HR	95% Confidence Interval	p-value
มีการตอบสนองหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	0.09	0.01-0.71	0.023	0.08	0.01-0.85	0.036
โรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต (ใช่/ไม่)	11.35	3.29-39.13	<0.001	14.86	3.37-65.57	<0.001
เกิดโรคมะเร็งหลังรักษาภาวะสลัดไต (ใช่/ไม่)	14.43	3.75-55.62	<0.001	5.63	1.04-30.32	0.044
อัตราการกรองของไตที่การติดตามครั้งที่ 4 ก่อนวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.)	0.95	0.91-0.99	0.014	0.92	0.84-1.02	0.117
ระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยภาวะสลัดไต (เพิ่มขึ้นทุก 1 มก./ดล.)	1.35	1.02-1.78	0.033	1.17	0.77-1.80	0.46
การตรวจทางพยาธิวิทยาพบ C4d (เพิ่มขึ้นทุก 1 ระดับ)	2.00	1.07-3.72	0.029	2.16	0.97-4.82	0.061

เมื่อติดตามอัตราการกรองของไตหลังรักษาภาวะสัลดไตไป 240 สัปดาห์ เปรียบเทียบ 2 กลุ่มระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อใช้การคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไปโดยปรับค่าอายุและอัตราการกรองของไตตั้งต้นพบว่า กลุ่มที่ตอบสนองต่อ

การรักษาภาวะสัลดไต มีอัตราการกรองของไตที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม (mean difference) เท่ากับ 21.97 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร 95%CI, 16.67-27.27, $P < 0.001$ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไตหลังจากรักษาภาวะสัลดไต

อภิปรายผลการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัยพบว่า มีปัจจัยที่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่หลังรักษาภาวะสัลดไตแล้วต้องกลับไปปรับการบำบัดทดแทนไตมีระดับครีเอตินินในเลือดขณะวินิจฉัยสูงกว่า และอัตราการกรองของไตต่ำกว่า ร่วมกับมีระดับโปรตีนในปัสสาวะขณะวินิจฉัยสูงกว่า และระดับยาหาโครลิมัสต่ำกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไ้ยังทำงานได้หลังรักษาภาวะสัลดไต ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นอาจบ่งชี้ว่าในกลุ่มที่ต้องกลับไปบำบัดทดแทนไตอาจมีความรุนแรงของการสัลดไตตั้งต้นมากกว่า ซึ่งปัจจัยหนึ่งอาจเกิดจากการได้ยาหาโครลิมัสในระดับที่ต่ำกว่า¹⁴ โดยที่การชักนำด้วยยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไตหลังปลูกถ่ายไต ชนิดของการสัลดไต และแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อัตราการรอดของไตในการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 85.2 และ 68.6 ตามลำดับ ซึ่งผลใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การศึกษาของ Viglietti D. และคณะพบว่าหลังการรักษาภาวะสัลดไตด้วยวิธีมาตรฐานอัตราการรอดของไตที่ 6 ปี หลังวินิจฉัยภาวะสัลดไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลาง เท่ากับร้อยละ 69.28 และการศึกษาของ Koo EH. และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดของไตหลังจากที่มีการสัลดไตในระยะสั้น (ภายใน 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) และระยะยาว (หลังจาก 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต) พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ไม่มีภาวะสัลดไต มีภาวะสัลดไตภายใน 1 ปี และมีภาวะสัลดไตหลังจาก 1 ปี เท่ากับ ร้อยละ 97, 89, และ 85 ตามลำดับ⁹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทย Larpparisuth N.

และคณะได้ศึกษาเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิวิทยาและการตอบสนองต่อการรักษาของภาวะสัลดไตโดยอาศัยภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางหลังจากปลูกถ่ายไตภายใน 3 เดือน พบว่าอัตราการรอดของไตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 80 ที่ 3 ปี ร้อยละ 63¹⁰

จากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการสูญเสียไตเพิ่มขึ้น ได้แก่ ประวัติได้รับการรักษาภาวะสัลดไตซ้ำ 6.8 เท่า และโรคไตไกลเมอรูลัสกลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต 26.4 เท่า ในขณะที่กลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา และระดับยาหาโครลิมัส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสัลดไต ลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ โดยกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ร้อยละ 91 ซึ่งการรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง ร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือด (เนื่องจากในการศึกษานี้มีการสัลดไตโดยอาศัยสารภูมิคุ้มกันเป็นสื่อกลางถึง ร้อยละ 71) ทำให้อัตราการรอดของไตดีขึ้น จากกลไกของการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทำให้มีการนำแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตออกจากเลือด และการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดสามารถยับยั้งการทำงานของแอนติบอดีและคอมพลีเมนต์ และผลในระยะยาวสามารถลดการทำงานของของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดบีเซลล์และทีเซลล์¹⁵ แต่จากงานวิจัยนี้พบว่ามีการตอบสนองของการรักษาเพียงร้อยละ 40 ซึ่งเมื่อเทียบกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่มีการตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 80 โดยอาจเกิดจากคำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน ร่วมกับงานวิจัยก่อนหน้านี้นี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยซึ่งมีการสัลดไตทั้ง 2 ชนิดอยู่ในการศึกษา จึงทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่สูงกว่า¹⁰

ส่วนการเกิดภาวะสลายไตภายหลัง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต มีแนวโน้มที่จะทำให้อัตราการรอดชีวิตต่อการรักษาลดลงถึงร้อยละ 70 และเพิ่มความเสี่ยงของการสูญเสียไต ซึ่งสอดคล้องจากการศึกษาของ Koo EH และคณะ ที่พบว่าอัตราการสลายไตหลัง 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับอัตราสูญเสียไตที่เพิ่มขึ้นถึง 5.32 เท่า⁹ โดยอาจเกิดจากการที่ยังมีแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตขนาดต่ำ ๆ หลังรักษาภาวะสลายไตทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์บุผนังหลอดเลือดเรื้อรัง นอกจากนี้ยังมีลิ้มโฟไซด์ชนิดบีเซลล์ (memory B cell) ที่สามารถสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไตได้หากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอ¹⁶

ในส่วนของการศึกษาภูมิคุ้มกันพบว่าระดับยาต้านโครลิสมัส (เพิ่มขึ้นทุก 1 นก./มล.) ที่ 24 สัปดาห์หลังรักษาภาวะสลายไต สามารถลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตได้ถึงร้อยละ 35 ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่ายาต้านโครลิสมัสเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี สามารถลดการเกิดภาวะสลายไตและมีอัตราการรอดของไตสูงสุดเมื่อเทียบกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น¹⁷ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Peng Z-G และคณะ ที่พบว่า การเพิ่มยาต้านโครลิสมัสหลังมีภาวะสลายไตโดยระดับยาสูงกว่า 11 นก./มล. ทำให้มีอัตราการรอดของไตเพิ่มมากขึ้น¹⁴

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 92.1 และ 85.4 ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Jalalzadeh และคณะ พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะสลายไต ที่ 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 92.2 และ 89.4 ตามลำดับ¹⁸ และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า การเกิดโรคไตไกลเมอรูลาร์กลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลายไตทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นเป็น 14.9 และ 5.6 เท่าตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Teo และคณะ พบว่าการเกิดเมะเร็งหลังปลูกถ่ายไตเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต 9.45 เท่า ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 7.24–12.34¹⁹ นอกจากนี้การศึกษานี้ส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีโอกาสที่จะเกิดเมะเร็งเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปซึ่งสัมพันธ์กับการได้ยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มมากขึ้น²⁰ ดังนั้นตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) 2009 จึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองเมะเร็งชนิดต่าง ๆ เพื่อช่วยให้สามารถวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทัน่วงที่²¹

เมื่อติดตามอัตราการรอดของไตหลังรักษาภาวะสลายไต 240 สัปดาห์ เปรียบเทียบ 2 กลุ่มระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาพบมีผลต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม เท่ากับ 21.97 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Sautenet B และคณะ พบว่าหลังรักษาภาวะสลายไตในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษามีการลดลงของระดับครีเอตินินในเลือดและมีอัตราการรอดของไตที่เพิ่มขึ้น²² โดยน่าจะเกิดจากประสิทธิภาพของการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการให้ยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือด หรือการได้รับยาเสตีรอยด์ขนาดสูง

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ (1) เป็นการศึกษาเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ซึ่งอาจทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ รวมถึงได้ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ครบทุกด้าน เช่น ระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต (2) ระยะเวลาในการศึกษาอาจจะยังไม่นานเพียงพอ การแปล

ผลลัพธ์ทางคลินิกในระยะยาว อาจต้องติดตามผู้ป่วยนานขึ้น (3) ภายหลังการรักษาภาวะสลายไตไม่ได้มีการติดตามระดับของแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาคไต ซึ่งอาจทำให้เกิดการสลายไตซ้ำ และส่งผลต่ออัตราการรอดของไตได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อเฝ้าระวังการเกิดสูญเสียไตหลังรักษาภาวะสลายไตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง และผลการศึกษานี้อาจเป็นแนวทางในการต่อยอดการศึกษาอื่น ๆ ต่อไปในอนาคต

สรุป

การเกิดภาวะสลายไตเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้้อัตราการรอดของไต และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง โดยการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสลายไตที่ดีเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของไตที่ปลูกถ่ายและผู้ป่วย ดังนั้นหากเราสามารถวินิจฉัยและรับให้การรักษาภาวะสลายไตได้อย่างทัน่วงที่ รวมทั้งรักษาระดับยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับเหมาะสม น่าจะนำไปสู่การเกิดผลลัพธ์ทางไตที่ดีได้ ทั้งนี้ยังพบว่า การเกิดโรคไตไกลเมอรูลาร์กลับมาเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตและการเกิดโรคเมะเร็งหลังรักษาภาวะสลายไต ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดของไตและของผู้ป่วยด้วย ดังนั้นแพทย์ควรที่จะมีการตรวจติดตามโรคเหล่านี้เพื่อสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทัน่วงที่ เพื่อเพิ่มอัตราการรอดของไตและผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;25(5):1567–75.
2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135–41.
3. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA*. 1993;270(11):1339–43.
4. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant*. 2009;9(3):527–35.
5. Ingsathit A, Avihingsanon Y, Rattanasiri S, Premasathian N, Pongskul C, Jittikanont S, et al. Different etiologies of graft loss and death in Asian kidney transplant recipients: A report from Thai transplant registry. *Transplant Proc*. 2010;42(10):4014–6.
6. Sellars J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388–99.
7. Sirivongs D, Liawnoraset W, Pongskul C, Reungjui S. Graft survival analysis in kidney transplantation: A 12-year experience in a Thai medical center. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2034–7.
8. Viglietti D, Loupy A, Aubert O, Bestard O, Van Huyen J-PD, Taupin J-L, et al. Dynamic prognostic score to predict kidney allograft survival in patients with antibody-mediated rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):606–19.
9. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim S-J, Kim DJ, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract*. 2015;34(3):160–4.
10. Larpparisuth N, Vongwiwatana A, Vareesangthip K, Cheunsuchon B, Parichatikanon P, Premasathian N. Clinicopathologic features and treatment response of early acute antibody-mediated rejection in Thai kidney transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc*. 2014;46(2):474–6.
11. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen J-P, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013;381(9863):313–9.
12. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Kovac J, Marn-Pernat A, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney transplantation: A single-center historic cohort study. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1524–7.
13. Allen NH, Dyer P, Geoghegan T, Harris K, Lee HA, Slapak M. Plasma exchange in acute renal allograft rejection. *Transplantation*. 1983;35(5):425–428.
14. Peng Z-G, Tian J. Higher serum trough levels of tacrolimus increase 5-year allograft survival in antibody positive renal transplant patients. *Clin Transpl*. 2014;209–14.
15. Tedla F, Roche-Recinos A, Brar A. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(6):630–7.
16. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant*. 2008;8(7):1367–73.
17. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vřtko S, Nashan B, Grkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562–75.
18. Jalalzadeh M, Mousavinasab N, Peyrovi S, Ghadiani MH. The impact of acute rejection in kidney transplantation on long-term allograft and patient outcome. *Nephro-Urol Mon*. 2015;7(1):e24439.
19. Teo SH, Lee K-G, Lim GH, Koo SX, Ramirez ME, Chow KY, et al. Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience. *Singapore Med J*. 2019;60(5):253–9.
20. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):914–20.
21. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S1–155.
22. Sautenet B, Blanco G, Böhler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized [placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016;100(2):391–9.

Interesting Case : Renal papillary necrosis

โชคทวี เอื้อเจริญพันธ์, อุษณีย์ บุญศรีรัตน์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

กรณีศึกษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิง อายุ 67 ปี อาชีพค้าขาย
ภูมิลำเนา จังหวัดนครศรีธรรมราช

อาการสำคัญ

ไข้ 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล รู้สึกปัสสาวะไม่คล่อง ปัสสาวะไม่สุด มีอาการปัสสาวะขุ่นและแสบขัด ปวดบั้นเอวทั้ง 2 ข้าง ไม่ปวดร้าวไปที่ไหน มีไข้ ไม่มีหนาวสั่น ไม่มีหอบเหนื่อย กินได้ปกติ ปัสสาวะเท่าเดิม วันละ 5-6 ครั้ง ไม่มีปวดท้อง ถ่ายอุจจาระปกติ นอนราบได้ ไม่เหนื่อย ไม่มีชาบวม

ประวัติอดีต

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันได้รับการใส่ขดลวด 1 ปีก่อน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคอัลไซเมอร์ รับประทานยา ได้แก่ aspirin, clopidogrel, atorvastatin, carvedilol, hydralazine, manidipine, omeprazole, และ ezetimibe

ปฏิเสธประวัติแพ้ยา อาหารและประวัติการกินยาอื่น ๆ รวมถึงสมุนไพร ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน

การตรวจร่างกาย

General appearance: Good consciousness, no dyspnea, looked fatigue

Vital signs: BT 36.1 C, PR 86/min, RR 24/min, BP 112/71 mmHg

HEENT: Mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, dry lips, no superficial lymphadenopathy

Heart: PMI at 5th ICS MCL, normal S1S2, no murmur or gallop

Lungs: Clear bilaterally

Abdomen: No distension, normal contour, normoactive bowel sounds, soft, not tender, liver and spleen cannot be palpable, liver span 8 cm, no splenic dullness, positive tenderness at right side of costovertebral area

Extremities: No pitting edema, full and regular pulse

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Urinalysis: leucocyte 3+, protein 1+, glucose negative, blood trace, RBC 2-3/HPF, WBC numerous, epithelial cell 0-1/HPF

Complete blood count: WBC 10,270/mm³ (N85% L10% M4%), Hb 10.4 g/dL, Hct 29.9% platelet 330,000/mm³

BUN 54.7 mg/dL, Cr 7.13 mg/dL, Na 134, K 3.7, Cl 98.9, CO₂ 14.1 mmol/L, capillary blood glucose 242 mg/dL

Septic work up (hospitalization day 1):

Urine culture: *Escherichia coli* 10⁵ CFU/mL,

Hemoculture: no growth after 1 day

Ultrasonography of KUB system:

A left renal stone causing moderate hydronephrosis

Mild right hydronephrosis and proximal hydroureter without demonstrated cause

การรักษา

ให้ normal saline solution และ ceftriaxone 2 กรัมทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชม.

ประวัติระหว่างรับการรักษาในโรงพยาบาล

อาการไข้ลดลงและปวดหลังดีขึ้น ปัสสาวะออกดีขึ้น ไม่มีปัสสาวะแสบขัด วันที่ 6 ของการนอนโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดหลังด้านซ้ายมากขึ้น ปวดตื้อ ๆ ปวดจนไม่สามารถนั่งได้ ไม่มีปวดร้าวไปที่ใด ไม่ไข้ ปัสสาวะไม่ออก และไม่มีปัสสาวะหลังจากคาสายสวนปัสสาวะเป็นเวลา 6 ชม.

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

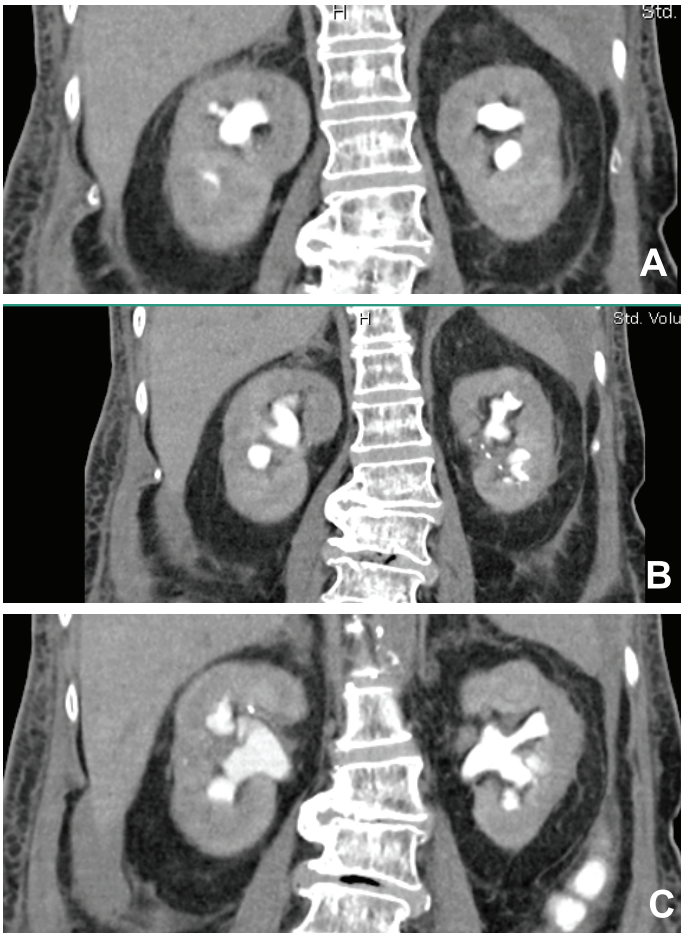
Complete blood count: WBC 8,060/mm³ (N86%, L7%, E2%, M3%), Hb 9.5 g/dL, Hct 27.9%, platelet 324,000/mm³
BUN 45.7 mg/dL, Cr 5.27 mg/dL, Na 132, K 3.6, Cl 100, CO₂ 18 mmol/L
Coagulogram: PTT 30.1 sec (control 24.2 sec), aPTT ratio 1.17, PT 12.2 control (12.7 sec), INR 1.17

ปัญหาของผู้ป่วย

1. Acute kidney injury with acute anuria
2. Acute pyelonephritis

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

หลังจากติดตามการรักษาด้วยการกระป๋องประคอง ผู้ป่วยยังไม่มีปัสสาวะในวันที่ 9 ของการนอนโรงพยาบาล จึงทำ computed tomography KUB แสดงในรูปที่ 1 และตรวจทางรังสีด้วยการฉีดสารทึบรังสีย้อนขึ้นไปถึงกรวยไต (retrograde pyelography) แสดงดังรูปที่ 2



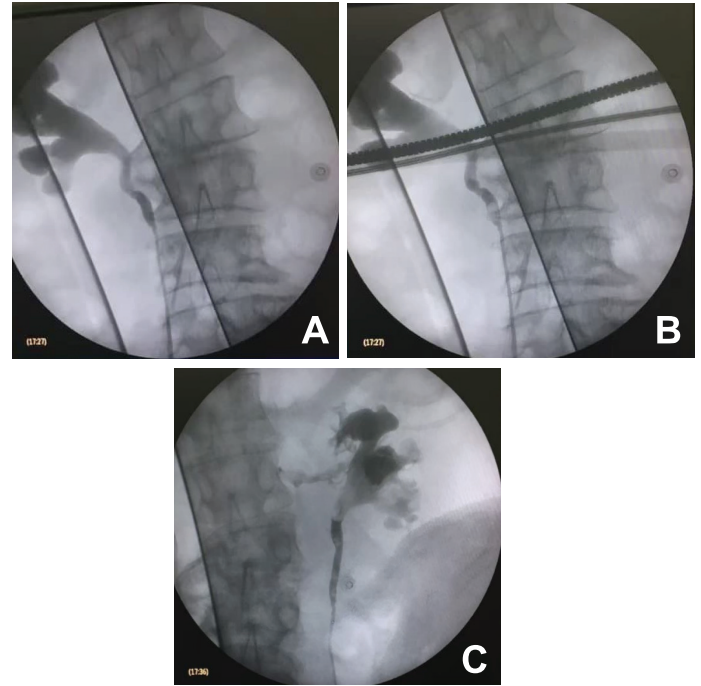
รูปที่ 1 ภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของไต (A-C) พบ small out-pouching lesions from the blunt calyces of both kidneys (รูป A); Excavation around the edge of the papilla and the contrast material that extends into this excavated region of upper pole of left kidneys compatible with lobster claw sign (รูป B); Clubbed calyx (รูป C)

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

Acute papillary necrosis in patient with type 2 diabetes mellitus with acute pyelonephritis

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Renal papillary necrosis เป็นภาวะที่เกิดขึ้นโดยมีการตายของส่วนพีระมิดส่วนในของเนื้อไต (renal medullary pyramids) และ papilla เกิดได้จากหลายสาเหตุหรือเกิดร่วมกับสารพิษบางชนิด ส่งผลร่วมกันทำให้เกิดผลที่รุนแรงมากขึ้นจนเกิดการขาดเลือด อาการดำเนินของโรค renal papillary necrosis มีได้หลายรูปแบบ ขึ้นกับปัจจัยระดับความรุนแรงต่อหลอดเลือด การมีปัจจัยเสี่ยงร่วม การเกิดโรคทั้ง 2 ข้างของไต และที่จำเพาะเจาะจงคือ จำนวนของ papilla ที่ถูกทำลาย และนำไปสู่การอุดตันเฉียบพลันและไตวายเฉียบพลันได้



รูปที่ 2 ภาพการตรวจทางรังสีด้วยการฉีดสารทึบรังสีย้อนขึ้นไปถึงกรวยไต (retrograde pyelography) พบ mild hydronephrosis of right kidney with smooth border, oval-shaped filling defect at proximal ureter (รูป A และ B) mild hydronephrosis of left kidney with irregular filling defect at ureteropelvic junction (รูป C)

ระบาดวิทยา

โรคนี้ส่วนใหญ่เกิดในกลุ่มวัยกลางคน จากรายงานอายุเฉลี่ย 53 ปี กลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานมักเกิดในช่วงอายุ 50-70 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 73 และมีอุบัติการณ์การเกิดโรคร้อยละ 57 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานเป็นเพศชายร้อยละ 73 และอุบัติการณ์การเกิดโรคร้อยละ 36¹ ส่วนอาชีพไม่พบรายงานความสัมพันธ์ของการเกิดโรค

สาเหตุ

โรคนี้เป็นกลุ่มโรค chronic tubulointerstitial nephropathy ซึ่งเป็นโรคที่เกิดขึ้นในเนื้อไตชั้นใน (renal medulla) เป็นส่วนใหญ่ renal medulla และ renal papilla มีความเสี่ยงของการเกิดการขาดเลือดได้ง่าย เนื่องจากการมีเลือดมาเลี้ยงเฉพาะและสภาวะแวดล้อมมีความเข้มข้นสูง (hypertonic)²

ปัจจัยหรือภาวะที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการขาดเลือดมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค เช่น ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ขาดสารน้ำในร่างกาย หรือการขาดออกซิเจน นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ๆ² ได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในผู้ป่วยเพศหญิงวัยกลางคน การอุดตันทางเดินปัสสาวะ โรคและพาหะของโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell hemoglobinopathies) การติดเชื้อวัณโรค โรคตับแข็ง การดื่มสุราเรื้อรัง การใช้ยาแก้ปวด (analgesic abuse) และยาบางชนิดเช่น indinavir ภาวะการสลัดไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การฉายแสง โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดอักเสบ และภาวะท่อไตวายเฉียบพลัน

ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 มีความเสี่ยงของการเกิดโรคตั้งแต่ 2 ปีจี้ขึ้นไป ดังนั้นการเกิดโรคมักเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันมากกว่าจากปัจจัยเดียว โรคไตจากการใช้ยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังจากการอักเสบของเนื้อไต (chronic interstitial nephritis) โดยมักสัมพันธ์กับปริมาณยา ระยะเวลาที่ได้รับยา ยาที่มีส่วนผสม

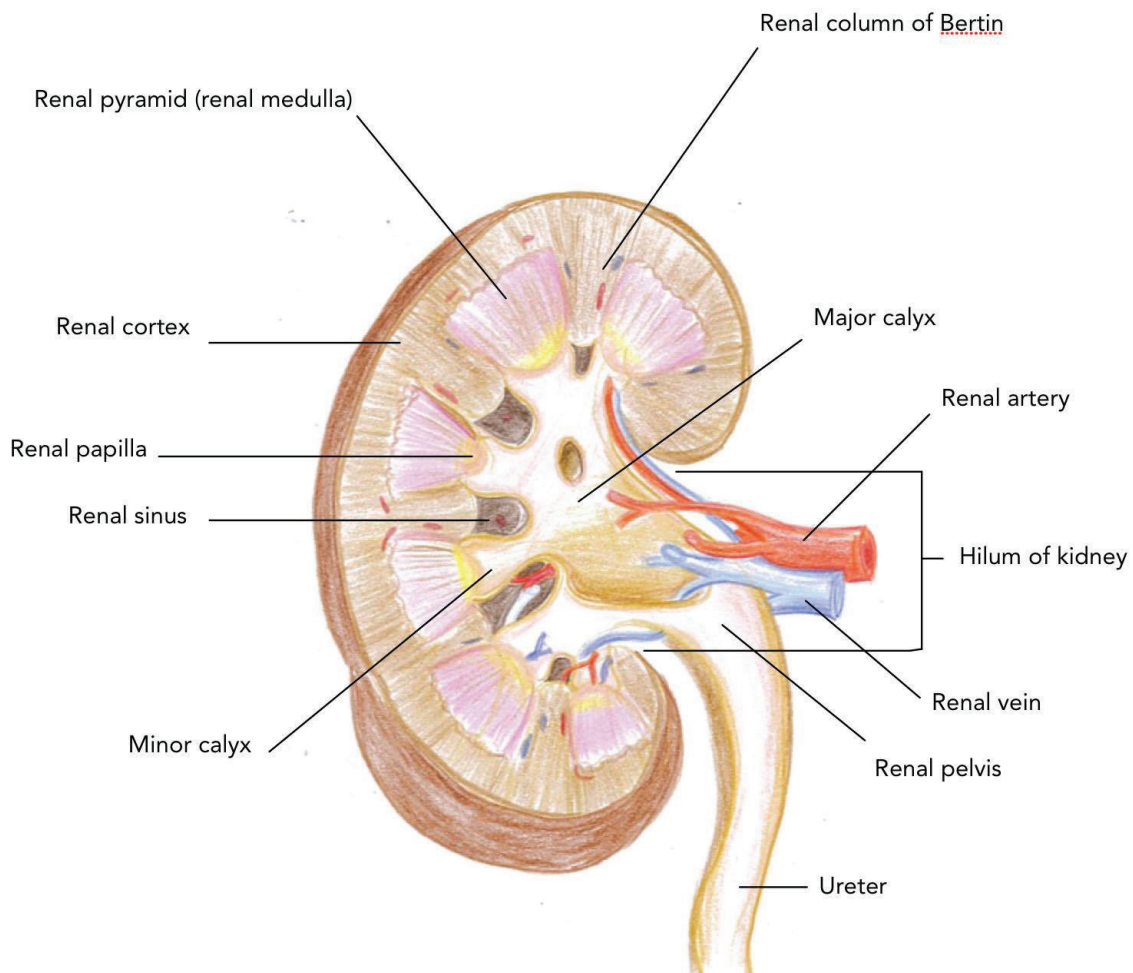
ของสารหรือเมแทบอลิต์กลุ่ม phenacetin, paracetamol, aspirin, caffeine, codeine, หรือ barbiturate^{3,4} จากรายงานปริมาณสะสมของการรับประทานยาข้างต้นมักมีปริมาณยาสะสมมากกว่า 1 กก. ส่วนปริมาณยาสะสมที่ได้รับจากการกินยา กลุ่ม phenacetin-acetaminophen ผสมกันในการทำให้เกิดโรค chronic interstitial nephritis มีการประมาณไว้ที่ 2-3 กก. ในระยะเวลาหลายปีจึงจะสามารถทำให้เกิดโรคได้

กายวิภาคของไตที่เกี่ยวข้องกับโรค

ระบบหลอดเลือดของไต

ปกติ renal artery เป็นแขนงออกจากหลอดเลือด aorta จากตำแหน่งกระดูกไขสันหลังระดับเอวที่ 1-2 (L1-2) และจะแตกแขนงเป็น 5 แขนง (segmental artery branch) โดยเลี้ยงไตส่วนหน้า (anterior

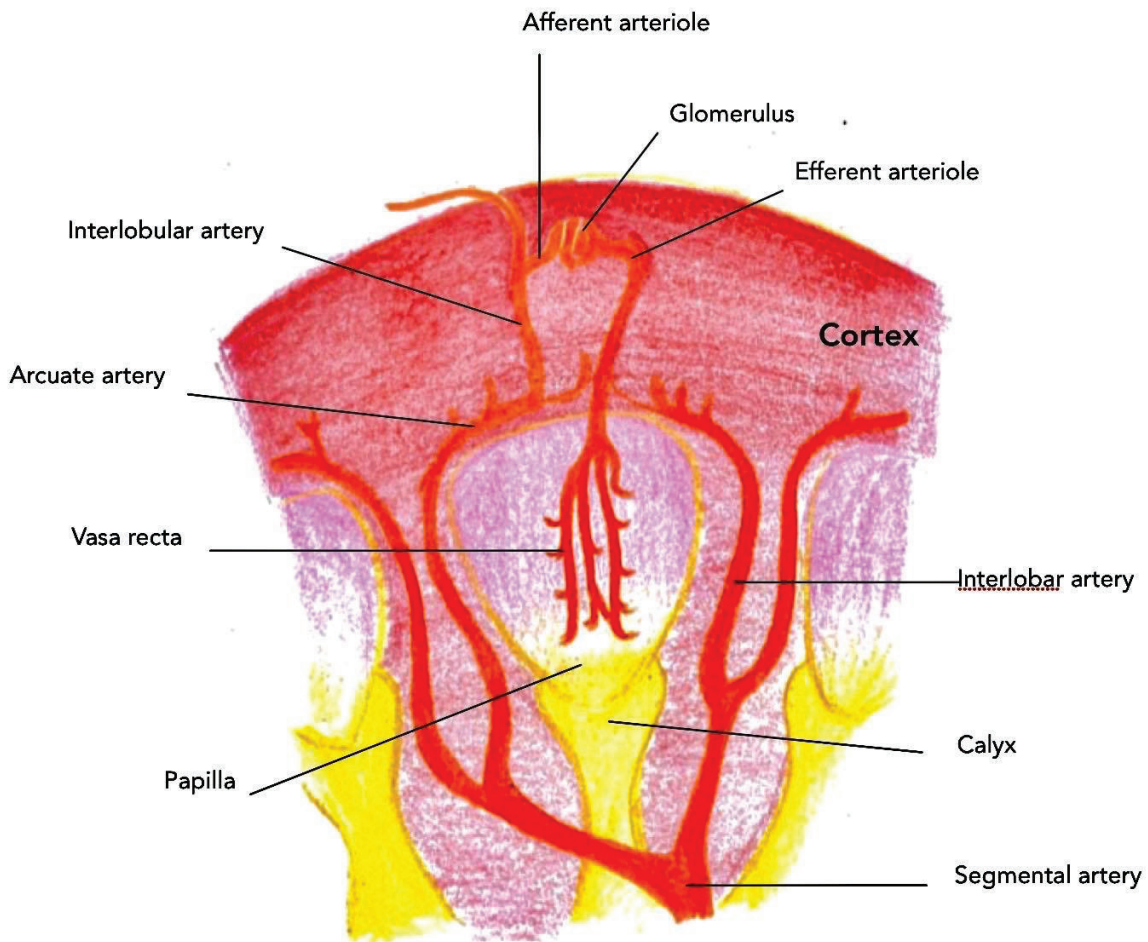
division) 4 แขนง และส่วนหลัง (posterior division) 1 แขนง ดังแสดงรูปที่ 3



รูปที่ 3 ระบบหลอดเลือดไตและลักษณะทางกายวิภาคของไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)

segmental artery branch จะแตกแขนงต่อไปเป็น interlobar artery ผ่านตำแหน่ง cortical columns of Bertin ที่ฐานของ renal pyramids ในแนวรอยต่อของเนื้อไตชั้นในและชั้นนอก (corticomedullary junction) และ arcuate artery จะวกเข้ามาในแนวรัศมีและแตกแขนงออกเป็น afferent arteriole และออกมาทาง efferent arteriole ลงไปสู่ vasa recta ในชั้น medulla⁵ ดังแสดงรูปที่ 4

renal papilla ถูกเลี้ยงโดยเลือดที่มาจาก interlobar branch และ vasa recta ที่ฐานของ renal pyramid หลอดเลือดขนาดใหญ่ที่ฐาน pyramid จะมีขนาดเล็กลงเรื่อย ๆ จนถึงบริเวณส่วนยอด (apex) จึงทำให้บริเวณนี้เสี่ยงต่อการขาดเลือดได้ง่าย



รูปที่ 4 ระบบหลอดเลือดไตขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอยไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

พยาธิสรีรวิทยา

โรคนี้เกิดจากการขาดเลือดในชั้น medulla จากการอักเสบบริเวณ interstitium ซึ่งทำให้การแลกเปลี่ยนสารและการไหลเวียนที่ลดลงจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อ วัณโรค โรคเบาหวาน โรคเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติ ยาแก้ปวด ทางเดินปัสสาวะอุดตัน⁷ หากการขาดเลือดเกิดขึ้นเพียงชั่วคราวและสาเหตุถูกแก้ไขได้ทันที่ เนื้อเยื่อจะสามารถสร้างทดแทนกลับมาใหม่ได้ แต่หากการขาดเลือดยังดำเนินต่อไปจะส่งผลให้เกิดเนื้อตาย หย่อมเนื้อตายเป็นส่วน ๆ และมีพังผืดที่ท่อไต⁶ เกิดรอยแยก (cleft) จาก fornix ของเนื้อไตไปจนถึง medullary pyramid และ papilla ทำให้เกิดการหลุดลอกของ papilla ในที่สุด

เมื่อเกิดการขาดเลือดทำให้กลไก countercurrent exchange ลดลงส่งผลให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดลง เกิดการสูญเสียเกลือทางปัสสาวะ (renal salt wasting) และหน้าที่การทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (concentrating ability) มีปัสสาวะมากขึ้นได้

การหลุดลอกของ papilla ทำให้เกิดอุดตันเฉียบพลันที่ renal calyx และบริเวณส่วนปลาย เช่น รอยต่อระหว่างกรวยไตและท่อไต (uteropelvic junction) ท่อไต (ureter) หรือรอยต่อระหว่างท่อไตและ

กระเพาะปัสสาวะ (utero-vesicle junction) การอุดตันนี้นำไปสู่การติดเชื้อของเนื้อตายที่หลุดลอกออกมา และเกิดการสะสมของน้ำในภายหลัง การเกิดโรคจากยากลุ่ม phenacetin และ aspirin มีกลไกการเกิดโรคแตกต่างจากปัจจัยอื่น มีรายงานการทดลองโดยให้กลุ่มทดลองอยู่ในภาวะขาดน้ำร่วมกับได้ยาที่มีส่วนประกอบของ phenacetin เมื่อยาผ่านปฏิกิริยาเป็น p-phenetidin ซึ่งมีความเป็นพิษต่อไตทำให้เกิดการทำลายแบบออกซิเดชัน ผ่านกลไกการกระตุ้น hydroperoxidase ที่เซลล์ interstitium ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ทำให้เกิดการขาดเลือดมากขึ้นผ่านกลไกยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือดจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandin

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

รอยโรคสามารถแบ่งได้เป็น

1. รอยโรคบางส่วน (focal) เกิดขึ้นเฉพาะที่ยอด (tip) ของ papilla แต่ fornix ปกติ มีเนื้อตายขนาดเล็ก (grain-sized) กระจายทั่ว ๆ

2. รอยโรคกระจาย (diffuse) ที่ calyceal fornix แยกชั้นและหลุดลอกออกมา รอยโรคเกิดได้ใน renal papilla ทั้งหมดเพียง papilla เดียว หรือทุก papilla ของไตได้ โดยขนาดของรอยโรคขึ้นกับความรุนแรงของการขาดเลือด ส่วนใหญ่มักเกิดทั้ง 2 ข้างของไต และอยู่ใน inner medulla เกิดที่ส่วนปลายมากกว่าส่วนต้น แต่ยังไม่มียารายงานการเกิดรอยโรคของ medulla ทั้งชั้น

อาการและอาการแสดง

อาการของโรคมาได้หลายระยะ โดยมีอาการแตกต่างกัน ดังนี้

1. แบบเฉียบพลัน พบได้น้อยมากแต่มีความรุนแรง เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดและไตวายซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตได้
2. แบบเรื้อรัง พบเป็นส่วนใหญ่ อาจตรวจพบเจอโดยบังเอิญจากการส่งตรวจทางรังสีวิทยาโดยไม่มีอาการ อาจมีการหลุดลอกของ papilla ออกมาทางปัสสาวะหรือไม่ก็ได้⁸⁻⁹ เนื้อตายส่วน papilla อาจมีหินปูนเกาะในภายหลังโดยเฉพาะหากเกิดจากการติดเชื้อร่วมด้วย รวมถึงติดเชื้อโรคฉวยโอกาสจากเชื้อราร่วมด้วยได้¹⁰⁻¹³

อาการแสดงมักเป็นอาการที่เกิดจากกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) หรือจากการอุดตันทางเดินปัสสาวะและไตบวม (hydronephrosis) ซึ่งอาการคล้ายกับภาวะนี้ในทางเดินปัสสาวะ เช่น ไข้ หนาวสั่น ปวดบริเวณบั้นเอวหรือปวดท้อง ปัสสาวะเป็นเลือด ภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับปัสสาวะออกน้อยหรือไม่ปัสสาวะซึ่งพบได้น้อยมากแต่มีความรุนแรงจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตและอาจเสียชีวิตได้

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคแบ่งตามอาการและอาการแสดง ได้แก่

อาการปัสสาวะเป็นเลือด เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ มะเร็งทางเดินปัสสาวะ เช่น urothelial cancer และ renal cell carcinoma ความผิดปกติของระบบเลือด angiomyolipoma ภาวะซีดในไตหรือความผิดปกติของหลอดเลือด (arteriovenous malformation)

อาการจากการอุดตันของท่อไตเฉียบพลัน (acute ureteral obstruction) จะมีอาการปัสสาวะเป็นเลือด ปวดบีบ ๆ (colic) หรือปวดบั้นเอว สาเหตุเกิดได้จาก

1. การอุดตันภายในท่อไตจากนิ่วที่หลุดมาอุดกั้นที่ท่อไต การตรวจทางรังสีวิทยาอาจไม่พบนิ่วบางชนิดได้ เช่น นิ่วชนิดยูริคซึ่งไม่ทึบรังสี (radiolucent) สามารถพบได้ร้อยละ 15 โดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography; CT scan) เป็นการตรวจที่ดีในการวินิจฉัยนิ่วรวมทั้งนิ่วชนิดยูริค ยกเว้นนิ่วจากยาบางชนิด เช่น indinavir ซึ่งอาจตรวจไม่พบได้
2. การอุดตันภายนอกท่อไต เกิดจากการกดเบียดจากภายนอกท่อไตหรือการรุกรานเข้ามาในท่อไต เช่น retroperitoneal lymphadenopathy, metastatic tumors, lymphoma, retroperitoneal fibrosis, uterine myoma, bladder mass, high-stage pelvic tumors เช่น cervical cancer

อาการอื่น ๆ เช่น ไข้ หนาวสั่น โดยตรวจแล้วไม่พบลักษณะ hydronephrosis สามารถวินิจฉัยแยกโรค เช่น pyelonephritis, perinephric abscess, renal hemorrhage, tubulointerstitial nephritis, glomerulonephritis

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อร่วมด้วยเมื่อสงสัยการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ส่วนใหญ่ผลตรวจมักพบความเข้มข้นปัสสาวะต่ำ โปรตีนในปัสสาวะ เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ และแบคทีเรียในปัสสาวะ

การตรวจความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood cell count) มักพบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง

การตรวจเลือด (blood chemistry tests) อาจพบของเสียยูเรียสูง (azotemia) ค่าครีเอตินินในเลือดสูงจากภาวะไตวาย

การเพาะเชื้อจากเลือด กรณีมีไข้หรือสงสัยภาวะติดเชื้อ

การตรวจทางรังสีวิทยา

เพื่อประเมินภาวะการอุดกั้นของทางเดินปัสสาวะทั้งแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง

เอกซเรย์โดยไม่ใช้สารทึบรังสี

ใช้ในการตรวจหาหินชนิดทึบรังสี (radiopaque calculi) โดยมีข้อจำกัดคือไม่สามารถวินิจฉัยภาวะไตบวม (hydronephrosis) นิ่วชนิดไม่ทึบรังสี หรือการทำงานของไตได้

ลักษณะที่พบได้ในช่วงแรกของโรค ขนาดและลักษณะของไตมักปกติ แต่ในระยะท้ายจะพบลักษณะไตที่ฝ่อลง ผิวเป็นคลื่น (wavy contour)¹⁴ อาจพบหินปูนเกาะที่ papilla ที่หลุดลอกออกมาเป็นลักษณะคล้ายวงแหวนขนาด 5-6 มม. โรคในระยะ necrosis in situ มักพบในผู้ป่วยที่เกิดจาก analgesic-induced papillary necrosis หรือ hemoglobinopathy¹⁵⁻¹⁸

การตรวจทางรังสีที่ใช้สารทึบรังสี

การตรวจมีหลากหลายวิธีเพื่อประเมินระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบน เช่น CT scanning, intravenous urography (IVU) โดยแนะนำการตรวจทางรังสีวิทยาก่อนการส่งกล้องทางเดินปัสสาวะ หากผู้ป่วยไม่สามารถตรวจได้อย่างละเอียด มีข้อจำกัดหรือข้อห้ามของการตรวจของการฉีดสารทึบรังสีทางหลอดเลือด อาจใช้การตรวจทางเลือกอื่น เช่น retrograde pyelography และตรวจด้วยการส่องกล้องในท่อไต ลักษณะที่อาจพบในการตรวจทางรังสี เช่น filling defect ซึ่งอาจเป็น papilla ที่หลุดลอก ลิ่มเลือด นิ่วชนิดที่ไม่ทึบรังสี หรือกลุ่มเนื้องอก

การตรวจทางรังสีที่ใช้สารทึบรังสี มีดังนี้

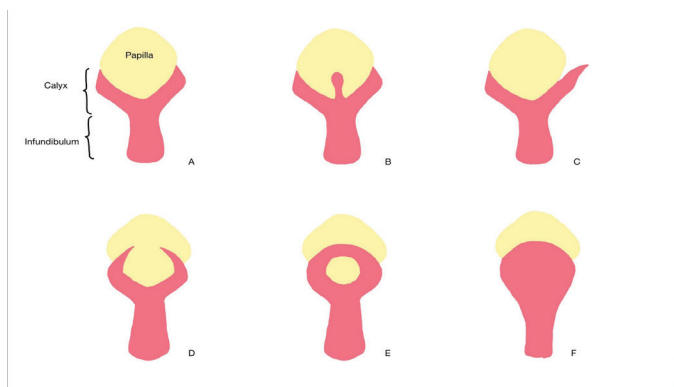
Intravenous pyelography (IVP)

เป็นการตรวจรังสีวิทยาที่แนะนำ เพราะรอยโรคสามารถถูกตรวจพบได้แม้มีขนาดเล็ก แต่มีข้อจำกัดของการตรวจคือ เงาของอวัยวะอื่นที่มาบดบังทำให้รอยโรคเห็นได้ไม่ชัดเจน ควรหลีกเลี่ยงการตรวจในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อม ข้อห้ามของการตรวจ ได้แก่ กลุ่มผู้ที่แพ้สารทึบ

รังสี มีโรคหืด และไทรอยด์เป็นพิษ

ลักษณะที่พบ ระยะแรกของโรคอาจพบเพียง papilla บวม หรือลักษณะอื่น ๆ ดังรูปที่ 5 ได้แก่

1. Ball-on-tee เกิดจากสารทึบรังสีที่อยู่ตรงกลางของ papilla ลักษณะคล้ายลูกบอลบนแท่น
2. Lobster claw เกิดจากสารทึบรังสีไหลไปตามแนวยาวของ fornix ลักษณะคล้ายง้ามของกุ้งล็อบสเตอร์
3. Fornix excavation
4. Signet ring เป็นลักษณะสารทึบรังสีที่ล้อมรอบส่วนปลายของ papilla ที่ยังคงเหลืออยู่
5. Clubbing เป็น calyx ปุ่มมากขึ้น



A. Normal B. central excavation with ball-on-tee appearance C. Forniceal excavation D. Lobster appearance E. Signet ring appearance F. Clubbed calyx

รูปที่ 5 ลักษณะทางรูปร่างที่พบได้จากการตรวจ Intravenous pyelography¹⁹

การพบสารทึบรังสีที่ยังคงค้างอยู่ที่ fornix ทั้งตำแหน่ง upper และ lower pole นำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้ แต่รอยโรคอาจไม่ชัดเจน หากการทำงานของไตลดลง ลักษณะสารทึบรังสีเป็นโพรงขนาดเล็ก (rice-grain-sized cavities) ใน papilla เป็นลักษณะที่จำเพาะต่อโรค (pathognomonic) พบได้ในระยะ medullary form และพบหินปูนเกาะที่ไตชั้นใน (medullary calcification) ซึ่งเป็นลักษณะไม่จำเพาะต่อโรค อาจเป็นลักษณะเดียวที่พบในระยะ in situ อีกทั้งยังพบได้ในโรคอื่น ๆ เช่น hyperparathyroidism, renal tubular acidosis, medullary sponge kidney และ hypercalcemia

การตรวจทางรังสีด้วยการฉีดสารทึบรังสีย้อนไปถึงกรวยไต

ข้อดีของการตรวจคือมีความไวค่อนข้างสูงแม้การทำงานของไตลดลงหรือการตรวจทางระบบปัสสาวะไม่ชัดเจน แต่มีข้อเสียคือจำเป็นต้องใส่สายเข้าในลำตัว (invasive procedure) เพื่อการฉีดสารทึบรังสี ไม่สามารถประเมินเนื้อไต (parenchyma) หรือการทำงานของไตได้ การตรวจควรระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเพราะเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ อาจต้องให้ยาฆ่าเชื้อก่อนทำหัตถการ

ลักษณะที่พบได้จากการตรวจ เช่น papilla บวมซึ่งพบได้ในระยะแรกของโรคและมักพบได้น้อยหากไม่มีหินปูนเกาะร่วมด้วย ลักษณะอื่นที่พบได้ เช่น clubbing ของ calyx หรือ filling defect ของท่อไต

การวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะอื่น ๆ ที่พบลักษณะคล้ายคลึงกับโรค เช่น

1. Pyelosinus extravasation เกิดจากสารทึบรังสีที่ถูกฉีดอย่างแรงและปริมาณมาก ทำให้มีลักษณะคล้ายสารทึบรังสีไหลไปตามแนวยาวของ fornix
2. Filling defect จากการฉีดฟองอากาศเข้าไปคล้ายการอุดตัน แต่จะพบรอยโรค (filling defect) ที่ค่อนข้างกลม ผิวเรียบ แตกต่างจาก papilla ที่หลุดลอกจะพบผิวที่ขรุขระ

อัลตราซาวด์ (Ultrasonography)

ข้อดีของการตรวจคือทำได้ง่าย รวดเร็ว ปลอดภัย สามารถวินิจฉัย hydronephrosis นิวที่มีขนาดใหญ่ แต่มีข้อจำกัดคือต้องอาศัยความชำนาญของผู้ตรวจ ความไวค่อนข้างต่ำโดยเฉพาะหากตรวจในระยะแรกของโรคหรือการอุดตันไม่รุนแรง

ลักษณะที่พบได้ เช่น echogenic material ใน collecting system ซึ่งไม่จำเพาะต่อโรค สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ ที่ทำให้ echogenicity เพิ่มขึ้น เช่น nephrocalcinosis, hyperechoic medulla hyperparathyroidism, และ medullary sponge kidney

ลักษณะ garland pattern²⁰ เป็นช่องว่างซิสต์ (cystic space) รูปร่างสามเหลี่ยมในชั้น medulla รอบ ๆ renal sinus และมีจุดสว่าง (bright echoes) จาก arcuate artery อยู่รอบ ๆ ช่องว่างของซิสต์

ลักษณะอื่นที่พบร่วมด้วย เช่น hydronephrosis หินปูนที่เกาะ papilla ที่หลุดลอก

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography; CT)

สามารถประเมินลักษณะทางกายภาพ นิวได้แม่นยำโดยเฉพาะหากอาการสงสัยภาวะอุดตันเฉียบพลัน การอักเสบหรือหนอง แต่ควรระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้สารทึบรังสีหรือการทำงานของไตที่ลดลง ลักษณะที่พบได้ช่วง corticomedullary หรือ parenchymal phase เห็น tip ของ medullary pyramid ไม่ชัดเจน^{6,7}

ระยะขาดเลือดช่วงแรกจะพบ cleft ตั้งแต่ caliceal fornix ถึง medullary pyramid ใน excretory phase เมื่อสารทึบรังสีถูกเติมใน cleft จะเห็นรอยโรคได้ชัดเจนมากขึ้น โดยจะเติมในโพรงตรงกลางหรือขอบของ papilla^{6,21}

ระยะหลุดลอกของ papilla (sloughing of papillae) พบเงาลักษณะเป็นวงแหวนจากสารทึบรังสีที่ถูกเติมในโพรงของ papilla และอาจพบ filling defect รูปสามเหลี่ยมภายใน calyx อาจพบ pelvocaliceal diverticula ที่มีลักษณะ fluid-filled collection ใน calyx เพียงอันเดียวหรือมากกว่า พบขอบเป็นหินปูนรูปร่างวงแหวนรอบ ๆ (ring-shaped peripheral calcifications) มักพบในกลุ่ม analgesic nephropathy^{6,7,22,23} อาจหลุดลอกกลายเป็นนิวก้อนเล็ก ๆ ได้ ระยะซ่อมแซม (healing phase) อาจพบไตมีขนาดเล็กลง ผิวไม่เรียบหรือเป็นคลื่น^{24, 25}

การวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ได้แก่ pyelonephritis, abscess หรือ hydronephrosis โดยมีลักษณะโพรงที่ไม่สม่ำเสมอลุกลามไปถึง arcuate artery และ calyx มีลักษณะปลายป้อม (blunt tip)^{21,23-24,26}

การส่งตรวจอื่น ๆ

การส่งตรวจในระบบทางเดินปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปัสสาวะเป็นเลือดแม้ว่าจะถูกวินิจฉัยว่าเป็น renal papillary necrosis แล้ว แต่อาจพบโรคอื่น เช่น เนื้องอกทางเดินปัสสาวะ ซึ่งมีอาการร่วมคล้ายกันได้ การส่งตรวจเซลล์วิทยาจากปัสสาวะ หากสงสัยภาวะเนื้องอกทางเดินปัสสาวะ หากอาการและการส่งตรวจเข้าได้กับโรค papillary necrosis ควรหาโรคร่วมและสาเหตุร่วมกันเสมอ เช่น pyelonephritis, obstructed urinary tract, hemoglobinopathies, tuberculosis, liver cirrhosis, analgesic abuse, renal transplant rejection, และ diabetes mellitus

การรักษา

แบ่งเป็นการรักษาด้วยยาและการผ่าตัด

การรักษาด้วยยาและการรักษาที่ไม่ใช้การผ่าตัด ได้แก่

1. ลดความเสี่ยงของการขาดเลือดด้วยการให้สารน้ำ การทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urinary alkalinization)
2. รักษาสาเหตุหลักและปัจจัยกระตุ้นการเกิดโรค เช่น โรคเบาหวานด้วยการควบคุมระดับน้ำตาล หยุดยาแก้ปวดหรือยาที่มีพิษต่อไต²⁸
3. ให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมการติดเชื้อหรือให้ก่อนการทำหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงขึ้น เช่น retrograde pyelography
4. การแก้ไขและป้องกันการเกิดภาวะการขาดออกซิเจน

การรักษาด้วยการผ่าตัด

ในภาวะฉุกเฉิน เช่น ภาวะอุดตันอย่างเฉียบพลัน ควรรักษาเร่งรีบ การอุดตันจากเนื้องอก papilla ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น ureteral catheter หรือ percutaneous nephrostomy ด้วยสาย double-J ureteral stent หรือ nephrostomy tube ในกลุ่มที่มี hydronephrosis ติดเชื้อรุนแรง

การรักษาเนื้องอก papilla ที่อุดตันออกด้วยการส่องกล้อง (endoscopic retrieval) ยังไม่เป็นที่แนะนำหากเนื้องอกมีไม่มากหรือหลุดออกมาจาก ureteral orifice แล้ว

การผ่าตัดไตออก (nephrectomy) หากมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น emphysematous pyelonephritis ที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ

การผ่าตัดอื่น ๆ อาจมีข้อบ่งชี้หากมีความสัมพันธ์ของความผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะที่ทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำ เช่น นิ่ว การไหลย้อนของทางเดินปัสสาวะ (vesicoureteral reflux) การอุดตันของรอยต่อของท่อไต (ureteropelvic junction obstruction) ท่อปัสสาวะตีบ (ureteral strictures)

ภาวะแทรกซ้อน

เนื้องอกของ papilla เป็นแหล่งของการเกิดการติดเชื้อและภาวะนิ่ว ก่อให้เกิดการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ การเกิดหนองรอบไตหรือการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ

พยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรครุนแรงขึ้นกับหลายปัจจัยเช่น สาเหตุของการขาดเลือด จำนวนปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ปัจจัยจากผู้ป่วย การเกิดโรคข้างเดียวหรือทั้ง 2 ข้างของไต โรคเบาหวาน ปัจจัยเสี่ยงที่มากขึ้นนำไปสู่พยากรณ์ของโรคที่เลวลง ยังไม่มีรายงานถึงอัตราการตายของโรคนี้ชัดเจน

สรุป

Renal papillary necrosis เป็นโรคที่พบน้อย เกิดจากภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงและมีปัจจัยอื่น ๆ ร่วม เช่น โรคเบาหวาน การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และยา เป็นต้น การสืบค้นวินิจฉัยได้อย่างรวดเร็ว นำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและทันเวลาที่เพื่อลดทุพพลภาพและอัตราเสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Mandel EE. Renal medullary necrosis. *Am J Med.* 1952; 13(3):322–7.
2. Older RA, Bassignani MJ. Teaching atlas of urologic imaging. New York: Thieme; 2009.
3. Edmondson HA, Martin HE, Evans N. Necrosis of renal papillae and acute pyelonephritis in diabetes mellitus. *Arch Intern Med Chic Ill* 1908. 1947; 79(2):148–75.
4. Chang SH, Mathew TH, McDonald SP. Analgesic nephropathy and renal replacement therapy in Australia: trends, comorbidities and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3):768–76.
5. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H. Gray's anatomy for students. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
6. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Davis R, Ruiz-Deya G, Watson RA, et al. Detection of medullary and papillary necrosis at an early stage by multiphasic helical computerized tomography. *J Urol.* 2003;170(1):94–8.
7. Erich KL, R.J. M, Thomas R, et al. Multiphasic helical CT diagnosis of early medullary and papillary necrosis. *J Endo.* 2004; 18:49–56.
8. Gregorio VH, Anthony SK, Mark AN. Nephrosis and papillary necrosis after pyelonephritis. *N Engl J Med* 1975; 293:1347–1349.
9. Nils L. Radiological changes of renal papillary necrosis. *Kidney Int* 1978; 13:93–106.
10. Madge GE, Lomvardias S, Richmond V. Chronic liver disease and renal papillary necrosis with *Aspergillus*. *Southern Medical Journal.* 1973; 66:486–88.
11. Juhasz J, Galambos J, Surjan Jr. Renal actinomycosis associated with bilateral necrotizing renal papillitis. *Int Urol Nephrol.* 1980;12(3):199–203.
12. Vordermark JS, Modarrelli RO, Buck AS. Torulopsis pyelonephritis associated with papillary necrosis: a case report. *J Urol.* 1980; 123(1):96–7
13. Tomaszewski JF Jr, Abramowsky CR. Candida-associated renal papillary necrosis. *Am J Clin Pathol.* 1981 ;75(2):190–4.
14. Sutariya HC. Renal papillary necrosis: role of radiology. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(1): TD10–2.
15. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2008;28(4):985–1003.
16. Pedrosa I, Chou MT, Ngo L, H. Baroni R, Genega EM, Galaburda L, et al. MR classification of renal masses with pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2008;18(2):365–75.
17. Craig WD, Wagner BJ, Travis MD. Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2008; 28(1):255–77; quiz 327–8.
18. Prasad SR, Narra VR, Shah R, Humphrey PA, Jagirdar J, Catena JR, et al. Segmental disorders of the nephron: histopathological and imaging perspective. *Br J Radiol.* 2007; 80(956):593–602.
19. Dyer, R.B., DiSantis, D.J. The golf ball-on-tee sign. *Abdom Imaging.* 2014; 39:1356–1357.
20. Vijayaraghavan SB, Kandasamy SV, Mysamy A, Prabhakar M. Sonographic features of necrotic renal papillae causing hydronephrosis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2003; 22(9):951–6; quiz 957–8.
21. Bittar EE, Misanik L. Renal necrotizing papillitis. *Am J Med.* 1963; 34(1):82–7.
22. Poynter JD, Hare WSC. Necrosis in situ : A form of renal papillary necrosis seen In analgesic nephropathy. *Radiology.* 1974; 111(1):69–76.
23. Weber M, Braun B, Köhler H. Ultrasonic findings in analgesic nephropathy. *Nephron.* 1985;39(3):216–22.
24. Saifuddin A, Bark M. Case report: computed tomography demonstration of renal papillary necrosis. *Clin Radiol.* 1991; 44(4):275–6.
25. Hare WS, Poynter JD. The radiology of renal papillary necrosis as seen in analgesic nephropathy. *Clin Radiol.* 1974; 25(4):423–43.
26. Hoffman JC, Schnur MJ, Koenigsberg M. Demonstration of renal papillary necrosis by sonography. *Radiology.* 1982; 145(3):785–7.
27. Cheung H, Chan PSF, Metreweli C. Case report: Echogenic necrotic renal papillae simulating calculi. *Clin Radiol.* 1992; 46(1):61–2.
28. Gower PE. A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy. *Q J Med.* 1976; 45(178):315–49.

Inter view



บทสัมภาษณ์

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
นายกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
สัมภาษณ์โดย : แพทย์หญิง คันสนีย์ ทศศิริ

ประวัติการศึกษาและแรงบันดาลใจในการเรียนแพทย์

ผมจบการศึกษาระดับมัธยมจากโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา เข้าเรียนต่อที่คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อจบแพทย์ได้ทำงานเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นเวลา 3 ปี และกลับมาเรียนสาขาอายุรศาสตร์ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี เมื่อสำเร็จการศึกษาได้ทำงานที่โรงพยาบาลรามาธิบดีในตำแหน่ง staff ร่วมกับเรียนต่อสาขาวิชาโรคไตที่โรงพยาบาลรามาธิบดีซึ่งเป็นรุ่นที่ 2 ของสาขานี้ แต่ได้ศึกษาและทำงานที่โรงพยาบาลรามาธิบดีเป็นเวลาเพียง 1 ปี แล้วได้ทุนไปศึกษาต่อที่ Yale University ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการทำ research fellow เป็นเวลา 1 ปี ต่อมาไปศึกษาต่อ Doctor of Philosophy (Ph.D.) ที่ University of Edinburgh ประเทศสกอตแลนด์ เป็นเวลาประมาณ 3 ปีครึ่ง แล้วกลับมาประเทศไทย และสอบอนุมัติบัตรเป็นอายุรแพทย์โรคไต และทำงานที่โรงพยาบาลรามาธิบดีจนถึงปัจจุบัน

สำหรับแรงบันดาลใจในการเรียนแพทย์ ผมมีความรู้สึกที่แพทย์เป็นอาชีพที่ดี มีความมั่นคง และที่สำคัญคือได้ทำบุญทุกวัน



ความสนใจพิเศษเกี่ยวกับโรคไตด้านใด

ผมมีความสนใจด้าน kidney transplantation และ hypertension เป็นพิเศษ โดยตั้งแต่ผมศึกษาอยู่ที่ University of Edinburgh เนื่องจาก Consultant ของผมเป็นผู้ดูแลผู้ป่วยด้านนี้โดยเฉพาะ ทำให้ผมได้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ตั้งแต่นั้น และเมื่อกลับมาทำงานที่โรงพยาบาลรามาธิบดี ผมมีความรู้สึกที่ทำงานที่นี่เป็นที่ถูกต้องสำหรับผม เนื่องจากขณะนั้นอาจารย์วสันต์ สุเมธกุล ซึ่งเป็นผู้ริเริ่มเรื่องการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาธิบดี และที่โรงพยาบาลรามาธิบดีมีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นจำนวนมาก ผมจึงได้มีโอกาสดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทำให้ผมยังมีความสนใจด้านนี้มากยิ่งขึ้น ถึงแม้ว่าในช่วงแรกของการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผมรู้สึกว่ายาก แต่เมื่อได้ดูแลผู้ป่วยไปเรื่อย ๆ และเราสามารถดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น ทำให้ยังรู้สึกดีเป็นอย่างมาก เนื่องจากผมคิดว่าการปลูกถ่ายไตเปรียบเสมือนการเปลี่ยนชีวิตให้กับผู้ป่วย ผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการฟอกไตทางหน้าท้องหรือทางฟอกเลือด ซึ่งในความคิดของผม ผมคิดว่าการฟอกไตเป็นการรักษาระหว่างการรอการปลูกถ่ายไต ส่วนเรื่อง hypertension ผมมีความสนใจตั้งแต่ศึกษาที่ Yale University โดยทำวิจัยเกี่ยวกับ sodium transport and hypertension และ renin gene (genetic) ขณะศึกษาอยู่ที่ University of Edinburgh แต่ในปัจจุบันผู้ป่วยในความดูแลส่วนใหญ่คือ ผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายไตเป็นหลัก

ในฐานะนายกสมาคมโรคไต อาจารย์มีความเห็นว่าเราควรพัฒนาส่วนใด

งานที่น่าจะได้รับการพัฒนาอย่างมากคือ งานด้านการป้องกัน (prevention) เพราะว่าถ้าไม่เป็นโรคไตเรื้อรังจะดีที่สุด โดยเมื่อเป็นโรคนี้แล้วการรักษาอย่างมากคือการชะลอการดำเนินโรคเท่านั้น ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยงานด้านการป้องกัน ผมได้มีโอกาสดูแลงานด้านนี้มาตั้งแต่ประมาณ 8 ปีก่อน ได้เข้าเป็นกรรมการบริหารสมาคมโรคไต โดยอาจารย์อนุตตร จิตตินันท์ ซึ่งดำรงตำแหน่งนายกสมาคมในขณะนั้น ได้มอบหมายให้ประธานอนุกรรมการ CKD โดยหลังจากทำหน้าที่ประมาณ 1-2 ปี ในงานวันไตโลกประจำปีนั้น มีการประชุมเพื่อเลือกหัวข้อรณรงค์เพื่อป้องกันโรคไตเรื้อรัง โดยมีผู้เสนอเรื่อง “ลดเค็ม ลดน้ำตาล ออกกำลังกาย ลดบุหรี่ และลดอาหารไขมัน” โดยผมคิดว่าหัวข้อนั้นมีการกระจายมากเกินไป จึงเน้นในเรื่องการลดเค็มเป็นหลัก โดยเรื่องการลดเค็มเราได้ทำการรณรงค์อย่างต่อเนื่องนานประมาณ 2 ปี หลังจากการรณรงค์ทางสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) ต้องการสร้างเครือข่ายในการลดการบริโภคเค็ม ทาง สสส. จึงได้เชิญผู้เกี่ยวข้องทั้งหมด เช่น สมาคมนักกำหนดอาหาร สมาคมโภชนาการแห่งประเทศไทย มหาวิทยาลัยมหิดล กระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิคุ้มครองผู้บริโภค สปสช. และสมาคมโรคไต (โดยผมเป็นตัวแทนสมาคม) โดยมีอาจารย์วิทย์ เกษมทรัพย์ เป็นผู้จัดการสัมมนาขึ้น เพื่อหาและจัดตั้งเครือข่ายในการลดการบริโภคเค็ม โดยมีสมาชิกเครือข่ายประมาณ 10 องค์กร และผมได้ดำรงตำแหน่งประธานเครือข่าย เนื่องจากสมาชิกเครือข่ายเห็นว่าผมมีประสบการณ์การทำงานนี้มาก่อน

โดยปัจจุบันเครือข่ายลดการบริโภคเค็มมีความเด่นชัดมากขึ้น ประชาชนรู้จักมากขึ้น โดยวันไตโลกจะมีการแถลงข่าว ซึ่งการลดเค็มจะเป็นวาระที่อยู่ในวันไตโลก และสัปดาห์ลดเค็มนานาชาติก็อยู่ในเดือนมีนาคมเช่นเดียวกับวันไตโลก ดังนั้นการจัดกิจกรรมจะเขียนว่า “สัปดาห์ลดบริโภคเค็ม วันไตโลก” ในการเป็นคณะกรรมการบริหารในสมาคมโรคไตตลอด 8 ปีที่ผ่านมา ผมอยู่ในอนุกรรมการ CKD มาโดยตลอด โดยเน้นการให้ความรู้แก่ประชาชน ทำให้ประชาชนมีความตื่นตัวมากขึ้น โดยงานส่วนนี้เป็นหนึ่งใน primary prevention โดยไม่ใช่เฉพาะการลดบริโภคเค็ม ป้องกันโรคไตอย่างเดียว ยังเป็นการป้องกันโรคความดันโลหิตสูง ป้องกันโรคหัวใจ ป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง นอกจากนั้นเรายังผลักดันทางนโยบาย ให้สมาชิกสุขภาพแห่งชาติและกระทรวงสาธารณสุข ออกยุทธศาสตร์ลดการบริโภคเกลือโซเดียมแห่งชาติ ส่วนในเรื่อง CKD ปัจจุบันมีอาจารย์วรพรรณ ชัยลิมนนตรี เป็นประธานกรรมการ โดยมีการให้ความรู้กับประชาชนทุกปีอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ทางสมาคมยังมีการให้ข้อมูลข่าวสารใหม่ ๆ เพื่อให้ความรู้กับประชาชนโดยการแถลงข่าว เช่นล่าสุดคือ เรื่องถังเช่า โดยมีประชาชนให้ความสนใจเป็นจำนวนมาก เนื่องจากสมาคมมีการแถลงข่าวบ่อยครั้ง ประกอบกับสื่อมีความเชื่อมั่นในสมาคมโรคไต ฉะนั้นทางสื่อต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นหนังสือพิมพ์ หรือโทรทัศน์ก็จะรู้จักเรามากขึ้น เมื่อมีข้อมูลที่เป็นที่สงสัยในสังคมเกี่ยวกับโรคไต ทางสื่อก็จะมาสอบถามทางสมาคมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องในการนำเสนอ



ส่วน CKD clinic เริ่มมีการจัดตั้งขึ้นโดยอาจารย์ทวี ศิริวงศ์ และอาจารย์เกรียง ตั้งสง่า ต่อมาสมัยของอาจารย์อนุตตร จิตตินันทน์ ได้มีการทำ CKD clinic มากขึ้น เนื่องจากขณะนั้นทาง สปสช. มีนโยบายเรื่อง PD first ดังนั้นทางสมาคมจึงแนะนำว่าโรงพยาบาลไหนที่มีการทำ PD first ต้องมีการจัดตั้ง CKD clinic โดยออกกฎเกณฑ์ว่าจะต้องมีการป้องกันและชะลอการดำเนินโรคของโรคไต (CKD clinic) ไม่ใช่การตั้งรับผู้ป่วยโรคไตโดยการล้างไตเพียงอย่างเดียว โดยทางสมาคมช่วยในการอบรมให้ความรู้กับโรงพยาบาลต่าง ๆ โดยในปีแรกสมาคมส่งผู้เชี่ยวชาญไปอบรมให้กับ 23 โรงพยาบาล ปีที่สอง 100 โรงพยาบาล และปีสุดท้าย 150 โรงพยาบาล ดังนั้นปัจจุบันจึงพบว่า CKD clinic เป็นจำนวนมาก

อย่างที่สองที่เราควรทำคือ การประชาสัมพันธ์และส่งเสริมเรื่องการปลูกถ่ายไต โดยประชาสัมพันธ์ทั้งในแง่ของผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคไตให้มากขึ้น ซึ่งปัจจุบันการปลูกถ่ายไตมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น

โดยความร่วมมือของสภาวิชาชีพ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ สมาคมโรคไตและกระทรวงสาธารณสุขมีการประชาสัมพันธ์กันอย่างต่อเนื่องที่ ขณะนี้ผมเชื่อว่า kidney donation เป็นสิ่งที่คนเริ่มรู้จักมากขึ้น

โดยสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะได้ทำหน้าที่ในการเป็นเครือข่ายประสานงาน และอบรมเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลต่าง ๆ เพื่อให้โรงพยาบาลต่าง ๆ สามารถติดต่อสภาวิชาชีพได้ โดยสภาวิชาชีพจะมีหน้าที่จัดสรรอวัยวะของผู้บริจาค (organ donation) โดยในสมัยของอาจารย์โสภณ เมฆธน ดำรงตำแหน่งเป็นปลัดกระทรวงสาธารณสุข ได้มีการออกคำสั่งว่าทุกโรงพยาบาลจะต้องเป็นโรงพยาบาลรับบริจาคอวัยวะ และ การรับบริจาคอวัยวะถือเป็น KPI

นอกจากนี้ผมในฐานะของประธานคณะอนุกรรมการปลูกถ่ายไตของโรงพยาบาลรามาธิบดี ได้ริเริ่มสร้างโรงพยาบาลเครือข่าย เพื่อขยายงานด้านการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นไปยังจังหวัดต่าง ๆ โดยปัจจุบันมีโรงพยาบาลเครือข่าย คือ โรงพยาบาลสระบุรี โรงพยาบาลราชบุรี และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสีห์

ผลงานประทับใจอื่น ๆ

โรงพยาบาลรามาธิบดี ถือเป็นศูนย์หรือสถาบันแรก ๆ ที่ทำการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะสลายไตหรือ rejection โดยได้ทำการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีภาวะ DSA positive ซึ่งต้องได้รับการ desensitization ก่อนการปลูกถ่ายไต แม้ว่าเราจะไม่ได้เลือกผู้ป่วยที่เสี่ยงมากอย่าง cross match positive เนื่องจากเราทราบมาว่าคนไข้ที่มี cross match positive โอกาสปลูกถ่ายไตแล้วได้ผลดีมีจำนวนน้อยมาก จึงไม่คุ้มที่จะทำการปลูกถ่าย เราจึงเลือกทำเฉพาะเคสที่ Luminex-based donor-specific antibody positive โดยผลลัพธ์ที่ได้คือการปลูกถ่ายไตสำเร็จทุกราย โดย graft survival และ patient survival อยู่ในเกณฑ์ที่ดีมาก



ชีวิตส่วนตัวครอบครัวและคติพจน์ดำเนินชีวิต

ภรรยาของผม อดีตเป็นนักบัญชี ปัจจุบันเป็นแม่บ้าน ผมมีบุตร 3 คน โดยคติพจน์ในการดำเนินชีวิตคือ เดินสายกลาง ทั้งชีวิตส่วนตัว ครอบครัว และสังคม โดยด้านชีวิตส่วนตัวและครอบครัว ผมมีหน้าที่ส่งเสียและเลี้ยงดูบุตรจนจบการศึกษาโดยถือว่าได้ทำหน้าที่บิดาเสร็จสิ้นแล้ว โดยลูกก็จะสามารถดำเนินชีวิตของตัวเองต่อไปได้ ในด้านสังคม ผมคิดว่าจะต้องแบ่งปันให้สังคม ต้องอุทิศตนเพื่อให้ความช่วยเหลือแก่สังคมตามฐานะที่เราสามารถทำได้ เช่น เป็นหมอมิหน้าที่ดูแลคนไข้ ไม่ว่าคนไข้จะมีฐานะยากจนหรือร่ำรวย หมอต้องรักษาให้เท่าเทียมกัน สิ่งใดที่สามารถช่วยเหลือได้ ผมยินดีช่วยเหลือ ซึ่งถือเป็นการทำบุญอย่างหนึ่ง ตัวอย่าง

เช่น คนไข้โทรมาหา บางท่านอาจคิดว่าเป็นการรบกวนเวลาส่วนตัว แต่หากคิดว่ากำลังทำบุญอยู่ จะไม่คิดว่าเป็นสิ่งลำบากสำหรับเรา เช่น คนไข้โทรมาปรึกษาว่ามีหมออีกท่านหนึ่งส่งจ่ายมา อาจารย์อนุญาตให้เขาทานได้หรือไม่ หากเราสละเวลาเพียง 1 นาที ตอบคำถามของคนไข้ เท่านั้น ก็ทำให้คนไข้สบายใจได้อย่างมาก แม้ว่าสิ่งเหล่านี้อาจจะรบกวนเราอยู่บ้าง แต่เราอาจต้องมองข้ามสิ่งเล็กๆ น้อยๆ ไปบ้าง และแน่นอนว่าสังคมควรจะต้องมีระเบียบวินัย มีใช้โทรมาเวลาติดดิน แต่หากเป็นเรื่องเดือดร้อนจริงๆ ก็ต้องยอมเสียสละบ้าง ผมถือคติที่ว่าวันหนึ่งควรทำอย่างน้อยหนึ่งอย่างเพื่อประโยชน์ของส่วนรวมของคนไข้ และเชื่อว่าสิ่งดีๆ จะกลับมาหาเราเอง

นอกจากนี้ ผมยังมีความคิดว่าการศึกษาก็เป็นสิ่งสำคัญและน่าลงทุน เช่น การเรียนมหาวิทยาลัย ถึงแม้ว่าค่าเรียนจะมีราคาสูง แต่บางที่ก็มีความจำเป็นที่ต้องจ่าย เช่น ลูกของผมเรียนมหาวิทยาลัยที่สหรัฐอเมริกา ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูงแต่ถือว่าคุ้มค่า การศึกษาของนักศึกษาแพทย์ และการศึกษาของ resident ก็เช่นเดียวกัน

การสอนโรงพยาบาลลูกข่ายให้สามารถผ่าตัดปลูกถ่ายไตได้ ถือว่าเป็นสิ่งจำเป็นและคุ้มค่ามาก เพราะถ้าเราสอนเขาให้ไปรักษาคนไข้ต่อไป เขาก็สามารถสอนต่อได้อีก 10 คน และไปรักษาคนไข้ต่อได้อีก 100 คน เขาไปเปลี่ยนไตอีก 20 คน ซึ่งผมถือว่าคุ้ม โดยผมยอมเหนื่อยช่วง 3 เดือนแรกที่ต้องเคี่ยวเข็ญ ลงไปดู protocol ไปสอนเขาให้ยาและปรับยาตามภูมิสอนการผ่าตัด แต่เมื่อวันที่เขาสามารถทำได้ด้วยตนเอง เขาก็จะสามารถช่วยคนในจังหวัดเขาต่อได้ นี่ถือเป็นการลงทุนที่คุ้มค่า

ข้อคิดถึงแพทย์รุ่นน้องด้านไต อายุรแพทย์โรคไต

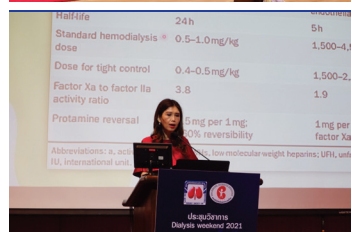
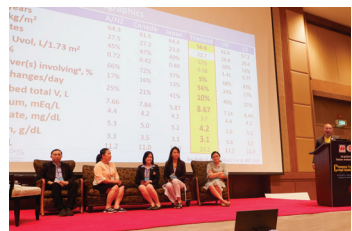
อยากฝากถึงรุ่นน้องว่า เราต้องมีความรับผิดชอบในการดูแลคนไข้อย่างต่อเนื่อง อย่างน้อยต้องทำตามกฎกติกา คือ ต้องไปเยี่ยมที่ศูนย์ไตเทียม ทุก 2 สัปดาห์ เราก็ต้องรักษากฎอันนี้ หากเราไม่ทำ เราไม่ไปดูแพทย์จากสาขาอื่นก็จะมองเราว่าไม่ทำหน้าที่อย่างเหมาะสม ซึ่งจะทำให้ภาพลักษณ์ของแพทย์ผู้นั้นและของวงการแพทย์โรคไตเสียด้วย อยากฝากให้รุ่นน้องต้องรับผิดชอบต่อสังคมและคนไข้

หากพิจารณาตามหลักพอเพียงของแพทย์โรคไต เราดูแลคนไข้ตามความสามารถ เช่น คนไข้ 20-30 คน ที่เราสามารถไปเยี่ยมที่ศูนย์ฟอกไตได้ก็เพียงพอแล้ว ดีกว่ามีคนไข้ 60 คนแล้วไม่ไปเยี่ยม และเราควรคืนในแง่สังคมบ้าง เช่น การสอนหมอด้วยกันบ้าง เรื่อง CKD prevention สอนเด็กเพื่อให้รับประทานอาหารที่ถูกต้องเหมาะสม ดีกว่าการไปวัดเพราะเป็นการทำบุญที่ชัดเจนกว่า





งานประชุมวิชาการ Dialysis weekend 2564





การจัดงานกิจกรรม “สัปดาห์วันไตโลก”
และ “สัปดาห์การบริโภคเค็ม” ประจำปี 2564

ไตวายไม่ตายไว แค่อำนาจและปรับตัว

ถ่ายทอดสดวันที่ 11 มีนาคม 2564
เวลา 10.00 น.เป็นต้นไป



คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) บทความทบทวน (review article) บทความพิเศษ (special article) รายงานจาก clinicopathological conference รายงานผู้ป่วย (case report) หรือ practical point ในทางคลินิก จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทความงานเขียนทางวิชาการในลักษณะต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคไตทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์ต้องไม่เคยตีพิมพ์ในหนังสือหรือวารสารฉบับอื่นมาก่อน ถ้าเป็นงานวิจัยต้องผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม รายงานผู้ป่วยต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย รูปภาพหรือตารางประกอบหากคัดลอกตัดแปลงของผู้อื่นมาต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

วิธีการเตรียมบทความ

1. ต้นฉบับ (manuscript) ต้องพิมพ์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมประมวลคำในระบบปฏิบัติการ windows 7 หรือสูงกว่า ได้แก่ โปรแกรม Microsoft Word ใน MS Office 2013 ขึ้นไป ใช้อักษร TH SarabunPSK ขนาด 16 บทความรวมเอกสารอ้างอิงความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษ A4 และเอกสารอ้างอิงไม่เกิน 30 เรื่อง
2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ เรียงลำดับ ดังนี้
 - 2.1 ชื่อเรื่อง
 - 2.2 ชื่อผู้นิพนธ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้นิพนธ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงาน ที่ผู้นิพนธ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่ท้ายชื่อของผู้ร่วมนิพนธ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้นิพนธ์หลัก
 - 2.3 ชื่อผู้นิพนธ์ ที่ต้องการสำเนาต้นฉบับ พร้อมทั้งที่อยู่ และ e-mail address
 - 2.4 บทคัดย่อ ต้นฉบับที่เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ บทความทบทวน และรายงานผู้ป่วย ต้องมีบทคัดย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งกำหนด keywords ที่ครอบคลุมเนื้อหาหลักของบทความนั้น จำนวน 3 คำ
 - 2.5 เนื้อเรื่อง ในกรณีของนิพนธ์ต้นฉบับ ควรมีขั้นตอนในการนำเสนอเรื่องตามลำดับคือ บทนำ วัสดุและวิธีการ ผลลัพธ์ บทวิจารณ์ และสรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่น ๆ ผู้นิพนธ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม
 - 2.6 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่องพร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff
 - 2.7 กิตติกรรมประกาศ หากผู้นิพนธ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับ ก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ
 - 2.8 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องมีอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับการอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้นิพนธ์จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus

เนื้อหาและข้อมูลในบทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ถือเป็นข้อคิดเห็นและความรับผิดชอบของผู้เขียนบทความโดยตรง ซึ่งกองบรรณาธิการวารสาร ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยหรือร่วมรับผิดชอบใด ๆ บทความ ข้อมูล เนื้อหา รูปภาพ ฯลฯ ที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ถือเป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย หากบุคคลหรือหน่วยงานใดต้องการนำทั้งหมดหรือส่วนหนึ่งส่วนใดไปเผยแพร่ต่อหรือเพื่อกระทำการใด ๆ จะต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยก่อนเท่านั้น

ผู้นิพนธ์สามารถดูรายละเอียดและส่งต้นฉบับได้ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/about/submissions> หรือติดต่อสอบถามทาง e-mail: journalnephrothai@gmail.com



กำหนดการ **Dialysis Weekend 2021**

Changing Trends in High Quality Dialysis

วันที่ **2 - 4** เมษายน พ.ศ. 2564

ณ ห้อง **Crystal Hall A-B** ชั้น 3 โรงแรม The Athenee

วันศุกร์ที่ 2 เมษายน 2564

เวลา	Crystal Hall A	Crystal Hall B
13:00 - 14:30 น.	Hot issues in HD Phosphorus Control in Hemodialysis: What's the Optimal Strategy? - ศ.พญ.สินี ตีฆะบุรณจ Removal of Large Middle Molecular Uremic Toxins: Room for Innovation - ผศ.นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์ CRBSI: From Prevention to Treatment - นพ.อิทธิกร สภาบุษชาติ Moderator: ผศ.นพ.วันจักร พงษ์สิทธิศักดิ์	Hot issues in PD Electrolytes and Acid-Base Disorders in PD Patients: An Unsolved Problem - รศ.นพ.สมชาย ยงศิริ New ISPD Guideline 2020 - พญ.ศรินยา บุญเกิด Clinical Pearls in the Management of PD-related Peritonitis - ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์ Moderator: ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์
14:30 - 15:00 น.	Break	Break
15:00 - 15:40 น.	Nutritional Management in Dialysis ร.ท.นพ.ปรมัตถ์ อิมมาโฮ	Core Curriculum in APD and 2020 Update นพ.สุชาย ศรีพิทยวรรณ
15:40 - 16:20 น.	Trouble Shooting in Intradialytic Hypotension รศ.นพ.ทวี ชาญชัยจุฑา	Trouble Shooting in Fluid Management ผศ.นพ.พงศ์ศักดิ์ ตำนเตชา

วันเสาร์ที่ 3 เมษายน 2564

เวลา	Crystal Hall A	Crystal Hall B
08:00 - 08:10 น.	พิธีเปิดการประชุม	
08:10 - 08:50 น.	รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ การปรากฏการณ์เกียรติยศ ศ.เกียรติคุณ นพ.สง่า นิลวรางกูร	
08:50 - 10:20 น.	"PD First Policy: Secrets of Success" - รศ.นพ.ทวี ศิริวงศ์ Dialysis Practice Focusing on High Quality Optimal Time to Initiate Dialysis - พญ.ภรณ์กนก วาริแสงทิพย์ Dietary and Lifestyle Intervention in Incremental Dialysis - ศ.นพ.ขจร ศิริธรรมาภกุล Longevity Outcome of RRT - นพ.สุเชษฐ วงษ์นิม Moderator: รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	
10:20 - 10:50 น.	Break	Break
10:50 - 11:30 น.	TRT Report - พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำพาพงษ์ - น.ท.นพ.อนันต์ เชื้อสุวรรณ	
11:30 - 12:10 น.	รายงานประจำปีคณะกรรมการการตรวจรับรองมาตรฐานการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ตร.) ผศ.พญ.ไกรวิพร เกียรติสุนทร	
12:10 - 13:10 น.	Educational Symposium บริษัท แจนเซน-ชิลแลค 15-Minute Talk: All you need to know about Epoetin in Renal Anemia - รศ.นพ.ขจรศักดิ์ นาคคุณ - นพ.คณิน ธรรมวราวุฒิปต์ - พ.ท.รศ.นพ.บัญชา สติระพจน์ Moderator: รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	Educational Symposium บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส Make a Different in The Life of Your Dialysis Patients with Renal Specific ONS - พ.อ.นพ.อุบลวัฒน์ สุขสินธุ์ - รศ.พญ.ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม Moderator: นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

อัตราค่าลงทะเบียน

อัตราค่าลงทะเบียน เป็นแพ็คเกจค่าลงทะเบียนซึ่ง overall แล้ว ทั้งการเข้าร่วมประชุมแบบ On-site+ virtual conference & การดูบันทึกวีดิโอย้อนหลัง (rerun 3 เดือน) ท่านสามารถดูได้ตั้งแต่วันที่ 19 เมษายน 2564 - 19 กรกฎาคม 2564 หากท่านเป็นผู้ลงทะเบียนเฉพาะ virtual conference & การดูบันทึกวีดิโอย้อนหลัง (rerun 3 เดือน) ท่านจะได้รับ user & password เข้าระบบ 3 - 5 วัน ก่อนวันประชุม อัตราค่าลงทะเบียนแบบ On-site+ virtual conference (รับ 300 ท่าน)

- สมาชิกสมาคมโรคไต + สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 4,000 บาท
- ไม่ใช่สมาชิกสมาคมโรคไต + ไม่ใช่สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 4,500 บาท
- ลงทะเบียนหลังวันศุกร์ที่ 25 มีนาคม 2564 ราคา 5,000 บาท

อัตราค่าลงทะเบียนแบบ virtual conference

- สมาชิกสมาคมโรคไต + สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 2,500 บาท
- ไม่ใช่สมาชิกสมาคมโรคไต + ไม่ใช่สมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต ราคา 3,000 บาท

ติดต่อลงทะเบียนได้ที่

คุณนันทิกา ดาทอง / คุณสุภาพร ฤทธิโรจน

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี
ชั้น 4 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ แขวง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6091, 0-2718-1898 Fax 0-2718-1900

<https://www.facebook.com/kidneythai>

www.nephrothai.org Email: kidney@loxinfo.co.th

เวลา	Crystal Hall A	Crystal Hall B
13:20 - 14:00 น.	แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564 (Public review) - น.อ.นพ.พงศ์ธร คชเสนี - รศ.พญ.ปวีณา สุสันติพงษ์	PQ Quiz - นพ.โสฬส จาตุรพิศานกุล - นพ.ธานี เข็มมศรีตระกูล
14:00 - 14:40 น.	Water Treatment for Hemodialysis: What You Must Know to Keep Patients Safe พล.อ.ท.นพ.กมลกร ภักโชตานนท์	How to Initiate Automated PD in Children? นพ.โกธกรย์ ล้อมจันทร์สุข
14:40 - 15:10 น.	Break	Break
15:10 - 16:10 น.	2564 คุณต้องรู้อะไรเกี่ยวกับ ดรด - พญ.สุทธิตยา เลขยานนท์ - นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข Moderator: พล.อ.ท.นพ.กมลกร ภักโชตานนท์	Symposium: How to Deliver Effective PD Counselling? From A to Z - พว.สุชาติดา บุญแก้ว - นพ.พิเชฐ หล่อวินิจน์ - พญ.ปิยะธิดา จังสมาน - พว.สุทธิตา หิรัญประเสริฐ - พว.ผาสก สุตวิวัฒน์ Moderator: ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์
16:10 - 17:00 น.	HIV in Hemodialysis: Current Trends and Recommendation - ศ.พญ.ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล - นพ.อดิสร ปทุมมาภิรักษ์	
17:00 - 18:00 น.	Educational Symposium บริษัท โรช ไทยแลนด์ Challenges and New Opportunities in Management of Anemia in CKD น.อ.นพ.พงศ์ธร คชเสนี Moderator: รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	

วันอาทิตย์ที่ 4 เมษายน พ.ศ. 2564

เวลา	Crystal Hall A	Crystal Hall B
08:30 - 09:10 น.	Dialysis in the Pandemic Era: Outsmarting a Pandemic นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข	Green Nephrology: Where are We Now? พญ.ปิยะธิดา จังสมาน
09:10 - 09:50 น.	New Anticoagulant in HD: Benefit of Citrate รศ.พญ.อนันดา ตระการวณิช	What Have We Learned from 6-year PDOPPS - นพ.วรพจน์ เติรียมตะการผล - พญ.ชัยธนา บุญอุไร
09:50 - 10:20 น.	Break	Break
10:20 - 11:50 น.	"คุณได้สิทธิ์นั้นแล้วนะ" สิทธิการรักษาโรคไตเรื้อรังและการบำบัดทดแทนไต - รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวสศิริ - พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์ - พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำพาพงษ์ - พล.อ.ท.นพ.กมลกร ภักโชตานนท์ Moderator: ศ.นพ.นพ.เกรียงศักดิ์ วรวิเศษทิพย์	Research Highlights in Dialysis 2021 PD vs HD: A Comparison of Clinical Outcome and Economic Evaluation - น.ท.นพ.อนันต์ เชื้อสุวรรณ - รศ.ดร.พญ.อดิสรณ์ อิงค์สาธิต Efficacy of Empirical VCZ vs. Amp B in PD Patients with Fungal Peritonitis - พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า Research Highlights in PD - นพ.มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์ Research Highlights in Critical Care Nephrology - รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ Moderator: น.อ.นพ.พงศ์ธร คชเสนี



On Demand Workshop (เริ่มเข้าชมได้ตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน จนถึง 19 กรกฎาคม 2564)

- KPI in HD Unit: How to Utilize Data from TRT**
 - นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
 - น.ท.นพ.อนันต์ เชื้อสุวรรณ
- Vascular Access Monitoring and Surveillance**
 - นพ.ก้อง สิลามะลี
 - พญ.ธิดา พัววิไล
 - พว.สุภากรันท์ กิตติศรีพรพันธุ์
 - พว.สุจิตรา วรณสิงห์
- Dietary Recall and Nutritional Assessment**
 - ผศ.ดร.ชนินดา ปิยะติการ
 - พ.ด.หญิง กรกต วิริเยียร
 - คุณเอกทัต แซ่เตีย
 - คุณเอื้อชัยกุล กาลสัมฤทธิ์
- CRRT: Practice Based Learning**
 - นพ.สฤติ พิธีพรรัตน์
 - นพ.พิรภัทร ธนาพงศธร
 - พว.ชินชญา ยัมแสงหยัด
 - พว.ชนธิดา แพทย์พิทักษ์
- Hint and Trick in Success PD Catheter Insertion**
 - นพ.วรพจน์ เติรียมตะการผล
 - นพ.กมล โมธิกรสิกุล
 - นพ.สังกะ ตติยานุพันธ์
 - พญ.ลัดดาพร วงษ์ลือชัย
 - น.อ.หญิง พญ.ดวงกมล วงษ์สวรรค์
- Quality of Life in ESKD**
 - รศ.ดร.อารีวรรณ เขียวชาญวัฒนา
 - พว.สุชาติดา บุญแก้ว
 - พว.ดร.ณิ จันทโรลิต
 - ภก.สง่า นานี
- Online Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues**
 - ศ.นพ.ขจร ศิริธรรมาภกุล
 - พว.ยุวดี ชีระศิลป์
 - พว.ศรีจันทร์ มีแสงนิล
 - คุณเบญจวรรณ กล้านาค





Journal of the **Nephrology**

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย