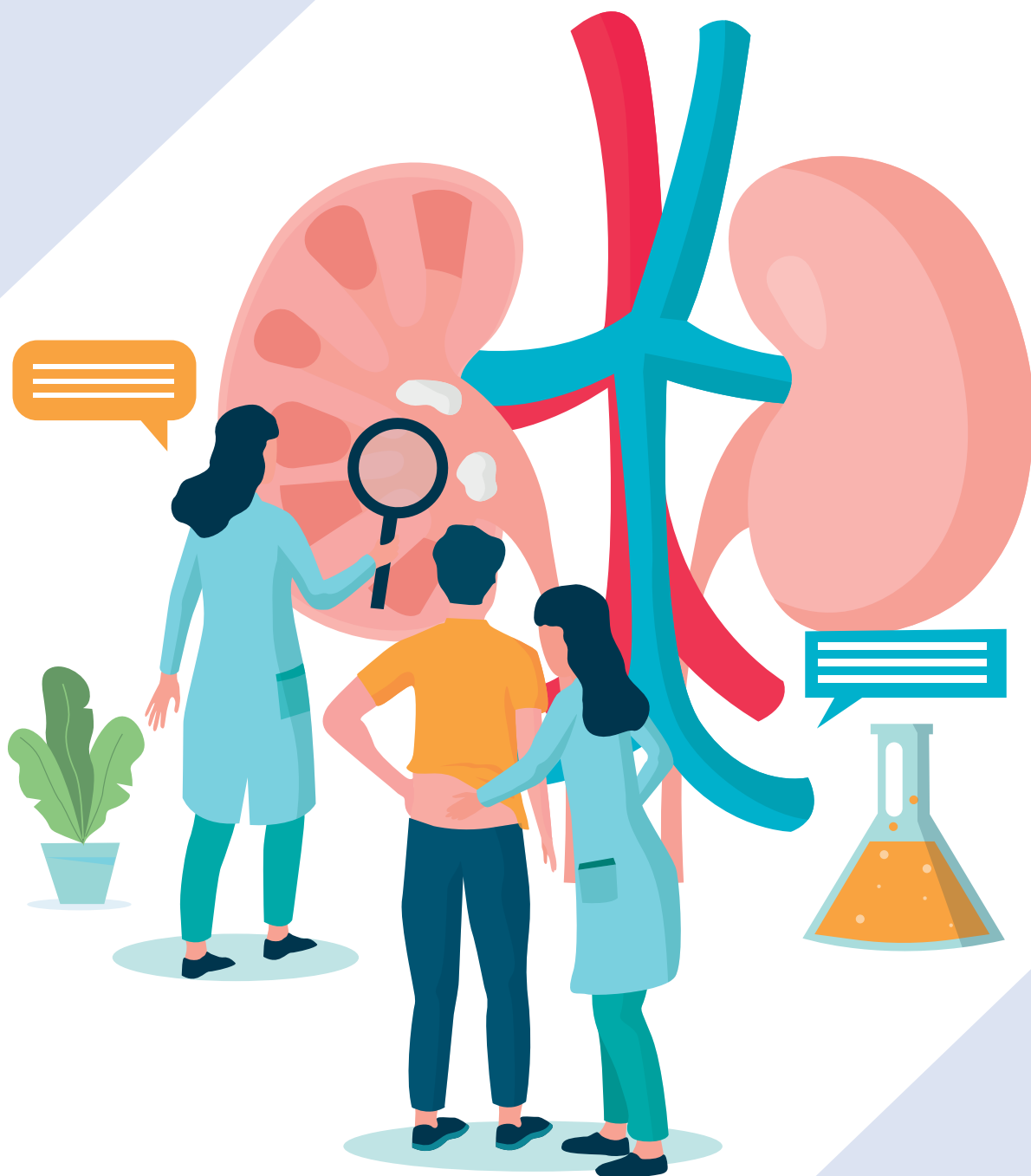




ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2564

<https://www.nephrothai.org>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 27 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2564



บรรณาธิการ

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุเกษม โฆษิตเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

น.ท.หญิง พญ.นพนิต พัฒนชัยวิทย์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พญ.กรทิพย์ ผลโภาค

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันทร์พิทักษ์กุล

สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์

พญ.คันสนีย์ ทศศิริ

โรงพยาบาลรามธิบดี

พญ.สาวิณี คงเพชร

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.โสฬส จาตุรพิทักษกุล

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 กันตชูเวชศิริ

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

ศ.นพ.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

น.อ.นพ.พงศธร คชเสนี

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัย

พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ศ.ดร.พญ.อติพร อิงค์สาธิต

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

นพ.สุรพงษ์ นเรนทร์พิทักษ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฎ์

นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900
E-mail: journalnephrothai@gmail.com

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

3 บรรณาธิการแถลง

4 Review Article

- 4 Pregnancy in end stage renal disease patients on dialysis
Surarit Naorungroj, Pornpen Sangthawan
- 14 Bone disease after kidney transplantation
Ukrit Prajantasen, Sathit Kurathong
- 27 Update on diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy
Pitchamon Inkong, Bancha Satirapoj
- 38 How to preserve residual renal function among patients on peritoneal dialysis
Kittiphan Chienwichai, Sarinya Boongird
- 46 Anticoagulant-related nephropathy
Wasin Bunpeth, Bancha Satirapoj

54 Original Article

- 54 Comparing efficacy between conventional and adapted methods of automated peritoneal dialysis among patients with end stage renal disease
Alongkot Suporn, Panibud Wongprommek, Theenatchar Chunghom, Renoo Tachaiya, Sirirat Anutrakulchai
- 68 Effect of medication adherence on renal allograft outcome in postkidney transplant patients
Panthita Sornhiran, Atiporn Ingsathit, Bunyong Phakdeekitcharoen, Vasant Sumethkul, Surasak Kantachuvesiri, Nuttapon Arpornsujaritkun, Bundit Sakulchairungueng
- 82 The effect of oral pioglitazone on muscle protein breakdown in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial
Morakot Muthanugulwong, Bancha Satirapoj, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh

92 Clinicopathological Conference

- 92 Collagen type III glomerulopathy: a case report and literature review
Pavitra Wasutaprungsan, Nuttasith Larpparisuth, Boonyarit Cheunsushon

100 Interview

- 100 อาจารย์ นายแพทย์ สุรสิทธิ์ พร้อมมูล

103 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 103 ภาพงานประชุม Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) 2021
- 104 ภาพงานประชุมใหญ่สมาคมโรคไตประจำปี 2564
- 105 พิธีวางพวงมาลาถวายราชสักการะพระราชนุสาวรีย์สมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก เนื่องใน “วันมหิดล” ประจำปี 2564

บรรณาธิการแถลง



วารสารฉบับนี้จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการวารสารฯ โดยมี พันโท ศาสตราจารย์ บัญชา สิริระพจน์ ผู้ช่วยบรรณาธิการ ช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความ review article จำนวน 5 เรื่อง original article จำนวน 3 เรื่อง รวมถึง clinicopathological conference ซึ่งได้รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้น้อยมากแต่มีความน่าสนใจ คือ collagen type III glomerulopathy

สำหรับบทสัมภาษณ์ ได้รับเกียรติจาก อาจารย์ นายแพทย์ สุรสิทธิ์ พร้อมมูล นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย และหัวหน้าสาขาวิชาโรคไตและการบำบัดทดแทนไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช โดยมี นายแพทย์ โสฬส จาตุรพิธานกุล เป็นผู้สัมภาษณ์ อาจารย์ได้พัฒนาระบบปลูกถ่ายอวัยวะของประเทศไทย รวมถึงการสร้างเครือข่ายต่าง ๆ ให้ผู้ป่วยได้เข้าถึงสิทธิประโยชน์ของระบบบริการสุขภาพมากขึ้น อาจารย์ยังให้ข้อคิดหลักการเป็นแพทย์ที่ดี ให้เป็นผู้มีความรับผิดชอบ ดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม และการทำงานแบบเป็นทีม

วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยที่ผ่านมา เช่น งานประชุมใหญ่ประจำปีของสมาคมโรคไตฯ และงานประชุม Asian Pacific Congress of Nephrology (APCN) 2021 วันที่ 19-22 สิงหาคม 2564 สุดท้ายนี้ ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณทุกท่านที่ได้ติดตามวารสารสมาคมฯ มาตลอด

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Review Article

Pregnancy in end stage renal disease patients on dialysis

Surarit Naorungroj, Pornpen Sangthawan

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University*

Abstract

End stage renal disease (ESRD) among pregnant patients leads to various physiologic and gynecologic changes that rarely occur such as anovulatory menstruation and loss of libido. These changes can be less problematic or reversible after initiating renal replacement therapy especially kidney transplantation. Furthermore, these patients are usually comorbid with hypertension increasing the risk of progression to pre-eclampsia, affecting morbidity, mortality, and prognosis of both maternal and fetal outcomes. Appropriately adjusting the renal replacement therapy prescription to ensure adequate solute and fluid clearance as well as adequate control of blood pressure, could result in satisfactory maternal and fetal outcomes.

Keywords: pregnancy, end stage renal disease, dialysis

Review Article

การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

สุรฤทธิ์ เนาว์รุ่งโรจน์, พรเพ็ญ แสงถวัลย์

หน่วยโรคไต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายอย่าง ได้แก่ รอบระดูมักไม่มีการตกไข่ ความต้องการทางเพศลดลง ทำให้การตั้งครรภ์เกิดขึ้นได้ยาก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเหล่านี้จะดีขึ้นหรือกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อผู้ป่วยเข้ารับการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีโรคความดันเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะครรภ์เป็นพิษ อันเป็นสาเหตุสำคัญที่มีผลต่อการรอดชีวิตของมารดาและทารก ดังนั้น การปรับการบำบัดทดแทนไตอย่างเหมาะสม โดยเพิ่มความพอเพียงในการกำจัดของเสียและสารน้ำส่วนเกินจะสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์

คำสำคัญ: ตั้งครรภ์, โรคไตเรื้อรัง, บำบัดทดแทนไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.พรเพ็ญ แสงถวัลย์ หน่วยโรคไต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เลขที่ 15 ถนนกาญจนาภิเษก อ.หาดใหญ่ สงขลา 90110 Email: psangth@yahoo.com

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีการทำงานของไตลดลงมาก ทำให้เกิดภาวะของเสียคั่ง มีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและฮอร์โมนต่าง ๆ เป็นผลให้การตั้งครรภ์เกิดขึ้นได้ยาก ร่วมกับความต้องการทางเพศที่ลดลง ซึ่งเป็นผลกระทบที่เกิดจากทั้งสุขภาพจิตของผู้ป่วยเอง ยา ภาวะการเจ็บป่วยทางกาย ได้แก่ ภาวะซีด ภาวะฮอร์โมนโปรแลคตินสูง ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะเจริญพันธุ์ขึ้น¹ อัตราการตั้งครรภ์และคลอดสำเร็จสูงขึ้น² เป็นผลจากการปรับการบำบัดทดแทนไตให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของทารกยังคงสูงถึงร้อยละ 8-13³ เป็นผลจากภาวะความดันเลือดสูงในมารดาและภาวะครรภ์เป็นพิษ (pre-eclampsia และ eclampsia) ภาวะซีดจากโรคไต การติดเชื้อในช่องท้องมารดา รกเสื่อม ภาวะน้ำคร่ำและถุงน้ำคร่ำผิดปกติ การคลอดก่อนกำหนด ทารกเจริญเติบโตหยุดชะงัก ทารกน้ำหนักน้อย และการเสียชีวิตคลอด⁴

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ประสงค์จะตั้งครรภ์ควรได้รับคำแนะนำและวางแผนร่วมกับแพทย์ในการปรับการรักษา ติดตามเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อน รวมถึงการวางแผนการคลอดและดูแลทารก ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตก่อน

การตั้งครรภ์ โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารกจะลดลง อัตราการคลอดสำเร็จจะสูงขึ้น⁴ แต่อย่างไรก็ตามการรื้อฟื้นปลูกถ่ายไตที่ยาวนานอาจทำให้เลยผ่านช่วงวัยที่เหมาะสมต่อการตั้งครรภ์ไปได้เช่นกัน

การเปลี่ยนแปลงทางนรีเวชวิทยาของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ในสตรีที่มีสุขภาพดี การมีรอบระดูที่มีการตกไข่เกิดจากการทำงานของ hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis ที่ปกติ แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความผิดปกติใน HPG axis ซึ่งจะเริ่มทำให้มีรอบระดูผิดปกติเมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และมักขาดระดูเมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า 5 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และถึงแม้ผู้ป่วยมีรอบระดู แต่กลับพบว่า เป็นระดูที่ไม่มีการตกไข่ (anovulatory menstruation) และพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าสู่ภาวะวัยทองเร็วกว่าผู้หญิงทั่วไป โดยอายุเฉลี่ยของการเข้าสู่ภาวะวัยทองคือ 47 ปี⁵

การเปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อรอบระดูและการตกไข่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้แก่

1. ช่วง follicular phase ผู้ป่วยมีระดับ follicular-stimulating hormone (FSH) ต่ำกว่าปกติ ระดับ luteinizing hormone (LH) สูงขึ้น แต่ LH ที่สูงขึ้นกลับไม่ทำให้เกิดภาวะ luteal surge เพียงพอที่จะเกิดการตกไข่⁶

2. ระดับฮอร์โมน progesterone และ estradiol ลดลง ทำให้โพรงมดลูกไม่เหมาะสมต่อการฝังตัวของตัวอ่อน⁷

3. การทำงานของไตลดลงทำให้ระดับ prolactin ในเลือดสูงขึ้น จากครึ่งชีวิตที่นานขึ้น ทำให้รอบประจำและการตกไข่ผิดปกติ⁸

4. ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีภาวะ subclinical hypothyroidism ซึ่งส่งผลต่อภาวะเจริญพันธุ์เสื่อมลง⁹

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะดีขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไต¹⁰ มีรายงานว่ารอบประจำและการตกไข่กลับมาเป็นปกติหลังการปลูกถ่ายไต 3-6 เดือน¹¹

การเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาเมื่อมีการตั้งครรภ์

ในการตั้งครรภ์ปกติ การเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาเกิดขึ้นตั้งแต่ 6 สัปดาห์หลังตัวอ่อนปฏิสนธิ โดยมีการขยายตัวของหลอดเลือดทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดลดลง ส่งผลให้ความดันเลือดลดลง เมื่อเข้าสู่ไตรมาสที่ 3 ความดันเลือดจะสูงขึ้นจนกลับเข้าสู่ค่าปกติ นอกจากนี้ระหว่างตั้งครรภ์ยังพบว่า ปริมาตรเลือดในร่างกายมากขึ้นตั้งแต่ไตรมาสที่ 1 เป็นผลจากการมีหลอดเลือดขยายตัวและการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system ที่มากขึ้น มีปริมาตรเลือดออกจากหัวใจต่อนาทีสูงขึ้น โดยอาจเพิ่มสูงสุดถึงร้อยละ 40 ที่อายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์¹²

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีรายงานความชุกของความดันเลือดสูงถึงร้อยละ 86 และพบว่า มีเพียงร้อยละ 38 เท่านั้นที่สามารถควบคุมความดันเลือดได้ดี¹³ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการควบคุมความดันเลือดได้ไม่เพียงพอคือการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก ชนิดและจำนวนยาควบคุมความดันเลือด การทำงานของไตเดิม รวมถึงการใช้ยา erythropoietin-stimulating agents (ESA)¹⁴ ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ตั้งครรภ์จึงมีอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับความดันเลือดสูงขึ้นซึ่งส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตและพิการของมารดาและทารก¹⁵

การวินิจฉัยการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เนื่องด้วยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่มีรอบประจำไม่ปกติหรือบางรายมีการขาดประจำ จึงทำให้การวินิจฉัยภาวะตั้งครรภ์โดยอาศัยประวัติการขาดประจำทำได้ยาก ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการวินิจฉัยภาวะตั้งครรภ์เมื่อพบว่ามีอาการแพ้ท้องแล้ว อย่างไรก็ตามลักษณะทางคลินิกบางอย่างอาจช่วยให้แพทย์ผู้ดูแลคำนึงถึงการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ภาวะซีดลงไม่ทราบสาเหตุ ภาวะซีดที่ไม่ตอบสนองด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือด และภาวะความดันเลือดลดลงกว่าปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยยืนยันการตั้งครรภ์ ได้แก่ การตรวจปัสสาวะตอนเช้าหรือตรวจเลือดเพื่อหาฮอร์โมนเบต้าเอชซีจี (beta-hCG) และการตรวจด้วยเครื่องอัลตราซาวด์

อุบัติการณ์การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

รายงานอุบัติการณ์การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีตั้งแต่ร้อยละ 1 จนถึง 15.9 ในรายงานที่พบอุบัติการณ์การตั้งครรภ์ที่สูง ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการไม่คุมกำเนิด^{16,17} ส่วนผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องพบรายงานอัตราการตั้งครรภ์เพียงร้อยละ 1.1 เท่านั้น ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม น่าจะเป็นผลมาจากไข่ถูกทำลาย (ovum damage) จากการสัมผัสความเข้มข้นของน้ำตาลในน้ำยาล้างไต ท่อนำไข่อุดกั้นจากภาวะผนังช่องท้องอักเสบ และน้ำยาที่ใสในช่องท้องมีการกดเบียดท่อนำไข่ส่งผลให้การเคลื่อนตัวของไข่ผิดปกติ¹⁸

การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วนั้น กว่าครึ่งหนึ่งเกิดในปีแรก ๆ ของการบำบัดทดแทนไต และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตเดิมที่หลงเหลืออยู่

ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต^{19, 20}

1. ภาวะแทรกซ้อนทางมารดา ได้แก่ การแท้งบุตร ภาวะรกลอกตัว ภาวะซีด ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ภาวะน้ำคร่ำแตกก่อนอายุครรภ์ ภาวะน้ำคร่ำมาก คลอดก่อนกำหนด ภาวะความดันเลือดสูงควบคุมยาก ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะตกเลือด อัตราการผ่าคลอดสูงขึ้น และมารดาเสียชีวิต

2. ภาวะแทรกซ้อนทางทารก ได้แก่ ภาวะการเจริญเติบโตหยุดชะงัก คลอดก่อนกำหนด ภาวะการหายใจผิดปกติ ภาวะทารกเสียชีวิตในครรภ์ และภาวะเสียชีวิตแรกคลอด

ผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ในปี ค.ศ. 1971 มีการรายงานการตั้งครรภ์หลังจากได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วเป็นครั้งแรก โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมานาน 3 ปี มีการฟอกเลือด 24 ชม. ต่อสัปดาห์ และสามารถคลอดครบกำหนดอายุครรภ์ โดยทารกมีน้ำหนักแรกคลอด 1950 กรัม¹⁶ หลังจากนั้น ในช่วงปี ค.ศ. 1970-1980 ก็มีรายงานรวบรวมข้อมูลในทวีปยุโรป 16 ประเทศ พบว่ามีผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์จำนวน 115 ราย จากผู้ป่วยหญิงที่มีโรคไตเรื้อรังรับการฟอกเลือด 13,000 ราย มีผู้ป่วยร้อยละ 40 ต้องยุติการตั้งครรภ์ เนื่องด้วยภาวะแทรกซ้อน มีเพียงร้อยละ 23 ที่สามารถคลอดทารกมีชีวิต โดยน้ำหนักทารกเฉลี่ย 1,900 กรัมและอายุครรภ์เฉลี่ย 33 สัปดาห์¹⁷

ในปี ค.ศ. 1992 มีรายงานอัตราการรอดชีวิตมีชีวิตร้อยละ 37 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับการฟอกเลือด โดยส่วนใหญ่อายุครรภ์มากกว่า 28 สัปดาห์ และมีร้อยละ 70 ที่อายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์ ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ดีขึ้นคือ จำนวน ชม. การฟอกเลือดที่เพิ่มขึ้นจาก 9.4 ± 2.3 ชม. เป็น 12.0 ± 2.6 ชม.²¹ และการทำงานของไตเดิมที่ยังหลงเหลืออยู่¹⁸

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ที่ดีขึ้นอาจเป็นผลจากการกำจัดของเสียและปริมาณน้ำส่วนเกินได้เพิ่มขึ้น จึงได้มีการศึกษาเพื่อยืนยันสมมติฐานข้างต้น โดยพบว่าในทารกที่รอดชีวิตมีอายุครรภ์เกิน 32 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับค่าระดับยูเรียในเลือดก่อนฟอกเลือดน้อยกว่า 48 มก./ดล. และน้ำหนักแรกคลอดที่มากกว่า 1,500 กรัม มีความสัมพันธ์กับค่าระดับยูเรียในเลือดก่อนฟอกเลือดน้อยกว่า 49 มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ¹⁹

มีรายงานจากประเทศแคนาดา โดย Hladunewich และคณะ²² เปรียบเทียบผลการตั้งครรภ์ ระหว่างการใช้เวลาในการฟอกเลือด 6-8 ชม. ต่อครั้ง สัปดาห์ละ 6-7 วัน รวมเวลาเฉลี่ย 36 ชม. ต่อสัปดาห์ กับผลจากรายงานจากประเทศอเมริกาที่มีระยะเวลาฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเฉลี่ย 20 ชม. ต่อสัปดาห์ พบว่า อายุครรภ์ของมารดาและอัตราการรอดชีวิตของทารกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากอายุครรภ์เฉลี่ย 27 สัปดาห์ และอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 48 ในรายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นอายุครรภ์เฉลี่ย 36 สัปดาห์ และอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 86

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในปี ค.ศ. 2008 รายงานผลการตั้งครรภ์ของผู้ป่วยไตเรื้อรังรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 7 ราย โดยเพิ่มระยะเวลาการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจากเฉลี่ย 36 ± 10 ชม. ก่อนการตั้งครรภ์เป็น 48 ± 5 ชม. หลังจากวินิจฉัยการตั้งครรภ์

พบว่ามี 6 ราย ที่มีอายุครรภ์เฉลี่ย 36.2 ± 3 สัปดาห์ น้ำหนักทารกแรกคลอด $2,417.5 \pm 657$ กรัม มีทารก 2 ราย ที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ และมีทารกเพียง 1 ราย ที่คลอดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ ส่วนอีก 1 ราย เป็นการตั้งครรภ์ไขปลาคู นอกจากนี้การเพิ่มระยะเวลาการฟอกเลือดยังมีผลทำให้ควบคุมความดันเลือดได้ดีและมีภาวะแทรกซ้อนจากความดันเลือดสูงน้อย¹⁰

ได้มีการรวบรวมผลจากการศึกษาต่าง ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและผลลัพธ์การตั้งครรภ์ พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยอยู่ในช่วง 20-40 ปี ระยะเวลาการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มากขึ้นตามจำนวน ชม. ต่อสัปดาห์ และเป้าหมายค่ายูเรียในเลือดก่อนการฟอกเลือดลดลง ส่งผลให้เพิ่มอัตราการรอดมีชีวิต น้ำหนักแรกคลอด และการมีอายุครรภ์ที่มากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ต่อมารดาและทารก ความดันเลือดสูงหรือภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะน้ำคร่ำมากผิดปกติ ภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า และการคลอดก่อนกำหนดลดลง

นอกจากการปรับระยะเวลาในการฟอกเลือดเมื่อมีการตั้งครรภ์แล้ว ยังพบว่ามีการศึกษาที่ใช้การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมช่วงกลางคืน และ intensified hemodiafiltration ในระหว่างตั้งครรภ์ พบว่า สามารถกำจัดของเสียขนาดเล็กและขนาดกลางได้มากขึ้น ควบคุมเกลือแร่กรดต่าง รวมถึงการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักและความดันได้ดี อีกทั้งทารกจะมีอายุครรภ์สูงกว่าและน้ำหนักตัวมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบดั้งเดิมเช่นกัน²² อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวอาจเนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องทรัพยากร

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิก ผลลัพธ์ และภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ ของผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

แหล่งศึกษา	ช่วงปี ค.ศ. ที่ศึกษา	จำนวน การตั้งครรภ์	อายุ ผู้ป่วย (ปี)	เวลาในการ ฟอกเลือด (ชม./ สัปดาห์)	ค่าเฉลี่ย ก่อนการ ฟอกเลือด (มก./ดล.)	อัตราแพ้ อัตราน้ำ	อัตรา เสียชีวิต แรกคลอด	อัตรา คลอด มีชีวิต	น้ำหนัก แรกคลอด (กรัม)	อายุครรภ์ (สัปดาห์)	ความดัน เลือดสูง ^ก ภาวะครรภ์ เป็นพิษ ^ข	ภาวะ น้ำตาล มากผิดปกติ	ภาวะแทรก ในครรภ์ เจริญเติบโต ช้า	คลอด ก่อน กำหนด
Souqiyeh et al. 1992 ²¹	1985- 1990	27	21-40	12±2.6	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	37%	ไม่มีข้อมูล	74% < 34 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	70.4%
Okundaye et al. 1998 ¹⁸	1992- 1995	149	14-44	> 20	ไม่มีข้อมูล	42.5%	6%	42%	28% ≤ 10 th centile	32.4 (82% < 37 สัปดาห์)	79% >140/90 48% >170/110	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	81.8%
Luders et al. 2010 ¹⁹	1988- 2008	24	29.7±6.5	15.0 (12-21)	87.7±28.6	ไม่มีข้อมูล	12.5%	79.2%	1551±687	32.6±3.3	12.5% ^ข	29.2%	ไม่มีข้อมูล	85.7%
Piccoli et al. 2010 ²⁰	2000- 2008	90	25-35	15-40	<18 - <60	14-28%	0-28.5%	76%	1390-2418	31.7	20-66%	18-100%	IUGR 14-80%	67-100%
Nadeau et al. 2013 ¹⁶	1986- 2008	166	20-42	14-48	< 60	0-27%	0-30%	50-100%	1390-2417	28.6-36.2	20-77% ^ก 0-67% ^ข	0-100%	IUGR 14-80%	50-100%
Hladunewich et al. 2014 ²²	1990- 2013	22 ^(ก) 70 ^(ข)	25-39	43±6 ^(ก) 17±5 ^(ข)	< 49	14%	1-3%	86% ^(ก) 61% ^(ข)	2118 ^(ก) 1748 ^(ข)	36 ^(ก) 27 ^(ข)	5% ^ก 5% ^ข	4.5%	13.5%	35.3%
Piccoli et al. 2016 ⁴	2000- 2014	93	23-35	18-36	< 20	0-45%	0-14.8%	82%	1700-1804	33	48-63% ^ก 5-14% ^ข	29-44%	SGA 17-33%	6-100%

^(ก) แทนคำว่า การฟอกเลือดไตเทียมเข้มข้นสูง (intensive hemodialysis), ^(ข) แทนคำว่า การฟอกเลือดไตเทียมทั่วไป (conventional hemodialysis), IUGR แทนคำว่า intrauterine growth retard หรือภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า, SGA แทนคำว่า small for gestational age หรือทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์

ผลลัพธ์การตั้งครกในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

อุบัติการณ์การตั้งครกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรับการล้างไตทางช่องท้องค่อนข้างต่ำมาก และข้อมูลการปรับการรักษาระหว่างตั้งครกยังค่อนข้างจำกัด โอกาสลดครกกำหนดโดยอายุครกมากกว่า 37 สัปดาห์มีน้อยมาก ในปี ค.ศ. 1998 Okundaye และคณะ¹⁸ รายงานการตั้งครกในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 11 ราย พบว่าอายุครกเฉลี่ย 32.9 ± 4.1 สัปดาห์ มีทารกมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 1,500 กรัมจำนวน 4 ราย และทุกรายมีน้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า 2,500 กรัม โดยระหว่างการตั้งครกเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ 5 ครั้ง และเกิดการแท้งบุตร 2 ราย

Batarse และคณะ²³ ได้รวบรวมข้อมูลรายงานผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 47 ราย โดยมีทั้งผู้ป่วยที่เริ่มการบำบัดทดแทนไตก่อนการตั้งครกและภายหลังการตั้งครก พบว่า อัตราการรอดชีวิตของทารกทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 77 อายุครกเฉลี่ย 33 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 1,755 กรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้การล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องตลอดวัน และหรือการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องโดยเครื่องอัตโนมัติ

อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างกันในตัวแปรที่ใช้เป็นเป้าหมายการรักษาและแนวทางการรักษา จากแต่ละรายงาน โดยการศึกษาส่วนใหญ่ ใช้วิธีการปรับลดปริมาณน้ำยาล้างไต เพิ่มรอบการล้างไตทางช่องท้อง หรือการปรับรูปให้เป็นแบบการล้างไตทางช่องท้องแบบเหวี่ยงค้ำก่อนการใส่รอบต่อไป (tidal regimens)²³ ดังรายละเอียดใน ตารางที่ 2

ปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดรอดของทารกในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่ได้รับการ

ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม คือการทำงานของไตเดิมที่ยังหลงเหลืออยู่¹⁹

ในปี ค.ศ. 2016 Ross และคณะ²⁴ รายงานการตั้งครกในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องมานาน 3 ปี ซึ่งเริ่มปรับการล้างไตทางช่องท้อง ตั้งแต่อายุครก 7 สัปดาห์ โดยเพิ่มการทำการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องโดยเครื่องอัตโนมัติ ในช่วงไตรมาสที่สองมีการปรับเพิ่มรอบการของการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องในช่วงกลางวันเป็น 3-4 รอบต่อวัน และเมื่อการทำงานของไตเดิมลดลงมีการเสริมการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สัปดาห์ละ 5 ครั้ง ครั้งละ 3 ชม. จนอายุครก 37 สัปดาห์ 6 วัน พบว่า ทารกมีน้ำหนักแรกคลอด 3,005 กรัม และไม่มีภาวะแทรกซ้อนความดันเลือดสูง ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะน้ำคร่ำมากผิดปกติ ภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า และคลอดก่อนกำหนด ส่วนผลลัพธ์การตั้งครกและการปรับสูตรการล้างไตจากการศึกษาต่าง ๆ ได้แสดงใน ตารางที่ 2

ภาวะแทรกซ้อนทางมารดาและทารกที่จำเพาะต่อการล้างไตทางช่องท้องที่มีรายงานเรียงตามอุบัติการณ์ ได้แก่ ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ อาการแน่นท้องซึ่งเป็นผลให้ต้องลดปริมาณน้ำยาฟอกไต การไหลเวียนเข้าออกของน้ำยาฟอกไตผิดปกติ การเลื่อนตำแหน่งของสายฟอกไต อาการปวดท้องสัมพันธ์กับสายฟอกไต ภาวะตกเลือดในช่องท้องเนื่องจากการเกาะตัวผิดปกติของรก และการบาดเจ็บของช่องท้องเนื่องจากสายฟอกไตเลื่อนตำแหน่ง ส่วนภาวะแทรกซ้อนความดันเลือดสูง ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะน้ำคร่ำมากผิดปกติ ภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า และคลอดก่อนกำหนด มีข้อมูลค่อนข้างน้อย²⁴

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

แหล่งศึกษา	จำนวน การ ตั้งครรภ์	อายุ ผู้ป่วย (ปี)	การปฏิบัติในการล้างไตทางช่องท้อง	อัตราแท้ง	อัตรา เสียชีวิต คลอด	อัตรา คลอด มีชีวิต	น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)	อายุครรภ์ (สัปดาห์)
Okundaye et al. 1998 ¹⁸	35	14-44	ไม่มีข้อมูล	48.5%	5.7%	37%	57% < 1,500 กรัม 100% < 2,500 กรัม	32.9 91% < 37 สัปดาห์
Batarse et al. 2014 ²³	45	ไม่มี ข้อมูล	ใช้ปริมาณน้ำยาฟอกไต 6-23 ลิตรต่อวัน	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	0-100%	960-2,778	19-39
Batarse et al. 2014 ²³	1	27	อายุครรภ์ 27 สัปดาห์: การล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติ 14-16 ชม./วัน, 1 ลิตร/รอบ, 12 รอบ/วัน ร่วมกับการล้างไตทำเองช่วงกลางวัน 0-2 รอบ/วัน ค่ายูเรียในเลือด < 50 มก./ดล. และค่าครีเอตินินในเลือด < 5.0 มก./ดล.	-	-	-	1,435	34
			อายุครรภ์ 29 สัปดาห์: การล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติ 15-20 ชม./วัน, 750 มล./รอบ, 14-18 รอบ/วัน					
			อายุครรภ์ 30 สัปดาห์: การล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติ 20 ชม./วัน, 750 มล./รอบ, 18 รอบ/วัน ค่ายูเรียในเลือดอยู่ระหว่าง 39-49 มก./ดล.					
Ross et al. 2016 ²⁴	1	27	ใช้การล้างไตทางช่องท้องร่วมกับฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อายุครรภ์ 7 สัปดาห์: เริ่มการล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติ ร่วมกับการล้างไตทำเองช่วงกลางวัน 3 รอบ/วัน อายุครรภ์ 12 สัปดาห์: ปรับการล้างไตทำเองช่วงกลางวัน 4 รอบ/วัน อายุครรภ์ 19 สัปดาห์: เพิ่มการฟอกเลือดด้วย blood flow rate 200 มล./นาที, 3 ชม./ครั้ง, 5 ครั้งต่อสัปดาห์ แทนการล้างไตทำเองช่วงกลางวัน อายุครรภ์ 22 สัปดาห์: ปรับ blood flow rate 250 – 300 มล./นาที อายุครรภ์ 24 สัปดาห์: ค่ายูเรียในเลือดก่อนการฟอกเลือด 8.9 มิลลิโมล/ลิตร, ฟอกเลือด 4 ชม./ครั้ง อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ 5 วัน: ค่ายูเรียในเลือดก่อนการฟอกเลือด 15.3 มิลลิโมล/ลิตร, ฟอกเลือด 4.5 ชม./ครั้ง, เพิ่มการล้างไตทำเองช่วงกลางวัน 3 รอบ/วัน ในวันที่ไม่ได้ทำ hemodialysis (ทำให้ค่ายูเรียในเลือดก่อนการฟอกเลือดเท่ากับ 10.1 มิลลิโมล/ลิตร)	-	-	-	3,005	37 ⁺⁶

สรุปคำแนะนำการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับ การบำบัดทดแทนไตขณะตั้งครรภ์^{1, 2}

การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวมารดาตามอายุครรภ์

- ไตรมาสแรก น้ำหนักตัวควรเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1-1.5 กก. หลังจากนั้นควรเพิ่มขึ้น 0.45-1 กก. ต่อสัปดาห์ โดยระมัดระวังภาวะขาดสารน้ำเพราะอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงรกและทารกน้อยลง จึงควรประเมินการเจริญเติบโตของทารกโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงควบคู่ไปด้วย

ภาวะโภชนาการ

- พลังงาน 35 กิโลแคลอรี/กก.น้ำหนักตัว/วัน
- โปรตีน 1.5-1.8 กรัม/กก.น้ำหนักตัว/วัน
- แคลเซียม 800-1,500 มก./วัน
- สารน้ำ 750-1,500 มล./วัน
- วิตามินและแร่ธาตุ โดยเฉพาะวิตามินที่ละลายในน้ำ ซึ่งมีการสูญเสียทางการบำบัดทดแทนไต
- กรดโฟลิกเพื่อป้องกันภาวะความบกพร่องของท่อประสาทแต่กำเนิด

การตรวจประเมินทางสูตินรีเวช

- ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงอย่างน้อยทุก 10 วัน เพื่อประเมินลักษณะทารก น้ำหนักทารก หยอดเลือดบริเวณมดลูก สายสะดือ และหลอดเลือดสมองของทารก ลักษณะบ่งชี้ภาวะเครียดในทารก ความผิดปกติของน้ำคร่ำ และลักษณะความยาวคอมดลูกเพื่อประเมินความเสี่ยงการคลอดก่อนกำหนด
- ตรวจประเมินการเต้นหัวใจของทารกทุกวัน ตั้งแต่อายุครรภ์ 25 สัปดาห์
- ระมัดระวังการใช้แมกนีเซียมในช่วงใกล้คลอดและตรวจติดตามระดับแมกนีเซียมในเลือดเมื่อมีการใช้ยา

การดูแลมารดาและทารกในครรภ์

- ตรวจระดับเกลือแร่และแอลบูมินในเลือดอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียม แคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด ผิดปกติ
- ตรวจระดับยูเรียในเลือดมารดา เพื่อประเมินความพอเพียงของการบำบัดทดแทนไต เนื่องจากค่ายูเรียในเลือดสูงส่งผลให้ทารกมีภาวะปัสสาวะมาก และเกลือแร่ผิดปกติได้
- ตรวจความสมบูรณ์เลือดและธาตุเหล็กอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1 ครั้ง
- ฝ้าระวังปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการทำงานของไตเดิม
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อทารก และให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาอย่างถูกต้อง

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เพื่อเพิ่มความพอเพียงของการฟอกเลือด

- เพิ่มจำนวน ชม. การฟอกเลือดต่อครั้งเป็น 5-8 ชม.
- เพิ่มจำนวนครั้งการฟอกเลือดต่อสัปดาห์เป็น 5-7 ครั้ง
- เพื่อให้ระดับยูเรียในเลือดก่อนการฟอกเลือดน้อยกว่า 50 มก./ดล. และจำนวน ชม. การฟอกเลือดมากกว่า 20 ชม. ต่อสัปดาห์ โดยสูงสุดได้ถึง 40 ชม. ต่อสัปดาห์
- พิจารณาฟอกเลือดเวลากลางคืน หรือ hemodiafiltration
- กำหนดระดับโพแทสเซียมใน dialysate 3-4 mEq/ลิตร เพื่อป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ
- กำหนดระดับไบคาร์บอเนตใน dialysate 25 mEq/ลิตร เพื่อป้องกันภาวะเลือดเป็นด่าง
- กำหนดระดับแคลเซียมใน dialysate 2.5 mEq/ลิตร เพื่อป้องกันภาวะแคลเซียมในเลือดผิดปกติ
- ตัวกรองชนิดเข้ากันได้มากที่สุด (high biocompatibility) ใช้ครั้งเดียว พื้นที่ผิวต่ำร่วมกับเพิ่มระยะเวลาการฟอกเลือด
- กำหนดการไหลของ dialysate 500-750 มล./นาที่
- ใช้เฮปารินระหว่างฟอกเลือด

การล้างไตทางช่องท้องเพื่อเพิ่มความพอเพียงของการล้างไต

- เพิ่มจำนวนรอบการล้างไตต่อวัน
- เพิ่มการล้างไตชนิดล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องตลอดวัน และหรือการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องโดยเครื่องอัตโนมัติ เพื่อให้ระดับยูเรียในเลือดน้อยกว่า 15-50 มก./ดล.
- ปรับปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องอย่างเหมาะสม เพื่อลดอาการแน่นท้อง
- พิจารณาเพิ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือเปลี่ยนรูปแบบการบำบัดทดแทนไตเป็นการฟอกเลือดแทนการล้างไตทางช่องท้องในกรณีที่ไม่สามารถกำจัดของเสียและควบคุมสารน้ำได้อย่างเพียงพอ

การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย

ภาวะความดันเลือดสูง พบได้บ่อยที่สุด การศึกษาส่วนใหญ่ใช้นิยาม คือ ค่าความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวมากกว่า 140 มม.ปรอท หรือค่าความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวมากกว่า 90 มม.ปรอท โดยวัดอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันมากกว่า 6 ชม. ในช่วงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์

- เป้าหมายการรักษา ความดันเลือดหลังการฟอกเลือดน้อยกว่า 140/80-90 มม.ปรอท โดยมีภาวะสมดุลของสารน้ำในร่างกาย ไม่มีภาวะเลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ไม่เพียงพอ และไม่มีครรภ์เป็นพิษ
- การดูแลรักษาภาวะความดันเลือดสูง
 - ก. ปรับระดับน้ำนักแห้งที่เหมาะสม
 - ข. ควบคุมการรับประทานเกลือและน้ำ
 - ค. ยาลดความดันเลือดที่ปลอดภัยกับทารก (pregnancy category)²⁵

1. Methylodopa (B) โดยพิจารณาใช้เป็นยาชนิดแรก
2. ยาทางเลือก ได้แก่ labetalol (C), nifedipine (C), hydralazine (C), verapamil (C) และ sodium nitroprusside (C)
3. เลี่ยงยาลดความดันเลือดที่มีภาวะแทรกซ้อนต่อทารก ได้แก่ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) (D), angiotensin receptor blockers (D), และ diuretics (D)

ภาวะซีด

- ควบคุมระดับฮีโมโกลบิน 10-11 มก./ดล. และฮีมาโตคริต ร้อยละ 30-35
- ควบคุมระดับ transferrin saturation ร้อยละ 30-50 และ ferritin 200-300 ไมโครกรัม/มล.
หากต่ำกว่าเกณฑ์พิจารณาให้ธาตุเหล็ก ขนาด 40 มก. ผสมน้ำเกลืออนาลชาไลน์ 100 มล. หยดทางหลอดเลือดดำ อย่างน้อย 15 นาทีและติดตามระดับธาตุเหล็กในสัปดาห์ถัดไป
- ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลผลกระทบของยากระตุ้นเม็ดเลือดต่อทารก

ภาวะเลือดเป็นกรด

- ป้องกันภาวะเลือดเป็นกรด โดยมีเป้าหมายคือระดับไบคาร์บอเนต 22 mEq/ลิตร

ภาวะน้ำคั่งมากผิดปกติ

- เกิดจากทารกมีปริมาณปัสสาวะมากกว่าการกลืนน้ำคร่ำ ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะยูเรียในเลือดสูง (urea-induced osmotic diuresis)
- การดูแลรักษา คือ ปรับเพิ่มการบำบัดทดแทนไต

การดูแลหลังคลอดบุตร

- หลีกเลี่ยงการใส่ยาที่ผ่านออกมาทางน้ำนม
- เลือกใช้เฮปารินที่ไม่มีเบนซิลแอลกอฮอล์ (benzyl alcohol) เป็นสารกันเสียเนื่องจากสามารถผ่านน้ำนมมารดาได้
- ระวังระดับภาวะขาดสารน้ำในมารดาซึ่งจะทำให้ปริมาณน้ำนมลดลง
- วางแผนครอบครัวสำหรับการตั้งครรภ์ในอนาคต

สรุป

การตั้งครรภ์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตพบได้น้อย เนื่องด้วยการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายอย่างและมีโอกาสที่จะพบภาวะแทรกซ้อนตามมาได้มาก ภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อมารดาและทารก นอกจากนี้ความพอเพียงของการบำบัดทดแทนไต การควบคุมความผิดปกติของเกลือแร่และกรดต่าง ภาวะโภชนาการ ยังเป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ การตรวจ

ติดตามมารดาและทารกโดยผู้เชี่ยวชาญหลายแขนงอย่างใกล้ชิด จะเพิ่มโอกาสที่จะให้ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ออกมาดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. *Semin Dial.* 2003;16(5):384-8.
2. Manisco G, Poti M, Maggiulli G, Di Tullio M, Losappio V, Vernagione L. Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful delivery. *Clin Kidney J.* 2015;8(3):293-9.
3. Podymow T, August P, Akbari A. Management of renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):195-210.
4. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1915-34.
5. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):685-90.
6. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med.* 1980;93(1):21-7.
7. Mantouvalos H, Metallinos C, Makrygiannakis A, Gouskos A. Sex hormones in women on hemodialysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1984;22(5):367-70.
8. Hou SH, Grossman S, Molitch ME. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1985;6(4):245-9.
9. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67(3):1047-52.
10. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, Pierratos A, McFarlane P, Sood M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):392-6.

11. Wang GC, Zheng JH, Xu LG, Min ZL, Zhu YH, Qi J, et al. Measurements of serum pituitary-gonadal hormones and investigation of sexual and reproductive functions in kidney transplant recipients. *Int J Nephrol*. 2010;2010:612126.
12. Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2):e14098.
13. Agarwal R. Epidemiology of interdialytic ambulatory hypertension and the role of volume excess. *Am J Nephrol*. 2011;34(4):381-90.
14. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):470-80.
15. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1302-9.
16. Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, Hui D, Keunen J, Chan CT. End-stage renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):246-52.
17. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87(10):839-45.
18. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(5):766-73.
19. Luders C, Castro MC, Titan SM, De Castro I, Elias RM, Abensur H, et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):77-85.
20. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, Vasario E, Attini R, Deagostini MC, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):62-71.
21. Souqiyyeh MZ, Huraib SO, Saleh AG, Aswad S. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(3):235-8.
22. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103-9.
23. Batarse RR, Steiger RM, Guest S. Peritoneal dialysis prescription during the third trimester of pregnancy. *Perit Dial Int*. 2015;35(2):128-34.
24. Ross LE, Swift PA, Newbold SM, Bramham K, Hurley A, Gallagher H. An Alternative Approach to Delivering Intensive Dialysis in Pregnancy. *Perit Dial Int*. 2016;36(5):575-7.
25. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-241.

Review Article

Bone disease after kidney transplantation

Ukrit Prajantasen, Sathit Kurathong

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

Abstract

Posttransplant bone disease is a major problem among kidney transplant recipients. The spectrum of disease is consistent with renal osteodystrophy, osteoporosis, fracture and osteonecrosis. The risk of osteoporosis and fracture are higher among transplant recipients than the general population due to multiple risk factors. The major risk factor is the long-term use of corticosteroid among kidney transplant recipients. Posttransplant bone disease is classified in 4 groups, i.e., high bone turnover, low bone turnover, osteomalacia, and mixed renal osteodystrophy. Many tools are available to evaluate risks of osteoporosis and bone disease. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) tool is a simple method to estimate absolute risk of fracture in 10 years. The DXA scan is the imaging method chosen to measure bone mineral density (BMD). From recent data, the FRAX and DXA scans can be useful to kidney transplant recipients. However, bone biopsy is the gold standard to distinguish bone disease type. Lifestyle modification and corticosteroid minimization both are the initial steps to decrease risk of posttransplant bone disease, especially osteoporosis. The pharmacologic approach is the mainstay of treatment. Bisphosphonates, a group of antiresorptive drugs, are widely used to treat posttransplant osteoporosis and showed beneficial effects on increased BMD. These drugs are excreted by glomerular filtration and tubular secretion. Limits are placed on patients with estimated glomerular filtration rate (GFR) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. The other antiresorptive agent is denosumab that can be used among patients with any eGFR. Bone biopsy may be considered before initiating antiresorptive agents.

Keywords: bone disease, osteoporosis, fracture, kidney transplantation

โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

อุกฤษฏ์ ประจันตเสน, สาทิต คุระทอง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคกระดูกพรุน และเกิดทุพพลภาพจากภาวะกระดูกหักสูงกว่าประชากรทั่วไป พบว่ามีปัจจัยหลายประการที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ปัจจัยที่สำคัญคือการใช้ยาสเตียรอยด์ระยะยาวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โรคกระดูกแบ่งออกเป็น 4 ชนิด คือ ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกสูง ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ โรคกระดูกนุ่ม และแบบผสม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการปวดกระดูก ตรวจพบกระดูกบางหรือกระดูกหัก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับพาราไธรอยด์ ระดับ alkaline phosphatase ชนิดจำเพาะต่อกระดูก สามารถช่วยทำนายชนิดของโรคกระดูกได้ อย่างไรก็ตามหากต้องการวินิจฉัยที่แน่นอน การตัดเนื้อกระดูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาถือเป็น การตรวจวินิจฉัยมาตรฐานในการจำแนกชนิดโรคกระดูก การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักทำได้หลายวิธี ได้แก่ การวัดความหนาแน่นกระดูก โดยใช้เครื่อง dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) หรือการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดพิเศษ การใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก หรือ FRAX จากการศึกษาปัจจุบันพบว่า การวัดความหนาแน่นกระดูกและการใช้ FRAX สามารถใช้ทำนายการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ การรักษาประกอบไปด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การลดหรือหยุดใช้ยาสเตียรอยด์ การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonate สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูก แต่ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีอัตรากรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร รวมถึงยา denosumab ที่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงได้ ทั้ง 2 กลุ่มจัดอยู่ในยาที่มีฤทธิ์ด้านการสลายกระดูก ดังนั้นอาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อแยกโรค adynamic bone disease ก่อนเริ่มให้การรักษา

คำสำคัญ: โรคกระดูก, โรคกระดูกพรุน, โรคกระดูกหัก, ปลูกถ่ายไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. สาทิต คุระทอง หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300 Email: sathitik@gmail.com

บทนำ

โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตเป็นภาวะที่มีความซับซ้อน เกิดจากความผิดปกติของแกนระบบฮอร์โมนพาราไธรอยด์-แคลเซียม-วิตามินดีในร่างกาย ประกอบไปด้วยภาวะกระดูกเสื่อมซึ่งมีสาเหตุจากไตเรื้อรัง โรคกระดูกพรุน กระดูกหัก และการตายของกระดูก โรคในกลุ่มนี้มีลักษณะสำคัญคือ มวลกระดูกร่วมกับคุณภาพกระดูกที่ลดลง

โรคกระดูกพรุนสามารถให้การวินิจฉัย โดยการตรวจวัดค่าความหนาแน่นกระดูก T score ต่ำกว่า -2.5 และ/หรือมีกระดูกหักที่ไม่สัมพันธ์กับอุบัติเหตุ และ/หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งคำนวณจากความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โรคกระดูกพรุนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา

เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล และที่สำคัญเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการป้องกันโดยการลดความเสี่ยง และการให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญ

ระบาดวิทยาของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

ความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบร้อยละ 11-56^{1,2} การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นกระดูก หรือ bone mineral density (BMD) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงระยะต้น ความหนาแน่นกระดูกจะลดลงอย่างรวดเร็วประมาณร้อยละ 6.8-10³ ในช่วง 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต โดยตำแหน่งที่ลดลงมากที่สุดคือกระดูกสันหลังส่วนเอว จากนั้นจะเข้าสู่การเปลี่ยนแปลงระยะปลาย ความหนาแน่นกระดูก

จะลดลงร้อยละ 2.6-4.5 ในช่วง 6-12 เดือน³ พบว่าในปัจจุบัน การลดลงของความหนาแน่นกระดูกน้อยกว่าในอดีตเหลือเพียงร้อยละ 0.9 ในช่วงหนึ่งปีแรก⁹ คาดว่าเกิดจากการปรับลดขนาดยา สเตียรอยด์

ภายหลังจากปลูกถ่ายไต 1 ปี ระดับความหนาแน่นกระดูกจะคงที่ตลอด จากการศึกษาของ Brandenburg และคณะ⁴ รวบรวมข้อมูลระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 6-20 ปี พบว่าความหนาแน่นกระดูกลดลงร้อยละ 0.6 ± 1.9 ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับประชากรสูงอายุทั่วไป

จากการศึกษาของ Techawanthanawanna และคณะ⁵ พบความชุกของโรคกระดูกพรุนหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย ร้อยละ 24.5, 9.8 และ 26.4 โดยวัดที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอว สะโพก และตำแหน่งอื่น ๆ ตามลำดับ โดยปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนคือ ขนาดยาสเตียรอยด์

สะสม และดัชนีมวลกาย

อัตราการเกิดกระดูกหักหลังปลูกถ่ายไต

ภายหลังจากปลูกถ่ายไต 5 ปีแรก ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดกระดูกหักร้อยละ 22⁶ ซึ่งคิดเป็น 4 เท่าหากเทียบกับประชากรทั่วไป จากการศึกษาของ Ball และคณะ⁷ พบว่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักสูงสุดที่ระยะเวลา 3-6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต จากนั้นความเสี่ยงจะลดลงมาใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ระยะเวลา 2 ปีหลังปลูกถ่ายไต สำหรับตำแหน่งที่พบกระดูกหักมากที่สุดคือ กระดูกสะโพก กระดูกข้อเท้าและเท้าตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกระดูกพรุนหลังปลูกถ่ายไต

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักหลังปลูกถ่ายไตแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก

ปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคกระดูกพรุน	ปัจจัยเสี่ยงสำหรับกระดูกหัก
ก่อนปลูกถ่ายไต	
- อายุน้อยขณะปลูกถ่ายไต - ภาวะทุพโภชนาการ - สูบบุหรี่ - ดื่มสุรา - ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 23 กก./ตารางเมตร - ภาวะ hypogonadism - ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ	- อายุมากกว่า 50 ปี - เพศหญิง - เบาหวาน - ระยะเวลาที่ได้รับการแยกสารผ่านเยื่อก่อนปลูกถ่ายไต - ภาวะกระดูกเสื่อมซึ่งมีสาเหตุจากโรคไตวายเรื้อรัง - มีประวัติวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน - มีประวัติกระดูกหักมาก่อนปลูกถ่ายไต - มีความเสี่ยงต่อการล้ม
หลังปลูกถ่ายไต	
- ขนาดสะสมของยาสเตียรอยด์ - ระดับพาราไทรอยด์ในเลือดสูง - ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ - ภาวะขาดวิตามินดี	

หมายเหตุ: ความเสี่ยงต่อการล้ม ได้แก่ การทรงตัวผิดปกติ ระดับการมองเห็นลดลง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย โรคเส้นประสาทส่วนปลาย ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น ได้รับยานอนหลับ เป็นต้น

ชนิดของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

โรคทางกระดูกเกิดจากความผิดปกติได้หลากหลายรูปแบบ ขึ้นกับกลไกการเกิดและพยาธิสภาพของกระดูก สามารถแบ่งความผิดปกติได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่

1. ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกสูง หรือ high bone

turnover คือ osteitis fibrosa

2. ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ หรือ low bone turnover คือ adynamic bone disease

3. ชนิดการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ หรือ defective mineralization คือ โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia)

4. ชนิดความผิดปกติแบบผสม (mixed renal osteodystrophy) โดยที่แต่ละรูปแบบมีลักษณะอาการที่คล้ายกัน คือ อาการปวดกระดูก กระดูกหัก ผลทางห้องปฏิบัติการในกลุ่ม high bone turnover จะพบว่ามีระดับของพาราไทรอยด์และ alkaline phosphatase สูง แต่กลุ่ม low bone turnover วาระดับของพาราไทรอยด์ต่ำจนถึงระดับปกติ และระดับ alkaline

phosphatase ต่ำ ซึ่งพบร้อยละ 50 หลังปลูกถ่ายไต สำหรับโรคกระดูกนุ่มซึ่งเกิดจากการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ จะมีระดับของพาราไทรอยด์และ alkaline phosphatase ที่หลากหลาย ดังแสดงใน ตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามวิธีการแยกชนิดของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตที่แม่นยำที่สุดคือ การตัดเนื้อกระดูกเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยา

ตารางที่ 2 ลักษณะความผิดปกติทางพยาธิวิทยาและผลทางห้องปฏิบัติการของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

ชนิด	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	การหมุนเวียนของกระดูก	การเกาะจับของเกลือแร่	ปริมาณกระดูก	ความผิดปกติของสารเคมี	ลักษณะอาการ
ชนิดอัตรา การหมุนเวียนของกระดูกสูง (High bone turnover) คือ osteitis fibrosa	- การจัดเรียงตัวของกระดูกผิดปกติ (abnormal bone remodeling) หลายตำแหน่ง - บางครั้งพบเซลล์กระดูกมีจำนวนเพิ่มขึ้น แต่มีรูปร่างและการเรียงตัวที่ผิดปกติ	สูง	ปกติ	สูง/ปกติ	พาราไทรอยด์: สูง ALP: สูง วิตามินดี: ต่ำ แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย	- ปวดกระดูก - เสี่ยงต่อกระดูกหัก - เสี่ยงต่อการสูญเสียไต? - เสี่ยงต่อภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด - เพิ่มอัตราการเสียชีวิต?
ชนิดอัตรา การหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (Low bone turnover) คือ Adynamic bone disease	- ลดการสร้างกระดูก - ลักษณะจำเพาะคือพบปริมาณของ osteoid และ osteoblasts เพียงเล็กน้อย โดยที่จำนวนของ osteoclast อาจจะต่ำ ปกติ หรือสูงก็ได้	ต่ำ	ปกติ	ต่ำ	พาราไทรอยด์: ต่ำ หรือปกติ ALP: ต่ำ วิตามินดี: หลากหลาย แคลเซียม: มีแนวโน้มสูง ฟอสเฟต: หลากหลาย	- เสี่ยงต่อกระดูกหัก? - เสี่ยงต่อภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด?
โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia)	- มีการสะสมของเนื้อเยื่อกระดูกที่ไม่มีการเกาะจับของเกลือแร่เพิ่ม และมีการลดลงของการเกาะจับของเกลือแร่ - ยับยั้งการสะสมของคอลลาเจน (collagen)	ต่ำ	ผิดปกติ	ปกติ	พาราไทรอยด์: หลากหลาย ALP: หลากหลาย ระดับวิตามินดี: ต่ำ แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย	- ปวดกระดูก - เสี่ยงต่อกระดูกหัก - เสี่ยงต่อกระดูกพรุน
ชนิดผสม (Mixed renal osteodystrophy)	- พบการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ โดยอาจจะพบหรือไม่พบการสร้างกระดูกที่เพิ่มขึ้น - พบตำแหน่งที่มีการจัดเรียงตัวผิดปกติมากขึ้น - จำนวน osteoclast เพิ่มขึ้น - ปริมาตรกระดูกมีความหลากหลาย	สูง	ผิดปกติ	ปกติ	พาราไทรอยด์: สูง ALP: สูง ระดับวิตามินดี: หลากหลาย แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย	- ปวดกระดูก - เสี่ยงต่อกระดูกหัก

หมายเหตุ: ALP, alkaline phosphatase

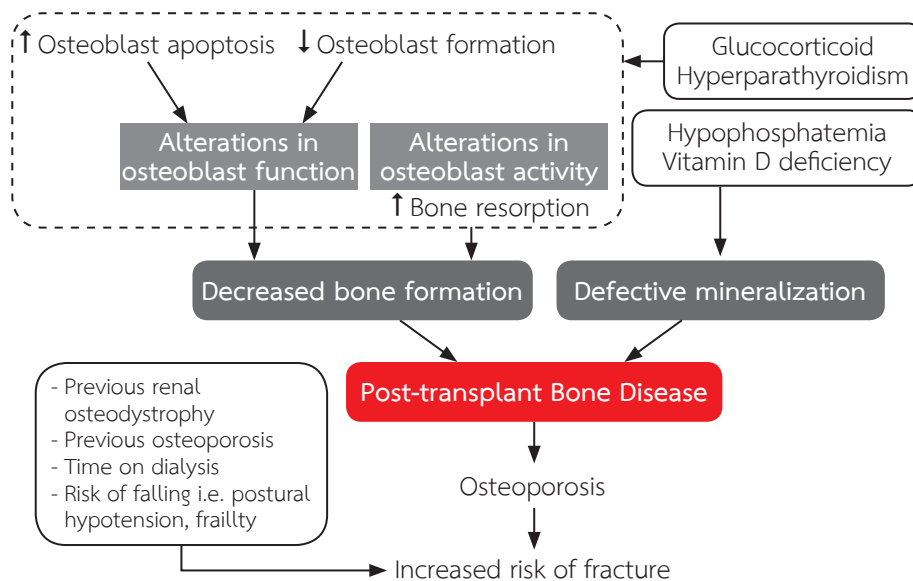
การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของกระดูกหลังปลูกถ่ายไต เกิดจาก⁸

1. การลดลงของการสร้างกระดูก
2. การเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ (defective mineralization)

จากการศึกษา Rojas และคณะ⁹ ทำการตัดชิ้นเนื้อกระดูก ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 รายในวันที่ปลูกถ่ายไต และภายใน 21 ถึง 120 วันหลังปลูกถ่ายไตพบว่า มีการลดลงของ osteoid

และ osteoblast เป็นผลมาจากการสร้าง osteoblast ที่ลดลง รวมถึงมีการตาย (apoptosis) ของ osteoblast เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การสร้างกระดูกลดลง นอกจากนี้ osteoclast ที่จำนวนมากกว่าปกติส่งผลให้มีการสลายกระดูกมากขึ้น จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 45 มีลักษณะพยาธิวิทยาของกระดูกแบบ low bone turnover สามารถสรุปพยาธิกำเนิดโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต ดังแสดงใน **รูปที่ 1**



รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การประเมินความเสี่ยงภาวะกระดูกหักและการวินิจฉัยโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

การคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดย The Fracture Risk Assessment Tool หรือ FRAX ใช้สำหรับทำนายโอกาสที่จะเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในระยะเวลา 10 ปี ในประชากรทั่วไป มีประโยชน์ต่อการเริ่มให้การรักษากรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดกระดูกหัก ประเมินจากความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่าร้อยละ 20 หรือมากกว่าร้อยละ 3 กรณีที่เป็นกระดูกสะโพก อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่ศึกษาในประชากรทั่วไป สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการศึกษาของ Naylor และคณะ¹⁰ เปรียบเทียบการใช้ FRAX ที่ใช้ค่า BMD เทียบกับ FRAX ที่ไม่ใช้ค่า BMD พบว่า area under the curve (AUC) มีค่าเท่ากับคือ 0.62 และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น FRAX จึงมีแนวโน้มที่ใช้ทำนายการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้

การใช้ภาพรังสีในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก
ในปัจจุบันการใช้ภาพรังสีสามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การทำ

dual x-ray absorptiometry (DXA) และ high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT)

การทำ DXA มีข้อดีคือมีความแม่นยำ ไม่ใช้สารทึบรังสี และมีความคุ้มค่าสำหรับวัดระดับมวลกระดูกเพื่อวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน และอาจใช้ประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ จากการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 238 รายในประเทศสวีเดน¹¹ พบว่าตลอดการติดตาม 12 ปี มีผู้ป่วยเกิดกระดูกหักร้อยละ 19 และผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุนบริเวณกระดูกสะโพกเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ข้อเสียของ DXA คือเป็นภาพรังสี 2 มิติทำให้ไม่สามารถระบุโครงสร้างในเนื้อกระดูกได้

สำหรับข้อมุลการใช้ HRpQCT เพื่อประเมินมวลกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังมีจำกัด และไม่เป็นที่นิยม ส่วนใหญ่ทำในการศึกษาวิจัยเท่านั้น ข้อดีคือ สามารถระบุโครงสร้างในเนื้อกระดูก และแยกความหนาแน่นระหว่างกระดูกส่วน cortical และ trabecular ได้¹² อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการใช้ DXA และการทำ HRpQCT ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การตัดเนื้อกระดูก

การตัดเนื้อกระดูก (bone biopsy) ร่วมกับ double-tetracycline labeling ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต ในอดีตแนวทางการรักษาขององค์กร Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)¹³ แนะนำให้ทำก่อนเริ่มยาในกลุ่ม bisphosphonate ในผู้ป่วยกระดูกพรุนเพื่อแยกระหว่างโรคกระดูกชนิด high bone turnover และ adynamic bone disease เนื่องจากผลเลือดมีความแม่นยำต่ำในการทำนายชนิดของโรคกระดูก อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อกระดูกเป็นหัตถการที่รุกราน และการอ่านผลจำเป็นต้องใช้พยาธิแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญสูง ปัจจุบัน KDIGO แนะนำให้พิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูก หากมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่จะปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา¹⁴

การป้องกันและรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความคล้ายคลึงกับผู้ป่วยทั่วไป ข้อแตกต่างคือ ผู้ป่วยปลูกถ่าย

ไตจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหักสูง เนื่องจากการใช้ยาสเตียรอยด์ระยะยาว ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับแนวทางการรักษาประกอบด้วย

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม คือ การหยุดสูบบุหรี่ การหยุดดื่มสุรา กระตุ้นให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหว และการป้องกันการล้ม
 2. การทบทวนยาที่ผู้ป่วยใช้ เช่น ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ การให้แคลเซียมเสริมขนาด 800 ถึง 1,200 มก.ต่อวัน
 3. การประเมินความเสี่ยงภาวะกระดูกหักและวินิจฉัยโรค
 4. การรักษาด้วยยา
 5. การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์
- สำหรับแนวทางการรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต สามารถสรุปได้ดังแสดงใน รูปที่ 2

ผลของการรักษาต่อระดับแคลเซียม ฟอสเฟต พาราไทรอยด์ และความหนาแน่นกระดูกแสดงใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลของการรักษาต่อโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

รูปแบบการรักษา	กลไก	ผลต่อระดับแคลเซียมและฟอสเฟต	ผลต่อระดับพาราไทรอยด์	ผลต่อความหนาแน่นกระดูก
การหยุดยาสเตียรอยด์	เพิ่มการสร้างกระดูก เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้	-	ลด	ลดการเสียมวลกระดูก
วิตามินดี	เพิ่มระดับวิตามินดีชนิด 25OH vitamin D เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้	เพิ่ม	ลด	อาจลดการเสียมวลกระดูก
Calcitriol และ VDRA	ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และลดการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้	เพิ่ม	ลด	ลดการเสียมวลกระดูก
Bisphosphonate	ยับยั้งการทำลายกระดูกผ่านการยับยั้งการทำงานของ osteoclast	ลด	เพิ่ม	ลดการเสียมวลกระดูก อาจเพิ่มมวลกระดูก
Calcitonin	ยับยั้งการทำลายกระดูก	ลด	-	ลดการเสียมวลกระดูกส่วนเสี้ยนกระดูก (trabeculae)
Calcimimetics	เพิ่มการตอบสนองของ calcium sensing receptor ต่อแคลเซียมนอกเซลล์	ลด ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	ลด	ลดการเสียมวลกระดูก
Teriparatide	Humanized monoclonal parathyroid hormone มีผลกระตุ้นการสร้างกระดูก	เพิ่มแคลเซียม ลดฟอสเฟต	?	อาจเพิ่มมวลกระดูกส่วน cortical
Denosumab	ยับยั้งการทำงานของ RANKL ที่อยู่บนผิวเซลล์ osteoclast	ลดแคลเซียม	เพิ่ม	ลดการเสียมวลกระดูก อาจเพิ่มมวลกระดูก
Parathyroidectomy	ตัดต่อมพาราไทรอยด์	ลด	ลด	ลดการเสียมวลกระดูก

VDRA, vitamin D receptor agonists; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

การรักษาทั่วไป

การป้องกันโรคกระดูกพรุนโดยทั่วไปประกอบไปด้วย การหยุดสูบบุหรี่ การลดการดื่มสุรา กระตุ้นให้มีการเคลื่อนไหวหลังปลูกถ่ายไต การออกกำลังกายแบบพ่อน้ำหนัก และลดความเสี่ยงของการล้มในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การรักษาภาวะฮอร์โมนผิดปกติต่างๆ เช่นภาวะ hypogonadism โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าการให้ฮอร์โมนเพศทดแทนระยะสั้นสามารถลดอัตราการสูญเสียมวลกระดูกได้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ¹⁵

การให้แคลเซียมเสริม

จากแนวทางการรักษาของ European Best Practice Guidelines แนะนำให้แคลเซียมเสริมขนาด 1,000 มก./วัน หรือขนาด 1,500 มก./วัน ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน หากไม่มีข้อห้าม

การลดการใช้ยาสเตียรอยด์

ในปัจจุบันเป็นที่แน่ชัดว่าขนาดยาสเตียรอยด์สะสมเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน โดยพบว่าระดับของมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับการใช้ยาสเตียรอยด์

กลไกของสเตียรอยด์ในการลดระดับมวลกระดูก ได้แก่

1. ยับยั้งการสร้างกระดูก พบว่าการแบ่งตัวของ osteoblast ลดลง ก่อการทำงานของ osteoblast และกระตุ้นให้เกิดการตายของ osteoblast

2. กระตุ้นการสร้าง osteoclast จากการที่มีระดับ receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) Ligand ที่เพิ่มขึ้น และระดับ RANKL decoy receptor osteoprotegerin ที่ลดลง

3. การลดลงของ bone turnover และ bone volume จากการศึกษาของ Farmer และคณะ¹⁶ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 87 ราย พบว่าผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาสเตียรอยด์ภายใน 1 ปี มีความหนาแน่นกระดูกที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ยังคงใช้สเตียรอยด์อยู่ จากข้อมูลของ Nikkel และคณะ¹⁷ พบว่าการหยุดยาสเตียรอยด์ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตสามารถลดการเกิดกระดูกหักลงร้อยละ 31 และลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากกระดูกหักได้ โดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะสลายไต ดังนั้นการลดการใช้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตน่าจะมีประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก ลดการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนก่อนเข้ารับการปลูกถ่ายไต สำหรับผลของยากดภูมิอื่น ๆ ต่อมวลกระดูกมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยา¹⁸ ดังแสดงใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลของยากดภูมิต่อระบบกระดูกในร่างกาย

ชนิดของยากดภูมิ	ผลต่อระบบกระดูก
Glucocorticoids	ผลต่อ osteoblast: ลด bone formation ยับยั้งการทำงานและการสร้างของ collagen ผลต่อ osteoclast: เพิ่มการทำงานของ osteoclast ผ่านการกระตุ้น RANKL/OPG อื่น ๆ : ลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ เพิ่มการขับแคลเซียมที่ไต เพิ่มระดับพาราไทรอยด์ ภาวะ hypogonadism กล้ามเนื้ออ่อนแรง กระดูกตายจากการขาดเลือด
Calcineurin inhibitors: cyclosporine and tacrolimus	ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองยับยั้งการสลายกระดูก ในมนุษย์พบว่าเพิ่มการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก
Mycophenolate mofetil	ไม่มีผล
Azathioprine	ไม่มีผล
Sirolimus	ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองพบว่ายับยั้งการแบ่งตัวของ osteoclast
Everolimus	ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองพบว่ายับยั้งการสร้างและการแบ่งตัวของ osteoclast
Belatacept	ยังไม่มีข้อมูล

RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand; OPG, osteoprotegerin

การรักษาโดยใช้ยา

1. วิตามินดีและคู่เหมือนวิตามินดี

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบภาวะขาดวิตามินดีชนิด 25-hydroxy vitamin D ร้อยละ 30 ซึ่งระดับของวิตามินดีที่ต่ำสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายที่ไม่ดี และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะสลายไตเฉียบพลัน ดังนั้นจึงแนะนำให้คงระดับของวิตามินดีชนิด 25-hydroxy vitamin D มากกว่า 30 นาโนกรัม/มล. มีการศึกษาโดยให้ cholecalciferol ขนาด 25,000 IU ต่อเดือน ไม่พบว่าป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก อย่างไรก็ตามการให้ cholecalciferol ขนาด 400 IU ต่อวันร่วมกับแคลเซียมเสริม 600 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าความหนาแน่นกระดูกโคนขาส่วนคอเพิ่มขึ้น

มีการศึกษาการให้ alfacalcidol ขนาด 0.25 ไมโครกรัม ร่วมกับแคลเซียมเสริม 1,000 มก. เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าช่วยลดการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกขาส่วนต้นและกระดูกสันหลังระดับเอว¹⁹ แต่ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในการลดอัตราการเกิดกระดูกหัก²⁰

มีการศึกษาการให้ paricalcitol เป็นยาในกลุ่มคู่เหมือนวิตามินดีในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่ามีผลต่อการลดระดับของพาราไธรอยด์ฮอร์โมนและเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ช่วยเพิ่มระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังระดับเอว²¹ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดระดับ bone turnover markers ในซีรัม ได้แก่ bone-specific alkaline phosphatase และ osteocalcin แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตลดลง ส่วนกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

2. Antiresorptive agent

ยาในกลุ่ม antiresorptive agent ที่ใช้สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มี 2 ประเภทคือ bisphosphonate และ denosumab มีกลไกหลักคือ ยับยั้งการสลายกระดูกโดย osteoclast

2.1 Bisphosphonate

ยาในกลุ่ม bisphosphonate ออกฤทธิ์ที่เซลล์ osteoclast

โดยยาจะถูกนำเข้าสู่เซลล์และยับยั้งเอนไซม์ farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase ซึ่งมีส่วนสำคัญในการทำงานและการอยู่รอดของเซลล์ osteoclast ดังนั้นยาจึงกระตุ้นให้เกิดการตายของ osteoclast มีผลทำให้กระดูกถูกทำลายลดลง ยาจะจับกับกระดูกอย่างเหนียวแน่นทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาอาจนานถึง 10 ปี ยาถูกขจัดออกทางปัสสาวะเป็นหลักโดยผ่านกระบวนการกรองและการขับออกทางหลอดไตฝอย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง โดยเฉพาะน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

มีการศึกษาแบบสุ่มถึงผลของการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ต่อมวลกระดูกและการเกิดกระดูกหัก ข้อมูลส่วนใหญ่พบว่ายาในกลุ่ม bisphosphonate สามารถเพิ่มมวลกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม²² มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Yang และคณะ²³ รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มทั้งหมด 18 การศึกษา อาสาสมัครโดยรวมประมาณ 2,000 ราย ศึกษาผลของการให้ยา bisphosphonate ต่อความหนาแน่นกระดูก พบว่าการให้ bisphosphonate ร่วมกับแคลเซียมเสริมเพิ่มระดับความหนาแน่นกระดูกได้ร้อยละ 5.8 เทียบกับการให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การให้ยา bisphosphonate ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดีสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกได้ดีกว่าการให้แคลเซียมหรือวิตามินดีหรือยา calcitonin เพียงอย่างเดียว ยาในกลุ่ม bisphosphonate และขนาดยาที่แนะนำแสดงใน ตารางที่ 5

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ การตายของกระดูกกราม และกระดูกหักแบบผิดปกติ สำหรับการเกิด adynamic bone disease หลังจากการให้ยา bisphosphonate ยังมีข้อมูลที่ไม่น่าเชื่อถือ แต่จากการศึกษาของ Marques และคณะ²⁴ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด adynamic bone disease หลังจากการให้ยา zoledronic acid โดยการเก็บชิ้นเนื้อกระดูก ผลการศึกษาพบว่า ยา zoledronic acid ไม่เพิ่มการเกิด adynamic bone disease เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 5 ยากลุ่ม bisphosphonate และขนาดยาที่แนะนำ

ยา	ขนาดยา	อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตารางเมตร)	ผลต่อแคลเซียม ฟอสเฟต และ พาราไทรอยด์
Pamidronate	60 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด จากนั้น 30 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำเดือนที่ 1, 2 และ 3	มากกว่า 30	- เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด - ลดระดับฟอสเฟตในเลือด - ลดระดับพาราไทรอยด์ (ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม)
Alendronate	รับประทาน 5 ถึง 10 มก. ต่อวัน จากนั้นรับประทาน 70 มก. สัปดาห์ละครั้ง	มากกว่า 35	- เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด - ลดระดับฟอสเฟตในเลือด - ลดระดับพาราไทรอยด์ (ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม)
Ibandronate	1 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด จากนั้น 2 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำเดือนที่ 3, 6 และ 9	มากกว่า 30	- เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด - ลดระดับฟอสเฟตในเลือด - ลดระดับพาราไทรอยด์ (ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม)
Risedronate	รับประทาน 5 มก. วันละครั้ง หรือรับประทาน 35 มก. สัปดาห์ละครั้ง	มากกว่า 30	- เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด - ลดระดับฟอสเฟตในเลือด - ลดระดับพาราไทรอยด์ (ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม)
Zoledronate	5 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด	มากกว่า 30	- เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด - ลดระดับฟอสเฟตในเลือด - ลดระดับพาราไทรอยด์ (ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม)

2.2 Denosumab

ยา Denosumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง RANK ligand ทำให้เซลล์ osteoclast ทำงานลดลง ส่งผลให้ลดการทำลายกระดูก เพิ่มมวลกระดูก และลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก มีการศึกษาโดย Jamal และคณะ²⁵ เป็นการวิเคราะห์ย่อยของการศึกษา FREEDROM รวมถึงการศึกษาการใช้ denosumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด²⁶ จากข้อมูลดังกล่าวสรุปได้ว่ายา denosumab สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ได้ มีการศึกษาแบบย้อนหลังปี พ.ศ. 2561 ของ Brunova และคณะ ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยที่สัดส่วนของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตร้อยละ 77 มีระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 2.0 มก./ดล. ได้รับยา denosumab ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง พบว่าความหนาแน่นกระดูกของกระดูกสันหลังส่วนเอวเพิ่มขึ้นร้อยละ 11.5 ± 6.2 ค่า T score เพิ่มขึ้นจาก -2.7 ± 0.09 เป็น -1.8 ± 1.0 ($P < 0.001$) และสามารถลดความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ ดังนั้นอาจพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยโรคกระดูกชนิด high turnover ที่มี

ระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2.0 มก./ดล. หรือระดับอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร

ขนาดยาที่ใช้: 60 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา denosumab คือภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ²⁶

3. Calcimimetics

ยาในกลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มตอบสนองของ calcium sensing receptor ในต่อมพาราไทรอยด์ต่อแคลเซียมที่อยู่นอกเซลล์ ทำให้ลดการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ จากการศึกษาของ Evenepoel และคณะ²⁷ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยให้ยา cinacalcet ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 114 รายที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่ร่วมกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าค่าปกติ พบว่าสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และแคลเซียมในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพิ่มระดับฟอสเฟตในเลือดโดยที่ไม่ส่งผลต่อการทำงานของไต อย่างไรก็ตามไม่พบว่า มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นกระดูก ข้อควรระวังคือยา cinacalcet มีฤทธิ์เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ และสามารถทำให้เกิดภาวะ nephrocalcinosis ได้

ขนาดยาที่ใช้: 30 ถึง 180 มก. รับประทานวันละครั้ง

4. Teriparatide

ยา Teriparatide จัดเป็น recombinant parathyroid hormone ซึ่งมีผลต่อการเสริมสร้างมวลกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยกระดูกพรุนจากยาสเตียรอยด์ และผู้ป่วยหญิงที่หมดประจำเดือน มีการศึกษาแบบสุ่มของ Cejka และคณะ²⁸ ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไต 26 ราย เทียบระหว่างการให้ teriparatide แบบฉีดวันละครั้ง กับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก บริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวและข้อมือ แต่สามารถคงระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกต้นขาได้ ดังนั้นการให้ยา teriparatide ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตจึงต้องคำนึงถึงความคุ้มค่า เนื่องจากยามีราคาแพง อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาใช้ยา teriparatide ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกระดูกพรุนรุนแรงร่วมกับมีหลักฐานของ adynamic bone disease

ขนาดยาที่ใช้: 20-40 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้ง

5. การรักษาโดยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

ผู้ป่วยปลุกถ่ายไตที่มีภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงจะมีโอกาสเข้ารับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ร้อยละ 0.5-5 การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์จะทำให้มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงในร่างกายร่วมกับมีความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1. การเจริญเกินของต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid hyperplasia) 2. ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด 3. การทำงานของไตลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ 4. มีภาวะแทรกซ้อนของโรคกระดูก เช่น กระดูกหัก พบแคลเซียมเกาะที่หลอดเลือด (vascular calcification) หรือมีภาวะ calciphylaxis

มีการศึกษาพบว่าหลังจากการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ระดับของความหนาแน่นกระดูกเพิ่มขึ้น แต่ข้อมูลในแง่ของการลดกระดูกหักยังไม่ชัดเจน

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังตัดต่อมพาราไทรอยด์²⁹ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ พบร้อยละ 42-97 ก่อนเลือดบริเวณที่ผ่าตัดพบร้อยละ 0.3-1 เส้นประสาทท่อนล่างเสี่ยงฉีกขาดพบน้อยกว่าร้อยละ 1-2 และผู้ป่วยเสียชีวิตพบร้อยละ 0.8-1.7 สำหรับสาเหตุ

ที่พบได้บ่อยของภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดคือ hungry bone syndrome พบร้อยละ 27³⁰ ของภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด วินิจฉัยเมื่อระดับแคลเซียมต่ำกว่า 8.4 มก./ดล. และนานมากกว่า 4 วัน หลังจากการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยน้ำหนักน้อย อายุน้อย มีระดับ alkaline phosphatase สูง และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำก่อนผ่าตัด รักษาโดยการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในขนาดสูง

คำแนะนำสำหรับการตรวจและรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตจาก KDIGO

- ผู้ป่วยปลุกถ่ายไตทุกระยะที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุน แนะนำให้วัดค่ามวลกระดูกเพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก ถ้าผลดังกล่าวเปลี่ยนแปลงการรักษา ระดับคำแนะนำ 2C
- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลุกถ่ายไตภายใน 12 เดือนแรกที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มล./นาที่/ตารางเมตร ร่วมกับการพบมวลกระดูกต่ำ แนะนำให้รักษาด้วยการให้วิตามินดีเสริม และอาจพิจารณาให้ยากลุ่ม anti-resorptive agents ระดับคำแนะนำ 2D

- แนะนำว่าการรักษาขึ้นกับลักษณะของโรคกระดูกที่พบ โดยประเมินจากความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสเฟต สอร์โมนพาราไทรอยด์ alkaline phosphatase และวิตามินดี ระดับคำแนะนำ 2C

- อาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อใช้ประกอบการรักษา ไม่จัดระดับคำแนะนำ

- * สำหรับการรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วยที่ปลุกถ่ายไตมานานกว่า 12 เดือนยังมีข้อจำกัด

สำหรับผู้ป่วยปลุกถ่ายไต แนะนำให้ตรวจวัดระดับของแคลเซียม ฟอสเฟต และสอร์โมนพาราไทรอยด์หลังปลุกถ่ายไตทุกราย ความถี่ในการตรวจติดตามขึ้นกับระดับอัตราการกรองของไตดังแสดงใน ตารางที่ 6 การตรวจวัดระดับ alkaline phosphatase แนะนำเมื่อผู้ป่วยมีระดับอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/ตารางเมตร เท่านั้น

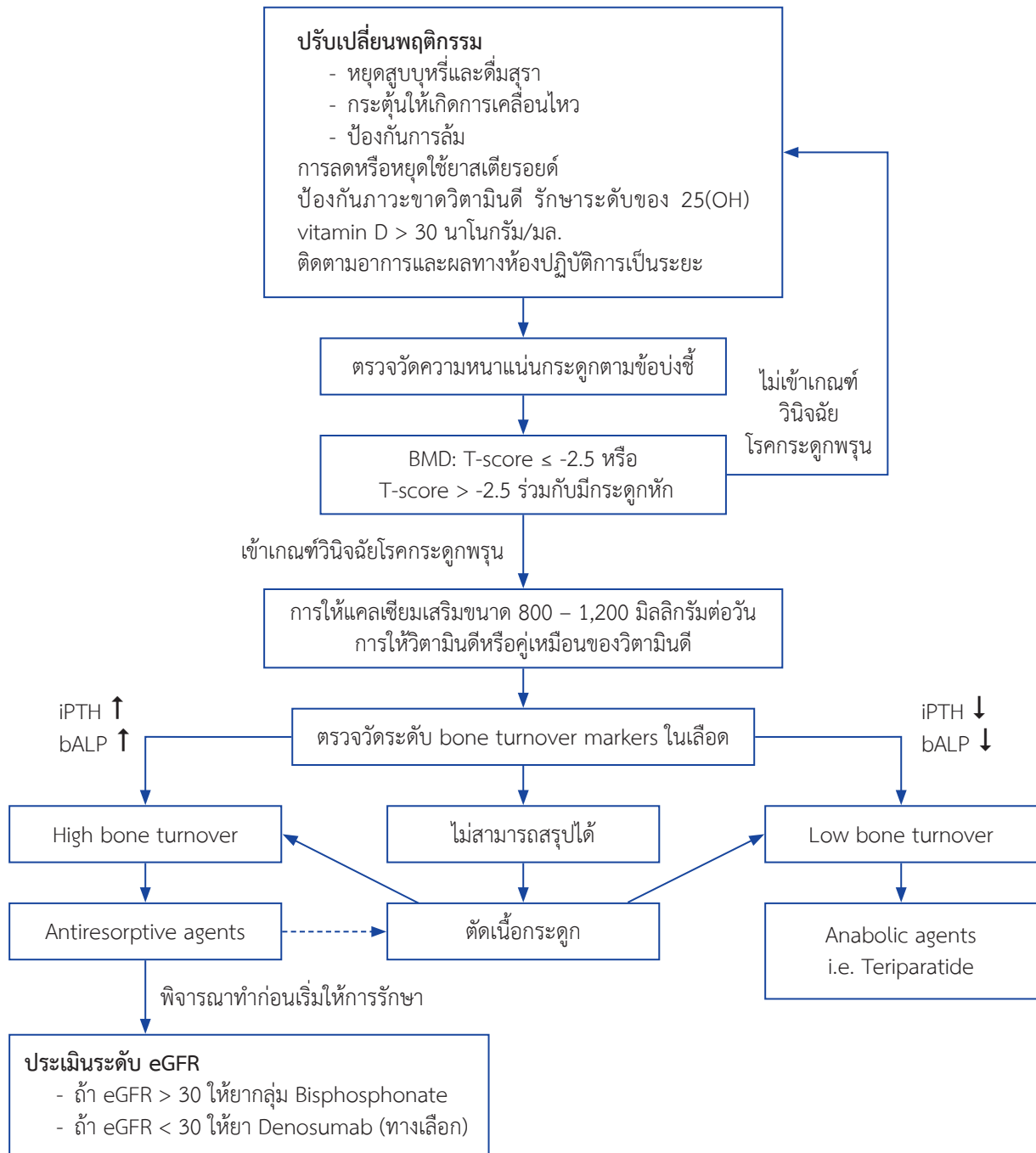
ตารางที่ 6 การตรวจติดตามผลทางห้องปฏิบัติการหลังปลุกถ่ายไต

ระยะ	อัตราการกรองของไต (มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร)	การตรวจ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน	การตรวจ alkaline phosphatase	การตรวจระดับแคลเซียมและ ฟอสเฟตในเลือด
1T	>90	ทุก 12 เดือน	ไม่แนะนำ	ทุก 6-12 เดือน
2T	60-90	ทุก 12 เดือน	ไม่แนะนำ	ทุก 6-12 เดือน
3T	30-59	ทุก 12 เดือน	ทุก 12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน
4T	15-29	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 12 เดือน	ทุก 3-6 เดือน
5T	<15	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 12 เดือน	ทุก 1-3 เดือน

บทสรุป

โรคกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความสำคัญ เนื่องจากสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน เพิ่มคุณภาพจากกระดูกหัก ปัจจุบันมีแนวทางวินิจฉัยได้แก่การทำ DXA หรือการประเมินความเสี่ยงสัมบูรณ์จาก FRAX รวมถึงการส่งระดับ bone turn over markers ในเลือดเพื่อช่วยในการแยกวินิจฉัยระหว่างภาวะ high bone turnover และ low bone turnover การรักษาได้แก่การปรับ

เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การลดหรือหยุดใช้ยาสเตียรอยด์ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการลดระดับความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การรักษาโดยการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม กรณีที่ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตรพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonate กรณีที่ไม่สามารถแยกภาวะ adynamic bone disease การตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาอาจมีบทบาทสำคัญ



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

หมายเหตุ BMD, bone mineral density; iPTH, intact parathyroid hormone; bALP, bone specific alkaline phosphatase

เอกสารอ้างอิง

1. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol*. 2004;17(2):190-204.
2. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4):937-63; viii.
3. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325(8):544-50.
4. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N, Politt D, Frank RD, Westenfeld R, et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1611-20.
5. Techawathanawanna N, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K, Kingpetch K, Suwanwalaikorn S, Kanjanabuch T, et al. The prevalence and risk factors of osteoporosis in Thai renal-transplant patients. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 4:S103-9.
6. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation*. 2009;87(12):1846-51.
7. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*. 2002;288(23):3014-8.
8. Altman AM, Sprague SM. Mineral and Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):703-11.
9. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int*. 2003;63(5):1915-23.
10. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(9):940-5.
11. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant*. 2008;8(12):2647-51.
12. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, Iyer S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Longitudinal HR-pQCT and image registration detects endocortical bone loss in kidney transplantation patients. *J Bone Miner Res*. 2015;30(3):554-61.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. 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.
15. Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):450-8.
16. Farmer CK, Hampson G, Abbs IC, Hilton RM, Koffman CG, Fogelman I, et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2929-36.
17. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(3):649-59.
18. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):310-25.
19. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1608-14.
20. McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation - from biological mechanisms to clinical benefits. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1259-70.

21. Trillini M, Cortinovis M, Ruggerenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(5):1205-14.
22. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2111-7.
23. Yang Y, Qiu S, Deng L, Tang X, Li X, Wei Q, et al. Outcomes of bisphosphonate and its supplements for bone loss in kidney transplant recipients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):269.
24. Marques IDB, Araujo M, Gracioli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(2):355-65.
25. 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(8):1829-35.
26. Festuccia F, Jafari MT, Moiola A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol.* 2017;30(2):271-9.
27. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant.* 2014;14(11):2545-55.
28. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(9):1864-70.
29. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs.* 2019;79(5):501-13.
30. Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004;70(2): 114-9; discussion 9-20.

Review Article

Update on diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy

Pitchamon Inkong, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Complement 3 glomerulopathy (C3G) is a rare renal disease which has been diagnosed and distinguished for the past 10 years. The disease is not only caused by genetic disorders but also acquired during a person's life. The main mechanism is abnormal control of complement activation with deposition of complement 3 (C3) component in the kidneys leading to glomerular inflammation as well as glomerular damage. The clinical presentation of C3G varies from generalized edema, hypertension, microscopic hematuria, proteinuria, nephrotic syndrome, acute kidney injury to chronic kidney disease. The most common finding from light microscopy from kidney biopsy was membranoproliferative glomerulonephritis together with immunofluorescence has found complement 3 using dominant staining. Almost one half of patients with C3G present low serum C3 level. Currently, C3G cannot be completely cured due to a lack of randomized control trials; therefore, treating C3G refers to an observational study only. Prognosis of disease depends on the severity of renal pathology and cause of the disease; 70% of patients progress to end stage renal disease, on average 10 years while the relapse rate after kidney transplant can reach 50%.

Keywords: complement 3 glomerulopathy, glomerulonephritis, complement

Review Article

การวินิจฉัยและการรักษาใหม่ของโรคไตอักเสบชนิดคอมพลีเมนต์สาม

พิชฌญ์ อินกอง, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

Complement 3 glomerulopathy (C3G) เป็นกลุ่มโรคไตอักเสบชนิดหนึ่ง ที่มีการวินิจฉัยโรคในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีสาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม และความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง โดยกลไกของการเกิดโรคเกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ ในร่างกายจนเกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ในระบบไหลเวียนเลือดมากผิดปกติ และมีการสะสมของ C3 ที่เนื้อไต มีผลทำให้เกิดการบาดเจ็บและการทำลายของเนื้อเยื่อไต อาการและอาการแสดงทางไต คือ อาการบวม ความดันเลือดสูง ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ กลุ่มอาการเนฟโรติก ไตวายเฉียบพลัน และไตเรื้อรัง วินิจฉัยจากพยาธิสภาพทางไตคือการพบความผิดปกติลักษณะ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) ร่วมกับการย้อมติดสี immunofluorescence (IF) เป็นลักษณะ complement 3 dominant staining ประมาณร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยตรวจเลือดพบระดับของ complement 3 (C3) ในเลือดลดลง ความรุนแรงและการพยากรณ์ของโรคขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรคและลักษณะพยาธิสภาพไต โดยพบว่ามีโอกาสการเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถึงร้อยละ 70 ในระยะเวลา 10 ปี และมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายไตได้มากถึงร้อยละ 50 ส่วนการรักษาในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานที่สามารถทำให้หายขาดได้ เนื่องจากขาดการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยปัจจุบันการรักษาโรคอ้างอิงตามการศึกษาโดยการสังเกตเท่านั้น

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบชนิดคอมพลีเมนต์สาม, โรคไตอักเสบ, คอมพลีเมนต์

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. พิชฌญ์ อินกอง แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: beaupitchamon@gmail.com

บทนำ

โรคไตอักเสบ C3 glomerulopathy (C3G) เป็นกลุ่มโรคไตที่พบได้น้อยแต่มีความสำคัญ เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตเรื้อรังสูง ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยวินิจฉัยโรคกลุ่มนี้มากขึ้น สาเหตุจากความผิดปกติทางพันธุกรรม และความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง โดย C3G ถูกจำแนกเป็นสองกลุ่มโรค คือ dense deposition disease (DDD) และ C3 glomerulonephritis (C3GN) โดยอาศัยพยาธิสภาพไตจากการตรวจ electron microscopy (EM) ซึ่งมีลักษณะจำเพาะที่แตกต่างกัน^{1,2} อาการและอาการแสดงของโรคพบได้ตั้งแต่ บวม ความดันเลือดสูง ปัสสาวะเป็นฟอง พบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนในปัสสาวะ หรือการทำงานของไตผิดปกติ ร่วมกับการตรวจพบระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดผิดปกติ โดยมากกว่าร้อยละ 50 ตรวจพบระดับคอมพลีเมนต์สามในเลือด (serum C3 level) ลดลง ขณะที่ระดับของคอมพลีเมนต์สี่

ในเลือด (serum C4 level) อยู่ในเกณฑ์ปกติ^{2,3} จากการทบทวนวรรณกรรมย้อนหลังในช่วงห้าปีที่ผ่านมา มีการศึกษาเกี่ยวกับโรค C3G มากขึ้น ทั้งในแง่ของกลไกการเกิดโรค อาการและอาการแสดง การตรวจวินิจฉัยและการรักษาด้วยยาใหม่ ๆ ประกอบกับในปัจจุบันพบผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงลักษณะเข้าได้กับโรค C3G มากขึ้น จึงเป็นที่มาของการเขียนทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้

ระบาดวิทยา

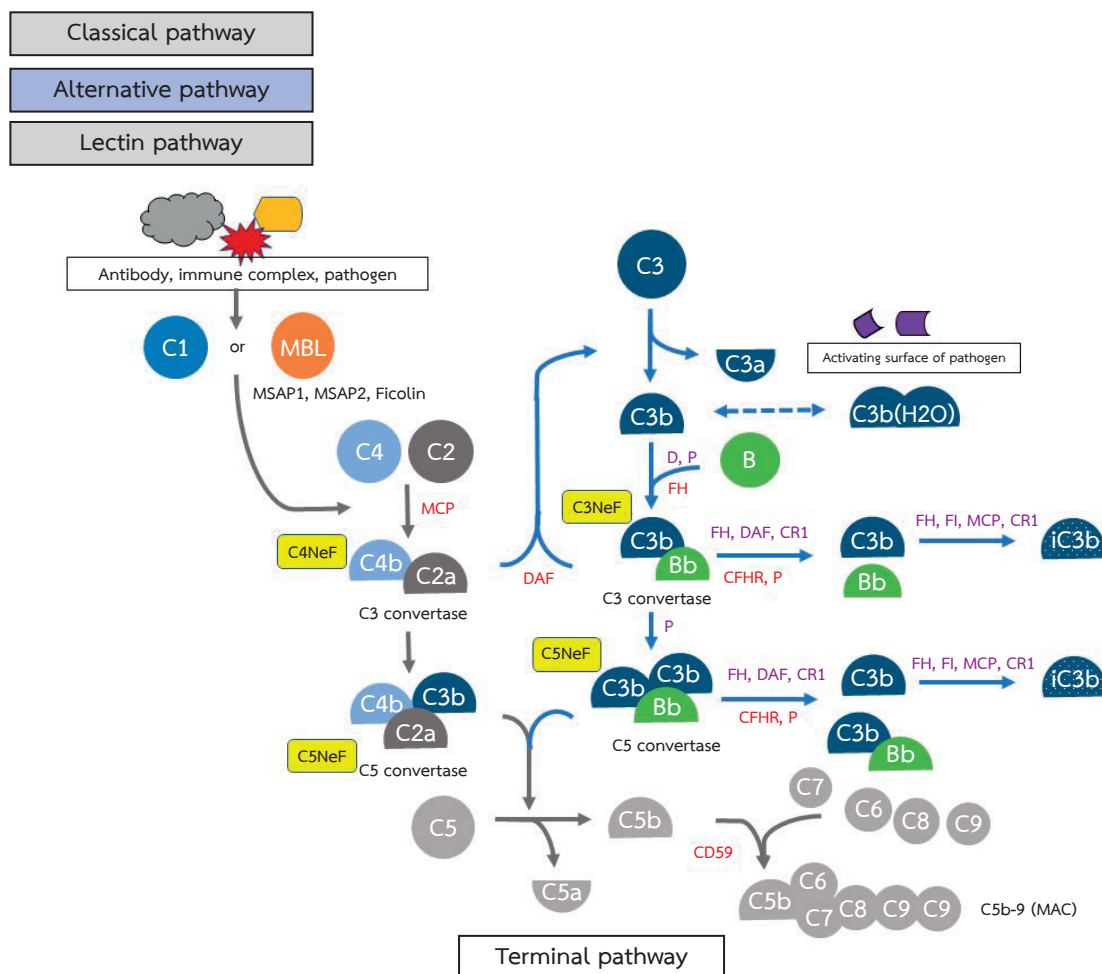
C3G พบเพียงร้อยละ 1-2 ของผลการตรวจชิ้นเนื้อไต⁴ ทำให้ยากต่อการศึกษาทั้งในด้านอุบัติการณ์การเกิดและความชุกของการเกิดโรค ตามรายงานในสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์การเกิด C3G ประมาณ 1-2 รายต่อล้านประชากร รวมทั้งหมด 49 ราย ในช่วงระยะเวลา 3 ปี และความชุกในการเกิดโรคน้อยกว่า

5 รายต่อล้านประชากร⁵ สำหรับข้อมูลทางประเศยุโรปพบอุบัติการณ์การเกิดประมาณ 0.2-1 รายต่อล้านประชากร และความชุกเท่ากับ 14-140 รายต่อล้านประชากร^{3, 4} โดยพบบ่อยในวัยเด็กหรือวัยรุ่น และอาจพบในช่วงอายุที่มากขึ้นจนถึงวัยสูงอายุได้ ซึ่งมีรายงานว่าเกิดภายหลังการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การได้รับวัคซีน ได้ยากดภูมิคุ้มกัน รวมถึงเกิดขึ้นภายหลังการตั้งครรภ์ แล้วทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ^{1,3}

กลไกการเกิดโรค

C3G เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายผ่านทาง alternative complement pathway ทำให้เกิดการสะสมของคอมพลีเมนต์ในเนื้อไต โดยเฉพาะโกลเมอรูลัส เกิดขบวนการอักเสบและทำลายเนื้อเยื่อจนเกิดพยาธิสภาพและก่อให้เกิดอาการของโรคไตอักเสบ

ระบบการทำงานของคอมพลีเมนต์ในร่างกายแบ่งออกเป็น 3 ทาง คือ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การทำงานและโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ที่ก่อให้เกิด C3 glomerulopathy

ระบบ alternative pathway เริ่มจากการที่มีสิ่งแปลกปลอมกระตุ้นจากภายนอกผ่าน C3b โดยตรง โดยมี FD ร่วมกับย้อย FB เป็น Bb เพื่อจับกับ C3b เกิด C3bBb (C3 convertase) เพื่อไปย่อย C3 ในร่างกายที่มีอยู่เดิม เร่งการเกิดปฏิกิริยาคอมพลีเมนต์มากขึ้น เพื่อเกิด C3bBbC3b (C5 convertase) ย่อย C5 จนกระตุ้นการเกิด MAC ที่บริเวณเนื้อเยื่อไต จนเกิดเป็นพยาธิสภาพของ C3 Glomerulopathy ในที่สุด, โดยมี FH, FI, DAF, MCP, และ CR1 คอยเป็นตัวควบคุมการทำงานให้เป็นปกติ ในขณะที่ CHHR, P เป็นตัวยับยั้งการสลายของคอมพลีเมนต์ จึงทำให้เกิดการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดโรค

C = complement, F = factor, FH = factor H, FI = factor I, B = factor B, D = factor D, P = properdin, DAF = decay accelerating factor or CD55, CR1 = complement receptor 1, MCP = membrane cofactor protein or CD46, MBL = membrane binding protein, MSAP = MBL associated protein (1, 2), NeF = nephritic factor, ตัวหนังสือสีม่วง = ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงาน, ตัวหนังสือสีแดง = ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงาน

1. Classical pathway

เริ่มต้นจากการถูกกระตุ้นของ C1 ผ่าน IgM หรือ IgG แอนติบอดีที่จับกับแอนติเจนแล้วมาเกาะบนผิวเซลล์ โดย C1q จับกับ Fc portion ของแอนติบอดีแล้วกระตุ้น C1q ให้ทำงาน ขณะเดียวกันก็กระตุ้น C1r และ C1s (C4, C2 convertase) ให้ทำการย่อย C4, C2 เกิดเป็น C4bC2a (C3 convertase) เพื่อย่อย C3 เกิดเป็น C3a และ C4bC2aC3b (C5 convertase) เพื่อย่อย C5 เป็น C5a และ C5b ที่มีผลเป็นลูกโซ่ต่อเนื่องไปจนเกิดการ ทำงานของ C5b-9, MAC (membrane attack complex) จนเกิดการทำลายของเซลล์

2. Alternative pathway

เกิดจากการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ C3 ได้เลย โดยไม่ผ่านการ ทำงานของระยะเริ่มแรก (C1,C2,C4) ส่วนใหญ่ถูกกระตุ้นจากแอนติเจนหรือโปรตีนบางอย่าง เช่น ส่วนประกอบของแบคทีเรียหรือโปรตีนที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่เรียกรวมกันว่า properdin ซึ่งประกอบด้วยหลายชนิด ได้แก่ factor A, factor B, factor D และ factor F เป็นต้น โดยพบว่า factor D มีลักษณะคล้าย C1 และ factor B มีลักษณะคล้าย C2 เมื่อเกิดการกระตุ้น factor D จึงย่อย factor B เกิดเป็น Bb และจับกับ C3b กลายเป็น C3bBb (C3convertase) เพื่อย่อย C3 และเข้าสู่ขั้นตอนลูกโซ่จนกระทั่งถึง MAC เช่นเดียวกับใน classical pathway

3. Lectin pathway

เกิดขึ้นผ่านการกระตุ้นทำงานของสาร mannose binding lectin (MBL) และ ficolin ที่อยู่บนผิวเซลล์ เพื่อจับกับผิวของแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา ที่เข้ามาในร่างกาย ปกติแล้ว MBLจะรวมตัวกับ ficolin เป็นก้อน มีชื่อเรียกว่า MBL associated serine protease (MASP) โดยเมื่อมีการติดเชื้อหรือมีสิ่งแปลกปลอมในร่างกายแล้วเกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ผ่านการ ทำงานของ MASP2

นอกจากกลไกของการทำลายเซลล์แปลกปลอมต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว ระบบคอมพลีเมนต์ยังมีการสร้างสมดุลในการทำงาน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดการ ทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย เรียกว่า regulatory of complement activation (RCA) โดยโปรตีนที่สำคัญที่สุดคือ factor H ซึ่งเป็นตัวหลักในการควบคุมการทำงานของ C3bBb (C3convertase) ให้เกิดการย่อยสลายและไม่สามารถทำงานได้ (inactive form) และร่วมกับ factor I ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้ง C3bBb ไม่ให้เกิด C3bBb เพื่อป้องกันการเกิด C3 convertase ที่มากเกินไป⁶ นอกจากนี้ยังมีโปรตีนอื่นที่ทำหน้าที่ปรับสมดุล โดยยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์ ได้แก่ membrane cofactor protein (MCP), decay accelerating factor (DAF) หรือ CD55 และ complement receptor 1 (CR1) เป็นต้น ดังนั้น หากมีการกระตุ้นการทำงานที่มากเกินไปจนเกิดความผิดปกติของการทำงานหรือเกิดการกลายพันธุ์ของ

ยีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ รวมถึงการทำงานลดลงหรือมีการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนดังกล่าว ก็สามารถทำให้เกิด C3G ได้^{1,7,8}

ปัจจุบันพบแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ที่สำคัญ ได้แก่ C3Nef (C3 nephritic factor), C5Nef (C5 nephritic factor) มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ C3convertase และ C5convertase ตามลำดับ^{3,9} มีผลทำให้เอนไซม์ดังกล่าวมีความเสถียรและทำหน้าที่ได้มากขึ้น จนมีการทำงานมากผิดปกติ ดังนั้น หากตรวจพบแอนติบอดีดังกล่าวเพิ่มขึ้นในร่างกาย ก็สามารถเกิดอาการของ C3G ได้

ปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรค C3G แบ่งได้ 2 กลุ่มหลักคือ

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรค C3G มียีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ³ โดยความผิดปกติของยีนที่พบบ่อย คือ ยีนที่ควบคุมการทำงานของ C3 convertase และ C5 convertase ได้แก่ C3 และ complement factor B (CFB) รวมถึงยีนที่ควบคุมการทำงานของ RCA ได้แก่ ยีน CFH และ CFI เป็นต้น

ยีน CFH mutation ปกติ CFH ทำหน้าที่จับกับ C3b เพื่อยับยั้งการทำงานของ C3 convertase ประกอบไปด้วยยีนปกติ ได้แก่ FHR1, FHR2, FHR3, FHR4, FHR5 เมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีน CFH จะเกิดที่ตำแหน่ง SCR (short consensus repeats) ทำให้โปรตีนมีการเรียงตัวที่ผิดปกติไป มีผลให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ผิดปกติ โดยการกลายพันธุ์ของ CFR มีได้หลายตำแหน่งอาทิเช่น FHR2-FHR5 หรือ FHR5-FHR5 ในแต่ละตำแหน่งก็เกิดความผิดปกติที่ใดได้แตกต่างกัน ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ยีน CFHR5 คือตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด เป็นความผิดปกติแบบ autosomal dominant ซึ่งเกิดจากการเรียงตัวผิดปกติบริเวณ exon2,3 ของยีน CFHR5 เกิดการรวมกันของยีนกลายเป็น FHR5-FHR5

2. ปัจจัยที่ถูกกระตุ้นภายหลัง ส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนในระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกาย เป็นผลทำให้ระบบคอมพลีเมนต์ทำงานผิดปกติ แอนติบอดีที่พบบ่อย ได้แก่ แอนติบอดีต่อ C3bBb (C3 convertase) หรือ C3 nephritic factors มีผลทำให้ C3bBb ทำงานได้มากขึ้นและนานขึ้น สามารถพบแอนติบอดีดังกล่าวถึงร้อยละ 50-80 ในผู้ป่วย C3G¹⁰ และมีรายงานพบแอนติบอดีต่อ C3bBaC3b (C5 convertase) หรือ C5 nephritic factor¹¹

- C3 nephritic factor เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C3 convertase ทำให้ C3 convertase เสถียรมากขึ้นและค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น ส่งผลให้เกิดการย่อย C3 อย่างต่อเนื่อง และเกิดการทำลายเซลล์ไตจนเกิดโรค C3G ในที่สุด

- **C5 nephritic factor** เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C5 convertase ทำให้ C5 convertase เสถียรมากขึ้น และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น C5-9 มากอย่างต่อเนื่อง
 - **C4 nephritic factor** เป็น autoantibody ที่มีเป้าหมายต่อ C4b2a ทำให้ C3 convertase และ C5 convertase ทำหน้าที่ได้นานขึ้น
- นอกจากนี้ยังมีการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนอื่น ๆ เช่น แอนติบอดีต่อ factor H และแอนติบอดีต่อ factor B ปัจจุบันมีรายงานในผู้ป่วย C3G ที่อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป สัมพันธ์กับภาวะ monoclonal gammopathy เช่น multiple myeloma และ Waldenstrom macroglobulinemia¹² ดังแสดงใน

ตารางที่ 2

ตารางที่ 1 สาเหตุของการเกิดโรค C3 glomerulopathy ที่เกิดขึ้นจากพันธุกรรมที่พบบ่อย

Genetic testing abnormal	Chromosome	Renal pathology
Fusion protein		
FHR2 ₁₋₂ -FHR5 ₁₋₉	1q31.3	DDD
FHR5 ₁₋₂ -FHR5 ₁₋₉	1q31.3	C3GN
FHR3 ₁₋₂ -FHR1 ₁₋₅	1q32	C3GN
FHR1 ₁₋₂ -FHR5 ₁₋₉	1q32	DDD, C3GN
FHR1 ₁₋₄ -FHR1 ₁₋₅	1q32	C3GN
FHR1 ₁₋₂ -FHR2 ₁₋₄	1q32	C3GN
Mutation		
ADAM19 (ADAM metalloproteinase domain 19)	5q33.3	DDD
CFD (complement factor D (adipsin))	19p13.3	DDD
CFI (complement component I)	4q25	DDD
CR1 (complement component receptor 1)	1q32	DDD
MCP (also known as CD46, membrane cofactor protein)	1q32	C3GN

ตารางที่ 2 สาเหตุของการเกิดโรค C3 glomerulopathy เกิดขึ้นภายหลัง

	Frequency (%)	Mechanism	Renal pathology
C3 nephritic factor	50-80	Dysregulation of C3 convertase (C3bBb)	DDD
C4 nephritic factor	2.4	Dysregulation of C3 convertase and C5 convertase in classical and lectin pathway	Non specific MPGN
C5 nephritic factor	50	Dysregulation of C5 convertase (C3bBbC3b)	C3GN > DDD
Factor H autoantibodies	1.0	Affects factor I cofactor activity	DDD, C3GN
Factor B autoantibodies	2.5	Activated C3 convertase activity and increase C3a level	DDD, C3GN
C3 autoantibodies	1.5	Activated C3 convertase activity and C5 convertase activity	DDD > C3GN
Monoclonal immunoglobulins associated with multiple myeloma, monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)		Activated alternative pathway	C3GN > DDD

อาการและอาการแสดงของโรค (ตารางที่ 3)

อาการของโรคสามารถแสดงออกได้หลายรูปแบบ โดยร้อยละ 90-95 มาด้วยกลุ่มอาการไตอักเสบที่มีโปรตีนในปัสสาวะ ร้อยละ

27-55 พบอาการบวมแบบกลุ่มเนฟโรติก ร้อยละ 24-76 พบความดันเลือดสูง ร้อยละ 64-85 ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง และร้อยละ 14-59 พบการทำงานของไตลดลง^{13, 14} รวมถึงอาการ

ที่ไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ ใช้ต่ำ ๆ เบื่ออาหาร และน้ำหนักลด ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ ทั้งนี้ระยะเวลาของอาการและอาการแสดงของโรคอาจขึ้นอยู่กับช่วงอายุ กลุ่มผู้ป่วยเด็กจะมีอาการไม่รุนแรงและการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วนผู้ใหญ่จะมีอาการรุนแรงและเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังได้อย่างรวดเร็ว

อาการแสดงอื่น ๆ ที่สามารถพบร่วมกับ C3G ได้แก่ ocular drusen คือการมีคอมพลีเมนต์สะสมที่บริเวณเยื่อบุจอประสาทตา ตรวจพบการเสื่อมของศูนย์กลางจอประสาทตา (macular degeneration) ในเด็กที่วินิจฉัย C3G และมีรายงานพบร่วมกับภาวะ acquired partial lipodystrophy ในเด็ก โดยส่วนใหญ่พบร่วมกับอาการไตอักเสบที่ตรวจพบระดับ C3 ในเลือดลดลงและระดับ C3NeF ในเลือดเพิ่มขึ้น¹⁵

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคไตอักเสบ ได้แก่ การตรวจปัสสาวะแบบสมบูรณ์ พบเม็ดเลือดแดง โดยร้อยละ 50 เป็นลักษณะ microscopic hematuria และร้อยละ 23 เป็นลักษณะ macroscopic hematuria หรือ red cell casts ได้ ตรวจโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 90-93 โดยเป็นลักษณะของ nephrotic syndrome ถึงร้อยละ 26.5 พบการทำงานของไตลดลงถึงร้อยละ 35.5 ระดับยูเรียและครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นโดยค่าเฉลี่ยของครีเอตินินอยู่ที่ 2.31 ± 1.7 มก./ดล. และระดับแอลบูมินในเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 60

2. การส่งตรวจเพื่อหาสาเหตุของโรคและประเมินความรุนแรงของโรค ได้แก่ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและลักษณะของเม็ดเลือดแดง พบภาวะเลือดจาง การทำงานของตับ ระดับไขมันในเลือด การทดสอบทางเลือดเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรค เช่น แอนติบอดีต่อดีเอ็นเอ (ANA) แอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสต่าง ๆ และส่งตรวจ protein electrophoresis และ monoclonal immunoglobulins ในเลือดและปัสสาวะในกรณีสงสัยภาวะ monoclonal gammopathy

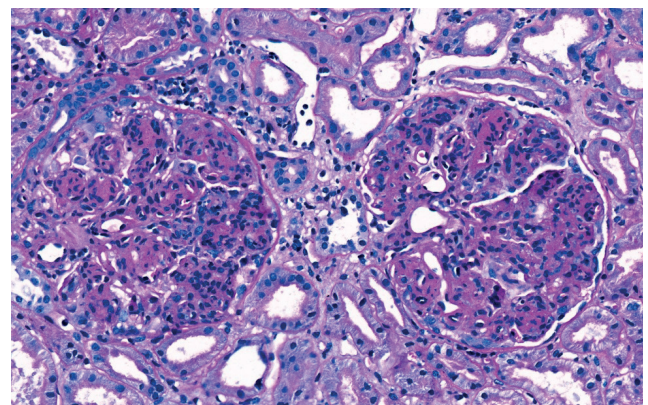
การตรวจพยาธิสภาพไต

การตรวจพยาธิสภาพไตถือเป็นมาตรฐานของการวินิจฉัยโรคเนื่องจากอาการและอาการแสดง รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นไม่สามารถตรวจวินิจฉัยแยกโรคได้ชัดเจน¹⁶

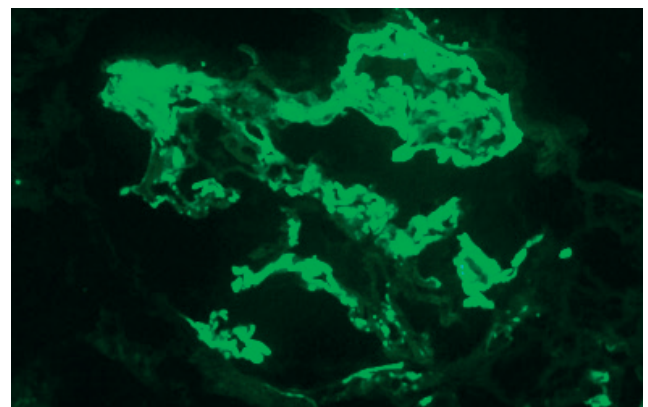
1. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (light microscopy) ส่วนใหญ่ร้อยละ 44-76 พบความผิดปกติลักษณะของ membranoproliferative glomerulonephritis (รูปที่ 2) ร้อยละ 21-28 พบ mesangial proliferative glomerulonephritis ร้อยละ 8-29 พบ diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis และร้อยละ 9 พบ crescentic glomerulonephritis ได้ โดยพบลักษณะ

การอักเสบของโรครุนแรงในผู้ป่วย DDD ได้บ่อยกว่าผู้ป่วย C3GN ขณะที่ C3GN ส่วนใหญ่พบลักษณะของพยาธิสภาพแบบเรื้อรังคือ chronic fibrotic และ sclerotic glomeruli ได้บ่อยกว่า^{9,10,12,13}

2. การตรวจ immunofluorescence (IF) พบการติดสีเรืองแสงของ C3 เป็นลักษณะของ semi-linear หรือ granular (รูปที่ 3) ในโกลเมอรูลัสเด่นกว่าโปรตีนชนิดอื่น ๆ โดยความเข้มของการติดสีมากกว่าสองเท่าขึ้นไปของการติดสีของโปรตีนชนิดอื่น ๆ หรือตรวจไม่พบการติดสีของคอมพลีเมนต์อื่น ๆ เลย ทั้ง C1 และ C4 แต่อาจตรวจพบการติดสีของ IgM บริเวณ subendothelium หรือ subepithelium ได้¹² นอกจากนี้ยังอาจพบการติดสีของ light chains ได้ โดยพบในผู้ป่วย C3 glomerulopathy จากภาวะ monoclonal gammopathy¹⁶



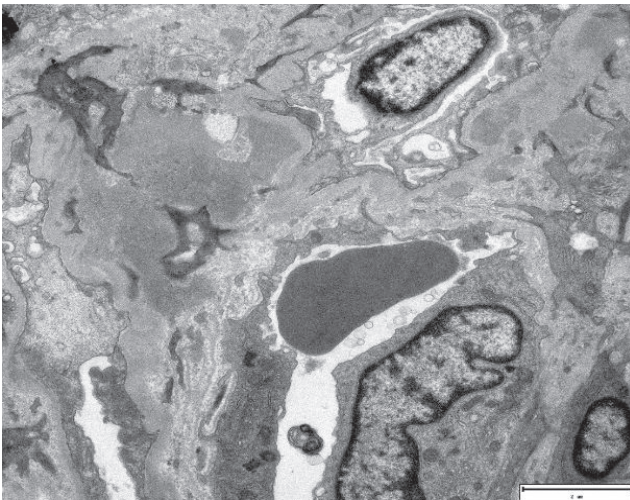
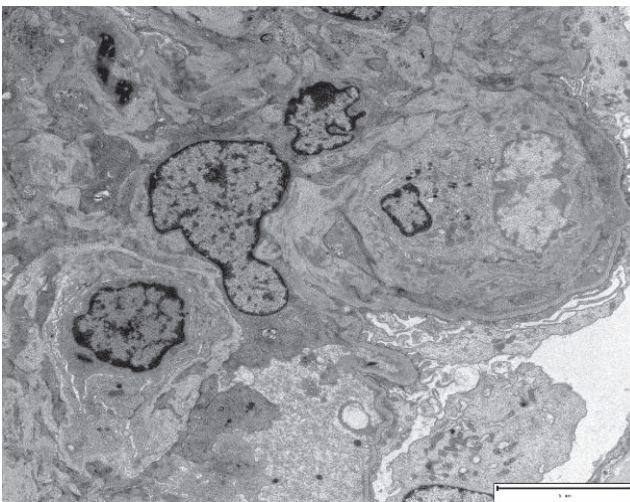
รูปที่ 2 พยาธิสภาพที่ไตจากกล้องจุลทรรศน์ light microscopy พบลักษณะ membranoproliferative pattern คือ mesangial hypercellularity and capillary wall double contours (PAS×400)



รูปที่ 3 ย้อม immunofluorescence พบลักษณะ intense staining C3 ที่ glomerular capillary loops และ mesangial แบบ coarse granular pattern

3. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) ถือเป็นวิธีการมาตรฐานในการตรวจแยกโรคระหว่าง DDD และ C3GN โดยมีลักษณะที่แตกต่างกัน ดังนี้ (รูปที่ 4)

- DDD พบ electron-dense รูปร่างเหมือน sausage-shaped หรือ Chinese calligraphy-like จำนวนมาก อยู่ภายในชั้น lamina densa ของ glomerular basement membrane และอาจพบที่บริเวณ Bowman's capsule และ tubular basement membrane ร่วมด้วย¹⁶
- C3GN พบลักษณะของ electron-dense แบบไม่มีรูปร่างชัดเจนหรือลักษณะเหมือนฝุ่นอยู่ที่บริเวณ mesangium, subendothelium หรือ subepithelium และจำนวนของ electron-dense พบน้อยกว่า DDD¹⁶



รูปที่ 4 แสดงพยาธิสภาพที่พบในกล้องอิเล็กตรอน (บน) C3 glomerulonephritis พบ electron-dense แบบไม่มีรูปร่างชัดเจนหรือลักษณะเหมือนฝุ่น กระจายตัวอยู่ทั่ว ๆ อยู่บริเวณ mesangium, subendothelium หรือ subepithelium (ล่าง) Dense deposition disease พบ electron-dense รูปร่างเหมือน sausage-shaped หรือ Chinese calligraphy-like จำนวนมากอยู่ภายในชั้น lamina densa ของ glomerular basement membrane เป็นส่วนมาก

การตรวจระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกาย

การตรวจการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายแนะนำให้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัย C3G ด้วยการตรวจวัดระดับปริมาณและระดับการทำงานของคอมพลีเมนต์ในเลือด ได้แก่ ระดับ C3 และ C4 ในเลือด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบ C3 ในเลือดลดลงได้ถึงร้อยละ 41-76 ในขณะที่ระดับ C4 ในเลือดลดลงเพียงร้อยละ 1-23 เท่านั้น¹⁶ และพิจารณาส่งตรวจระดับ serum soluble C5b-9 level, serum C3 nephritic factor (C3Nef) และ autoantibodies against factor H ในผู้ป่วยเป็นราย ๆ โดยระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดแต่ละชนิด สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคได้ดังนี้⁶

- ระดับ serum C3 ส่วนใหญ่ลดลงเด่นชัดใน DDD
- ระดับ serum soluble C5b-9 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย C3GN
- ระดับ C3 nephritic factor (C3Nef) ในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 40-60 ใน C3GN และเพิ่มขึ้นได้มากถึงร้อยละ 80-90 ใน DDD
- ระดับแอนติบอดีต่อ factor H ตรวจพบได้ในทั้ง C3GN และ DDD แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ aHUS ร่วมด้วย
- ระดับแอนติบอดีต่อ factor B ตรวจพบได้ในทั้ง C3GN และ DDD

แต่อย่างไรก็ตามการตรวจระดับ serum soluble C5b-9 level, serum C3Nef, autoantibodies against factor B และ autoantibodies against factor H นั้น ยังไม่ใช้เป็นมาตรฐานเนื่องจากทำได้ยากและมีราคาแพง นอกจากนี้ที่กล่าวข้างต้นแล้ว ระดับคอมพลีเมนต์ในเลือดสามารถใช้ในการพยากรณ์โรค ติดตามความรุนแรงของโรคและการดำเนินเข้าสู่การเกิดไตเรื้อรัง ระยะสุดท้ายได้ เช่น serum C3 ลดลง, serum soluble C5b-9 level เพิ่มขึ้น และ serum C3Nef เพิ่มขึ้น¹⁷

การตรวจทางพันธุกรรม

ผู้ป่วย C3G ทุกราย ควรได้รับการตรวจวินิจฉัยทางพันธุกรรม เพื่อตรวจหาพื้นที่ผิดปกติ การกลายพันธุ์ รวมถึงความผิดปกติของการจัดเรียงตัวของสารพันธุกรรมของระบบคอมพลีเมนต์ เนื่องจากมีความสำคัญต่อการตัดสินใจในการรักษา และหากตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน¹⁸ การส่งตรวจความผิดปกติของยีนและการเรียงตัวของยีนในปัจจุบัน สามารถส่งตัวอย่างเลือดหรือซีรัมเพื่อตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมโดยตรวจ polymerase chain reaction (PCR) ผลการตรวจใช้เวลาประมาณ 2-7 วัน โดยมีการตรวจเป็นกลุ่มของยีน (gene panel) มาตรฐานที่มักก่อให้เกิด

เกิดโรค C3G คือ C3, factor B, factor H factor I, MCP และ CHFR5⁶ นอกจากนี้ยังมีการส่งตรวจยีนอื่น ๆ ที่ก่อโรคได้อีก ดังแสดงใน ตารางที่ 1

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและยังไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ เนื่องจากเป็นโรคที่พบไม่บ่อย จึงมีข้อจำกัดในการศึกษาและวิธีการในการรักษาโรคกลุ่มนี้ มีเพียงการศึกษาแบบสังเกตการณ์และรายงานผู้ป่วยเท่านั้นดัง ตารางที่ 4^{9,19} โดยแนะนำการรักษาแบบประคับประคองด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควบคุมความดันเลือดและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะด้วยยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ angiotensin-receptor blocker (ARB) และการลดระดับไขมันในเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ตรวจพบภาวะ monoclonal gammopathy ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ อาจพิจารณา

ปรึกษาอายุรแพทย์โรคเลือด เพื่อทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และการให้ยาเคมีบำบัดตามโรคร่วมที่ตรวจพบ

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงที่พบได้ในผู้ป่วย C3 glomerulopathy

Signs and symptoms	Frequency(%)
Glomerulonephritis	90-95
Proteinuria	90-93
Edema	40-70
Hypertension	24-76
Microscopic hematuria	64-92
Renal impairment	14-59
Low serum C3 and normal serum C4	70-80

ตารางที่ 4 ข้อมูลการศึกษาของการรักษาโรค C3 glomerulopathy ในปัจจุบัน

	Interventions	Study design	Follow-up	N	Outcomes
Rabasco A, et al 2015	MMF + steroid vs other + steroid	Prospective study	47 months	60	Renal survival 100% in MMF Clinical remission 80% in MMF
Bomback AS, et al 2012	Ecuzumab	Prospective study	12 months	6 DDD=3 C3GN=3	N=1: lower proteinuria N=2: reduced serum creatinine N=1: stable creatinine
Le Quintrec M, et al 2018	Ecuzumab	Retrospective study	14 months	26	Global clinical remission 23% Partial clinical remission 23% No response 54%
Kurtz KA, et al 2002	Plasmapheresis 73 sessions	Case series		15-year old girl (DDD)	Stable serum creatinine No develop tubular atrophy in biopsy
Zand L, et al 2014	Kidney transplantation	Retrospective study		21	Recurrent C3GN in the allograft 66.7% Graft failure 50% (median time of 77 months to graft failure)

ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน

การรักษาด้วยยาควบคุมภูมิคุ้มกันยังไม่ใช่วิธีการรักษามาตรฐาน แต่มีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า ขนาดเล็กในประเทศสเปน โดยติดตามผู้ป่วย C3G 60 รายที่มีการทำงานของไตแรกเริ่มเฉลี่ยประมาณ 66 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 5 กรัม/วัน หลังการรักษาเป็นระยะเวลา 47 สัปดาห์พบว่า การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ร่วมกับการให้ยา mycophenolate mofetil (MMF) มีอัตราการสงบของโรคได้ถึงร้อยละ 86 ในขณะที่การให้ยาสเตียรอยด์อย่างเดียวโรคสงบ

เพียงร้อยละ 50 ร่วมกับมีการค่าทำงานของไตคงที่ทุกคนตลอดการศึกษา และไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ MMF เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย²⁰ โดยพยาธิสภาพที่ไตส่วนใหญ่เป็นลักษณะ MPGN เกือบครึ่งหนึ่งมี fibrosis และ glomerulosclerosis ในระดับปานกลาง ดังนั้นอาจแนะนำให้ MMF ในรายที่มีอาการค่อนข้างรุนแรง^{16,21} มีโปรตีนในปัสสาวะจำนวนมากและการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องหลังจากรักษาแบบประคับประคองแล้ว ร่วมกับผลพยากรณ์ไตมีการอักเสบระดับปานกลางถึงรุนแรง เป็นต้น

Plasma therapy

ข้อมูลของการรักษาด้วยการทำ plasma therapy มีจำนวนจำกัด มีเพียงกรณีศึกษาของผู้ป่วยหญิงอายุ 15 ปี วินิจฉัย DDD ร่วมกับ crescentic change อาการแรกเริ่มคือ ไตวาย ตรวจพบระดับ C3 ในเลือดต่ำ ร่วมกับ C3Nef สูง ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ cyclophosphamide ร่วมกับ plasma exchange ทั้งหมด 73 ครั้ง รวมระยะเวลา 63 สัปดาห์ ผลการรักษาคือระดับครีเอตินินในเลือดคงที่ตลอดการรักษา โดยมีแนวโน้มที่ดีขึ้น ร่วมกับระดับ C3Nef โดยเชื่อว่า plasma exchange สามารถช่วยจัดแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ออกจากร่างกาย เพื่อลดการทำลายของเซลล์ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า เมื่อหยุดการรักษาอาการก็กลับมาเป็นซ้ำอีก²²

Plasma infusion มีประโยชน์ในผู้ป่วย C3G ที่พิสูจน์แล้วว่าเกิดจากความผิดปกติในการสร้างโปรตีน factor H จากการศึกษาในผู้ป่วยสองรายที่วินิจฉัย DDD ร่วมกับพบความผิดปกติของยีนในการสร้าง factor H พบว่าการให้ fresh frozen plasma ปริมาณ 10-15 มล./กก. เป็นเวลา 14 วัน สามารถชะลอความรุนแรงของโรคได้

การปลูกถ่ายไต

ข้อมูลของการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย C3G มีจำนวนจำกัด จากการรวบรวมข้อมูลของเมโยคลินิก ศึกษาผู้ป่วย C3GN ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 21 รายในช่วงปี ค.ศ. 1996 ถึง 2010 พบว่า อายุเฉลี่ยในการเข้ารับการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 36 ปี อัตราการกลับมาเป็นโรคซ้ำหลังได้รับการปลูกถ่ายอยู่ที่ร้อยละ 67²³ โดยระยะเวลาการเกิดซ้ำเฉลี่ยหลังปลูกถ่ายไตประมาณ 2-3 ปี และมากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเกิดการสูญเสียไตในเวลาต่อมา⁴ อัตราการเกิดซ้ำใน DDD และ C3GN ไม่แตกต่างกัน โดยพบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วยทั้งหมดพบ monoclonal gammopathy ร่วมด้วยและเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดเป็นโรคซ้ำและการสูญเสียไต จากข้อมูลดังกล่าวอาจพอสรุปได้ว่า C3G มีความเสี่ยงสูงในการกลับมาเป็นโรคซ้ำหลังการปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะผู้ป่วยที่พบภาวะ monoclonal gammopathy ร่วมด้วย

Anti-complement therapy ด้วย eculizumab

Ecuzumab คือ monoclonal antibody inactivates C5 ยับยั้งที่ terminal pathway หรือ MAC หวังผลเพื่อลดการทำลายเซลล์ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย C3G ที่ได้รับการรักษาด้วย eculizumab สามารถลดปริมาณของ serum soluble C5b-9 level ได้ การศึกษาแบบติดตามย้อนหลังรวบรวมผู้ป่วย C3G ในฝรั่งเศสช่วงปี ค.ศ. 2010 ถึง 2016 จำนวน 26 ราย เป็นเด็ก 13 ราย ผู้ใหญ่ 13 ราย หลังได้รับการรักษาด้วย

eculizumab เป็นระยะเวลา 14 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่โรคสามารถเข้าสู่ระยะสงบจำนวน 12 ราย (global =6, partial=6) โดยร้อยละ 54 ของผู้ป่วยทั้งหมดไม่ตอบสนองต่อการรักษา แต่พบวาระดับโปรตีนในปัสสาวะลดลงและการทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้น ร่วมกับพยาธิสภาพที่ขึ้นเนื้อไตคงที่^{19,24} อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการใช้ eculizumab เพื่อการรักษาผู้ป่วย C3G ในปัจจุบัน อาจใช้เพียงเพื่อชะลอการทำลายของไตในระยะเวลาหนึ่ง

New anti-complement therapies

ปัจจุบันเนื่องจากเราทราบกลไกการเกิดโรค C3G ได้ละเอียดมากขึ้นในระดับโมเลกุลและโปรตีนที่ผิดปกติอันก่อให้เกิดโรค จึงมีการศึกษาใหม่ๆ ที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อการทำงานของยีนหรือโปรตีนที่ผิดปกติ เพื่อยับยั้งการเกิดโรคตามกลไกที่จำเพาะเจาะจงมากขึ้น ได้แก่ ACH0144471 ออกฤทธิ์ที่ factor D เพื่อยับยั้งการสร้าง C3 และ C5 convertase เป็นการศึกษาแบบแบบสุ่มระยะที่สอง เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา ACH0144471 แบบรับประทานในการรักษาผู้ป่วย C3G เป็นระยะเวลา 6 เดือน เทียบกับยาหลอก โดยผลลัพธ์ที่วัดคือพยาธิสภาพที่ไตที่เปลี่ยนแปลงร่วมกับการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะ โดยเริ่มทำการศึกษตั้งแต่เดือนมิถุนายนปี ค.ศ. 2018 คาดว่าจะเสร็จในช่วงเดือนพฤษภาคมปี ค.ศ. 2020, avacopan ออกฤทธิ์ที่ C5aR1 ยับยั้ง C3a C5a C4a ป้องกันการเกิด anaphylatoxin โดยขณะนี้กำลังมีการศึกษาแบบสุ่มระยะที่สอง ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา avacopan ในการรักษา C3G เทียบกับยาหลอก โดยวัดผลการรักษาด้วยการติดตามพยาธิสภาพการอักเสบในชิ้นเนื้อไตก่อนและหลังการรักษาที่ 26 สัปดาห์ เริ่มทำการศึกษตั้งแต่ปี ค.ศ. 2017 คาดว่าจะเสร็จในปี ค.ศ. 2020 เป็นต้น และยังมียาใหม่อีกหลายตัวที่กำลังถูกพัฒนาเพื่อการรักษาโรคกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น¹⁰

การดำเนินโรค

C3G มักมีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาอาการของโรคสงบลงได้ โดยใช้ระยะเวลาประมาณ 3-4 ปี อีกครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคไม่สามารถสงบเองได้หากไม่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน และสามารถเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ถึงร้อยละ 50-70 โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย ได้แก่ อายุมาก ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูง การทำงานของไตลดลงตั้งแต่แรกวินิจฉัย ระดับ serum C3 level ปกติ serum soluble C5b-9 level ปกติ พยาธิสภาพไตประกอบด้วย glomerulosclerosis หรือ interstitial fibrosis หรือ crescents หรือการย้อมติด C3 โดยไม่ติดสี immunoglobulin หรือ monoclonal gammopathy ตรวจไม่พบ C3Nef และ

การเกิดการกลายพันธุ์ของยีนในระบบคอมพลีเมนต์ โดยปัจจัยที่กล่าวข้างต้นอาจมีผลทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอีกด้วย

บทสรุป

C3G เป็นโรคในกลุ่มไตอักเสบที่พบน้อยมาก มาด้วยอาการของไตอักเสบ ร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะและการทำงานของไตลดลง ตรวจเลือดพบระดับของ serum C3 level ลดลง และระดับ serum C4 level ปกติ พยาธิสภาพที่พบบ่อยในชั้นเนื้อไตคือ membranoproliferative glomerulonephritis ที่ย้อมติด C3 เด่น แยกเป็นสองกลุ่มโรคย่อยคือ DDD และ C3GN จากลักษณะทางกล้องอิเล็กตรอน ปัจจุบันยังไม่มีการรักษามาตรฐานที่ทำให้หายขาด มีรายงานว่า การใช้ mycophenolate หรือ eculizumab สามารถเพิ่มอัตราการสงบของโรคได้ และมีการศึกษาค้นคว้ายาใหม่ ๆ ที่ได้ผลในการรักษาโรคกลุ่มนี้ เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1685-93.
- Thurman JM, Nester CM. All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1856-66.
- Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2012;82(4):454-64.
- Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):46-53.
- Bombardieri AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93(4):977-85.
- Zhang Y, Nester CM, Martin B, Skjoedt MO, Meyer NC, Shao D, et al. Defining the complement biomarker profile of C3 glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1876-82.
- Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;31(5):717-25.
- De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2917-29.
- Marinozzi MC, Chauvet S, Le Quintrec M, Mignotet M, Petitprez F, Legendre C, et al. C5 nephritic factors drive the biological phenotype of C3 glomerulopathies. *Kidney Int*. 2017;92(5):1232-41.
- Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):129-43.
- Servais A, Fremiaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2007;44(3):193-9.
- Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(1):283-94.
- Caliskan Y, Torun ES, Tiryaki TO, Oruc A, Ozluk Y, Akgul SU, et al. Immunosuppressive Treatment in C3 Glomerulopathy: Is it Really Effective? *Am J Nephrol*. 2017;46(2):96-107.
- Mansour AM, Lima LH, Arevalo JF, Amaro MH, Lozano V, Ghannam AB, et al. Retinal findings in membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;7:83-90.
- Corvillo F, Lopez-Trascasa M. Acquired partial lipodystrophy and C3 glomerulopathy: Dysregulation of the complement system as a common pathogenic mechanism. *Nefrologia*. 2018;38(3):258-66.
- Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremiaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy:

- conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51.
17. Hauer JJ, Shao D, Zhang Y, Nester CM, Smith RJH. Factor B and C4b2a Autoantibodies in C3 Glomerulopathy. *Front Immunol.* 2019;10:668.
 18. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178-86.
 19. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of Clinical Response to Eculizumab in Patients With C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):84-92.
 20. Rabasco C, Cavero T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153-60.
 21. Catikkas M, Demir E, Ozluk Y, Caliskan Y, Badur RM, Turkmen A. Case report: C3 glomerulopathy advancing atypical hemolytic uremic syndrome. *Nefrologia.* 2018;38(4):450-2.
 22. Kurtz KA, Schlueter AJ. Management of membranoproliferative glomerulonephritis type II with plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2002;17(3):135-7.
 23. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG, Fervenza FC, Nasr SH, Gandhi MJ, et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1110-7.
 24. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):748-56.

Review Article

How to preserve residual renal function among patients on peritoneal dialysis

Kittiphan Chienwichai, Sarinya Boongird

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

Abstract

Residual renal function is of paramount importance among patients on chronic peritoneal dialysis treatment because it has been associated with several clinical benefits, particularly a lower mortality rate. In the last decades, conventional strategies to preserve residual renal function have been widely implemented, including but not limited to optimizing volume status, controlling blood pressure and using drugs to inhibit the renin–angiotensin system. Recently, evidence has emerged supporting the roles of biocompatible low glucose degradation products solutions, icodextrin, different peritoneal dialysis techniques, diuretic use, and low protein diet with ketoacid supplement on residual renal function preservation. Nevertheless, from the currently available information, we remain uncertain whether the aforementioned tactics can halt kidney function decline. Further large scale randomized controlled studies are needed to confirm the beneficial effects of these strategies on residual renal function. In this review, we summarized current evidence regarding each technique concerning residual renal function preservation among patients with chronic peritoneal dialysis. We hope that health care providers would understand the pivotal roles of residual renal function preservation, and be able to apply knowledge to improve patient care and outcomes.

Keywords: peritoneal dialysis, residual renal function, peritoneal solution

วิธีการนอนการทำงานของไต ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

กิตติพันธ์ เชียรวิชัย, ศรีนยา บุญเกิด

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การทำงานของไตที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญ เนื่องจากสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา มีความพยายามศึกษาถึงวิธีการนอนการทำงานของไตที่เหลืออยู่ไว้ได้มากที่สุด โดยในอดีตแนวทางที่อายุรแพทย์โรคไตปฏิบัติคือ การพยายามรักษาสสมดุลของสารน้ำในร่างกายให้เหมาะสม การควบคุมระดับความดันเลือด และการใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน ในระยะต่อมามีการศึกษาและมีข้อมูลเพิ่มเติมมากขึ้นถึงบทบาทของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องชนิดต่าง ๆ ในแง่ของการนอนการทำงานของไตที่เหลืออยู่ เช่น น้ำยาล้างไตในกลุ่มที่มีความเข้มข้นได้ทางชีวภาพและมีของเสียที่เกิดขึ้นระหว่างขั้นตอนจากการผลิตน้อย น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีการปรับสมดุลกรดเบส และเทคนิคการล้างไตทางช่องท้องแบบค่อย ๆ เพิ่มปริมาณ อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถทำการสรุปได้ว่า การเลือกใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องชนิดพิเศษดังกล่าวข้างต้น รวมทั้งเทคนิคการล้างไตทางช่องท้องแบบค่อย ๆ เพิ่มปริมาณ สามารถชะลอความเสี่ยงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้ ยังคงต้องการการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่เพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์ และพัฒนาเทคนิควิธีการนอนการทำงานของไตในอนาคต โดยบทความปริทัศน์นี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อให้แพทย์ที่มีโอกาสดูแลผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องที่ยังคงมีการทำงานของไตหลงเหลือได้ตระหนักถึงความสำคัญ และรับทราบข้อมูลที่ทันสมัยที่เกี่ยวข้องกับเทคนิคการนอนการทำงานของไตที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และสามารถนำองค์ความรู้มาปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ดูแล และบริบทของสถานพยาบาล

คำสำคัญ: ล้างไตทางช่องท้อง, การทำงานของไตที่เหลืออยู่, น้ำยาล้างไต

ต้องการสำเนาฉบับติดต่อ พญ. ศรีนยา บุญเกิด สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: <mailto:boongird@gmail.com>

บทนำ

การทำงานของไตที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง (residual renal function, RRF) หมายถึง อัตราการกรองของไตที่ยังเหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 แม้ว่าปริมาณปัสสาวะมีบทบาทสำคัญต่ออัตราการกรองของไต แต่ปริมาณของปัสสาวะไม่สามารถบ่งบอกถึงความสามารถในการขจัดของเสียของไตได้ทั้งหมด มีหลักฐานสนับสนุนว่าการทำงานของไตที่ยังเหลืออยู่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต การควบคุมความดันเลือดที่ดีขึ้น การลดลงของภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต ความสามารถในการควบคุมปริมาณสารน้ำในร่างกายที่ง่ายขึ้น และนอกจากนั้นการ

ทำงานของไตที่ยังเหลืออยู่ยังช่วยให้บรรลุเป้าหมายความพอเพียงของการล้างไต การควบคุมระดับฟอสฟอรัสและสมดุลกรดต่างในร่างกายที่ดีขึ้น¹

ปัจจุบันแพทย์และพยาบาลที่ดูแลรักษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องให้ความสำคัญกับการนอนการทำงานของไตที่เหลืออยู่มากขึ้น เนื่องจากทำให้เกิดผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีประโยชน์กับผู้ป่วยหลายประการ ในบทความปริทัศน์นี้จะบรรยายถึงปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไต เทคนิควิธีการนอนการทำงานของไต (ตารางที่ 1) และข้อแนะนำเพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติแสดงดัง แผนภูมิที่ 1 ในการดูแลรักษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

ตารางที่ 1 สรุปวิธีการนอมการทำงานของไต

วิธีการนอมการทำงานของไต	กลไก	หลักฐานสนับสนุน	ข้อสังเกต
รักษาสมดุลของสารน้ำในร่างกายให้เหมาะสม	เลือดมาเลี้ยงไตอย่างเพียงพอ	การศึกษาเชิงสังเกต	อาศัยการประเมินทางคลินิก การวัดการขับขางการนำไฟฟ้า ยังไม่แสดงประโยชน์ทางคลินิกชัดเจน
น้ำยาล้างไตที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและมีของเสียจากการผลิตน้อย (biocompatible low-GDPs solutions)	ลดปริมาณของเสียที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผิวเซลล์ท่อไตตาย	การวิเคราะห์ห่อภิรมาน การศึกษาแบบสุ่ม	ราคาสูง ไม่มีในทุกระบบโรงพยาบาล
น้ำยาล้างไต ไอโคเด็กซ์ทริน (icodextrin)	ควบคุมสารน้ำเกินในร่างกาย	การวิเคราะห์ห่อภิรมาน	การกรองสารน้ำที่มากเกินไปจากน้ำยาล้างไตไอโคเด็กซ์ทรินอาจนำไปสู่ภาวะขาดสารน้ำและการลดลงของการทำงานของไต
ยาขับปัสสาวะ	เพิ่มการขับโซเดียม ลดการใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูง	การศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็ก	ช่วยควบคุมปริมาณน้ำเกินได้ดี การให้ยาขับปัสสาวะมากเกินไปอาจทำให้เกิดภาวะขาดสารน้ำ
ยายับยั้งระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-angiotensin system blocker)	ผลกระทบต่อการไหลเวียนเลือด และยับยั้งการสร้าง transforming growth factor beta	การวิเคราะห์ห่อภิรมาน (moderate quality of evidence) การศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็ก	หาได้ง่าย ราคาไม่สูง ปลอดภัยในการใช้
การควบคุมความดันเลือด	เลือดมาเลี้ยงไตอย่างเพียงพอ	การศึกษาเชิงสังเกต	ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเพื่อหาค่าความดันเลือดที่เหมาะสม ปัจจุบันยังระดับความดันเลือดตามผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง
การปรับสมดุลกรดต่าง	ภาวะเป็นกรดกระตุ้นการผลิตฮอโมน สร้าง proinflammatory cytokines และการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์	การศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็ก การศึกษาเชิงสังเกต	ทำได้ง่าย ภาระจำนวนเม็ดยาที่เพิ่มมากขึ้น เพิ่มภาวะความดันเลือดสูง อาการบวมที่มากขึ้น
การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (Automated peritoneal dialysis)	ควบคุมสารน้ำเกินในร่างกาย	การศึกษาเชิงสังเกต	การกรองสารน้ำที่มากเกินไปจากการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติอาจนำไปสู่ภาวะขาดสารน้ำและการลดลงของการทำงานของไต
การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่ม (Incremental dialysis)	ลดการกรองของหน่วยไตที่มากเกินไป (hyperfiltration) และหยุดการกระตุ้นที่เกิดจากการปรับตัว (deactivate adaptive stimuli)	การศึกษาเชิงสังเกต	อาศัยความเชี่ยวชาญของผู้ปฏิบัติงาน มีข้อมูลว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต
หลีกเลี่ยงสารพิษต่อไต	ขึ้นกับชนิดของสารพิษต่อไต	-	ควรตรวจสอบชนิดและอันตรายกิริยาของยาทุกครั้งที่ตรวจติดตามผู้ป่วย
การใช้ N-acetylcysteine (NAC)	สารต้านอนุมูลอิสระ และยังมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของไต	การศึกษาทดลองแบบเปิดขนาดเล็ก	ยังมีหลักฐานการศึกษาน้อย ควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

วิธีการนอมการทำงานของไต ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

1. รักษาสมดุลของสารน้ำในร่างกายให้เหมาะสม

เป็นที่ยอมรับในทางเวชปฏิบัติว่าการหลีกเลี่ยงภาวะขาดสารน้ำหรือภาวะความดันต่ำมีความสำคัญต่อการนอมการทำงานของไตในการศึกษา NECOSAD² พบว่าภาวะขาดสารน้ำและภาวะความดันเลือดต่ำสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไตในช่วง 3 เดือนแรกที่เริ่มบำบัดทดแทนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางกลับกันมีข้อมูลว่าภาวะที่มีสารน้ำภายนอกเซลล์มากเกินไปไม่ได้ช่วยนอมการทำงานของไต ในการศึกษาอื่นหลังของ Na Tian และคณะ³ ได้นำผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมาตรวจสัดส่วนของปริมาณสารน้ำภายนอกเซลล์ต่อปริมาณสารน้ำทั้งหมดในร่างกาย โดยใช้วิธีการวัดการขัดขวางการนำไฟฟ้าของร่างกาย (bioelectrical impedance analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำภายนอกเซลล์เกินมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไตที่หนึ่งปี เร็วกว่ากลุ่มที่มีปริมาณสารน้ำปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การประเมินและรักษาสมดุลของสารน้ำในร่างกายของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นเรื่องที่มีความท้าทายในทางปฏิบัติ มีความพยายามนำเครื่องมือต่าง ๆ มาใช้เพื่อช่วยประเมินภาวะสมดุลของสารน้ำ เช่น การวัดการขัดขวางการนำไฟฟ้าของร่างกาย (bioimpedance spectroscopy, BIS) การศึกษาที่ชื่อว่า COMPASS⁴ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มโดยแบ่งผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีปัสสาวะเหลือมากกว่า 500 มล./วัน เป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการตรวจประเมินด้วย BIS เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการประเมินภาวะสมดุลของสารน้ำด้วยวิธีทางคลินิก หลังติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการทำงานของไตที่ลดลงไม่แตกต่างกัน และสัดส่วนของปริมาณสารน้ำภายนอกเซลล์ต่อปริมาณสารน้ำทั้งหมดในร่างกายไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีประชากรครึ่งหนึ่งมีภาวะสมดุลสารน้ำก่อนเข้าการศึกษาอยู่ในเกณฑ์เกือบปกติ มีแอลบูมินในเลือดมากกว่า 3.3 กรัม/ดล. และในการศึกษานี้ใช้การตรวจทางคลินิกอย่างละเอียดนอกเหนือจากเวชปฏิบัติทั่วไป จึงไม่สามารถประยุกต์ใช้ผลจากการศึกษานี้ได้ในผู้ป่วยทุกราย

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่า การควบคุมระดับสมดุลของน้ำในร่างกายให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมอาจส่งผลต่อการเสื่อมของไตที่หลงเหลืออยู่ โดยยังไม่มีเทคนิคใดมาทดแทนการประเมินสมดุลของสารน้ำในร่างกายด้วยการใช้ข้อมูลทางคลินิกและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดได้

2. การเลือกใช้น้ำยาล้างไตที่เหมาะสม

2.1 น้ำยาล้างไตที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและมีของเสียจากการผลิตน้อย (biocompatible low- glucose degradation products (GDPs) solutions)

น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ใช้โดยทั่วไป ประกอบด้วยน้ำตาลกลูโคสและของเสียที่เกิดขึ้นระหว่างการอบฆ่าเชื้อด้วยความร้อนในความเข้มข้นที่สูง มีรายงานว่าสาร GDPs สามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผิวท่อไต ตายแบบ apoptosis⁵ มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพและมีของเสียจากการผลิตน้อยมีแนวโน้มที่อาจช่วยนอมการทำงานของไตที่เหลืออยู่ Williams และคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาผลของการใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องแบบมาตรฐานเทียบกับการใช้ pH neutral, lactate-buffered, low GDPs fluid (balance) ที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของผนังเยื่อช่องท้อง โดยทำการวัดสารโมเลกุลทางชีวภาพที่เป็นตัวแทนของ peritoneal cell mass เช่น CA-125 นอกจากนี้ยังวัดอัตราการการทำงานของไตที่เหลืออยู่ด้วย จากการศึกษาพบว่าค่า renal urea และ creatinine clearances และปริมาณปัสสาวะมีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้น้ำยา balance เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยผู้เขียนอธิบายกระบวนการนอมการทำงานของไตของน้ำยา balance ที่ใช้ในการศึกษานี้ ผ่านการลดการกรองสารน้ำผ่านทางเยื่อช่องท้อง (peritoneal ultrafiltration) อย่างไรก็ตามคืออัตราการกรองและปริมาณปัสสาวะในการศึกษานี้เป็นเพียงผลลัพธ์รอง และมีการทดลองแบบข้ามกลุ่ม (cross over study) ใช้ระยะเวลาการศึกษาสั้นเพียง 12 สัปดาห์ มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยมาก และเป็นผู้ป่วยที่เคยทำการล้างไตทางช่องท้องมาก่อน ดังนั้นจึงควรคำนึงถึงข้อจำกัดในการนำผลการศึกษานี้ไปใช้

การศึกษาผลของการใช้น้ำยา biocompatible low-GDPs solutions ต่อการทำงานของไตที่เหลืออยู่ลำดับถัดมา ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดกลับให้ผลขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า Johnson และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้น้ำยาล้างไตแบบมาตรฐานเทียบกับการใช้น้ำยาล้างไตแบบมีของเสียจากการผลิตน้อย (neutral pH, lactate-buffered, low GDPs Balance) ที่มีต่อการทำงานของไตที่เหลืออยู่ ในผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มเข้ารับการล้างไตทางช่องท้องจำนวน 185 ราย พบว่าอัตราการลดลงของการทำงานของไตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ใช้น้ำยาล้างไตแบบมีของเสียจากการผลิตน้อย มีอุบัติการณ์การเกิดปัสสาวะน้อยกว่า 100 มล./วัน น้อยกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยจาก Cochrane โดย Htay และคณะ⁸ พบว่า การใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องแบบมีของเสียจากการผลิตน้อยมีประโยชน์ในการนอมการทำงานของไตด้วยหลักฐานที่มีคุณภาพระดับสูง (high certainty evidence) โดยสามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ได้ตลอดการติดตามการรักษาและความสัมพันธ์นี้เห็นชัดมากขึ้น เมื่อระยะเวลาการรักษานานขึ้น นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการรักษา

ปริมาณปัสสาวะอีกด้วยจากหลักฐานที่มีคุณภาพระดับสูง แม้ผลสรุปรวมจะแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องแบบมีช่องเสียจากการผลิตน้อยต่อการถนอมการทำงานของไต อย่างไรก็ตามการศึกษายังเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ความแตกต่างในการออกแบบรูปแบบการศึกษา จำนวนผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีไม่มากนัก นอกจากนี้การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่สุดในปัจจุบันยังให้ผลขัดแย้งกับการการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน ผู้มีพรหมมีความเห็นว่าการนำข้อมูลนี้ไปประยุกต์ใช้ในวงกว้างอาจต้องทำด้วยความระมัดระวังจนกว่าจะมีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมายืนยันประโยชน์ของการใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องแบบมีช่องเสียจากการผลิตน้อยที่มีต่อการถนอมการทำงานของไต

2.2 น้ำยาล้างไตไอโคเด็กซ์ทริน (icodextrin)

ไอโคเด็กซ์ทรินเป็นสารโพลีเมอร์ของกลูโคสที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีความสามารถแรงในการดึงสารน้ำได้ในระยะเวลานาน แต่การกรองสารน้ำผ่านทางเยื่อช่องท้องที่มากเกินไปอาจนำไปสู่ภาวะขาดสารน้ำและการลดลงของการทำงานของไต อย่างไรก็ตามในการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานจาก Cochrane⁸ พบว่า การใช้ไอโคเด็กซ์ทรินสามารถลดการเกิดภาวะน้ำเกินและเพิ่มการกรองสารน้ำผ่านการดึงน้ำผ่านทางเยื่อช่องท้อง โดยไม่มีผลต่ออัตราการกรองของไตหรือปริมาณปัสสาวะโดยมีหลักฐานรองรับที่มีคุณภาพระดับต่ำ (low certainty evidence)

3. ยาที่ไปยับยั้งระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-angiotensin system blocker)

แองจิโอเทนซิน II (angiotensin II) เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดพังผืดในเนื้อไต (renal fibrosis) โดยมีผลกระทบต่อการไหลเวียนเลือด และกระตุ้นการสังเคราะห์ extracellular matrix protein ผ่านกลไกการสร้างสาร transforming growth factor beta⁹ ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ถูกพิสูจน์จากการศึกษาแบบสุ่มหลายการศึกษา ในการศึกษาแบบสุ่มโดย Li และคณะ¹⁰ ได้นำผู้ป่วย 60 ราย มาทำการศึกษากลุ่มที่ได้ยา ramipril 5 มก.ต่อวัน มีการทำงานของไตลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อติดตามไป 12 เดือน และอีกการศึกษาแบบสุ่มโดย Suzuki และคณะ¹¹ ได้นำผู้ป่วยที่เพิ่งล้างไตทางช่องท้อง 34 ราย มาทำการศึกษากลุ่มที่ได้ยา valsartan 40-80 มก./วัน มีการทำงานของไตลดลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อติดตามไป 24 เดือน สิ่งสำคัญที่ต้องพึงระวังคือ ทั้งสองการศึกษาที่กล่าวมาเป็นการศึกษาขนาดเล็ก และมาจากสถาบันเดียว ดังนั้นผลการศึกษายังคงต้องเป็นผลการศึกษาเบื้องต้น และยังคงต้องการการศึกษาแบบสุ่มที่มีขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษา

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานจาก

Cochrane¹² พบว่าการใช้ยา กลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) สามารถถนอมการทำงานของไตได้หากใช้เป็นเวลามากกว่า 12 เดือน และพบว่ายาในกลุ่ม ARB มีประสิทธิภาพในการถนอมการทำงานของไตไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)

4. การควบคุมความดันเลือด

การควบคุมความดันเลือดเป็นวิธีการสำคัญในการถนอมการทำงานของไตในผู้ป่วยไตเรื้อรัง แต่ยังไม่มียาผลสรุปชัดเจนถึงระดับความดันที่เหมาะสมในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีหลักฐานว่า สามารถถนอมการทำงานของไต หรือลดอัตราการเสียชีวิตในการวิเคราะห์ข้อมูลทฤษฎีของการศึกษาที่ชื่อว่า balANZ¹³ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องที่มีความดันเลือดสูงกว่าสัมพันธ์กับการถนอมการทำงานของไตที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่ศึกษาถึงระดับความดันเลือดที่เหมาะสมต่อการถนอมการทำงานของไตและช่วยลดอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นในเวชปฏิบัติจึงยึดตามแนวทางปฏิบัติของ International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD)¹⁴ โดยแนะนำให้รักษาระดับความดันเลือดน้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท โดยอ้างอิงข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่เริ่มล้างไต

5. การรับประทานอาหารโปรตีนต่ำเสริมด้วยกรดคีโต (Low protein diet with ketoacid supplement)

การลดอาหารประเภทโปรตีนช่วยลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ ภาวะเป็นกรดของร่างกาย และภาวะ oxidative stress ในภาวะที่มีพลังงานเพียงพอ การรับประทานอาหารโปรตีนต่ำร่วมกับการเสริมกรดคีโตเชื่อว่า มีประโยชน์มากกว่าการรับประทานอาหารประเภทโปรตีนต่ำเพียงอย่างเดียว เพราะกรดคีโตสามารถเปลี่ยนเป็นกรดอะมิโนและยังสามารถลดภาวะความเป็นกรดของร่างกายได้อีกด้วย

มีข้อมูลเบื้องต้นว่าการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนต่ำเสริมด้วยกรดคีโตอาจมีประโยชน์ในการถนอมการทำงานของไตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ในการศึกษาแบบสุ่มโดย Jiang และคณะ¹⁵ พบว่า การรับประทานอาหารโปรตีนต่ำเสริมด้วยกรดคีโตสามารถถนอมการทำงานของไต และปริมาณปัสสาวะได้และไม่ทำให้เกิดภาวะขาดสารอาหาร อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่เพื่อยืนยันผลการศึกษาอีกครั้งหนึ่ง

6. ยาขับปัสสาวะ

ยาขับปัสสาวะสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะ เพิ่มการขับโซเดียม และลดการใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูงโดยไม่ได้มีผลต่ออัตราการกรองของไต ข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มโดย James F. Medcalf และคณะ¹⁶ ศึกษาในผู้ป่วย

ล้างไตทางช่องท้อง 61 รายพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการสู่มให้รับยา furosemide 250 มก./วัน มีปริมาณปัสสาวะสูงขึ้นที่ 6 และ 12 เดือน และสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การจัดของยูเรียและครีเอตินินในเลือดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

7. การปรับสมดุลกรดต่างในร่างกาย

จำนวนหน่วยไตที่มีจำนวนลดลงในภาวะไตเรื้อรัง ต้องทำงาน ขับกรดเพิ่มมากขึ้น นอกจากนั้นในภาวะไตเรื้อรังยังมีการผลิตฮอร์โมนที่ทำให้หน่วยไตที่เหลืออยู่ทำงานเพิ่มมากขึ้น เช่น endothelin, angiotensin II และ aldosterone มีการสร้าง proinflammatory cytokines และการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ผลที่ตามมาคือ เกิดการอักเสบและพังผืดของไต¹⁷

มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตพบว่า การรักษาภาวะเป็นกรดของร่างกายสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้¹⁸ และการศึกษาเชิงสังเกตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบว่า ภาวะเป็นกรดของร่างกายสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง¹⁹ และในการศึกษาของ Xiang-Yang Liu และคณะ²⁰ ได้ทำการทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 40 ราย ที่ยังมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 200 มล.ต่อวัน เมื่อติดตามไป 104 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดรับประพานครบเพื่อรักษาระดับไบคาร์บอเนตในเลือดระหว่าง 24-30 มิลลิโมล/ลิตร สามารถถนอมการทำงานของไตได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

8. รูปแบบการล้างไตทางช่องท้อง (Peritoneal dialysis modality)

8.1 การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (Automated peritoneal dialysis)

มีการศึกษาเชิงสังเกตบางการศึกษาพบว่า การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติสัมพันธ์กับการลดลงอย่างรวดเร็วของการทำงานของไต²¹ อย่างไรก็ตามการศึกษาอื่น ๆ ไม่ได้พบรูปแบบของการล้างไตทางช่องท้องมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไต และจนถึงปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่ารูปแบบของการล้างไตมีผลต่อการลดลงของการทำงานของไตหรือไม่ ดังนั้นการถนอมการทำงานของไตไม่ควรเป็นปัจจัยที่ใช้ในการเลือกรูปแบบการล้างไตทางช่องท้อง

8.2 การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่ม (Incremental dialysis)

การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่มอาจสามารถถนอมการทำงานของไต โดยการลดการทำงานของหน่วยไตที่มากเกินไป (hyperfiltration) และหยุดการกระตุ้นที่เกิดจากการปรับตัว (deactivate adaptive stimuli) ในภาวะไตเรื้อรัง ในการศึกษาย้อนหลังของ Yeonhee Lee และคณะ²² โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วย propensity score ในผู้ป่วยที่เริ่มทำการล้างไตทางหน้าท้องพบว่า การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่ม สามารถ

ลดอุบัติการณ์การเกิดปัสสาวะน้อยกว่า 100 มล./วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เริ่มแบบ full dose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต ข้อจำกัดของการศึกษานี้ นอกเหนือจากการออกแบบรูปแบบการวิจัยและเทคนิคการวิเคราะห์ข้อมูล คือ การเลือกใช้อัตราการเกิดปัสสาวะน้อยกว่า 100 มล./วัน เป็นผลลัพธ์หลัก โดยไม่ได้มีการวิเคราะห์การทำงานของไตที่เหลืออยู่ในแง่ของอัตราการกรองของไตร่วมด้วย

9. หลีกเลี่ยงสารพิษต่อไต

ในเวชปฏิบัติทั่วไป วิธีการถนอมการทำงานของไตที่สำคัญที่สุดวิธีหนึ่งคือ การหลีกเลี่ยงสารพิษต่อไต ดังนั้นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องทุกรายที่ยังมีการทำงานของไตอยู่ ควรตรวจสอบชนิดและอันตรกิริยาระหว่างยาที่ให้กับผู้ป่วย การบริหารยาปฏิชีวนะ ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ การฉีดสารทึบรังสีที่อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของไตที่เหลืออยู่ รวมทั้งการแนะนำถึงการระวังสารพิษต่อไตที่มาในรูปของยาสมุนไพรและอาหารเสริมอีกด้วย

10. การใช้ N-acetylcysteine (NAC)

NAC เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และยังมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของไต มีข้อมูลจากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า การใช้ NAC 1200 มก. สองครั้งต่อวัน อาจช่วยเพิ่มปริมาณปัสสาวะเพิ่มการจัดของยูเรียในเลือด และมีแนวโน้มช่วยเพิ่มการทำงานของไต²³

ความแตกต่างกับงานวิจารณ์ก่อนหน้านี้

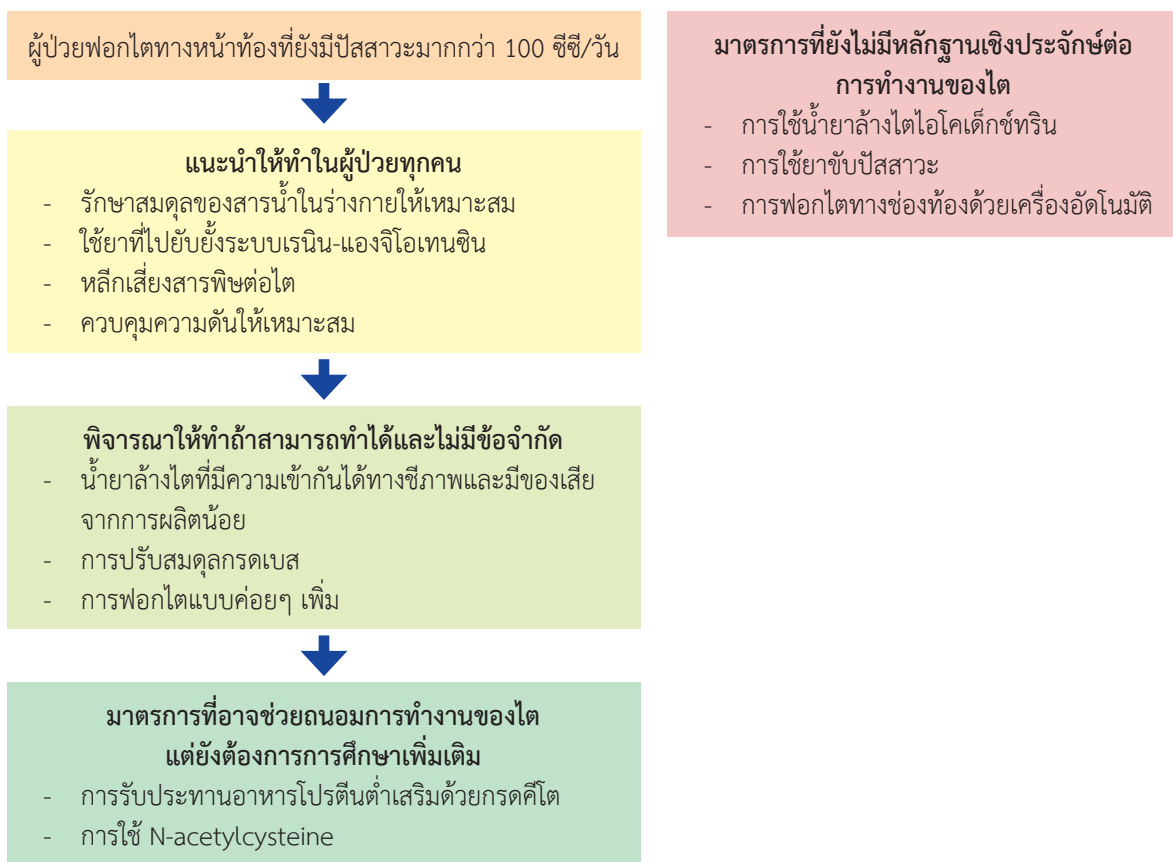
บทวิจารณ์ของ Nongnuch และคณะ²⁴ ได้กล่าวถึงการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นได้ทางชีวภาพและมีของเสียจากการผลิตน้อยไว้ว่า อาจมีประโยชน์เมื่อใช้ไปเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยอ้างอิงจากหลักฐานของ Cochrane แต่หลังจากมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้นใน Cochrane ปี ค.ศ. 2018 พบว่าการใช้น้ำยาล้างไตแบบมีของเสียจากการผลิตน้อยมีประโยชน์ในการถนอมการทำงานของไตตลอดการติดตามการรักษาและยังมีมากขึ้นเมื่อติดตามการรักษาขึ้น นอกจากนี้ในบทวิจารณ์นี้ได้กล่าวถึงวิธีการถนอมการทำงานของไตเพิ่มอีก 2 วิธี คือ การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่ม และการปรับสมดุลกรดต่าง เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน

ข้อเสนอแนะการวิจัยควรมีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของปัจจัยต่อไปนี้ ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญได้แก่ ผลต่อการทำงานของไต อัตราการเสียชีวิต หรือการอยู่รอดทางเทคนิคของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ระดับความดันเลือดที่เหมาะสม เทคนิคการล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองกับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ และเทคนิคการวัดการทำงานของไตที่เหลืออยู่ที่แม่นยำ ง่ายในทางปฏิบัติ และราคาไม่แพง

สรุป

การถนอมการทำงานของไตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องต้องมีความสำคัญต่อผลลัพธ์ทางคลินิกหลายประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลต่อการเพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องควรพิจารณาเลือกการดูแลรักษาด้วยเทคนิค วิธีต่าง ๆ ตามหลักฐานเชิงประจักษ์และตามกลไกพยาธิสรีรวิทยา โดยมาตรการที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ค่อนข้างชัดเจนประกอบด้วย การรักษาสมดุลของสารน้ำในร่างกายให้เหมาะสม การใช้ยาที่ไปยับยั้งระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน และการหลีกเลี่ยงสารพิษต่อไต ส่วนมาตรการที่อาจช่วยถนอมการทำงานของไต

แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมประกอบด้วย การควบคุมความดันเลือด การพิจารณาใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ และมีของเสียจากการผลิตน้อย การปรับสมดุลกรดต่าง การล้างไตแบบค่อย ๆ เพิ่ม และการใช้ NAC อย่างไรก็ดีในบริบททางสังคม และเศรษฐกิจที่จำกัด การประยุกต์ใช้เทคนิควิธีต่าง ๆ ข้างต้น ควรพิจารณาถึงความเป็นไปได้ และความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจมาประกอบด้วย โดยผู้เขียนหวังว่า บทความปริทัศน์นี้จะทำให้แพทย์และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้เพื่อพัฒนาผลลัพธ์การรักษาให้ดียิ่งขึ้น



แผนภูมิที่ 1 แสดงข้อแนะนำเพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติในการถนอมการทำงานของไตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

เอกสารอ้างอิง

- Marron B, Remon C, Perez-Fontan M, Quiros P, Ortiz A. Benefits of preserving residual renal function in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl.* 2008(108):S42-51.
- Jansen MA, Hart AA, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(3):1046-53.
- Tian N, Guo Q, Zhou Q, Cao P, Hong L, Chen M, et al. The Impact of Fluid Overload and Variation on Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis Patient. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153115.
- Oh KH, Baek SH, Joo KW, Kim DK, Kim YS, Kim S, et al. Does Routine Bioimpedance-Guided Fluid Management Provide Additional Benefit to Non-Anuric Peritoneal Dialysis Patients? Results from COMPASS Clinical Trial. *Perit Dial Int.* 2018;38(2):131-8.
- Justo P, Sanz AB, Egido J, Ortiz A. 3,4-Dideoxyglu-

- cosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes*. 2005;54(8):2424-9.
6. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, et al. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int*. 2004;66(1):408-18.
 7. Johnson DW, Brown FG, Clarke M, Boudville N, Elias TJ, Foo MW, et al. Effects of biocompatible versus standard fluid on peritoneal dialysis outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):1097-107.
 8. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GF, et al. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD007554.
 9. Shin GT, Kim SJ, Ma KA, Kim HS, Kim D. ACE inhibitors attenuate expression of renal transforming growth factor-beta1 in humans. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(5):894-902.
 10. Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):105-12.
 11. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1056-64.
 12. Zhang L, Zeng X, Fu P, Wu HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD009120.
 13. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley C, Johnson DW, et al. Predictors of Residual Renal Function Decline in Peritoneal Dialysis Patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int*. 2017;37(3):283-9.
 14. Wang AY, Brimble KS, Brunier G, Holt SG, Jha V, Johnson DW, et al. ISPD Cardiovascular and Metabolic Guidelines in Adult Peritoneal Dialysis Patients Part II - Management of Various Cardiovascular Complications. *Perit Dial Int*. 2015;35(4):388-96.
 15. Jiang N, Qian J, Sun W, Lin A, Cao L, Wang Q, et al. Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2551-8.
 16. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2001;59(3):1128-33.
 17. Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(5):289-97.
 18. Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1011-20.
 19. Chang TI, Kang EW, Kim HW, Ryu GW, Park CH, Park JT, et al. Low Serum Bicarbonate Predicts Residual Renal Function Loss in Peritoneal Dialysis Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1276.
 20. Liu XY, Gao XM, Zhang N, Chen R, Wu F, Tao XC, et al. Oral Bicarbonate Slows Decline of Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(3):565-74.
 21. Michels WM, Verduijn M, Grootendorst DC, le Cessie S, Boeschoten EW, Dekker FW, et al. Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):537-42.
 22. Lee Y, Chung SW, Park S, Ryu H, Lee H, Kim DK, et al. Incremental Peritoneal Dialysis May be Beneficial for Preserving Residual Renal Function Compared to Full-dose Peritoneal Dialysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10105.
 23. Feldman L, Shani M, Efrati S, Beberashvili I, Yakov-Hai I, Abramov E, et al. N-acetylcysteine improves residual renal function in peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Perit Dial Int*. 2011;31(5):545-50.
 24. Nongnuch A, Assanatham M, Panorchan K, Davenport A. Strategies for preserving residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):202-11.

Review Article

Anticoagulant-related nephropathy

Wasin Bunpeth, Bancha Satirapoj

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

Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is recognized form of kidney injury in which over anticoagulation with International Normalized Ratio (INR) of > 3.0 causes glomerular hemorrhage, tubular injury, and intratubular red cells and red cell casts obstruction. The main mechanism includes warfarin-induced thrombin depletion, deletion in activated protein C and endothelial protein C receptor signaling. The definite diagnosis is to kidney biopsy, which is at high risk of bleeding disorders. Early diagnosis and timely cessation of the offending medication has the potential to prevent renal progression. Treatments for ARN is crucial to balance the risks and benefits of anticoagulation and optimize treatment.

Keywords: anticoagulant-related nephropathy, warfarin-related nephropathy, hematuria

โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด

วศิน บุญเพชร, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy) เป็นภาวะที่เกิดจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด มักสัมพันธ์กับระดับไอเอ็นอาร์ที่มากกว่า 3 ทำให้เกิดเลือดออกในโกลเมอรูลัส มีการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต ทำให้เกิดการบาดเจ็บของท่อไตตามมา โดยกลไกเกิดจากการลดลงของทรอมบิน ร่วมกับการกระตุ้นโปรตีนซีบีบีบนผิวหลอดเลือดทำให้เกิดภาวะไตวาย การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การตัดชิ้นเนื้อไต ซึ่งมีความเสี่ยงสูงจากภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นต้องอาศัยอาการทางคลินิก และผลการตรวจเลือดในการวินิจฉัยโรคเป็นสำคัญ หลักการรักษาคือ การรักษาแบบประคับประคอง โดยการหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือด ปรับการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และรักษาปัจจัยเสี่ยงของไตวายอื่น ๆ

คำสำคัญ: สารต้านการแข็งตัวของเลือดที่เกี่ยวข้องกับโรคไต, ปัสสาวะเป็นเลือด

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

บทนำ

ปัจจุบันมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัดเปลี่ยนข้อ โดยมีทั้งยากลุ่มเก่าที่ใช้มาเป็นระยะเวลานาน เช่น ยา warfarin และยากลุ่มใหม่ ๆ ที่ออกฤทธิ์ต้านลิ่มเลือดโดยตรง (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอย่างจำเพาะ ในปัจจุบันประกอบด้วยยาสองกลุ่ม ได้แก่ direct thrombin inhibitor (dabigatran) และ factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban และ endoxaban) เมื่อใช้กลุ่มยาดังกล่าวมากขึ้นจึงมีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการใช้ยา หนึ่งในนั้นคือ โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy)

Anticoagulant-related nephropathy หรือที่เรียกอีกอย่างในอดีตว่า warfarin-related nephropathy เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างหนึ่ง ที่เกิดจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด ไม่ว่าจะเป็นยา warfarin หรือ NOAC^{1,2} ในระยะแรกของการเริ่มยา โดยมีรายงานมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเมื่อเกิดโรคจะเพิ่มอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรทราบถึงหลักการวินิจฉัยโรค

กลไกการเกิดโรค และแนวทางการป้องกันและรักษา anticoagulant-related nephropathy ในปัจจุบัน

ความเป็นมาของโรค

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy เป็นภาวะที่พบได้บ่อยมากขึ้นในเวชปฏิบัติ แต่มีการวินิจฉัยโรคจริงในทางคลินิกน้อยกว่าความเป็นจริง และการวินิจฉัยโรคที่ล่าช้าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต อัตราทุพพลภาพ และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย¹

ยา warfarin เป็นยาที่ถูกค้นพบมานานกว่า 60 ปี และเป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ภาวะ anticoagulant-related nephropathy ถูกรายงานครั้งแรก^{2,3} ในปี ค.ศ. 1964 โดย Reily และคณะ ในผู้ป่วยที่มาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด โดยไม่ทราบสาเหตุจำนวน 35 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 200 ราย ที่ได้รับยา warfarin โดยภาวะดังกล่าวไม่ได้สัมพันธ์กับระดับโปรทรอมบินในเลือด⁴

ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 ได้มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย 9 ราย ที่ไม่ทราบสาเหตุ² โดยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีการได้รับยา warfarin ร่วมกับมีระดับการแข็งตัวของเลือดมากกว่าเกณฑ์ก่อนที่จะมีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีรายงานการตรวจชิ้นเนื้อไตพบเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส (glomerular hemorrhage) เม็ดเลือดแดงผิดปกติ (dysmorphic red blood cells) การตาย

เฉพาะส่วนของท่อไตแบบเฉียบพลัน (acute tubular necrosis) และการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต (occlusive red blood cell tubular casts) และมีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา warfarin และยาการแข็งตัวของเลือด NOAC หลังการตัดไต และตรวจพยาธิสภาพพบลักษณะของ acute tubular necrosis และ glomerular hemorrhage เช่นเดียวกับพยาธิสภาพดังกล่าวข้างต้น⁵

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการ anticoagulant-related nephropathy ยังไม่ทราบเป็นที่แน่นอน เนื่องจากมีข้อจำกัดจากขาดเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคที่ชัดเจน และรายงานส่วนใหญ่ไม่มีการตรวจพยาธิสภาพไต ดังนั้น อุตติการณ์จากรายงานต่าง ๆ จึงมีหลากหลายขึ้นกับรูปแบบการศึกษา โดยจากรายงานขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะขึ้นเนื้อไต จำนวน 8,636 ราย จาก Ohio State University Wexner Medical Center พบภาวะ anticoagulant-related nephropathy 41 ราย หรือร้อยละ 0.5 โดยพบในผู้ป่วยได้รับยา warfarin 28 ราย ยา NOAC 2 ราย ยาต้านเกล็ดเลือด 1 ราย ยาเฮปาริน 4 ราย และเกิดจากภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) 6 ราย⁶ เห็นได้ว่าพบความชุกของโรคค่อนข้างต่ำ ซึ่งอาจเกิดได้จากสาเหตุดังต่อไปนี้

1. ไม่ทราบจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ที่ได้รับยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด
2. อายุรแพทย์โรคไต พยายามหลีกเลี่ยงการเจาะขึ้นเนื้อไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากกังวลการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันขณะหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดและความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกบริเวณที่เจาะขึ้นเนื้อไต หลังจากเริ่มยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด
3. ไม่คิดถึงภาวะ anticoagulant-related nephropathy เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย เช่น โรคไตเรื้อรังอยู่เดิม มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม ร่วมกับได้รับยากลุ่มต่าง ๆ เช่น angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB) และ diuretics ทำให้แพทย์คิดถึงภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นมากกว่า anticoagulant-related nephropathy

ปัจจัยเสี่ยงของโรค

การเกิด warfarin-related nephropathy สัมพันธ์กับการมีระดับการแข็งตัวของเลือดมากเกินค่าปกติ หรือระดับไอเอ็นอาร์ (INR) ที่มากกว่า 3 โดยเกิดขึ้นในช่วง 8 สัปดาห์ของการใช้ยา¹ ร่วมกับโรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการเกิดโรค โดยมีรายงานการเกิดโรคร้อยละ 33-37 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรังพบเพียงร้อยละ 16.5^{1,8} โดยเชื่อว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความสามารถในการขจัดยาที่ลดลง จากการศึกษาของ Dreisbach และคณะ พบว่าระดับยา warfarin เพิ่มขึ้นได้มากถึงร้อยละ 50 ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของ cytochrome P450 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰

สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคอื่น ๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น การใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น แอสไพริน ACEI, ARB และ calcium channel blockers และปัจจัยทางพันธุกรรมจากยีนที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมของยา (gene polymorphisms affecting warfarin metabolism) เช่น CYP2C9*3 polymorphism

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา warfarin จะมีการเกิด warfarin-related nephropathy อย่างน้อยหนึ่งครั้ง ในช่วงที่รับยาร้อยละ 20.5^{1,9} ซึ่งคาดว่าเป็นผลจากปัจจัยอื่น ๆ มารบกวนทำให้ระดับยา INR สูงขึ้น เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะ และยาอื่น ๆ หรืออาจมีกลไกอื่นที่เป็นสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น drug-induced tubulointerstitial nephritis, spontaneous atheroembolic disease, calciphylaxis จาก microvascular calcification, intimal proliferation และ vascular microthrombi

กลไกการเกิดโรค

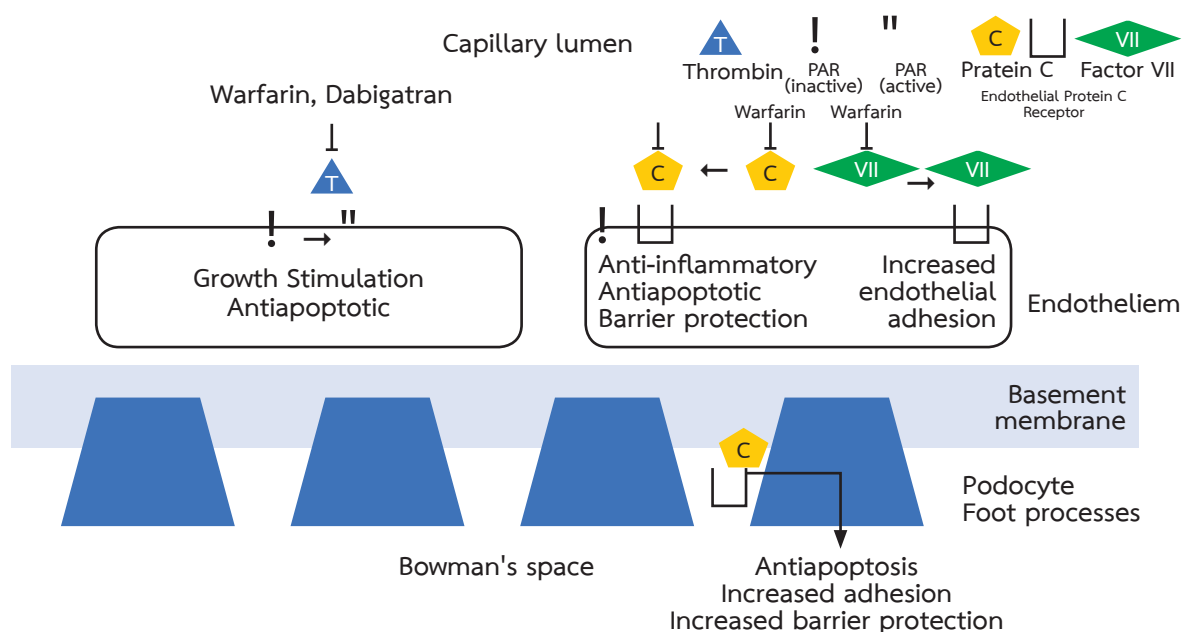
กลไกการเกิดเลือดออกในปัสสาวะจากยาแล้วนำไปสู่ภาวะ anticoagulant-related nephropathy อธิบายจากการที่ glomerular filtration barrier ถูกทำลาย ทำให้เกิดเลือดออกใน Bowman space หรือเรียกว่า glomerular hemorrhage และเลือดออกในท่อไต (renal tubule) เกิดเป็น red blood cell (RBC) casts ในท่อไต ซึ่งทำให้เกิดการอุดตัน และการขาดเลือดของเซลล์ท่อไต² ร่วมกับระดับฮีโมโกลบินหรือเหล็กที่ปลดปล่อยจากเซลล์เม็ดเลือดแดงทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ ส่งผลให้ปริมาณหน่วยไต (nephron mass) ลดลง ดังนั้นหน่วยไตที่เหลืออยู่จึงเกิด hyperfiltration injury นำไปสู่ภาวะไตเรื้อรัง

กลไกระดับโมเลกุลยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ thrombin ซึ่งเป็นสารกันแข็งตัวของเลือดแบบพึ่งฟิงวิทามินเค (vitamin K-dependent coagulation) ทำให้ระดับ proteinase-activated receptors (PARs) ภายในเซลล์ของผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญทำให้เกิดการทำลายของผนังหลอดเลือด¹¹ ซึ่งนำไปสู่การเกิดเลือดออกภายในไกลเมอรูลัส ดังแสดงกลไกการเกิดโรดดัง **รูปที่ 1** โดยมีการศึกษาในสัตว์ทดลองใช้ PARs antagonist และการให้วิทามินเคสามารถลดการเกิดโรคได้¹²

นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตสูงอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin หรือยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ เช่น dabigatran ที่มีการทำลายของหลอดเลือดจากการลดลงของ thrombin นำไปสู่การที่โกลเมอรูลัสถูกทำลาย¹³ และการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การให้โปรตีนซีสามารถลดขบวนการ apoptosis ต่อเซลล์ podocytes ได้^{14,15} และสามารถลดอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ได้

อย่างไรก็ตามมีข้อคัดค้านทฤษฎีดังกล่าวดังนี้

1. การกระตุ้นการสร้าง PARS ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด โดยไม่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัส และไม่ได้มีลักษณะพยาธิสภาพใดดังกล่าว¹⁶⁻¹⁸
2. การใช้ PARS antagonist เช่น vorapaxar ไม่ลดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลอง¹⁹



PAR, proteinase-activated receptor

รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy

ลักษณะอาการทางคลินิก

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ INR มากกว่า 3.0 ส่วนใหญ่ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันเกิดภายใน 8 สัปดาห์หลังได้รับยาต้านลิ่มเลือด โดยมีการทำงานของไตลดลง และปัสสาวะเป็นเลือดร่วมด้วย ส่วนใหญ่เป็น microscopic hematuria มากกว่า gross hematuria โดยอาจพบเม็ดเลือดแดงชนิด dysmorphic RBCs หรือ RBC casts ได้ แต่มักไม่พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ แต่อย่างไรก็ตาม หากไม่พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะไม่สามารถตัดภาวะนี้ออกไปได้ เนื่องจากอาจตรวจเจอเป็นครั้งคราวหรืออาจเป็นจากเม็ดเลือดแดงอุดตันภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส และมีการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต (occlusive red blood cell tubular casts)

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 61 ปี โดยเป็นเพศชาย ร้อยละ 60 น้ำหนักเฉลี่ย 99 กก. โดยสาเหตุของความจำเป็นที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ

รองลงมาคือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และ antiphospholipid syndrome ตามลำดับ โรคร่วมพบ ความดันโลหิตสูงได้ร้อยละ 23 และโรคเบาหวานร้อยละ 13 ระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 1.29 มก./ดล.ก่อนการให้ยา และระดับครีเอตินินในเลือดสูงสุดขณะวินิจฉัยโรคเฉลี่ย 4.16 มก./ดล.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรสงสัยภาวะ anticoagulant-related nephropathy ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับมีระดับ INR ที่มากกว่า 3 และมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยการส่งตรวจเบื้องต้นประกอบด้วย การตรวจพื้นฐาน ตั้งแต่การตรวจปัสสาวะเพื่อตรวจหาเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะและการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อแยกภาวะท่อไตอุดตันออกไป

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การตรวจชิ้นเนื้อไต พบภาวะเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส คือการพบเม็ดเลือดแดงใน Bowman space การตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง หรือ acanthocytes อุดตัน

ในท่อไตส่วนปลาย พบลักษณะของ acute tubular necrosis และเซลล์อักเสบสะสมภายใน tubulointerstitium ร่วมด้วยถึงร้อยละ 54 จาก oxidative stress จากการที่ไอออนอิสระ (free iron) และฮีมโกลบินมีผลต่อท่อไตโดยตรง

ลักษณะของโกลเมอรูลัสอื่น ๆ จะปกติจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ทั้ง light, immunofluorescence และ electron microscopy อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าโรคทางโกลเมอรูลัสร่วมด้วยคือ IgA-predominant immune complexes ภายในโกลเมอรูลัสร้อยละ 43, IgG-predominant immune complexes ร้อยละ 10 pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis ร้อยละ 13 โรคไตอักเสบลูปัสระยะที่ 1 และ 2 ร้อยละ 7 focal segmental glomerulosclerosis ร้อยละ 10 และโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) ร้อยละ 3⁶

การวินิจฉัย

ยังไม่มีกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน แต่มีการเสนอแนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะนี้คือ ปัสสาวะเป็นเลือด โดยที่ไม่มีลิ่มเลือด ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน⁷ ในผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา warfarin หรือยาต้านลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์โดยตรง โดยเฉพาะมีระดับ INR มากกว่า 3.0 ในผู้ป่วยได้รับยา warfarin โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายเหตุของไตวายเฉียบพลันและปัสสาวะเป็นเลือดได้ เช่น กรวยไตอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ ลิ่มเลือดอุดตัน หรือแพ้ยา เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต

การพบเม็ดเลือดแดงในท่อไตเป็นภาวะที่พบได้ในสภาวะปกติภายหลังจากการทำหัตถการ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย Brodsky และคณะ ได้กำหนดวิธีแยกเม็ดเลือดแดงที่พบในท่อไตเป็นพยาธิสภาพที่แท้จริง หรือเป็นรอยโรคจากการทำหัตถการ ดังนี้

1. การพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติ (dysmorphic RBCs) ในโกลเมอรูลัส จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงว่าการบาดเจ็บดังกล่าวจาก glomerular filtration barrier ที่เสียไป

2. ตำแหน่งที่พบเม็ดเลือดออก กระจายทั่ว ๆ ไม่เฉพาะเจาะจงตามแนวขอบของชิ้นเนื้อไต

3. ไม่พบภาวะกรวยไตอักเสบ หรือสาเหตุอื่น ๆ ที่สามารถอธิบายการมีเลือดออกในโกลเมอรูลัสได้⁸

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคเช่นเดียวกับการหาสาเหตุภาวะไตวายเฉียบพลันทั่วไป ซึ่งอาจเป็นได้ทั้งจากภาวะก่อนไต (prerenal disease) เช่นจากที่ร่างกายขาดสารน้ำ หรือการได้รับยากลุ่มต่าง ๆ เช่น ACE inhibitors, ARB, nonsteroidal anti-inflammatory

drugs และการได้รับสารทึบรังสี เป็นต้น หรือสาเหตุจากตัวตนเอง ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดก่อให้เกิด toxic acute tubular necrosis การขาดเลือดมาเลี้ยงไตก่อให้เกิด ischemic acute tubular necrosis ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสเฟตรัสต์ตกตะกอนที่ไต (acute phosphate nephropathy) นอกจากนี้ยังมีภาวะอื่น ๆ ที่มีรายงานแล้วทำให้การทำงานของไตผิดปกติในกลุ่มนี้ เช่น ภาวะยูริกในเลือดสูง (urate from acute cast overproduction) หรือภาวะออกซาเลตในเลือดที่สูง (oxalate from acute high intake) หรือภาวะที่มีท่อไตอุดตันจาก myeloma cast nephropathy และสุดท้ายต้องหาภาวะหลังไต (post renal obstruction) เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และทางเดินปัสสาวะอุดตันจากลิ่มเลือด

การรักษา

ปัจจุบันยังขาดการศึกษาระดับสูงถึงแนวทางการรักษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นเพียงคำแนะนำว่า ผู้ป่วยได้รับการตรวจยืนยันด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไตจากยา อาจพิจารณาเปลี่ยนยาเป็น dabigatran ซึ่งมีรายงานอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ที่น้อยกว่า แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับ dabigatran หรือ rivaroxaban อยู่ อาจพิจารณาลดขนาดยา NOAC ลง แต่ถ้าผู้ป่วยใช้ยา apixaban อยู่ อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยา rivaroxaban หรือ dabigatran เป็นต้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ของ warfarin และ NOAC ไม่มีความแตกต่างกันแสดงใน ตารางที่ 1

การรักษาส่วนใหญ่เป็นเพียงการรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงการปรับระดับยา INR ให้กลับสู่เกณฑ์ปกติ และก็ยังไม่มีการศึกษาที่สนับสนุนว่า ถ้าลดระดับยาสู่เกณฑ์ปกติอย่างรวดเร็วจะช่วยลดการทำลายพยาธิสภาพที่ไต เน้นเพียงการควบคุมความดันโลหิต เพื่อลดภาวะ glomerular hydrostatic pressure และพิจารณาการใช้ยาอื่น ๆ เช่น แอสไพรินเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy โดยหลักสำคัญคือ การวินิจฉัยโรคอย่างรวดเร็ว และป้องกันการเกิดโรค โดยควรมีการติดตามระดับยา หรือ INR และค่าการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าว และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค

การพยากรณ์โรค

จากการศึกษาและติดตามผู้ป่วยจำนวน 4,006 ราย เป็นระยะเวลา 60 เดือน¹ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และมีภาวะไตเรื้อรังร่วมด้วยจะมีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และไม่มีภาวะไตเรื้อรังกลับพบว่า มีพยากรณ์โรค

ที่ดีกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และจากการศึกษาเดียวกันพบว่า เมื่อติดตามไป 5 ปี พบว่า อัตราการอยู่รอดลดลงในกลุ่มที่เกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy เมื่อเทียบกับไม่เกิดโรคไตคือ ร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 73 ($p < 0.001$)

แนวทางป้องกัน

หลักการป้องกันการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy มีดังต่อไปนี้

1. ควรตรวจระดับ INR และค่าการทำงานของไตทุก 3-4 สัปดาห์ ในช่วง 3 เดือนแรกของการได้รับ ยาต้านลิ่มเลือด เนื่องจากภาวะนี้ส่วนใหญ่เกิดในช่วง 6-8 สัปดาห์แรก หลังการได้รับยา และไม่ควรปรับระดับยาเร็วเกินไป

2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป ควรได้รับการตรวจ

ค่าการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน ในช่วงที่ได้รับยาดัง ตารางที่ 2

3. ผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ INR เกินกว่าเกณฑ์ ควรได้รับการเจาะประเมินค่าการทำงานของไตร่วมด้วย และติดตามอย่างใกล้ชิดจนกว่าระดับ INR จะกลับมาในเกณฑ์เป้าหมาย

4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านลิ่มเลือด ถ้ามีระดับค่าการทำงานของไตลดลงควรได้รับการตรวจปัสสาวะ และการอัลตราซาวด์ไต โดยพบเพียงปัสสาวะเป็นเลือดต่อนักถึงภาวะนี้ไว้ด้วยเสมอ

5. อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดในเรื่องของความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านลิ่มเลือด และผลต่อไต รวมทั้งอุบัติการณ์ของการเกิด anticoagulant-related nephropathy เราจึงควรติดตามระดับยาและค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะช่วง 3 เดือนแรก

ตารางที่ 1 อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา direct oral anticoagulant (DOAC) และยา warfarin

Study (DOAC arm)	DOAC arm		Warfarin arm		Risk ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
RE-LY (dabigatran)	119	6059	96	5998	1.22(0.94-1.60)
ROCKET (rivaroxaban)	263	7111	282	7125	0.93(0.79-1.10)
ENGAGE AF (endoxaban)	735	7002	668	7012	1.10(0.99-1.21)
Total	1117	20172	1046	20135	1.07(0.98-1.16)

ตารางที่ 2 ความถี่ในการตรวจค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านลิ่มเลือด

Drugs	Initiation (3 months)	Maintenance		
		GFR > 60 mL/min	GFR 30-60 mL/min	GFR < 30 mL/min
Warfarin	3-4 weeks	6 months	2-3 months	2-3 months
DOAC	3-4 weeks	12 months	6 months	3 months

GFR, glomerular filtration rate; DOAC, direct oral anticoagulant

บทสรุป

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ แต่อย่างไรก็ตามเป็นภาวะที่อาจสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ด้วยการติดตามระดับการแข็งตัวของเลือด การวินิจฉัยโรคที่สำคัญคือ การตรวจปัสสาวะปนเลือดร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ที่มีระดับ INR มากกว่า 3.0 หรือยาด้านลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์โดยตรง โดยไม่มีสาเหตุอื่นของไตวายเฉียบพลันและการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต การวินิจฉัยที่รวดเร็ว

จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีขึ้น และอาจชะลอการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80: 181-9.

2. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hami-rani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1121–6.
3. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095–106.
4. Reilly EB, Perry A, Fujita K, Nakamura RM. Haematuria and anticoagulants. *Lancet* 1964; 1: 554–6.
5. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1856–62.
6. Brodsky SV, Satoskar A, Hemminger J, et al. Anticoagulant-related nephropathy in kidney biopsy. *Kidney medicine* 2019; 1(2):51–56.
7. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulant-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 461–7.
8. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, Wu H, Bhatt U, Nadasdy T, Hebert LA. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c142–6.
9. An JN, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, Chin HJ, Na KY, Chae DW. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013; 8: e57661.
10. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekale AB, Mowry SE, Lertora JJ, Kamath BL, Rettie AE. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 475–7.
11. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258–64.
12. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 29: 2228–34.
13. Ware KM, Vance JC, Muni N, Hebert LA, Satoskar AA, Nadasdy G, Ivanov I, Nadasdy T, Rovin BH, Brodsky SV. Oral warfarin and the thrombin inhibitor dabigatran increase blood pressure in rats: hidden danger of anticoagulants? *Am J Hypertens* 2014; 28: 182–9.
14. Christiaans SC, Wagener BM, Esmon CT, Pittet JF. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: L455–66.
15. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, Grone E, Zhou Q, Shah-zad K, Muller-Krebs S, Schwenger V, Gerlitz B, Grinnell BW, Griffin JH, Reiser J, Grone HJ, Esmon CT, Nawroth PP, Isermann B. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood* 2012; 119: 874–83.
16. Malik AB, Fenton JW 2nd. Thrombin-mediated increase in vascular endothelial permeability. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 193–9.
17. Minami T, Sugiyama A, Wu SQ, Abid R, Kodama T, Aird WC. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 41–53.
18. Darrow AL, Fung-Leung WP, Ye RD, Santulli RJ, Cheung WM, Derian CK, Burns CL, Damiano BP, Zhou L, Keenan CM, Peterson PA, Andrade-Gordon P. Biological consequences of thrombin receptor deficiency in mice. *Thromb Haemost* 1996; 76: 860–6.
19. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinier J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–13.
20. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1078–94.
21. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney

- function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912–21.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
25. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.

Original Article

Comparing efficacy between conventional and adapted methods of automated peritoneal dialysis among patients with end stage renal disease

Alongkot Suporn, Panibud Wongprommek, Theenatchar Chunghom,
Renoo Tachaiya, Sirirat Anutrakulchai

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Khon Kaen University*

Abstract

Background: Automated PD (APD) involves cycles of repeated exchanges where conventional APD (APD-C) is typically set as the same dwell time and fill volume for every cycle. Adapted APD (APD-A) is a modified new method using a short dwell time with small fill volume then subsequently using a longer dwell time and a large fill volume. A few studies conducted by the same research group have found that APD-A might improve ultrafiltration (UF) and solute clearances. Because of the limited evidence, our study aimed to compare efficacies of APD-A and APD-C methods.

Methods: This study was a randomized crossover trial conducted in Srinagarind Hospital. The participants were randomly assigned by block of 4 to the APD-A or APD-C group in the first 6 weeks and then continued with the second 6-week period of crossover. The APD-A group was compared with the APD-C group on daily UF and efficacy of dialysis. Primary outcomes were weekly Kt/V_{urea} , weekly creatinine clearance (CrCL) and normalized CrCL (nCrCL). Secondary outcomes included UF, sodium clearance, phosphate clearance, and blood pressure control.

Results: Twenty-three patients were enrolled and randomized for the first 6-week period in the APD-A group (n=13) and APD-C (n=10). The mean age was 61.1 ± 11.8 years. Comparison between two groups showed the APD-A group had significantly higher CrCL 48.47 (36.06 – 76.75) vs. 46.04 (32.23 – 61.71) L/week (median difference 2.43 L/week, $P = 0.022$) and nCrCL 53.24 (45.87 – 72.91) vs. 49.44 (37.94 – 58.15) L/week/ 1.73m^2 (median difference 3.80 L/week/ 1.73m^2 , $P = 0.02$) and higher serum bicarbonate level (25.5 ± 2.8 vs. 24.1 ± 2.4 mEq/L, $P = 0.01$) and hemoglobin (10.93 ± 1.82 vs. 10.21 ± 1.93 g/dL, $P = 0.04$). No significant differences were found of other parameters and blood pressure control. No significance was observed of carry-over, period and sequence effects on treatment outcomes.

Conclusion: The APD-A group had higher efficacy in CrCL, and nCrCL compared with the APD-C group. However, no demonstrated improvement was found in other clearances and UF. Generalized use of APD-A still requires more evidence from long term studies to support its benefits.

Keywords: adapted automated peritoneal dialysis, adequate peritoneal dialysis, creatinine clearance

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติระหว่างรูปแบบเดิมกับรูปแบบที่ปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

อลงกต สุพร, ปาณิบุษย์ วงศ์พรหมเมฆ, ทิณชชา เชิงหอม, เรณู ตะไชยา, ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย
สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

บทนำ: การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติระบบเดิมคือการใส่น้ำยาด้วยปริมาณและระยะเวลาดังที่ตรงต่อรอบเท่ากันทุกรอบ ส่วนอีกระบบคือการปรับระยะเวลาล้างไตและใส่น้ำยาปริมาณน้อยก่อนเปลี่ยนเป็นปรับระยะเวลาล้างไตนานและใส่น้ำยาปริมาณมากต่อรอบ ซึ่งเคยมีเพียงสองการศึกษาที่ดำเนินการโดยวิธีวิจัยเดียวกัน พบว่าวิธีการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่ปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบ สามารถเพิ่มปริมาตรน้ำยาที่ออกจากช่องท้องและสามารถจัดของเสียได้เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับระบบเดิม เนื่องจากหลักฐานทางวิชาการที่จำกัดและยังไม่ได้ข้อสรุป ทางคณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบเทียบกับระบบเดิม

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดเปิดสลับกลุ่มในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องจากเครื่องอัตโนมัติ ที่คลินิกล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ อาสาสมัครได้รับการสุ่มแบบบล็อกกลุ่มย่อยละ 4 คน เพื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบและระบบเดิมใน 6 สัปดาห์แรกก่อนสลับกลุ่มในภายหลังต่ออีก 6 สัปดาห์ ผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ การเปรียบเทียบประสิทธิผลของการกำจัดปริมาตรน้ำออกจากช่องท้อง และความพอเพียงในการล้างไตของสองระบบ โดยผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ค่าการขจัดสารยูเรีย (weekly Kt/V_{urea}), การขจัดครีเอตินิน (weekly creatinine clearance: CrCL และ normalized weekly creatinine clearance: nCrCL) ผลลัพธ์รอง ประเมินการกำจัดปริมาตรน้ำออกจากช่องท้อง การจัดโซเดียมและฟอสเฟต และการควบคุมความดันเลือด

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครจำนวน 23 ราย ถูกสุ่ม 6 สัปดาห์แรกให้ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบ 13 รายและระบบเดิม 10 ราย อายุเฉลี่ย 61.1±11.8 ปี เมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม หลังจบการศึกษาพบว่าการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบสามารถเพิ่มการขจัดของเสีย CrCL 48.47 (36.06–76.75) เทียบกับ 46.04 (32.23–61.71) ลิตร/สัปดาห์ (ผลต่างของค่ามัธยฐาน 2.43 ลิตร/สัปดาห์, P=0.022) และค่า nCrCL 53.24 (45.87–72.91) เทียบกับ 49.44 (37.94–58.15) ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตร.ม. (ผลต่างของค่ามัธยฐาน 3.80 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร, P=0.02) และมีการเพิ่มระดับซีรัมไบคาร์บอเนต 25.5±2.8 เทียบกับ 24.1±2.4 มิลลิอีควิวเลน/ลิตร, P=0.01 และระดับฮีโมโกลบิน 10.93±1.82 เทียบกับ 10.21±1.93 กรัม/ดล. P= 0.04 ในการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการจัดสารอื่น ๆ และการควบคุมความดันเลือด รวมทั้งไม่พบผลของการสลับกลุ่ม ช่วงเวลา และลำดับก่อนหลังของสองกลุ่มที่กระทบต่อผลลัพธ์การศึกษา

สรุป: การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยการปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบสามารถเพิ่มการขจัด CrCL, nCrCL เมื่อเทียบกับระบบเดิม อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบวิธีนี้ยังไม่สามารถเพิ่มการกำจัดสารอื่นและปริมาตรน้ำออกจากช่องท้อง ดังนั้นการนำวิธีปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบไปใช้ในวงกว้าง ยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาระยะยาวอื่น ๆ เพิ่มเติมเพื่อยืนยันประโยชน์

คำสำคัญ: การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยการปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบ, ความเพียงพอการขจัดของเสียในการล้างไตทางช่องท้อง, การขจัดครีเอตินิน

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

บทนำ

การบำบัดทดแทนไตสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในประเทศไทย ประกอบด้วยการล้างไตทางช่องท้อง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการปลูกถ่ายไต และมีบางส่วนของผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ด้วยนโยบายส่งเสริมการล้างไตทางช่องท้องเป็นอันดับแรก สำหรับสิทธิ์การรักษาหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการรักษาบำบัดทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้องเพิ่มมากขึ้น

การล้างไตทางช่องท้องแบ่งออกเป็น การล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง และการล้างไตทางช่องท้องแบบเป็นระยะ โดยการล้างไตทางช่องท้องอาจทำโดยผู้ป่วยเองหรือใช้เครื่องล้างอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis: APD) ซึ่งแบ่งออกเป็นระบบปกติหรือระบบเดิม (conventional APD: APD-C) และระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบ (adapted APD: APD-A) โดย APD-C เป็นการล้างไตทางช่องท้องโดยการใส่น้ำยาล้างไต (peritoneal dialysate fluid; PDF) เข้าไปในช่องท้องด้วยปริมาณเท่ากัน และระยะเวลาดำรงท้องเท่ากันในทุกรอบของการล้างไต ส่วน APD-A เป็นการล้างไตที่ช่วงรอบแรก ๆ จะปรับระยะเวลาดำรงท้องสั้น (short dwell time 30-60 นาที) และใส่น้ำยาปริมาณน้อย ก่อนเปลี่ยนเป็นปรับระยะเวลาดำรงท้องนาน (long dwell time 90-240 นาที) และใส่น้ำยาปริมาณมากขึ้นในรอบหลัง ๆ โดยการคำนวณปริมาณน้ำยาที่ค้างท้องได้มาจากการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ^{1,2} ที่กำหนดปริมาณน้ำยาในช่วงที่ค้างท้องระยะสั้นเท่ากับ 800 มล./ตารางเมตร และปริมาณน้ำยาในช่วงที่ค้างท้องนานเท่ากับ 1,300-1,500 มล./ตารางเมตร ซึ่งแนวคิดของการปรับวิธีล้างไต โดยค้างน้ำยาในช่องท้องในระยะเวลาที่สั้นลงและใส่น้ำยาปริมาณน้อย เพื่อเพิ่มการดึงปริมาณน้ำออกจากช่องท้อง (ultrafiltration: UF) และการที่ใส่น้ำยาปริมาณมากขึ้นและระยะเวลาที่ค้างท้องนานขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการกำจัดของเสีย²⁻⁴

จากการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ เปรียบเทียบผู้ป่วย 19 รายที่รักษาด้วยวิธี APD-A เทียบกับ APD-C พบว่าการทำ APD-A มีค่าการกำจัดของเสียเพิ่มขึ้น แต่การศึกษาของ Oberg MC. และคณะ⁵ โดยใช้ระบบจำลองเปรียบเทียบการล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี APD-A เทียบกับ APD-C พบว่าการกำจัดสารไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากที่ผ่านมา มีเพียงการศึกษาที่ทำโดยคณะผู้วิจัยกลุ่มเดียวกันในประชากรที่จำนวนจำกัด และบางการศึกษายังเป็นลักษณะระบบจำลอง ซึ่งอาจจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยจริงได้ทั้งหมด ทำให้ผลที่ได้ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของวิธี APD-A จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับ

ระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบเทียบกับระบบเดิมในกลุ่มประชากรไทยที่มีความแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา ทั้งในด้านเชื้อชาติ ขนาดพื้นที่ผิวกาย ปริมาณน้ำยาล้างไตที่ใส่ในช่องท้อง และประสิทธิภาพการขนส่งสารละลายทางช่องท้อง

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบสุ่มชนิดเปิดสลับกลุ่ม (open-label, crossover, randomized control study) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องจากเครื่องอัตโนมัติ (APD) ที่คลินิกล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนธันวาคม 2561 ถึง มกราคม 2563

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าสู่โครงการ

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย อายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ช่วงปี พ.ศ. 2561-2563
2. ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) อย่างน้อย 3 เดือน และเปลี่ยนใช้เครื่องล้างอัตโนมัติอย่างน้อยหนึ่งเดือนก่อนเข้ารับการศึกษา
3. มีผลการตรวจประสิทธิภาพการขนส่งสารละลายทางช่องท้อง (peritoneal equilibrium test: PET) ภายในสามเดือนก่อนเข้ารับการศึกษา
4. ไม่มีการติดเชื้ทางช่องท้องและระบบอื่นภายในสองเดือนก่อนเข้าการศึกษา
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวិจัย และเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยมีโรคของผนังหน้าท้อง
3. ผู้ป่วยมีการติดเชื้อทางเดินหายใจ
4. ผู้ป่วยมีโรคเมเร็ง
5. ผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคหัวใจ

เกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากการทดลอง

1. ผู้ป่วยมีอาการของภาวะหัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคหัวใจขาดเลือด
2. ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนของภาวะน้ำเกิน
3. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อต้องนอนโรงพยาบาล หรือติดเชื้อในช่องท้อง
4. มีการทำงานของสายล้างไตผิดปกติ ทำให้ประสิทธิภาพการล้างไตลดลง
5. ผู้ป่วยไม่สามารถล้างไตตามระบบที่สั่งการรักษาไว้ได้ตลอดการศึกษา

6. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ต้องผ่าตัดทางหน้าท้องและได้รับการเปลี่ยนไปฟอกไตโดยเครื่องฟอกไตเทียม

7. อาสาสมัครไม่ประสงค์เข้าร่วมการวิจัยต่อไป

การให้การรักษาในภาวะฉุกเฉิน

1. กรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนของภาวะน้ำเกิน ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาหาสาเหตุตามมาตรฐาน และให้การรักษารับวิธีการล้างไตรวมถึงใช้น้ำยา 4.25%PDF ในการรักษาร่วมด้วย

2. กรณีมีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง ผู้ป่วยจะได้รับการส่งเพาะเชื้อจากน้ำยาและให้ยาปฏิชีวนะรักษาตามคำแนะนำทางเวชปฏิบัติของสมาคม International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD guideline)

3. กรณีมีภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจ ผู้ป่วยจะได้รับการส่งปรึกษาอายุรแพทย์โรคหัวใจร่วมดูแล

เกณฑ์การยุติโครงการวิจัย

อาสาสมัครเกิดภาวะแทรกซ้อน ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตและพิสูจน์ว่าเป็นจากการทำวิจัยมากกว่าร้อยละ 10 (3 ราย) ขึ้นไป

จากการทบทวนการศึกษาพบว่าค่า nCrCL มีค่าเฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่มแตกต่างกันเท่ากับ 2.3 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 13 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร คำนวณโดยใช้ two-sample crossover formula จากความแตกต่างของ creatinine clearance ระหว่างกลุ่มที่ต่ำสุดและมีนัยทางคลินิกเท่ากับ 5 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 26 ราย ค่าประมาณอัตราการออกจากการศึกษา ร้อยละ 10 จะได้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 15 ราย รวมทั้งหมด 30 ราย

งานวิจัยนี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยเมื่อวันที่ 17 พฤศจิกายน พ.ศ. 2561 รหัสโครงการ HE 611436

วิธีการแบ่งกลุ่มประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ทำ APD อย่างน้อย 1 เดือน และติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลศรนครินทร์จะได้รับการให้ข้อมูลการศึกษาของโครงการและหากเข้าได้กับเกณฑ์การคัดกรองอาสาสมัคร และอาสาสมัครให้ความยินยอมในการเข้าโครงการจะถูกสุ่มโดยวิธีการสุ่มแบบบล็อกกลุ่มย่อยละ 4 ราย (block of four randomization) ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ในวันแรกที่เข้าการศึกษา โดยสุ่มเข้าสู่กลุ่มการล้างไตด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาต่อรอบ (APD-A) และกลุ่มการฟอกระบบเดิม (ปริมาณและระยะเวลา น้ำยาต่อรอบเท่ากัน: APD-C) ตามลำดับ เช่น อาสาสมัคร 4 รายแรกสุ่มแบบ AACC อาสาสมัคร 4 รายต่อมาแบบ ACAC สุ่มไปตามวิธีสุ่มแบบบล็อกกลุ่มย่อยละ 4 ราย ตามลำดับ (มีรูปแบบบล็อก AACC ACAC CCAA CACA ACCA CAAC) หลังทำการศึกษาค้นคว้า 6 สัปดาห์แรก (ช่วงเวลาที่ 1) ในอาสาสมัคร

ทั้งสองกลุ่มสลับกลุ่มกันในสัปดาห์ที่ 7 ทำการศึกษาต่อจนครบ 12 สัปดาห์ (ช่วงเวลาที่ 2)

การดำเนินการ (แผนภูมิ 1)

อาสาสมัครจะได้รับการประเมินค่าพื้นฐานของการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบเดิม โดยประเมินค่า weekly Kt/V_{urea} , CrCL, nCrCL, PhCL, NaCL, UF และตรวจระดับความดันเลือด BCM และค่าอัตราการขจัดสารต่าง ๆ ในปัสสาวะที่สัปดาห์แรกเข้า และประเมินผล PET ที่สัปดาห์แรกเข้าหรือมีผลเดิมภายในสามเดือน

กลุ่ม APD-A และกลุ่ม APD-C ทำการรักษาตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มในสัปดาห์ที่ 1-6 จากนั้นตรวจ weekly Kt/V_{urea} , CrCL, nCrCL, PhCL, NaCL, UF ระดับความดันเลือด BCM และค่าอัตราการขจัดสารต่าง ๆ ในปัสสาวะ ในสัปดาห์ที่ 6

ในสัปดาห์ที่ 7 ทั้งสองกลุ่มสลับกลุ่มการรักษา อาสาสมัครจะได้รับการตรวจ weekly Kt/V_{urea} , CrCL, nCrCL, PhCL, NaCL, UF, ระดับความดันเลือด, BCM และค่าอัตราการขจัดสารต่าง ๆ ในปัสสาวะ ในสัปดาห์ที่ 12 และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาอาสาสมัครทุกรายจะกลับไปล้างไตตามระบบเดิมก่อนการศึกษา

ในระยะเวลาวิจัยสัปดาห์ที่ 1-12 อาสาสมัครจะไม่ได้รับการปรับขนาดยาขับปัสสาวะ โดยแต่ละกลุ่มมีอาสาสมัครที่รับประทานยาขับปัสสาวะ 2 ราย

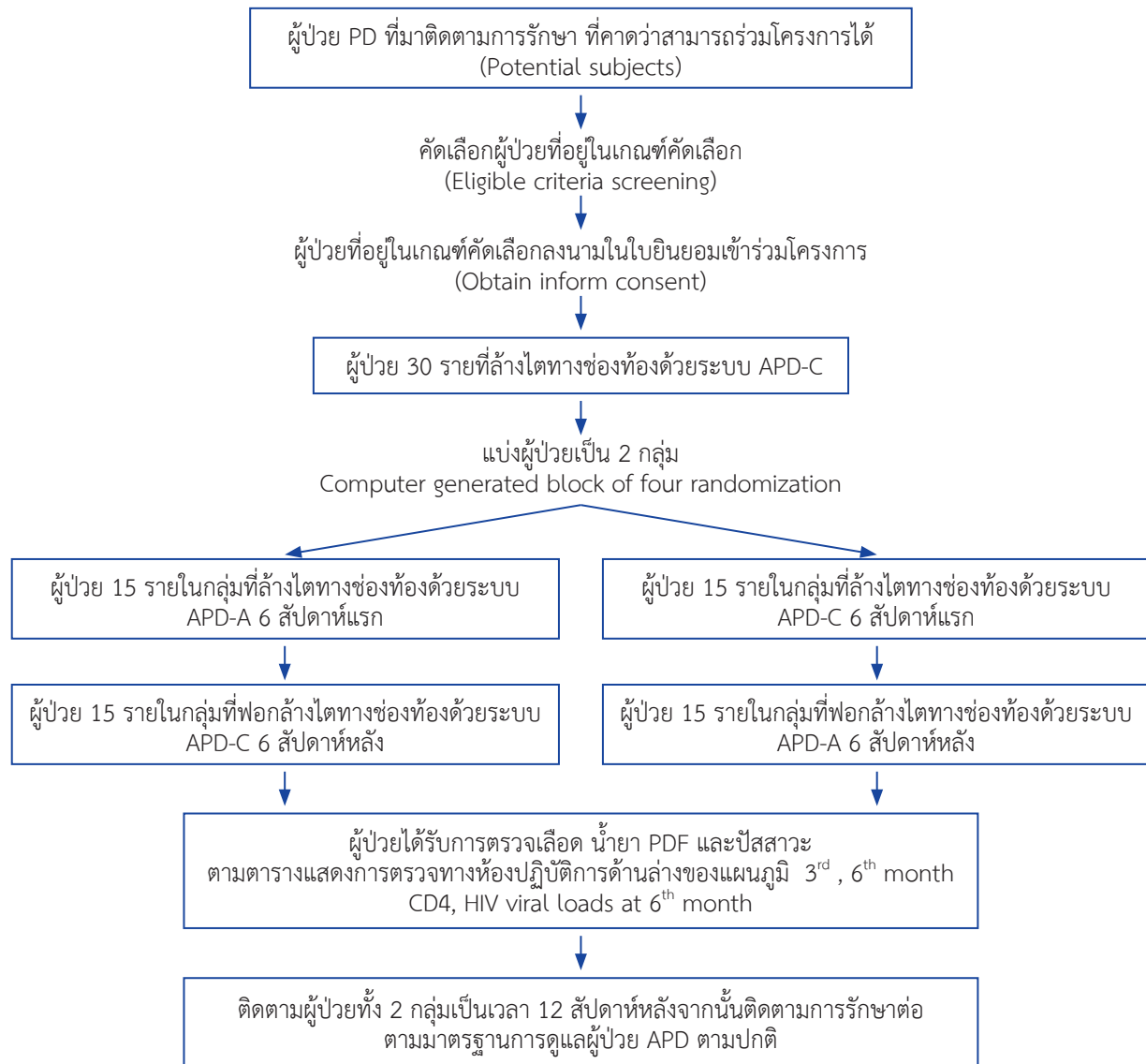
การคำนวณปริมาณน้ำยาล้างไตและระยะเวลาต่อรอบ

อาสาสมัครก่อนถูกสุ่มในการศึกษาจะได้รับการทำ APD ระบบเดิม ซึ่งล้างไตในช่วงกลางคืนและไม่มีน้ำยาค้างท้องในช่วงกลางวัน ซึ่งเมื่อถูกสุ่มอยู่ในกลุ่ม APD-C อาสาสมัครจะได้รับการทำ APD โดยใส่ปริมาณน้ำยาต่อรอบ ระยะเวลาคั่งน้ำยาต่อรอบ และจำนวนรอบต่อวันตามการรักษาเดิม โดยเฉลี่ยให้ปริมาณน้ำยาและระยะเวลาคั่งน้ำยาต่อรอบเท่ากันในรอบ ซึ่งในการวิจัยนี้อาสาสมัครแต่ละรายจะถูกตั้งเครื่องให้ระยะเวลาที่คั่งน้ำยาในท้องทั้งหมดต่อวันและปริมาณน้ำยาที่ใส่ในช่องท้องรวมทั้งวัน เท่ากันในช่วงที่ทำ APD-A และ APD-C

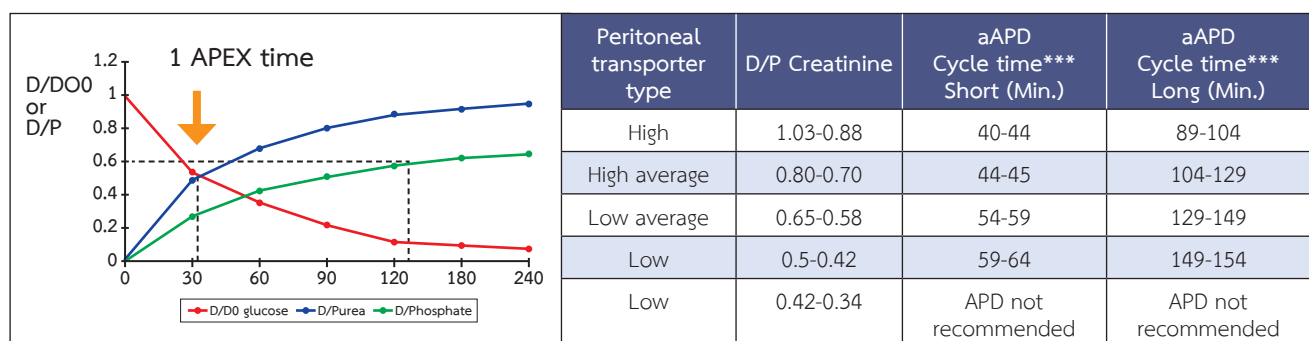
อาสาสมัครทุกรายที่เข้าโครงการจะได้รับการคำนวณพื้นที่ผิวร่างกาย โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ และนำค่า D/P BUN และ D/D_0 glucose ในการทดสอบค่า PET มาคำนวณค่า APEX time (accelerated peritoneal equilibration examination โดย 1 APEX time หมายถึงเวลาที่จุดตัดของกราฟ D/P BUN กับ D/D_0 glucose ดังแสดงในรูปที่ 1) ซึ่งการประมาณปริมาณน้ำยาที่ใส่ในช่องท้องและระยะเวลาการคั่งน้ำยาในช่องท้องต่อรอบในกลุ่ม APD-A อ้างอิงจากการศึกษาของ Fishbach และคณะ¹ ที่กำหนดให้รอบสั้นใช้ปริมาณน้ำยาต่อรอบเท่ากับ 800 มล./ตร.ม. พื้นที่ผิวร่างกาย และระยะเวลาคั่งน้ำยาต่อรอบเท่ากับ 1 APEX

time (30-60 นาที) ส่วนรอบยาวใช้ปริมาณน้ำยาต่อรอบเท่ากับ 1,300-1,500 มล./ตารางเมตร และใช้เวลา 2-4 เท่าของ APEX time (90-240 นาที หรือปรับตามประเภทของผล PET ดังแสดงใน รูปที่ 1) โดยกำหนดจำนวนรอบการเปลี่ยนน้ำยาเท่ากับจำนวน

รอบเดิมก่อนการศึกษา และให้ระยะเวลารวมและปริมาณน้ำยาที่ใส่เข้าไปในช่องท้องรวมทั้งวันเท่ากับช่วงที่ทำ APD-C โดยใช้ยา 1.5% PDF ทั้งสองกลุ่มการศึกษา



แผนภูมิ 1 ขั้นตอนการศึกษา



รูปที่ 1 ค่า APEX time ที่ปรับตามค่า PET ในการทำ APD-A

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้การวิเคราะห์เชิงพรรณนา เพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของอาสาสมัคร ข้อมูลลักษณะทางประชากรพื้นฐาน โรคประจำตัวและโรคร่วม และการรักษาที่อาสาสมัครได้รับ โดยข้อมูลที่เป็น continuous data แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ที่ 25 – 75 การเปรียบเทียบผลลัพธ์การศึกษา weekly Kt/V_{urea} , CrCL, nCrCL, PhCL, NaCL, UF และ BCM ระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้การทดสอบ crossover paired t-test และ Wilcoxon matched pairs Signed Rank test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติและไม่ปกติตามลำดับ และมีการวิเคราะห์ผลกระทบที่เกิดจากสลับกลุ่ม ช่วงเวลา และลำดับก่อนหลังของสองกลุ่ม (carryover, period และ sequence effects)

ข้อมูลที่เป็น categorical data แสดงเป็นร้อยละ และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้การทดสอบ Chi-square หรือ Fisher exact การเปรียบเทียบข้อมูลปริมาตรน้ำที่ออกจากช่องท้อง ซึ่งมีการบันทึกค่าทุกวันในช่วงการศึกษา ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติการคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไป ใช้ค่าแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA version 14.0

ผลการศึกษา

ในช่วงการศึกษาตั้งแต่เดือนธันวาคม 2561 จนถึง มกราคม 2563 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องจากเครื่องอัตโนมัติทั้งหมด 28 ราย เข้ารับการสุ่มแบ่งเป็น APD-A และ APD-C จำนวน 15 และ 13 รายตามลำดับ โดยระหว่างการศึกษากลุ่ม APD-A มีผู้ป่วย 2 รายถูกถอนออกจากการวิจัย เนื่องจากสายล้างไตทางช่องท้องทำงานผิดปกติและติดเชื้อในช่องท้องอย่างละ 1 ราย ส่วนกลุ่ม APD-C มีผู้ป่วย 3 รายถูกถอนออกจากการวิจัย เนื่องจากมีภาวะน้ำเกิน 1 ราย และปรับปริมาณน้ำยาต่อรอบไม่ถูกต้องตามคำสั่งการรักษา 2 ราย รวมมีอาสาสมัครเข้าร่วมจนจบการศึกษาจำนวน 23 ราย

ลักษณะของประชากรในการศึกษา ส่วนใหญ่สูงอายุ อายุเฉลี่ย 61.13 ± 11.8 ปี เพศชายร้อยละ 52.17 ระยะเวลามัธยฐานการรักษา APD 23 (12 - 44) เดือน ประสิทธิภาพการขนส่งสารละลายทางช่องท้องส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย โรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือ ความดันเลือดสูงและไขมันในเลือดสูง รองลงมาคือเบาหวาน นอกจากนี้ประมาณ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองและเกือบร้อยละ 40 มีโรคหัวใจขาดเลือดแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา	จำนวน (n=23)
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	61.13 ± 11.8
เพศชาย (n, %)	12 (52.17)
น้ำหนักตัว (กก.) mean $\pm$ SD	58.39 ± 12.94
ส่วนสูง (ซม.) mean $\pm$ SD	159.30 ± 7.36
พื้นที่ผิวร่างกาย (กก./ตารางเมตร), mean $\pm$ SD	1.59 ± 0.19
ระยะเวลาล้างไตทางช่องท้อง (เดือน), median (IQR)	25 (14 - 60)
ระยะเวลาล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (APD) (เดือน), median (IQR)	23 (12 - 44)
ระดับความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท), mean $\pm$ SD	139 ± 19
ระดับความดันไดแอสโตลิก (มม.ปรอท), mean $\pm$ SD	70 ± 14
ประเภทของประสิทธิภาพการขนส่งสารละลายทางช่องท้อง (PET) - ประสิทธิภาพสูง (n, %) - ประสิทธิภาพเฉลี่ย-สูง (n, %) - ประสิทธิภาพเฉลี่ย-ต่ำ (n, %) - ประสิทธิภาพต่ำ (n, %)	4, (17.4) 7, (30.43) 8, (34.78) 4, (17.4)

ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา	จำนวน (n=23)
โรคประจำตัวและโรคร่วม	
• เบาหวาน (n, %)	11, (47.83)
• ความดันเลือดสูง (n, %)	22, (95.65)
• ระดับไขมันในเลือดสูง (n, %)	18, (78.26)
• ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบบี (n, %)	7, (30.43)
• ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (n, %)	3, (13.04)
• โรคตับแข็ง (n, %)	6, (26.09)
• โรคหลอดเลือดสมอง (n, %)	6, (26.09)
• โรคหัวใจขาดเลือด (n, %)	9, (39.13)
• โรคระบบเลือดวิทยา (hematologic disease) (n, %)	8, (34.78)

หมายเหตุ: SD; standard deviation, IQR; interquartile range (25th -75th percentile)

ค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะและปริมาตรน้ำยาที่ออกจากช่องท้องต่อวันเท่ากับ 517.4 ± 610.5 มล. และ 662.3 ± 287.4 มล. ตามลำดับ ซึ่งร้อยละ 44 ของอาสาสมัคร ไม่มีปัสสาวะ จากการประเมิน BCM พบว่าค่าเฉลี่ยน้ำหนักแห้งของอาสาสมัครเท่ากับ 55.05 ± 12.43 กก.และมีปริมาตรน้ำที่เกินในร่างกาย 3.27 ± 1.82 กก. ข้อมูลพื้นฐานของการล้างไตทางช่องท้องและผลทางห้องปฏิบัติการ

การแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งมีค่าเฉลี่ยการกำจัดของเสีย Kt/V_{urea} 2.08 ± 0.61 , CrCL 45.18 (31.10 – 82.11) ลิตร/สัปดาห์, nCrCL 50.16 (37.11–84.56) ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร ค่าการกำจัดโซเดียม 60.39 ± 14.5 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร และค่าการกำจัดฟอสเฟต 28.85 (21.69–38.89) ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของการล้างไตทางช่องท้องและผลทางห้องปฏิบัติการ

ลักษณะพื้นฐานของการล้างไตทางช่องท้องและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวน (n=23)
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.), mean $\pm$ SD	10.35 $\pm$ 2.28
ฮีมาโตคริต (%) , mean $\pm$ SD	31.78 $\pm$ 6.58
ระดับยูเรียในเลือด (มก./ดล.), mean $\pm$ SD	52.09 $\pm$ 17.41
ระดับครีเอตินินในซีรัม (มก./ดล.), mean $\pm$ SD	8.98 $\pm$ 3.28
ระดับโซเดียมในซีรัม (mEq/ลิตร), mean $\pm$ SD	139.43 $\pm$ 3.47
ระดับโพแทสเซียมในซีรัม (mEq/ลิตร), mean $\pm$ SD	4.05 $\pm$ 0.66
ระดับคลอไรด์ในซีรัม (mEq/ลิตร), mean $\pm$ SD	98.57 $\pm$ 4.24
ระดับไบคาร์บอเนตในซีรัม (mEq/ลิตร), mean $\pm$ SD	24.68 $\pm$ 2.77
ระดับแคลเซียมในซีรัม (มก./ดล.), mean $\pm$ SD	8.68 $\pm$ 0.86
ระดับฟอสเฟตในซีรัม (มก./ดล.), mean $\pm$ SD	4.17 $\pm$ 1.32
ระดับแอลบูมินในซีรัม (กรัม/ดล.), mean $\pm$ SD	3.61 $\pm$ 0.63
การขจัดยูเรีย Kt/V_{urea} , mean $\pm$ SD	2.08 $\pm$ 0.61
การขจัดครีเอตินิน Weekly CrCL (ลิตร/สัปดาห์), median (IQR)	45.18 (31.10–82.11)
การขจัดครีเอตินิน Normalized weekly CrCL (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร), median (IQR)	50.16 (37.11–84.56)
การกำจัดโซเดียม (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร), mean $\pm$ SD	60.39 $\pm$ 14.5
การกำจัดฟอสเฟต (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร), median (IQR)	28.85 (21.69–38.89)

หมายเหตุ: SD; standard deviation, IQR; interquartile range (25th -75th percentile), Kt/V_{urea} ; weekly Kt/V_{urea} , CrCL; creatinine clearance

ปริมาณน้ำยาล้างไตและระยะเวลาล้างน้ำยาในช่องท้องต่อรอบ และต่อวันของกลุ่ม APD-A และกลุ่ม APD-C แสดงใน ตารางที่ 3 ซึ่งปริมาณน้ำยาทั้งหมดที่ใส่ในช่องท้องต่อวันและระยะเวลาล้างท้องต่อวันของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ในขณะที่ปริมาณน้ำยาและระยะเวลาล้างท้องต่อรอบของกลุ่ม APD-C มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับทั้งสองในรอบสั้นและรอบยาวของกลุ่ม APD-A ($P < 0.05$)

ตารางที่ 3 ปริมาณน้ำยาล้างไตและระยะเวลาต่อรอบและต่อวันของกลุ่ม APD-C และ APD-A

ปริมาณของน้ำยาล้างไตและระยะเวลาต่อรอบ	จำนวน (n=23)
กลุ่ม APD-C	
• ปริมาณน้ำยาล้างไตต่อรอบ (มล.), mean $\pm$ SD	1709 $\pm$ 217
• ระยะเวลาล้างน้ำยาต่อรอบ (นาท), mean $\pm$ SD	128 $\pm$ 16
• จำนวนรอบต่อวัน (รอบ) mean $\pm$ SD	4.57 $\pm$ 0.72
• ระยะเวลาล้างไตทั้งหมดต่อวัน (นาท), mean $\pm$ SD	576.5 $\pm$ 64.5
• ปริมาณน้ำยาล้างไตทั้งหมดต่อวัน (มล.), median $\pm$ SD	7848 $\pm$ 1746
กลุ่ม APD-A	
รอบสั้น	
• ปริมาณน้ำยาล้างไตต่อรอบ (มล.), mean $\pm$ SD	1215 $\pm$ 254
• ระยะเวลาล้างน้ำยาต่อรอบ (นาท), mean $\pm$ SD	53.7 $\pm$ 7.1
• จำนวนรอบสั้น (รอบ), mean $\pm$ SD	1.74 $\pm$ 0.45
รอบยาว	
• ปริมาณน้ำยาล้างไตต่อรอบ (มล.), mean $\pm$ SD	1961 $\pm$ 237
• ระยะเวลาล้างน้ำยาต่อรอบ (นาท), mean $\pm$ SD	167 $\pm$ 18
• จำนวนรอบยาว (รอบ), mean $\pm$ SD	2.87 $\pm$ 0.34
รวมทั้งวัน	
• จำนวนรอบต่อวัน (รอบ), mean $\pm$ SD	4.61 $\pm$ 0.66
• ระยะเวลาล้างไตทั้งหมดต่อวัน (นาท), mean $\pm$ SD	571.5 $\pm$ 66.5
• ปริมาณน้ำยาล้างไตทั้งหมดต่อวัน (มล.), median $\pm$ SD	7826 $\pm$ 1677

หมายเหตุ: SD; standard deviation

ผลลัพธ์การศึกษาหลัก

เมื่อสิ้นสุดการศึกษา 12 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างกันของค่าเฉลี่ย weekly Kt/V_{urea} ระหว่าง APD-A และ APD-C คือ 2.23 $\pm$ 0.82 และ 2.03 $\pm$ 0.54 ตามลำดับ (ผลต่างค่าเฉลี่ย 0.20 $\pm$ 0.50, 95%CI (-0.03 to 0.43), $P=0.085$) (รูปที่ 2) แต่พบความแตกต่างของการจัดครีเอตินินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม APD-A และ APD-C กล่าวคือ ค่ามัธยฐานของ CrCL กลุ่ม APD-A เท่ากับ 48.47 (36.06-76.75) และกลุ่ม APD-C เท่ากับ 46.04 (32.23-61.71) ลิตร/สัปดาห์, (ผลต่างค่ามัธยฐาน 2.43 ลิตร/สัปดาห์, $P=0.022$) และค่ามัธยฐานของ nCrCL กลุ่ม APD-A เท่ากับ 53.24 (45.87-72.91) และกลุ่ม APD-C เท่ากับ 49.44 (37.94-58.15) ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตร.ม., (ผลต่างค่ามัธยฐาน 3.80 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร, $P=0.02$) ตามลำดับ (รูปที่ 3)

นอกจากนี้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบแตกต่างระหว่าง 2

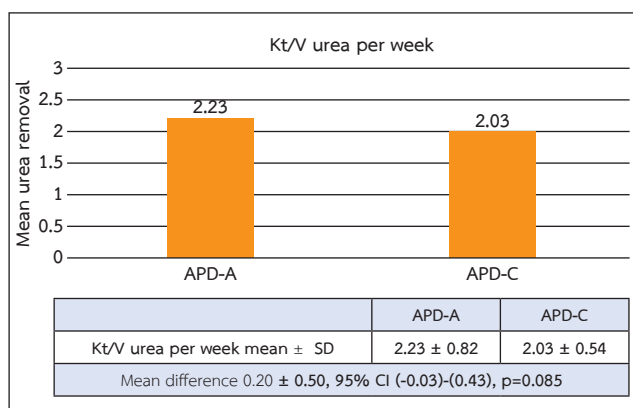
กลุ่ม ได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัม กลุ่ม APD-A ต่ำกว่ากลุ่ม APD-C (9.02 $\pm$ 3.08 เทียบกับ 9.52 $\pm$ 3.38, $P=0.048$), ระดับไบคาร์บอเนตในเลือดกลุ่ม APD-A สูงกว่ากลุ่ม APD-C (25.48 $\pm$ 2.74 เทียบกับ 24.13 $\pm$ 2.35 มิลลิอีควิวเลนซ์/ลิตร, $P=0.012$) ระดับฮีโมโกลบินในกลุ่ม APD-A สูงกว่ากลุ่ม APD-C (ฮีโมโกลบิน, 10.93 $\pm$ 1.82 เทียบกับ 10.21 $\pm$ 1.93 กรัม/ดล. $P=0.04$) โดยการได้รับปริมาณยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietin stimulating agent) ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบผลของการสลับกลุ่ม ช่วงเวลาและลำดับก่อนหลังของสองกลุ่มที่กระทบต่อผลลัพธ์การศึกษา

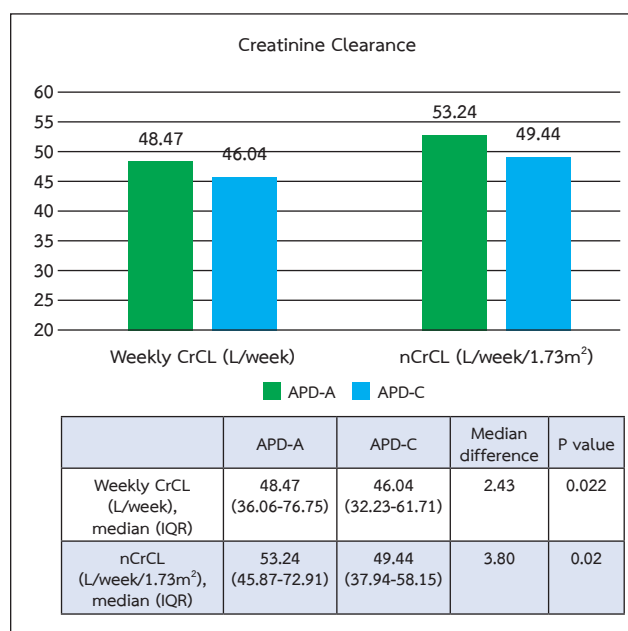
ผลลัพธ์การศึกษารอง

ในการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลลัพธ์ทางคลินิกอื่น ๆ ระหว่างสองกลุ่ม ได้แก่ ระดับความดัน

โลหิตตัวบนและความดันโลหิตตัวล่าง ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำที่ออกจากช่องท้อง ปริมาณน้ำที่เกินในร่างกายจากการประเมินด้วย BCM น้ำหนักแห้ง และปริมาณปัสสาวะต่อวัน ระดับของสารต่าง ๆ ในเลือด ได้แก่ ยูเรีย โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ แคลเซียม และฟอสเฟต (ตารางที่ 4) รวมทั้งการจัดโซเดียมและการจัดฟอสเฟต (ตารางที่ 5)



รูปที่ 2 ค่า weekly Kt/V_{urea} ระหว่างสองกลุ่ม



รูปที่ 3 ค่า weekly creatinine clearance และ normalized weekly creatinine clearance ระหว่างสองกลุ่ม

ตารางที่ 4 การศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างสองกลุ่มหลังครบ 12 สัปดาห์*

ผลลัพธ์ทางคลินิก	กลุ่ม APD-A	กลุ่ม APD-C	ผลต่างค่าเฉลี่ย (95%CI)	P-value)
ความดันโลหิตตัวบน (มม.ปรอท)	135.73 $\pm$ 20.93	130.73 $\pm$ 15.94	5.00 $\pm$ 22.33 (-4.90 – 14.90)	0.31
ความดันโลหิตตัวล่าง (มม.ปรอท)	69.27 $\pm$ 15.35	70.20 $\pm$ 14.31	-0.67 $\pm$ 10.72 (-5.31 – 3.96)	0.69
ปริมาณน้ำยาออกจากช่องท้อง (มล./วัน)**	706.27 $\pm$ 278.04	692.54 $\pm$ 287.35	13.73 $\pm$ 74.69 (-18.6 – 46.0)	0.39
ปริมาณปัสสาวะ (มล./วัน)**	509.09 $\pm$ 638.12	428.73 $\pm$ 519.58	80.36 $\pm$ 235 (-23.9 – 184.6)	0.12
น้ำหนักแห้ง (กก.)***	55.41 $\pm$ 12.93	55.56 $\pm$ 13.52	-0.15 $\pm$ 2.48 (-1.25 – 0.94)	0.77
ปริมาณน้ำที่เกินในร่างกาย (กก.)***	3.20 $\pm$ 1.98	2.91 $\pm$ 1.95	0.29 $\pm$ 1.18 (-0.22 – 0.80)	0.26
ฮีโมโกลบิน (ก./ดล.)	10.93 $\pm$ 1.82	10.21 $\pm$ 1.93	0.72 $\pm$ 1.61 (0.02 – 1.42)	0.04
ระดับยูเรียในเลือด (มก./ดล.)	48.10 $\pm$ 15.84	50.28 $\pm$ 17.73	-2.19 $\pm$ 9.06 (-6.20 – 1.83)	0.27
ระดับครีเอตินินในซีรัม (มก./ดล.)	9.02 $\pm$ 3.08	9.52 $\pm$ 3.38	-0.50 $\pm$ 1.11 [-0.99 – (-0.005)]	0.048
ระดับโซเดียมในซีรัม (mEq/ลิตร)	138.96 $\pm$ 3.69	139.04 $\pm$ 3.70	-0.09 $\pm$ 3.22 (-1.48–1.30)	0.90
ระดับโพแทสเซียมในซีรัม (mEq/ลิตร)	4.15 $\pm$ 0.80	4.17 $\pm$ 0.59	-0.02 $\pm$ 0.67 (-0.31 – 0.27)	0.88
ระดับคลอไรด์ในซีรัม (mEq/ลิตร)	98.13 $\pm$ 4.68	98.26 $\pm$ 4.42	-0.13 $\pm$ 2.96 (-1.41 – 1.15)	0.83
ระดับไบคาร์บอเนตในซีรัม (mEq/ลิตร)	25.48 $\pm$ 2.74	24.13 $\pm$ 2.35	1.35 $\pm$ 2.36 (0.33 – 2.37)	0.01
ระดับแคลเซียมในซีรัม (มก./ดล.)	8.87 $\pm$ 0.80	8.78 $\pm$ 0.80	0.09 $\pm$ 0.49 (-0.12 – 0.30)	0.40
ระดับฟอสเฟตในซีรัม (มก./ดล.)	4.24 $\pm$ 1.01	4.23 $\pm$ 1.24	0.01 $\pm$ 1.12 (-0.47 – 0.49)	0.97
ระดับแอลบูมินในซีรัม (ก./ดล.)	3.63 $\pm$ 0.61	3.53 $\pm$ 0.57	0.09 $\pm$ 0.28 (-0.03 – 0.21)	0.14

เนื่องจากค่าการขจัดครีเอตินิน (CrCl และ nCrCl) มีการกระจายของข้อมูลไม่ปกติ (non normal distribution) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม APD-A และ APD-C จึงพิจารณาค่ามัธยฐาน ซึ่งพบว่ามีค่าแตกต่างจากมีนัยสำคัญทางสถิติ และเนื่องจากค่า CrCl, nCrCl เป็นการขจัดรวมของช่องท้องและปัสสาวะ ผู้วิจัยได้วิเคราะห์แยกการขจัดทางช่องท้องและปัสสาวะของ

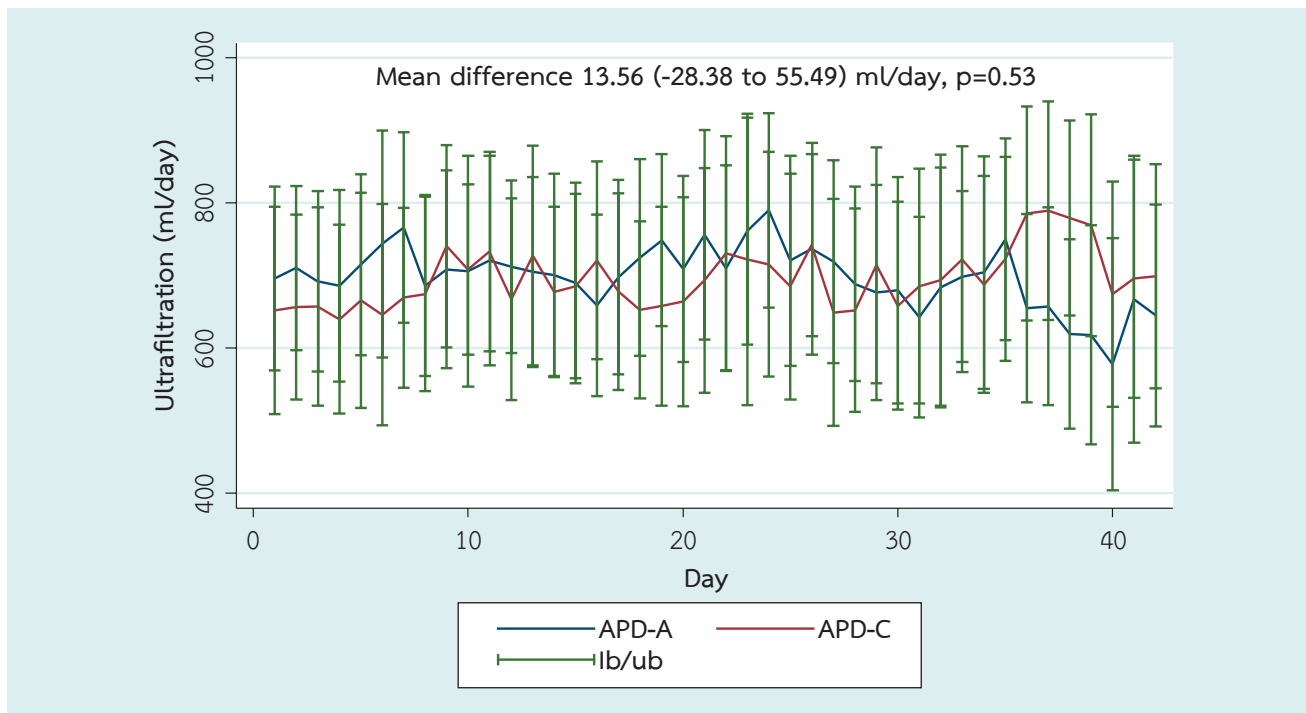
สารต่าง ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 5 ซึ่งพบว่าการขจัดครีเอตินินทางช่องท้องของกลุ่ม APD-A มากกว่ากลุ่ม APD-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (CrCl: 29.29 (22.51-37.61) เทียบกับ 27.26 (20.37-35.85) ลิตร/สัปดาห์, P=0.026 และ nCrCl: 34.04 (24.57-43.40) เทียบกับ 29.71 (24.13-39.38) ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร, P=0.033)

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของการขจัดสารโดยจำแนกการขจัดทางช่องท้องและทางปัสสาวะระหว่างสองกลุ่ม

การขจัดสาร	กลุ่ม ADA-A	กลุ่ม ADA-C	P-value
การขจัดยูเรีย Kt/V_{urea}			
• การขจัดทางช่องท้อง	1.58 ± 0.59	1.49 ± 0.48	0.25
• การขจัดทางปัสสาวะ	0.65 ± 0.99	0.54 ± 0.74	0.18
• การขจัดรวม	2.23 ± 0.82	2.03 ± 0.54	0.09
การขจัดครีเอตินิน Weekly CrCl (ลิตร/สัปดาห์)			
• การขจัดทางช่องท้อง	30.82 ± 10.54 29.29 (22.51 - 37.61)	28.80 ± 10.25 27.26 (20.37 - 35.85)	0.11 0.026
• การขจัดทางปัสสาวะ	30.46 ± 41.59 10.68 (0 - 50.58)	25.37 ± 33.28 7.20 (0 - 42.84)	0.15 0.25
• การขจัดรวม	61.28 ± 36.83 48.47 (36.06 - 76.75)	54.17 ± 29.53 46.04 (32.27 - 61.71)	0.07 0.022
การขจัดครีเอตินิน normalized weekly CrCl (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร)			
• การขจัดทางช่องท้อง	34.01 ± 11.34 34.04 (24.57 - 43.40)	31.73 ± 11.33 29.71 (24.13 - 39.38)	0.11 0.033
• การขจัดทางปัสสาวะ	31.94 ± 44.79 12.81 (0 - 54.47)	26.86 ± 36.41 8.49 (0 - 40.28)	0.16 0.25
• การขจัดรวม	65.95 ± 38.17 53.24 (45.87 - 72.91)	58.59 ± 31.48 49.44 (37.94 - 58.15)	0.08 0.02
การขจัดโซเดียม (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร)			
• การขจัดทางช่องท้อง	61.98 ± 17.13	60.51 ± 19.37	0.50
• การขจัดทางปัสสาวะ	2.08 ± 2.81	1.43 ± 1.80	0.042
• การขจัดรวม	64.06 ± 14.96	61.94 ± 18.20	0.34
การขจัดฟอสเฟต (ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตร)			
• การขจัดทางช่องท้อง	23.51 ± 9.93	24.53 ± 19.25	0.77
• การขจัดทางปัสสาวะ	16.71 ± 29.72	13.36 ± 20.19	0.29
• การขจัดรวม	40.22 ± 25.79	37.89 ± 23.26	0.63

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลปริมาตรน้ำที่ออกจากช่องท้อง ซึ่งมีการบันทึกค่าทุกวันในช่วง 6 สัปดาห์ของกลุ่ม APD-A และ APD-C โดยใช้สถิติการคำนวณแบบสมการประมาณค่าโดยนัยทั่วไป และมีการปรับกับค่าปริมาตรน้ำที่ออกจากช่องท้องพื้นฐาน พบว่า

สองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ [ผลต่างค่าเฉลี่ย ± ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error) = 13.56±21.39 , 95%CI -28.38 to 55.49, P = 0.53] (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ปริมาณน้ำที่ออกจากช่องท้องต่อวันตลอดช่วงการศึกษาระหว่างสองกลุ่ม

อภิปรายผลการศึกษา

ประสิทธิภาพของการจัดของเสียในการล้างไตทางช่องท้อง ประเมินจากความสามารถในการจัดปริมาณน้ำออกจากช่องท้อง และการจัดของเสีย เช่น การจัดยูเรีย (weekly Kt/V_{urea}) การจัดครีเอตินิน โดยความพอเพียงของประสิทธิภาพในการจัดของเสีย ขึ้นกับปริมาณน้ำยาที่ใส่ในช่องท้องต่อรอบและปริมาณน้ำยารวม รวมถึงระยะเวลาที่น้ำยาค้างท้องต่อรอบและระยะเวลารวม⁶ จากการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ ที่ศึกษาแบบสุ่ม ชนิดเปิดสลับกลุ่มในอาสาสมัคร 19 รายพบว่า การล้างไตด้วย APD-A สามารถเพิ่มการจัดของเสียได้มากกว่าวิธี APD-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพิ่มปริมาณฟอสเฟตและโซเดียมที่ถูกกำจัดออกต่อรอบของการล้างไต เพิ่มปริมาณน้ำยาออกจากช่องท้อง และคุมความดันเลือดดีขึ้น ในขณะที่การศึกษานี้ ซึ่งมีประเด็นความแตกต่างจากการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ คือ จำนวนอาสาสมัครมากกว่า วิจัยในประชากรไทยในสถานพยาบาลแห่งเดียว ขนาดพื้นที่ผิวภายในที่เล็กกว่า ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องรวมที่น้อยกว่า และประสิทธิภาพการขนส่งสารละลายทางช่องท้อง ที่มีทั้ง 4 กลุ่มแตกต่างจากการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ ที่มีเฉพาะประสิทธิภาพเฉลี่ย-สูงและประสิทธิภาพเฉลี่ย-ต่ำ ซึ่งผลการศึกษานี้พบว่า APD-A สามารถเพิ่มการจัดครีเอตินิน $nCrCl$ ทางช่องท้อง เมื่อเทียบกับ APD-C ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ ส่วนการจัด weekly Kt/V_{urea} ทางช่องท้องของการศึกษานี้พบว่า ผลต่างค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม

APD-A และ APD-C เท่ากับ 0.09 ซึ่งเท่ากับผลของการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ แต่เนื่องจากค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการศึกษานี้กว้างกว่าผลการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ จึงอาจทำให้เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงผลการจัดโซเดียมและฟอสเฟต ซึ่งความแตกต่างส่วนหนึ่งของอาสาสมัครในสองการศึกษานี้คือ การศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่มีผล PET กลุ่มสูงและต่ำร่วมด้วย ในขณะที่การศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ มีเฉพาะกลุ่มที่ PET อยู่ในเกณฑ์ค่าเฉลี่ย จึงอาจทำให้ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของการจัดสารต่าง ๆ อยู่ในพิสัยที่แคบกว่า

ทฤษฎีสำหรับการแลกเปลี่ยนสารและน้ำทางช่องท้องที่ยอมรับกันทั่วไป มีสองทฤษฎี ได้แก่ ทฤษฎี three-pore model และทฤษฎี distributed model โดยทฤษฎี three-pore พบว่าการเคลื่อนย้ายของสารและน้ำขึ้นอยู่กับปริมาณของรูที่มีขนาดแตกต่างกันสามชนิดประกอบด้วย^{7,8} large pore จะมีสารขนาดใหญ่ โมเลกุลใหญ่ เช่น โปรตีนถูกลำเลียงผ่านรูชนิดนี้ small pore เป็นรูที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งลำเลียงสารขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย ครีเอตินิน โซเดียมและโพแทสเซียมที่ละลายอยู่ในน้ำ สุดท้าย ultrapore เป็นรูขนาดเล็กสุดมีบทบาทในการขนส่งน้ำเป็นหลัก ส่วนทฤษฎี distributed model เป็นการมุ่งเน้นความสำคัญของรูปแบบการกระจายตัวของหลอดเลือดฝอยในเยื่อช่องท้อง และความสำคัญของระยะทางระหว่างสารน้ำในช่องท้องและหลอดเลือดฝอย ซึ่งประกอบด้วยการเคลื่อนที่ผ่านผนัง

หลอดเลือดฝอยของเยื่อช่องท้องผ่านเนื้อเยื่อรอบ ๆ ไปยัง mesothelium ดังนั้นการขนส่งลำเลียงสารต่าง ๆ จะขึ้นอยู่กับพื้นที่ผิวของหลอดเลือดฝอยในช่องท้องแทนที่จะเป็นพื้นที่ผิวในช่องท้องทั้งหมด⁷ ดังนั้นกรณีผู้ป่วยสองรายที่มีพื้นที่ผิวช่องท้องเท่ากัน แต่อาจมีปริมาณหลอดเลือดฝอยที่หล่อเลี้ยงเยื่อช่องท้องแตกต่างกัน ทำให้มีความสามารถในการแลกเปลี่ยนของเสียที่แตกต่างกัน⁹ นำไปสู่ผลลัพธ์ที่ต่างกันได้ของการศึกษานี้และการศึกษาที่ผ่านมา

สำหรับการล้างไตทางช่องท้องด้วย APD-A การปรับใส่ปริมาณน้ำยาน้อยและคั่งน้ำยาในช่องท้องเวลาสั้น เชื่อว่าสามารถเพิ่มการจัดปริมาณน้ำออกจากช่องท้อง จากการใส่น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลที่ก่อแรงดันออสโมล (osmotic pressure) ทำให้ดึงน้ำผ่าน ultrapore เข้ามาในช่องท้อง ซึ่งความแตกต่างของแรงดันออสโมลระหว่างช่องท้องกับเลือดจะมากในระยะแรก ๆ ของการคั่งน้ำยา และจากการใส่น้ำยาปริมาณน้อยทำให้มีความดันในช่องท้อง และแรงไฮโดรสแตติกต่ำ ส่งผลให้ลดการดูดซึมของน้ำยาเข้าสู่ร่างกายจึงเป็นการเพิ่มการจัดน้ำอิกกลไกหนึ่ง ส่วนการใส่ปริมาณน้ำยามากและคั่งน้ำยาในช่องท้องเวลานานสามารถกระตุ้นให้มีการขจัดของเสียได้มากขึ้น¹⁰ ทั้งยูเรียและครีเอตินิน เนื่องจากการเพิ่มปริมาณน้ำยาทำให้กระบวนการแลกเปลี่ยนสารด้วยการแพร่เพิ่มขึ้นและเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิวสัมผัสของช่องท้องและหลอดเลือดฝอย¹¹ อย่างไรก็ตามการใส่น้ำยาปริมาณมากอาจทำให้ความดันในช่องท้องเพิ่มขึ้นนำไปสู่การไม่สบายท้องและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ผนังหน้าท้องได้ เช่น ไล่เลื่อนที่ผนังหน้าท้อง ไล่เลื่อนที่ขาหนีบ หรือไล่เลื่อนที่กระบังลม รวมทั้งเกิดลำไส้อักเสบได้¹²

ในการศึกษานี้พบว่า กลุ่ม APD-A มีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่ากลุ่ม APD-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยทั้งสองกลุ่มได้รับปริมาณยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่แตกต่างกัน อาจอธิบายได้จากกลุ่ม APD-A มีการขจัดครีเอตินินเพิ่มขึ้น ซึ่งจากการศึกษาของ Lo KW. และคณะ¹³ พบกลุ่มที่มีความเพียงพอในการขจัดของเสียสูงสามารถลดการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงได้

ระดับซีรัมครีเอตินินที่ต่ำลงและระดับไบคาร์บอเนตในซีรัมที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบระหว่างกลุ่ม APD-A และ APD-C สามารถอธิบายได้จากการขจัดของเสียที่เพิ่มขึ้นตามการศึกษาของ Paniagua R. และคณะ¹⁴ ที่พบว่ากลุ่มที่มี weekly Kt/V_{urea} ระหว่าง 2.0-2.3 มีระดับยูเรียและโพแทสเซียมในซีรัม และภาวะเลือดเป็นกรดน้อยกว่ากลุ่ม weekly Kt/V_{urea} ระหว่าง 1.7-2.0

การจัดปริมาณน้ำออกจากช่องท้องพบว่าผลการศึกษาของ Fischbach M. และคณะ¹ สามารถเพิ่มปริมาณน้ำออกจากช่องท้องได้ประมาณ 90 มล. เมื่อเทียบระหว่าง APD-A และ APD-C (743±275 มล. และ 656±358 มล. และมีความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Oberg MC. และคณะ⁵ ที่กลุ่ม APD-A มีปริมาณน้ำออกจากช่องท้องเท่ากับ 660 มล. เทียบกับ APD-C ที่ได้ 656 มล. และไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงผลการศึกษานี้ที่พบว่า ปริมาณน้ำออกจากช่องท้องเท่ากับ 706.27±278.04 มล. และ 692.54±287.35 มล. ในกลุ่ม APD-A และกลุ่ม APD-C ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดย Oberg MC. และคณะ⁵ ได้อธิบายว่าการศึกษานี้ของ Fischbach M. และคณะ¹ อาจพบความแตกต่างทางสถิติได้เนื่องจากรูปแบบการศึกษาที่เป็นการสลับกลุ่มทำให้เปรียบเทียบอาสาสมัครแต่ละรายในลักษณะเปรียบเทียบคู่กับตนเอง และการวัดปริมาณน้ำยาจากช่องท้องโดยตรงจะยากมากเนื่องจากการใส่น้ำยาในช่องท้องมักจะมีน้ำยาคั่งท้องเดิมอยู่ ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวัดได้ซึ่งสามารถแก้ไขได้จากการวัดซ้ำ ๆ โดยแตกต่างจากการศึกษาของ Oberg MC. และคณะ⁵ ที่มีการจำลองสถานการณ์การล้างไตแบบเดียวกันด้วยระบบคอมพิวเตอร์ทำให้สามารถตัดความคลาดเคลื่อนนี้ได้ ทำให้วัดปริมาณน้ำยาที่ออกจากช่องท้องได้โดยตรงจึงให้ผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน

การจัดฟอสเฟตจากการล้างไตทางช่องท้องส่วนมากจะอาศัยการแพร่¹⁵ และการพา¹⁶ ฟอสเฟตจากกระแสเลือดเข้าสู่ น้ำยา โดยการเพิ่มปริมาณน้ำยาและระยะเวลาที่น้ำยาคั่งท้องนานจะ ช่วยเพิ่มการจัดฟอสเฟตได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการจัดฟอสเฟตระหว่างกลุ่ม APD-A และ APD-C ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษาของ Granja CA. และคณะ¹⁶ ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการ จัดปริมาณน้ำออกจากช่องท้องและการจัดฟอสเฟต โดยยังมีปริมาณน้ำออกจากช่องท้องมากยังสามารถจัดฟอสเฟตได้มากขึ้น ซึ่งการศึกษานี้เมื่อเปรียบเทียบการจัดปริมาณน้ำออกจากช่องท้องทั้งสองกลุ่มพบไม่มีความต่างกัน ดังนั้นการจัดฟอสเฟตจึงไม่แตกต่างกัน

การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการจัดโซเดียมระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Oberg MC. และคณะ⁵ ที่ศึกษาแบบจำลองคอมพิวเตอร์เปรียบเทียบการล้างไตวิธี APD-A และ APD-C ซึ่งสันนิษฐานว่าการที่ผลการศึกษานี้ต่างจาก Fischbach M. และคณะ³ เนื่องจากมีการผสมน้ำยาล้างไตใหม่ที่เหลือจากการล้างไตกับน้ำยาที่ออกจากช่องท้องก่อนส่งตรวจความเข้มข้นของโซเดียมในการวิจัยของ Fischbach M. และคณะ¹ จึงอาจส่งผลต่อปริมาณโซเดียมทั้งหมดในน้ำยาที่ออกจากช่องท้อง

ข้อจำกัดในการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาเพียงหนึ่งสถาบัน ทำให้กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นกลุ่มประชากรเดียว และจำนวนน้อยกว่าที่คำนวณไว้ทำให้ผลลัพธ์บางส่วนยังไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ อีกทั้งการคำนวณจำนวนประชากรกลุ่ม

ตัวอย่างศึกษาอ้างอิงตามค่า nCrCL อาจทำให้ไม่สามารถสรุปผลลัพธ์อื่น ๆ ได้ทั้งหมด จำเป็นต้องทำการศึกษาในหลายสถาบันเพื่อเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมากขึ้น อีกทั้งการศึกษาจำเป็นต้องขอความร่วมมือผู้เข้าร่วมวิจัยมาก เนื่องจากการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติบางเครื่องต้องมีการปรับระยะเวลาและปริมาณน้ำยาเอง ซึ่งอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนไปจากผู้วิจัยกำหนดได้ และเนื่องจากผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 2 ราย ในกลุ่ม APD-A ไม่สามารถทนต่อการใส่น้ำยาปริมาณมาก และไม่ได้ได้รับการรักษาตามโปรแกรมที่ตั้งไว้ ทำให้ถูกตัดออกจากการศึกษา จึงส่งผลให้จำนวนอาสาสมัครลดลงและอาจเกิดความคลาดเคลื่อนต่อผลลัพธ์ได้ อย่างไรก็ตามทางผู้วิจัย ได้ขอความร่วมมือให้ผู้ป่วยทุกรายบันทึกปริมาตร ultrafiltration ในสมุดประจำตัวทุกราย และมีการตรวจสอบการตั้งปริมาณน้ำยาและระยะเวลาคั่งน้ำยาในช่องท้องโดยการดูข้อมูลที่ถูกบันทึกในการดจากบริษัทผู้ให้บริการเครื่องล้างไตทางช่องท้องอัตโนมัติ ซึ่งจากข้อมูลในตารางที่ 3 แสดงถึงความร่วมมือในการรักษาของกลุ่ม APD-A ซึ่งสอดคล้องกับการรักษาที่ตั้งโปรแกรมไว้ในเครื่องล้างไตทางช่องท้อง และปริมาตรน้ำยารวมและเวลารวมต่อวัน ในทั้งกลุ่ม APD-A และ APD-C ไม่แตกต่างกัน

สรุป

การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาตรน้ำยาต่อรอบเทียบกับระบบเดิมสามารถเพิ่มประสิทธิภาพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการกำจัดของเสีย weekly CrCL, nCrCL, เพิ่มระดับไบคาร์บอเนตในซีรัม ระดับฮีโมโกลบิน และลดระดับครีเอตินินในซีรัม อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาเฉพาะการกำจัดของเสียและสารละลายอื่น ๆ ผ่านทางช่องท้องพบว่าสามารถเพิ่มการจัดได้เล็กน้อยและไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการนำวิธีล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยระบบปรับระยะเวลาและปริมาตรน้ำยาต่อรอบไปปรับใช้กับผู้ป่วยล้างไตทั่วไปยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประโยชน์ในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Fischbach M, Issad B, Dubois V, Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): a randomized controlled trial. *Perit Dial Int.* 2011;31(4):450-8.
2. Fischbach M, Zaloszyk A, Schaefer B, Schmitt C. Adapted automated peritoneal dialysis. *Adv Perit*

Dial. 2014;30:94-7.

3. Guest S, Leypoldt JK, Cassin M, Schreiber M. Kinetic Modeling of Incremental Ambulatory Peritoneal Dialysis Exchanges. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):205-11.
4. Fischbach M, Schmitt CP, Shroff R, Zaloszyk A, Warady BA. Increasing sodium removal on peritoneal dialysis: applying dialysis mechanics to the peritoneal dialysis prescription. *Kidney Int.* 2016;89(4):761-6.
5. Oberg CM, Rippe B. Is Adapted APD Theoretically More Efficient than Conventional APD? *Perit Dial Int.* 2017;37(2):212-7.
6. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R, et al. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 7 Adequacy of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 9:ix24-ix7.
7. Flessner MF. Peritoneal transport physiology: insights from basic research. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2(2):122-35.
8. Rippe B, Venturoli D, Simonsen O, de Arteaga J. Fluid and electrolyte transport across the peritoneal membrane during CAPD according to the three-pore model. *Perit Dial Int.* 2004;24(1):10-27.
9. Waniewski J, Stachowska-Pietka J, Flessner MF. Distributed modeling of osmotically driven fluid transport in peritoneal dialysis: theoretical and computational investigations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296(6):H1960-8.
10. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(10):1820-6.
11. Fischbach M, Haraldsson B. Dynamic changes of the total pore area available for peritoneal exchange in children. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1524-9.
12. Dejardin A, Robert A, Goffin E. Intraperitoneal pressure in PD patients: relationship to intraperitoneal volume, body size and PD-related complications. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(5):1437-44.
13. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective

- study. *Kidney Int.* 2003;64(2):649-56.
14. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1307-20.
 15. Fischbach M, Dheu C, Seuge-Dagnies L, Delobbe JF. Adequacy of peritoneal dialysis in children: consider the membrane for optimal prescription. *Perit Dial Int.* 2007;27 Suppl 2:S167-70.
 16. Granja CA, Juergensen P, Finkelstein FO. Phosphate balance in peritoneal dialysis patients: role of ultrafiltration. *Contrib Nephrol.* 2009;163:198-205.

Original Article

Effect of medication adherence on renal allograft outcome in postkidney transplant patients

Panthita Sornhiran, Atiporn Ingsathit, Bunyong Phakdeekitcharoen,
Vasant Sumethkul, Surasak Kantachuvesiri,
Nuttapon Arpornsujaritkun, Bundit Sakulchairungrueng

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

Abstract

Background: Assessing medication adherence among patients postkidney transplant is vital to provide the best chance for kidney survival following transplantation. Currently, the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS) is the only validated questionnaire that is widely used among Western patients after organ transplant. However, this tool has never been used in Thailand.

Methods: This study was divided in 2 phases. First, a cross-sectional study was conducted to validate the Thai-version ITAS in a small group of patients postkidney transplant using Cronbach's coefficient was employed to determine the reliability of the questionnaire. Second, a retrospective cohort study was conducted to determine the effect of medication adherence on primary composite renal graft outcome, including graft failure, graft rejection, GFR decline >50% or biopsy-proven interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA), among patients postkidney transplant. Kaplan-Meier was applied to determine incidence of composite graft outcomes in both groups. Multivariate Cox regression was applied to assess the factors associated with medication adherence, and renal allograft outcome.

Results: In Phase I, ITAS was validated in among 40 patients postkidney transplant. Cronbach's coefficient of the validated Thai version ITAS was 0.88. In Phase II, 198 patients postkidney transplant were enrolled to assess medication adherence using the validated Thai-version ITAS. In this study, 153 (77.27%) patients achieved good adherence (ITAS score = 12) while, 45 (22.73%) exhibited poor adherence (ITAS score <12). No significant difference was found in baseline characteristics among patients between both groups and no factor significantly correlated with medication adherence. Kaplan-Meier analysis showed higher incidence of composite renal allograft outcome among patients with good adherence compared with poor adherence. From multivariate analysis, factors associated with composite graft outcome included AKI donor, ECD donor, and poor medical adherence (ITAS score <12) with adjusted hazard ratio 4.00 (95%CI 1.25-12.86), 4.11 (95%CI 1.28-13.19), and 4.05 (95%CI 1.42-11.54), respectively.

Conclusion: Assessing patient medication adherence using feasible and reliable tools is vital to achieve treatment goal providing the best chance for kidney survival and function.

Keywords: medical adherence, kidney transplantation, renal allograft outcome

ผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ปิ่นจิตตา ศรีหิรัญ, อติพร อิงค์สาธิต, บรรยง รักดีกิจเจริญ, วสันต์ สุขเมธกุล, สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
ณัฐพล อารมณ์สุจริตกุล, บัณฑิต สกฤษชัยรุ่งเรือง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อช่วยเพิ่มการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย และคงไว้ซึ่งการทำงานของอวัยวะนั้นให้เป็นปกติ ในปัจจุบัน Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (ITAS) เป็นเพียงแบบสอบถามเดียวที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือ อีกทั้งมีการใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะในต่างประเทศ อย่างไรก็ตามแบบสอบถามนี้ยังไม่เคยใช้ในประเทศไทย

วิธีการศึกษา: งานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 การศึกษาแบบตัดขวางเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม ITAS ด้วย Cronbach's coefficient ระยะที่ 2 การศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลรามาธิบดี เพื่อประเมินผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่อผลลัพธ์หลักคือผลลัพธ์รวมของไต ได้แก่ การสูญเสียการทำงานของไต การปฏิเสธไต การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 และภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง โดยใช้แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ผ่านการตรวจสอบความน่าเชื่อถือแล้ว โดยใช้ Kaplan-Meier method ในการวิเคราะห์หาอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมของไตทั้งกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีและไม่ดี สถิติ Multivariate Cox regression เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาและการเกิดผลลัพธ์รวมของไต

ผลการศึกษา: แบบสอบถาม ITAS ได้รับการแปลเป็นภาษาไทยและตรวจสอบความน่าเชื่อถือในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 40 ราย โดยมี Cronbach's coefficient เท่ากับ 0.88 ส่วนผลของความร่วมมือในการใช้ยาต่อการเกิดผลลัพธ์รวมของไตได้วิเคราะห์ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 198 ราย โดยผู้ป่วย 153 ราย (ร้อยละ 77.27) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (คะแนน ITAS เท่ากับ 12) ในขณะที่อีก 45 ราย (ร้อยละ 22.73) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (คะแนน ITAS น้อยกว่า 12) และจากข้อมูลทั้งหมดไม่พบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่ม อีกทั้งยังไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีมีอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์รวมของไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี จากวิเคราะห์ด้วยสถิติ multivariate พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมของไตอย่างมีนัยสำคัญคือ การได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria และความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี โดยมี hazard ratio เท่ากับ 4.00 (95%CI 1.25-12.86) 4.11 (95%CI 1.28-13.19) และ 4.05 (95%CI 1.42-11.54) ตามลำดับ

สรุป: การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยเครื่องมือที่มีความสะดวกและน่าเชื่อถือจึงช่วยเพิ่มโอกาสการอยู่รอดของไตที่ปลูกถ่าย และคงไว้ซึ่งการทำงานให้เป็นไปอย่างปกติ

คำสำคัญ: ความร่วมมือในการใช้ยา, ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต, การทำงานของไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. อติพร อิงค์สาธิต แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: atiporn.ing@mahidol.ac.th

บทนำ

การปลูกถ่ายไตนับเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ดีและคุ้มค่ามากที่สุดในปัจจุบัน¹ โดยผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานานหลังจากที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะปฏิเสธไต และคงไว้ซึ่งการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพให้ได้นานที่สุด ซึ่งปัจจุบันพบว่ามีหลายปัจจัยที่ทำให้การทำงานของไตที่ปลูกถ่ายลดลงทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน ซึ่งหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้การทำงานของไตลดลงคือ การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา² โดยเชื่อว่าความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีเป็นหนึ่งในปัจจัยที่เพิ่มความแปรปรวนของระดับยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี ซึ่งนำไปสู่การเกิดผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดีตามมา

ความร่วมมือในการใช้ยา คือ การที่ผู้ป่วยใช้ยาตามคำสั่งที่เกิดจากการตกลงร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วย โดยคำสั่งใช้นั้นเป็นความเต็มใจของผู้ป่วย³ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา ซึ่งความร่วมมือในการใช้นั้นเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากเป็นการเพิ่มอัตราการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่าย และทำให้การทำงานของอวัยวะนั้นให้เป็นไปอย่างปกติ ลดโอกาสการเกิดภาวะปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย ลดอัตราการเสียชีวิต รวมทั้งเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตอยู่กับอวัยวะที่ปลูกถ่ายได้อย่างเป็นปกติ

ดังนั้นการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อให้ได้ผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมาย ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดการเสียชีวิต และลดค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการรักษา ซึ่งในปัจจุบันมีวิธีการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาด้วยเครื่องมือที่หลากหลาย เช่น การประเมินโดยใช้อุปกรณ์บันทึกทุกครั้งที่มีการเปิดขวดยา (Medication Event Monitoring System; MEMS)⁴ การให้ผู้ป่วยรับประทานยาให้ดูต่อหน้า (Directly Observed Therapy; DOT)⁵ การนับเม็ดยา การคำนวณอัตราการครอบครองยา (Medication Possession Ratio)⁶ และการทำแบบสอบถาม ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียต่างกันไป⁷ แต่ยังไม่วิธีใดที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นว่าเป็นมาตรฐานในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามการประเมินด้วยแบบสอบถามเป็นวิธีที่นิยมใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในปัจจุบัน เนื่องจากมีความสะดวกในทางปฏิบัติมากที่สุด แต่มีจุดด้อยที่การทดสอบความถูกต้องแม่นยำและน่าเชื่อถือของแบบสอบถามนั้นยังมีอยู่น้อย

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในปี ค.ศ. 2005 มีการพัฒนาแบบสอบถามเรื่องการใช้อายากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument หรือ ITAS) ในประเทศสหรัฐอเมริกา⁸ ซึ่งเป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วย 4 คำถามเกี่ยวกับพฤติกรรม

การใช้อายากดภูมิคุ้มกัน โดยเน้นให้ผู้ป่วยตอบในลักษณะของความถี่ของพฤติกรรมนั้น มากกว่าคำตอบ “ใช่” หรือ “ไม่” เพื่อลดอคติในการตอบคำถามที่บุคลากรทางการแพทย์มักตั้งคำถามที่คาดหวังให้ผู้ป่วยตอบว่า “ใช่” ซึ่งอาจทำให้ผลการประเมินคาดเคลื่อนจากความเป็นจริง อีกทั้งยังเป็นคำถามที่ง่าย กระชับ และสอดคล้องกับบริบทของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการใช้อายากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว โดยได้มีการตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือของแบบสอบถามพบว่าค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.81 และเมื่อประเมินความตรงเชิงสอดคล้อง (Convergent Validity) โดยพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนที่ได้จากการใช้ ITAS กับการประเมินความร่วมมือโดยวิธีการนับเม็ดยาและการวัดระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์ทางบวกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) นอกจากนี้พบว่าคะแนน ITAS มีความสัมพันธ์ทางลบกับการปฏิเสธไต ($r = -0.25$) และการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดของผู้ป่วย ($r = -0.32$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p < 0.05$)⁸ ดังนั้นจึงมีการใช้แบบสอบถามนี้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้อายากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะกันอย่างแพร่หลายตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาเรื่องความสัมพันธ์ของความร่วมมือในการใช้ยากับผลลัพธ์ทางไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไปเป็นจำนวนไม่น้อย แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในต่างประเทศที่มีบริบทและปัจจัยที่มีผลต่อการรับประทานยาแตกต่างจากผู้ป่วยในประเทศไทย ร่วมกับยังไม่เคยมีงานวิจัยที่นำแบบสอบถาม ITAS มาแปลเป็นภาษาไทย ตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือ รวมทั้งใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินความร่วมมือในการใช้อายากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็นคนไทยมาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้อายากดภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยใช้แบบสอบถาม ITAS ที่ได้รับการแปลและตรวจสอบความถูกต้องเรียบร้อยแล้วในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา

วิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ประกอบด้วย

1. การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามความร่วมมือในการใช้อายากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต
2. การศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้อายากดภูมิคุ้มกันต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

การศึกษาระยะที่ 1 (Study Phase I):

การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบ

สอบถามความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

1. รูปแบบการศึกษา: การศึกษาแบบตัดขวาง (cross sectional study)

2. ระเบียบวิธีวิจัย:

- ลักษณะประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกทุกคน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2559 และมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับยา tacrolimus เป็นยาเริ่มต้นและใช้ต่อเนื่องในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน โดยรวมทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ทันที (immediate release) และชนิดที่ออกฤทธิ์นาน (prolonged-release)
- ผู้ป่วยมีการทำงานของไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- ผู้ป่วยที่มี hyperacute rejection หรือ non-functioning graft
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันสูงในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute graft rejection) ได้แก่ ได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) เป็นยา induction, ต้องได้รับการ desensitization หรือ precondition ก่อนการปลูกถ่ายไต, มีผล crossmatch เป็นบวก มีแอนติบอดีเฉพาะกับผู้บริจาคก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต (preformed donor specific antibody: DSA)

3. การแปลแบบสอบถาม ITAS (questionnaire translation)

- ขออนุญาตในการแปลแบบสอบถาม ITAS เป็นภาษาไทยจากต้นฉบับ

- แปลแบบสอบถาม ITAS โดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านการแปลภาษาชาวไทยที่สามารถพูดและเข้าใจภาษาไทยและภาษาอังกฤษเป็นอย่างดีโดยวิธี modified forward-backward technique

- เปรียบเทียบแบบสอบถามที่ได้จากการแปลจากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย และการแปลจากภาษาไทยกลับเป็นภาษาอังกฤษ กับแบบสอบถามต้นฉบับ ตรวจสอบและปรับเปลี่ยนเนื้อหาที่ไม่ตรงกับต้นฉบับ และนำมาปรับปรุงในแบบสอบถามภาษาไทย

- นำแบบสอบถามที่ได้ ไปทดสอบความเข้าใจในภาษาที่ใช้ในแบบสอบถาม กับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 40 คน และปรับปรุงภาษาที่ใช้ในแบบสอบถามในส่วนที่ผู้ป่วยไม่เข้าใจจนได้แบบสอบถามฉบับที่สมบูรณ์

4. จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย จากหลักของการสร้างแบบ

สอบถาม (rule of thumb for questionnaire derivation) พบว่าจำเป็นต้องมีจำนวนตัวอย่าง (subject) ประมาณ 10 คนต่อ 1 คำถาม ดังนั้นการศึกษานี้จึงใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 40 รายในการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามที่ได้มาจากการแปลแบบสอบถามต้นฉบับเป็นภาษาไทย

5. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ Cronbach's alpha coefficient เพื่อประเมินความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม โดยเปรียบเทียบการทำแบบสอบถาม 2 ครั้ง (Test-retest) ห่างกันเป็นเวลา 2 สัปดาห์

การศึกษาระยะที่ 2 (Study Phase II):

การศึกษาผลของความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

1. รูปแบบการศึกษา: การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)

2. ระเบียบวิธีวิจัย:

- ลักษณะประชากรที่ศึกษา

กลุ่ม cohort ของผู้ป่วยโครงการ Ramathibodi Tacrolimus Cohort ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกทุกคน ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2559 และมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเข้า

- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับยา tacrolimus เป็นยาเริ่มต้น (initial) และใช้ต่อเนื่อง (maintenance) ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน โดย tacrolimus ที่ใช้นั้นรวมทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ทันที (immediate release) และชนิดที่ออกฤทธิ์นาน (prolonged-release)
- ผู้ป่วยมีการทำงานของไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
- ผู้ป่วยที่มี hyperacute rejection หรือ nonfunctioning graft
- ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันสูงในการเกิดการปฏิเสธไตเฉียบพลัน (acute graft rejection) ได้แก่ ได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) เป็นยา induction, ต้องได้รับการ desensitization หรือ precondition ก่อนการปลูกถ่ายไต, มีผล crossmatch เป็นบวก, มีแอนติบอดีเฉพาะกับผู้บริจาคก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต (preformed donor specific antibody: DSA)

3. วิธีดำเนินงานวิจัย แสดงดังแผนภูมิที่ 1

- ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องและมีความสำคัญเกี่ยวกับงานวิจัย

- จัดทำเอกสารที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้อง
- ขออนุญาตคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเพื่อขอเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน
- ดำเนินการสืบค้นเวชระเบียน เพื่อรวบรวมผู้เข้าร่วมการวิจัยตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก
- เก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูล Ramathibodi Tacrolimus Cohort และเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย

1. **ข้อมูลพื้นฐานประชากร:** เพศ อายุขณะได้รับการปลูกถ่ายไต โรคประจำตัว อายุของผู้บริจาคไต สาเหตุของภาวะไตเรื้อรัง และวิธีบำบัดทดแทนไตก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต

2. **ข้อมูลการปลูกถ่ายไต:** ประเภทของการปลูกถ่ายไต (deceased donor หรือ living donor transplantation) ประเภทของไตที่บริจาค (standard donor หรือ acute kidney injury donor หรือ expanded criteria donor), HLA mismatch, panel reactive antibodies (PRA), lymphocyte crossmatch, induction regimen

3. **ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิ:** จำนวนรายการยาที่ได้รับ จำนวนยาที่ต้องรับประทานต่อวัน จำนวนโรคเรื้อรังอื่นของผู้ป่วย และอาการไม่พึงประสงค์จากยา

4. **ข้อมูลยากดภูมิ:** ระดับยาขนาดยาและวันที่ผู้ป่วยได้รับ tacrolimus ขนาดยา mycophenolic acid ขนาดยา prednisolone การใช้ยา non-dihydropyridine calcium channel blocker และ ketoconazole การเปลี่ยนไปใช้ยา tacrolimus แบบออกฤทธิ์นาน

5. **ข้อมูลการตรวจติดตามผู้ป่วย:** การทำงานของไตหลังปลูกถ่าย (graft function, eGFR) ผลทางห้องปฏิบัติการการหลังปลูกถ่ายไต ภาวะการปฏิเสธไต ภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

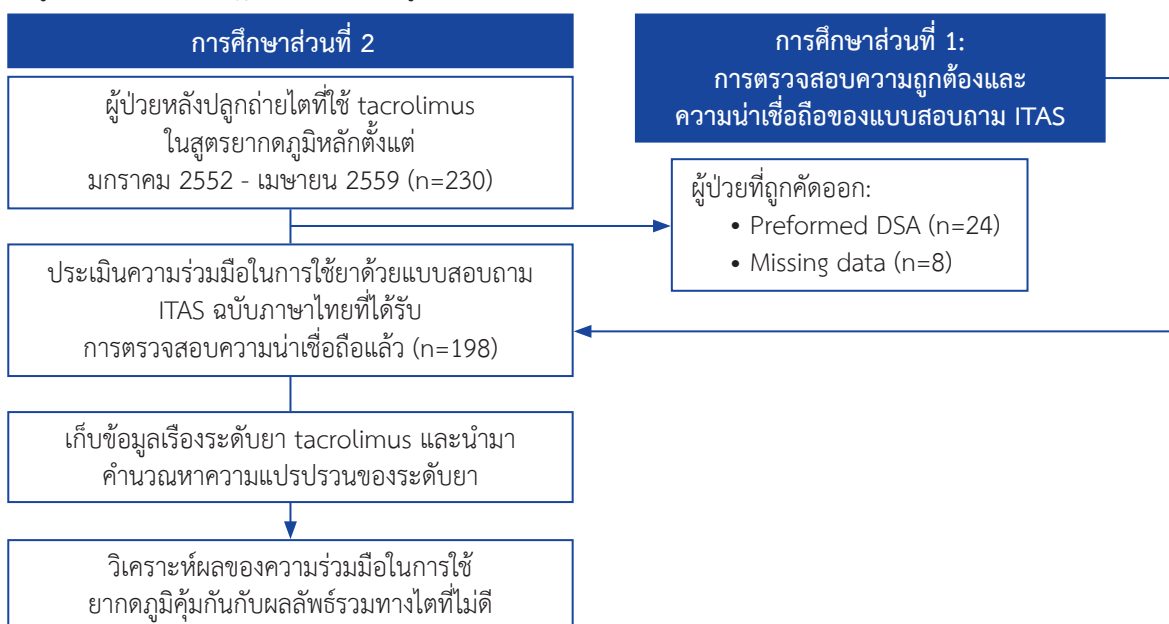
(biopsy-proven IFTA) และการเสียชีวิต

- คำนวณปริมาณยาที่ผู้ป่วยรับประทานเปรียบเทียบกับคำสั่งใช้ยา แบ่งตามกลุ่มและชนิดยา
- เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ให้และไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา
- แจ้งรายละเอียดโครงการและขอ informed consent
- ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยใช้แบบสอบถาม Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (ITAS) ที่ได้รับการแปลภาษาและตรวจสอบความเข้าใจภาษาในกลุ่มตัวอย่างเรียบร้อยแล้ว
- ประเมินตัวแปรผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองตั้งแต่ได้รับการผ่าตัดจนถึงการตรวจติดตามครั้งสุดท้ายหลังปลูกถ่ายไต
- วิเคราะห์และสรุปความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่อการเกิด de novo DSA การปฏิเสธไต ชนิดแอนติบอดี และการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
- รวบรวมข้อมูลเพื่อนำเสนองานวิจัย

4. ตัวแปรผลลัพธ์งานวิจัย

- **ตัวแปรผลลัพธ์หลัก:** ผลลัพธ์รวมทางไต (composite renal outcome) ประกอบด้วย ภาวะการปฏิเสธไต (การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง (biopsy-proven interstitial fibrosis and tubular atrophy; IFTA)

- **ตัวแปรผลลัพธ์รอง:** ความแปรปรวนของระดับยา tacrolimus ปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์รวมทางไต



แผนภูมิที่ 1 แนวทางในการดำเนินงานวิจัย

5. ระบุจำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 214 ราย คำนวณจากอุบัติการณ์ของความผิดปกติในการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายระหว่างกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีและไม่ดี ด้วย Power and sample size calculation program version 3.1.2 โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Elizabeth C. Lorenz, MD และคณะ⁹ ที่มีความแตกต่างของอุบัติการณ์ระหว่างกลุ่มเท่ากับร้อยละ 11 โดยกำหนดค่า α เท่ากับ 0.05 และ power เท่ากับร้อยละ 80

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนาสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานประชากร ได้แก่ ค่าเฉลี่ย, ร้อยละ, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน Fisher exact test หรือ Chi-square test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลกลุ่ม (categorical variable) และ student t test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous variable) Log rank test และ Multivariate Cox proportional hazards regression analysis สำหรับวิเคราะห์การเกิดตัวแปรผลลัพธ์หลัก และตัวแปรผลลัพธ์รอง การทดสอบเป็นการทดสอบสองทาง (2-tailed) โดยค่าความแตกต่างของ P value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยโปรแกรม STATA version 64.0

ผลการวิจัย

ผลลัพธ์การวิจัยของการศึกษาระยะที่ 1:

การตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน (ITAS) ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

หลังจากขออนุญาตในการแปลแบบสอบถาม ITAS เป็นภาษาไทยจากต้นฉบับ แบบสอบถามนี้จะได้รับการแปลเป็นภาษาไทย และ

แปลกลับเป็นภาษาอังกฤษโดยผู้เชี่ยวชาญทางด้านการแปลภาษาชาวไทยที่สามารถพูดและเข้าใจภาษาไทยและภาษาอังกฤษเป็นอย่างดีด้วยวิธี modified forward-backward technique หลังจากนั้นจะทำการเปรียบเทียบแบบสอบถามที่ได้จากการแปลจากภาษาอังกฤษเป็นภาษาไทย และการแปลจากภาษาไทยกลับเป็นภาษาอังกฤษ กับแบบสอบถามต้นฉบับ ตรวจสอบและปรับเปลี่ยนเนื้อหาที่ไม่ตรงกับต้นฉบับ และนำมาปรับปรุงในแบบสอบถามภาษาไทยแล้วนำแบบสอบถามที่ได้ ไปทดสอบความเข้าใจในภาษาที่ใช้ในแบบสอบถาม กับกลุ่มตัวอย่างจำนวน 40 ราย แล้วนำข้อมูลที่ได้จากการตอบแบบสอบถามนั้นมาวิเคราะห์ความเชื่อมั่นด้วยการทดสอบ Cronbach's Alpha Coefficient โดยจะทำการทดสอบซ้ำ (Test-retest reliability) ที่สองสัปดาห์ หลังจากการทำแบบสอบถามครั้งแรก

พบว่ากลุ่มตัวอย่าง 40 รายที่เข้าร่วมการทดสอบแบบสอบถามนี้มีอายุเฉลี่ย 48.90 ± 13.85 ปี เป็นเพศชาย 29 ราย (ร้อยละ 72.5) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตาย และจากผู้บริจาคที่มีชีวิตเป็นจำนวนใกล้เคียงกัน คือ 22 ราย (ร้อยละ 55) และ 18 ราย (ร้อยละ 45) ตามลำดับ ซึ่งจากการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาโดยการทำแบบสอบถามพบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม (12 คะแนน) และดีปานกลาง (10-11 คะแนน) จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 77.5) และ 8 ราย (ร้อยละ 20) ตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพียงรายเดียว (ร้อยละ 2.5) ที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (น้อยกว่า 10 คะแนน) และเมื่อนำข้อมูลที่ได้ทั้งหมดมาวิเคราะห์ค่า Cronbach's Alpha Coefficient เพื่อประเมินความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถามพบว่ามีความเท่ากับ 0.88 ดังแสดงใน รูปที่ 1 ซึ่งมีค่ามากกว่า 0.7 แสดงถึงการมีความเชื่อมั่นของแบบสอบถามสูง

Item	Obs	Sign	item-test correlation	item-rest correlation	average interitem covariance	alpha
var1	40	+	0.8860	0.7520	.1267094	0.8488
var2	40	+	0.7471	0.5740	.1790598	0.9008
var3	40	+	0.9050	0.8521	.1645299	0.8253
var4	40	+	0.9346	0.8720	.125	0.7849
Test scale	Cronbach alpha coefficient = 0.88				.1488248	0.8769

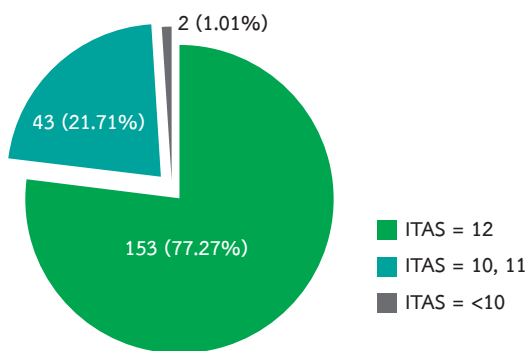
รูปที่ 1 การทดสอบ Cronbach's Alpha Coefficient

ผลลัพธ์การวิจัยของการศึกษาระยะที่ 2:

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และการเกิด de novo DSA ในผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติตั้งแต่เดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 จำนวน 230 ราย โดยมีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 32 ราย (ร้อยละ 13.91) เนื่องจากตรวจพบ donor specific antibody (DSA) ตั้งแต่อ่อนปลูกถ่ายไต (preformed DSA) 24 ราย (ร้อยละ 10.43), และขาดนัดหรือไม่สามารถติดต่อได้ 8 ราย (ร้อยละ 3.48) ดังนั้นจึงเหลือผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 198 ราย

เมื่อประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยใช้แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือแล้วจากการศึกษาในระยะที่ 1 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 153 ราย (ร้อยละ 77.27) มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม (ITAS = 12 คะแนน) ในขณะที่มีผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ปานกลาง (ITAS = 10-11 คะแนน) และความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (ITAS < 10 คะแนน) เป็นจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 21.71) และ 2 ราย (ร้อยละ 1.01) ตามลำดับ แสดงดัง **รูปที่ 2**



รูปที่ 2 สัดส่วนคะแนนความร่วมมือในการใช้ยาจากแบบสอบถาม ITAS ในประชากรที่ศึกษา

เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษามีส่วนมากมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลางจนถึงดีเยี่ยม ในการศึกษาครั้งนี้จึงแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษออกเป็นสองกลุ่มตามคะแนนจากแบบสอบถาม ITAS โดยจัดให้ผู้ที่

ทำแบบสอบถาม ITAS ได้ 12 คะแนน จำนวน 153 ราย อยู่ในกลุ่มความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (good adherence) ส่วนผู้ที่มีคะแนนน้อยกว่า 12 จำนวน 45 รายอยู่ในกลุ่มความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (poor adherence) และทำการเปรียบเทียบอัตราการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีระหว่างสองกลุ่มการศึกษานี้ประกอบด้วยการประเมินภาวะปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีส่วนมากเป็นเพศชาย 128 ราย (ร้อยละ 64.65) อายุเฉลี่ย 42.62 ± 11.82 ปี ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมองตาย 89 ราย (ร้อยละ 44.94) จากผู้บริจาคที่มีชีวิตอยู่ 113 ราย (ร้อยละ 57.07) และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ปลูกถ่ายไตก่อนจะได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น 4 ราย (ร้อยละ 2.02) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบลักษณะของประชากรพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ทั้งความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกัน ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันทั้งในช่วง induction และ maintenance ปัจจัยทางพันธุกรรมคือ ภาวะพหุสัญญาณของ CYP3A5 เนื่องจากการที่ผู้ป่วยมีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP 3A5 expresser) อาจส่งผลให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีการแสดงออกของ CYP3A5 (CYP3A5 non-expresser) ได้ ซึ่งพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CYP3A5 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ได้แก่ ร้อยละ 52.94 ในกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี และร้อยละ 46.67 ในกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดีตามลำดับ ส่วนสาเหตุของไตเรื้อรังก่อนได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่ามีสาเหตุหลักคือ ภาวะไตวายไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 55.05 และภาวะไตอักเสบร้อยละ 20.70 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของจำนวนเม็ดเลือดขาวและขนาดของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระหว่างการศึกษา โดยผู้ป่วยร้อยละ 98.04 ของกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี และร้อยละ 97.78 ของกลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี มียากดภูมิคุ้มกันที่ต้องใช้เป็นจำนวนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 เม็ดต่อวัน นอกจากนี้ยังพบว่าระดับยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการศึกษามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยการเปรียบเทียบลักษณะของผู้ป่วยแสดงไว้ใน **ตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 ลักษณะกลุ่มประชากรแบ่งตามความร่วมมือในการใช้ยาจากการประเมินโดย ITAS ฉบับภาษาไทย

Baseline characteristics	Good adherence (N=153)	Poor adherence (N=45)	P-Value
Age (Mean $\pm$ SD)	42.59 $\pm$ 11.87	41.21 $\pm$ 10.94	0.487
Male	96 (62.7)	25(55.6)	0.384
Career (Number, %)			
Employee	104(67.9)	36(80.0)	0.318
Government officers	37(24.2)	8(17.8)	
Agriculture	7(4.6)	0(0)	
Unemployed	5(3.3)	1(2.2)	
Religious (Number, %)			
Buddhism	149(97.4)	45(100)	0.549
Islamic	4(2.6)	0(0)	
Transplantation type (Number, %)			
Deceased-donor kidney transplantation	69(45.10)	19(42.22)	0.487
Living-related kidney transplantation	80(52.29)	26(57.78)	
Pre-emptive transplantation	4(2.61)	0(0)	
Immunologic risk (Number, %)			
HLA-MM = 0	15(9.80)	2(4.44)	0.594
HLA-MM > 0	138(90.20)	43(95.56)	
PRA 0%	125(81.70)	34(75.56)	0.444
PRA >0%	28(18.30)	11(24.44)	
Induction regimen (Number, %)			
No induction	65(42.48)	25(55.56)	0.122
Anti-IL2	88(57.52)	20(44.44)	
Tacrolimus formulation (Number, %)			
Immediate release	117(76.47)	33(73.33)	0.666
Prolong-release	36(23.53)	12(26.67)	
CYP3A5 (Number, %)			
Expresser	81(52.94)	21(46.67)	0.705
Non-expresser	72(47.06)	24(53.33)	
Comorbidities (Number, %)			
Diabetes Mellitus	16(10.46)	3(6.67)	0.448
Hypertension	114(74.51)	39(86.67)	0.087

Baseline characteristics	Good adherence (N=153)	Poor adherence (N=45)	P-Value
Dyslipidemia	26(16.99)	5(11.11)	0.370
Cardiovascular disease	14(9.15)	5(11.11)	0.707
Congestive heart failure	9(5.88)	3(6.67)	0.846
Cerebrovascular disease	3(1.96)	1(2.22)	0.913
Baseline eGFR (Mean $\pm$ SD)	70.52 $\pm$ 24.69	64.97 $\pm$ 25.26	0.206
CKD etiology (Number, %)			
Unknown	85(55.56)	24(53.33)	0.792
Diabetic nephropathy	10(6.54)	1(2.22)	0.267
IgA nephropathy	17(11.11)	5(11.11)	1.000
Other GN	28(18.30)	13(28.89)	0.219
Others	13(8.50)	2(4.44)	0.273
Pre-transplant dialysis (Number, %)			
Hemodialysis	129(84.31)	37(82.22)	0.906
Peritoneal dialysis	20(13.07)	7(15.66)	
Pre-emptive kidney transplantation	4(2.61)	1(2.22)	
Type of donor (Number, %)			
Standard	23(33.33)	6(31.58)	0.885
AKI donor	30(19.61)	8(17.78)	0.784
Expanded criteria donor	16(10.46)	5(11.11)	0.846
Drug interaction with tacrolimus (Number, %)			
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	26(16.99)	4(8.89)	0.183
Ketoconazole	4(2.61)	2(4.44)	0.529
Pills burden			
Total			
≤ 15 tablets (Number, %)	63(41.18)	15(33.33)	0.344
> 15 tablets (Number, %)	90(58.82)	30(66.67)	
Tacrolimus level (Mean $\pm$ SD)	5.60 $\pm$ 1.13	5.74 $\pm$ 0.94	0.442
Mean tacrolimus dose (Mean $\pm$ SD)	3.36 $\pm$ 1.46	3.26 $\pm$ 1.62	0.676

(ITAS = 12 คะแนน; ความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี, ITAS < 12; ความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต (คะแนนจากการ

ทำแบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยมีค่าเท่ากับ 12) ซึ่งจากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน ตารางที่ 2

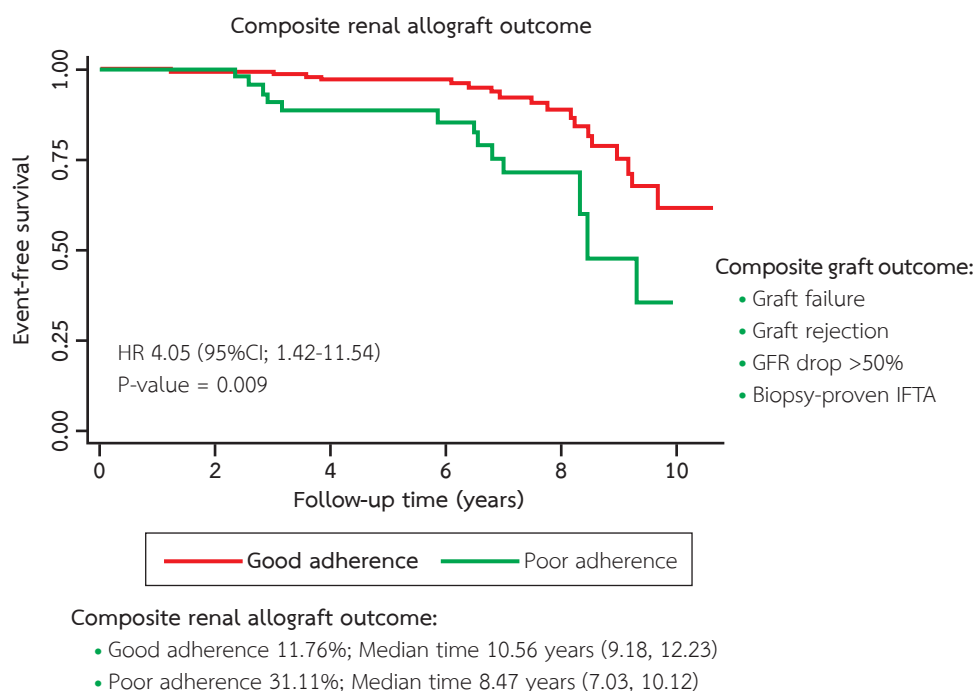
ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ดีในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

Variables	OR	95% Confidence interval	P-Value
Age (years)	1.01	0.98,1.04	0.485
Female	0.74	0.38,1.45	0.385
Dialysis vintage (years)	1.02	0.93,1.13	0.571
BMI; kg/m ²	0.99	0.91,1.06	0.731
Comorbidities	0.91	0.47,1.78	0.792
Medical scheme			
SSS/UC	0.59	0.83, 1.64	0.869
Career			
Employer	1.00		
Government officer	0.39	0.37, 1.15	0.316
Agriculture	0.65	0.47, 2.79	0.547
Unemployed	0.32	0.86, 2.50	0.775
Religious			
Buddhism	1.00		
Islamic	0.56	0.98, 1.86	0.649
Transplantation type			
Living-related kidney transplantation	0.85	0.43,1.66	0.63
Immunologic risk			
HLA-MM > 0	0.43	0.09,1.94	0.272
PRA > 0	0.69	0.31,1.53	0.364
Negative crossmatch	0.40	0.11,1.41	0.156
Pills burden			
Total pills > 15 tablets	0.71	0.35,1.44	0.345
Immunosuppressive agents > 15 tablets	0.88	0.09,8.67	0.913
Induction regimen			
Prolong-release tacrolimus	0.85	0.40,1.81	0.666
Drug interaction with tacrolimus			
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	0.48	0.16,1.44	0.191
Ketoconazole	1.73	0.31,9.78	0.534

ผลลัพธ์รวมทางไต

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติตั้งเดือนตุลาคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 จำนวน 198 ราย พบอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมทางไตอันประกอบด้วยภาวะปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี

ถึงร้อยละ 31.11 ในขณะที่พบอุบัติการณ์นี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเพียงร้อยละ 11.76 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีโอกาสเกิดผลลัพธ์รวมทางไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีถึง 4.05 เท่า โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95% อยู่ในช่วง 1.42-11.54 และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน **รูปที่ 3** (HR 4.05; 95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009)



รูปที่ 3 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีระหว่างกลุ่มการศึกษา

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไต

ผลลัพธ์รวมทางไตประกอบด้วยภาวะการปฏิเสธไต การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง จากการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบ univariate ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลรามาริบัติระหว่างเดือนมกราคม 2552 ถึงเดือนเมษายน 2559 พบว่ามี 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การรับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี (ได้คะแนนจากการทำแบบสอบถาม

ITAS < 12 คะแนน) จำนวนยาที่ต้องรับประทานมากกว่า 15 เม็ดต่อวัน และมีความแปรปรวนของระดับยากดภูมิสูงกว่าค่ากลางของข้อมูลที่รวบรวมได้ แต่เมื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ทางสถิติแบบ multivariate พบว่าเหลือเพียง 3 ปัจจัยที่ยังคงมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้นคือ การรับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (HR 4.00; 95%CI 1.25-12.86, P-value=0.020) หรือแบบ expanded criteria (HR 4.11; 95%CI 1.28-13.19, P-value = 0.017) และการที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี (HR 4.05; 95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009) ดังแสดงใน **ตารางที่ 3**

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์ทางไต

Study Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age (years)	0.99	0.97, 1.03	0.943			
Female	0.97	0.50, 1.88	0.939			
Dialysis vintage (years)	0.98	0.89, 1.07	0.637			
BMI (kg/m ²)	0.99	0.91, 1.07	0.836			
CYP3A5 polymorphism						
Expresser	1.00					
Non-expresser	0.58	0.21, 1.60	0.294			
Transplantation type						
DDKT	1.00					
LRKT	0.78	0.41, 1.50	0.459			
Immunologic risk						
HLA-MM > 0	0.79	0.24, 2.60	0.704			
PRA > 0%	1.60	0.81, 3.14	0.172			
Donor's type						
Standard donor	0.92	0.34, 2.57	0.887	1.00		
AKI donor	4.16	1.34, 12.93	0.014	4.00	1.25, 12.86	0.020
ECD donor	2.62	1.14, 6.03	0.023	4.11	1.28, 13.19	0.017
ITAS Score						
Score = 12	1.00			1.00		
Score < 12	2.92	1.42, 6.00	0.003	4.05	1.42, 11.54	0.009
Pills burden						
Total pill > 15 tablets	3.82	1.49, 9.82	0.005	2.63	0.55, 12.59	0.225
Immunosuppressant > 15 tablets	2.96	0.90, 9.77	0.074	1.00		
Tacrolimus formulation						
Immediate-release tacrolimus	1.00					
Prolonged-release tacrolimus	0.46	0.18, 1.19	0.109			
Mycophenolic acid formulation						
Mycophenolate mofetil	1.00					
Enteric-coated mycophenolic sodium	1.24	0.63, 2.47	0.531			
Drug-drug interaction with tacrolimus						
Non-dihydropyridine calcium channel blocker	1.17	0.51, 2.67	0.711			
Ketoconazole	0.52	0.16, 1.69	0.275			
Intra-patient tacrolimus variability						
High intra-patient variability	2.82	1.39, 5.72	0.004	1.60	0.48, 5.28	0.440

การอภิปราย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่นำแบบสอบถาม ITAS ที่ใช้สำหรับการประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างแพร่หลายในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในต่างประเทศมาแปลเป็นภาษาไทยร่วมกับทำการตรวจสอบความถูกต้องและความน่าเชื่อถือของแบบสอบถาม พบว่ามีความเชื่อมั่นของแบบสอบถามสูง โดยมีค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาชเท่ากับ 0.88 ซึ่งมากกว่า 0.7 แสดงว่าแบบสอบถามนี้มีความถูกต้องและความน่าเชื่อถือในระดับสูง โดยการตรวจสอบนี้มีความสอดคล้องกับการประเมินแบบสอบถาม ITAS ฉบับฉบับที่มีค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาชเท่ากับ 0.81⁹ การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกับผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน มีโอกาสเกิดผลลัพธ์รวมทางไตมากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีถึง 4.05 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเป็นอย่างดี

แบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและน่าเชื่อถือแล้วจากการศึกษาระยะที่ 1 ได้นำมาใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเพื่อหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 77.27 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีเยี่ยม ร้อยละ 21.71 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลาง ในขณะที่มีเพียงร้อยละ 1.01 เท่านั้นที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งจากผลการศึกษาดังกล่าวมีความแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่ การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Dew M.A. และคณะ¹⁰ ที่รวบรวมข้อมูลเพื่อวิเคราะห์หาอัตราและปัจจัยส่งเสริมให้เกิดความไม่ร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีความชุกของความไม่ร่วมมือในการใช้ยามากถึงร้อยละ 36.5 ต่อปี เช่นเดียวกับกับการศึกษาของ Kenawy AS และคณะ¹¹ ที่พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตร้อยละ 15 ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ในขณะที่ร้อยละ 25 และร้อยละ 60 มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีปานกลางและดีเยี่ยมตามลำดับ ซึ่งความแตกต่างระหว่างผลลัพธ์ในแต่ละการศึกษาอธิบายได้จากบริบทในการดูแลผู้ป่วยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการรับประทานยาที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในขณะเดียวกัน จากผลการวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมีอุบัติการณ์ของการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีอันประกอบด้วยภาวะปฏิกิริยาต่อต้าน การสูญเสียการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วกว่า

ได้มากกว่ากลุ่มที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR เท่ากับ 4.05 (95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009) ซึ่งมีความสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Ahmed Al Sheyyab และคณะ¹² เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกับผลลัพธ์ทางไตที่พบว่า การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตมีผลต่อการเพิ่มโอกาสในการสูญเสียไตที่ปลูกถ่ายในระยะยาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า HR เท่ากับ 1.81 (95%CI 1.20-2.73)

และหลังจากทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี Logistic regression แบบ univariate และ multivariate พบว่า การได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือแบบ expanded criteria รวมถึงการที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมีความสัมพันธ์กับการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่ไม่ดีในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR เท่ากับ 4.00 (95%CI 1.25-12.86; P-value = 0.020), 4.11 (95%CI 1.28-13.19; P-value = 0.017) และ 4.05 (95%CI 1.42-11.54, P-value = 0.009) ตามลำดับ

จุดเด่นของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งนับว่าเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยเป็นการศึกษาแรกที่นำแบบสอบถามเรื่องความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่เฉพาะเจาะจงกับกลุ่มผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในต่างประเทศ หรือ ITAS มาแปลเป็นภาษาไทย ตรวจสอบความน่าเชื่อถือ และนำมาใช้ในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาเพื่อหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย โดยมีจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาถึง 198 ราย ซึ่งเพียงพอต่อการแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ของการศึกษาอย่างชัดเจน อีกทั้งการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตที่นอกเหนือไปจากความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอีกด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายด้าน ได้แก่ เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นอาจทำให้มีข้อมูลบางส่วนที่ขาดหายหรือได้รับข้อมูลที่ผิดพลาด เช่น การโทรศัพท์ถามข้อมูลที่ขาดหายไปจากเวชระเบียน เป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเฉพาะในโรงพยาบาลรามธิบดีเท่านั้น ซึ่งอาจมีบริบทและปัจจัยในการดูแลผู้ป่วยที่ต่างจากสถานพยาบาลอื่น เป็นการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งซึ่งอาจไม่แสดงถึงความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยตลอดระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไตได้

เนื่องจากแบบสอบถาม ITAS ฉบับภาษาไทยที่ได้รับการแปลและตรวจสอบในการศึกษานี้ นับเป็นเครื่องมือที่มีความน่าเชื่อถือในการประเมินความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย

หลังปลูกถ่ายไต ที่สามารถทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน และใช้เวลาไม่นาน เหมาะสมกับบริบทของการตรวจรักษาในระบบผู้ป่วยนอกของประเทศไทย อีกทั้งยังแสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องกับการทำงานของไตในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอย่างชัดเจน ช่วยให้แพทย์ผู้ป่วย และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการให้ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้น นำไปสู่การพัฒนาแนวทางในการช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยในอนาคต

บทสรุป

ความร่วมมือในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันนับว่าเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต ดังนั้นหากมีเครื่องมือที่สามารถช่วยประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้อย่างถูกต้องแม่นยำ น่าเชื่อถือ และมีความสะดวกในการใช้งาน ย่อมช่วยให้การดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีประสิทธิภาพและบรรลุเป้าหมายของการรักษาได้ดี นำไปสู่การเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคงไว้ซึ่งการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย ส่งผลให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตมีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Golshayan D, Pascual M. Burden of end-stage renal disease and evolving challenges in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2019;32(9):889-91.
2. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Enecke 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.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
4. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 2:S143-51.
5. Nachega JB, Chaisson RE, Goliath R, Efron A, Chaudhary MA, Ram M, et al. Randomized controlled trial of trained patient-nominated treatment supporters providing partial directly observed antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24(9):1273-80.
6. Kozma CM, Dickson M, Phillips AL, Meletiche DM. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:509-16.
7. Stewart RB, Caranasos GJ. Medication compliance in the elderly. *Med Clin North Am*. 1989;73(6):1551-63.
8. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns*. 2005;59(1):13-20.
9. Lorenz EC, Smith BH, Cosio FG, Schinstock CA, Shah ND, Groehler PN, et al. Long-term Immunosuppression Adherence After Kidney Transplant and Relationship to Allograft Histology. *Transplant Direct*. 2018;4(10):e392.
10. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858-73.
11. Kenawy AS, Gheith O, Al-Otaibi T, Othman N, Abo Atya H, Al-Otaibi M, et al. Medication compliance and lifestyle adherence in renal transplant recipients in Kuwait. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1477-86.
12. Al-Sheyab A, Binari L, Shwetar M, Ramos E, Kapp ME, Bala S, et al. Association of medication non-adherence with short-term allograft loss after the treatment of severe acute kidney transplant rejection. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):373.

Original Article

The effect of oral pioglitazone on muscle protein breakdown in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial

Morakot Muthanugulwong, Bancha Satirapoj, Pamila Tasanavipas,
Narittaya Varothai, Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata,
Theerasak Tangwonglert, Ouppatham Supasyndh

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

Abstract

Background: Insulin resistance which occurs common in patients on chronic continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) plays an important role in decreasing available glucose and protein for muscle anabolism. Thiazolidinediones is a PPAR receptor agonist with a high ability to increase insulin sensitivity and possibly their anabolic effects on improve sarcopenia.

Methods: A randomized, placebo-controlled trial, 31 CAPD patients were randomly allocated into two groups: pioglitazone (15 mg/day) and placebo for 16 weeks. Sarcopenia biomarkers include serum myostatin level and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) were determined before and after the intervention.

Results: At baseline, serum myostatin level was 6.40 ± 3.14 ng/mL in pioglitazone group and 5.12 ± 3.53 ng/mL in placebo group and relative skeletal muscle index was 7.14 ± 1.18 kg/m² in pioglitazone group and 6.52 ± 1.33 kg/m² in placebo group. Serum myostatin level significantly decreased in the pioglitazone group compared to the placebo group at 8 weeks (-1.32 (95%CI -1.98 to -0.66) vs. 0.56 (95%CI -0.48 to 1.61) ng/mL; $P=0.003$) and at 16 weeks (-2.32 (95% CI -3.11 to -1.53) vs. 0.10 (95% CI -0.71 to 0.92) ng/mL; $P<0.001$). However, relative skeletal muscle index, fat mass and body weight did not change significantly in the both groups. No significant changes were observed in blood pressure, fasting plasma glucose, hemoglobinA1C, and serum creatinine concentrations compared with baseline in either group. No serious side-effects including hypoglycemia and heart failure was detected.

Conclusion: The study indicates that 16-weeks of pioglitazone treatment reduced the serum sarcopenia biomarkers but showed no effect on the muscle mass in no diabetic CAPD patients.

Keywords: pioglitazone, sarcopenia, myostatin, relative skeletal muscle index

ประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone เพื่อป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง

มรกต มุทธานุกุลวงศ์, บัญชา สถิระพจน์, พามิลา ทรศนะวิภาส, นฤตยา วโรทัย, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา, ธีรศักดิ์ ตั้งวงศ์เลิศ, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อน้อยในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ผ่านกลไกเมแทบอลิซึมของกลูโคสและโปรตีนภายในเซลล์กล้ามเนื้อ ยา pioglitazone ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับของ PPAR จึงสามารถลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ดังนั้นยาอาจมีผลป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยแบบสุ่มโดยใช้ยาหลอก ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน 31 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone 15 มก./วัน จำนวน 15 ราย และกลุ่มที่ได้ยาหลอก จำนวน 16 ราย ใช้เวลาศึกษา 16 สัปดาห์ ตรวจ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย ร่วมกับการวัด relative skeletal muscle index (RSMI) โดยใช้เครื่อง dual-energy X-ray absorptionmetry (DXA) ก่อนทำการศึกษา และสิ้นสุดการศึกษา

ผลการศึกษา: ก่อนทำการศึกษา ระดับ myostatin ในเลือดเฉลี่ย 6.40 ± 3.14 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่ม ยา pioglitazone และ 5.12 ± 3.53 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มยาหลอก พบว่า myostatin ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ 8 สัปดาห์ (-1.32 (95%CI -1.98 ถึง -0.66) เทียบกับ 0.56 (95%CI -0.48 ถึง 1.61) นาโนกรัม/มล. $P=0.003$) และที่ 16 สัปดาห์ (-2.32 (95% CI -3.11 ถึง -1.53) เทียบกับ 0.10 (95% CI -0.71 ถึง 0.92) นาโนกรัม/มล. $P<0.001$) ส่วนค่า RSMI ปริมาณไขมันในร่างกาย และน้ำหนักตัว ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ยังไม่พบความเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต น้ำตาลในเลือด น้ำตาลสะสม และค่าครีเอตินินในทั้งสองกลุ่ม ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงรวมทั้งภาวะน้ำตาลต่ำและภาวะหัวใจล้มเหลว

สรุปผล: การศึกษาพบว่าให้ยา pioglitazone นาน 16 สัปดาห์ ช่วยลด myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ไม่เป็นเบาหวาน

คำสำคัญ: pioglitazone, sarcopenia, myostatin, relative skeletal muscle index

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: ouppatham@hotmail.com

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีภาวะแทรกซ้อนหลายประการ หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญคือ ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกิน ซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ลง การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง และพบมาก

ที่สุดในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ดังนั้นหากสามารถป้องกันหรือรักษาภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ส่งผลต่อการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นสำคัญ¹⁻⁴

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

คือ ภาวะดื้อต่ออินซูลินที่เกิดขึ้นทั้งในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เป็นเบาหวานและไม่ใช่ว่าเบาหวาน ภาวะดื้อต่ออินซูลินมีผลต่อ PI3K (phosphatidyl inositol 3 kinase) และ ubiquitin-proteasome system activity ส่งผลทำให้กระบวนการ metabolism ของกล้ามเนื้อเปลี่ยนแปลง มีผลให้เกิดการสลาย glycogen และไขมันเพื่อเปลี่ยนเป็นพลังงานน้อยลง จึงกระตุ้นการสลายของโปรตีนในกล้ามเนื้อ และยับยั้งการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่อยู่ในกลุ่ม transforming growth factor β (TGF β) พบในกล้ามเนื้อลาย ทำให้กระตุ้นการสลายของโปรตีนในกล้ามเนื้อ และยับยั้งการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อ ทั้งสองปัจจัยส่งผลทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยทำให้การใช้พลังงานพื้นฐานลดลง ส่งผลให้มีการสะสมของพลังงานส่วนเกินในรูปแบบของไขมันในร่างกาย เกิดภาวะน้ำหนักตัวเกินและโรคอ้วน ซึ่งภาวะน้ำหนักตัวเกินจะเพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน ส่งผลต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อน้อยตามกลไกที่กล่าวมา กล่าวโดยสรุปว่าภาวะดื้อต่ออินซูลิน มีความสัมพันธ์กับภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักตัวเกินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^{4,5}

ยาในกลุ่ม thiazolidinedione (TZD) ออกฤทธิ์ลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ผ่านการทำงานของ PPAR- γ จึงนำมาใช้รักษาโรคตามข้อบ่งชี้ เช่น โรคเบาหวาน โรคตับอักเสบชนิด nonalcoholic fatty liver disease เป็นต้น หลายการศึกษาพบว่า ยา pioglitazone ลดการสลายของกล้ามเนื้อผ่านทางกลไกเพิ่มความไวของร่างกายต่ออินซูลิน ซึ่งมีผลต่อการทำงานของ tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate และกระตุ้น PI3K ที่กล้ามเนื้อ ส่งผลให้มีการใช้น้ำตาล สลายไขมันมาใช้เป็นพลังงาน และลดการสลายโปรตีน เพิ่มการสร้างโปรตีนที่กล้ามเนื้อ แต่ยังคงขาดการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ยา pioglitazone ถูกทำลายที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 และขับออกจากร่างกายทางไตร้อยละ 20 ถึง 30 ในรูป conjugated form และทางน้ำดีในส่วนที่เหลือ รวมทั้งมีอันตรกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นน้อยมาก จึงสามารถใช้ได้ในผู้ที่มีไตเสื่อมรุนแรง มีการศึกษาว่ายา pioglitazone ขนาดต่ำ 7.5-15 มก./วัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดและลดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้เท่ากับยา pioglitazone ในขนาดปกติและขนาดสูง แต่พบผลข้างเคียงเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การบวม น้ำ และการเกิดหัวใจวายน้อยกว่า⁶⁻¹¹

จึงเป็นที่มาของการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอกเป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการสลายของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มประชากรมาทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องทั้งเพศชายและหญิงที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และล้างไตทางช่องท้องมาไม่น้อยกว่า 3 เดือนก่อนเข้าทำการวิจัย เกณฑ์การคัดแยกกลุ่มประชากรออกจากการศึกษา คือ หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนหรือมีภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน ผู้ป่วยที่มีอาการบวมมาก ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างไม่ดี (left ventricular ejection fraction < 40%) หรือมีประวัติโรคหัวใจล้มเหลวที่ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการรับประทานยา ผู้ป่วยโรคกระเพาะ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา pioglitazone ผู้ป่วยทุกรายต้องลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มแรกมีผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ได้รับยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน กลุ่มที่สองมีผู้ป่วยจำนวน 16 ราย ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการตรวจ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย โดยใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ตรวจวัด appendicular skeletal muscle (ASM) แล้วนำมาคำนวณเป็นค่า relative skeletal muscle index (RSMI) และปริมาณไขมันในร่างกาย โดยใช้วิธี dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานตามข้อกำหนดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งน้ำหนักวัดความดันโลหิต อาการบวม และสัปดาห์ที่ 8 หลังทำการวิจัยจะได้รับการตรวจเฉพาะ myostatin ในเลือดเพิ่มเติม ระหว่างการวิจัยจะติดตามความต่อเนื่องในการรับประทานยา และให้คำแนะนำด้านโภชนาการทั้งสองกลุ่ม การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก

ผลการศึกษาหลัก คือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับ myostatin ในเลือด ทั้งสองกลุ่มที่ 8 และ 16 สัปดาห์ ผลการศึกษารอง คือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI ทั้งสองกลุ่มที่ 16 สัปดาห์

การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัย

มีเกณฑ์การถอนผู้ป่วยหลังเข้าร่วมการวิจัย คือ ผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีการแพ้ยา pioglitazone หรือมีผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากยา pioglitazone เช่น น้ำตาลในเลือดต่ำ อาการบวมที่รุนแรง ภาวะหัวใจล้มเหลว

เป็นต้น โดยที่ผู้ป่วยทุกรายจะถูกสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ และตรวจระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 8 และเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ผู้ป่วยทุกรายสามารถติดต่อกับผู้วิจัยได้ตลอดเวลา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ intention to treat การบรรยายข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t test และ chi square test เปรียบเทียบผลการศึกษาในกลุ่มเดียวกันด้วย paired t test ข้อมูลจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยของความแตกต่างและค่าความเชื่อมั่น [mean difference, 95% confidence interval (95%CI)] รายงานผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ค่า

p-value < 0.05

ผลการศึกษา

คัดกรองผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องจำนวนทั้งสิ้น 83 ราย ได้ผู้ป่วยมาเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 31 ราย ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 15 ราย ได้รับยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน กลุ่มที่สองจำนวน 16 ราย ได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มได้ยาครบ 16 สัปดาห์ ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษาก่อนเวลา ลักษณะประชากรที่ศึกษาดังแสดงในตารางที่ 1 ประกอบไปด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต โรคประจำตัว การประเมินภาวะโภชนาการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ระดับ myostatin ในเลือด ค่า RSMI และร้อยละของไขมันในร่างกายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรที่ศึกษา

	Pioglitazone (n=15)	Placebo (n=16)	P-value
Age (year)	57 ± 15.19	60.5 ± 15.36	0.529
Gender (n)			
female	6 (40%)	9 (56.3%)	0.480
male	9 (60%)	7 (43.8%)	0.480
Body mass index (kg/m ²)	23.8 ± 3.8	24.4 ± 4.01	0.720
Patient who still have urine (n)	10 (66.7%)	14 (87.5%)	0.220
Residual urine (mL/day)	830 ± 352.9	785.7 ± 341.6	0.760
Net ultrafiltration (mL/day)	807.7 ± 464.5	700 ± 300	0.489
Edema (n)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	1
Systolic blood pressure (mmHg)	144.2 ± 21.4	147.1 ± 23.4	0.726
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.1 ± 14.7	83 ± 12.9	0.979
Mean arterial pressure (mmHg)	103.5 ± 15.65	104.4 ± 15.42	0.878
Energy intake (kcal/kg/day)	31.0 ± 2.0	31.8 ± 1.5	0.143
Protein intake (gm/kg/day)	1.02 ± 0.1	1.04 ± 0.07	0.516
Underlying disease (n)			
Hypertension	15 (100%)	14 (87.5%)	0.484
Dyslipidemia	11 (73.3%)	5 (31.3%)	0.032
Coronary artery disease	1 (6.7%)	6 (37.5%)	0.083

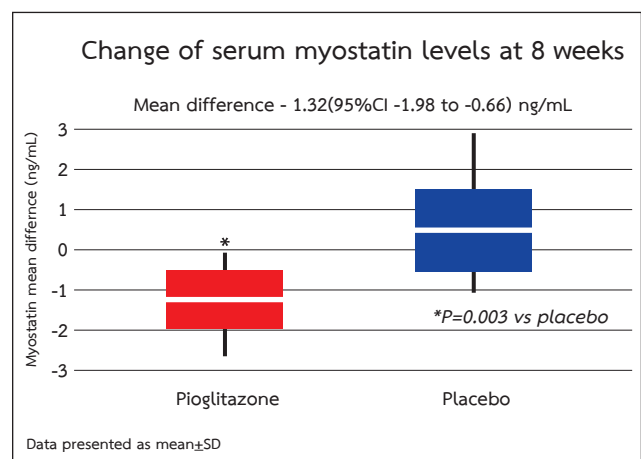
	Pioglitazone (n=15)	Placebo (n=16)	P-value
Anemia	4 (26.7%)	7 (43.8%)	0.458
Hemoglobin (g/dL)	10.5 ± 1.48	10 ± 1.3	0.335
BUN (mg/dL)	48.5 ± 18.4	39.3 ± 17.2	0.161
Creatinine (mg/dL)	10.1 ± 4	7.9 ± 3.8	0.125
Potassium (mEq/L)	3.8 ± 0.6	3.9 ± 0.7	0.539
Bicarbonate (mEq/L)	27.6 ± 2.5	26.4 ± 3	0.237
Calcium (mg/dL)	9 ± 0.5	8.9 ± 0.8	0.828
Inorganic phosphate (mg/dL)	4.6 ± 1.4	4.2 ± 1.2	0.355
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	329.5 ± 225.1	220.1 ± 144.8	0.116
25 (OH) vitamin D (ng/mL)	33.5 ± 10.9	33.3 ± 9	0.950
Weekly Kt/V	1.7 ± 0.4	2 ± 0.7	0.409
nPNA (g/kg)	53.9 ± 13.8	53.1 ± 17	0.914
Total cholesterol (mg/dL)	155 ± 37	154.8 ± 35.5	0.991
Fasting blood sugar (mg/dL)	98.25 ± 9.08	98.69 ± 12.45	0.913
Hemoglobin A1C (%)	5.52 ± 0.72	5.49 ± 0.67	0.897
Albumin (g/dL)	3.46 ± 0.47	3.57 ± 0.37	0.502
Serum myostatin (ng/mL)	6.4 ± 3.14	5.12 ± 3.53	0.295
Relative skeletal muscle index (kg/m ²)	7.13 ± 1.15	6.59 ± 1.31	0.257

nPNA ย่อจาก *normalized protein nitrogen appearance*

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวน (n) หรือค่าเฉลี่ย (mean) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

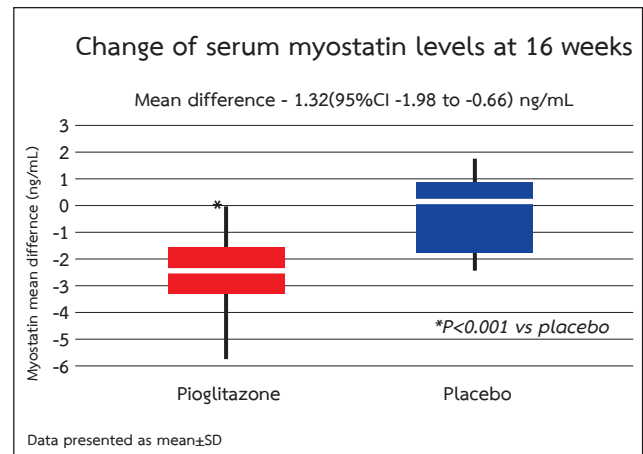
การเปลี่ยนแปลงของระดับ myostatin ในเลือด

ขณะทำการวิจัยที่ 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดลดลง 1.32 นาโนกรัม/มล. (95%CI -1.98 to -0.66, P-value =0.001) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเพิ่มขึ้น 0.56 นาโนกรัม/มล. (95%CI -0.48 to 1.61, P-value=0.267) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของระดับ myostatin ในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.003) ดังแสดงใน รูปที่ 1 และ ตารางที่ 2



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระดับ myostatin ในเลือดขณะทำการวิจัยสัปดาห์ที่ 8

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือด ลดลง 2.32 นาโนกรัม/มล. (95%CI -3.11 ถึง -1.53, P-value<0.001) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเพิ่มขึ้น 0.1 นาโนกรัม/มล. (95%CI -0.71 to 0.92, P-value=0.789) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของระดับ myostatin ในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.001) ดังแสดงใน รูป 2 และ ตารางที่ 2



รูปที่ 2 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ myostatin ในเลือดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยสัปดาห์ที่ 16

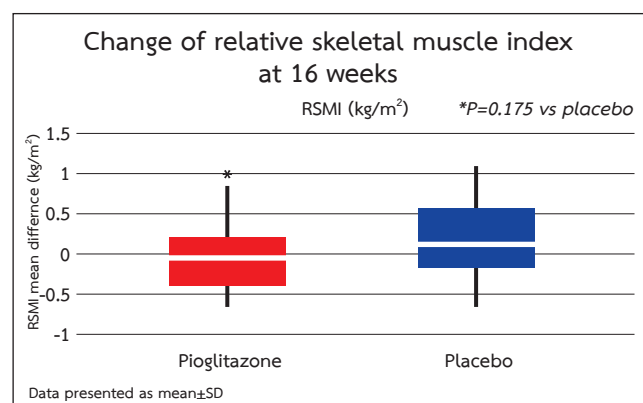
ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของระดับ myostatin ในเลือดทั้งกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอกเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

Serum myostatin	Pioglitazone	Placebo	P-value
Baseline	6.4 ± 3.14	5.12 ± 3.53	0.295
8 weeks	5.08 ± 3	5.68 ± 3.55	0.616
16 weeks	4.08 ± 2.71	5.22 ± 2.91	0.268
Mean difference at 8 weeks	-1.32 (-1.98, -0.66)	0.56 (-0.48, 1.61)	0.003
Mean difference at 16 weeks	-2.32 (-3.11, -1.53)	0.1 (-0.71, 0.92)	<0.001
Percentage change at 8 weeks	-26.12 (-41.32, -10.91)	22.73 (-8.02, 53.47)	0.006
Percentage change at 16 weeks	-41.1 (-55.78, -26.42)	28.11 (-19.23, 75.45)	0.007
P-value at 8 weeks	0.001	0.267	
P-value at 16 weeks	<0.001	0.789	

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

การเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI เพิ่มขึ้น 0.02 กก.ต่อส่วนสูงยกกำลังสอง (95%CI -0.39 to 0.35, P-value=0.888) เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI เพิ่มขึ้น 0.07 กก.ต่อส่วนสูงยกกำลังสอง (95%CI -0.17 to 0.31, P-value=0.516) เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา และเมื่อเทียบกันทั้งสองกลุ่มหลังสิ้นสุดการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า RSMI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงใน รูป 3 และ ตารางที่ 3



รูปที่ 3 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของ relative skeletal muscle index เมื่อสิ้นสุดการวิจัยสัปดาห์ที่ 16

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า RSMI ทั้งกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอกเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่ม

Serum myostatin	Pioglitazone	Placebo	P-value
RSMI at baseline	7.14±1.18	6.52±1.33	0.229
RSMI at 16 weeks	6.95±1.57	6.60±1.34	0.632
Mean difference (95%CI)	0.02 (-0.39, 0.35)	0.07 (-0.17, 0.31)	0.640
Percentage change (95%CI)	0.65 (-5.97, 4.67)	1.02 (-2.56, 4.6)	0.565
P-value	0.888	0.516	

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และปริมาณไขมันของร่างกาย

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone มีระดับของแอลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.33 กรัม/ดล. (95%CI 0.11 to 0.54) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย และกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีระดับของแอลบูมินในเลือดลดลงเฉลี่ย 0.14 กรัม/ดล. (95%CI -0.48 to 0.2) เมื่อเทียบกับก่อนทำการวิจัย พบว่ากลุ่ม

ที่ได้ยา pioglitazone มีระดับของแอลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.021) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือด ร้อยละของปริมาณไขมันในร่างกาย และปริมาณไขมันในช่องท้องของทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ความดันโลหิต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และปริมาณไขมันของร่างกาย เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์

Clinical outcomes	Pioglitazone	Placebo	P-value
Body weight (kg)	0.17 (-2.57, 2.91)	-0.74 (-2.17, 0.69)	0.524
Mean arterial pressure (mmHg)	2.2 (-6, 10.4)	-5.06 (-14.57, 4.44)	0.229
Fasting plasma glucose (mg/dL)	2.44 (-2.08, 6.96)	-2.32 (-6.85, 2.22)	0.124
Serum albumin (g/dL)	0.33 (0.11, 0.54)	-0.14 (-0.48, 0.2)	0.021
Total fat mass (%)	0.55 (-1.42, 2.52)	0.52 (-1.23, 2.28)	0.982
Visceral fat mass (kg)	0.02 (-0.03, 0.07)	-0.04 (-0.13, 0.05)	0.168

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน P-value วิเคราะห์โดย independent t test (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม) และ paired t test (เปรียบเทียบภายในกลุ่ม)

ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา pioglitazone และยาหลอก ไม่พบผลข้างเคียงที่สำคัญ อันได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว และการตรวจพบกระดูกหัก ในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone ตรวจพบอาการบวมในผู้ป่วยหลังใช้ยา 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกไม่พบอาการบวม แต่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแล้วไม่พบว่าต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ โดยลักษณะอาการบวมเป็นอาการบวมที่ขาทั้งสองข้าง ปริมาณน้อย และอาการบวมหายไปหลังจากหยุดยาไม่นาน

อภิปรายผลการศึกษา

การวิจัยนี้นับเป็นงานแรกๆที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการใช้ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอก เป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ ทำให้เกิดการลดลง myostatin ในเลือด

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง ระดับ myostatin ในเลือดถือเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยในโรคเรื้อรัง โดยระดับที่เพิ่มขึ้นเมื่อตรวจติดตามในผู้ป่วยจะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยเพิ่มขึ้นและความรุนแรงสูงขึ้น ในขณะที่ myostatin ในเลือดลดลงหลังจากติดตามการรักษาพบว่า สัมพันธ์กับปริมาณกล้ามเนื้อที่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก myostatin ในเลือดมีระดับแปรเปลี่ยนไปตามปัจจัยต่าง ๆ ในแต่ละบุคคล เช่น เพศ อายุ เป็นต้น ทำให้ไม่มีค่าจุดตัดบอกถึงความผิดปกติที่ชัดเจน จึงต้องอาศัยการตรวจเปรียบเทียบเพื่อดูแนวโน้มการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับ myostatin ในเลือด ในผู้ป่วยเด็กและสัตว์ทดลองที่มีการทำงานของ myostatin ลดลง จะพบการสร้างกล้ามเนื้อที่มากขึ้นกว่าปกติ ยา pioglitazone ทำให้ภาวะดื้อต่ออินซูลินดีขึ้นส่งผลให้เพิ่มมากขึ้นของโปรตีนในกล้ามเนื้อและลดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อเป็นกรดอะมิโน โดยมีกลไกที่สัมพันธ์กับการลดลงของ myostatin จึงสามารถอธิบายได้ว่าระดับ myostatin ในเลือดที่ลดลงในการวิจัยนี้จะส่งผลต่อเนื่องทำให้การสลายของกล้ามเนื้อลดลงในผู้ป่วยไตเรื้อรังล้างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และอาจมีผลทำให้อุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยและน้ำหนักเกินลดลง¹²⁻²⁰

การตรวจปริมาณกล้ามเนื้อ DXA scan แล้วนำมาคำนวณเป็น RSMI ถือเป็นการตรวจที่เป็นมาตรฐานและนำมาใช้ในการวิจัย เพราะค่า RSMI สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยตามแนวทางเวชปฏิบัติทั้งเอเชียและยุโรป และมีประโยชน์ในการติดตามการรักษา ข้อดีของการใช้ DXA scan คือ ให้ผลการวิเคราะห์ที่แม่นยำใกล้เคียงกับวิธี computerized tomography scan (CT scan) และ magnetic resonance imaging (MRI) โดยที่ราคาถูกกว่า และได้รับขนาดของรังสีน้อยกว่า รวมทั้งมีความแม่นยำกว่าวิธี bioelectrical impedance analysis (BIA) แต่การแปลผลมวลกล้ามเนื้ออาจถูกรบกวนหากมีภาวะบวมหรือขาดน้ำรุนแรง แต่ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการบวม และไม่มีผู้ป่วยที่มีอาการขาดน้ำรุนแรง ดังนั้นปัจจัยนี้จึงส่งผลต่อการแปลผลน้อยในการวิจัย การประเมินโดยใช้วิธี DXA scan อาจมีความคลาดเคลื่อนเล็กน้อยขึ้นกับรุ่นของเครื่องที่ใช้และโปรแกรมในการคำนวณ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงใช้เครื่องตรวจและโปรแกรมเดียวกันที่มีความแม่นยำในการคำนวณเปรียบเทียบกับก่อนและหลังสิ้นสุดการวิจัยเพื่อลดความคลาดเคลื่อน การพบระดับ myostatin ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone แต่ค่า RSMI กลับไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไปในทิศทางเดียวกัน อธิบายจากระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย 16 สัปดาห์นั้นสั้นไป จึงยังไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงของ

มวลกล้ามเนื้อ มีการวิจัยเรื่องมวลกล้ามเนื้อที่ลดลงในโรคเรื้อรังพบว่ามวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่จะดีขึ้นหลังรักษาสาเหตุ และได้โภชนาบำบัดเป็นเวลานานกว่า 1 ปี²¹⁻²⁷

การวิจัยที่ผ่านมามักทำในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่รุนแรงและผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวาน ซึ่งไม่มีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยโดยใช้ยา pioglitazone ขนาดสูงติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 10 ถึง 16 สัปดาห์ พบว่า น้ำหนักตัวที่ปราศจากไขมันของผู้ป่วยหลังสิ้นสุดการวิจัยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้ยา ต่างจากการวิจัยนี้ที่ทำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดและความรุนแรงของภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยสูงกว่า รวมทั้งยังมีอีกหลายปัจจัยนอกจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ทำให้เกิดภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย จึงไม่เห็นการเพิ่มขึ้นของมวลของกล้ามเนื้อในระยะเวลาอันสั้น ส่วนขนาดของยา pioglitazone ในการวิจัยนี้ที่ใช้ในขนาดต่ำ เพราะมีการวิจัยที่พบว่าขนาดของยา pioglitazone ขนาดต่ำมีผลลดภาวะดื้อต่ออินซูลินไม่ต่างกับการให้ยาในขนาดสูงโดยที่เกิดผลข้างเคียงต่ำกว่า^{7,26-28}

หลังสิ้นสุดการวิจัยพบว่าระดับแอลบูมินในเลือดในกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก อาจเป็นผลจากภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ลดลง มีผลต่อการทำงานของเซลล์ไตทำให้สามารถสลายไกลโคเจนและไขมันตามปกติ และทำให้สามารถเพิ่มการสังเคราะห์แอลบูมิน แต่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยและระยะเวลาที่ทำการวิจัยสั้น ดังนั้นการสรุปผลเรื่องยา pioglitazone กับการเพิ่มขึ้นของระดับแอลบูมินในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้อง จึงไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

ผลข้างเคียงพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pioglitazone จำนวน 1 ราย มีอาการชาบวมหลังจากได้ยา คิดเป็นร้อยละ 6.7 โดยอาการบวมที่เกิดขึ้นเป็นในช่วงประมาณ 12 สัปดาห์ อาการบวมที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง ตรวจสอบสาเหตุแล้วคิดว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยา จึงให้ผู้ป่วยหยุดยา พบว่าอาการบวมลดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ โดยไม่ต้องได้รับการรักษาเพิ่ม ซึ่งตรงกับอาการบวมจากยาที่ถูกรายงานไว้ โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 4 ถึง 6 ส่วนใหญ่มักมีอาการไม่รุนแรงและสามารถดีขึ้นหลังจากหยุดยา สำหรับผลข้างเคียงที่รุนแรงอย่างอื่นไม่พบในการวิจัยนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการให้ยาในขนาดต่ำ อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านความปลอดภัยอาจต้องใช้ระยะเวลาดูตามการรักษาที่นานกว่านี้^{11,29,30}

ข้อดีของการวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบโดยใช้ยาหลอกทำให้สามารถลดอคติ ในบางขั้นตอนของการวิจัย เช่น การให้ข้อมูล การติดตามผลข้างเคียง เป็นต้น มีการสุ่มเปรียบเทียบโดยที่ปัจจัยพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการนำ myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดที่มี การเปลี่ยนแปลงรวดเร็วและสัมพันธ์กับภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย

มาใช้ร่วมกับค่า RSMI จาก DXA scan ที่มีความแม่นยำและใช้สำหรับวินิจฉัยภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อยมาใช้ในการเปรียบเทียบผลการศึกษา รวมทั้งการวิจัยนี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่นำยา pioglitazone มาใช้เพื่อป้องกันการลดลงของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไตเรื้อรังล่างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นเบาหวานสามารถนำไปพัฒนาต่อยอดวิจัยเพิ่มเติมได้ รวมทั้งทำวิจัยต่อในผู้ป่วยเบาหวานหรือในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่พอกเลือด

ข้อจำกัดของการวิจัยข้อแรก คือ ขนาดประชากรที่เข้าร่วมการวิจัยมีน้อยและระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษาสั้น ทำให้เห็นผลลัพธ์ของการวิจัยที่ไม่ชัดเจน รวมทั้งไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ถึงสาเหตุอื่นที่มีผลต่อมวลกล้ามเนื้อที่ลดลงในโรคไตเรื้อรังที่อาจเกิดร่วมข้อถัดมา คือ ขาดการตรวจวัดภาวะดื้อต่ออินซูลิน ได้แก่ hyperinsulinemic euglycemic clamp และ modified insulin suppression test ซึ่งสามารถนำมาอธิบายกลไกของยาที่ส่งผลต่อกล้ามเนื้อได้โดยตรง

สรุป

ยา pioglitazone ขนาด 15 มก./วัน เทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 16 สัปดาห์ สามารถลด myostatin ในเลือด ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพของภาวะกล้ามเนื้อน้อย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ล่างไตทางช่องท้องที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน แต่ไม่มีผลต่อปริมาณกล้ามเนื้อและไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงในผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์แผนกโรคไต และเจ้าหน้าที่แผนกโรคไต กองอายุรกรรม และศูนย์วิจัยและพัฒนาทางชีววิทยาศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ทุกท่านที่ได้ให้การสนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1128S-32S.
2. Domanski M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res* 2012;2012:754739.
3. Chen CT, Lin SH, Chen JS, Hsu YJ. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:643954.
4. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc* 2015;74:405-12.
5. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol* 2016; 229:R67-81.
6. Leonardini A, Laviola L, Perrini S, Natalicchio A, Giorgino F. Cross-Talk between PPARgamma and Insulin Signaling and Modulation of Insulin Sensitivity. *PPAR Res* 2009;2009:818945.
7. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505-10.
8. Shadid S, Jensen MD. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes care* 2003;26:3148-52.
9. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, et al. Diabetes Incidence and Glucose Tolerance after Termination of Pioglitazone Therapy: Results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2056-62.
10. Wang W, Zhou X, Kwong JSW, Li L, Li Y, Sun X. Efficacy and safety of thiazolidinediones in diabetes patients with renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:1717.
11. Yanai H, Adachi H. The Low-Dose (7.5 mg/day) Pioglitazone Therapy. *J Clin Med Res* 2017;9:821-5.
12. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015;52:180-90.
13. Manole E, Ceafalan LC, Popescu BO, Dumitru C, Bastian AE. Myokines as Possible Therapeutic Targets in Cancer Cachexia. *J Immunol Res* 2018;2018:8260742.
14. Smith RC, Lin BK. Myostatin inhibitors as therapies for muscle wasting associated with cancer and other disorders. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013; 7:352-60.
15. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H, Tokumoto M, Ueki K, Ooboshi H, et al. Factors Associated with the Serum

- Myostatin Level in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis: Potential Effects of Skeletal Muscle Mass and Vitamin D Receptor Activator Use. *Calcif Tissue Int* 2016;99:13-22.
16. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:143-51.
 17. Han YQ, Ming SL, Wu HT, Zeng L, Ba G, Li J, et al. Myostatin knockout induces apoptosis in human cervical cancer cells via elevated reactive oxygen species generation. *Redox Biol* 2018;19:412-28.
 18. Mariot V, Joubert R, Hourde C, Feasson L, Hanna M, Muntoni F, et al. Downregulation of myostatin pathway in neuromuscular diseases may explain challenges of anti-myostatin therapeutic approaches. *Nat Commun* 2017;8:1859.
 19. Bergen HR, 3rd, Farr JN, Vanderboom PM, Atkinson EJ, White TA, Singh RJ, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. *Skelet Muscle* 2015;5:21.
 20. Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hubner C, Riebel T, Komen W, et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004;350:2682-8.
 21. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9:269-78.
 22. Han A, Bokshan SL, Marcaccio SE, DePasse JM, Daniels AH. Diagnostic Criteria and Clinical Outcomes in Sarcopenia Research: A Literature Review. *J Clin Med* 2018;7.
 23. Marsh AP, Shea MK, Vance Locke RM, Miller ME, Isom S, Miller GD, et al. Resistance training and pioglitazone lead to improvements in muscle power during voluntary weight loss in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:828-36.
 24. Shea MK, Nicklas BJ, Marsh AP, Houston DK, Miller GD, Isom S, et al. The effect of pioglitazone and resistance training on body composition in older men and women undergoing hypocaloric weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1636-46.
 25. Zanchi A, Tappy L, Le KA, Bortolotti M, Theumann N, Halabi G, et al. Pioglitazone improves fat distribution, the adipokine profile and hepatic insulin sensitivity in non-diabetic end-stage renal disease subjects on maintenance dialysis: a randomized cross-over pilot study. *PLoS One* 2014;9:e109134.
 26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
 27. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4:95-109.
 28. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E930-4.
 29. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
 30. Satirapoj B, Watanakijthavonkul K, Supasyndh O. Safety and efficacy of low dose pioglitazone compared with standard dose pioglitazone in type 2 diabetes with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0206722.

Clinicopathological Conference

Collagen type III glomerulopathy: a case report and literature Review

Pavitra Wasutaprungsan¹, Nuttasith Larpparisuth¹, Boonyarit Cheunsushon²

¹*Division of Nephrology, Department of Medicine,*

²*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University*

Abstract

Collagen type III glomerulopathy is a rare glomerular disease, characterized by abnormal accumulation of type III collagen fibrils within a mesangial matrix and subendothelial space of glomerulus. Diagnostic confirmation requires electron microscopy of renal tissue to demonstrate curved collagen fibrils. Because of no definite treatment, renal outcome is unfavorable in most studies. No antecedent study of collagen type III glomerulopathy has been conducted in Thailand. We here report a 65-year-old woman with chronic hepatitis B cirrhosis and hepatocellular carcinoma who developed nephrotic syndrome with renal insufficiency. Characteristic curved fibrils were demonstrated using electron microscopy. Treatment with prednisolone and cyclophosphamide was not completely successful; however, the patient still presented stable renal function for more than 2 years. We further reviewed the related literature regarding incidence, demographic data, clinical manifestations, treatment and clinical outcomes of collagen type III glomerulopathy.

Keywords: collagen type III glomerulopathy, collagenofibrotic glomerulopathy, glomerular disease, nephrotic syndrome

Clinicopathological Conference

Collagen type III glomerulopathy:
รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมปวิตรา วาสุเทพรังสรรค์¹ นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ¹ บุญฤทธิ์ ชื่นสุขน²¹สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่พบน้อยมาก เกิดจากการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติบริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์ และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดภายในโกลเมอรูลัส สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนชนิดนี้ ซึ่งมีลักษณะเป็นเส้นโค้งในบริเวณดังกล่าว ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะ จึงทำให้ผลการรักษายังคงไม่เป็นที่น่าพอใจ จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบมีการรายงานถึงโรคไต collagen type III glomerulopathy ในประเทศไทยมาก่อน ผู้นิพนธ์จึงได้นำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 67 ปี มีโรคประจำตัวเป็นมะเร็งตับและตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติก ร่วมกับมีภาวะไตเสื่อม ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต พบเส้นใยคอลลาเจนลักษณะเป็นเส้นโค้งภายในโกลเมอรูลัสจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide ถึงแม้ว่าค่าการทำงานของไตไม่ลดลงสู่ระดับปกติแต่สามารถคงสภาพการทำงานของไตให้คงที่ได้มากกว่า 2 ปี ผู้นิพนธ์ได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคไต collagen type III glomerulopathy ถึงอุบัติการณ์ ข้อมูลพื้นฐาน พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะทางพยาธิวิทยา การรักษา และผลการรักษา

คำสำคัญ: collagen type III glomerulopathy, collagenofibrotic glomerulopathy, glomerular disease, nephrotic syndrome

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

บทนำ

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เกิดจากการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติภายในโกลเมอรูลัส ซึ่งพบน้อยมาก¹ ปัจจุบันพบเพียงรายงานผู้ป่วยและรายงานกลุ่มผู้ป่วยเท่านั้น ถึงแม้เป็นโรคที่พบบ่อยแต่ก็อาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตได้ โรคนี้พบบ่อยในประชากรชาวเอเชียมากกว่าตะวันตก อาการและอาการแสดงไม่จำเพาะเจาะจง พบได้ในทุกช่วงอายุ² ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตก็ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ซึ่งอาจเป็นเหตุหนึ่งที่ยังไม่เคยมีรายงานโรคนี้มาก่อนในประเทศไทย ในรายงานฉบับนี้จะแสดงถึงผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 65 ปี อาชีพแม่บ้าน ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรปราการ มาโรงพยาบาลด้วยอาการชาวมทั้ง 2 ข้าง นาน 2 สัปดาห์ มีโรคประจำตัวเดิม คือ ความดันเลือดสูง ได้รับการรักษาด้วยยา manidipine 10 มก./วัน propranolol 80 มก./วัน ควบคุมความดันเลือดได้อยู่ในช่วง 140-150 มม.ปรอท

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอื่น ๆ คือ โรคตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี Child-Pugh score A เมื่อ 5 ปีก่อน ปริมาณไวรัสเริ่มต้น 1,120,000 IU/มล. ได้รับการรักษาด้วยยา entecavir 0.5 มก./วัน หลังจากนั้นประมาณ 3 เดือน ตรวจพบมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma ขนาด 2.4 x 1.8 ซม. ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านหลอดเลือดแดงเข้าสู่ตับ (trans-arterial chemo-embolization; TACE) และจี้ด้วยคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency ablation; RFA) จนตรวจไม่พบเนื้องอกอีก

ปริมาณไวรัสในเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 20 IU/มล.

ผู้ป่วยเริ่มสังเกตเห็นมีอาการขาบวมทั้ง 2 ข้าง หน้าบวม ตัวบวม เป็น ๆ หาย ๆ มา 7 ปี ไม่ได้สังเกตว่าปัสสาวะเป็นฟองหรือไม่ ไม่เคยตรวจพบการทำงานของไตผิดปกติมาก่อน เมื่อ 2 ปีก่อน อาการบวมเป็นมากขึ้น ขาบวมทั้ง 2 ข้าง หน้าบวม ตัวบวม ปัสสาวะเป็นฟอง ไม่มีปัสสาวะเป็นเลือดหรือสีน้ำตาลอ่อน ตรวจเบื้องต้นพบมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ แพทย์รักษาโดยให้ยาขับปัสสาวะมารับประทานเป็นช่วง ๆ

2 สัปดาห์ก่อน ผู้ป่วยมาตรวจตามนัดคลินิกโรคไต พบอาการของโรคไตคงที่ไม่มีอีกนอกใหม่ ปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 10 IU/มล. แต่ยังคงมีอาการขาบวม ตัวบวม ตรวจปัสสาวะพบมีโปรตีนรั่วมากขึ้น ปัสสาวะกลางคืน 3-4 ครั้ง ไม่มีเบื่ออาหาร

น้ำหนักลด จึงส่งปรึกษาแพทย์โรคไตเพื่อตรวจเพิ่มเติม ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติการใช้ยานอกเหนือจากที่แพทย์สั่ง ยาเสพติด สุรา ยาชุด ยาสมุนไพร และปฏิเสธประวัติโรคไตในครอบครัว

ตรวจร่างกายพบความดันเลือดสูง 149/98 มม.ปรอท generalized edema and pitting edema 2+ of both legs การตรวจร่างกายระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการครั้งนี้ ดังแสดงใน ตารางที่ 1 และได้ทบทวนผลการตรวจเกี่ยวกับการทำงานของไตย้อนหลัง ดังแสดงใน ตารางที่ 2 โดยจากผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยมีระดับอัตราการกรองของไตลดลงตามลำดับ และมีปริมาณแอลบูมินในเลือดลดลงเรื่อย ๆ แม้จะไม่พบการทำงานของตับแย่งด้วยก็ตาม

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย

ผลการตรวจปัสสาวะ	ผลการตรวจเลือด
Urinalysis: Sp.gr. 1.020, Albumin 2+, WBC 1-2 เซลล์/HPF, RBC 1-2 เซลล์/HPF, No cast Urine albumin creatinine ration (UACR) 1018.4 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินิน	BUN 16.2 มก./ดล, Creatinine 1.31 มก./ดล.
	Serum albumin 1.8 กรัม/ดล. Globulin 2.9 กรัม/ดล.
	Cholesterol 160 มก./ดล Triglyceride 58 มก./ดล.
	TB 0.51 มก./ดล, AST 57 U/L, ALT 23 U/L, ALP 100 U/L
	CBC: Hemoglobin 10.0 ก./ดล, Hematocrit ร้อยละ 29.6 WBC 4,400 เซลล์/ลบ.มม., Platelet 116,000 เซลล์/ลบ.มม.

WBC, White Blood cell; HPF, High Power Field; RBC, Red Blood Cell; LPF, Low Power Field; BUN, Blood Urea Nitrogen; TB, Total bilirubin; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; ALP, Alkaline phosphatase; CBC, Complete Blood Count

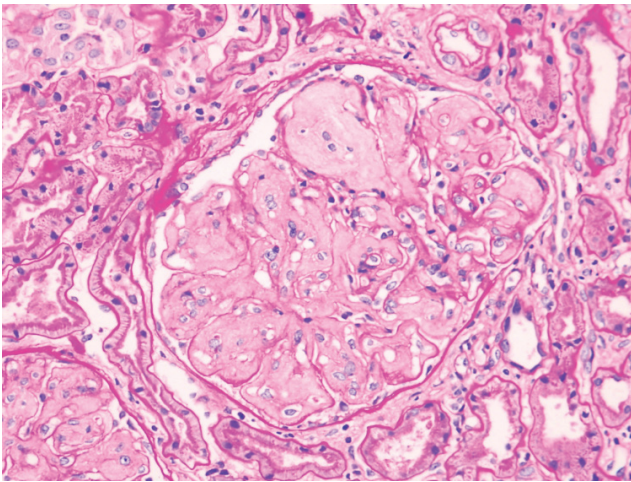
ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังเกี่ยวกับการทำงานของไต

เวลา	31 เดือนก่อน	18 เดือนก่อน	14 เดือนก่อน	9 เดือนก่อน	6 เดือนก่อน	1 เดือนก่อน	ปัจจุบัน
BUN (มก./ดล.)	-	10.3	-	-	16.2	-	-
ครีเอตินิน (มก./ดล.)	-	0.90	1.04	1.11	1.15	1.25	1.31
eGFR (CKD-EPI) (มล./นาที่/1.73/ตร.ม.)	-	67.79	56.92	52.61	50.05	45.25	42.76
Alb (ก./ดล.)	2.3	2.5	2.1	-	1.9	-	1.8
UA: Protein	Trace	2+	-	-	-	-	3+
WBC (เซลล์/HPF)	1-2	1-2	-	-	-	-	0-1
RBC (เซลล์/HPF)	0-1	1-2	-	-	-	-	0-1

BUN, Blood Urea Nitrogen; eGFR, Estimate glomerular filtration rate; Alb, Albumin; UA, Urine analysis; WBC; White Blood Cell; RBC, Red Blood Cell

ผลการตรวจเพิ่มเติมพบว่า ANA, Anti-HCV และ Anti-HIV เป็นลบ ตรวจวัดปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือดน้อยกว่า 10 IU/มล. ผลอัลตราซาวด์พบขนาดไตซ้าย 10.9 ซม. และไตขวา 10.6 ซม. โดยรูปร่างของไตและ echogenicity อยู่ในเกณฑ์ปกติ เบื้องต้นแพทย์ได้ปรับเพิ่มยา manidipine เพื่อคุมความดันเลือดให้ดีขึ้น แต่หลังจากปรับยาเพิ่มไปติดตามพบว่า urine albumin creatinine ratio (UACR) เพิ่มขึ้นจาก 1,018.4 มก./ต่อกรัมครีเอตินิน เป็น 3,549.8 มก./กรัมครีเอตินิน จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต

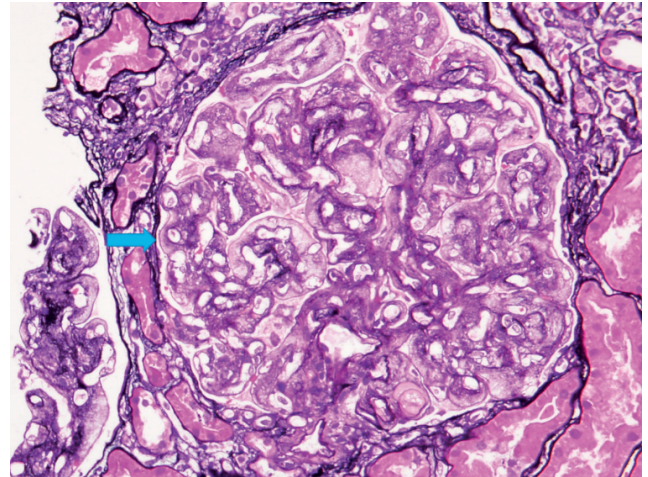
ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตพบ 57 โกลเมอรูลัส โดยเป็น global sclerosis 16 โกลเมอรูลัส ไม่พบ crescent โกลเมอรูลัสทั้งหมดมีลักษณะเป็น lobular มีการสะสมของสารที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน ติดสีซีดบริเวณมีแกนเจียลเมทริกซ์ และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด ผนัง basement membrane มีลักษณะเป็น 2 ชั้น (double contour) ไม่พบการติดสี Congo red ไม่พบการติดสีของอิมมูโนโกลบูลินหรือคอมพลีเมนต์ จากการตรวจ immunofluorescence ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy ลักษณะทางพยาธิวิทยาดังแสดงตาม รูปที่ 1-3



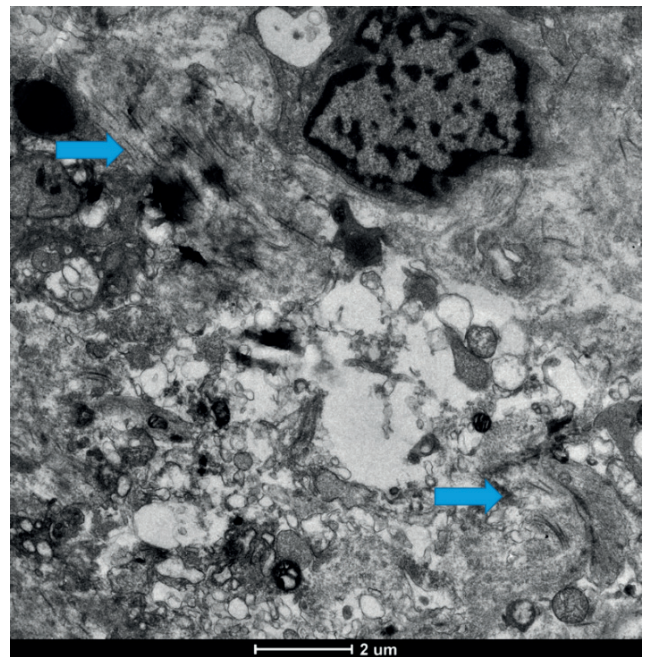
รูปที่ 1 บริเวณโกลเมอรูลัสพบลักษณะ lobular appearance และมีการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix อย่างมาก ติดสีแดงจาง และมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์มีแกนเจียลเป็นบางส่วน (segmental mesangial hypercellularity) (สีย้อม periodic acid-Schiff stain x40)

เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่รุนแรงและมีอาการบวมมาก ช่วงแรกจึงได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide 50 มก./วัน และ prednisolone 20 มก./วันเป็นเวลา 6 เดือนร่วมกับได้รับยา losartan 50 มก./วัน ตรวจติดตามพบวาระดับ

ครีเอตินินในเลือดอยู่ระหว่าง 1.21-1.36 มก./ดล. และปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะประมาณ 1,425.6-2,236.1 มก./กรัมครีเอตินิน แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อที่ขา จึงหยุดยากดภูมิคุ้มกัน แต่ยังคงให้ยา losartan ต่อตรวจติดตามจนถึงปัจจุบัน (ประมาณ 2 ปีหลังวินิจฉัย) พบค่าครีเอตินินในเลือดอยู่ในช่วง 1.1-1.3 มก./ดล. และปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะเท่ากับ 1,595.5 มก./กรัมครีเอตินิน



รูปที่ 2 บริเวณผนังหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัสพบลักษณะ double contour (ลูกศร) และ intervening pale material (สีย้อม Jones silver stain x40)



รูปที่ 3 Curvilinear collagen fibrils ขนาด 60 นาโนเมตร บริเวณมีแกนเจียลเมทริกซ์ (electron microscopy)

ทบทวนวรรณกรรม

โรคไต collagen type III glomerulopathy ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกช่วงปี พ.ศ. 2522 โดย Arakawa และ Yamanaka พบการสะสมของคอลลาเจนผิดปกติในโกลเมอรูลัสบริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์โดยไม่พบความผิดปกติของเส้นหรือโครงสร้างกระดูก ต่อมาในปี พ.ศ. 2525 Dombros และ Katz ได้รายงานผู้ป่วยที่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติในปัสสาวะและมีลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตคล้ายกับกลุ่มอาการความผิดปกติของเส้นและกระดูกสะบ้า (Nail-Patella Syndrome)³ คือ มีการสะสมของคอลลาเจนผิดปกติบริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสและมีแชนเจียลเมทริกซ์ แต่ไม่พบความผิดปกติของเส้นหรือสะบ้า หลังจากนั้นในปี พ.ศ. 2533 Ikeda และคณะค้นพบว่าเส้นใยที่สะสมอยู่นั้นคือคอลลาเจนชนิดที่ 3 และชื่อโรค collagenofibrotic glomerulopathy และ collagen type III glomerulopathy ได้ถูกบัญญัติขึ้นมาโดย Arakawa และคณะในปี พ.ศ. 2544 ซึ่งโรคนี้ได้ถูกนำมาจำแนกเป็นโรคไตโกลเมอรูลัสประเภทหนึ่งโดยองค์การอนามัยโลกเมื่อปี พ.ศ. 2548³

โดยปกติแล้ว extracellular matrix ในโกลเมอรูลัสอันประกอบด้วย basement membrane ของหลอดเลือดฝอย และสารเมทริกซ์ในมีแชนเจียล (mesangial matrix) นั้นจะมีโครงสร้างพื้นฐานที่คล้ายคลึงกันคือ fibronectin, laminin คอลลาเจนชนิดที่ 4 ชนิดที่ 5 และ sulfated glycosaminoglycan โรคที่มีภัยอันตรายต่อโกลเมอรูลัสไม่ว่าจะเป็นระยะเริ่มต้นหรือระยะท้ายนั้นจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารเมทริกซ์นอกเซลล์โดยเฉพาะคอลลาเจนชนิดที่ 4²

คอลลาเจนชนิดที่ 3 เป็นโปรตีนโครงสร้างของสารเมทริกซ์นอกเซลล์ที่พบได้บริเวณเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์และหลอดเลือด แต่ไม่พบในโกลเมอรูลัสปกติ^{1,2} อย่างไรก็ตามคอลลาเจนชนิดนี้สามารถพบเป็นส่วนประกอบของพังผืดในโกลเมอรูลัสบริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์ในโรคไตจากเบาหวาน (diabetic glomerulosclerosis)² ดังนั้นในกรณีที่พบการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณมีแชนเจียลเมทริกซ์ หรือได้ชั้นเซลล์หลอดเลือดในโกลเมอรูลัสที่ไม่มีพังผืดจึงเป็นลักษณะจำเพาะของโรค collagen type III glomerulopathy ปัจจุบันมีรายงานผู้ป่วยน้อยกว่า 60 รายทั่วโลก รายงานส่วนใหญ่มาจากประเทศญี่ปุ่น นอกจากนี้ยังพบรายงานจากประเทศแคนาดา อิตาลี บราซิล⁴ ซาอุดีอาระเบีย และจีน¹ จากการทบทวนฐานข้อมูลเชิงประจักษ์รายงานนี้น่าจะเป็นรายแรกจากประเทศไทย

วิทยาการระบาด

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคที่พบน้อยมาก รายงานส่วนใหญ่มาจากประเทศแถบเอเชีย โดยจากรายงานผู้ป่วย

เกือบ 60 รายนั้น ส่วนใหญ่มาจากประเทศญี่ปุ่น นอกจากนั้นมาจากประเทศจีน 20 ราย¹ ประเทศอินเดีย 17 ราย^{5,6} ประเทศฝรั่งเศส 10 ราย ประเทศแคนาดา 1 ราย ประเทศอิตาลี 1 ราย ประเทศสหรัฐอเมริกา 1 ราย⁶ และประเทศบราซิล 3 ราย⁴ ในประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงานโรคนี้มาก่อน รายงานผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเป็นรายแรกในประเทศไทย

จากการศึกษาของ Anila และคณะ เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตที่ศูนย์พยาธิวิทยาของไต้หวันระบบทางเดินปัสสาวะประเทศอินเดีย ระหว่างปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2559 จำนวน 10,128 ราย พบผู้ป่วย 8 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไต collagen type III glomerulopathy คิดเป็นร้อยละ 0.08 ในขณะที่ฐานข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกาในช่วงเวลาเดียวกันนั้น มีการตัดชิ้นเนื้อไตตรวจทั้งสิ้น 25,964 ราย ไม่พบการวินิจฉัยโรคไต collagen type III glomerulopathy เลย⁵

พยาธิกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัดแต่จากรายงานที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในทวีปเอเชียและบางครั้งเกิดโรคในครอบครัวเดียวกัน จึงสันนิษฐานว่าเชื้อชาติและพันธุกรรมน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคพยาธิสรีรวิทยาของโรคนี้ถูกอธิบายได้เป็น 2 สมมติฐานคือ เซลล์มีแชนเจียลผลิตคอลลาเจนชนิดที่ 3 ที่ผิดปกติขึ้นมาเองหรือเกิดจากความผิดปกติของโรคที่เกิดทั่วร่างกายแล้วส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติ⁶

การสร้างคอลลาเจนชนิดที่ 3 เริ่มมาจากสารโมเลกุลใหญ่ที่เรียกว่า โปรคอลลาเจนชนิดที่ 3 (type III pro-collagen) ก่อนจะถูกเอนไซม์ย่อยสลายบริเวณ N-terminal ออก ทำให้มีขนาดเล็กลงกลายเป็นคอลลาเจนชนิดที่ 3 โดยปกติจะตรวจพบ N-terminal pro-collagen type III peptide (PIIINP) ที่ถูกตัดออกมา ซึ่งจะมีระดับสูงขึ้นได้ในโรคที่มีการสร้างพังผืด^{5,6} บ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงโปรคอลลาเจนเป็นคอลลาเจนจำนวนมาก ในผู้ป่วยโรคไต collagen type III glomerulopathy จะพบมีระดับ PIIINP ในเลือดสูงขึ้นได้ โดยระดับที่ยิ่งสูงนั้นจะเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของการเกิดพังผืดภายในไต ระดับ PIIINP จะสูงขึ้นเฉลี่ยประมาณ 2 เท่าของค่าปกติในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง แต่จะสูงถึง 10-100 เท่าของค่าปกติในผู้ป่วยโรคไต collagen type III glomerulopathy⁶

ลักษณะทางคลินิก

โรคนี้สามารถพบได้ทุก ๆ ช่วงอายุ ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย พบอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุ 40-70 ปี ส่วนในเด็กนั้นสามารถพบได้ตั้งแต่อายุ 3 เดือนแต่ส่วนใหญ่มักพบตั้งแต่อายุ 15 ปีขึ้นไป มีลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบด้อยในขณะที่ยังใหญ่เกิดแบบกระจัดกระจาย⁷

อาการแสดงที่พบได้บ่อยคือ อาการบวม ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะตั้งแต่ปริมาณเล็กน้อยจนถึงระดับเนโฟรติก โดยมากกว่าร้อยละ 50 พบโปรตีนรั่วระดับเนโฟรติก บางรายอาจพบเม็ดเลือดแดงรั่วผิดปกติในปัสสาวะ พบความดันเลือดสูงร่วมด้วยประมาณร้อยละ 60 โดยทั่วไปการทำงานของไตมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือลดลงเพียงเล็กน้อย การดำเนินโรคมีความแตกต่างกัน ตั้งแต่อาการคงที่พบเพียงโปรตีนรั่วในปัสสาวะจนถึงภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย² มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่มีอาการแสดงนอกไตดังรายงานผู้ป่วยของ Tadashi และคณะ พบผู้ป่วยชายอายุ 38 ปี มีอาการของภาวะเนโฟรติก ได้รับการตัดชิ้นเนื้อไตและวินิจฉัยโรคไต collagen type III glomerulopathy หลังจากนั้น มีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) และหัวใจล้มเหลว ได้รับการล้างไตทางช่องท้องจนกระทั่งเสียชีวิตจากการติดเชื้อในช่องท้อง ชันสูตรศพพบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดนี้ที่อวัยวะอื่น ๆ คือ หัวใจ ตับ ม้าม และต่อมไทรอยด์³ ในผู้ป่วยบางรายพบมีความสัมพันธ์กับโรค hemolytic uremic syndrome⁷ และโรค inherited factor H deficiency²

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์จะพบโกลเมอรูลัสมีขนาดใหญ่ มีการขยายตัวของมีแซงเจียลอันเป็นผลจากสารเมทริกซ์ที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันมาสะสมอยู่บริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด โดยมีจำนวนเซลล์อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อย บริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์จะย้อมไม่ติดหรือติดสี Periodic Acid-Schiff (PAS) เพียงเล็กน้อย ย้อม methenamine silver จะไม่ติดสี แต่ถ้าย้อม Masson trichrome จะมีการติดสีฟ้าซึ่งบ่งชี้ว่าสารที่สะสมอยู่นั้นน่าจะเป็นคอลลาเจน และไม่ติดสี Congo red ส่วนบริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสมีการหนาตัว บางครั้งแสดงลักษณะเป็น double contour ในกรณีที่โรคดำเนินไปมากจะพบโกลเมอรูลัสมีลักษณะ nodular หรือ lobular เป็นสัดส่วนกับพังผืดบริเวณเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดมีลักษณะ vascular sclerosis ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันเลือดสูง^{2,5,7}

การย้อมสีด้วยวิธี immunofluorescence จะไม่พบการติดสีของอิมมูโนโกลบูลินหรือคอมพลีเมนต์ ด้วยการย้อมมาตรฐาน แต่จะพบการติดสีของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์และ basement membrane ของโกลเมอรูลัส การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบการสะสมของสารที่มีลักษณะโปร่งแสงจากการย้อมมาตรฐาน (lead citrate และ uranyl acetate) หรือพบลักษณะเส้นใยคอลลาเจนที่บริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดเมื่อย้อมด้วย phosphotungstic แต่ไม่พบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจน

บริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสชั้น lamina densa อันเป็นลักษณะจำเพาะของโรคความผิดปกติของเส้นใยและกระดูกสะบ้า ลักษณะของเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3 มีลักษณะเป็นเส้นโค้ง ขนาดประมาณ 60 นาโนเมตรจัดเรียงตัวอย่างเป็นอิสระ อีกทั้งยังสามารถพบการแบนราบของ podocyte foot processes ร่วมด้วยได้^{2,5}

ในผู้ป่วยรายนี้ พบโกลเมอรูลัสมีลักษณะ lobular พบ basement membrane มีลักษณะ double contour และมีการสะสมของสารที่มีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกัน สีซิดบริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์และบริเวณใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือด ย้อมไม่ติดสี Congo red เมื่อตรวจเพิ่มเติมด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบเส้นใยลักษณะโค้งขนาดประมาณ 60 นาโนเมตรที่บริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์และใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดซึ่งมีลักษณะเข้าได้กับโรคไต collagen type III glomerulopathy ถึงแม้ว่าจะไม่ได้ย้อมพิเศษ immunofluorescence เพื่อตรวจยืนยันว่าเป็นเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3 และไม่ได้ตรวจวัดระดับ PIIINP ซึ่งจะมีค่าสูงผิดปกติ เนื่องจากไม่สามารถตรวจได้ในประเทศไทย

การวินิจฉัยแยกโรค

การสะสมของเส้นใยคอลลาเจนสามารถพบได้ในภาวะใด ๆ ก็ตามที่มีการเกิดพังผืดในไต โดยเฉพาะโรคไตจากเบาหวานซึ่งทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า diabetic fibrillosis โดยจะพบว่ามีอาการแตกต่างจาก collagen type III glomerulopathy คือ จะมีปริมาณการสะสมของคอลลาเจนเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁷ ในขณะที่กลุ่มอาการความผิดปกติของเส้นใยและกระดูกสะบ้า (NPS) จะพบการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 บริเวณ basement membrane ของโกลเมอรูลัสชั้น lamina densa เท่านั้น² ไม่พบการสะสมบริเวณมีแซงเจียลเมทริกซ์หรือใต้ชั้นเซลล์หลอดเลือดเช่นใน collagen type III glomerulopathy ส่วนโรคอื่น ๆ เช่น fibronectin glomerulopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย สามารถพบการสะสมของเส้นใยคอลลาเจนที่มีการเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ แต่ไม่พบลักษณะจำเพาะของคอลลาเจนชนิดที่ 3 คือ ลักษณะเป็นเส้นโค้ง และสามารถแยกได้จากการย้อมพิเศษไฟโบรเนกติน (fibronectin) ด้วยวิธีทาง immunohistochemistry

นอกจากนี้ยังมีโรคโกลเมอรูลัสจากสาเหตุอื่น ๆ ที่มีลักษณะเบื้องต้นจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์เป็นแบบ membranoproliferative คล้ายคลึงกับโรคนี้ เช่น โรค monoclonal immunoglobulin deposition disease สามารถแยกจากโรคไต collagen type III glomerulopathy ได้ด้วยการย้อมพิเศษ immunofluorescence หรือโรค amyloidosis ที่จะย้อมติดสี Congo red เป็นต้น⁷ โดยแสดงลักษณะความแตกต่างของเส้นใยชนิดต่าง ๆ ในโรคไตโกลเมอรูลัสอื่น ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 3⁹

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะความแตกต่างของเส้นใยชนิดต่าง ๆ ในโรคไตโกลเมอรูลัส

Characteristics	Amyloidosis	FGN	Immunotactoid Glomerulopathy	Fibronectin Glomerulopathy	Collagen type III Glomerulopathy
Appearance	Fibril	Fibril	Microtubules	Fibril	Fibril
Size (nm)	8-15	12-24	>30	12-16	40-60
Arrangement	Random	Random	Parallel arrays	Random	Random
Congo red staining	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative
Ig deposition	Monoclonal light chain in AL type amyloid	Usually polyclonal IgG	Monoclonal or oligoclonal IgG	Negative	Negative staining for immunoglobulin

ความสัมพันธ์ของโรค collagen type III glomerulopathy กับโรคทางระบบอื่น ๆ

ปัจจุบันโรคไต collagen type III glomerulopathy พบได้น้อยมาก ดังนั้นการพบร่วมกับโรคทางระบบอื่นจึงยังพบน้อยมากลงไปอีก³ อย่างไรก็ตาม Tadashi Yasuda และคณะ รายงานผู้ป่วยชายอายุ 38 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยโรค collagen type III glomerulopathy และมีการดำเนินโรคจนเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 7 ปีก่อนจะเสียชีวิตในที่สุด เมื่อชันสูตรศพพบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 เป็นจำนวนมากที่ไตและม้าม มีการสะสมปริมาณเล็กน้อยที่ตับ ปอด หัวใจ ตับอ่อน และต่อมไทรอยด์⁸ รายงานของ Sonoo Mizuiri และคณะ ที่รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการได้รับเลือดและโรค collagen type III glomerulopathy พบมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ภายในไต และตับบริเวณ perisinusoidal¹⁰ หรืออีกรายงานของ Sachin S. Soni และคณะ พบโรค collagen type III glomerulopathy ร่วมกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin¹¹ จากรายงานเหล่านี้ช่วยสนับสนุนสมมติฐานว่า อาจมีการสร้างคอลลาเจนที่ผิดปกติมาจากอวัยวะอื่น ๆ หรือเกิดจากความผิดปกติของโรคตามระบบส่งผลให้กระบวนการเมแทบอลิซึมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 ผิดปกติไป โดยผู้ป่วยในรายงานนี้มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานในอดีตที่พบการติดเชื้อนี้ร่วมกับโรค collagen type III glomerulopathy มาก่อน

การรักษาและพยากรณ์โรค

ปัจจุบันยังไม่มี การรักษาจำเพาะ พบเพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น ประกอบด้วยการรักษาเพื่อควบคุมความดันเลือด ลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และลดอาการบวม จาก

รายงานพบว่า การควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยการให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme หรือ angiotensin receptor blocker สามารถช่วยลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้^{12,13} แนะนำการล้างไตหรือปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ถึงแม้ว่าปัจจุบันจำนวนผู้ป่วย collagen type III glomerulopathy ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นมีน้อยมาก แต่ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วยังไม่พบการเกิดซ้ำของโรคจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ผิดปกติบริเวณผิวหนัง พบว่าการให้ยาสเตียรอยด์สามารถช่วยลดการสะสมของคอลลาเจนได้¹⁴ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย collagen type III glomerulopathy มีเพียงรายงานผู้ป่วยเท่านั้นพบว่าการให้ยา prednisolone ขนาด 1 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก.ต่อวัน สามารถช่วยลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ ดังนั้นการใช้ยาสเตียรอยด์จึงยังเป็นที่ถกเถียงและต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide พบว่าปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะลดลงและสามารถคงการทำงานของไตให้ยังคงที่ได้

การดำเนินโรคค่อนข้างมีความหลากหลาย แต่ในที่สุดผู้ป่วยจำนวนมากมักมีการดำเนินโรคจนเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย Hisakawa และคณะ เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 17 ราย พบ 5 ราย มีภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย² หรือจากรายงานของ Suzuki พบว่าผู้ป่วย 7 จาก 14 ราย มีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยมีอัตราการอยู่รอดของไตที่ 10 ปี ร้อยละ 49¹⁵

สรุป

Collagen type III glomerulopathy เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย เกิดจากการสร้างและสะสมของเส้นใยคอลลาเจนในตำแหน่งที่ผิดปกติภายในโกลเมอรูลัส โรคนี้ไม่มีอาการแสดงจำเพาะทาง

คลินิก ไม่สามารถวินิจฉัยได้ถ้าไม่มีการตรวจชิ้นเนื้อไต การวินิจฉัยจำเป็นต้องอาศัยลักษณะจำเพาะที่เห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน หรือพบมีการเพิ่มสูงขึ้นของระดับ PIIINP ในเลือด เนื่องจากยังไม่มีการรักษาจำเพาะ โรคส่วนหนึ่งจึงดำเนินเข้าสู่ภาวะไตเสื่อมจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

เอกสารอ้างอิง

- Dong J, Wei H, Han M, Guan Y, Wu Y, Li H. Collagen type III glomerulopathy: A case report and review of 20 cases. *Exp Ther Med*. 2015;10(4):1445-9.
- Cohen AH. Collagen Type III Glomerulopathies. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19(2):101-6.
- Alsaad KO, Edrees B, Rahim KA, Alanazi A, Ahmad M, Aloudah N. Collagenofibrotic (Collagen Type III) glomerulopathy in association with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(4):898-905.
- Ferreira RD, Custodio FB, Guimaraes CS, Correa RR, Reis MA. Collagenofibrotic glomerulopathy: three case reports in Brazil. *Diagn Pathol*. 2009;4:33.
- Kurien AA, Larsen CP, Cossey LN. Collagenofibrotic glomerulopathy. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):543-7.
- Duggal R, Nada R, Rayat CS, Rane SU, Sakhuja V, Joshi K. Collagenofibrotic glomerulopathy-a review. *Clin Kidney J*. 2012;5(1):7-12.
- Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Type III Collagen Glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):e25-e6.
- Yasuda T, Imai H, Nakamoto Y, Ohtani H, Komatsuda A, Wakui H, et al. Collagenofibrotic glomerulopathy: a systemic disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):123-7.
- Lusco MA, Chen YP, Cheng H, Dong HR, Najafian B, Alpers CE, et al. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Fibronectin Glomerulopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(5):e21-e2.
- Mizui S, Hasegawa A, Kikuchi A, Amagasaki Y, Nakamura N, Sakaguchi H. A case of collagenofibrotic glomerulopathy associated with hepatic perisinusoidal fibrosis. *Nephron*. 1993;63(2):183-7.
- Soni SS, Gowrishankar S, Nagarik AP, Barnela SR, De Padua M, Adikey GK, et al. Collagenofibrotic glomerulopathy in association with Hodgkin's lymphoma. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(1):126-9.
- Pizzo HP, Haas M, Puliya D. Collagen type III glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93(6):1490.
- Reddy MHK, Kumar ACV, Chandra VS, Praveen N, Kurien AA, Sangeetha B, et al. Collagenofibrotic Glomerulopathy. *Indian J Nephrol*. 2017;27(4):331-3.
- Autio P, Oikarinen A, Melkko J, Risteli J, Risteli L. Systemic glucocorticoids decrease the synthesis of type I and type III collagen in human skin in vivo, whereas isotretinoin treatment has little effect. *Br J Dermatol*. 1994;131(5):660-3.
- Suzuki T, Okubo S, Ikezumi Y, Ueno M, Nishi S, Saito K, et al. [Favorable course of collagenofibrotic glomerulopathy after kidney transplantation and questionnaire survey about the prognosis of collagenofibrotic glomerulopathy]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2004;46(4):360-4.

Interview



อาจารย์ นายแพทย์ สุรสิทธิ์ พร้อมมูล
สัมภาษณ์โดย นพ.โสภณ จาตุรพิศานุกุล

อาจารย์ นายแพทย์ สุรสิทธิ์ พร้อมมูล เป็นอาจารย์แพทย์ที่ช่วยบุกเบิกและพัฒนาระบบการบริการสุขภาพให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการผ่าตัดเปลี่ยนไตได้มากขึ้น ปัจจุบันท่านดำรงตำแหน่งนายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย (Thai Transplantation Society) และหัวหน้าสาขาวิชาโรคไตและการบำบัดทดแทนไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขออนุญาตเริ่มสัมภาษณ์ในด้านประวัติการศึกษา และประวัติการทำงานขออาจารย์ครับ

ผมจบมัธยมศึกษาจากโรงเรียนมัธยมสวนกุหลาบวิทยาลัย สอบเข้าคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ประมาณช่วงปี พ.ศ. 2522-2528 หลังจากจบแพทยศาสตรก็ไปใช้ทุนที่อำเภอฝาง จังหวัดเชียงใหม่จนครบสามปี ตอนช่วงที่เรียนกับใช้ทุนก็รู้สึกที่เราชอบทางด้านอายุรศาสตร์ ก็เลยได้กลับมาเรียนต่ออายุรศาสตร์

และอายุรศาสตร์โรคไตที่ศิริราช หลังจากจบอายุรแพทย์โรคไต ผมก็เป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ศิริราชอยู่ 5 ปี ช่วงนั้นก็ได้รับมอบหมายจากอาจารย์สง่า นิลวรานกุล หัวหน้าหน่วยวิสัญญีวิทยา ในขณะนั้นให้ดูแลงานปลูกถ่ายไตช่วงเวลาหนึ่ง หลังจากนั้นก็ได้มีโอกาสไปเรียนต่อ Clinical Fellowship of Transplantation and Immunology Nephrology ที่ University of Alberta, Edmonton ประเทศ Canada อีก 2 ปี ได้รับ certificate ด้าน transplant immunology หลังจากนั้นผมก็กลับมาเป็นอาจารย์แพทย์โรคไตที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 จนถึงปัจจุบันครับ

อยากจะทราบแรงบันดาลใจในการเป็นอายุรแพทย์โรคไต ด้านปลูกถ่ายอวัยวะครับ

ผมมีความใฝ่ฝันอยากเรียนแพทย์มาตั้งแต่เด็ก ส่วนหนึ่งอาจจะเพราะเรามีญาติเป็นแพทย์ หลังจากเรียนแพทย์ชั้นคลินิกก็รู้สึกชื่นชอบสาขายุทธศาสตร์โดยเฉพาะสาขาวิชาโรคไต ผมมองว่าเป็นสาขาวิชาที่น่าสนใจเพราะพื้นฐานสรีรวิทยาของระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายทุกอย่าง ได้มีส่วนสำคัญในการควบคุมสมดุลต่าง ๆ เหล่านี้ทั้งหมดเป็นอวัยวะที่น่าอัศจรรย์ นอกจากนี้การดูแลคนไข้โรคไตคน ๆ หนึ่งเป็นเรื่องท้าทายมาก เพราะเราต้องดูแลตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงผู้ป่วยที่มาด้วยโรคไตระยะสุดท้าย หากเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายก็ยังมียุทธศาสตร์ชีวิตได้ด้วยการทดแทนไต นอกจากนี้การดูแลคนไข้โรคไตต้องดูแลโรคประจำตัวอื่น ๆ ไม่ใช่แค่โรคไตเพียงอย่างเดียว ต้องดูแลคนไข้เป็นองค์รวม

ส่วนที่สนใจทางปลูกถ่ายอวัยวะเพราะว่าตอนที่จบอายุรแพทย์โรคไตมานาน วงการปลูกถ่ายอวัยวะยังมีจำกัดในสถาบันใหญ่ ยังไม่ได้แพร่หลายมากนัก ทั้ง ๆ ที่เป็นการรักษาโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุด แต่หลังจากที่มีผู้ป่วยที่ได้รับผลดีจากการปลูกถ่ายไตมากขึ้นก็เป็นการเปลี่ยนทัศนคติของการรักษาโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของไทยในขณะนั้น



อาจารย์มีอาจารย์ท่านใดที่เป็นแรงบันดาลใจครับ

ศ. เกียรติคุณ พญ. สุมาลี นิมนานิตย์ เป็นอาจารย์แพทย์ต้นแบบที่ทำให้ผมประทับใจโรคไตมากขึ้น อาจารย์เป็นครูแพทย์ที่ดีที่ทำให้เรานำมาเป็นต้นแบบ ชอบสอน มีเมตตากับคนไข้และลูกศิษย์

ศ. นพ. ไพบูลย์ จิตประไพ อดีตนายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย อาจารย์เป็นต้นแบบในการดูแลผู้ป่วย อาจารย์มีวิธีการดูแลคนไข้ตามระยะต่าง ๆ ที่เหมาะสม ทำให้คนไข้รักและมั่นใจที่จะฝากชีวิตกับอาจารย์ได้ อาจารย์สอนผมให้รู้ว่าการมีความจริงใจและเข้าใจในบริบทของคนไข้ เข้าถึงด้านจิตวิญญาณของผู้ป่วยนั้นมีความสำคัญ

Prof. Phillip Halloran ที่ University of Alberta ท่านเป็นต้นแบบเรื่องวิธีการเรียน ท่านสอนว่าความรู้ถ้าเราแค่อ่าน มันก็จะจำได้แค่ชั่วคราว แต่ถ้าเรานำมาคิดวิเคราะห์ให้ตกผลึก มันก็จะ为我们的และสามารถนำไปต่อยอดได้อีกมาก

อยากขอให้อาจารย์ช่วยเล่าประสบการณ์ของการเรียนต่อต่างประเทศครับ

ตอนเรียนต่อต่างประเทศ หลักการสำคัญก็คือด้านการวิจัยของผมโชคดีที่ได้ไปอยู่กับ Prof. Phillip F Halloran ซึ่งอาจารย์ให้ทำงานด้านการดูแลคนไข้ด้วย ได้เป็นทั้ง clinical และ research fellowship ของ University of Alberta ซึ่งก็เป็นศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดของแคนาดาในขณะนั้น ช่วงแรกก็ต้องปรับตัวด้านภาษารวมทั้งด้านการวิจัย ซึ่งต้องยอมรับว่าช่วงแรกผมมีพื้นฐานสองอย่างนี้จำกัด ก็ใช้เวลาช่วงเย็นของทุกวันนั่งศึกษาเพิ่มเติม รวมไปถึงอ่านความรู้เกี่ยวกับ transplant immunology เรื่องภาษาที่ใช้ผ่านไปประมาณ 2-3 เดือนก็จะปรับตัวได้เพราะภาษาส่วนใหญ่มักจะเป็นศัพท์ทางเทคนิคที่เราารู้อยู่แล้ว ซึ่งก็จะฝึกภาษาที่ใช้ในชีวิตประจำวันเพิ่มเติมซึ่งตอนนั้นก็พยายามเข้ากิจกรรมวิชาการทุกอย่าง ไม่เฉพาะกิจกรรมโรคไตเพื่อให้คุ้นเคยกับภาษาที่ใช้



ผมมองว่าประเทศแคนาดาเป็นประเทศที่ปรับตัวค่อนข้างง่าย เพราะผู้คนค่อนข้างเป็นมิตร ค่าครองชีพจริง ๆ แล้วก็ไม่ได้แพงมาก ปัญหาอีกอย่างอาจจะเป็นเรื่องของภูมิอากาศ อากาศหนาวและช่วงฤดูหนาวมีช่วงกลางวันที่สั้นมาก บางวันก็มีช่วงที่มีแดดแค่สี่ชั่วโมง ก็ใช้เวลาปรับตัวหลังจากไปอยู่ประมาณ 2-3 เดือนก็จะเริ่มคุ้นเคยกับการใช้ชีวิตที่นั่น

ความภาคภูมิใจของอาจารย์ครับ

ข้อแรกก็คงไม่ต่างจากแพทย์ทั่วไป การเห็นคนไข้มีอาการที่ดีขึ้น โดยเฉพาะคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ผมก็มีความสุขและภาคภูมิใจ อย่างไรก็ตามงานปลูกถ่ายอวัยวะนั้นเป็นเหมือนกับศิลปะที่ต้องทำเป็นทีม ต้องร่วมมือกับคณาจารย์ทุกท่าน ศัลยแพทย์และพยาบาลหน่วยไต ที่ผ่านมามักเราทำงานแบบบูรณาการจนทำให้วิชรพยาบาลมีศักยภาพที่ดีในการปลูกถ่ายไต สามารถปลูกถ่ายไตได้จนถึงปัจจุบัน



ในส่วนความภาคภูมิใจในงานปลูกถ่ายอวัยวะทั้งของโรงพยาบาลและสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะก็คือการได้เป็นส่วนหนึ่งของทีมกรรมการบริหารและผู้ทรงคุณวุฒิในสถาบันต่าง ๆ ในการพัฒนาระบบปลูกถ่ายอวัยวะของประเทศไทย ทั้งการปรับปรุงวงเงินของยากดภูมิคุ้มกันและการรักษาภาวะแทรกซ้อน เสนอให้สามกองทุนทั้งข้าราชการ ประกันสังคม และ สปสช. ทำให้คนไทยสามารถเข้าถึงการปลูกถ่ายอวัยวะได้ รวมถึงการมีส่วนร่วมในการพัฒนาระบบต่าง ๆ เช่น การพัฒนาสร้างเครือข่ายผู้ประสานงาน แพทย์ พยาบาล และผู้เกี่ยวข้องทุกคน รวมถึงการส่งเสริมงานวิจัยใหม่ ๆ ที่เหมาะสมกับบริบทประเทศไทยเป็นการพัฒนาต่อเนื่องและยั่งยืน

การเปลี่ยนแปลงของอายุรศาสตร์โรคไตจากอดีตถึงปัจจุบัน

เยอะแยะมาก ความรู้ของอายุรศาสตร์โรคไตมีการพัฒนาไปมากมาย จากเดิมเป็นการศึกษาที่ตรงจากห้องปฏิบัติการพื้นฐานได้ เช่น ศึกษาพวกความผิดปกติของเกล็ดเลือดกับกรดเบส เป็นการเปลี่ยนแปลงในเชิงที่ลึกขึ้นทั้งในแง่ของ molecular biology, cellular regulation ก็มีความเชื่อมโยงในระดับ genetic การมี biomarker ต่าง ๆ การเปลี่ยนแปลงของการรักษาเป็น targeted therapy ที่ทำให้ได้การรักษาที่จำเพาะมากกว่าเดิมทำให้อายุรแพทย์โรคไตปัจจุบันต้องมีความรู้ด้าน immunology และ

molecular biology ที่มากขึ้น แล้วก็ปัจจุบัน IT มีการพัฒนาขึ้นไปมากทำให้การเข้าถึงข้อมูลต่าง ๆ เชิงทฤษฎีหรืองานวิจัยได้อย่างรวดเร็วแพทย์สมัยใหม่จะมีความรู้ในเชิงลึกที่มากขึ้นเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

อย่างไรก็ตามอยากให้สองสิ่งนี้เป็นสิ่งเสริมในการทำงานมากกว่า เพราะการรักษาคนไข้ก็ยังจำเป็นต้องอาศัยอาการทางคลินิก การซักประวัติและตรวจร่างกายก็ยังเป็นทักษะที่จำเป็นในการนำไปสู่การวินิจฉัยโรคและการรักษาที่ถูกต้อง ส่วนการค้นคว้าวิจัยเป็นส่วนเสริมที่ทำให้มีการเรียนรู้และทำให้การดูแลผู้ป่วยดียิ่งขึ้นครับ

หลักการของการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ดีในมุมมองของอาจารย์

ผมคิดว่าอายุรแพทย์โรคไตที่ดีควรจะมีการดูแลคนไข้แบบ holistic approach เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตแต่ละคนมีความแตกต่างกัน อายุรแพทย์โรคไตที่ดีจึงควรจะเข้าใจสภาพของตัวโรค นอกจากนี้การเป็นโรคไตบ่อยครั้งก็สร้างความทุกข์ให้กับผู้ป่วยและญาติ อายุรแพทย์โรคไตที่ดีควรจะรักษาผู้ป่วยเป็นองค์รวมทั้งร่างกาย จิตใจ จิตวิญญาณ และความรู้ทางการแพทย์สมัยใหม่เปลี่ยนแปลงไว้มาก อายุรแพทย์โรคไตที่ดีควรหมั่นหาความรู้ หลักฐานทางการแพทย์ใหม่ ๆ เข้าร่วมในการพิจารณาการรักษาของผู้ป่วย

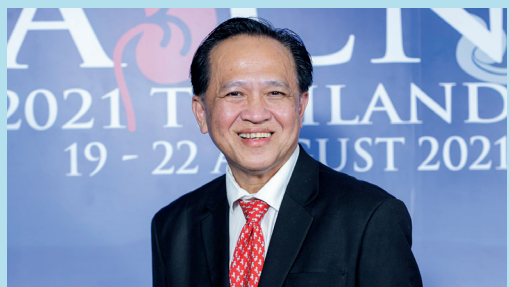


ข้อคิดเกี่ยวกับอายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่

นอกจากการมีองค์ความรู้ที่ดีในการรักษา อยากจะให้มีความเห็นอกเห็นใจคนไข้ มีความรับผิดชอบและหมั่นพัฒนาตนเอง อยากจะฝากเรื่องการสร้างทีมเวิร์คในการทำงานทั้งกับพยาบาล ห้องไตเทียม และ transplant coordinator เป็นต้น แพทย์ไม่สามารถทำทุกอย่างได้ด้วยตัวคนเดียว การมีสัมพันธ์ที่ดีกับผู้ร่วมงานระดับต่าง ๆ จะทำให้การดูแลผู้ป่วยของเราดีขึ้นและสามารถนำไปสู่การพัฒนาต่อยอดได้

ในส่วนการสร้างสัมพันธ์ภาพกับผู้ป่วยนั้นก็มีความสำคัญ ซึ่งสัมพันธ์ภาพที่ดีนี้จะช่วยปกป้อง เราได้จากการฟ้องร้องของคนไข้ที่มีมากขึ้นในปัจจุบัน สุดท้ายก็อยากจะฝากเรื่องของการใช้ชีวิตระหว่างชีวิตส่วนตัว ครอบครัว และการทำงาน การใช้ชีวิตที่มีความสมดุลกันจะทำให้เรามีความสุขและสนุกกับการทำงาน

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



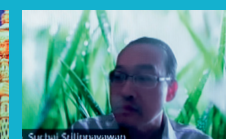
**'IMPROVING
KIDNEY HEALTH
FOR ALL'**



ภาพงานประชุม

Asian Pacific Congress of
Nephrology (APCN) 2021

วันที่ 19-22 สิงหาคม 2564



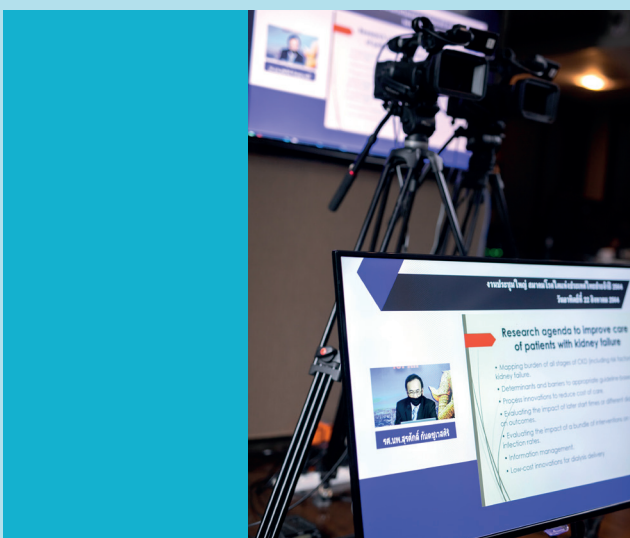
กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ภาพงานประชุมใหญ่

สมาคมโรคไตประจำปี 2564

ระหว่างวันที่ 19 - 22 สิงหาคม พ.ศ. 2564



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



พิธีวางพวงมาลาถวายราชสักการะพระราชาธิบดี
สมเด็จพระมหิตลาธิเบศร อดุลยเดชวิกรม พระบรมราชชนก
เนื่องใน “วันมหิดล” ประจำปี 2564



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 รูปภาพหรือตารางประกอบหากคัดลอกดัดแปลงของผู้อื่นมาต้องได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

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 และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้นิพนธ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่ท้ายชื่อของผู้ร่วมนิพนธ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้นิพนธ์หลัก
 - 2.3 ชื่อผู้นิพนธ์ ที่ต้องการสำเนาต้นฉบับ พร้อมที่อยู่ 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

19TH ASIAN PACIFIC CONGRESS OF NEPHROLOGY

APCN

2021 THAILAND

19 - 22 AUGUST 2021



MEET WORLD
RENOWNED SPEAKERS



REGISTRATION

OPEN - FEB 27, 2021
EARLY BIRD DEADLINE - JUL 31, 2021

ONLINE
CONFERENCE

'Improving Kidney Health for All'



PLENARY LECTURES

ORGANIZED BY



**'The Glomerulus:
The Sphere of Influence'**
Susan E Quaggin, USA

August 20, 2021
11:30 - 12.00 hr.



**'Challenges in reconstructing
functional kidneys from
stem cells for clinical use'**
Takashi Yokoo, Japan

August 21, 2021
11:30 - 12.00 hr.



**'Clinical Trials in Nephrology:
Challenges and Opportunities'**
Meg Jardine, Australia

August 22, 2021
09:30 - 10.00 hr.

SYMPOSIUM

Basic Science

- Kidney inflammation and its updated molecular mechanisms
- Metabolic alteration in CKD
- Novel diagnostics and therapeutic tools for CKD coming from bench
- Next-generation CKD drugs coming to bed side

AKI

- Acute kidney injury: Diagnostic and prognostic tools
- Acute kidney injury: Therapy and management
- Acute kidney replacement therapy in Asia Pacific regions

ESKD & dialysis

- New ideas in hemodialysis
- Current trends of peritoneal dialysis
- Approach of home renal replacement therapy for elderly in Asia - a debate
- Application of advanced technology to dialysis practice

Transplantation

- Donor Issue of Kidney Transplantation in Asia
- Transplant immunology and rejection
- Kidney Transplant Complications

Special symposium

- Covid-19 and the Kidneys
- The young, special and the beautiful

CKD

- Chronic kidney disease: Prevalence and Epidemiology
- Novel Mechanism of Kidney Fibrosis
- Diabetic Kidney Disease

Pediatric nephrology

- Nephrotic syndrome
- The Developmental Disorder of Urinary System

GN & intrinsic kidney diseases

- New insights into Glomerulopathy
- Secondary glomerulopathy
- KDIGO-APS N symposium
- Chronic tubulo-interstitial diseases

Intervention Nephrology

- Update in hemodialysis vascular access
- Role of Intervention Nephrologist in routine practice

APS N-ISN Symposium

- Novel Interventions and Treatment in CKD

Pre-Congress (August 19, 2021)

- Physician track: Chronic kidney disease: Recent advances in clinical and basic sciences
- Nurse track: Improving quality of care in dialysis patients

Download the program
with details here



INVITED SPEAKERS

Eun Hui Bae
Jonathan Barratt
Kai-Ming Chow
Agnes B Fogo
Wendy Garret
Duvuru Geetha
John Cijang He
Hiddo Lamber Heerspink
Michelle Hladunewich
Vivek Jha
Young Sun Kang
Talermsak Kanjanabuch
Yong-Soo Kim
Jay Koynier
Elena Levchenko
Masami Nangaku
Akira Nishiyama
Marlies Ostermann
Jihwan Park
Carol Pollock
Lionel Rostaing
Manisha Sahay
Nattachai Srisawat
Sydney Tang
Katherine Tuttle
Kriengsak Vareesangthip
Muh Geot Wong
Germaine Wong
Min-Ju Wu
Chih-Wei Yang
Li Yang
and Many More

Republic of Korea
UK
HK
USA
USA
USA
USA
USA
Netherlands
Canada
India
Republic of Korea
Thailand
Republic of Korea
USA
Belgium
Japan
Japan
UK
Republic of Korea
Australia
France
India
Thailand
Hong Kong
USA
Thailand
Australia
Australia
Taiwan
Taiwan
China

Platinum sponsor



Gold sponsor



Silver sponsor



WWW.APCN2021.COM

