

Cognitive Impairment in Patients with Chronic Kidney Disease: A Literature Review

Piyawat Srikongmark, Surachet Vongsanim

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract

Cognitive impairment is increasingly recognized in patients with chronic kidney disease (CKD), including those on kidney replacement therapy. Cognitive impairment is associated with a higher risk of hospitalization, dialysis withdrawal, and death. Understanding and early detection of this condition should attenuate these complications. CKD patients have more risk factors for developing cognitive impairment including traditional risk factors, CKD-related risk factors, and dialysis-related risk factors. These will affect through vascular dysfunction, impaired cerebral adaptation, chronic inflammation, and uremic toxins accumulation. Currently, effective therapy for cognitive impairment in CKD patients is somewhat limited. Therefore, understanding the mechanisms and avoiding the risk factors are the principal management to decrease the upcoming cognitive impairment.

Keywords: dementia; renal failure; ESKD; kidney failure; memory loss; cognition

Corresponding author: Piyawat Srikongmark

Email: piyawat.sri1991@gmail.com

Received: 17 December 2024; Revised: 19 January 2025; Accepted: 27 January 2025



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง: การศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม

ปิยะวัฒน์ ศรีคงมาก และ สุรเชษฐ์ วงษ์นิม

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ภาวะปริชานบกพร่อง (cognitive impairment) เป็นปัญหาสำคัญที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ภาวะนี้เพิ่มความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาล การหยุดการบำบัดทดแทนไต และอัตราการเสียชีวิต การเข้าใจและการตรวจพบความผิดปกติโดยเร็วจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปริชานบกพร่องสูงขึ้น ได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากโรคไตเรื้อรัง และที่เกิดจากการบำบัดทดแทนไตโดยตรง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อระดับปริชานผ่านกลไกทางด้านหลอดเลือด การสูญเสียการปรับตัวของสมอง การอักเสบ และของเสียยูรีเมียคั่งในสมองทำให้เกิดความผิดปกติตามมา ปัจจุบันไม่มีวิธีการรักษาที่สามารถรักษาภาวะปริชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้สำเร็จ ดังนั้น การเข้าใจถึงกลไกและป้องกันปัจจัยในการเกิดโรค จึงเป็นวิธีการหลักที่จะช่วยลดการเกิดภาวะปริชานบกพร่องได้ในอนาคต

คำสำคัญ: สมองเสื่อม; ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย; ความจำเสื่อม; ฟอกเลือด

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขและพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในปัจจุบัน นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนและผล กระทบหลายด้าน โดยเฉพาะเมื่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่มีค่าใช้จ่ายสูง เป็นภาระต่อผู้ป่วย ครอบครัว และเศรษฐกิจของประเทศ¹ ข้อมูลจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2565 พบว่า มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3 และ 4 จำนวนหลายล้านคน และระยะ 5 ที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่า 170,000 ราย โดยสาเหตุที่พบบ่อย คือ โรคเบาหวาน และภาวะความดันโลหิตสูง²

ปริชานหรือการรับรู้ (cognition) เป็นหนึ่งในหน้าที่หลักของสมอง โดยจะเกี่ยวกับการเรียนรู้ ความจำ และการตอบสนอง พบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีปัญหาเกี่ยวกับความจำ มีความยากลำบากในการเข้าใจ รวมไปถึงการสื่อสาร ส่งผลเสียต่อกิจวัตรประจำวันและทางด้านจิตใจ จนอาจพัฒนาความรุนแรงไปเป็นโรคจิตเวชได้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

พบภาวะสมองเสื่อมได้มากกว่าประชากรทั่วไปที่ระดับอายุเดียวกันถึง 3 เท่า (รูปที่ 1) ซึ่งนำไปสู่อัตราการนอนโรงพยาบาล การหยุดการรักษาบำบัดทดแทนไต และอัตราตายที่เพิ่มมากขึ้น³

ภาวะปริชานบกพร่องมีระดับความรุนแรงตั้งแต่ภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) ไปจนถึงภาวะสมองเสื่อม (dementia) โดยภาวะปริชานบกพร่องเล็กน้อย หมายถึง ผู้ป่วยมีปัญหาทางด้านปริชาน (cognition) ร่วมกับการตรวจการทำงานของปริชาน (cognitive function) บกพร่องแต่ไม่ทำให้สูญเสียหน้าที่การทำงานหรือการเข้าสังคมอย่างชัดเจน เหมือนในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม ส่วนภาวะสมองเสื่อม (dementia) คือ ภาวะที่สมรรถภาพการทำงานของสมองถดถอยบกพร่องในด้านปริชาน ได้แก่ ความจำ การตัดสินใจ การวางแผน การรับรู้ด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial function) การใช้ภาษา สมาธิ หรือความใส่ใจ ความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัว โดยมีผลกระทบต่อความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน การทำงาน และการเข้าสังคม แต่ต้องไม่มีอาการสับสน (delirium) โรคซึมเศร้า โรคทางจิตเวชเรื้อรัง (mental disorder) หรือวิตก

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปิยะวัฒน์ ศรีคงมาก

อีเมล: piyawat.sri1991@gmail.com

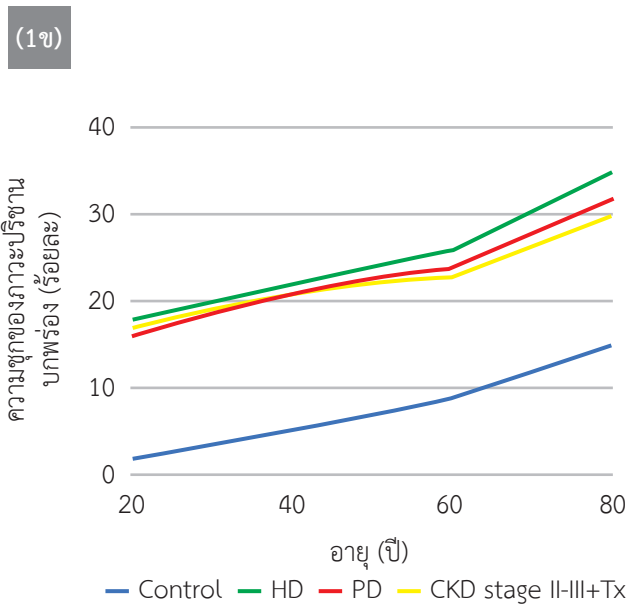
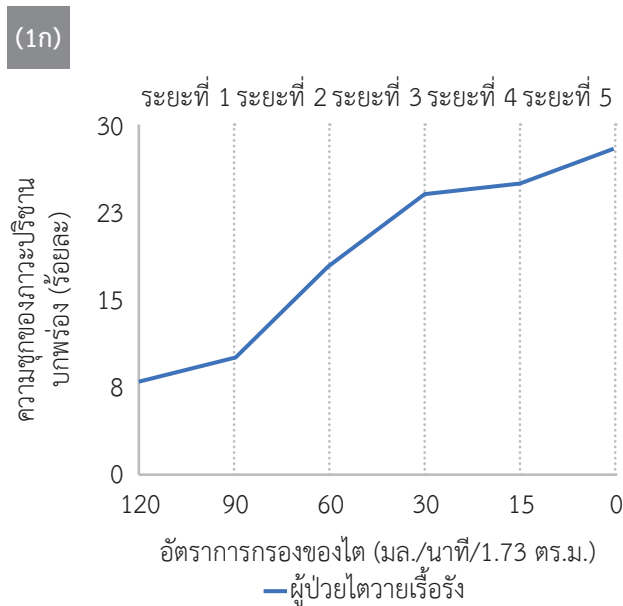
รับบทความ: 17 ธันวาคม 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 19 มกราคม 2568; **รับตีพิมพ์:** 27 มกราคม 2568



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

กังวลรุนแรงขณะวินิจฉัย⁴

จากการศึกษาติดตามประชากรประมาณ 6 ปี พบภาวะปรีชานบกพร่องตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะแรก ๆ โดยมีมักจะสูญเสียทักษะด้านการบริหารจัดการ (executive function) อย่างไรก็ตาม ระยะของโรคไตเรื้อรังและความรุนแรงของภาวะปรีชานบกพร่องยังไม่มีความสัมพันธ์เป็นที่ชัดเจน หลังจากมีการควบคุมปัจจัยทางด้านอายุแล้ว พบว่า การตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ และระยะเวลาที่ผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรัง สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะปรีชานบกพร่อง⁵



รูปที่ 1 ความชุกของภาวะปรีชานบกพร่อง⁵

(1ก) จำแนกตามอัตราการกรองของไต และ (1ข) จำแนกตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและได้รับการบำบัดทดแทนไต

ดัดแปลงมาจาก Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. Nat Rev Nephrol. 2020;16(8):452-69.

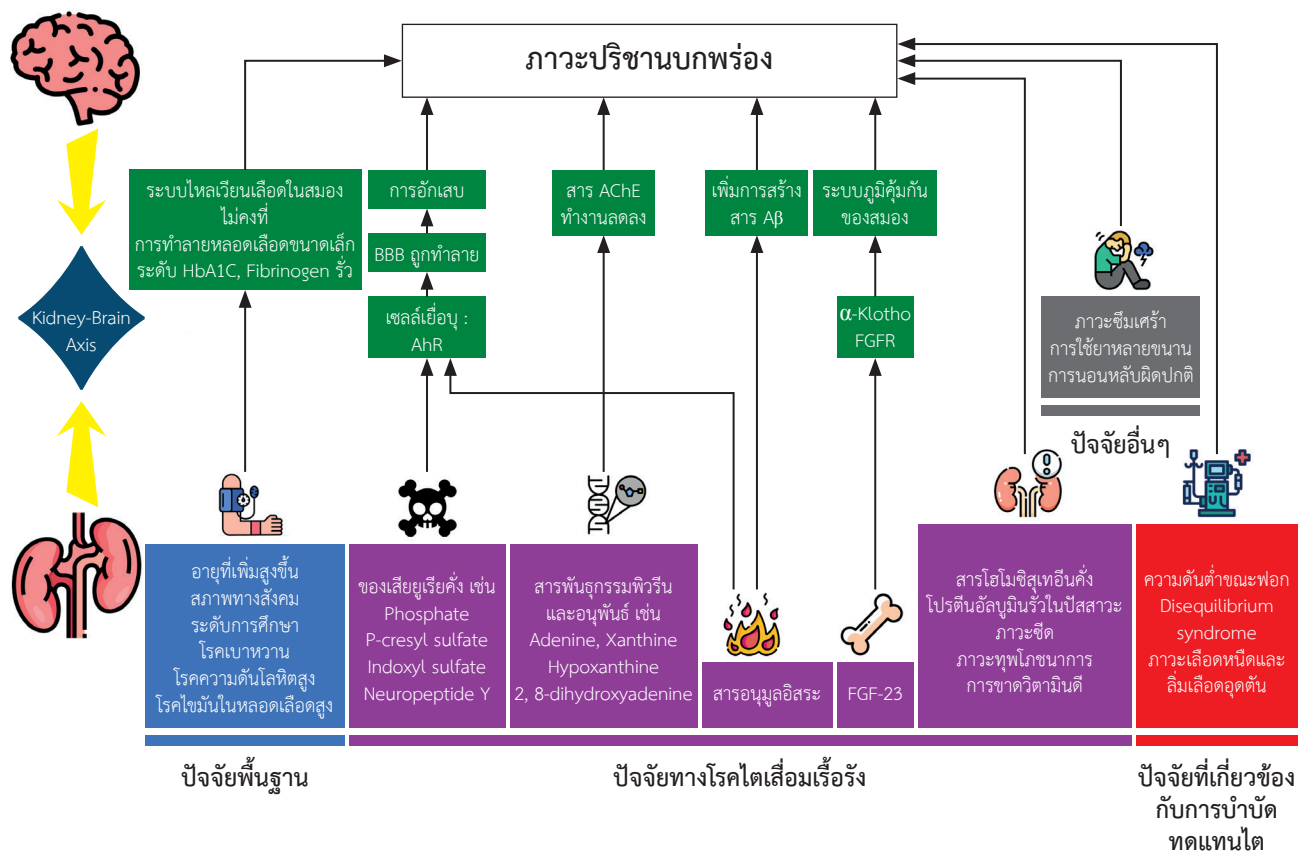
HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CKD, chronic kidney disease; TX, kidney transplant recipients

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะปรีชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. ปัจจัยเสี่ยงทั่วไป (traditional risk factors) ได้แก่ อายุ เพศหญิง โรคทางพันธุกรรม ระดับการศึกษา โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸⁻¹⁰
2. ปัจจัยเสี่ยงจากโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ปริมาณโปรตีนแอลบูมินในปัสสาวะ¹⁰ ระดับค่าการทำงานของไตและการคั่งของของเสียในร่างกาย ภาวะอักเสบในร่างกาย ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะซีด
3. ปัจจัยเสี่ยงจากการบำบัดทดแทนไต เช่น ประเภทและระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ความแปรปรวนของความดันโลหิตขณะฟอกเลือด และการได้รับยาภูมิคุ้มกันหลังปลูกถ่ายไต

กลไกการเกิดภาวะปรีชานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะปรีชานบกพร่องเกิดจากหลายกลไก (รูปที่ 2) แต่การศึกษานั้นอาจจำเป็นต้องอาศัยระยะเวลานาน ปัจจัยบางอย่างอาจจะส่งผลต่อระดับปรีชานในระยะสั้น ได้แก่ สารอนุมูลอิสระ ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์และสมดุลกรดเบส ยา และของเสียยูรีเมีย ส่วนปัจจัยบางอย่าง เช่น การสะสมของสารอะไมลอยด์ การอักเสบเรื้อรัง หลอดเลือดที่ผิดปกติ ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะโลหิตจาง อาจจะใช้ระยะเวลาเดือนถึงปีจึงจะส่งผลต่อระดับปรีชาน⁵ โดยกลไกที่สามารถเป็นไปได้ ดังนี้



รูปที่ 2 ปัจจัยและกลไกการเกิดภาวะปริชนบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹

ดัดแปลงมาจาก Xie Z, Tong S, Chu X, Feng T, Geng M. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. *Kidney Dis (Basel)*. 2022;8(4):275-85.

HbA1C, Hemoglobin A1C; BBB, Blood-Brain Barrier; AChE, Acetylcholinesterase; Aβ, Amyloid beta peptide; FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor

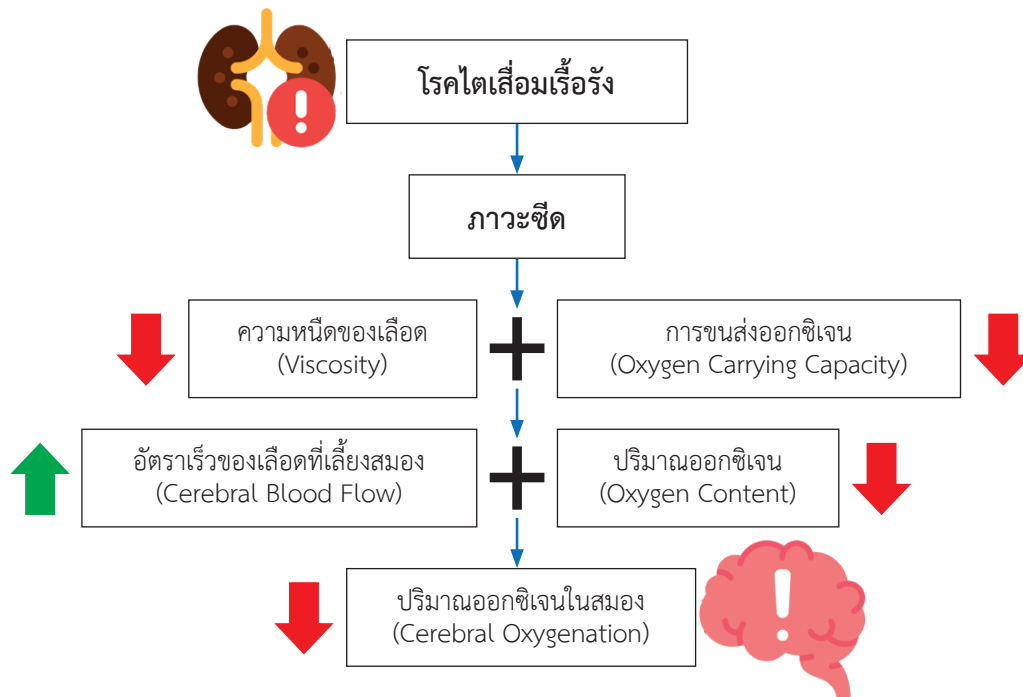
ความผิดปกติของหลอดเลือด (vascular dysfunction)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสามารถพบสารของเซลล์เยื่อหลอดเลือด เช่น soluble VCAM1, thrombomodulin และ ICAM1,3 มากขึ้น¹¹ ซึ่งบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติของหลอดเลือด ส่งผลให้ของเสียยูเรียผ่านเข้าสู่สมองได้มากขึ้น นอกจากนั้น ยังพบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดชั้นกลาง (medial arterial stiffness) โดยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงสูงขึ้น ทั้งเกิดจากโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อน อาทิ การมีคราบหินปูนสะสมในหลอดเลือด (vascular calcification) ซึ่งภาวะเหล่านี้เป็นกลไกนำไปสู่การเกิดภาวะปริชนบกพร่องมากขึ้น

การสูญเสียการควบคุมอัตราไหลเวียนเลือดในสมอง (impaired cerebral blood flow autoregulation)

จากภาพการตรวจสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบมีจุดเข้ม

กระจายทั่วสมองแสดงถึงการขาดเลือดขนาดเล็กเป็นหย่อมภายในเนื้อสมอง สาเหตุเป็นจากเซลล์บุหลอดเลือดหรือเซลล์สมองทำงานผิดปกติ ทำให้การแลกเปลี่ยนสารภายในหลอดเลือดและเซลล์สมองผิดปกติ ส่งผลให้อัตราไหลเวียนเลือดเพื่อนำออกซิเจนไปเลี้ยงสมองลดต่ำลง¹² แม้ภาวะโลหิตจางจะทำให้เลือดหนืดลดลง และอัตราไหลเวียนเลือดไปสมองมากขึ้น แต่ด้วยความจุกอซิเจนในเม็ดเลือดแดงที่ต่ำลง จึงทำให้ปริมาณรวมออกซิเจนในสมองลดลงตามไปด้วย ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงของภาวะปริชนบกพร่องดังรูปที่ 3 การศึกษาการให้ฮอร์โมนกระตุ้นเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งมีภาวะโลหิตจางพบว่าช่วยเพิ่มระดับปริชนได้¹³ แต่การได้รับฮอร์โมนกระตุ้นเม็ดเลือดแดงในปริมาณมากเกินไปจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกซึ่งส่งผลเสียทางอ้อมต่อปริชนเช่นกัน¹⁴



รูปที่ 3 ปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณออกซิเจนในสมองในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁵

ดัดแปลงมาจาก Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 319(5):F782-91

ระบบกลิมฟาติก (glymphatic system)

ระบบกลิมฟาติกเป็นระบบที่สร้างขึ้นโดยเซลล์เกลีย (glial cell) ซึ่งเป็นเซลล์ที่ติดกับเซลล์สมองทำหน้าที่เป็นเซลล์ที่เลี้ยงให้เซลล์สมองทำงานดีขึ้น โดยระบบกลิมฟาติกนี้ทำหน้าที่กำจัดสารพิษที่เกิดขึ้นภายในสมอง เช่น เบต้าอะไมลอยด์ (beta amyloid) เทาโปรตีน (TAO protein) และจะทำงานในช่วงหลับลึก การทำงานของระบบกลิมฟาติกลดลงร่วมกับการนอนหลับที่ผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นำไปสู่การสะสมของของเสียในเซลล์สมอง จนทำให้เกิดภาวะปรีซานบกร่องและโรคสมองเสื่อม¹⁶

ภาวะของเสียยูรีเมียคั่ง (uremic toxins) และการอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation)

ปัจจุบันข้อมูลของของเสียยูรีเมียมีมากกว่า 75 ชนิด แต่มีบางชนิดที่ส่งผลต่อระบบประสาท เช่น FGF-23, hippuric acid, IL-6, TNF, indoxyl sulfate, P-cresyl sulfate, leptin, neuropeptide Y, methylglyoxol และ asymmetric dimethyl arginine เป็นต้น โดยมีผลต่อระบบประสาทแตกต่างกันอาจจะทำให้เซลล์สมองทำงานผิดปกติ เกิดการอักเสบในเซลล์สมอง ทำลายเซลล์สมอง ดังนั้น ยกตัวอย่างสารบางชนิดที่พบบ่อย เช่น ฮอริโมนพาราไทรอยด์ แม้ยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าส่งผลต่อระบบประสาท¹⁷ แต่ผลทางอ้อมคือทำให้ alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้น ซึ่งนอกจากจะพบที่ตับ กระดูก และไตแล้ว ยังส่งผลให้ระดับแคลเซียมในเซลล์สมองเพิ่มมากขึ้นและเซลล์ตายในที่สุด¹⁸

อนุพันธ์ของสารพันธุกรรมพิวรีน (purine nucleotides) กรดยูริก รวมถึงสารเมแทโบไลต์ (metabolites) เช่น adenine, hypoxanthine, xanthine ที่เพิ่มขึ้นจากการทำงานของไตที่ลดลงสามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ acetylcholinesterase (AChE) รวมถึงสารโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) ที่พบมากขึ้นส่งผลทำให้สารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและทำให้ภาวะปรีซานบกร่อง¹⁹

การเพิ่มขึ้นของสาร FGF-23 เพิ่มความเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม²⁰ ส่งผลทำให้สาร α Klotho ลดต่ำลง ซึ่งสารชนิดนี้ทำหน้าที่ปกป้องเซลล์สมอง ช่วยคงความแข็งแรงของผนังกั้นระหว่างระบบประสาทและหลอดเลือด²¹ และช่วยในการตอบสนองของสารซีโรโทนิน (serotonin) ต่อตัวรับได้ดีขึ้น²² จากการศึกษาพบว่าการลดลงของ α Klotho ส่งผลในกระบวนการของเซลล์สมองในส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) และซีเรเบลลัม (cerebellum) มีผลต่อความจำ การควบคุมพฤติกรรม และการเคลื่อนไหว^{23,24}

การอักเสบเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะปรีซานบกร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁵ จากการตรวจพบค่าการอักเสบ เช่น interleukin-1 (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) เพิ่มขึ้นแปรผกผันกับค่าการทำงานของไต²⁶ ซึ่งมีการศึกษาพบว่าค่า CRP และ fibrinogen ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับปรีซานที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{27,28}

ภาวะพร่องวิตามินดีนำไปสู่การเกิดผลเสียหลายอย่าง เช่น

กล้ามเนื้ออ่อนแรง กระดูกพรุน เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคสมองและหลอดเลือด เพิ่มสารอนุมูลอิสระ เกิดการอักเสบเรื้อรัง ยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และส่งผลต่อระบบประสาท²⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้เซลล์เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอีกด้วย³⁰

ปัจจัยจากการรักษาบำบัดแทนทางไต (kidney replacement therapy-related factors)

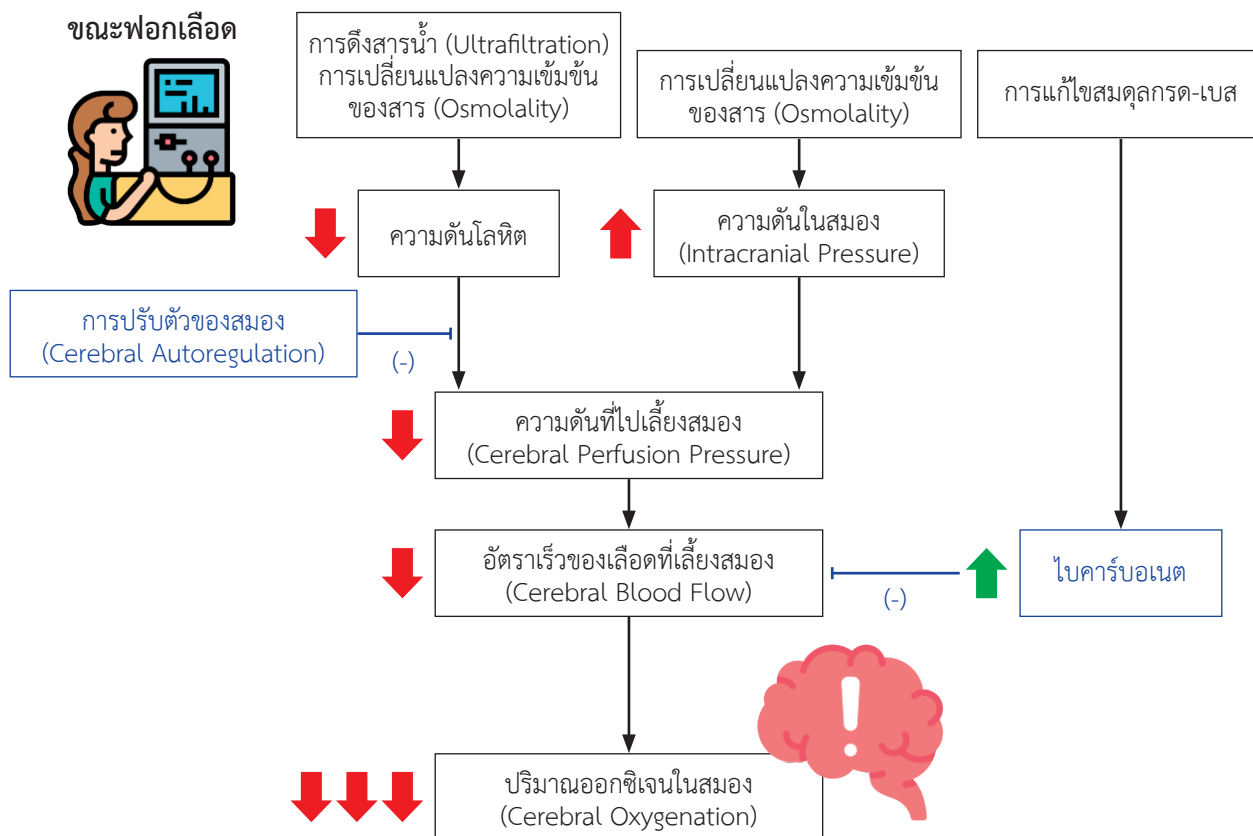
การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การที่เลือดจากผู้ป่วยเข้าเครื่องฟอกในปริมาณมากและรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของสมองแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง^{31,32} แม้ขณะฟอกเลือดจะมีสัญญาณชีพคงที่ก็ตาม เนื่องจากสมองบวมจากการที่น้ำเข้าเซลล์สมองและการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารยูเรีย³³ จากการวัดอัตราไหลเวียนของหลอดเลือดสมองพบว่าลดลงร้อยละ 10 ในระหว่างการฟอก³⁴ ส่วนในระยะยาวจะพบว่าทุก ๆ ความดันโลหิตที่ลดลง 10 มิลลิเมตรปรอทในระหว่าง

การฟอก จะเพิ่มอัตราการขาดเลือดร้อยละ 3 และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่เกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกสัมพันธ์กับปริมาณที่ลดลงเมื่อติดตามไป 12 เดือน³⁵ นอกจากนี้การได้ยาละลายลิ่มเลือดในขณะฟอกอาจทำให้เกิดจุดเลือดออกขนาดเล็กในสมอง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในขนาดใหญ่ได้³⁶

นอกจากนั้น ขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ปริมาณออกซิเจนในสมองจะลดลงอย่างมากจากกลไกการดึงสารน้ำและการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสาร ส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำชั่วคราวและเกิดความดันภายในสมองสูง ทำให้ความดันที่ไปเลี้ยงสมองลดน้อยลง ส่งผลเสียต่อสมองมากยิ่งขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 4

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแม้จะขจัดสารที่ละลายในน้ำและช่วยลดภาวะของเสียยูเรียในสมอง แต่ก็ไม่สามารถขจัดของเสียยูเรียขนาดกลาง และของเสียที่จับกับโปรตีนได้ ยกตัวอย่างเช่น Neuropeptide Y ส่งผลให้เกิดความเสื่อมของเซลล์สมองตามมา³⁷



รูปที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อปริมาณออกซิเจนในสมองในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁵

ดัดแปลงมาจาก Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 319(5):F782-91

การล้างไตทางช่องท้อง

การล้างไตทางช่องท้องช่วยคงภาวะปริมาตรและลดความเสี่ยงของโรคสมองเสื่อมได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม³⁸ เพราะหลักการล้างไตทางช่องท้องจะค่อย ๆ แลกเปลี่ยนของเสียออกจากร่างกาย ไม่มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือดระหว่างการฟอกขจัดของเสียยูรีเมียขนาดใหญ่ชนิดที่จับกับโปรตีนทางปัสสาวะได้ดีกว่า แต่ยังไม่มีการสุ่มจากหลักฐานเชิงประจักษ์จากงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

การปลูกถ่ายไต

เป็นวิธีเดียวที่มีข้อมูลว่าอาจจะช่วยเพิ่มปริมาตรภายใน 6-12 เดือน และจะคงอยู่ไปตลอด จากการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) เปรียบเทียบภาวะปริมาตรในผู้ป่วยก่อนและหลังปลูกถ่ายไต หรือเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า ปริมาตรทั่ว ๆ ไป ความเร็วและการเคลื่อนไหว การให้เหตุผลเชิงปริภูมิ (spatial reasoning) และความจำ (memory) จะดีขึ้น แต่ในส่วนของความสามารถด้านการบริหารจัดการ การสื่อสาร และความเข้าใจทางภาษา (verbal ability) จะยังคงเดิม แต่ทักษะทั้งหมดเหล่านี้จะยังคงต่ำกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป นอกจากนั้นแล้วยากดภูมิคุ้มกันอาจจะมีส่วนทำให้เกิดภาวะปริมาตรบกพร่องได้³⁹

การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมและภาวะปริมาตรบกพร่อง

ภาวะปริมาตรบกพร่องเป็นภาวะที่อยู่ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความทรงจำและภาวะสมองเสื่อม โดยอาการแสดงนั้นส่วนใหญ่เป็นอาการของภาวะความจำที่ผิดปกติ (amnesia) หรือเป็นความ

สามารถทางด้านอื่นของสมองที่ผิดปกติก็ได้ เช่น ความผิดปกติของการใช้ภาษา (aphasia) ความผิดปกติในการบริหารจัดการ การสูญเสียทักษะในการทำกิจกรรม (apraxia) เป็นต้น โดยอาการดังกล่าวข้างต้นนี้ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำกิจวัตรพื้นฐานและสภาพจิต ซึ่งยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะปริมาตรบกพร่องเล็กน้อยหรือตาม DSM-V (Diagnostic and statistical manual mental disorders, fifth edition) เรียกว่า mild neurocognitive disorder คือ มีหลักฐานที่บ่งบอกว่ามีภาวะการทำงานของสมองบกพร่องลงจากเดิมในด้านต่าง ๆ ตั้งแต่ 1 ด้านขึ้นไป ได้แก่ ความใส่ใจเชิงซ้อน (complex attention) ความสามารถในการบริหารจัดการ การเรียนรู้และความจำ การใช้ภาษา การรับรู้ด้านมิติสัมพันธ์ และความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังคมรอบตัว แต่ยังสามารถประกอบกิจวัตรประจำวันที่ต้องใช้อุปกรณ์ได้ปกติ แต่ถ้าวินิจฉัยภาวะปริมาตรบกพร่องและไม่ใช้โรคทางจิตเวชหรือภาวะสับสน จึงให้การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม⁴

แนวทางการประเมินภาวะปริมาตรบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เนื่องจากภาวะปริมาตรบกพร่องส่งผลกระทบต่อตัวผู้ป่วยและเป็นภาระของผู้ดูแล การตรวจคัดกรอง ปริมาตรจึงเป็นประโยชน์ที่จะนำมาใช้ เพื่อให้ผู้ป่วยมีการปฏิบัติตัวเพื่อชะลอการเสื่อมของไต สามารถระบุสาเหตุของภาวะปริมาตรบกพร่องที่สามารถแก้ไขได้ เข้าใจการปรับเปลี่ยนการใช้ยา และสามารถให้ความรู้แก่ผู้ดูแลได้อย่างเหมาะสม⁴⁰ โดยแสดงแนวทางการประเมินภาวะปริมาตรดังรูปที่ 5



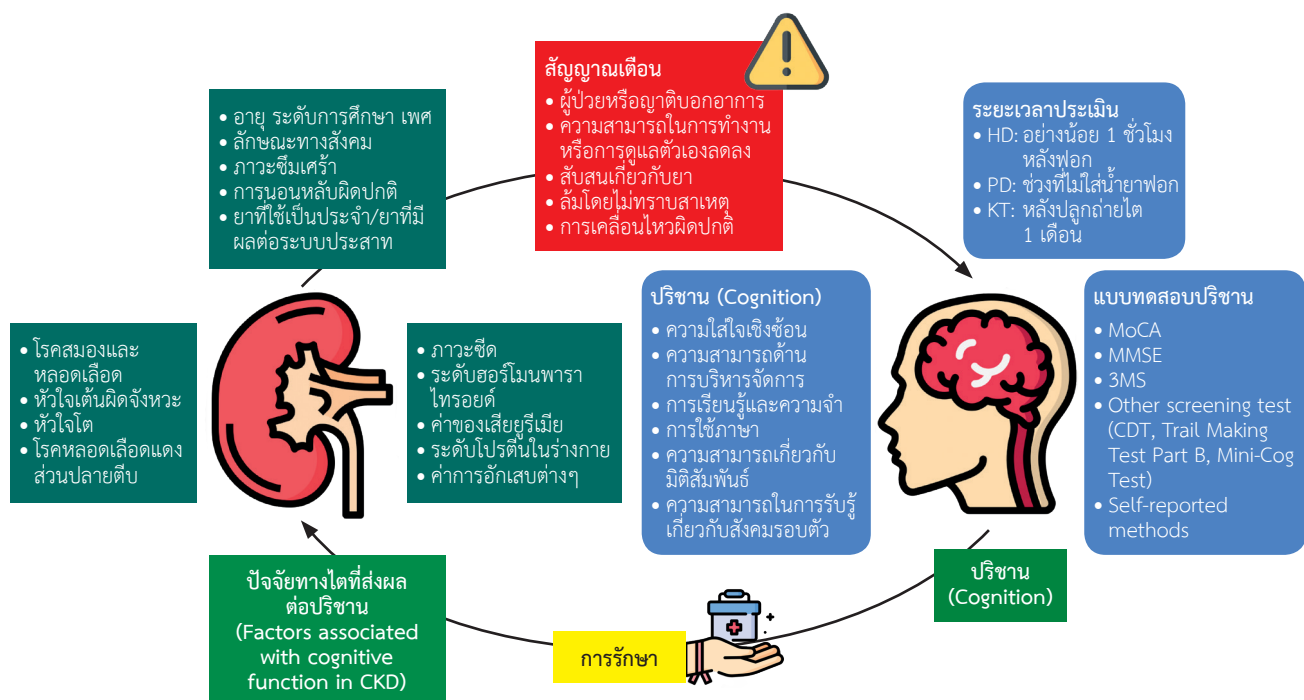
รูปที่ 5 แนวทางการประเมินภาวะปริมาตรบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แบบประเมินปริชน

จากงานวิจัยรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า (cohort studies) เปรียบเทียบการใช้ MMSE, Modified Mini-Mental State Exam (3MSE), MoCA, Trail Making Test (TMT) Part B, Mini-Cog Test ในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ข้อสรุปว่า MoCA test เป็นเครื่องมือที่มีค่าความแม่นยำและความไวและความจำเพาะสูงสุดที่ใช้วินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม (คะแนนน้อยกว่า 25 วินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม)⁴¹ นอกจากนั้นยังมีแบบทดสอบอื่นที่นิยมใช้ เช่น Mini-Mental State Exam แต่มีข้อจำกัดในการประเมินทักษะการบริหารจัดการ ส่วน KDQOL-cognitive

function subscale เป็นเพียงแบบสอบถามจึงมีข้อจำกัดด้านความไวในการวินิจฉัย⁴⁰

ช่วงเวลาในการประเมินปริชนเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อการวินิจฉัย เนื่องจากการประเมินในช่วงก่อนหรือขณะพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยอาจมีสัญญาณชีพไม่คงที่ ค่าเกลือแร่และค่าของเสียยังไม่เข้าสู่สมดุล ต่างจากผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีสัญญาณชีพคงที่กว่า และสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในช่วงเดือนแรกอาจจะยังไม่เหมาะสม เนื่องจากการเพิ่งได้รับการผ่าตัดและการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในปริมาณสูง ร่วมกับการทำงานของไตยังไม่กลับสู่ปกติ⁴⁰ จึงมีข้อสรุปดัง รูปที่ 6



รูปที่ 6 การประเมินภาวะปริชนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁴⁰

ดัดแปลงมาจาก Pépin M, Ferreira AC, Arici M, Bachman M, Barbieri M, Bumblyte IA et al; A CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. Nephrol Dial Transplant. 2021;37(Suppl 2):ii23-32

แนวทางการรักษาภาวะปริชนบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การดูแลรักษาควรมุ่งเน้นเพื่อลดความรุนแรงของภาวะปริชนบกพร่อง เริ่มตั้งแต่การป้องกันปัจจัยเสี่ยงทางโรคสมองและหลอดเลือด หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีฤทธิ์กดประสาท ยานอนหลับและการได้รับยาหลายชนิด ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อเพิ่มคุณภาพการนอน เสริมสร้างกิจกรรมเพื่อฝึกสมอง รักษาภาวะซึมเศร้า ส่งเสริมการบำบัดจิตใจ และการออกกำลังกาย⁶ นอกจากนั้นการรักษาอื่นที่มีข้อมูลในปัจจุบันดังตารางที่ 1

การรักษาเฉพาะ

การพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁵⁰

ในระยะแรกที่สมองขาดเลือด มีบางเซลล์ยังไม่ตายและสามารถกลับมาปกติได้ โดยส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลา 12-14 วัน ดังนั้นในกรณีที่สมองบวมเยอะ แนะนำให้ใช้เครื่องพอกเลือดชนิดต่อเนื่อง (continuous kidney replacement therapy; CKRT)

การสั่งการรักษา: ในช่วงแรกให้พอกเลือด 2 ชั่วโมง ความเร็วการไหลของเลือด (blood flow rate) ไม่เกิน 200 มิลลิลิตรต่อนาที ปรับระดับโซเดียมให้สูงกว่าในเลือดน้อยกว่า 10 mEq/L ใช้

น้ำยาฟอกเลือดที่มีไบคาร์บอเนต 30 mEq/L ปรับแคลเซียมอยู่ หลักเลี่ยงการดั่งสารน้ำในปริมาณมาก
ในระดับสูง ใช้อุณหภูมิ 35 องศาเซลเซียสหรือเท่ากับอุณหภูมิกาย⁵⁰

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แนวทางการรักษา	กลไกการป้องกัน	ผลต่อปรีซาน
ควบคุมความดันโลหิต (Systolic BP < 120 mmHg) ⁴²	ลดการเกิดโรคทางหลอดเลือดและสมอง	ไม่สามารถลดภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย CKD ได้
ใช้ยา ACE inhibitor the Angiotensin receptor blocker ⁴³	ลดระดับโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	ช่วยชะลอการเสื่อมของปรีซานในผู้ป่วย CKD
โภชนาการบำบัด ⁵ - วิตามินบี และ โฟเลต (Folate) - แอลคาร์นิทีน (L-Carnitine) - วิตามินดี - วิตามินอี - โอเมก้า 3 หรืออาหารเมดิเตอร์เรเนียน - ธาตุเหล็ก	- เพื่อลดระดับสารโฮโมซิสเทอีน - เร่งการเผาผลาญไขมันลดระดับไขมันในเลือด - รักษาภาวะวิตามินดีพร่อง - สารต้านอนุมูลอิสระ - ลดระดับไขมันในเลือดลดความดันโลหิต - เพิ่มปริมาณธาตุเหล็กในร่างกาย	- ไม่ลดภาวะปรีซานบกพร่องใน CKD - ลดภาวะปรีซานบกพร่องในสัตว์ ไม่มีข้อมูลในคน - ยังไม่มีข้อมูลป้องกันภาวะปรีซานบกพร่องใน CKD - ชะลอการเสื่อมของปรีซานในคนทั่วไปและผู้ป่วยอัลไซเมอร์แต่ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD - ปกป้องภาวะปรีซานได้เล็กน้อย ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD - ยังไม่มีข้อมูลป้องกันภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย CKD
ยาที่ใช้รักษาโรคไตเสื่อมเรื้อรัง - อีริโธรพอยเติน (Erythropoietin)¹³ - Hypoxic Inducible Factors (HIF) Stabilizers - ยาลดระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ (Calcimimetics)⁴⁴	- เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดง - เพิ่มระดับเม็ดเลือดแดง - ลดระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์	- ช่วยลดภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย CKD - ยังไม่มีข้อมูล - มีเพียงรายงานเดียวที่ช่วยลดภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย CKD ได้
ยาที่ลดการอักเสบในสมอง - Canakinumab⁴⁵ - Colchicine⁴⁶	- Anti-IL-1β antibody ลดการอักเสบในหลอดเลือด - ลดการอักเสบของผนังหลอดเลือดในสมอง	- สามารถลดขนาดหลอดเลือดออกในสมองและภาวะสมองบวมได้ในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีข้อมูลในคน - ช่วยปกป้องสมองและลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในคนทั่วไป ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD
ยาที่ใช้ในการรักษาโรคสมองเสื่อม ⁴⁷ เช่น Memantine, Acetylcholinesterase inhibitors (Donepezil)	ปรับสมดุลของสารเคมีในสมอง	เป็นยาที่ FDA อนุมัติใช้รักษาโรคสมองเสื่อมในคนทั่วไป แต่ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วย CKD
ยากดภูมิคุ้มกันชนิด mTOR inhibitor (Everolimus) ⁴⁸	ใช้เพื่อยับยั้งการทำงานของเซลล์บางชนิดเพื่อป้องกันการเกิดการปฏิเสธไตใหม่ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	มีข้อมูลช่วยเพิ่มการจัดของเสียยูรีเมียผ่านทางระบบกลีมาติก จึงช่วยเพิ่มปรีซานในหนูทดลอง แต่ยังไม่มีข้อมูลในคน
การใช้วิธีการรักษาเพื่อควบคุมสัญญาณชีพให้คงที่ขณะฟอกเลือด - การฟอกเลือดมากกว่า 6 ครั้งต่อสัปดาห์ (Intensive HD)⁴⁹ - การปรับลดอุณหภูมิขณะฟอกเลือด (Cooler dialysate)⁵⁰	- เพื่อเพิ่มการจัดของเสีย - เพื่อช่วยลดการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด	- ไม่ลดภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย HD - มีข้อมูลช่วยลดรอยโรคในสมองเนื้อสีขาว (White Matter Lesions) แต่ยังไม่ลดภาวะปรีซานบกพร่องในผู้ป่วย HD

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับ มีข้อมูลสำหรับการฟอกเลือดในช่วงเวลากลางคืน (nocturnal hemodialysis) มีประโยชน์เล็กน้อย แต่ไม่เพิ่มระยะเวลาในการนอนหลับ

การล้างไตทางช่องท้อง⁵⁰

หลีกเลี่ยงการใส่น้ำยามากกว่า 2 ลิตร และหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาที่มีสารละลายกลูโคสสูงมากกว่าร้อยละ 3.86 เพื่อหลีกเลี่ยงการเพิ่มขึ้นของความดันในช่องท้อง ควรใช้วิธี tidal peritoneal dialysis (TPD) เพื่อลดความดันในช่องท้อง

สรุป

ภาวะปรีชานบกพร่องในผู้ป่วยไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นปัญหาที่สำคัญและพบมากขึ้น ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย ผู้ดูแล ค่าใช้จ่ายในการรักษารวมถึงระบบสาธารณสุข เพิ่มอัตรานอนโรงพยาบาล การหยุดรักษาบำบัดทดแทนไตและอัตราตาย การเข้าใจถึงปัจจัยและกลไกการดำเนินโรคจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลตระหนักถึงปัญหาและให้การรักษได้รวดเร็ว การศึกษาในอนาคตควรมุ่งเน้นถึงการลดปัจจัยการเกิดโรคเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะปรีชานบกพร่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Xie Z, Tong S, Chu X, Feng T, Geng M. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. *Kidney Dis* (Basel). 2022;8(4):275-85.
2. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พ.ศ.2565 [Internet]. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2024/10/New-Annual-report-2021-2022.pdf>
3. Lin YT, Wu PH, Liang SS, Mubanga M, Yang YH, Hsu YL et al. Protein-bound uremic toxins are associated with cognitive function among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):20388
4. สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. การวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อม, ในแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. กรุงเทพฯ: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2564. หน้า 29-30.
5. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(8):452-69.
6. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):782-90.
7. Brodski, J., Rossell, S. L., Castle, D. J. & Tan, E. J. A systematic review of cognitive impairments associated with kidney failure in adults before natural age-related changes *J Int*

- Neuropsychol Soc*. 2019;25:101-14.
8. O'Lone, E. et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:925-35.
9. Harhay, M. N. et al. Cognitive impairment in non- dialysis-dependent CKD and the transition to dialysis: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:499-508.
10. Chu, N. M. et al. Frailty and changes in cognitive function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:336-45.
11. Gennip ACEV, Broers NJH, Meulen KJT, Canaud B, Christiaans MHL, Cornelis T et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation in the transition to renal replacement therapy. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222547
12. Tamura MK, Pajewski NM, Bryan RN, Weiner DE, Diamond M, Van Buren P et al; SPRINT Study Research Group. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. *Neurology*. 2016;86(13):1208-16.
13. Singh NP, Sahni V, Wadhwa A, Garg S, Bajaj SK, Kohli R et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2006;10(3):267-73.
14. Pérez-García R, Varas J, Cives A, Martín-Malo A, Aljama P et al. Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):690-9.
15. Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;319(5):F782-91
16. Kelly DM, Rothwell PM. Disentangling the Relationship Between Chronic Kidney Disease and Cognitive Disorders. *Front Neurol*. 2022;13:830064.
17. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127574.
18. Díaz-Hernández M, Gómez-Ramos A, Rubio A, Gómez-Villafuertes R, Naranjo JR, Miras-Portugal MT et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the neurotoxicity effect of extracellular tau. *J Biol Chem*. 2010;285(42):32539-48

19. Mazumder MK, Phukan BC, Bhattacharjee A, Borah A. Disturbed purine nucleotide metabolism in chronic kidney disease is a risk factor for cognitive impairment. *Med Hypotheses*. 2018;111:36-9.
20. McGrath ER, Himali JJ, Levy D, Conner SC, Pase MP, Abraham CR et al. Circulating fibroblast growth factor 23 levels and incident dementia: The Framingham heart study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213321.
21. Zhu L, Stein LR, Kim D, Ho K, Yu GQ, Zhan L et al. Klotho controls the brain-immune system interface in the choroid plexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115 (48):E11388-96
22. Paroni G, Panza F, De Cosmo S, Greco A, Seripa D, Mazzocchi G. Klotho at the Edge of Alzheimer's Disease and Senile Depression. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1908-20.
23. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A et al. Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. *FASEB J*. 2003;17(1):50-2.
24. Laszczyk AM, Nettles D, Pollock TA, Fox S, Garcia ML, Wang J et al. FGF-23 Deficiency Impairs Hippocampal-Dependent Cognitive Function. *eNeuro*. 2019;6(2):ENEURO.0469-18.
25. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(7): 1549-57.
26. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107(1):87-92
27. Szerlip HM, Edwards ML, Williams BJ, Johnson LA, Vintimilla RM, O'Bryant SE. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2023-8.
28. Kurella Tamura M, Tam K, Vittinghoff E, Raj D, Sozio SM, Rosas SE et al ; CRIC Study Investigators. Inflammatory Markers and Risk for Cognitive Decline in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2):192-200
29. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2016;8(5):291
30. Zhang QY, Jiang CM, Sun C, Tang TF, Jin B, Cao DW et al. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015;28(4):471-6.
31. Ghoshal S, Parikh A. Dialysis-Associated Neurovascular Injury (DANI) in Acute Brain Injury: Practical Considerations for Intermittent Dialysis in the Neuro-ICU. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(7):1110-2
32. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K et al. Chronic Kidney Disease and Cerebrovascular Disease: Consensus and Guidance From a KDIGO Controversies Conference. *Stroke*. 2021;52(7):e328-46
33. Galons JP, Trouard T, Gmitro AF, Lien YH. Hemodialysis increases apparent diffusion coefficient of brain water in nephrectomized rats measured by isotropic diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Clin Invest*. 1996;98(3):750-5
34. Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, Elting JWJ, Aries MJH, Krijnen WP et al. Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(4):1317-25
35. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, Pugh C, Tarassenko L. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511-20
36. Watanabe A. Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(1):30-3
37. Zoccali C, D'Arrigo G, Leonardis D, Pizzini P, Postorino M, Tripepi G et al. Neuropeptide Y predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients: a cohort study. *J Hypertens*. 2019;37(7):1359-65
38. Tian X, Guo X, Xia X, Yu H, Li X, Jiang A. The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14390
39. Joshee P, Wood AG, Wood ER, Grunfeld EA. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1268-77
40. Pépin M, Ferreira AC, Arici M, Bachman M, Barbieri M, Bumbletye IA et al; A CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37(Suppl 2):ii23-32
41. Drew DA, Tighiouart H, Rollins J, Duncan S, Babroudi S, Scott T et al. Evaluation of Screening Tests for Cognitive Impairment

- in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(4):855-64
42. Jiang C, Li S, Wang Y, Lai Y, Bai Y, Zhao M et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension*. 2023;80(3):580-9
43. Barzilay JI, Gao P, O'Donnell M, Mann JF, Anderson C, Fagard R et al; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):142-50
44. Wallace HJ, Wallace IR, McCaffrey P. Cognitive decline reversed by cinacalcet. *QJM*. 2015;108(1):59-61
45. Liberale, L. et al. Post-ischaemic administration of the murine canakinumab-surrogate antibody improves outcome in experimental stroke. *Eur Heart J*. 2018;39:3511-7.
46. Sil, S., Ghosh, R., Sanyal, M., Guha, D. & Ghosh, T. A comparison of neurodegeneration linked with neuroinflammation in different brain areas of rats after intracerebroventricular colchicine injection. *J Immunotoxicol*. 2016;13:181-90.
47. Yiannopoulou KG, Anastasiou AI, Kyrozis A, Anastasiou IP. Donepezil Treatment for Alzheimer's Disease in Chronic Dialysis Patients. *Case Rep Nephrol Dial*. 2019;9(3):126-36
48. Cassano T, Magini A, Giovagnoli S, Polchi A, Calcagnini S, Pace L et al. Early intrathecal infusion of everolimus restores cognitive function and mood in a murine model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2019;311:88-105
49. Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenson AR, Larive B, Eggers PW, Gassman J et al, Stokes JB; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):228-37.
50. Davenport A. Practical guidance for dialyzing a hemodialysis patient following acute brain injury. *Hemodial Int*. 2008;12(3):307-12.