

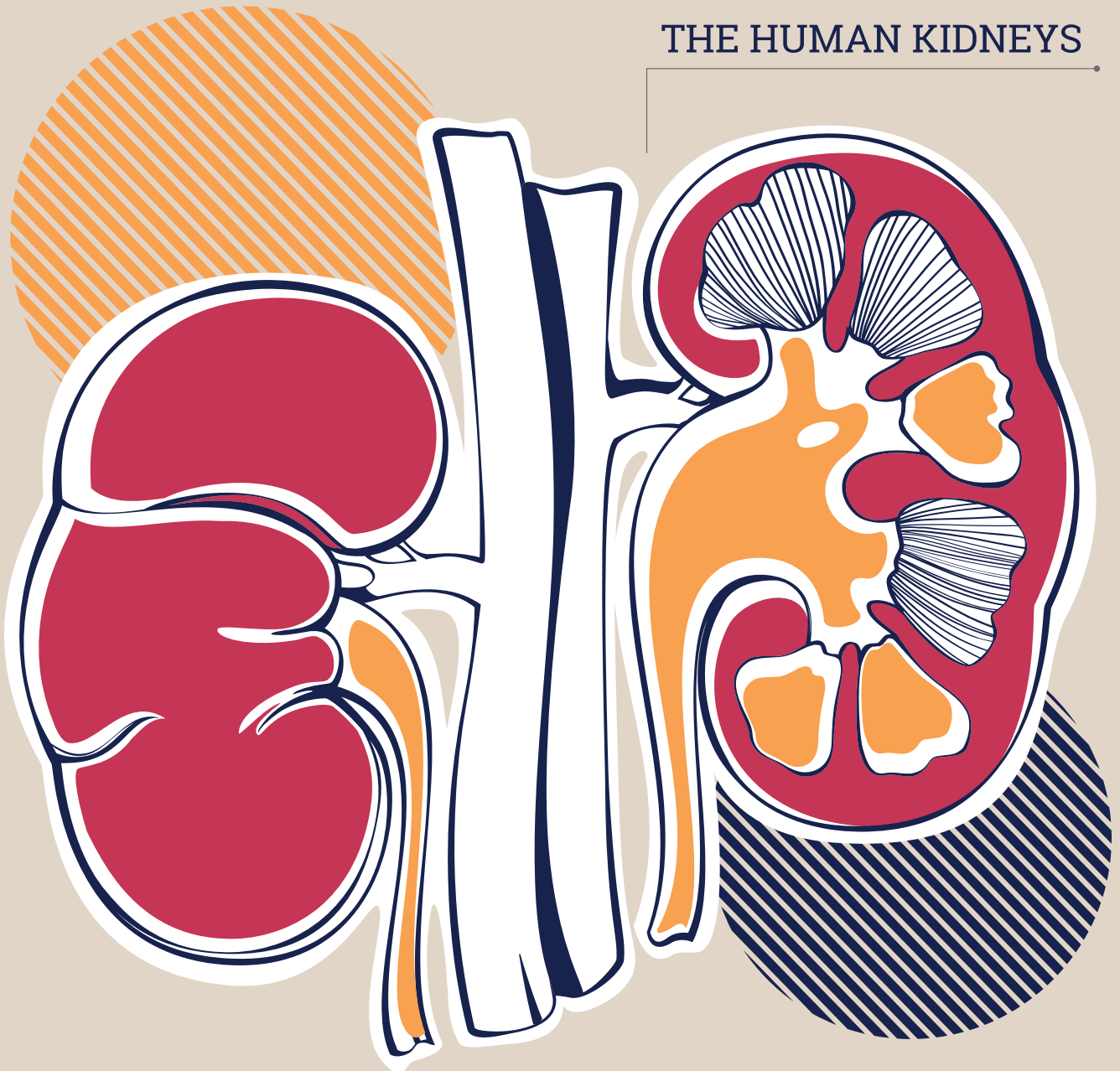


ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

THE HUMAN KIDNEYS



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 27 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2564

<https://www.nephrothai.org>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 27 ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม-ธันวาคม 2564



บรรณาธิการ

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

น.ท.หญิง พญ.นพนิต พัฒนชัยวิทย์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พญ.กรทิพย์ ผลโภาค

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เกรียงศักดิ์ กาญจนวนุชย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันททรัพย์ทักขกุล

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 อีร์คุปต์

พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันท์

ศ.นพ.วสันต์ สุเมธกุล

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวชศิริ

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

ศ.นพ.เกรียงศักดิ์ กาญจนวนุชย์

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 Kidney adverse events from tyrosine kinase inhibitors

Phoom Narongkiatikhun, Kajohnsak Noppakun

- 13 Thyroid hormone disorders and kidney disease

Nipon Nakornnoi, Sukit Raksasuk

- 21 Thiazide-induced hyponatremia

Wirayut Silakun, Laddaporn Wongluechai

- 31 Depression in chronic kidney disease

Fadhil A-hamad Saleh-arong, Banacha Satirapoj

- 41 Sarcopenic among patients with chronic kidney disease

Neti Sunsandee, Banacha Satirapoj, Ouppatham Supasyndh

52 Original Article

- 52 Prevalence and pathophysiology of hypokalemia among adult patients with dengue viral infection

Charoen Kaitwatcharachai, Pongpot Namasae

- 58 Outcomes of peritonitis among patients with peritoneal dialysis: a comparison between culture-positive and culture-negative peritonitis

Narongsak Watcharotone, Wasana Moungron, Thunyluck Luekhamhan, Rungrapa Banlusoos, Somsiri Pansaksiri

- 66 Associated factors to mortality and peritoneal dialysis related complications among continuous ambulatory peritoneal patients undergoing dialysis with hypokalemia

Laddaporn Wongluechai, Jirayupa Peawponson

75 Clinicopathological Conference

- 75 A 32-year-old man with hematuria and hemoptysis

ชัยชนา บุญญไกร, อาภากร ภัคกรธนธรณ์, กุลชน ลีละสิริ, ภาณุณี ถาวรังกูร

82 Interview

- 82 พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์ เลอสรณ์ สีสุนทรวิบูลย์

87 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 87 ภาพงานประชุมวิชาการ Intensive Nephrology Board Review 2021
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ชั้นปีที่ 1 และชั้นปีที่ 2

- 88 ภาพงานประชุมวิชาการ CKD Weekend

- 89 กิจกรรมอบรม “Step by Step of Clinical Research for Fellow in Nephrology”

- 90 ภาพงานประชุมวิชาการ Nephrology Review for Internists 2021

บรรณาธิการแถลง



วารสารฉบับที่ 4 ส่งท้ายปี พ.ศ. 2564 นี้ จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการวารสารฯ โดยมี น.ต.หญิง พญ.นพนิตย์ พัฒนชัยวิทย์ ผู้ช่วยบรรณาธิการช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความที่น่าสนใจประกอบด้วย review article จำนวน 5 เรื่อง original article จำนวน 3 เรื่อง รวมถึง clinicopathological conference รายงานผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ hematuria และ hemoptysis สำหรับบทสัมภาษณ์เรียบเรียงโดย พ.อ. ผศ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด ซึ่งได้รับเกียรติจาก พ.อ. (พิเศษ) นพ.เลอสรณ์ สือสุทธิวิบูลย์ อาจารย์อาวุโสที่ปรึกษาแผนกโรคไต อดีตหัวหน้าแผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ อดีตหัวหน้าศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ให้สัมภาษณ์อาจารย์มีความสนใจในด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ และเรื่อง electrolyte เป็นพิเศษ ปัจจุบันอาจารย์ยังทำงานกับสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ร่วมพัฒนาระบบ hemodialysis program เพราะต้องการเห็นผู้ป่วย chronic hemodialysis ได้รับการดูแลที่ดีและมีมาตรฐานยิ่งขึ้น นอกจากนี้ อาจารย์ยังได้เล่าถึงประสบการณ์การทำงาน รวมถึงให้ข้อคิดในการประกอบวิชาชีพแพทย์และการดำเนินชีวิต

วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยที่ผ่านมา แม้ประเทศจะเผชิญปัญหาการแพร่ระบาดของ COVID-19 แต่กิจกรรมต่าง ๆ ก็ยังสามารถดำเนินการได้ โดยมีการปรับรูปแบบให้เหมาะสมกับสถานการณ์ เช่น กิจกรรมอบรม Step by Step of Clinical Research for Fellow in Nephrology งานประชุมวิชาการ Intensive Nephrology Board Review, CKD Weekend, และงาน Nephrology Review for Internists ที่เพิ่งผ่านมา เป็นต้น

ในวาระดิถีขึ้นปีใหม่ 2565 ที่กำลังจะมาถึง ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขออวยพรให้ทุกท่านมีสุขภาพแข็งแรงและประสบความสำเร็จในทุก ๆ สิ่งที่ตั้งใจไว้

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Review Article

Kidney adverse events from tyrosine kinase inhibitors

Phoom Narongkiatikhun, Kajohnsak Noppakun

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

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are one of the oncologic molecular targeted therapies interfering with cellular signal transduction by inhibiting the phosphorylation of tyrosine residue within substrate protein, resulting in down regulating cell proliferation and cell differentiation processes. Currently, TKIs are widely used to treat various types of malignancy due to their benefit of delaying tumor progression and increasing patient's survival compared with conventional chemotherapies. Nonetheless, a large number of publications have reported kidney complications associated with these drugs including but not limited to acute kidney injury, acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome, and electrolyte imbalances. Hence, awareness of these complications and regular laboratory monitoring is crucial for early detection in these groups of vulnerable patients. This article aimed to review the current data of TKIs on kidney complications regarding pathophysiology, management, and monitoring strategies. Also, a case is presented of one patient with gastrointestinal stromal tumor (GIST) at the stomach received sunitinib and developed acute kidney injury and nephritonephrotic syndrome suspected from TKIs.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, kidney adverse event, sunitinib

Review Article

ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตจาก
ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส

ภูมิ ณรงค์เกียรติคุณ, ขจรศักดิ์ นพคุณ

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าระดับโมเลกุล (oncologic molecular targeted therapy) กลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors) เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับสารโปรตีนตั้งต้นภายในเซลล์ที่มีกรดอะมิโนไทโรซีนเป็นองค์ประกอบ ส่งผลให้ลดกระบวนการแบ่งตัวและพัฒนาการของเซลล์ ในปัจจุบันมีการนำยากลุ่มดังกล่าวมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลากหลายชนิด เนื่องจากสามารถชะลอการดำเนินโรค และเพิ่มอัตราการรอดของผู้ป่วยมะเร็งได้เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจากมีการใช้ยากลุ่มดังกล่าวมากขึ้น เริ่มมีรายงานถึงภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไต เช่น ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ภาวะไตอักเสบ และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ รวมถึงความผิดปกติของเกล็ดเลือดในเลือด ดังนั้นการตระหนักถึงภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ร่วมกับการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังจึงมีความสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ บทความนี้ได้เสนอการทบทวนความรู้เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitors ทั้งด้านพยาธิกำเนิด การรักษา และการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน พร้อมนำเสนอรายงานผู้ป่วยโรคเนื้องอกในระบบทางเดินอาหารที่กระเพาะอาหารที่เกิดภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตภายหลังได้รับยา sunitinib

คำสำคัญ: ยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส, ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไต, ยา sunitinib

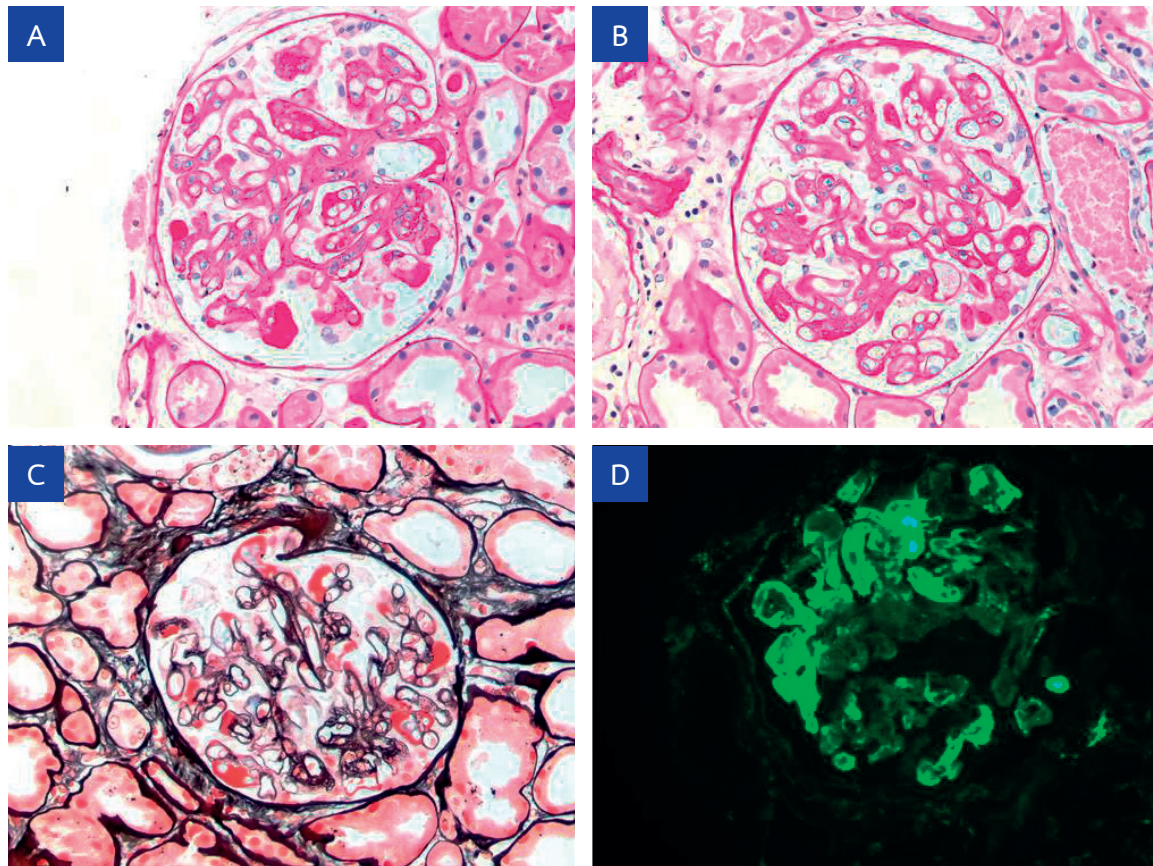
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ขจรศักดิ์ นพคุณ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่
Email: knoppaku@med.cmu.ac.th

รายงานผู้ป่วย

ชายไทย อายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคเนื้องอกในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal stromal tumor; GIST) ที่กระเพาะอาหาร ร่วมกับการแพร่กระจายไปที่ตับในปี พ.ศ. 2557 โดยช่วงแรกได้รับการรักษาด้วยยา imatinib ต่อมาพบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงได้เปลี่ยนการรักษาเป็นยา sunitinib เมื่อปี พ.ศ. 2559 ภายหลังได้รับยา sunitinib 2 ปี ผู้ป่วยมีอาการบวมทั่วตัว ร่วมกับปัสสาวะเป็นฟอง ตรวจพบความดันโลหิตสูง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นจาก 0.9 มก./ดล. เป็น 2.27 มก./ดล. ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง 10 เซลล์ต่อ HPF โดยเป็นเม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติ (dysmorphic red blood cell) ร้อยละ 80 พบโปรตีนในปัสสาวะโดยแผ่นทดสอบสำเร็จรูประดับ 3+ อัตราส่วนระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินินในปัสสาวะเท่ากับ 5.24 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน ระดับแอลบูมินในเลือดเท่ากับ 2.7 กรัม/ดล. และระดับคอเลสเตอรอลในเลือด

เท่ากับ 182 มก./ดล.

ผู้ป่วยถูกส่งตัวมาเพื่อปรึกษาอายุรแพทย์โรคไต เบื้องต้นสงสัยภาวะไตอักเสบจาก nephritonephrotic syndrome จึงได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อประเมินระดับความรุนแรง และหาสาเหตุทุติยภูมิ พบว่าระดับเกล็ดเลือดในเลือดปกติ ระดับฮีโมโกลบิน 11.3 กรัม/ดล. เม็ดเลือดขาวในเลือด 5,760 เซลล์/ลบ.มม. จำนวนเกร็ดเลือด 94,000 เซลล์/ลบ.มม. ผลตรวจไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบดี และเอชไอวี เป็นลบทั้งหมด ผลการตรวจทางซีโรโลยีอื่น ๆ เป็นผลลบทั้งหมด เนื่องจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่อธิบายภาวะไตอักเสบของผู้ป่วย แพทย์ผู้ทำการรักษาจึงได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติม พบลักษณะพยาธิวิทยาแบบ membranoproliferative glomerulonephritis ร่วมกับพบลิ้มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส (fibrin thrombi) และ subendothelial deposit ในตำแหน่งเดียวกับตรวจ IgM positive (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ลักษณะพยาธิสภาพชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยที่ได้รับยา sunitinib (A, B) แสดงลักษณะ membranoproliferative glomerulonephritis ที่พบผนังเมมเบรนของโกลเมอรูลัสมีการแบ่งชั้น (double contour appearance) เติ่น ร่วมกับพบลิ่มเลือด (fibrin thrombi) อุดตันภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส (H&E) (C) แสดงลักษณะ subendothelial deposit (D) แสดงการติดสีของ IgM ที่บริเวณ subendothelium

จากผลพยาธิวิทยาดังกล่าวทำให้สงสัยกลุ่มความผิดปกติของโปรตีนในเลือด (paraproteinemia) จึงได้ส่งตรวจระดับ IgM, light chain ในเลือด และ protein electrophoresis ของเลือด และปัสสาวะ ร่วมกับการเจาะตรวจไขกระดูก ซึ่งพบว่าผลปกติทั้งหมด ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัย membranoproliferative glomerulonephritis จากยา sunitinib เนื่องจากสถานะโรคระยะเริ่มของผู้ป่วยค่อนข้างคงที่ ผู้ป่วยและอายุรแพทย์โรคเมเร็งจึงตัดสินใจรับการรักษาด้วยยา sunitinib ต่อ และเฝ้าระวังการเสื่อมของไตเป็นระยะ ภายหลังจากการปรับยาลดความดันโลหิต กลุ่ม angiotensin receptor blockers ควบคู่กับการใช้ยาขับปัสสาวะ ผู้ป่วยไม่มีอาการบวม สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้อยู่ที่ 113/78 มม.ปรอท และระดับครีเอตินินในเลือดคงที่อยู่ที่ 5.4 มก./ดล.

บทนำ

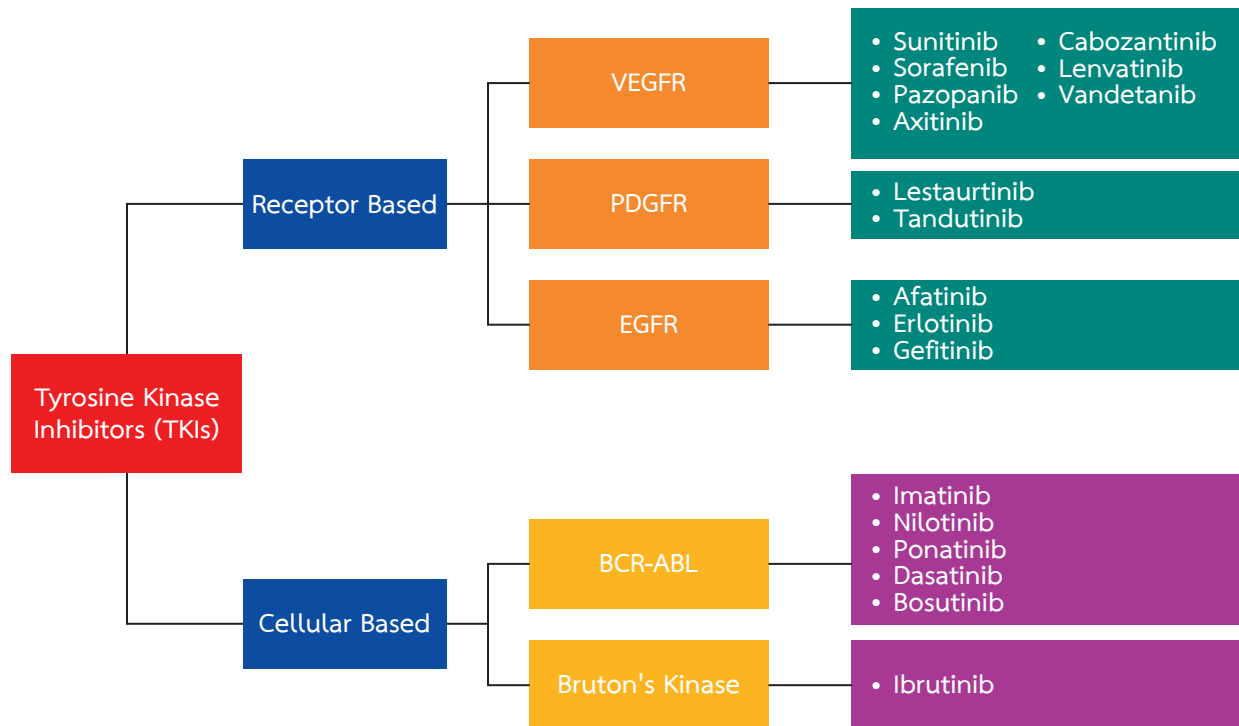
เอนไซม์ tyrosine kinase เป็นกลุ่มของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่

ในการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับสารโปรตีนตั้งต้นภายในเซลล์ที่มีกรดอะมิโนไทโรซีนเป็นองค์ประกอบ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญของการส่งสัญญาณภายในเซลล์มีส่วนเกี่ยวข้องในการควบคุมกระบวนการแบ่งตัวและพัฒนาการของเซลล์ในร่างกาย ปัจจุบันพบว่า เอนไซม์ tyrosine kinase ยังพบในเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิดนอกเหนือจากเซลล์ปกติ จึงได้มีการพัฒนากลุ่มยาเพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว หรือที่เรียกว่า “ยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าระดับโมเลกุลในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) จากการศึกษาทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลองพบว่า TKIs สามารถชะลอการดำเนินโรคและเพิ่มอัตราการรอดของผู้ป่วยมะเร็งได้เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน โดยทั่วไปสามารถแบ่งกลุ่มของ TKIs ได้เป็น 2 กลุ่มตามตำแหน่งการออกฤทธิ์ (รูปที่ 2)¹ คือ 1) กลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบเอนไซม์ภายในเซลล์ (cellular tyrosine kinases) ที่มุ่งเน้นออกฤทธิ์ต่อกลุ่มโปรตีนลูกผสมบีซีอาร์เอบีแอล (BCR-ABL) และเอนไซม์ Bruton’s

kinase) และ 2) กลุ่มออกฤทธิ์ต่อระบบเอนไซม์บริเวณผิวเซลล์ (receptor tyrosine kinases) ที่มุ่งเน้นออกฤทธิ์ต่อ vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet derived growth factor receptor (PDGFR) และ epidermal growth factor receptor (EGFR)² ซึ่งยาในกลุ่ม TKIs มีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อกลไกใดกลไกหนึ่ง เช่น ยา gefitinib ที่มี

ความจำเพาะต่อ EGFR และชนิดออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก เช่น ยา sunitinib ที่ออกฤทธิ์ผ่าน VEGFR^{3,4} และ PDGFR⁵ เป็นต้น

อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจากมีการใช้ยากลุ่มดังกล่าวมากขึ้น เริ่มมีการรายงานถึงภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไต ได้แก่ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ภาวะไตอักเสบ และโปรตีนรั่วในปัสสาวะ รวมถึงความผิดปกติของเกล็ดเลือดในเลือด (ตารางที่ 1)¹



รูปที่ 2 การจำแนกยารักษาเมะเร็งแบบมุ่งเป้าระดับโมเลกุลกลุ่ม TKIs¹

BCR-ABL, breakpoint cluster region-abelson; EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor

อุบัติการณ์

จากการรวบรวมรายงานอุบัติการณ์ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจาก TKIs ช่วงปีพ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2558 มีการรายงานอุบัติการณ์ทั้งสิ้น 1,245 ครั้ง แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มภาวะเกล็ดเลือดผิดปกติ (ร้อยละ 51) กลุ่มภาวะไตเสื่อมที่รวมความผิดปกติของการตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ภาวะไตอักเสบ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินิน (ร้อยละ 36) และกลุ่มความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 13)⁴ พบว่าภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจาก TKIs ส่วนใหญ่

สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ และแตกต่างกันตามกลไกการออกฤทธิ์ของ TKI แต่ละชนิด⁶

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ทางไตจากกลุ่มยา TKIs

จำแนกการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ทางไตออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. ภาวะความดันโลหิตสูง
2. ภาวะไตเสื่อม
3. ภาวะเกล็ดเลือดผิดปกติ

ตารางที่ 1 ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจาก TKIs¹

ชนิดยา	รายงานความเป็นพิษต่อไต
Receptor TKIs, VEGF family	
Sunitinib	ความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ MCD/FSGS, acute interstitial nephritis, chronic interstitial nephritis
Pazopanib	ความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ
Axitinib	ความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ
Sorafenib	ความดันโลหิตสูง โปรตีนรั่วในปัสสาวะ MCD/FSGS, acute interstitial nephritis, chronic interstitial nephritis ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ
Regorafenib	ความดันโลหิตสูง ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ แคลเซียมในเลือดต่ำ โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ไตบาดเจ็บเฉียบพลัน
Vandetanib	ความดันโลหิตสูง โพแทสเซียมในเลือดต่ำ แคลเซียมในเลือดต่ำ
Cellular TKIs, BCR-ABL	
Imatinib	Acute tubular necrosis การสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ
Nilotinib	ความดันโลหิตสูง
Ponatinib	ความดันโลหิตสูง
Dasatinib	การสลายตัวของกล้ามเนื้อ acute tubular necrosis โปรตีนรั่วในปัสสาวะ thrombotic microangiopathy
Bosutinib	ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ

FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor

ภาวะความดันโลหิตสูง

ส่วนใหญ่เกิดกับ TKIs ที่มีผลต่อต้าน VEGF และ VEGFR เช่น ยา sunitinib และยา sorafenib ผ่านกลไกต่าง ๆ ตามหน้าที่ของ VEGF และ VEGFR ประกอบด้วย

1. การลดลงของปริมาณไนตริกออกไซด์ (nitric oxide)

ในภาวะปกติ VEGF ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการสร้าง nitric oxide จากเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ผ่านการกระตุ้น nitric oxide synthase ซึ่ง nitric oxide เป็นสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในร่างกาย รวมถึงยังมีหน้าที่โดยตรงต่อการควบคุมความตึงของหลอดเลือดที่ไต pressure natriuresis และ tubuloglomerular feedback⁷ ดังนั้นเมื่อมีการต่อต้านการออกฤทธิ์ของ VEGF ทำให้ปริมาณ nitric oxide ลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะโซเดียมคั่งในร่างกาย เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและนำไปสู่ภาวะความดันโลหิตสูง

2. การลดความหนาแน่นของหลอดเลือดขนาดเล็ก (micro-vascular bed)

หรือที่เรียกว่าปรากฏการณ์ rarefaction เกิดจากการที่ VEGF

ไม่สามารถกระตุ้นและคงสภาพการสร้างหลอดเลือดได้ตามปกติ ส่งผลให้ความหนาแน่นของหลอดเลือดลดลง มีการเพิ่มขึ้นของความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และเกิดภาวะความดันโลหิตสูง⁸

3. การเสียคุณสมบัติ anti-oxidative stress

การเพิ่มขึ้นของ oxidative stress มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดภาวะความดันโลหิตสูงผ่านการทำลายเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ในภาวะที่มี oxidative stress เพิ่มขึ้น ร่างกายจะตอบสนองโดยการเพิ่มการผลิต VEGF ที่มีคุณสมบัติต่อต้าน oxidative stress มาเพื่อปกป้องเยื่อบุผนังหลอดเลือด⁹ การได้รับยาต้านการออกฤทธิ์ VEGF ทำให้เสียคุณสมบัติดังกล่าวไป ส่งผลให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง

ภาวะไตเสื่อม

ยาในกลุ่ม TKIs สามารถทำให้เกิดภาวะไตเสื่อมได้ ผ่านทางพยาธิสภาพที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของโครงสร้างภายในไต ทั้งที่บริเวณหลอดเลือดโกลเมอรูลัส หลอดฝอยไต และ interstitium โดย

ความรุนแรงและลักษณะของภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไต มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มของ TKIs ตามตำแหน่งเป้าหมายของการออกฤทธิ์

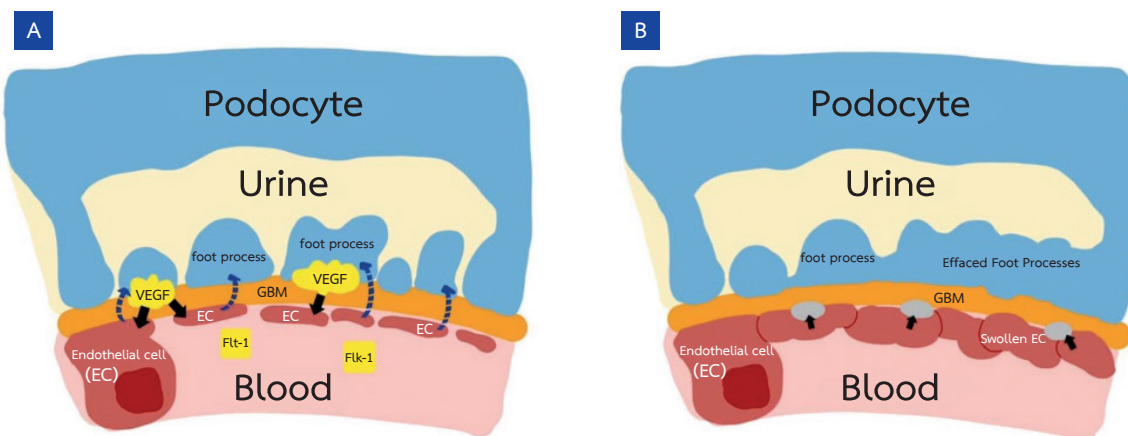
1. ความผิดปกติของหลอดเลือด

พยาธิสรีรวิทยาหลักเกิดผ่านกลไกต่อต้านการออกฤทธิ์ของ VEGF ที่ถูกสร้างขึ้นจาก podocyte ทำให้ผนังหลอดเลือดไม่สามารถคงสภาพความเป็นรูพรุนของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial fenestration) ได้ เมื่อเกิดความไม่เสถียรของโครงสร้าง เซลล์บุผนังหลอดเลือดจึงเกิดความเสียหายเรื้อรังนำไปสู่ภาวะ thrombotic microangiopathy (TMA) และภาวะไตเสื่อม¹⁰ จากข้อมูลการรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะไตยืนยันการวินิจฉัยภาวะ TMA พบว่ามักจะเกิดขึ้นในระยะเวลา 5 ถึง 10 เดือน หลังจากได้รับยาในกลุ่ม TKIs ที่มีผลต่อต้าน VEGF และ VEGFR^{11,12}

2. ความผิดปกติของโกลเมอรูลัส

จากผลการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม TKIs และ

มีภาวะไตเสื่อม พบว่าโกลเมอรูลัสมีพยาธิสภาพที่หลากหลาย เช่น TMA, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), cryoglobulinemic glomerulonephritis และ immune complex glomerulonephritis⁶ โดยพยาธิสภาพที่พบบ่อย คือ TMA และ FSGS collapsing variants^{5,13} จากข้อมูลในปัจจุบันเชื่อว่ากลไกหลักเกิดจากผลของ TKIs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ VEGF ทำให้เกิดความเสียหายเรื้อรังของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดมาที่บริเวณโกลเมอรูลัสลดลง จนเกิดพยาธิสภาพเป็น TMA และ FSGS collapsing variants ตามลำดับ นอกจากนี้ ความผิดปกติของเซลล์บุผนังหลอดเลือดยังส่งผลต่อการทำงานของ podocyte และโครงสร้างโปรตีนยึดเกาะ เช่น nephrin ทำให้องค์ประกอบดังกล่าวมีความเสียหาย ผู้ป่วยจึงตรวจพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะ⁶ (รูปที่ 3) แสดงกลไกการเกิดความผิดปกติบริเวณโกลเมอรูลัสที่เกิดจากการได้รับยา TKIs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ VEGF



รูปที่ 3 กลไกการเกิดความผิดปกติบริเวณโกลเมอรูลัสที่เกิดจากการได้รับยาในกลุ่ม TKIs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ VEGF^{14,15} (A) แสดงองค์ประกอบของชั้นกรองในโกลเมอรูลัส (B) แสดงความผิดปกติขององค์ประกอบชั้นกรองในโกลเมอรูลัส เมื่อได้รับยาที่มีผลต่อต้านการออกฤทธิ์ VEGF โดยพบเซลล์บุผนังหลอดเลือดบวม และหลุดตัวออกจากผนังเมมเบรนของโกลเมอรูลัส ร่วมกับ foot process effacement

3. ความผิดปกติของหลอดเลือดฝอยไต

ผลของยาในกลุ่ม TKIs ต่อหลอดเลือดฝอยไตโดยตรง (tubular nephrotoxicity) พบได้ค่อนข้างน้อย จากการศึกษาพบว่าสาเหตุของความผิดปกติที่หลอดเลือดฝอยไตที่เป็นสาเหตุของภาวะไตเสื่อมส่วนใหญ่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนภายหลังจากการได้รับยาในกลุ่ม cellular TKIs เช่น ภาวะ tumor lysis syndrome และการสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) จากยา imatinib^{16,17} และพบว่าโอกาสการเกิดภาวะไตเสื่อมเพิ่มมากขึ้นตามปริมาณยาที่ได้รับ¹⁸ นอกจากนี้ยาในกลุ่ม TKIs ที่ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ VEGFR เช่น vandetanib สามารถทำให้เกิดภาวะไตเสื่อมผ่านกลไกการยับยั้งการทำงานของ multidrug and toxin extrusion

protein 1 (MATE-1) และ MATE-2 ซึ่งเป็นโปรตีนกลุ่มหนึ่งที่ใช้ในการขับยาออกจากร่างกายทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเสื่อมจากยาในกลุ่มอื่นที่ใช้ในการรักษามะเร็งอีกด้วย¹⁹

4. ความผิดปกติของ interstitium

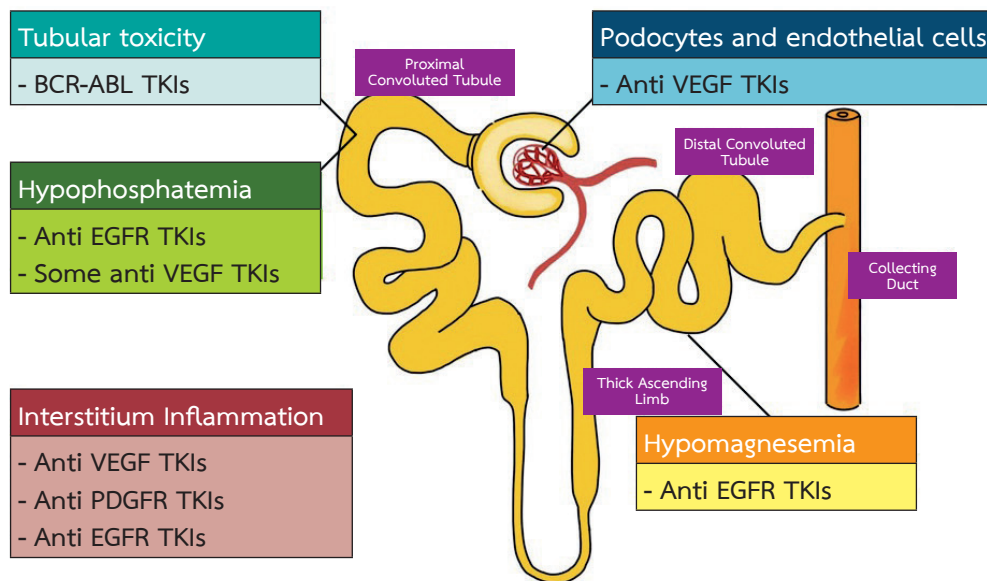
ภาวะไตเสื่อมจากความผิดปกติบริเวณ interstitium จากยาในกลุ่ม TKIs พบได้ไม่บ่อยโดยมีรายงานภาวะ acute และ chronic interstitial nephritis จากยา sunitinib และยา sorafenib บ้าง^{5,6}

ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ

มีรายงานการเกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำจากยา imatinib²⁰ และยา bosutinib²¹ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม cellular tyrosine

kinases ที่ออกฤทธิ์ต่อกลุ่มโปรตีน BCR-ABL แต่ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน สำหรับยาในกลุ่ม receptor tyrosine kinases พบว่ามีรายงานการเกิดภาวะฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดต่ำจากยาที่ออกฤทธิ์ต่อ VEGFR เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกที่ยาทำให้การทำงานของตัวอ่อนผิดปกติส่งผลให้การดูดซึมวิตามินดีลดลง พร้อมกับการกระตุ้นฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากระดับแคลเซียมในเลือดที่ต่ำ (secondary hyperparathyroidism)²² สำหรับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ EGFR พบว่าในภาวะปกติ epidermal growth factor (EGF) เป็น autocrine และ paracrine ที่ทำหน้าที่ควบคุม

การดูดซึมแมกนีเซียมกลับทางไต ผ่านการเพิ่มปริมาณและความสามารถในการทำงานของโปรตีนขนส่ง transient receptor potential melastatin type 6 (TRPM6) และ TRPM7 ที่บริเวณหลอดฝอยไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ดังนั้นการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ EGF ส่งผลให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ร่วมกับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำตามมาได้^{23,24} โดยสรุปภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตจากยาในกลุ่ม TKIs ใน รูปที่ 4



รูปที่ 4 ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจากยาในกลุ่ม TKIs ตามตำแหน่งพยาธิสภาพ¹

BCR-ABL, breakpoint cluster region-abelson; EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; TKIs, tyrosine kinase inhibitors; VEGF, vascular endothelial growth factor

การรักษาภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจากยาในกลุ่ม TKIs

ภาวะความดันโลหิตสูง

ภาวะความดันโลหิตสูงที่เกิดจากยาในกลุ่ม TKIs ส่วนใหญ่เกิดช่วงที่ได้รับยา และสามารถกลับสู่ปกติได้เมื่อหยุดยา โดยระดับความดันโลหิตที่สูงสามารถควบคุมได้ง่ายด้วยการใช้ยาลดความดันโลหิตตามคำแนะนำทางเวชปฏิบัติ ซึ่งไม่ได้มีคำแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับกลุ่มยาที่ใช้ควบคุมความดันโลหิตจากยาในกลุ่ม TKIs แต่จากรายงานพบว่า แพทย์ส่วนใหญ่นิยมใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin-receptor blockers (ARBs) เนื่องจากต้องการลดระดับความดันโลหิต ร่วมกับลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ²⁵ ยาในกลุ่มนี้เชื่อกันว่าช่วยเพิ่มการสร้าง nitric oxide ทำให้หลอดเลือดขยายตัว จึงอาจนำมาใช้ควบคู่กับยาอื่นในการลด

ความดันโลหิตได้ สำหรับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่น เช่น beta-blockers, calcium-channel blockers และยาขับปัสสาวะส่วนใหญ่ใช้ในกรณีที่มีข้อห้ามในกลุ่มยา ACEIs หรือ ARBs และผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้⁶

ภาวะไตเสื่อม

เนื่องจากการทำงานที่ลดลงของไตเป็นผลจากยาในกลุ่ม TKIs โดยตรงผ่านกลไกดังที่แสดงข้างต้น การรักษาจึงเน้นการรักษาประคับประคอง และควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้ไตเสื่อมมากขึ้น เช่น หลีกเลี่ยงยาที่เป็นพิษต่อไต การควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และการลดระดับโปรตีนที่รั่วมาในปัสสาวะด้วยการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1.6 ถึง 4.3 มก./ดล. โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดยาในกลุ่ม TKIs พบว่าส่วนใหญ่ระดับครีเอตินินในเลือดและระดับโปรตีนในปัสสาวะ

มักลดลงและกลับมาสู่ค่าตั้งต้นเดิมของผู้ป่วย มีผู้ป่วยบางส่วนเท่านั้นที่มีระดับครีเอตินินในเลือดไม่ลดลง¹⁰

ภาวะเกล็ดเลือดผิดปกติ

ภาวะเกล็ดเลือดผิดปกติที่เกิดขึ้นจากยาในกลุ่ม TKIs มักไม่รุนแรง ส่วนใหญ่สามารถแก้ไขได้โดยการให้เกล็ดเลือดทดแทน

การเฝ้าระวังภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจาก TKIs

การตรวจหากล้ามเนื้อและเฝ้าระวังภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจาก TKIs ถือเป็นหัวใจสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากปัจจัยของตัวผู้ป่วยเองและจากตัวโรค การตรวจพบภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตอย่างรวดเร็ว และได้รับการแก้ไขอย่างถูกวิธี จะสามารถลดระดับความรุนแรงของภาวะอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้ ซึ่งแนวทางการประเมินผู้ป่วยระหว่างการได้รับยาในกลุ่ม TKIs แสดงไว้ใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แนวทางการประเมินผู้ป่วยระหว่างการได้รับยา TKI¹

วัดระดับความดันโลหิต
ตรวจร่างกาย เน้นเฝ้าระวังภาวะบวม
ตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือด
ตรวจวัดระดับเกล็ดเลือดในเลือด ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียม แมกนีเซียม และฟอสฟอรัส
ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count)
ตรวจปัสสาวะ (urinary analysis)
ตรวจวัดอัตราส่วนระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein-to-creatinine ratio)
ตรวจวัดระดับ lactate dehydrogenase และ haptoglobin
ตรวจวัดระดับ creatinine kinase

การอภิปรายผู้ป่วย

ชายไทย อายุ 55 ปี มีโรคประจำตัวเป็น GIST ที่กระเพาะอาหารระยะแพร่กระจาย ได้รับการรักษาด้วยยา imatinib และปรับเป็นยา sunitinib หลังจากปรับเปลี่ยนยา 2 ปี มีปัญหา nephritonephrotic syndrome ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุทุติยภูมิให้ผลลบ ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบลักษณะ membranoproliferative glomerulonephritis ที่มีลักษณะของ double contour appearance เด่น ร่วมกับพบลิ่มเลือดอุดตันภายในหลอดเลือดกลomerulus (fibrin thrombi) และลักษณะ subendothelial deposit ตำแหน่งเดียวกับที่ตรวจ

พบ IgM ซึ่งเข้าได้กับลักษณะของ thrombotic microangiopathy (TMA) ซึ่งสามารถอธิบายภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะซีดร่วมกับปริมาณเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วยรายนี้ได้ และจากผลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตสามารถอธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์ของยา sunitinib ที่เป็นยาในกลุ่ม TKIs มีออกฤทธิ์ผ่านการต้านการทำงานของ VEGF และ PDGFR ส่งผลให้เกิดความเสียหายเรื้อรังต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือด (chronic endothelial injury) ตามที่ได้มีรายงานไว้ แต่พบว่าระยะเวลาในการเกิดภาวะผิดปกติของglomerulusหลังจากเริ่มยา sunitinib ในผู้ป่วยรายนี้เกิดช้ากว่าที่มีการรายงานไว้ที่ช่วงเวลา 5-10 เดือนหลังจากได้รับยา อย่างไรก็ตามจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการข้างต้น ไม่พบสาเหตุที่อธิบายการเกิด TMA ได้ จึงสรุปว่าภาวะผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยรายนี้เกิดจากภาวะอันไม่พึงประสงค์จากยา sunitinib

สรุป

ภาวะอันไม่พึงประสงค์ทางไตที่เกิดจากยาในกลุ่ม TKIs เป็นภาวะที่พบได้มากขึ้น เนื่องจากมีการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างแพร่หลาย การตระหนักถึงภาวะอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ร่วมกับการเฝ้าระวัง และให้การรักษาที่เหมาะสมในขณะที่ตรวจพบตั้งแต่ช่วงแรกที่เกิดปัญหาถือเป็นหลักสำคัญหนึ่งในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep.* 2017;2(1):108-23.
2. Broekman F, Giovannetti E, Peters GJ. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol.* 2011;2(2):80-93.
3. Folkman J. Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182-6.
4. Jhaveri KD, Sakhiya V, Wanchoo R, Ross D, Fishbane S. Renal effects of novel anticancer targeted therapies: a review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Kidney Int.* 2016;90(3):706-7.
5. Jhaveri KD, Flombaum CD, Kroog G, Glezerman IG. Nephrotoxicities associated with the use of tyrosine kinase inhibitors: a single-center experience and review of the literature. *Nephron Clin Pract.* 2011; 117(4):c312-9.

6. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med.* 2009;122(4):322-8.
7. Marcolino MS, Boersma E, Clementino NC, Macedo AV, Marx-Neto AD, Silva MH, et al. Imatinib treatment duration is related to decreased estimated glomerular filtration rate in chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2073-9.
8. Zou AP, Cowley AW, Jr. Role of nitric oxide in the control of renal function and salt sensitivity. *Curr Hypertens Rep.* 1999;1(2):178-86.
9. Castilla MA, Caramelo C, Gazapo RM, Martin O, Gonzalez-Pacheco FR, Tejedor A, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in endothelial cell protection against cytotoxic agents. *Life Sci.* 2000;67(9):1003-13.
10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
11. Bollee G, Patey N, Cazajous G, Robert C, Goujon JM, Fakhouri F, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):682-5.
12. Costero O, Picazo ML, Zamora P, Romero S, Martinez-Ara J, Selgas R. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3):1001-3.
13. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(24):333-9.
14. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788-95.
15. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem.* 2003;278(15):12605-8.
16. Gafter-Gvili A, Ram R, Gafter U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors--case report and review of the literature. *Leuk Res.* 2010;34(1):123-7.
17. Penel N, Blay JY, Adenis A. Imatinib as a possible cause of severe rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2746-7.
18. Vuky J, Isacson C, Fotoohi M, dela Cruz J, Otero H, Picozzi V, et al. Phase II trial of imatinib (Gleevec) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs.* 2006;24(1):85-8.
19. Morrissey KM, Stocker SL, Wittwer MB, Xu L, Giacomini KM. Renal transporters in drug development. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:503-29.
20. O'Sullivan S, Horne A, Wattie D, Porteous F, Callon K, Gamble G, et al. Decreased bone turnover despite persistent secondary hyperparathyroidism during prolonged treatment with imatinib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1131-6.
21. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, Deininger MW, Kota VK, Rousselot P, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):143-.
22. Bellini E, Pia A, Brizzi MP, Tampellini M, Torta M, Terzolo M, et al. Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 (FGF23)-independent mechanism. *Ann Oncol.* 2011;22(4):988-90.
23. Izzedine H, Bahleda R, Khayat D, Massard C, Magne N, Spano JP, et al. Electrolyte disorders related to EGFR-targeting drugs. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(3):213-9.
24. Voets T, Nilius B, Hoefs S, van der Kemp AW, Droogmans G, Bindels RJ, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem.* 2004;279(1):19-25.
25. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res.* 2007;27(5b):3465-70.

Thyroid hormone disorders and kidney disease

Nipon Nakornnoi, Sukit Raksasuk

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

Abstract

Many interactions between the thyroid and kidneys occur in each organ's disease states. The thyroid hormone affects kidney growth development and physiology, particularly the renin angiotensin aldosterone system (RAAS), cardiovascular system, and renal blood flow. Moreover, the thyroid hormone produces an intrinsic renal effect by which it increases renal blood flow and glomerular filtration rate associated with increased size of renal tubules and the glomerulus. It also affects the function membrane transporters. Therefore, thyroid disorders lead to abnormal kidney functions in aspects of abnormal glomerular filtration rate, electrolyte imbalances, and glomerular diseases. In contrast, chronic kidney diseases affect thyroid functions, for instance, reduced T3 levels (low T3 syndrome). In addition, the incidence of hypothyroidism is increased among patients with chronic kidney disease. Related studies have demonstrated an association between low T3 levels and overall mortality, but lack data supporting that thyroid hormone replacement therapy has benefit.

Keywords: chronic kidney disease, thyroid disorder, hypothyroidism, hyperthyroidism

Review Article

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์และโรคไต

นิพนธ์ นครน้อย, สุกิจ รักษาสุข

สาขาวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การทำงานของต่อมไทรอยด์และการทำงานของไตมีความสัมพันธ์ต่อกันในหลายด้าน กล่าวคือฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อการเจริญและพัฒนาร่างกายของไต ตลอดจนการทำงานของไตทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบ renin angiotensin aldosterone (RAAS) และการไหลเวียนของเลือดในไต นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับขนาดของไต หลอดไตฝอย และโกลเมอรูลัส รวมถึงผลต่อการทำงานของโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งสารระหว่างเซลล์ที่บริเวณหลอดไตฝอย ดังนั้นความผิดปกติและพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจากต่อมไทรอยด์จึงนำไปสู่การทำงานของไตที่ผิดปกติได้ เช่น อัตราการกรองของไตที่ผิดปกติ เกิดในรูปร่างกายผิดปกติ และมีความสัมพันธ์กับโรคโกลเมอรูลัสในไตอีกด้วย ในขณะที่โรคไตเรื้อรังส่งผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ และฮอร์โมนไทรอยด์ได้หลายรูปแบบ โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มอาการลดลงของระดับฮอร์โมน triiodothyronine (low T3 syndrome) นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต่ำลงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการรักษาทดแทนด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่าต่อมไทรอยด์และไตมีความสัมพันธ์กัน ดังนั้นการรักษานี้จึงจำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยทั้งสองด้านเพื่อผลการรักษาที่ดีที่สุด

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, โรคของต่อมไทรอยด์, ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์, ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สุกิจ รักษาสุข สาขาวัชกะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กทม. Email: kobsukit@gmail.com

บทนำ

ต่อมไทรอยด์ทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพื่อควบคุมเมแทบอลิซึมก่อให้เกิดพลังงานแก่ร่างกาย ส่งผลต่ออวัยวะทุกส่วนในร่างกายรวมถึงระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบประสาท ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ ตลอดจนระบบทางเดินอาหาร โดยอยู่ภายใต้การควบคุมและทำงานร่วมกันของสมองส่วนไฮโปธาลามัสและต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งไฮโปธาลามัสจะสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทโรโทรปินรีลีสซิง (thyrotropin releasing hormone; TRH) กระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้าให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนกระตุ้นต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone; TSH) ซึ่ง TSH จะกระตุ้นต่อมไทรอยด์ให้สร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ออกสู่กระแสเลือด โดยต่อมไทรอยด์จะสร้างฮอร์โมนสองชนิด ได้แก่ triiodothyronine (T3) และ thyroxine (T4) สู่กระแสเลือด การทำงานของฮอร์โมนไทรอยด์ที่อยู่ในกระแสเลือดจะออกฤทธิ์ต่ออวัยวะเป้าหมายได้โดยฮอร์โมนไทรอยด์จับกับโปรตีน ได้แก่ thyroxine binding globulin (TBG),

transferrin และ albumin ซึ่งมีเพียงส่วนน้อยที่อยู่ในรูปฮอร์โมนไทรอยด์อิสระ

ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อไต โดยผลโดยตรงต่อไต ได้แก่ ผลต่อการเจริญและพัฒนาร่างกายต่อโครงสร้างของไต จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism) สัมพันธ์กับขนาดของไต ขนาดของหลอดไตฝอย และขนาดของโกลเมอรูลัสที่ลดลง¹ นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการทำงานของโปรตีนที่ใช้ในการขนส่งผ่านเซลล์ (membrane transporter) ที่บริเวณหลอดไตฝอย เช่น Na^+/K^+ ATPase, Na^+/Pi co-transporter (NaPi), Na^+/H^+ exchanger (NHE), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, Cl^- channel²⁻⁵ สำหรับผลทางอ้อมนั้น ฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) และการไหลเวียนเลือดของไต ดังนั้นภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ที่ผิดปกติจะนำไปสู่การทำงานของไตที่ผิดปกติ

ผลของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ต่อหน้าที่และการทำงานของไต

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าสัมพันธ์กับการลดลงของ cardiac output ซึ่งเกิดจากการลดลงของแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (negative inotropic effect) และการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ (negative chronotropic effect) นอกจากนี้ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังมีผลทำให้ระบบ RAAS ทำงานลดลง โดยเป็นผลจากการลดลงของการตอบสนองของ renal cortex ต่อระบบประสาทอัตโนมัติชนิดเบต้า (beta-adrenergic stimulus) นำไปสู่การลดลงของการสร้าง renin ส่งผลให้มีการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์ลดลงที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดการลดปริมาณของช่องคลอไรด์ (chloride channel) ทำให้ปริมาณคลอไรด์ที่ไปสู่ distal tubule เพิ่มขึ้นส่งผลกระตุ้น macula densa เกิดการกระตุ้นย้อนกลับของท่อไตต่อโกลเมอรูลัส (tubuloglomerular feedback) ทำให้ RAAS ทำงานลดลง ส่งผลถึงการตอบสนองต่อสารขยายตัวของหลอดเลือดในไต (vasodilator) ลดลงด้วย จากภาวะดังกล่าวส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) ลดลงและทำให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลง⁶

จากการศึกษาของ Asvold และคณะ⁷ พบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับ GFR ที่ลดลง ซึ่งมีหลายการศึกษาที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบวาระดับของ TSH ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังที่เพิ่มขึ้น โดยจากการศึกษารูปแบบตัดขวาง⁸ พบวาระดับ TSH ที่สูงขึ้นมีความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น 1.28 เท่า ในการคำนวณค่า GFR สามารถใช้ค่าครีเอตินิน และ inulin ได้ แต่สำหรับ cystatin C พบว่าในผู้ป่วยพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีระดับ cystatin C ที่ต่ำลงซึ่งไม่สัมพันธ์กับค่า GFR ที่สูงขึ้น ทำให้ค่า cystatin C อาจไม่เหมาะสมในการใช้ในการคำนวณค่า GFR ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์⁹ ข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาถึงความสัมพันธ์ของฮอร์โมนไทรอยด์และดุลเกลือแร่ยังไม่สามารถอธิบายพยาธิกำเนิดที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกายได้ทั้งหมด โดยพบว่าฮอร์โมนไทรอยด์ทำหน้าที่ควบคุมดุลเกลือแร่ผ่านทาง $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมการเคลื่อนที่ของโซเดียมและโพแทสเซียมผ่านเข้าออกเซลล์ จากการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์จะทำให้การดูดกลับของโซเดียมที่หลอดไตฝอยลดลง จากการที่ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger (NHE) และ $\text{Na}^+ - \text{Pi}$ cotransporter (NaPi) ทำงานลดลง¹⁰ อีกทั้งภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ยังทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic hormone peptide (ADH) จากต่อมใต้สมองเพิ่มขึ้นและท่อรวมของหน่วยไต (collecting duct) ตอบสนองต่อ

ADH เพิ่มขึ้น ทำให้การขับ free water ออกจากร่างกายลดลง⁶ ด้วยกลไกดังกล่าวทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้บ่อยในผู้ป่วยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมต่ำได้แต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัด

ผลของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism) ต่อหน้าที่และการทำงานของไต

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจะมีผลตรงข้ามกับภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ คือ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic effect) และการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ (positive chronotropic effect) ร่วมกับมีการลดลงของความต้านทานของระบบหลอดเลือด (systemic vascular resistance)¹¹ ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ภายในไตมีการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) เพิ่มขึ้นทำให้หลอดเลือดภายในไตขยายตัว

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษยังกระตุ้นระบบ RAAS ดังนี้

- 1) การตอบสนองของไตส่วนนอกต่อระบบประสาทอัตโนมัติชนิด beta-adrenergic stimulus เพิ่มขึ้น ทำให้ไตสร้าง renin เพิ่มขึ้น
- 2) กระตุ้นการสร้าง renin, angiotensin II และ angiotensin converting enzyme
- 3) กระตุ้นให้ไตสร้าง angiotensinogen เพิ่มขึ้น
- 4) การเพิ่มจำนวนของ angiotensin receptor
- 5) กระตุ้นการดูดกลับของคลอไรด์ที่ท่อหน่วยไตส่วนต้น ทำให้คลอไรด์บริเวณท่อหน่วยไตส่วนปลายมีปริมาณลดลง ส่งผลให้มีการกระบวนการทำงานของ tubuloglomerular feedback ทำให้มีการกระตุ้นของ RAAS ซึ่งจะออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดฝอยของหน่วยไตขาเข้า (afferent arteriole) ขยายตัว และหลอดเลือดฝอยของหน่วยไตขาออก (efferent arteriole) ตีบ นำไปสู่ GFR ที่เพิ่มขึ้น

การเพิ่มขึ้นของ GFR และการลดลงของมวลกล้ามเนื้อจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ทำให้ค่าครีเอตินินลดลง แต่ระดับ cystatin C เพิ่มขึ้น¹² ซึ่งการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษให้กลับมาเป็นปกติจะทำให้ค่าการทำงานของไตกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นจึงควรระวังการแปลผลค่าครีเอตินิน เพราะอาจทำให้การวินิจฉัยและการติดตามการทำงานของไตภาวะไตเรื้อรังผิดพลาดได้¹³ นอกจากนี้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษยังมีผลต่อหลอดไตฝอยโดยทำให้การทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchanger (NHE), $\text{Na}^+ - \text{Pi}$ co-transporter (NaPi) เพิ่มขึ้น ทำให้มีการดูดกลับ

ของโซเดียมมากขึ้น ความเข้มข้นของโซเดียมที่สูงขึ้นส่งผลกระตุ้นการทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger ทำให้มีการดูดกลับของแคลเซียมเพิ่มขึ้น และยังมีผลต่อตัวรับฮอร์โมนชนิด aquaporin-1 และ aquaporin-2 ลดลง ทำให้เกิดพร่องหน้าที่ในการดูดกลับน้ำ ก่อให้เกิดภาวะปัสสาวะออกมากได้¹⁴

ความสัมพันธ์ของโรคของต่อมไทรอยด์กับโรคโกลเมอรูลัส

มีรายงานการเกิดโรคโกลเมอรูลัสในผู้ป่วยไทรอยด์ทั้งชนิดภาวะไทรอยด์เป็นพิษและภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ โดยพบว่าโรคโกลเมอรูลัสมีความสัมพันธ์กับโรคต่อมไทรอยด์ที่เกิดจากออโตอิมมูน (autoimmune thyroid disease) ซึ่งได้แก่ โรค autoimmune thyroiditis, spontaneous myxedema, Graves' disease โดยมีรายงานการเกิดทั้งในสัตว์ทดลอง และผู้ป่วยในทุกกลุ่มอายุ

ในปัจจุบันข้อมูลในด้านพยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ชัดเจน แต่มีข้อสันนิษฐานว่าเกิดจากภาวะออโตอิมมูนทำให้เกิดอิมมูนคอมเพล็กซ์สะสม (immune complex) ในกระแสเลือด และสะสมบริเวณที่โกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการอักเสบของโกลเมอรูลัส (glomerulonephritis) โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากรายงานของ Akikusa และคณะ¹⁵ ที่พบผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis ร่วมกับ membranous nephropathy ซึ่งจากผลการตรวจชิ้นเนื้อที่ต่อมไทรอยด์และไตของผู้ป่วยรายนี้พบ immune complex ชนิดเดียวกันบน thyroid epithelial follicular basement membrane และ glomerular basement membrane (GBM) จากรายงานของ Shima และคณะ¹⁶ พบผู้ป่วยเด็กหญิงชาวญี่ปุ่นที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Graves' disease และ membranous nephropathy จากผลการย้อม immunohistochemistry ปรากฏ immune complex ทั้งจากชิ้นเนื้อไตและต่อมไทรอยด์ ซึ่งสนับสนุนสมมติฐานว่าโรคโกลเมอรูลัสและ autoimmune thyroid disease อาจเกิดจากปฏิกิริยาข้ามกันของสารก่อภูมิคุ้มกัน (cross reacting antigens) ได้อย่างไรก็ตามเพื่อสนับสนุนแนวคิดนี้จำเป็นต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้ต่อไป

จากการศึกษาของ Kocag และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis 28 รายที่มีอาการของโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ หรือมีภาวะไตวายและได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 20 ราย พบผลพยาธิวิทยาดังนี้ membranous nephropathy ร้อยละ 20, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ร้อยละ 20, IgA nephropathy ร้อยละ 15, chronic glomerulonephritis ร้อยละ 15, minimal change disease ร้อยละ 10 และ amyloidosis ร้อยละ 5 นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคโกลเมอรูลัส

อื่น ได้แก่ membranoproliferative glomerulonephritis, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis ในผู้ป่วย Hashimoto's thyroiditis และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยยา propylthiouracil (PTU) พบว่าเกิด pauci-immune glomerulonephritis ชนิด ANCA-associated GN และ anti-glomerular basement membrane GN^{18,19}

สำหรับผลของโรคโกลเมอรูลัสต่อฮอร์โมนไทรอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) ที่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นปริมาณมาก ทำให้มีการสูญเสียฮอร์โมนไทรอยด์ที่จับกับโปรตีนต่าง ๆ ได้แก่ thyroid binding globulin แอลบูมิน ทรานส์ไทรเรติน ซึ่งส่งผลให้ระดับของ total T3 และ T4 ในเลือดต่ำลง โดยในภาวะต่อมไทรอยด์ปกติจะสามารถสร้างฮอร์โมนไทรอยด์เพิ่มขึ้นมาทดแทน ทำให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในระดับปกติ ยกเว้นอาจตรวจพบระดับของ TSH เพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะผิดปกติของต่อมไทรอยด์อาจไม่สามารถสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ได้อย่างเพียงพอทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ได้ รวมถึงผู้ป่วยพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทน เมื่อเกิด nephrotic syndrome อาจจำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนในปริมาณที่เพิ่มขึ้น

โรคไตเรื้อรังกับฮอร์โมนไทรอยด์

ภาวะไทรอยด์เป็นพิษส่งผลให้โรคไตเรื้อรังมีการดำเนินโรคของเร็วขึ้นจากกลไกต่าง ๆ ดังนี้

1. ทำให้ความดันในโกลเมอรูลัสสูงขึ้น เกิดภาวะ hyperfiltration
2. ทำให้มีโปรตีนรั่วออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น ซึ่งโปรตีนที่รั่วเป็นพิษต่อหลอดเลือดโดยตรง
3. กระตุ้นกระบวนการสร้างพลังงานของไมโทคอนเดรีย ทำให้มีอนุมูลอิสระ (free radical) เพิ่มขึ้นและนำไปสู่การอักเสบของไต
4. กระตุ้นการทำงานของระบบ RAAS ทำให้ระดับของฮอร์โมน angiotensin II สูงขึ้น และเกิดการทำลายของไตโดย angiotensin II จะกระตุ้นให้เซลล์สร้าง fibroblast เปลี่ยนเป็น myofibroblast นอกจากนี้ยังกระตุ้นการหลั่ง cytokines เช่น tumor necrosis factor (TNF) -alpha, transforming growth factor (TGF)-beta เป็นต้น นำไปสู่การทำลายของไตจนเกิดเป็นพังผืด (renal fibrosis) ขึ้นมา⁶

ผลของโรคไตเรื้อรังที่มีต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์และฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ การลดลงของระดับ T3 จากกระบวนการเปลี่ยน T4 เป็น T3 ที่อวัยวะปลายทางลดลงเนื่องจากภาวะเลือดเป็นกรดเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ และภาวะไตเรื้อรังจะกระตุ้นการหลั่ง cytokines เช่น tumor necrosis factor-alpha ซึ่ง

จะยับยั้งเอนไซม์ 1, 5'-deiodinase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน T4 เป็น T3 ที่อวัยวะปลายทาง นอกจากนี้ในโรคไตเรื้อรังจะมีระดับโปรตีนที่ใช้ในการจับกับฮอร์โมนไทรอยด์ลดลงร่วมกับของเสียที่คั่ง (uremic toxin) ในร่างกาย ซึ่งจะยับยั้งการจับของฮอร์โมนไทรอยด์กับโปรตีนทำให้ระดับของ T4 ลดลง สำหรับระดับของ FT4 อาจอยู่ในระดับต่ำหรือปกติได้⁶

แม้ระดับของ T3 และ T4 จะลดลงแต่ระดับของ TSH อาจอยู่ในระดับปกติหรือสูงขึ้นก็ได้ เนื่องจากในโรคไตเรื้อรัง จะมีการตอบสนองของต่อมใต้สมองต่อ TRH ลดลง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลง circadian rhythm ของ TSH และมีการเปลี่ยนแปลงของการจัด TSH และ TRH โดยมีหลักฐานจากการศึกษาพบว่าการลดลงของการแสดงออกของยีน TRH รวมถึงพบว่าการตอบสนองของการหลั่ง TSH ต่อ TRH ลดลงแม้จะให้ TRH ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นของ TSH ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁰

นอกจากจะพบความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ในโรคไตเรื้อรังแล้ว ยังพบว่าในกลุ่มโรคเรื้อรังอื่น เช่น ภาวะขาดสารอาหาร โรคตับแข็ง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะติดเชื้อรุนแรง และโรคมะเร็ง รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลมีความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์เช่นกัน โดยเรียกความผิดปกตินี้ว่า “Non-thyroidal illness” (NTI) อย่างไรก็ตามพบความแตกต่างของฮอร์โมนไทรอยด์ที่ผิดปกติระหว่าง NTI และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ ผู้ป่วย NTI จะมีระดับ total reverse T3 (total rT3) สูง แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าไม่มีระดับปกติ เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการเคลื่อนย้ายของ rT3 จากในหลอดเลือดสู่บริเวณนอกหลอดเลือด แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางรายอาจพบว่ามีระดับ rT3 สูงขึ้นได้เนื่องจากการขับของเสียทางไตที่ผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วย NTI จะพบว่ามีระดับของ TSH ต่ำลงได้ ขณะที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีระดับปกติ แสดง ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบระดับฮอร์โมนไทรอยด์ระหว่างโรคไตเรื้อรัง NTI และภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์²¹

	Chronic kidney disease	Non thyroidal illness	Hypothyroidism
• TT3	↓	↓	↓
• FT3	↓	↓	↓
• Total rT3	ปกติ	↑	↓
• TT4	ปกติ, ↓	ปกติ, ↓	↓
• FT4	ปกติ, ↑, ↓	ปกติ, ↓	↓
• TSH	ปกติ, ↑	ปกติ, ↓	↑

↓ = ลดลง, ↑ = เพิ่มขึ้น, TT3= total T3, FT3 = free T3, Total rT3= total reverse T3, TT4 = total T4, FT4 = free T4, TSH = thyroid stimulating hormone

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตและฮอร์โมนไทรอยด์

ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าส่วนใหญ่ฮอร์โมนไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยหากตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอาจพบ T3 และ T4 ต่ำได้ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์พบมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Rhee และคณะ²² ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง 1) ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติและไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน 2) ผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนและอยู่ในภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ และ 3) กลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ พบว่ากลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมน

ไทรอยด์มีอัตราเสียชีวิตที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติร้อยละ 28 (adjusted hazard ratio = 1.28, 95% confidence interval, 1.07-1.54, p-value = 0.007) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนมีอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติและไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ทำให้อนุมานได้ว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนอาจมีประโยชน์ อย่างไรก็ตามข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้ฮอร์โมนทดแทนในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษามีจำนวนน้อยและเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ที่สูงขึ้นเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่อง

ไต่เทียม โดยเฉพาะภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ที่ต่ำกว่าระดับปกติ แต่ไม่มีอาการแสดง (subclinical hypothyroid)^{23,24} นอกจากนี้ยังพบระดับ T3 ต่ำได้บ่อยในผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากมีปัญหาในการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 ที่บริเวณอวัยวะปลายทาง และมีการสูญเสีย thyroid binding globulin ในน้ำยาล้างไต โดยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลต่ออัตราเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นจากการศึกษาของ Rhee และคณะ²⁴ พบว่าระดับของ TSH ที่มากกว่า 5.0 mIU/ลิตร มีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตที่สูงขึ้น และจากการศึกษาของ Chang และคณะ²⁵ ซึ่งทำการศึกษาความสัมพันธ์กับระดับของ T3 กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้อง พบว่าระดับของ T3 ที่เพิ่มขึ้นทุก 10 ng./ดล. สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราเสียชีวิตร้อยละ 14 อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ การศึกษานี้ไม่รวมผู้ป่วยที่มีภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (overt hypothyroidism) และภาวะไทรอยด์เป็นพิษ รวมทั้งมีข้อจำกัดในการแปลผล ได้แก่ 1) มีการวัดระดับของ T3 เพียงครั้งเดียว ซึ่งอาจไม่ได้แสดงถึงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่เปลี่ยนแปลงในช่วงติดตามผู้ป่วย 2) การวัดระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในกระแสเลือด อาจไม่ได้แสดงถึงระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่เซลล์หัวใจ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีวิธีตรวจที่เหมาะสมสำหรับการวัดฮอร์โมนที่เซลล์หัวใจ และ 3) ผู้ป่วยอาจมีโรคประจำตัวอื่นที่มีผลต่ออัตราเสียชีวิตแต่ไม่ได้รับการวินิจฉัย อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปสำหรับการให้การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนในกลุ่มผู้ป่วยผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้องเช่นเดียวกัน

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์และผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตคือ ภาวะ low T3 syndrome โดยจะพบระดับของ T3 ต่ำและ FT3 อยู่ในเกณฑ์ปกติ²⁶ สำหรับผลของระดับฮอร์โมนไทรอยด์ต่อการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (kidney graft) ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าระดับของ T3 ที่ลดลงก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (graft loss)²⁷ อย่างไรก็ตามการให้การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนไม่พบว่าได้ประโยชน์หรือลดอัตราการสูญเสียไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษาด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง/ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไต

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังและผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น และ GFR ที่ลดลง ตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคไทรอยด์ประเทศสหรัฐอเมริกา (American Thyroid Association) ปี พ.ศ. 2557 แนะนำให้การรักษาทดแทนด้วยฮอร์โมนไทรอยด์

(levothyroxine) โดยมีเป้าหมายในการรักษา ได้แก่

1. ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์
2. ระดับของฮอร์โมนไทรอยด์และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ
3. หลีกเลี่ยงการให้ยาเกินความจำเป็นอันจะนำไปสู่ภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากยา (iatrogenic thyrotoxicosis) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

สำหรับภาวะ subclinical hypothyroidism ตามแนวทางการรักษาของ European Thyroid Association ปี พ.ศ. 2556 แนะนำให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนในกรณีต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยอายุ > 70 ปี และมีระดับ TSH ≥ 10 mIU/ลิตร ร่วมกับมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ หรือมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด
2. ผู้ป่วยที่อายุ ≤ 70 ปี และระดับ TSH ≥ 10 mIU/ลิตร
3. ผู้ป่วยที่อายุ ≤ 70 ปี และระดับ TSH 4-10 mIU/ลิตร ร่วมกับมีอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์

มีการศึกษาเชิงสังเกต พบว่าการให้ฮอร์โมนไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และภาวะ subclinical hypothyroidism สามารถชะลอการดำเนินโรคของไตเรื้อรังได้และอาจมีผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตลงได้²⁸⁻³⁰ ปัจจุบันข้อมูลที่จะสนับสนุนประโยชน์ของการรักษาฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนต่อการชะลอการเสื่อมของโรคไตเรื้อรังยังมีข้อมูลน้อยและไม่เพียงพอ ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษาในอนาคตต่อไป

บทสรุป

ความสัมพันธ์ของภาวะผิดปกติของต่อมไทรอยด์กับไต มีความสัมพันธ์กันแบบสองทาง โดยฮอร์โมนไทรอยด์มีผลต่อการทำงานของไต และความผิดปกติของไตมีผลต่อฮอร์โมนไทรอยด์ การรักษาโรคไตโรคหนึ่งอาจทำให้ผลการรักษาของโรคไม่ดี จึงจำเป็นต้องรักษาควบคู่กันไป อีกทั้งการวิเคราะห์ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแปลผลของการทำงานของต่อมไทรอยด์ในผู้ป่วยโรคไต จำเป็นต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เพื่อป้องกันการรักษาที่ไม่จำเป็นและอาจทำให้เกิดโทษต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Bradley SE, Coelho JB, Sealey JE, Edwards KDG, Stéphan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats. *Life Sci.* 1982;30(7):633-9.
2. Schmitt R, Klusmann E, Kahl T, Ellison DH, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and

- aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(5):F1097-1104.
3. Alcalde AI, Sarasa M, Raldúa D, Aramayona J, Morales R, Biber J, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. *Endocrinology.* 1999;140(4):1544-51.
 4. Wijkhuisen A, Djouadi F, Vilar J, Merlet-Benichou C, Bastin J. Thyroid hormones regulate development of energy metabolism enzymes in rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol.* 1995;268(4 Pt 2): F634-642.
 5. Baum M, Dwarakanath V, Alpern RJ, Moe OW. Effects of thyroid hormone on the neonatal renal cortical Na⁺/H⁺ antiporter. *Kidney Int.* 1998;53(5):1254-8.
 6. Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):204-13.
 7. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):101-5.
 8. Sun M-T, Hsiao F-C, Su S-C, Pei D, Hung Y-J. Thyrotropin as an independent factor of renal function and chronic kidney disease in normoglycemic euthyroid adults. *Endocr Res.* 2012;37(3):110-6.
 9. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63(5):1944-7.
 10. Marcos Morales M, Purchio Brucoli HC, Malnic G, Gil Lopes A. Role of thyroid hormones in renal tubule acidification. *Mol Cell Biochem.* 1996;154(1):17-21.
 11. Ertek S, Cicero AF. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. *Arch Med Sci AMS.* 2013;9(5): 944-52.
 12. Kimmel M, Braun N, Alscher MD. Influence of thyroid function on different kidney function tests. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(1):9-17.
 13. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):423-7.
 14. Wang W, Li C, Summer SN, Falk S, Schrier RW. Polyuria of thyrotoxicosis: downregulation of aquaporin water channels and increased solute excretion. *Kidney Int.* 2007;72(9):1088-94.
 15. Akikusa B, Kondo Y, Iemoto Y, Iesato K, Wakashin M. Hashimoto's Thyroiditis and Membranous Nephropathy Developed in Progressive Systemic Sclerosis (PSS). *Am J Clin Pathol.* 1984;81(2):260-3.
 16. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):605-8.
 17. Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(5):759-62.
 18. Bonu R, Siddini V, Babu K, Ballal S. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis. *Indian J Nephrol.* 2007;17(2):73.
 19. Kantachuvesiri P, Chalermksanyakorn P, Phak-deekitcharoen B, Lothuvachai T, Niticharoenpong K, Radinahamed P, et al. Propylthiouracil-associated rapidly progressive crescentic glomerulonephritis with double positive anti-glomerular basement membrane and antineutrophil cytoplasmic antibody: the first case report. *CEN Case Rep.* 2014;4(2):180-4.
 20. Czernichow P, Dauzet MC, Broyer M, Rappaport R. Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(3):630-7.
 21. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT, Massry SG. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(1):181-9.
 22. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):593-601.
 23. Kang EW, Nam JY, Yoo T-H, Shin SK, Kang S-W, Han D-S, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2008;28(6):908-13.

24. Rhee CM, Ravel VA, Streja E, Mehrotra R, Kim S, Wang J, et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4054–61.
25. Chang TI, Nam JY, Shin SK, Kang EW. Low Triiodothyronine Syndrome and Long-Term Cardiovascular Outcome in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):975–82.
26. Junik R, Włodarczyk Z, Masztalerz M, Odrowaz-Sypniewska G, Jendryczka E, Manitius J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2003;35(6):2224–6.
27. Reinhardt W, Misch C, et al. Triiodothyronine (T3) reflects renal graft function after renal transplantation. *Clinical Endocrinology.* 1997; 46(5):563-569.
28. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ, et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clinical Endo Metabolism.* 2012;97:2734–2740.
29. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2013;23: 6544–661.
30. Rhee CM, Alexander EK, Bhan I, Brunelli SM. Hypothyroidism and Mortality among Dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:5934–601.

Thiazide-induced hyponatremia

Wirayut Silakun, Laddaporn Wongluechai

Renal Division, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract

Drug-induced hyponatremia is the most encountered problem especially diuretics because of its common use for treatment hypertension and extracellular volume expansion. Thiazides comprise drugs which potentially cause hyponatremia in susceptible patients despite understanding several potential risk factors of patients such as elderly age, female sex, low body mass, multiple comorbidities, polydipsia, hypokalemia, and concomitantly used drugs associated with impaired water excretion. Once hyponatremia developed, usually within two to three weeks after initiation, significant morbidity was observed of thiazide-induced hyponatremia among patients, while this condition could not be predicted individually. Mechanisms of thiazide-induced hyponatremia include excessive water intake, impaired free-water excretion with AVP dependence and AVP independence in the inner medullary portion and solute depletion. The *SLCO2A1* allele was recently discovered with an encoding prostaglandin transporter suggesting the role of renal prostaglandins via increased water reabsorption through prostaglandin E receptor (EP4) signaling. Another uncertain mechanism involved the causal pathway of thiazides and renal prostaglandin. However, understanding these mechanisms and potential risk factors to the patients may identify those more likely to develop hyponatremia from thiazide use. Treatment of thiazide-induced hyponatremia must be avoid overcorrecting chronic hyponatremia by correct hypokalemia, correct solute depletion, continuous monitoring of urine output, and never repeating use.

Keywords: thiazide, hyponatremia, pathophysiology

Review Article

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

วีรยุทธ ศิลากุล, ลัดดาพร วงษ์ลือชัย

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทคัดย่อ

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์เป็นยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง อาการบวม เนื่องมาจากประสิทธิภาพและราคาถูก แต่ในผู้ป่วยส่วนน้อยบางรายเมื่อใช้ยาเหล่านี้ มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นโดยเฉพาะภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอาจเกิดจากพันธุกรรม หรือมีปัจจัยจากตัวผู้ป่วย หรือเป็นผลโดยตรงจากยา หรือหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน เมื่อมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจะส่งผลกระทบต่อให้เกิดการเจ็บป่วยต้องนอนโรงพยาบาล ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาเหล่านี้ ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง มวลกล้ามเนื้อหรือน้ำหนักน้อย โรคร่วมหลายโรค อุปนิสัยการดื่มน้ำมาก โปแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีการใช้ยาบางชนิด ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดภายใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มยา และไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่า ผู้ป่วยรายใดที่ใช้ยาเหล่านี้แล้วจะเกิดปัญหาดังกล่าว กลไกของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำประกอบด้วย อุปนิสัยการดื่มน้ำมาก กลไกการขับน้ำทั้งทางไตที่ทำให้ได้ลดลงซึ่งเกี่ยวข้องกับ arginine vasopressin (AVP) โดยตรงหรือไม่ก็ได้ และภาวะพร่องโซเดียมและโปแทสเซียม ล่าสุดมีการค้นพบปัจจัยทางพันธุกรรมของอัลลีล SLC02A1 ที่เกี่ยวข้องกับการขนส่ง prostaglandin โดยมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการดูดน้ำกลับผ่านการกระตุ้น prostaglandin receptor 4 (EP4) การทำความเข้าใจในกลไกทั้งหมดนี้ ช่วยให้เราสามารถดูแลรักษาผู้ป่วยเมื่อพบผู้ป่วยที่มีปัญหาโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาไทอะไซด์ นอกจากนี้เรายังอาจหลีกเลี่ยงการใช้ยาไทอะไซด์ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลาย ๆ ปัจจัยได้ การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคือ แก้ไขภาวะพร่องโซเดียมและโปแทสเซียมพร้อมกันกับการเฝ้าระวัง และติดตามปริมาณปัสสาวะ เพื่อป้องกันระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้นหลังการรักษา และหยุดใช้ยา ไม่ควรนำกลับมาใช้ซ้ำ

คำสำคัญ: ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, พยาธิสรีรวิทยา

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ลัดดาพร วงษ์ลือชัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 49 ถ.ช้างเผือก ต.ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000 Email: eve306@gmail.com

บทนำ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำพบได้บ่อยของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีได้หลายปัจจัย เช่น จากความเจ็บป่วย โรคประจำตัว จากยา หรือจากภาวะแทรกซ้อนของการรักษา ปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งคือ สาเหตุที่เกิดจากยา โดยเฉพาะยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ เป็นที่ทราบกันมานานเกี่ยวกับกลไกและปัจจัยเสี่ยงของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำ ซึ่งต้องระวังในการใช้ยาเหล่านี้ และติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มีที่ใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากประสิทธิภาพและราคาที่ถูก เช่น ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง ใช้ในการรักษาโรคหัวใจบางชนิด หรือใช้รักษาอาการบวม เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึงยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

ในด้าน กลไก ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย และแนวทางการรักษาเพื่อไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อน อนึ่งยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ในบทความนี้จะหมายถึงรวมถึงกลุ่มไทอะไซด์ เช่น chlorothiazide, hydrochlorothiazide และ bendroflumethiazide และกลุ่มเสมือนไทอะไซด์ เช่น chlorthalidone, metolazone และ indapamide

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทตามคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา คือ กลุ่มกลุ่มไทอะไซด์ (thiazide type diuretics) ได้แก่ chlorothiazide, hydrochlorothiazide และ bendroflumethiazide และกลุ่มเสมือนไทอะไซด์ (thiazide-like diuretics) ได้แก่ chlorthalidone, metolazone และ indapamide

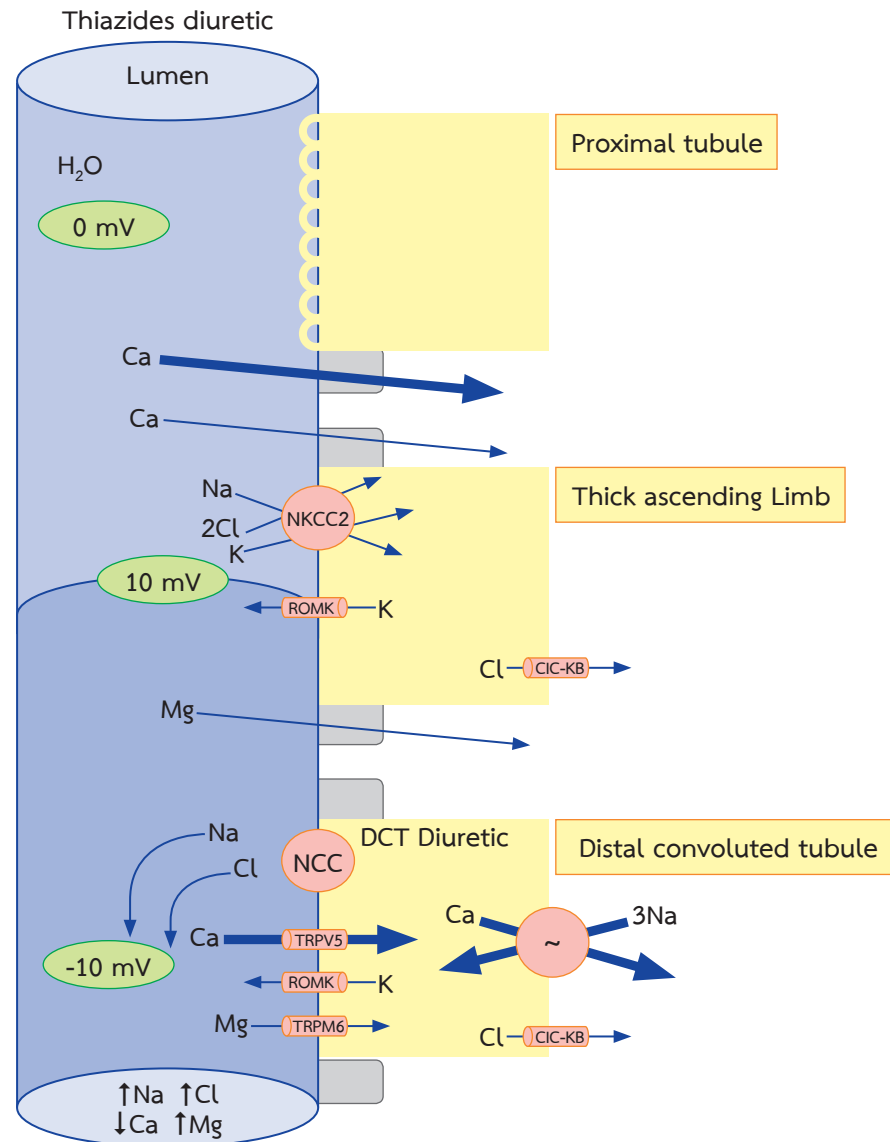
โดยคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ และการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะทุกชนิด ดังแสดงใน ตารางที่ 1¹⁻²

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ออกฤทธิ์ที่ Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ทำให้เกิดการทิ้งโซเดียมคลอไรด์และโพแทสเซียมทางปัสสาวะ³ ดังแสดงใน รูปที่ 1 โดยกลไกการสูญเสียโพแทสเซียมทางปัสสาวะของยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้เกิดจากการเพิ่มขึ้นของโซเดียมที่ท่อไตขดส่วนปลาย และมีการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ยังสามารถลดการทิ้งแคลเซียมทางปัสสาวะได้อีกด้วย ทำให้ปริมาณแคลเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อย ซึ่งกลไกที่ยากลุ่มนี้ลดการทิ้งแคลเซียมเกิดจาก 1) การยับยั้ง Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลายทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นขาดโซเดียม จนเกิดการกระตุ้น Na-Ca exchanger ที่บริเวณ basolateral site ดูดโซเดียมเข้าสู่เซลล์และดูดแคลเซียมกลับเข้าหลอดเลือด 2) การยับยั้ง Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลายทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นขาดคลอไรด์ ผนังเซลล์ท่อไตจึงเกิด hyperpolarizing จนทำให้ภายในเซลล์ท่อไตนั้นมีความเป็นประจุลบมากขึ้น ผลนี้จะกระตุ้นการดูดแคลเซียมกลับผ่านทาง TRPV5 channel เพื่อคืนสมดุล 3) ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำออกไป ร่างกายจึงปรับตัวโดยเพิ่มการดูดแคลเซียมกลับที่บริเวณท่อไตขดส่วนต้น (proximal convoluted tubule) นอกจากนี้ฤทธิ์อื่นของยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ ได้แก่ ลดการสร้าง TRMP6 channel ที่ท่อไตขดส่วนปลาย เมื่อใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ เป็นเวลานานจึงทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำ จึงมีการปรับตัวโดยเพิ่มการดูดยูริกกลับบริเวณท่อไตขดส่วนต้นทำให้ระดับยูริกในเลือดสูงขึ้นได้ ในบริเวณท่อไตขดส่วนปลายเป็นส่วนสุดท้ายของไตในการขับปัสสาวะให้จางที่สุด เนื่องจากส่วนนี้มีช่องทางดูดน้ำกลับบริเวณผิวเซลล์และมี Na-Cl cotransporter การที่ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ออกฤทธิ์ที่ท่อไตขดส่วนปลายทำให้ไตไม่สามารถขับปัสสาวะให้จางที่สุดได้ ประกอบกับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้เพิ่มการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยไม่ขึ้นกับการทำงานของ arginine vasopressin (AVP) ปัจจุบันเหล่านี้ทำให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มีแนวโน้มให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยบางรายที่มีการสูญเสียโซเดียมไปทางปัสสาวะเป็นปริมาณมาก จนมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ร่างกายจะอยู่ในภาวะที่ขาดออสโมไลต์ (osmolyte) และมีปริมาณโซเดียมหมุนเวียนในท่อไตลดลง จึงไม่สามารถเจือจางปัสสาวะและขับน้ำส่วนที่เกินออกได้

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาขับปัสสาวะ¹⁻²

ชนิดของยาขับปัสสาวะ	ชีวปริมาณออกฤทธิ์เมื่อรับประทานทางปาก (Bioavailability), ร้อยละ	ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา(Elimination $t_{1/2}$), ชม.			
		ประชากรทั่วไป	ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	ผู้ป่วยโรคตับแข็ง	ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย
Furosemide	50 (10-100)	1.5-2	2.8	2.5	2.7
Bumetanide	80-100	1	1.6	2.3	1.3
Torsemide	68-100	3-4	4-5	8	6
Hydrochlorothiazide	55-77	6-15	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Chlorthalidone	61-72	40-60	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Metolazone	70-90	14-20	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Indapamide	90	16	ออกฤทธิ์ยาวนาน	-	-
Amiloride	~50	6-26	100	-	-
Spironolactone	>90	1.5	-	-	-



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์และผลต่ออิเล็กโทรไลต์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคือ ภาวะที่มีปริมาณน้ำคั่งอยู่ในร่างกาย ในสัดส่วนที่มากกว่าปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมรวมกัน ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยเกิดจากกลไกดังต่อไปนี้⁴ 1) ร่างกายไม่สามารถ ขับน้ำส่วนเกินได้เนื่องจากอัตราการกรองของไตลดลงพบได้ในผู้ป่วย ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรัง 2) การดูดกลับสารต่าง ๆ มากขึ้นในบริเวณท่อไตขดส่วนต้น ทำให้ปริมาณโซเดียมที่หมุนเวียน ในท่อไตส่วนลูปลดลงและท่อไตขดส่วนปลายลดลง จึงมีผลให้การปรับ ความเข้มข้นของปัสสาวะที่บริเวณ thick ascending limb และ บริเวณท่อไตขดส่วนปลายมีปัญหา 3) กลไกที่ทำให้ปัสสาวะจาก ที่สุดบริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubule segment) เสียไป ซึ่ง

มักเกิดจากการทำงานของ AVP ดูดน้ำกลับคืนสู่ร่างกายบริเวณ ท่อไตรวม (collecting tubule) ในผู้ป่วยที่ไ้ยาขับปัสสาวะ กลุ่มไทอะไซด์นั้น ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดขึ้นเกิดจากกลไก ข้อ 2 และ/หรือ 3 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีการทำงาน ของไตและอัตราการกรองที่ต่ำอยู่ สำหรับการวินิจฉัยภาวะโซเดียม ในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ต้องประกอบด้วย ลักษณะดังต่อไปนี้⁵

1. ผู้ป่วยได้รับการประเมินทางคลินิกแล้วไม่พบภาวะที่ร่างกาย ขาดน้ำ หรือน้ำเกิน
2. มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดอย่างน้อย 3 มิลลิโมล/ ลิตร ใน 1 วัน หรือ มีการเพิ่มขึ้นของโซเดียมอย่างน้อย 5 มิลลิโมล/ลิตร

ใน 2 วัน หลังจากหยุดยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

3. ระดับโซเดียมในเลือดไม่เพิ่มขึ้นได้เองจนกว่าจะหยุดยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ทั้งนี้การรักษาอื่นที่เกิดขึ้นก่อนการหยุดยาจะไม่นำมาคิด เช่น การใช้ 3% โซเดียมคลอไรด์ การใช้ยูเรีย และการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม vaptan

4. เมื่อไม่มีการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์และผู้ป่วยมีระดับโซเดียมในเลือดเป็นปกติแล้ว ผู้ป่วยจะต้องไม่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำกลับเป็นซ้ำอีก

การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์นั้นค่อนข้างลำบาก เพราะต้องพิสูจน์ให้ได้ตามเกณฑ์ 4 ข้อข้างต้น ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำและใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้อยู่ ให้ตั้งข้อสังเกตว่า มีโอกาสเกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ได้และในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้มาก่อน ไม่ควรใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้อีก เนื่องจากบางการศึกษาพบว่า ระดับโซเดียมในเลือดต่ำลงได้ถึง 6 มิลลิโมล/ลิตร มิลลิโมล/ลิตร ภายใน 6 ชม. แรกที่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ซ้ำใหม่⁶ สำหรับลักษณะทางคลินิกและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ได้แก่⁷ ผู้สูงอายุ โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 75 ปี มักเป็นเพศหญิงที่มีดัชนีมวลกายปกติ (25 กก./ตารางเมตร) โดยระยะเวลาเกิดอาการเฉลี่ยอยู่ที่ 19 วันหลังเริ่มยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ หกล้มร้อยละ 48 เหนื่อยเพลียร้อยละ 46 อ่อนแรงร้อยละ 45 สับสนร้อยละ 44 คลื่นไส้ร้อยละ 36 อาเจียนร้อยละ 35 และอาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น มึนงง ชักหมดสติ บางรายงานพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดอาการประมาณภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว เช่น ภายใน 1-2 วันหลังเริ่มยา ในผู้ป่วยบางรายใช้ยาไปแล้วมากกว่า 1-10 ปีแล้วค่อยปรากฏอาการ สำหรับปัจจัยเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในกลุ่มผู้สูงอายุ⁸ ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และ รูปที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในกลุ่มผู้สูงอายุ⁸

เพศหญิง เบาหวานชนิดที่ 2 น้ำหนักตัวน้อย โรคร่วมมาก อุปนิสัยดื่มน้ำมาก
ใช้ยาบางประเภทร่วมด้วย เช่น selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), benzodiazepines, amiloride, spironolactone
การปรับขนาดยาไทอะไซด์เพิ่มขึ้น โซเดียมในเลือดต่ำกว่าปกติ อยู่เดิม (reset osmostat) โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ได้รับ สารอาหารทางสายให้อาหารที่มีปริมาณโซเดียมน้อย

ในทางคลินิกอาจแบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ได้เป็น 2 กลุ่มดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับการขาดน้ำ
2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

จากการศึกษาหนึ่งพบว่า ระดับโซเดียมในเลือดเฉลี่ยอยู่ที่ 116 มิลลิโมล/ลิตร ระดับโพแทสเซียมในเลือดเฉลี่ย 3.3 มิลลิโมล/ลิตร ระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 0.87 มก/ดล ปริมาณโซเดียมในปัสสาวะเฉลี่ย 64 มิลลิโมล/ลิตร และค่า osmolality ของปัสสาวะเฉลี่ยอยู่ที่ 402 mOsm/ลิตร⁷ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์อาจมีสาเหตุอื่น ที่อธิบายภาวะโซเดียมในเลือดต่ำร่วมด้วยก็ได้ นอกจากปัจจัยจากการใช้ยาดังจะกล่าวต่อไป ทั้งนี้การวินิจฉัยภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ จะทำได้แม่นยำหากเป็นการทบทวนกรณีศึกษาผู้ป่วยแบบย้อนหลังโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 4 ข้อที่ได้กล่าวไปข้างต้น การแยกผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ SIADH แยกออกจากผู้ป่วยที่มีโรค SIADH ช่อนอยู่เดิม เราไม่สามารถแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้ด้วยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เนื่องจากผลตรวจที่ได้ใกล้เคียงกันมาก ต้องอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยตามข้อที่ 4 ประกอบ จึงจะแยก 2 ภาวะนี้ออกจากกันได้

กลไกการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์

1. การดื่มน้ำในปริมาณที่มากเกินไป (excessive free water intake) ในการศึกษาของ Friedman⁶ ได้ทดลองให้ยา hydrochlorothiazide ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มาก่อน โดยเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ต้องได้รับยา hydrochlorothiazide (กลุ่มควบคุม 2 กลุ่มที่อายุน้อยกว่าและอายุใกล้เคียงกัน) และอาสาสมัครเหล่านี้ไม่เคยเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเลย การศึกษานี้พบว่า ผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำมาก่อนจากยา hydrochlorothiazide มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังการทดลองให้ยา hydrochlorothiazide ที่ 6 และ 12 ชม. ทั้งที่อัตราการขับน้ำทั้งทางปัสสาวะไม่ได้แตกต่างกันในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมที่อายุใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าอุปนิสัยการดื่มน้ำมากอาจเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Friedman มีข้อจำกัดบางประการในการสรุปว่า การดื่มน้ำที่มากเกินไปจะเป็นสาเหตุโดยตรงของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำ

มาก่อนจากยา hydrochlorothiazide ในการศึกษาที่คล้ายคลึงกันของ Frankel¹⁰ พบว่าในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มาก่อน แม้จะมีปริมาณการหลั่ง ADH ในเลือดและปริมาณของ AQP2 ที่ขับทางปัสสาวะน้อยอยู่เดิม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ยังไม่สามารถขับน้ำทิ้งทางปัสสาวะได้มากพอ เพราะระดับโซเดียมในเลือดที่ 4 ซม. หลังได้ยา hydrochlorothiazide ยังคงต่ำมากกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้ในกลุ่มทดลองผู้ป่วยมีการดื่มน้ำในปริมาณที่มากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 600-700 มล. ด้วยข้อสังเกตที่พบนี้ อุปนิสัยการดื่มน้ำมากในผู้ป่วยที่เข้ายาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้

2. การขับน้ำออกทางไตลดลง กลไกการขับน้ำออกทางไตขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ⁴ โดยเฉพาะปริมาณปัสสาวะส่วนสุดท้ายที่เหลืออยู่บริเวณท่อไตรวม การมีปริมาณปัสสาวะที่ท่อไตรวมมากน้อยเพียงใดขึ้นกับปัจจัยดังต่อไปนี้ 1) อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส 2) การดูดกลับสารต่าง ๆ ที่ท่อไตขดส่วนต้น 3) ปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ร่างกายได้รับเข้าไปในแต่ละวัน 4) กลไกการปรับน้ำปัสสาวะให้เข้มข้นที่สุดและจางที่สุดของท่อไตส่วนต่าง ๆ โดยเฉพาะการทำงานของ Na-K-Cl cotransporter (NKCC) บริเวณท่อไตส่วน thick ascending limb และการทำงานของ Na-Cl cotransporter บริเวณท่อไตขดส่วนปลาย 5) การดูดน้ำกลับบริเวณท่อไตรวมผ่านการทำงานของ AVP ปัจจัยดังกล่าวย่อมแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แต่ละรายอาจมีกลไก ปัจจัยเสริม ตลอดจนความเสี่ยงที่แตกต่างกันได้ ทำให้ระยะเวลาการเกิดอาการหลังการเข้ายา และอาการที่พบในผู้ป่วยเหล่านี้ แตกต่างกันไป ดังข้อมูลต่อไปนี้

2.1 เพศและอายุ

การศึกษาในหนูทดลองของ Li¹¹ พบว่า หนูเพศหญิงมีความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายมากกว่าหนูเพศชาย และเมื่อให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในขนาดสูงแก่หนูทดลองทั้งสองเพศ ในหนูทดลองเพศหญิงพบว่าการขับโซเดียมและน้ำทิ้งทางปัสสาวะมากกว่าหนูเพศชายอย่างชัดเจน นอกจากนี้ในการศึกษาในหนูทดลองของ Rojas-Vega¹² เมื่อมีการตัดรังไข่ในหนูทดลองเพศหญิงออก ความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายลดลงในหนูทดลองเพศหญิงที่ไม่มีรังไข่เมื่อเทียบกับหนูทดลองเพศหญิงที่ยังมีรังไข่อยู่ และเมื่อให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน ในหนูทดลองที่ถูกตัดรังไข่ดังกล่าว ตลอดจนให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในหนูทดลองเพศชาย กลับพบว่าความหนาแน่นของ Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตขดส่วนปลายกลับคืนมาในหนูทดลองทั้งสองแบบ การให้ฮอร์โมนโปรแลคตินก็ให้ผลที่คล้ายคลึงกัน จากข้อมูลดังกล่าว

แสดงให้เห็นว่าฮอร์โมนในเพศหญิงอาจมีผลให้ Na-Cl cotransporter ทำงานมากขึ้น และการเข้ายาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในเพศหญิงอาจมีผลต่อระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าเพศชายด้วยอิทธิพลของฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้ในคนพบว่า ฮอร์โมนเพศมีความสัมพันธ์กับภาวะบวมจากการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่ เช่น ในไตรมาสท้าย ๆ ของการตั้งครรภ์ น้ำหนักของมารดาส่วนหนึ่งที่เพิ่มขึ้น บางส่วนเกิดจากการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่ทำให้เกิดอาการบวมได้ โดยเป็นผลมาจากฮอร์โมนเพศที่รกสร้างขึ้น ในช่วงปลายรอบเดือนของผู้หญิงจะมีการหลั่งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน และพบว่าผู้หญิงบางคนมีอาการบวม ลักษณะเหล่านี้ อาจสัมพันธ์กับการทำงานที่มากขึ้นของ Na-Cl cotransporter ซึ่งเกิดจากอิทธิพลของฮอร์โมนเพศกระตุ้นทำให้เกิดการคั่งของสารน้ำและเกลือแร่

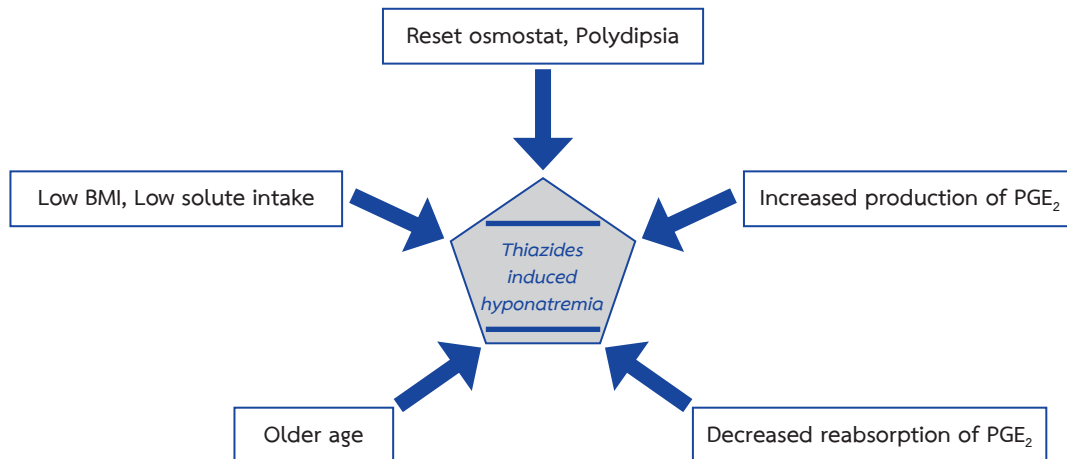
อายุที่มากขึ้น ความสามารถของไตในการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดเสียไป (impaired diluting ability)¹³ แม้ว่าความรุนแรงไม่มาก เมื่อเทียบกับความบกพร่องในการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นที่สุด (impaired concentrating ability) แต่ก็มีผลให้ความสามารถในการขับน้ำของไตบกพร่อง โดยพบข้อมูลในสัตว์ทดลองว่า NKCC มีปริมาณลดลงบริเวณเซลล์ท่อไตของสัตว์ทดลองที่อายุมากขึ้น ซึ่ง NKCC มีบทบาทสำคัญในกลไกการปรับความเข้มข้นของปัสสาวะ และเมื่ออายุมากขึ้นอัตราการกรองของไตจะลดลงเป็นลำดับ ท่อไตที่ทำหน้าสมบรูณ์จะมีปริมาณน้อยลงซึ่งอาจมีผลต่อการขับน้ำออกทางไต โดยรวมแล้วปัจจัยเหล่านี้จึงทำให้ผู้สูงอายุบกพร่องในการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดและบกพร่องในการขับน้ำออกทางไต ความชุกของภาวะโซเดียมต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงพบมากขึ้น¹³

2.2 ปริมาณเกลือแร่และยูเรีย

ปริมาณเกลือแร่และยูเรียในอาหารมีส่วนสำคัญในกลไกการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นของไตบริเวณ medulla ในคนปกติ ปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ได้รับจากอาหารมีประมาณ 500-1,000 mOsm ต่อวัน หากต้องการให้ปัสสาวะมีความเข้มข้น 150 mOsm/ลิตร และต้องขับปริมาณเกลือแร่และยูเรียออกจากร่างกาย 900 mOsm ร่างกายจะต้องขับน้ำปัสสาวะเท่ากับ 6 ลิตรเพื่อให้เป็นสัดส่วนที่สัมพันธ์กับปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ต้องขับออก หากว่าผู้ป่วยได้รับปริมาณเกลือแร่และยูเรียในอาหารน้อยลงเป็น 300 mOsm ต่อวัน อีกทั้งร่างกายสูญเสียกลไกการปรับปัสสาวะให้เข้มข้นร่วมด้วย จนทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นที่ 300 mOsm/ลิตร เท่ากับในเลือด กรณีนี้ร่างกายจะต้องขับน้ำปัสสาวะออกเท่ากับ 1 ลิตรเพื่อให้เป็นสัดส่วนที่สัมพันธ์กับปริมาณเกลือแร่และยูเรียที่ต้องขับออก จะเห็นได้ว่าถ้ากลไกการปรับปัสสาวะให้จางที่สุดไม่เกิดขึ้น การรับประทานครึ่งน้ำมากเกินไป 1 ลิตรในผู้ป่วยดังกล่าวอย่างข้างต้น จะทำให้มีปริมาณน้ำส่วนเกินคั่งเนื่องจากปริมาณน้ำ

ที่รับประทานเข้าไปนั้น ร่างกายไม่สามารถขับออกทางปัสสาวะได้หมด ดังนั้นในผู้ป่วยสูงอายุที่รับประทานอาหารที่มีสัดส่วนของเกลือแร่และยูเรียอยู่น้อยทั้งที่เกิดจากพฤติกรรมการ

รับประทานหรือความเจ็บป่วยต่าง ๆ จะทำให้กลไกการปรับน้ำปัสสาวะให้เข้มข้นบริเวณ medulla บกพร่อง มีผลให้การขับน้ำออกทางไตลดลงแล้วเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้



รูปที่ 2 ปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์¹⁴

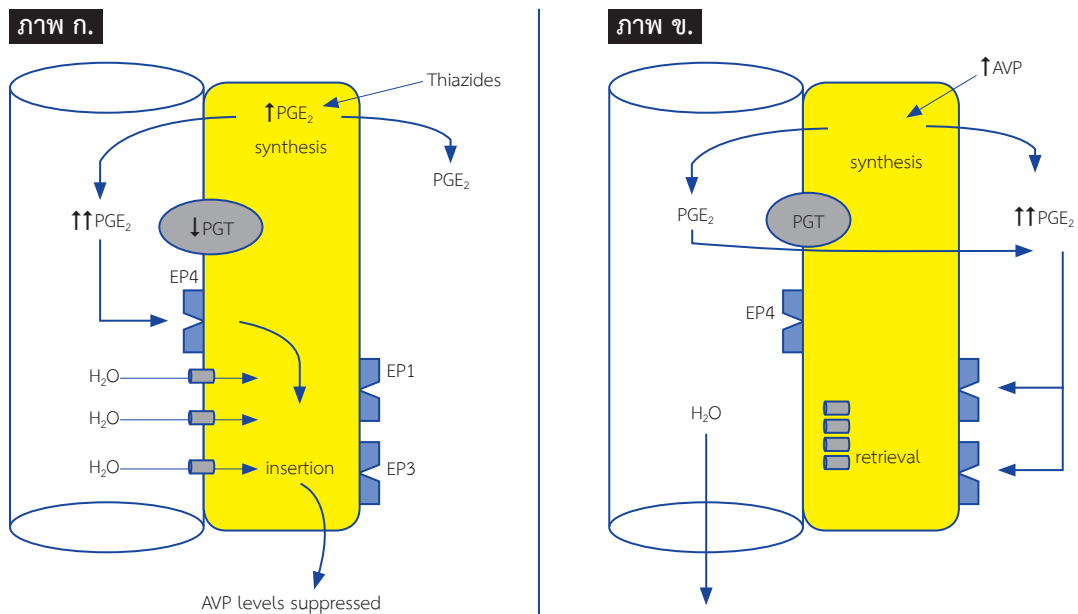
2.3 การดูดกลืนน้ำที่ท่อไตรวมมากขึ้น

ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำในระดับหนึ่ง ร่างกายจึงปรับตัวโดยเพิ่มการดูดน้ำและแคลเซียมกลับที่ท่อไตส่วนต้น² ปริมาณน้ำปัสสาวะที่ท่อไตส่วนปลายจึงลดลง ผลจากการที่ร่างกายสูญเสียน้ำออกไปนั้นกระตุ้นให้ AVP หลัง เกิดการดูดน้ำกลับที่บริเวณท่อไตรวมมากขึ้น การขับน้ำออกทางไตจึงลดลง ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ มีการศึกษาและพบว่า ผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับ AVP ทั้งที่ระดับสูงขึ้นและระดับ AVP ไม่สูงขึ้น แสดงว่าระดับ AVP อาจจะไม่ใช่กลไกหลัก ที่ทำให้การขับน้ำออกทางไตลดลง และอาจมีกลไกอื่นที่มีการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้เองโดยที่ไม่ขึ้นกับการทำงานของ AVP เนื่องจากพบว่า ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์มีความเข้มข้นของปัสสาวะเฉลี่ยที่ประมาณ 300-400 mOsm/ลิตร⁷ หากอธิบายจากกลไกการยับยั้ง Na-Cl cotransporter ที่ท่อไตส่วนปลาย ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวควรมีความเข้มข้นปัสสาวะอยู่ที่ประมาณไม่เกิน 150 mOsm/ลิตร⁴ มีการศึกษาที่น่าสนใจในผู้ป่วยที่ได้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ โดยการศึกษาพยายามอธิบายกลไกการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla โดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ AVP (AVP independence) ดังนี้¹⁵

1) การทำงานของ prostaglandin E₂ (PGE₂) บริเวณ basolateral site มีผลกระตุ้นการทำงานของ prostaglandin receptor subtype 1, 3 (EP1และEP3) ทำให้ AQP2 ถูกดึงกลับ

มาจากผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site เมื่อไม่มี AQP2 ฝั่งผิวเซลล์ดังกล่าว จะเกิดการขับน้ำทิ้งไปทางปัสสาวะ ซึ่งเป็นกลไกปกติในการขับน้ำส่วนเกินออก

2) ภาวะปกติปริมาณ PGE₂ ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site จะถูกเก็บมาไว้ในเซลล์ principal บริเวณขอบเขตของเซลล์ฝั่ง basolateral site ผ่านทาง prostaglandin transporter (PGT) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ประมาณร้อยละ 50 ในการศึกษาทางพันธุกรรม genome-wide association มีความผิดปกติอย่างน้อย 1 ที่ของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT และเมื่อ PGT เหล่านี้ผิดปกติจะทำให้มีปริมาณ PGE₂ ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site มากขึ้น¹⁵ (ดังรูปที่ 3) เนื่องจากไม่สามารถที่จะเก็บ PGE₂ เข้าเซลล์ principal ได้ การที่มี PGE₂ มากขึ้นบริเวณดังกล่าวทำให้ PGE₂ กระตุ้นการทำงานของ EP4 โดยที่ EP4 สามารถเพิ่ม AQP2 ที่ผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site ได้ ผลลัพธ์ทำให้เกิดการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยที่ไม่ขึ้นกับ AVP อย่างไรก็ตามในการศึกษาดังกล่าวยังมีร้อยละ 25 ของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีความผิดปกติของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT แต่ไม่เกิดภาวะภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ปัจจัยอื่นที่อาจอธิบายการดูดน้ำกลับจากท่อไตรวมในบริเวณ inner medulla ได้โดยที่ไม่ขึ้นกับ AVP คือการที่ผู้ป่วยใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แล้วพบว่ามีปริมาณ PGE₂ ในปัสสาวะที่มากขึ้นกว่าปกติ¹⁴ โดยที่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าเกิดจากปัจจัยหรือกลไกใด



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของอัลลีล SCLO2A1 ที่ใช้ในการสร้าง PGT และกลไกในการควบคุมปริมาณ PGE₂ ที่บริเวณผิวเซลล์ท่อไตฝั่ง luminal site ภาพ ก. ภาวะปกติที่ไม่ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์, ภาพ ข. ผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์และมีความผิดปกติในการสร้าง prostaglandin transporter (PGT)

3. ภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียม ในช่วงแรกของการใช้ยาขับปัสสาวะไม่ว่าจะเป็นกลุ่มลูปหรือกลุ่มไทอะไซด์ จะเกิดการสูญเสียเกลือแร่ เช่น โซเดียมและโพแทสเซียมออกจากร่างกาย รวมถึงมีการสูญเสียน้ำออกจากร่างกายอีกด้วย ช่วงหนึ่งถึงสามสัปดาห์แรกหลังจากที่ใช้ยาขับปัสสาวะ ภาวะแทรกซ้อนจากการสูญเสียเกลือแร่และน้ำมักจะเกิดขึ้น แต่การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ในบางครั้ง ภาวะแทรกซ้อนข้างต้นนี้อาจใช้เวลายาวนานมากกว่า 3 สัปดาห์ในการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในการศึกษาของ Much และ Decaux¹⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ผู้ป่วยเหล่านี้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับ SIADH เมื่อได้รับการรักษาด้วยน้ำเกลือรอมลปริมาณ 2 ลิตร และได้รับปริมาณโพแทสเซียมที่เหมาะสม ไตของผู้ป่วยเหล่านี้เก็บกักโซเดียมและโพแทสเซียมกลับคืนสู่ร่างกายรวม 600 มิลลิโมล เทียบเท่ากับผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ในทางเดินอาหาร (641 มิลลิโมล) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ประเด็นภาวะพร่องโซเดียมและโพแทสเซียมเป็นปัจจัยเสริมที่ทำให้เกิดโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มดังกล่าวได้อีกด้วย

แนวทางการรักษา

หลักการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์คือ ต้องหยุดการใช้ยากลุ่มดังกล่าวทันที และมองหาความเสี่ยงทั้งหมดของผู้ป่วยโดยเฉพาะความเสี่ยงที่

จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาเป็น osmotic demyelination syndrome (ODS) ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้¹⁷

- ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 105 มิลลิโมล/ลิตร และเป็นมานานเกิน 48 ชม.
- มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ
- ผู้ป่วยที่ติดสุรา
- ผู้ป่วยที่ทุพโภชนาการขาดสารอาหาร
- ผู้ป่วยโรคตับระยะท้าย

การเลือกสารน้ำหรือวิธีการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายให้คำนึงถึงประโยชน์และโทษที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาและควรปรับเปลี่ยนวิธีการรักษาตามลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย โดยข้อพิจารณาในการติดตามผลการรักษาเพื่อป้องกันระดับโซเดียมที่อาจเพิ่มขึ้นเร็วเกินไป ได้แก่¹⁸

- ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและระดับโซเดียมต่ำกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร การรักษาด้วย 0.9% หรือ 3% โซเดียมคลอไรด์ โดยตั้งเป้าหมายให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในอัตราที่ไม่เร็วเกินไปจะช่วยให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้นได้เมื่อเทียบกับการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียว¹⁷
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ควรได้รับการแก้ไขให้อยู่ในระดับปกติ
- ผู้ป่วยที่ไม่ทราบระยะเวลาว่าระดับโซเดียมต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร เป็นมานานเท่าใด ให้ถือว่าผู้ป่วยเป็นมาเกิน 48 ชม. และถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนเป็น

ODS มาก ใน 24 ชม.แรกของการรักษา ไม่ควรให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเกินกว่า 4-6 มิลลิโมล/ลิตร และทุก ๆ 24 ชม. หลังจากวันแรก ระดับโซเดียมในเลือดไม่ควรเพิ่มขึ้นเกินกว่าวันละ 8 มิลลิโมล/ลิตร ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงที่มีอาการทางระบบประสาทมาก เช่น ชี้นมมากหรือปลุกไม่ตื่น ชัก มีภาวะสมองบวม ควรรักษาด้วยน้ำเกลือ 3% โซเดียมคลอไรด์

- ควรเจาะติดตามอิเล็กโทรไลต์ทุก 2-4 ชม. หลังการรักษา
- ควรติดตามปริมาณปัสสาวะทุก ชม. โดยเฉพาะถ้ามีปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นหลังการรักษาด้วยน้ำเกลือ และหากปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นเกินกว่า 1 มล./กก./ชม.¹⁹ ให้รีบเจาะติดตามระดับโซเดียมในเลือดทันที เนื่องจากอาจมีระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มมากขึ้นเร็วเกินไปและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ นอกจากนี้ควรติดตามความเข้มข้นของปัสสาวะด้วย เนื่องจากการให้น้ำเกลือจนภาวะที่ร่างกายขาดน้ำเริ่มดีขึ้น AVP จะหยุดการทำงานลงและไม่นานหลังจากนี้ปริมาณปัสสาวะจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นและปัสสาวะจะเริ่มจางมากขึ้นกว่าช่วงแรก

สรุป

การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มโตะไซด์ในการรักษาผู้ป่วย ต้องทราบถึงภาวะโซเดียมในเลือดต่ำซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยาเหล่านี้ แม้ว่าภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเกิดขึ้นได้น้อยมาก แต่การประเมินความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนการให้ยาเป็นสิ่งจำเป็นและสำคัญ เนื่องจากเราไม่สามารถบอกได้ล่วงหน้าว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น การติดตามผลอิเล็กโทรไลต์ในเลือดภายในหนึ่งถึงสามสัปดาห์หลังการได้รับยาขับปัสสาวะโตะไซด์ช่วยให้ตรวจพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้เร็วขึ้น สำหรับผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำรุนแรงต้องได้รับการรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม โดยที่การรักษาไม่ควรให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเร็วเกินไปจนเกิดภาวะ ODS

เอกสารอ้างอิง

1. Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019; 14(8):1248–57.
2. George M, Brenner, Craig WS. Diuretics. In: George M, Brenner, Craig WS, editors. Brenner and Stevens' pharmacology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 135-44.
3. Ewout JH, Christopher SW, David HE. Diuretics. In: Alan S.L. Yu, Glenn MC, Valerie AL, Philip AM, Karl S, Maarten WT, editors. Brenner and Rector's the kidney. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 1708-40.
4. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. Am J Kidney Dis. 2020; 75(2):256-264.
5. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, et al. Thiazide-associated hyponatremia, report of the hyponatremia registry: An observational multicenter international study. Am J Nephrol. 2017; 45(5):420–30.
6. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med. 1989;110(1):24-30.
7. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation?: TIH systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2015; 79(4):566–77.
8. Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Thiazide-associated hyponatremia in the elderly: what the clinician needs to know. J Geriatr Cardiol. 2016; 13:175-82.
9. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med. 2007; 55(1):36–44.
10. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, et al. Thiazide-induced hyponatraemia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. J Hypertens. 2015;33(3):627-633.
11. Li J, Hatano R, Xu S, Wan L, Yang L, Weinstein AM, et al. Gender difference in kidney electrolyte transport. I. Role of AT 1a receptor in thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter activity and expression in male and female mice. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017; 313(2): F505–13.
12. Rojas-Vega L, Reyes-Castro LA, Ramirez V, Bautista-Perez R, Rafael C, Castañeda-Bueno M, et al. Ovarian hormones and prolactin increase renal NaCl cotransporter phosphorylation. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2015; 308(8): F799–808.

13. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(4):308–19.
14. Hoorn EJ, Wetzels JFM. Prostaglandins in thiazide-induced hyponatraemia: do they hold water? *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(11):665–6.
15. Ware JS, Wain LV, Channavajjhala SK, Jackson VE, Edwards E, Lu R, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest.* 2017; 127(9):3367–74.
16. Musch W, Decaux G. Severe solute depletion in patients with hyponatremia due to diuretics despite biochemical pictures similar than those observed in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron.* 2018;140(1): 31-38.
17. Joseph GV. Disorders of water balance. In: Alan S.L. Yu, Glenn MC, Valerie AL, Philip AM, Karl S, Maarten WT, editors. *Brenner and Rector's the kidney.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 443-95.
18. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity-hyponatremia and hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2):272-286.
19. Buchkremer F, Segerer S, Bock A. Monitoring urine flow to prevent overcorrection of hyponatremia: derivation of a safe upper limit based on the Edelman Equation. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1): 143–5.

Depression in chronic kidney disease

Fadhil A-hamad Saleh-arong, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Depression is highly prevalent in chronic kidney disease (CKD), including those with end stage renal disease (ESRD) on dialysis. Depression is associated with poor quality of life and increased mortality. Self-reported questionnaires have been used to screen depression, and patients who screen positive for depression should be referred to a qualified professional to confirm the diagnosis with a clinical interview. Risk factors associated with depression in CKD are diverse. Potential explanations for the high burden of depression observed among patient with CKD can be divided in those related to primary depression and to secondary depression from clinical illness. Limited evidence exists for a general recommendation to routinely use antidepressive agents, including types and dosages in CKD populations. Many gaps remain in current knowledge of depression in CKD. Further investigation on the mechanisms, prevention and treatment of depression in these populations are required.

Keywords: depression, epidemiology, chronic kidney disease

Review Article

ภาวะซึมเศร้าในโรคไตเรื้อรัง

ฟาฏิล อะหะหมัด สาและอารง, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลงและอัตราการเสียชีวิต การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าอาศัยการใช้แบบสอบถามชนิดต่าง ๆ เพื่อประเมินอาการของโรคเบื้องต้น และการยืนยันวินิจฉัยโรคอาศัยการวินิจฉัยโดยแพทย์หรือจิตแพทย์เป็นสำคัญ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความหลากหลาย กลไกการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมี 2 แบบ คือ ภาวะซึมเศร้าปฐมภูมิ และภาวะซึมเศร้าทุติยภูมิ โดยภาวะซึมเศร้าปฐมภูมิเป็นภาวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะเจ็บป่วยทางร่างกาย ส่วนภาวะซึมเศร้าทุติยภูมิมีความสัมพันธ์กับภาวะเจ็บป่วยทางกายเรื้อรัง ชนิดและขนาดของยาที่ใช้รักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยไตเรื้อรังมีความหลากหลาย และยังไม่มียาที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพชัดเจนของยาด้านเศร้าเหล่านั้น ในอนาคตมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาใหม่ ๆ ที่ช่วยอธิบายกลไกการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมถึงการป้องกันและการรักษาที่มีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: ภาวะซึมเศร้า, ระบาดวิทยา, โรคไตเรื้อรัง

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

บทนำ

ภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะที่มีอิทธิพลต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การศึกษาพบผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอัตราการเกิดภาวะซึมเศร้านอกจากนี้ ประชากรทั่วไปประมาณ 3 เท่า และภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลง ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ¹⁻³ การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าขึ้นอยู่กับเครื่องมือวินิจฉัย ความแม่นยำเที่ยงตรงของเครื่องมือที่ใช้ และเกณฑ์วินิจฉัยซึ่งมีความหลากหลาย จึงทำให้ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะซึมเศร้าแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ส่วนกลไกการเกิดภาวะซึมเศร้าปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นมีความคล้ายคลึงกับภาวะซึมเศร้าในประชากรทั่วไป ในขณะที่กลไกภาวะซึมเศร้าทุติยภูมิยังมีการศึกษาที่จำกัด แต่พบว่าภาวะซึมเศร้าทุติยภูมิมีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่น อายุ เพศ ระยะเวลาการบำบัดทดแทนไต เศรษฐฐานะ และโรคทางกายอื่นๆ

ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่ได้รับการวินิจฉัยต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากได้รับความสนใจน้อยกว่าอายุรแพทย์ที่ดูแล นอกจากนี้มีความเชื่อว่าเป็นภาระหน้าที่ของแพทย์ปฐมภูมิ จิตแพทย์และนักจิตวิทยาเท่านั้น จึงส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาน้อยกว่าที่ควรจะเป็นมีการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะซึมเศร้า

ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเศร้าเพียงร้อยละ 31⁴ โดยอุปสรรคสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา คาดว่าเกิดจากที่ผู้ป่วยเองมีภาระประจำที่ต้องรับภาระจำนวนมาก ทำให้ปฏิเสธที่จะรักษาด้วยยารักษาภาวะซึมเศร้าเพิ่มเติม ปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังมีน้อย จำเป็นต้องอาศัยการศึกษาต่อไปในอนาคตเพื่อศึกษากลไกการเกิดโรค สาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และความสัมพันธ์ของภาวะซึมเศร้ากับการดำเนินของโรคไตเรื้อรัง เพื่อพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแบบองค์รวมโดยครอบคลุมทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ สังคม และจิตวิญญาณ

อุบัติการณ์ของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

โรคซึมเศร้าเป็นโรคที่พบบ่อยในประชากรทั่วไป มีความชุกชั่วชีวิตร้อยละ 12-16 ในแถบประเทศตะวันตก^{5,6} และร้อยละ 3.2 ในประเทศไทย โดยประมาณการว่ามีผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทั่วประเทศประมาณ 8 แสนราย⁷ และมีการคาดการณ์ไว้ในปี พ.ศ. 2563 โรคซึมเศร้าเป็นสาเหตุของภาวะทุพพลภาพเป็นอันดับสอง รองจากระบบหัวใจและหลอดเลือดในประชากรทั่วโลก

ภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะทางจิตใจที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยพบทั้งชนิดรุนแรงจนเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้า

ของ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) หรือภาวะซึมเศร้าทั่วไปที่ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าว จากการศึกษา Hedayati SS และคณะ⁸ ในปี พ.ศ. 2553 พบความชุกของโรคซึมเศร้าร้อยละ 21 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 ที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต ซึ่งใช้เกณฑ์ DSM-IV ในการวินิจฉัย ส่วนการศึกษาของ Lee YJ และคณะ² ปี พ.ศ. 2556 พบว่าความชุกของโรคซึมเศร้าร้อยละ 47.1 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต วินิจฉัยโดยแบบสอบถาม Korean version of the self-administered Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) questionnaire ส่วนการศึกษาของ Tsai YC และคณะ³ ในปี พ.ศ. 2555 พบว่าความชุกของโรคซึมเศร้าร้อยละ 37 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต วินิจฉัยโดย Self-report Chinese Beck Depression Inventory (BDI) questionnaire และหนึ่งในการศึกษาขนาดใหญ่ของ Fisher MJ และคณะ⁴ ในปี พ.ศ. 2555 ถึงความชุกของภาวะซึมเศร้าพบร้อยละ 27.4 ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 2-4 จำนวน 3,853 ราย

จากการศึกษาวิเคราะห์เป็นระบบและอภิมาน (systematic review and meta-analysis) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะของ Palmer SC และคณะ¹¹ ในปี พ.ศ. 2556 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะทั้งหมด 22 การศึกษา รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 83,381 ราย ได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้า 12,063 ราย คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 27.4 และการศึกษาของ Palmer SC และคณะ¹² ในปี พ.ศ. 2559 ศึกษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เป็นการวิเคราะห์ทั้งสิ้น 2,165 การศึกษา รวมจำนวนผู้ป่วย 55,982 ราย พบความชุกภาวะซึมเศร้าถึงร้อยละ 39.3 ดังนั้นภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นโรคที่พบบ่อยกว่าประชากรทั่วไป โดยความชุกแปรผันตามระยะของโรคไตเรื้อรัง และเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าในแต่ละการศึกษา¹³ โดยพบว่า

1. ความชุกของภาวะซึมเศร้าเท่ากับร้อยละ 26.5 เมื่อประเมินโดยใช้แบบสอบถามคัดกรองและเท่ากับร้อยละ 21.4 เมื่อประเมินโดยใช้การสัมภาษณ์ทางคลินิก
2. ความชุกของภาวะซึมเศร้าในไตเรื้อรังระยะสุดท้ายสูงกว่าไตเรื้อรังก่อนระยะที่ 5 เมื่อใช้แบบสอบถามในการวินิจฉัย (ร้อยละ 39.3 เทียบกับร้อยละ 36.5) และหากใช้การสัมภาษณ์ทางคลินิกในการวินิจฉัยจะพบความชุกภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เทียบกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนระยะที่ 5 ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 22.8 เทียบกับ ร้อยละ 21.4)
3. ความเสี่ยงตลอดชีพในประชากรทั่วไปที่จะป่วยด้วยภาวะซึมเศร้าเท่ากับร้อยละ 5-10^{14,15} ในขณะที่ความชุกของ

ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เท่ากับร้อยละ 12-18 ร้อยละ 15-23 และร้อยละ 25 ตามลำดับ¹⁶

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่าความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบมากกว่าประชากรทั่วไป 3-4 เท่า และมากกว่าผู้ป่วยโรคเรื้อรังอื่น ๆ 2-3 เท่า ดังนั้นภาวะซึมเศร้าจึงนับเป็นปัญหาท้าทายอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่มิได้ค่อยได้รับการคัดกรองหรือวินิจฉัย ทำให้ขาดการดูแลรักษาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามความชุกของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของแต่ละการศึกษานั้นมีความหลากหลายเนื่องจากขึ้นกับคำจำกัดความและเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัย ดังแสดงรายละเอียดใน ตารางที่ 1

การวินิจฉัย

กลุ่มอาการโรคซึมเศร้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-5 โดยสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน (American Psychiatric Association)¹⁸ ได้แก่ โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) โรคซึมเศร้าแบบดิสทิมเนีย (persistent depressive disorder) โรคซึมเศร้าที่เป็นก่อนมีประจำเดือน (premenstrual dysphoric disorder) โรคซึมเศร้าที่เกิดจากการใช้ยา (substance/medication-induced depressive disorder) โรคซึมเศร้าที่จำเพาะอื่น (other specified depressive disorder) และโรคซึมเศร้าแบบไม่จำเพาะหรือภาวะซึมเศร้าทั่วไป (unspecified depressive disorder) ซึ่งเป็นโรคซึมเศร้าที่ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยอื่น ๆ โดยภาวะที่รุนแรงที่สุดในกลุ่มอาการข้างต้น คือ โรคซึมเศร้า ซึ่งเป็นความผิดปกติทางจิตใจที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอารมณ์เศร้าอย่างน้อย 2 สัปดาห์ในทุกสถานการณ์ ส่วนใหญ่เกิดร่วมกับการขาดความภาคภูมิใจแห่งตน การเสียความสนใจในกิจกรรมปกติที่ทำให้เพลิดเพลินใจ ความอยากอาหารผิดปกติ การนอนหลับผิดปกติ อาการไร้เรี่ยวแรง ขาดสมาธิในการทำงาน และมีความคิดอยากตาย ฯลฯ โดยความผิดปกติดังกล่าวมีความรุนแรงจนส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน และไม่ใช้ผลจากการใช้ยาเสพติดหรือความผิดปกติจากโรคทางกาย

วิธีการตรวจวินิจฉัยมาตรฐานของภาวะซึมเศร้า คือ การสัมภาษณ์ทางคลินิกโดยจิตแพทย์ อย่างไรก็ตาม ได้มีแบบสอบถามประเมินตนเองที่ใช้เป็นเครื่องมือคัดกรองภาวะซึมเศร้าซึ่งได้รับการทดสอบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ แบบทดสอบ Patient Health Questionnaires (PHQ-9) แบบทดสอบ Beck Depression Inventory (BDI) แบบทดสอบ Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD) และแบบทดสอบ Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report (QIDS-SR) ทั้งนี้เกณฑ์วินิจฉัยภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

และค่าความไวความจำเพาะมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ในขณะที่ค่า PHQ-9 ≥ 10 มีความไวร้อยละ 86 และความจำเพาะร้อยละ 92 เมื่อเทียบกับวิธีทดสอบมาตรฐาน เช่น ค่า BDI ≥ 16 มีความไวร้อยละ 91 และความจำเพาะร้อยละ 92

ตารางที่ 1 ความชุกและผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้วิจัย	ปี ค.ศ.	จำนวน	ระยะของโรคไตเรื้อรัง	เครื่องมือ	ความชุก	ระยะเวลาที่ติดตาม	ผลลัพธ์
Hedayati และคณะ ⁸	2010	267 ราย	2-3	สัมภาษณ์ตามเกณฑ์ DSM-IV	ร้อยละ 21	1 ปี	อัตราความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต/นอนโรงพยาบาล/ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย = 1.86 (Hazard Ratio)
Fischer และคณะ ¹⁷	2011	628 ราย	2-4	คะแนน BDI-II > 14 หรือ ≥ 11	ร้อยละ 26 หรือ 42	5 ปี	เสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ/นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
Kop และคณะ ⁹	2011	5785 ราย	อัตราการกรองของไตเฉลี่ยเท่ากับ 78	คะแนน CES-D ≥ 8	ร้อยละ 21.2	14 ปี	ภาวะไตวายเฉียบพลัน
Cukor และคณะ ¹	2012	70 ราย	1-4	คะแนน BDI-II ≥ 14	ร้อยละ 30	6 ปี	คุณภาพชีวิตต่ำลง ขาดการสนับสนุนทางสังคม ขาดการรวมกลุ่มในสังคม อัตราการกรองของไตลดลงอย่างมาก
Fischer และคณะ ⁴	2012	3853 ราย	2-4	คะแนน BDI-II ≥ 11	ร้อยละ 37.4	-	
Tsai และคณะ ³	2012	428 ราย	3-5	คะแนน BDI-II ≥ 11	ร้อยละ 37	4 ปี	อัตราความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย/เสียชีวิต = 1.66 (Hazard Ratio)
Lee และคณะ ²	2013	208 ราย	3-5	คะแนน HADS-D ≥ 8	ร้อยละ 47.1	None	คุณภาพชีวิตต่ำลง
Chiang และคณะ ¹⁰	2015	262 ราย	4-5 (ร้อยละ 60.3)	แบบสอบถาม Taiwanese depression	ร้อยละ 21	3 ปี	อัตราความเสี่ยงต่อการฟอกไต/เสียชีวิต = 2.95 (Hazard Ratio)

DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders fourth edition; BDHI score = Buss-Durkee Hostility Inventory score; CES-D = Center of Epidemiologic Studies-Depression scale; HADS-D = Hospital anxiety and depression scale – for depression

ผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตเพิ่มอัตราคุณภาพหลายประการ ได้แก่ อัตราการนอนโรงพยาบาล⁸ ภาวะไตวายเฉียบพลัน⁹ อัตราการทำงานไตลดลง³ อัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังที่ต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต¹⁰ และอัตราการเสียชีวิต^{3,8,10} โดยยืนยันจากหลายการศึกษา ดังเช่น Hedayati SS และคณะ⁸ ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 ที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต

จำนวน 267 ราย พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าโดยใช้เครื่องมือเป็น DSM-IV MINI interview 56 ราย หลังจากติดตามการรักษาไป 1 ปี พบความเสี่ยง 1.86 เท่าของการเสียชีวิต การบำบัดทดแทนไต หรือการนอนโรงพยาบาล เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคซึมเศร้า ต่อมาในการศึกษาของ Tsai YC และคณะ³ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตจำนวน 568 ราย ได้รับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าจำนวน 160 ราย (คะแนน BDI ≥ 11) และติดตามเป็นเวลา 2 ปี พบว่า

มีความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือเสียชีวิตเป็น 1.7 เท่าของผู้ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้า และพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้ากับอัตราการลดลงของการทำงานของไตที่เพิ่มขึ้น³ จากการวิเคราะห์ทั้งระบบและอภิมานของ Palmer SC และคณะ¹¹ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะจำนวน 83,381 ราย จาก 22 การศึกษา ได้รับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้า 12,063 ราย พบว่าหลังติดตามกลุ่มตัวอย่าง 3 เดือนถึง 6.5 ปี ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมดทุกระยะที่มีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วยนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเป็น 1.56 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีโรคซึมเศร้า และการศึกษาของ Cukor และคณะ¹ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-4 จำนวน 70 ราย ได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าจำนวน 21 ราย (คะแนน BDI ≥ 14) และพบว่า ผู้ป่วยที่ซึมเศร้ามีปฏิสัมพันธ์กับชุมชนลดลง คุณภาพชีวิตแย่ การสนับสนุนของครอบครัวและสังคมลดลง¹ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับสมรรถภาพทางเพศที่ลดลง จะเห็นได้ว่าโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะซึมเศร้าสัมพันธ์กับการมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง^{1,2} ดังนั้นภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยไตเรื้อรังจึงจำเป็นต้องได้รับการตระหนักจากทีมผู้รักษาให้การดูแลแบบองค์รวม

สาเหตุและกลไกการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่สูงกว่าประชากรทั่วไปสามารถอธิบายจากภาวะซึมเศร้าปฐมภูมิที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยทางกายซึ่งมีกลไกการเกิดโรคไม่ต่างจากประชากรทั่วไป ส่วนพยาธิกำเนิดนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ในบางการศึกษาพบว่าภาวะซึมเศร้าเป็นปลายทางของภาวะต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน และมีปัจจัยเสี่ยงที่สนับสนุนการเกิดภาวะซึมเศร้า ได้แก่ พันธุกรรม ความผิดปกติของระบบชีวประสาท (neurobiology) เป็นต้น สำหรับปัจจัยความผิดปกติของชีวประสาทพบว่าภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของสมอง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ามีการหลั่งฮอร์โมน corticotropin releasing hormone จากต่อมใต้สมองที่มากผิดปกติ บ่งชี้ถึงการทำงานที่มากเกินไปของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ส่งผลให้ต่อมหมวกไตมีการหลั่งฮอร์โมน glucocorticoids ทำให้การทำงานของระบบประสาท (neurogenesis) และเกิดการฝ่อของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampal atrophy) นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ามีความผิดปกติของเครือข่ายระบบประสาท (neural network) และความไม่สมดุลของสารสื่อประสาทในสมองร่วมด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับสาเหตุของภาวะซึมเศร้าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional design) ทำให้ไม่สามารถบอกได้ว่าความผิดปกติที่พบดังกล่าวนี้

เป็นสาเหตุหรือผลลัพธ์ของภาวะซึมเศร้า

ภาวะซึมเศร้าทุติยภูมิที่มีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยทางกายนั้น มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคโดยตรงน้อยมาก ทำให้ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน อย่างไรก็ตามมีการอธิบายกลไกการเกิดโรคโดยอ้างอิงจากการศึกษาที่เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและโรคทางกายอื่น ๆ โดยพบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือ อายุน้อย เพศหญิง ระดับการศึกษาต่ำ รายได้น้อย การว่างงาน สูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดส่วนปลาย³ ภาวะซึมเศร้าทำให้อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานเป็นมากขึ้น และการเป็นโรคเบาหวานทำให้เกิดภาวะซึมเศร้ามากขึ้นเช่นเดียวกัน¹⁶ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้าและโรคไตเรื้อรังยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าคล้ายคลึงกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ ดังรูปที่ 1 ที่แสดงถึงกลไกที่อธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพฤติกรรมและปัจจัยทางชีวภาพระหว่างภาวะซึมเศร้าและโรคไตเรื้อรัง

การดูแลตนเองที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การต้องไปโรงพยาบาลตามนัด การจำกัดอาหาร การรับประทานยาจำนวนมาก การเจาะน้ำตาลปลายนิ้วเพื่อประเมินระดับน้ำตาลในเลือดและวัดความดันโลหิตด้วยตนเอง ฯลฯ สามารถทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ นอกจากนี้ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดยังมีภาระที่ต้องไปฟอกเลือดที่ศูนย์ฟอกเลือดสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการบำบัดทดแทนไตใหม่ๆ จากการศึกษาพบว่าภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคทางกายอื่น ๆ ร่วม เช่น ภาวะสมองเสื่อม โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจล้มเหลว ส่งผลให้มีข้อจำกัดในการดำเนินชีวิตประจำวันและอาการทางกายที่เกิดจากภาวะยูรีเมีย การรักษาบำบัดทดแทนไตรวมถึงยาต่าง ๆ มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้า ซึ่งยังไม่มีการศึกษาที่สามารถอธิบายชัดเจนว่าการหรือภาวะต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้เกิดซึมเศร้าได้อย่างไร

ภาวะซึมเศร้าทำให้การดำเนินของโรคไตเรื้อรังเป็นมากขึ้นจากการมีพฤติกรรมที่ส่งผลทางลบต่อสุขภาพ เช่น สูบบุหรี่ ไม่ออกกำลังกาย และความอ้วน พฤติกรรมเหล่านี้ส่งผลให้โรคร่วมต่าง ๆ มีการดำเนินโรคแย่ลง จนถึงการดำเนินโรคไตเรื้อรังที่แย่ลงมากขึ้นด้วย โดยการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การอักเสบและภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กันแบบสองทิศทาง (bidirectional relationship) กล่าวคือ การอักเสบสามารถทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ และภาวะซึมเศร้าเองก็สามารถทำให้การอักเสบของร่างกายเกิดขึ้นได้เช่นกัน¹⁶ ความสัมพันธ์เหล่านี้สามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเป็นภาวะที่มีระดับการอักเสบของร่างกายสูงกว่าปกติ และ

ส่งผลให้โรคไตเรื้อรังมีการดำเนินโรคที่มากขึ้นของและเกิดการเสียชีวิตได้ ในขณะที่ความดันโลหิตสูงสามารถทำให้ระดับการอักเสบของร่างกายเพิ่มขึ้น เช่น เกิดการอักเสบของหลอดเลือดหัวใจและสมองมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงของระดับสารซีโรโตนิน ส่งผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด ระบบประสาทอัตโนมัติ และการทำงานของเกล็ดเลือด รวมถึงการเปลี่ยนแปลงการผลิตสารคอร์ติซอลและอะดรีนาลีน นอกจากนี้พฤติกรรมที่เกิดจากภาวะซึมเศร้าก็ส่งผลทางลบต่อการเจ็บป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น ผู้ป่วยไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง การไม่ควบคุมอาหาร การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักกระหว่างการฟอกเลือดแต่ละครั้ง และการไม่ไปฟอกเลือดตามนัด เป็นต้น



รูปที่ 1 กลไกความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซึมเศร้าและผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ในประชากรทั่วไปและผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังพบว่าการรักษาด้วยยาต้านเศร้าหรือการรักษาด้วยการทำจิตบำบัดสามารถทำให้อาการซึมเศร้าของผู้ป่วยดีขึ้นและส่งผลเชิงบวกต่อผลลัพธ์ทางจิตใจและสังคม โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาด้วยยาต้านเศร้าควบคู่ไปกับการทำจิตบำบัดมีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาภาวะซึมเศร้าด้วยยาต้านเศร้าไม่สามารถได้ข้อสรุปจากการศึกษาในโรคเรื้อรังอื่น ๆ ได้ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด ซึ่งเป็นเกณฑ์การคัดแยกกลุ่มประชากรออกจากการศึกษาร่วมกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้รับการรักษาที่ต่ำกว่ามาตรฐาน จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าจำนวน 1,099 ราย ที่อยู่ในการศึกษา CRIC และ HCRIC ซึ่งเป็นการศึกษาติดตามไปข้างหน้าขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 31 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเศร้า⁴ และการศึกษาของ Lopes AA และคณะ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไตและได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าโดยแพทย์ พบผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเศร้าเพียงร้อยละ 34.9

มีการเปลี่ยนแปลงที่หลากหลายขึ้นกับอัตราการทำงานของไต อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาต้านเศร้าในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีปริมาณน้อยและมีข้อจำกัดด้วยขนาดกลุ่มตัวอย่างที่น้อย ไม่มีกลุ่มควบคุม มีอคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่างและการขาดหายไปของกลุ่มตัวอย่างขณะติดตามการรักษา จากการวิเคราะห์อภิมานของ Palmer SC และคณะ¹² ที่ตีพิมพ์ในวารสาร Cochrane Library เมื่อปี พ.ศ. 2559 ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปหรือคำแนะนำในเรื่องประโยชน์และอันตรายของการรักษาด้วยยาต้านเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต เนื่องจากข้อมูลจากการ

ศึกษามีน้อยและยังไม่มีหลักฐานมากพอ

แนวทางการรักษาของ European Renal Best Practice (ERBP) ค.ศ. 2012 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาโรคไตที่ได้รับการยอมรับในกลุ่มประเทศยุโรปได้มีข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 คือ ให้การรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV ที่มีระดับความรุนแรงปานกลางขึ้นไป (คำแนะนำระดับ 2D) โดยแนะนำยาในกลุ่ม SSRI เป็นยาขนานแรก (คำแนะนำระดับ 2C) โดยเมื่อเริ่มยาประมาณ 8-12 สัปดาห์ ควรประเมินการตอบสนองต่อยาเพื่อหลีกเลี่ยงการให้ยาที่ไม่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยแต่ละราย¹⁹ (คำแนะนำระดับ 2D)

แนวทางการรักษาของ National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ค.ศ.2010 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาโรคซึมเศร้าที่ได้รับการยอมรับในประเทศสหราชอาณาจักร ได้ให้ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่ว ๆ ไป แต่ไม่มีข้อเสนอแนะจำเพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁰

แนวทางการรักษาของ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) ค.ศ. 2016 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาที่ได้รับการยอมรับในประเทศแคนาดาและแถบอเมริกาเหนือ ไม่มีข้อเสนอแนะเฉพาะสำหรับการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยยาด้านเศร้า²¹

แนวทางการรักษาของ Work Group on Major Depressive Disorder ค.ศ. 2010 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาของ American Psychiatric Association หรือสมาคมจิตแพทย์อเมริกัน มีข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังทางกาย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคพาร์กินสัน โรคลมชัก โรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคหยุดหายใจขณะหลับ โรคติดเชื้อ เอชไอวีและโรคไวรัสตับอักเสบบี กลุ่มอาการปวด โรคอุจจาระทางเดินปัสสาวะ และโรคต่อหิน แต่ไม่มีข้อเสนอแนะจำเพาะสำหรับโรคไตเรื้อรัง²²

แนวทางการรักษาของ Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders ค.ศ. 2015 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาโรคซึมเศร้าที่ได้รับการยอมรับในประเทศแถบโอเชียเนียและประเทศหมู่เกาะต่าง ๆ ในมหาสมุทรแปซิฟิก มีข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยโรคทางอารมณ์ที่มีโรคทางกายร่วมด้วย ได้แก่ โรคหัวใจ โรคตับ และกลุ่มอาการปวด แต่ไม่ได้กล่าวถึงข้อเสนอแนะจำเพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่โรคไตเรื้อรังร่วมด้วย²³

สำหรับประเทศไทย แนวทางการจัดการโรคซึมเศร้า สำหรับแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปในสถานบริการระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ (Clinical Practice Guideline of Major Depressive Disorder for General Practitioner : CPG-MDD-GP) ปี พ.ศ. 2553 ซึ่ง

จัดทำโดยกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข มีข้อเสนอแนะสำหรับการรักษาโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นการจำเพาะ คือ ยาในกลุ่ม SSRI มีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้าย ควรเริ่มการรักษาด้วยยารักษาซึมเศร้ากลุ่ม SSRI ในขนาดต่ำ และขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ ยา fluoxetine 20 มก./วัน²⁴

จากข้อมูลในการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมา รวมทั้งแนวทางการรักษามาตรฐานขององค์กรต่าง ๆ สรุปได้ว่าการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 และ 2 ไม่แตกต่างกับประชากรทั่วไป ส่วนการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไปนั้น พบว่ายังไม่มียาด้านเศร้าชนิดใดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ดังนั้น การให้ยาด้านเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเลือกใช้ยาด้านเศร้าชนิดต่าง ๆ ที่เคยศึกษาในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ และต้องคำนึงถึงประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับกับผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา โดยผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นหลังการใช้ยาควรให้ยาด้านเศร้าต่อจนครบอย่างน้อย 12 สัปดาห์แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการให้ยาด้านเศร้าภายใน 4-8 สัปดาห์หรือมีผลข้างเคียงจากยา ควรหยุดให้ยาด้านเศร้าเหล่านั้น เนื่องจากประโยชน์ที่ได้รับอาจไม่คุ้มค่างับผลเสียที่อาจเกิดขึ้น สรุปผลของยารักษาโรคซึมเศร้ากลุ่มต่างๆในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังแสดงใน ตารางที่ 2

บทสรุป

ภาวะซึมเศร้าเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยภาวะซึมเศร้าเป็นปัญหาทางสุขภาพจิตที่ส่งผลโดยตรงต่อสุขภาพกายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมทั้งผู้ป่วยโรคไต กระทบต่อคุณภาพชีวิต การดำเนินของโรคไตเรื้อรังและอัตราการเสียชีวิต การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้ามีความหลากหลาย ตั้งแต่การใช้แบบสอบถามชนิดต่าง ๆ ไปจนถึงการสัมภาษณ์ทางคลินิกโดยจิตแพทย์ แต่ละวิธีมีความไว ความจำเพาะ และความเที่ยงตรงในการวินิจฉัยแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการสัมภาษณ์ทางคลินิกตามเกณฑ์ DSM-5 โดยจิตแพทย์ถือเป็นวิธีมาตรฐานในปัจจุบัน ส่วนสาเหตุและกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน แต่มีความพยายามในการอธิบายจากปัจจัยต่าง ๆ ที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า การวินิจฉัยและการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอยู่ในระดับที่ต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากขาดความตระหนักต่อผลลัพธ์ที่อาจเกิดขึ้น และมีอุปสรรคมากมายที่ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะซึมเศร้าไม่ได้รับการรักษา การรักษามีทั้งแบบใช้ยาและไม่ใช้ยา ปัจจุบันยังไม่มียาด้านเศร้าตัวใดที่มีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากมีข้อจำกัดของการศึกษาในอนาคตควรมีการศึกษาที่มีการออกแบบที่ดีและมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างมากพอเพื่อแสดงประสิทธิภาพของยาด้านเศร้าในกลุ่มประชากรที่ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังต่อไป

ตารางที่ 2 สรุปผลของยาต้านเศร้าที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹³

ยาด้านเศร้า	ขนาดยา ในโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-4	ขนาดยา ในโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5	ประสิทธิภาพของยาด้านเศร้า จากการศึกษา	ผลอันไม่พึงประสงค์
SSRI:				
Sertraline	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 50-200 มก./วัน)	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4 ขนาดยาเริ่มต้น 25 มก./วัน และพิจารณาลดขนาดยาสูงสุด	พบคะแนน BDI-II ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 47.5) ในผู้ป่วยฟอกไต 50 ราย ที่ได้รับยา sertraline (โดยคะแนน BDI ลดลงจากค่าเฉลี่ย 17.1 เป็น 8.6 ในผู้ป่วย 22 ราย และจากค่าเฉลี่ย 22.4 เป็น 15.7 ในผู้ป่วยฟอกไตทางหน้าท้อง 25 ราย)	พบบ่อย : นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ กระสับ กระส่าย คลื่นไส้ ท้องเสีย เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ โดยเฉพาะยา fluoxetine และ sertraline พบน้อย : ภาวะน้ำคั่ง (SIADH) เพิ่มความเสี่ยงของภาวะเลือดออกง่าย ผลข้างเคียงจากยาจิตเวชแบบกลุ่มอาการ extrapyramidal และ serotonin syndrome ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจแบบ QT prolongation (พบในยา citalopram ขนาดมากกว่า 40 มก.)
Paroxetine	ชนิดออกฤทธิ์เร็ว: 10-40 มก./วัน ชนิดออกฤทธิ์ช้า: 12.5-50 มก./วัน	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4	ผู้ป่วยซึมเศร้ารุนแรง 34 ราย ที่ได้รับยา paroxetine ร่วมกับทำจิตบำบัด 8 สัปดาห์ ผลลัพธ์มีอัตราการเศร้ามลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (คะแนน HRSD ลดลงจาก 16.6 เป็น 15.1) และมีภาวะโภชนาการดีขึ้น	
Citalopram	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 10-40 มก./วัน)	พิจารณาใช้ด้วยความระมัดระวัง	ผู้ป่วยฟอกไต 44 ราย ที่มีคะแนน HADS ≥ 8 ถูกสุ่มให้การรักษาด้วยยา citalopram 20 มก./วัน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าคะแนน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ	
Fluoxetine	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 20-60 มก./วัน)	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4	ผู้ป่วยฟอกไตที่มีภาวะซึมเศร้า 6 ราย ได้รับยา fluoxetine เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลลัพธ์มีอัตราการเศร้ามลดลงร้อยละ 25	
Escitalopram	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 10-20 มก./วัน)	พิจารณาใช้ด้วยความระมัดระวัง (ไม่พบข้อแนะนำแนวทางการใช้ยา)	ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย 58 ราย ถูกสุ่มรักษาด้วยยา escitalopram และยาหลอก พบผลลัพธ์ของยา escitalopram สามารถลดคะแนน HRDS เมื่อเทียบกับยาหลอก	
TCA:				
Imipramine	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 100-300 มก./วัน)	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4	ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา	มีฤทธิ์ anticholinergic ความดันโลหิตต่ำ ฤทธิ์กดประสาท และผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ
Nortriptyline	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 75-150 มก./วัน)	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4	ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา	
Desipramine	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับตามไต (ขนาดยาทั่วไป 100-300 มก./วัน)	พิจารณาใช้ด้วยความระมัดระวัง	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกไตและมีภาวะซึมเศร้ารุนแรง 8 ราย ได้รับยา desipramine เป็นเวลา 7 สัปดาห์ ผลลัพธ์มีอัตราดีเป็นปกติ 5 ราย	

ยาต้านเศร้า	ขนาดยา ในโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-4	ขนาดยา ในโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5	ประสิทธิภาพของยาต้านเศร้า จากการศึกษา	ผลอันไม่พึงประสงค์
SNRI:				
Venlafaxine	ขนาดยาทั่วไป 75-225 มก./วัน	พิจารณาลดขนาดยา ร้อยละ 50 ต่อวัน	ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ของยา	เหมือนยาในกลุ่ม SSRIs ร่วมกับ
Duloxetine	ขนาดยา 40-120 มก./วัน (เมื่อมีอัตราการกรอง ของไตมากกว่า 30)	ไม่ควรใช้เมื่อมีอัตรา การกรองของไต น้อยกว่า 30	ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ของยา	ความดันโลหิตสูง พิษต่อตับ (พบในยา duloxetine)
NDRI:				
Bupropion	พิจารณาลดขนาดยา (ขนาดยาทั่วไป 150-450 มก./วัน)	เช่นเดียวกับระยะที่ 1-4	การศึกษาของ Wuerth และคณะ พบมีผู้ป่วย 2 รายได้รับการรักษาด้วย ยา bupropion	เพิ่มความเสี่ยงเกิด อาการชัก นอนไม่หลับ วิตกกังวล เบื่ออาหาร
Miscellaneous Mirtazapine	ไม่พบขนาดยาที่ต้องปรับ ตามไต (ขนาดยาทั่วไป 15-45 มก./วัน)	พิจารณาลดขนาดยา ร้อยละ 50 ต่อวัน	ไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพ ของยา	เพิ่มความอยากอาหาร น้ำหนักขึ้น ฤทธิ์กดประสาท

SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitor; TCA = Tricyclics; SNRI = Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NDRI = Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors; SIADH = Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; BDI-II score = Beck Depression Inventory -II; HRSD = The Hamilton Rating Scale for Depression; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

เอกสารอ้างอิง

- Cukor D, Fruchter Y, Ver Halen N, Naidoo S, Patel A, Saggi SJ. A preliminary investigation of depression and kidney functioning in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):139-45.
- Lee Y-J, Kim MS, Cho S, Kim SR. Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease. *Int J Clin Pract.* 2013; 67(4):363-8.
- Tsai Y-C, Chiu Y-W, Hung C-C, Hwang S-J, Tsai J-C, Wang S-L, et al. Association of symptoms of depression with progression of CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012;60(1):54-61.
- Fischer MJ, Xie D, Jordan N, Kop WJ, Krousel-Wood M, Kurella Tamura M, et al. Factors associated with depressive symptoms and use of antidepressant medications among participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) and Hispanic-CRIC Studies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012;60(1):27-38.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-105.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420): 21-7.
- Siriwanarangsun P, Kongsuk T, Arunpongpaian S, Kittirattanapaiboon P, Charatsingha A. Prevalence of Mental disorders in Thailand: A national survey 2003. *J Ment Health Thail.* 2004; 12(3):177-88.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Afshar M, Toto RD, Trivedi MH, Rush AJ. Association between major depressive episodes in patients with chronic kidney disease and initiation of dialysis, hospitalization, or death. *JAMA.* 2010; 303(19):1946-53.

9. Kop WJ, Seliger SL, Fink JC, Katz R, Odden MC, Fried LF, et al. Longitudinal association of depressive symptoms with rapid kidney function decline and adverse clinical renal disease outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011; 6(4):834–44.
10. Chiang H-H, Guo H-R, Livneh H, Lu M-C, Yen M-L, Tsai T-Y. Increased risk of progression to dialysis or death in CKD patients with depressive symptoms: A prospective 3-year follow-up cohort study. *J Psychosom Res*. 2015; 79(3):228–32.
11. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Association between depression and death in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013; 62(3):493–505.
12. Palmer SC, Natale P, Ruospo M, Saglimbene VM, Rabindranath KS, Craig JC, et al. Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD004541.
13. Shirazian S, Grant CD, Aina O, Mattana J, Khorassani F, Ricardo AC. Depression in chronic kidney disease and end-stage renal disease: similarities and differences in diagnosis, epidemiology, and management. *Kidney Int Rep*. 2017; 2(1):94–107.
14. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2004; 49(2):124–38.
15. Pratt LA, Brody DJ. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005–2010. *NCHS Data Brief*. 2014; (167):1–8.
16. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):7–23.
17. Fischer MJ, Kimmel PL, Greene T, Gassman JJ, Wang X, Brooks DH, et al. Elevated depressive affect is associated with adverse cardiovascular outcomes among African Americans with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80 (6) :670–8.
18. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. 5th ed. American Psychiatric Pub; 2013. 1–1520.
19. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(10):3736–45.
20. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management [Internet]*. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010 [cited 2019 Jan 21]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82916>
21. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2016;61(9):540–60.
22. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition *Clinical Practice Guidelines [Internet]*. Guideline Central. [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-major-depressive-disorder-third-edition>
23. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015; 49(12):1087–206.
24. Kongsuk T. *Clinical Practice Guideline Major Depressive Disorder for General Practitioners*. Value Health. 2013; 16(7):A695.

Review Article

Sarcopenic among patients with chronic kidney disease

Neti Sunsandee, Bancha Satirapoj, Ouppatham Supasyndh

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

Abstract

Sarcopenia is an important problem and a high prevalence among patients with chronic kidney disease has been associated with increased morbidity and mortality. The main causes related to declining renal function comprise hormonal change and chronic inflammation. These contribute to loss of protein synthesis in the muscles and increases muscle fiber degradation. Definitions of sarcopenia involve low muscle strength and muscle quantity or quality leading to low physical performance. Diagnosis is defined by history taking, physical examination, imaging study for muscle cross-sectional area, determining appendicular skeletal muscle mass by DEXA and physical performance testing such as gait speed, grip strength and short physical performance battery. The main prevention and treatment strategies of sarcopenia in chronic kidney disease include increased exercise training, nutritional supplements, correction of metabolic acidosis, hormone replacement therapy, and antisarcopenic agents.

Keywords: sarcopenia, chronic kidney disease, muscle wasting

Review Article

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เนติ สันแสนดี, บัญชา สติระพจน์, อุปัทม์ ศุภสินธุ์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อเป็นปัญหาสำคัญที่พบมากขึ้นในปัจจุบันของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเป็นสาเหตุของทุพพลภาพ และเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยมีสาเหตุหลักจากการเปลี่ยนแปลงทางระบบฮอร์โมนและการอักเสบในร่างกายจากภาวะไตเรื้อรัง ส่งผลต่อการใช้พลังงานระดับเซลล์ ทำให้การสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อลดลงและเพิ่มการสลายตัวของกล้ามเนื้อ คำจำกัดความของภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ คือ ความแข็งแรงร่วมกับปริมาณและคุณภาพของมวลกล้ามเนื้อที่ลดลง จนส่งผลต่อสมรรถภาพทางกาย การวินิจฉัยอาศัย การซักประวัติ การตรวจร่างกาย และตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยา เช่น การใช้ภาพตัดขวางของกล้ามเนื้อ มวลกล้ามเนื้ออย่างง่ายจากเครื่องตรวจวัดความหนาแน่นของมวลกระดูก ร่วมกับการวัดการทำงานของกล้ามเนื้อ เช่น การทดสอบอัตราเร็วในการเดิน และการวัดกำลังการบีบมือ หลักการป้องกันและรักษาภาวะนี้เน้นถึงการออกกำลังกาย การให้โภชนาบำบัด การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด การให้ฮอร์โมนทดแทน และยาที่ไปยับยั้งการสลายตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากภาวะการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้

คำสำคัญ: ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ, โรคไตเรื้อรัง, กล้ามเนื้ออ่อนแรง

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

บทนำ

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อพบมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ พบว่าความชุกของภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อสูงขึ้นเป็นร้อยละ 50 ในผู้สูงอายุ 80 ปีขึ้นไป¹ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะยูเรียในเลือดสูงทำให้พบภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป และจะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของระยะของโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญที่พบมากขึ้นทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น พบว่าอายุที่มากกว่า 60 ปีสามารถพบภาวะไตเรื้อรังในระยะที่ 3-5 ถึงร้อยละ 39 โดยในปัจจุบันประชากรมีอายุขัยเฉลี่ยที่ยืนยาวมากขึ้น ทำให้สามารถพบผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรังจำนวนมากขึ้น² ซึ่งพบภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้มากกว่ากลุ่มประชากรปกติ และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรังเกิดทุพพลภาพและเสียชีวิตได้ โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 30 ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วไป และพบมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุเป็นโรคไตเรื้อรังถึงร้อยละ 50

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อเป็นภาวะที่การทำงานของกล้ามเนื้อทั้งด้านมวลกล้ามเนื้อ และความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง ทำให้การเคลื่อนไหวในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง ส่งผลต่อ

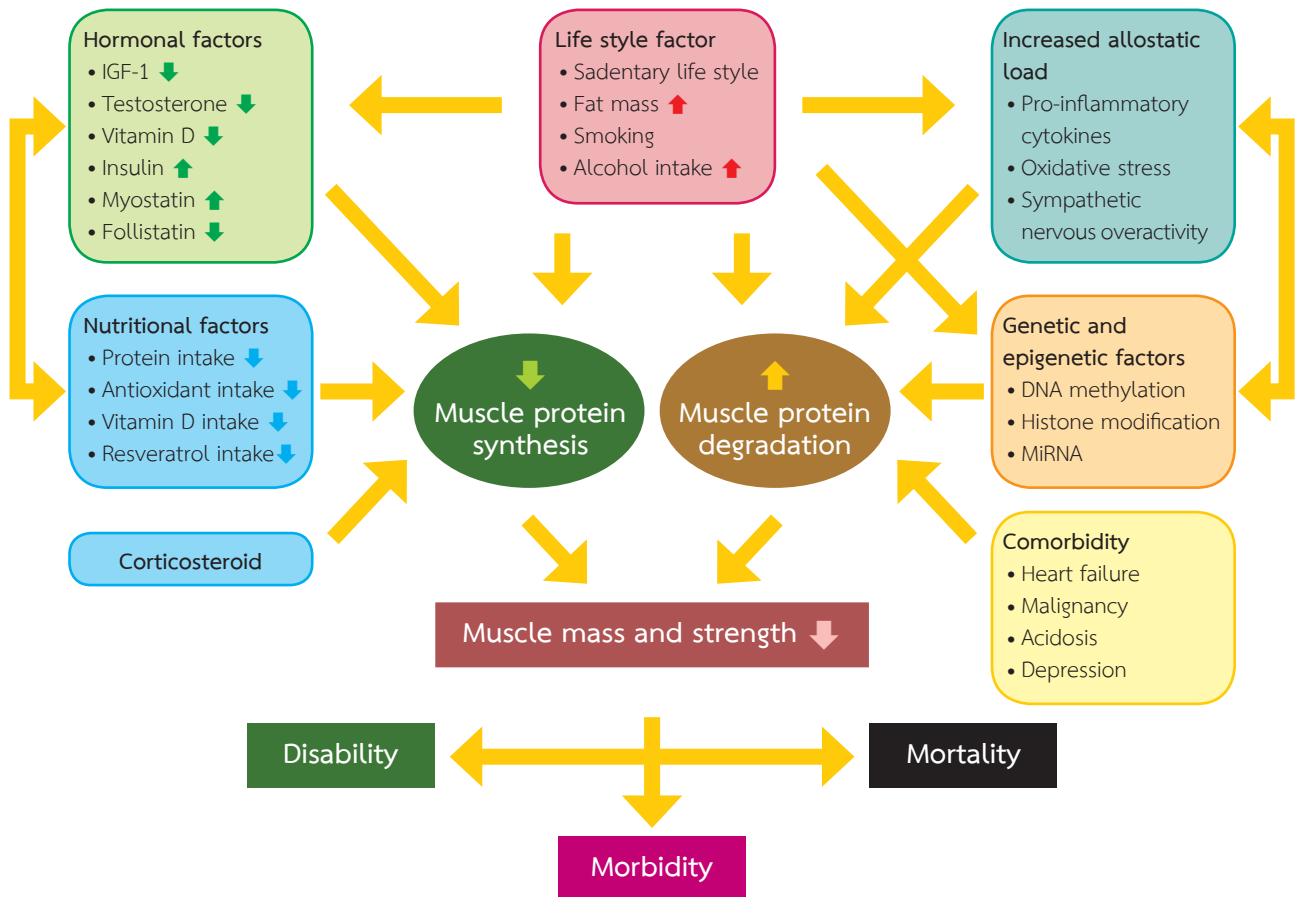
การเกิดภาวะทุพพลภาพ การล้ม การเข้ารักษาที่โรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ส่งผลต่อผู้ป่วย สังคม และเศรษฐกิจโดยรวม

การป้องกันภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยไตเรื้อรังอย่างเป็นองค์รวม จะสามารถช่วยลดภาวะทุพพลภาพ และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ จึงเป็นความสำคัญที่จะต้องเข้าใจถึงสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง การวินิจฉัย รวมถึงการป้องกัน และรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ เพื่อให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีชีวิตยืนยาวต่อไป

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อเกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง

ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งเกิดจากกลไกการตอบสนองต่าง ๆ ดังแสดงใน รูปที่ 1³ ได้แก่

- ภาวะไม่สมดุลของฮอร์โมนในร่างกาย
- ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะเลือดเป็นกรดและเกลือแร่ผิดปกติ
- การลดลงของการทำกิจวัตรประจำวันจากการออกกำลังกายลดลง สูบบุหรี่ และดื่มสุรา
- ภาวะโลหิตจาง ซึ่งทำให้การขนส่งออกซิเจนไม่เพียงพอ
- ภาวะอักเสบเรื้อรัง หรือ oxidative stress ในร่างกาย
- ภาวะทางพันธุกรรม และโรคอื่น ๆ เช่น มะเร็ง ความเครียด และหัวใจวาย เป็นต้น



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ³

กลไกดังกล่าวจะส่งผลให้เส้นใยกล้ามเนื้อฝ่อตัวหดลีบ ทำให้กล้ามเนื้อสูญเสียและอ่อนแรง จากการตัดขึ้นเนื้อพบว่าเส้นใยกล้ามเนื้อชนิดที่ 2 (type II muscle fiber) จะได้รับผลกระทบมากที่สุด ในภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดยูรีเมีย ซึ่งจะพบลักษณะภาคตัดขวาง พื้นที่ของกล้ามเนื้อและกลุ่มมัดกล้ามเนื้อมีขนาดเล็กลง⁴

กลไกการเกิดภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ ประกอบด้วย 2 กลไกหลัก ดังนี้

1) ภาวะสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อลดลง

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเกี่ยวกับการเจริญเติบโต (growth hormone)

ภาวะไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้อต่อ growth hormone โดยมีการทำลายโปรตีนและเกิดการสลายกล้ามเนื้อมากขึ้น จากการลดลงของ Insulin growth factor 1 (IGF-1) ทำให้ความสามารถทางชีวภาพของเซลล์กล้ามเนื้อลดลง⁵

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ (testosterone)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายพบว่ามีค่าต่ำกว่าร้อยละ 60 มีภาวะพร่องฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ทำให้เกิดการสูญเสียกล้ามเนื้อ

โดยผ่านการเปลี่ยนแปลงของสัญญาณ IGF-1 มีการเพิ่มขึ้นของ myostatin โดยในผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นโรคไตเรื้อรังจะพบภาวะพร่องประจำเดือน และมีการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ทำให้ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลงได้⁶

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนอินซูลิน

ภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินสามารถเกิดขึ้นในช่วงแรกของโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตปกติ โดยเกิดจากภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะโลหิตจาง ส่งผลให้เกิดกล้ามเนื้อสลายตัวโดยกระบวนการสลายโปรตีนผ่านการเติมยูบิควิตินด้วยโปรติโอโซม⁷

การเปลี่ยนแปลงของวิตามินดี

ภาวะที่มีระดับวิตามินดีปกติจะสามารถกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเกิดการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์กล้ามเนื้อที่สมบูรณ์ได้ การได้รับวิตามินดีช่วยให้กล้ามเนื้อมีการทำงานที่ดีขึ้น อาจช่วยให้เส้นใยกล้ามเนื้อมีความสมบูรณ์ขึ้นและลดโอกาสการล้ม โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ มีการศึกษาพบว่าวิตามินดีเพิ่มการหดเกร็งของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยวิตามินดีจะช่วยควบคุมระดับแคลเซียมฟอสเฟตและพาราไธรอยด์ฮอร์โมน ในร่างกายให้ดีขึ้น⁸

การเปลี่ยนแปลงของมายัสแตติน (myostatin) และ ฟอลิสแตติน (follistatin)

Myostatin มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นในภาวะยูริเมีย ยับยั้งการเติบโตและลดขนาดมวลของกล้ามเนื้อซึ่งตรงข้ามกับ follistatin ซึ่งเป็นสารต้าน myostatin พบว่าหากมีการแสดงออกของฟอลิสแตตินจะช่วยเพิ่มมวลกล้ามเนื้อได้ โดยการกระตุ้นเซลล์ satellite ให้เพิ่มจำนวนร่วมกับการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะไม่พบการเพิ่มขึ้นของ follistatin ยกเว้นในกรณีที่มีการอักเสบหรือการลดลงของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง⁹

ภาวะพร่องคาร์นิทีน (carnitine deficiency)

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีข้อบกพร่อง acylcarnitine ออกจากร่างกายลดลงซึ่งทำให้อัตราส่วนกับคาร์นิทีนอิสระมากขึ้น ร่วมกับการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีการกำจัดคาร์นิทีนอิสระออกไปโดยรวมแล้วจะเกิดภาวะพร่องคาร์นิทีน ส่งผลต่อการเผาผลาญกรดไขมันและกระบวนการสร้างกล้ามเนื้อ พบว่า การให้อาหารเสริมที่มีแอลคาร์นิทีนอาจช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อได้¹⁰

การเปลี่ยนแปลงของความอยากอาหาร

การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน leptin และ ghrelin จะไปลดความอยากอาหาร นอกจากนั้นภาวะยูริเมียยังทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน เกิดอาการซึมเศร้าจากโรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิตต่ำจากยาลดความดันโลหิตหรือระหว่างทำการฟอกเลือด และความรู้สึกล้มท้องในช่วงที่ทำการล้างไตทางหน้าท้อง ภาวะเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอยากอาหารลดลง¹¹

กิจวัตรประจำวันและการพักผ่อน

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะสูญเสียการออกกำลังกายประจำวันไป ร่วมกับการขาดการฝึกการใช้กล้ามเนื้อที่เหมาะสม ทำให้มีการสลายของโปรตีนและเกิดกล้ามเนื้อฝ่อลีบได้

2) ภาวะทำลายและสูญเสียโปรตีนในกล้ามเนื้อ

เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและระบบภูมิคุ้มกัน ในร่างกาย ในระดับเซลล์กล้ามเนื้อ ภาวะอักเสบ ภาวะเลือดเป็นกรด การรับประทานโปรตีนที่ไม่เพียงพอ การแสดงออกที่มากขึ้นของ angiotensin II ความผิดปกติของการส่งสัญญาณของอินซูลินต่อ IGF-1 ในการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ myostatin ซึ่งส่งผลต่อการลดลงของการทำงานของเซลล์ satellite โดยกระบวนการส่วนใหญ่จะกระตุ้น ATP-dependent ของระบบ ubiquitin-proteasome system¹²

การแยกตัวออกของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial uncoupling)

จากการศึกษาพบว่า ความสามารถของไมโทคอนเดรียจะลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทำให้การสร้างพลังงานโดยใช้ออกซิเจนลดลง เกิดจากการเพิ่มขึ้นของภาวะ oxidative stress มักเกิดก่อนที่จะ

มีการลดลงของความแข็งแรงและความทนทานของกล้ามเนื้อในการออกกำลังกาย¹³

เซลล์ต้นกำเนิด และเซลล์ satellite

เมื่อกล้ามเนื้อได้รับบาดเจ็บเซลล์ satellite จะกระตุ้นการแสดงออกของ MyoD และ Myogenin ทำให้มีการสร้างและเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อต้นกำเนิด เปลี่ยนแปลงไปเป็นเส้นใยกล้ามเนื้อใหม่ ซ่อมแซมกล้ามเนื้อที่ได้รับบาดเจ็บ ในภาวะโรคไตเรื้อรังจะลดการสร้างโปรตีนดังกล่าวทำให้การทำงานของเซลล์ satellite สูญเสียไป มีผลต่อการสร้างกล้ามเนื้อใหม่¹³

การสลายโปรตีนผ่านทางระบบยูบิควิตินด้วยโปรตีเอส (ATP-dependent proteolysis via the ubiquitin proteasome system)

เป็นกระบวนการเริ่มต้นของการสลายกล้ามเนื้อ ในภาวะการอักเสบและภาวะเลือดเป็นกรดจะกระตุ้นกระบวนการดังกล่าว โดยภาวะอักเสบจะทำให้มีการแยกตัวของ 14-kD actin fragment ปริมาณความเข้มข้นของสารดังกล่าว สามารถใช้เป็นตัวชี้วัดในช่วงแรกของการเกิดกล้ามเนื้อสลายตัวได้ ร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรดจะกระตุ้นกระบวนการสลายโปรตีน ทำให้กรดอะมิโนเกิดออกซิเดชันในกล้ามเนื้อได้¹⁴

การเปลี่ยนแปลงของ angiotensin II

ระบบเรนินแองจิโอเทนซินจะถูกกระตุ้นในภาวะที่มีการสลายของสารอาหาร โดยเฉพาะในโรคไตเรื้อรังพบที่มีการกระตุ้น Caspase-3 ส่งผลให้แอกทิน (actin) เกิดการแตกตัวในกล้ามเนื้อ นอกจากนั้น angiotensin II ยังสามารถเพิ่มการสลายตัวของโปรตีนในกล้ามเนื้อ โดยการลดระดับของ IGF-1 และกระตุ้น TGF- β ทำให้กล้ามเนื้อสลายตัว¹⁵

ภาวะอักเสบ

โรคไตเรื้อรังพบที่มีการเพิ่มขึ้นของสารอักเสบชนิดต่าง ๆ ในกระแสเลือด เช่น C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor alpha (TNF- α) สารดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกล้ามเนื้อสลายตัว จากการอักเสบจะกระตุ้น NF- κ B และ ยับยั้งกระบวนการสร้างโปรตีนจากอินซูลิน รวมถึงเปลี่ยนแปลงการส่งสัญญาณของอินซูลินต่อ IGF-1¹⁶

ภาวะเลือดเป็นกรด

ภาวะเลือดเป็นกรดจะกระตุ้นการสลายโปรตีนผ่านทางระบบยูบิควิติน ทำให้เกิดภาวะสูญเสียพลังงานจากโปรตีนที่สลายตัว เพิ่มการแตกสลายและลดการสร้างใหม่ของโปรตีน

อาการแสดงของภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

ผู้ป่วยมาด้วยอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นและปลายแบบค่อยเป็นค่อยไป มีกล้ามเนื้อที่ฝ่อลีบ มีการลดลงของความแข็งแรงและความสามารถในการออกกำลังกาย ร่วมกับเหนื่อยง่าย ความรุนแรงของโรคขึ้นกับการทำงานของไตที่ลดลง โดยเฉพาะ

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือด¹⁷

การตรวจร่างกายและการตรวจการนำไฟฟ้าของกล้ามเนื้อส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่พบภาพถ่ายทางรังสีแสดงให้เห็นถึงภาพตัดขวางเนื้อเยื่อของกล้ามเนื้อลดลง การตัดชิ้นกล้ามเนื้ออาจพบความผิดปกติของโครงสร้างของกล้ามเนื้อ พบลักษณะเซลล์กล้ามเนื้อที่ฝ่อลีบผิดปกติในเส้นใยกล้ามเนื้อชนิดที่ 2 (type II muscle fiber) มีการเสื่อมของเส้นใยกล้ามเนื้อ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบการเปลี่ยนแปลงไมโทคอนเดรียร่วมกับการสลายไปของเส้นใยกล้ามเนื้อ และมีการสะสมของสารไกลโคโปรตีนเพิ่มขึ้น¹⁸

คำจำกัดความของภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

เป็นภาวะที่มีความซับซ้อนเกี่ยวข้องกับโรคของผู้ป่วยร่วมกับอายุที่มากขึ้น ในอดีตกล่าวถึงภาวะที่มีความเสื่อมของกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีการทำกิจวัตรประจำวันลดลงหรือผู้ป่วยนอนติดเตียง ซึ่งไม่ทราบสาเหตุแท้จริง ต่อมาจึงเริ่มมีการศึกษาถึงสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวมากขึ้น

ในปี ค.ศ. 2010 European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) ได้นิยามภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ คือ กลุ่มอาการที่มีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อร่วมกับความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่ลดลง ทำให้ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่แย่ลงและการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น ในปี ค.ศ. 2018 EWGSOP2 ได้ทบทวนการวินิจฉัยโดยใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ใหม่ และเครื่องมือที่วินิจฉัยโดยเน้นการป้องกันและรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

EWGSOP2 ได้ระบุถึงประเด็นสำคัญในการวินิจฉัยโรคไว้ดังต่อไปนี้

1. ในปัจจุบันพบมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งมีผลจากปัจจัยทางพันธุกรรมมากกว่าอายุที่มากขึ้น
2. เน้นถึงความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่ลดลงมากกว่ามวลกล้ามเนื้อที่ลดลงซึ่งส่งผลต่อการวินิจฉัย
3. เกิดจากการลดลงทั้งคุณภาพและปริมาณของกล้ามเนื้อ แต่ยากที่จะวัดค่าดังกล่าวได้อย่างแม่นยำ

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อส่วนใหญ่ถูกมองข้ามและไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากมีความซับซ้อนและไม่มีการวินิจฉัยและการรักษาไว้อย่างชัดเจน

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ 2018 operational definition of sarcopenia¹⁹ สามารถแบ่งเป็น 3 ข้อ คือ

1. การลดลงของความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
2. การลดลงของปริมาณและคุณภาพของกล้ามเนื้อ
3. การลดลงของสมรรถภาพทางกาย

โดยเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้อที่ 1 ถือเป็น น่าจะเป็นภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

หากเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้อที่ 1 และ 2 ถือเป็น ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

หากเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้อที่ 1, 2 และ 3 ถือเป็น ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อที่รุนแรง

ในทางเวชปฏิบัติสามารถค้นหาผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้จากการชักรประวัติ เช่น มีการล้มโดยไม่ทราบสาเหตุ อ่อนแรง เดินได้ช้าลง ลำบากในการลุกขึ้นจากเก้าอี้ นั่ง ประวัติน้ำหนักลดลงหรือกล้ามเนื้อขนาดเล็กลง ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีความจำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยต่อไป

การจัดกลุ่มภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ

ชนิดปฐมภูมิเกิดจากสาเหตุหลักของอายุที่มากขึ้น โดยไม่มีสาเหตุอื่น ๆ ส่วนชนิดทุติยภูมิเป็นภาวะที่เกิดจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ภาวะทุพโภชนาการ การอักเสบเรื้อรัง มะเร็ง ภาวะติดเชื้อ การใช้ยา เป็นต้น

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง

EWGSOP2 ได้มีการแบ่งกลุ่มโดยใช้ระยะเวลาเป็นเกณฑ์ กลุ่มเฉียบพลันคือ มีอาการเกิดขึ้นน้อยกว่า 6 เดือน ซึ่งสัมพันธ์กับการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยเฉียบพลัน กลุ่มเรื้อรังคือ มีอาการเกิดขึ้นมากกว่า 6 เดือน สัมพันธ์กับโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงแบบค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การจัดกลุ่มแบบนี้จะสามารถช่วยทำนายการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อ รวมถึงใช้วางแผนป้องกันและรักษาก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างถาวร

ภาวะความเปราะบาง (frailty)

ลักษณะของภาวะเปราะบาง คือ ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อและการลดลงของแรงบีบมือหรือความเร็วของการเดิน ร่วมกับการลดลงด้านกระบวนการคิด เรียนรู้ และมุมมองด้านสังคมสิ่งแวดล้อม มักเกิดขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุที่การทำงานของอวัยวะในร่างกายลดลง ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางสังคมและสิ่งแวดล้อม ซึ่งส่งผลกระทบทั้งภาวะทุพพลภาพ การนอนรักษาในโรงพยาบาล คุณภาพชีวิตที่แย่ลงและเสียชีวิต

ภาวะการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อจากภาวะทุพโภชนาการ

เป็นภาวะขาดสารอาหารที่เกิดจาก

1. การรับประทานอาหารลดลง
2. การลดลงของการดูดซึมและนำสารอาหารไปใช้ในร่างกาย เช่น ภาวะท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน
3. ความต้องการใช้สารอาหารที่มากขึ้น เช่น การอักเสบเรื้อรังในร่างกาย มะเร็ง และอวัยวะล้มเหลว

ส่วนใหญ่จะแสดงออกในลักษณะของมวลกล้ามเนื้อที่ลดลง ร่วมกับมวลไขมันที่ลดลง

การป้องกันภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในโรคไตเรื้อรัง

โดยใช้การออกกำลังกายร่วมกับการรักษาด้วยโภชนาการ วิตามินและเกลือแร่ ซึ่งต้องเลือกรูปแบบการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการรักษาแบบสหสาขา ได้แก่

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตและการออกกำลังกาย

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต แนะนำให้ออกกำลังกายแบบใช้ออกซิเจนเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ความอ่อนตัว และการทรงตัว คล้ายคลึงกับกลุ่มประชากรทั่วไป²⁰

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้มีการออกกำลังกายให้เหมาะสมกับข้อจำกัดของโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ โดยใช้ความสามารถสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยจะทำได้²¹ เช่น แนะนำให้เดินอย่างน้อย 4,000 ก้าวต่อวัน โดยเริ่มต้นเบา ๆ และไปอย่างช้า ๆ อาจให้เริ่มเดินครั้งละ 5 นาที วันละ 2 ครั้ง โดยอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยเป็นหลัก อาจมีการนำเก้าอี้จักรยานมาให้ผู้ป่วยออกกำลังกายระหว่างการฟอกเลือด

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้อง แนะนำให้มีการยืดกล้ามเนื้อ และเดินในบ้าน คล้ายคลึงกับกลุ่มประชากรทั่วไป สามารถแนะนำให้ผู้ป่วยนำน้ำยาล้างหน้าท้องออกได้ประมาณ 1-2 ชม. เพื่อพักหน้าท้องทำให้ผู้ป่วยได้ออกกำลังกายได้

การรักษาภาวะขาดวิตามินดีและพาราไทรอยด์สูง

การรักษาให้วิตามินดีแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เมื่อระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ การให้วิตามินดีเสริมให้ระดับกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติสามารถลดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง แต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของวิตามินดีต่อกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด²² รวมถึงการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงยังขาดการศึกษาถึงประโยชน์ต่อภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง

การรักษาภาวะโลหิตจาง

ควรตรวจภาวะพร่องธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจาง ร่วมกับเริ่มรักษาโดยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis-stimulating agents) อาจพิจารณาเป็นราย ๆ ร่วมกับผู้ป่วยถึงข้อดีและข้อเสีย

การรับประทานอาหาร

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่ได้รับคำแนะนำเรื่องการรับประทานอาหารโปรตีนต่ำ เพื่อชะลอการเสื่อมของไต ซึ่งเป็นความเสี่ยงต่อภาวะเสียมวลกล้ามเนื้อ คำแนะนำอาหารที่ควรรับประทานคือ โปรตีนที่มีคุณภาพ (high-quality protein) ประมาณ 0.8 กรัม/กก./วัน และหากได้รับคำแนะนำให้ควบคุมปริมาณโปรตีน ควรได้รับการติดตามกับนักโภชนาการ เพื่อให้ได้รับปริมาณโปรตีนที่เพียงพอ

แนวทางการรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในโรคไตเรื้อรัง

การออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การออกกำลังกายอย่างเหมาะสมจะช่วยลดความเสี่ยงต่อภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อได้ แม้ยังไม่มีข้อมูลว่าสามารถชะลอการเกิดโรคไตเรื้อรังได้ แต่พบว่าผู้ป่วยมีความสามารถในการใช้ออกซิเจนมาเป็นพลังงานเพิ่มขึ้น และมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น การออกกำลังกายแบบมีแรงต้านจะช่วยให้กล้ามเนื้อแข็งแรงขึ้น และกล้ามเนื้อมีขนาดเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะกล้ามเนื้อส่วนขา การออกกำลังกายมีผลดีต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังสรุปใน ตารางที่ 1 แต่ต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อดูถึงความสัมพันธ์เกี่ยวกับการชะลอโรคไตเรื้อรัง และรูปแบบของการออกกำลังกายที่เหมาะสม

ภาวะโภชนาการ

การให้โภชนาการที่เพียงพอจะช่วยรักษาการสลายตัวของโปรตีนในกล้ามเนื้อของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ โดยการดูแลของนักโภชนาการที่เหมาะสม เพื่อให้ได้รับสารอาหารที่เพียงพอ โดยในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่ได้รับสารอาหารในระหว่างทำการฟอกเลือดช่วยเพิ่มแอลบูมินและพรีแอลบูมินในเลือด²³

การรักษาด้วยยาชนิดต่าง ๆ

การใช้ยาและฮอร์โมนต่าง ๆ เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว เช่น วิตามินดี แอลคาร์นิทีน โกรทฮอร์โมน และเทสโทสเตอโรน ซึ่งมีการศึกษาถึงผลต่อกล้ามเนื้อในด้านต่าง ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 1 การศึกษาการรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยการออกกำลังกาย²⁴

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยและประชากรที่ศึกษา	ลักษณะการออกกำลังกาย	ความหนักของการออกกำลังกาย	ผลการศึกษา
Van Craenenbroeck et al. (2015)	แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มคู่ขนาน	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 48 ราย	การออกกำลังกายแบบแอโรบิก ปั่นจักรยาน ครั้งละ 10 นาที 4 ครั้งทุกวัน รวมเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์	อัตราการเต้นหัวใจ ร้อยละ 90 ของในช่วงที่ออกกำลังกายแบบไม่ใช้ออกซิเจน	• ↑ความสามารถในการใช้ออกซิเจน • ↑คุณภาพชีวิต • การทำงานของหลอดเลือดไม่เปลี่ยนแปลง
Gregory et al. (2011)	แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 21 ราย	การออกกำลังกายแบบแอโรบิกครั้งละมากกว่า 55 นาที 3 วัน/สัปดาห์ รวมเวลาทั้งหมด 48 สัปดาห์	ร้อยละ 50-60 ของการใช้ออกซิเจนสูงสุด	• ↑ความสามารถในการใช้ออกซิเจน • ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของภาวะเมแทบอลิกและการทำงานของไต
Headley et al. (2014)	แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มคู่ขนาน	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 ที่เป็นความดันโลหิตสูงและเบาหวาน จำนวน 46 ราย	การออกกำลังกายแบบแอโรบิกครั้งละมากกว่า 55 นาที 3 วัน/สัปดาห์ รวมเวลาทั้งหมด 16 สัปดาห์	ร้อยละ 50-60 ของการใช้ออกซิเจนสูงสุด	• ↑ความสามารถในการใช้ออกซิเจน • ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหลอดเลือด
Watson et al. (2015)	แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มคู่ขนาน	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 20 ราย	การออกกำลังกายแบบแรงต้านทำซ้ำๆ 10 ครั้ง จำนวน 3 รอบ 3 วัน/สัปดาห์ รวมเวลาทั้งหมด 8 สัปดาห์	ออกแรงร้อยละ 70 ของที่ทำได้มากที่สุด	• ↑ภาพตัดขวางและขนาดของกล้ามเนื้อ • ↑ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
Balakrishnan et al. (2010)	แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มคู่ขนาน	ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 23 ราย	การออกกำลังกายแบบแรงต้านทำซ้ำๆ 8 ครั้ง จำนวน 3 รอบ 3 วัน/สัปดาห์	ออกแรงร้อยละ 80 ของที่ทำได้มากที่สุด	• ↑จำนวนสารพันธุกรรมไมโทคอนเดรีย

ตารางที่ 2 การศึกษาการรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยใช้ยา²⁴

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยและประชากรที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ลักษณะการศึกษา	ผลการศึกษา
Stein et al. (1997)	แบบสุ่มแบบปกปิดทางเดียวชนิดมีกลุ่มคู่ขนาน	ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ล้างไตทางหน้าท้อง จำนวน 200 ราย	1 ปี	การใช้น้ำยาฟอกไตทางหน้าท้องที่เป็น แล็กเตตสูง(40mmol/L) ร่วมกับโซเดียม 1.35 มโมล/ลิตร จานระดับไบคาร์บอเนตในเลือดเท่ากับ 30 mmol/L เทียบกับน้ำยาแล็กเตตต่ำ (35 mmol/L)	• ↑น้ำหนักตัว 2 กก. • ↑เส้นรอบวงกึ่งกลางแขน • ระยะเวลาการนอนในรพ. ลดลง
Hewitt et al. (2013)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทางชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 60 ราย	6 เดือน	การรับประทานวิตามินดีขนาด 50,000 ยูนิต ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และต่อเนื่องทุกเดือนอีก 4 เดือน	• ↑ระดับวิตามินดีในเลือด • ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ความสามารถในการทำงานกล้ามเนื้อ ความเร็วในการส่งกระแสประสาท และคุณภาพชีวิต

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยและประชากรที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ลักษณะการศึกษา	ผลการศึกษา
Siarni et al. (1991)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทาง ชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 14 ราย	6-10 เดือน	การให้แอลคาร์นิทีนทางหลอดเลือดดำ 2,000 มล. ในช่วงฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 6 เดือน และให้ต่ออีก 1,000 มล. ช่วงฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 10 เดือน	• ↑ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ • ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของลักษณะเซลล์กล้ามเนื้อจากการตัดชิ้นเนื้อ
Hurot et al. (2002)	การทบทวนการศึกษา 18 วรรณกรรมอย่างเป็นระบบ	ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 482 ราย	3-6 เดือน	การให้แอลคาร์นิทีนทางหลอดเลือดดำ 1,000 มล. ในช่วงฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์	• ↑การตอบสนองอิริโทรโพอิติน • ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับคาร์นิทีนในเลือด กับการทำงานของกล้ามเนื้อ • ไม่ชัดเจนในการใช้คาร์นิทีนในการเพิ่มการทำงานของกล้ามเนื้อเนื่องจากการวัดผลไม่ชัดเจน

ตารางที่ 3 การศึกษาการรักษาภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยใช้ยา²⁴

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยและประชากรที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ลักษณะการศึกษา	ผลการศึกษา
Johannsson et al. (1999)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทาง ชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 20 ราย	6 เดือน	การให้โกรทฮอร์โมน 66.7 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว เป็น กก. ทางใต้ผิวหนัง หลังการฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์	• ↑ระดับแอลบูมินในเลือด • ↑มวลกล้ามเนื้อไร้ไขมัน • ↑ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อจากการวัดแรงบีบมือ
Kopple et al. (2011)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทาง ชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 695 ราย	20 สัปดาห์	การให้โกรทฮอร์โมน 20 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว ทางใต้ผิวหนัง	• น้ำหนักตัว ไขมัน ระดับค่าการอักเสบลดลง • ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต • ไม่พบความแตกต่างของระดับแอลบูมินในเลือด มวลกล้ามเนื้อ ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต
Macdonald et al. (2007)	แบบสุ่มระยะที่ 2 เพื่อหาขนาดของยา ชนิดมีควบคุม	ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ระยะที่ 5 จำนวน 54 ราย	24 สัปดาห์	การให้ฮอร์โมนกลุ่มเทสโทสเตอโรน (nandrolone decanoate) ขนาด 50, 100 และ 200มก./สัปดาห์ทางกล้ามเนื้อ	• ↑มวลกล้ามเนื้ออย่างคึกในกลุ่มที่ใช้ยาขนาดสูง • ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของภาวะน้ำเกินและความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อ

การศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยและประชากรที่ศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ลักษณะการศึกษา	ผลการศึกษา
Ferrando et al. (2003)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทาง ชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้สูงอายุเพศชาย สุขภาพดี อายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 12 คน	6 เดือน	การให้ฮอร์โมนกลุ่มเทสโทสเทอโรน (testosterone enanthate) โดยให้ระดับเทสโทสเทอโรนในเลือด เท่ากับ 17- 28 นาโนโมล/ลิตร ร่วมกับการให้กรดอะมิโนทางหลอดเลือดดำ 148.5 มล/น้ำหนักตัวเป็น กก.	• ↑ กระตุ้นการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อแต่ไม่เกี่ยวข้องกับการให้โปรตีนเสริม • ลดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อ • ในช่วงอดอาหารการให้ควบคู่กับโปรตีนเสริมอาจช่วยเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อในระยะยาวได้
Page et al. (2005)	แบบสุ่มแบบปกปิด 2 ทาง ชนิดมีกลุ่มยาหลอก	ผู้สูงอายุเพศชาย สุขภาพดี อายุมากกว่า 65 ปี จำนวน 70 คน	36 เดือน	การให้ฮอร์โมนกลุ่มเทสโทสเทอโรน (testosterone enanthate) 200 มก. ทุก 2 สัปดาห์ การให้ยาฟินแอสเทอไรด์ (finasteride) 5 มก. ทุกวัน	• ↑ ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน • ↑ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อจากการวัดแรงบีบมือ (handgrip strength) • ↑ มวลกล้ามเนื้อไร้ไขมัน

การรักษาภาวะเลือดเป็นกรด

มีการใช้น้ำยาล้างไตทางหน้าท้องชนิดที่เป็นแลกเตทสูง (40 มิลลิโมล/ลิตร) ร่วมกับโซเดียมบิคาร์บอเนตชนิดรับประทาน ให้กับผู้ป่วยจนระดับไบคาร์บอเนตในเลือดเท่ากับ 30 มิลลิโมล/ลิตร เทียบกับน้ำยาแลกเตทต่ำ (35 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่าน้ำหนักตัวและเส้นรอบวงกึ่งกลางแขนเพิ่มขึ้น ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยลดลง

วิตามินดี

การรับประทานวิตามินดีขนาด 50,000 ยูนิต ทุกสัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด พบว่าวิตามินดีในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ความแข็งแรงและความสามารถในการทำงานกล้ามเนื้อ รวมถึงความเร็วในการส่งกระแสประสาทและคุณภาพชีวิตไม่เปลี่ยนแปลง การให้วิตามินดีที่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่า สามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อได้มากขึ้น

แอลคาร์นิทีน

การให้แอลคาร์นิทีนทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือดพบว่า ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและการตอบสนองของกล้ามเนื้อต่อการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของลักษณะเซลล์กล้ามเนื้อจากการตัดชิ้นเนื้อ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการใช้คาร์นิทีนจะเพิ่มการทำงานของกล้ามเนื้อ

Growth hormone

การให้ growth hormone หลังการฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด พบว่ามวลกล้ามเนื้อไร้ไขมันและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อจากการวัดแรงบีบมือ (handgrip strength) เพิ่มขึ้น พบว่าน้ำหนักตัว ระดับไขมัน และระดับค่าการอักเสบในร่างกายลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต ความสามารถในการออกกำลังกาย และคุณภาพชีวิต

เทสโทสเทอโรน

การให้ฮอร์โมนกลุ่มเทสโทสเทอโรน (testosterone enanthate) ขนาดสูงจะกระตุ้นการสร้างโปรตีนในกล้ามเนื้อ และลดการสลายโปรตีนในกล้ามเนื้อในช่วงอดอาหาร โดยให้คู่กับโปรตีนเสริมช่วยเพิ่มมวลกล้ามเนื้อและความแข็งแรงของกล้ามเนื้อในระยะยาวได้ พบว่ามวลกล้ามเนื้ออย่างค้ำเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้ยาขนาดสูง และ ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อจากการวัดแรงบีบมือเพิ่มขึ้น

ยากระตุ้นไมโทคอนเดรีย

(stimulation of mitochondrial biogenesis)

ในสัตว์ทดลองพบว่า การกระตุ้น Sirtuins (SIRT) สามารถชะลอการสลายตัวของกล้ามเนื้อได้ จึงมีการสร้าง SRT2104 เพื่อมาใช้กระตุ้น SIRT ซึ่งจะไปยับยั้งการทำงานของ FoxO1 ทำให้ป้องกันภาวะกล้ามเนื้อสลายตัวได้

การสร้างเซลล์ต้นกำเนิดกล้ามเนื้อ (myogenic stem cells)

มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ satellite จากสมมติฐานที่มีเพิ่มการไหลเวียนโลหิตจะสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ผนังหลอดเลือดชั้นในได้ ในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมช่วงกลางคืน ซึ่งอาจเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อและนำมาใช้รักษาภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ในอนาคต

ยายับยั้ง myostatin

การยับยั้ง myostatin จะช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์ satellite รวมถึงเพิ่มการทำงานของเซลล์ การให้สารภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านมัยโอสแตติน (humanized mAb against myostatin LY2495655) สามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญในขณะนี้การศึกษาต่อเนื่องในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

บทสรุป

ภาวะสูญเสียมวลกล้ามเนื้อเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย มีความสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต สาเหตุเกิดจากอายุที่มากขึ้นร่วมกับโรคไตเรื้อรังเมื่อมีอาการมักเป็นระยะที่รุนแรง ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยภาวะดังกล่าวมีความจำเป็นเพื่อที่จะป้องกันวางแผนการรักษา ได้แก่ การแก้ไขภาวะเลือดเป็นกรด การรักษาด้วยฮอร์โมนและวิตามินต่างๆ การแก้ไขภาวะทุพโภชนาการ รวมถึงการออกกำลังกายเพื่อเสริมสร้างกล้ามเนื้อ ในปัจจุบันมีการพัฒนายากลุ่มใหม่เพื่อใช้รักษา แต่การป้องกันยังเป็นสิ่งที่สำคัญเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1:129-133.
2. Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsa P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. *BMC Nephrol* 2009; 10:35.
3. Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(7):1070-7.
4. Diesel W, Emms M, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:677-84.
5. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:41-8.
6. Phillips SK, Gopinathan J, Meehan K, Bruce SA, Woledge RC. Muscle strength changes during the menstrual cycle in adductor pollicis. *J Physiol* 1993; 473:125P.
7. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: Activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006; 147: 4160-8.
8. Fahal IH, Bell GM, Bone JM, Edwards RH. Physiological abnormalities of skeletal muscle in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:119-27.
9. Gilson H, Schakman O, Kalista S, Lause P, Tsuchida K, Thissen JP. Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297:E157-64.
10. Siami G, Clinton ME, Mrak R, et al. Evaluation of the effect of intravenous L-carnitine therapy on function, structure and fatty acid metabolism of skeletal muscle in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1991; 57:306.
11. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1655-65.
12. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1128S-1132S.
13. Roshanravan B, Kestenbaum B, Gamboa J, et al. CKD and Muscle Mitochondrial Energetics. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:658.
14. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1388- 94.

15. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007; 13:204-10.
16. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M, Ikegaya N, Hibi I, Miyaji K, et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:295-302.
17. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002; 62:1901.
18. Diesel W, Emms M, Knight BK, et al. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:677.
19. 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(1):16-31.
20. Johansen KL. Exercise in the end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1845.
21. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330:1769.
22. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1143.
23. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62:1054-9.
24. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(3):219-28.

Original Article

Prevalence and pathophysiology of hypokalemia among adult patients with dengue viral infection

Charoen Kaitwatcharachai, Pongpot Namasae

Division of Internal Medicine, Hat Yai Hospital, Songkhla, Thailand

Abstract

Background: Dengue viral infection (DVI) is one of the major public health problems in Thailand and many parts of the world. Renal complications and electrolyte imbalances in DVI have reportedly increased. Even though the prevalence of hypokalemia is common, the mechanisms of hypokalemia remain uncertain.

Methods: This study employed a retrospective cross-sectional design to investigate admitted patients with DVI at the Division of Medicine, Hat Yai Hospital, Songkhla from 2011 to 2016. This investigation included patients who were 1) ≥ 15 years 2) admitted at the Internal Medicine Division with DVI dependence on clinical appearances and confirmed by either dengue NS1 antigen or IgM antibody to dengue infection. Patients with pre-existing renal disease and prescribed diuretics were excluded from this study.

Results: This study included 383 patients. The mean serum potassium concentration was 3.75 ± 0.53 mEq/L. and hypokalemia developed among 129 patients (33.7%). Hypokalemia was mild and moderate among 121 (93.8%) and 8 (6.25) patients, respectively. This study demonstrated that age, clinical manifestations, and virus serotypes did not differ between hypokalemia and nonhypokalemia cases. Hypokalemia occurred more frequently among females. Six patients with hypokalemia were additionally investigated. Five patients were female and experienced DHF grade I. Interestingly, these 5 patients had urine potassium to creatinine ratio higher than 13 mEq/gCr and all patients had transtubular potassium gradient higher than 3.

Conclusion: Hypokalemia was common among adult patients with dengue virus but not associated with severity of illness or clinical manifestations. The proposed mechanism of hypokalemia was due to renal loss.

Keywords: hypokalemia, dengue viral infection, electrolyte imbalance

ความชุกและกลไกการเกิดภาวะโพแทสเซียม ในเลือดต่ำในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นไข้เลือดออก

เจริญ เกียรติวัชรชัย, พงษ์พจน์ นมะเส

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ สงขลา

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคไข้เลือดออกเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของไทยและหลายส่วนของโลก การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตและความผิดปกติของเกล็ดเลือดมีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำพบได้บ่อย แต่กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่รับไว้ในแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลหาดใหญ่ สงขลา ในปี พ.ศ. 2554-2559 เกณฑ์คัดผู้ป่วย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปี 2) ผู้ป่วยไข้เลือดออกที่วินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกร่วมกับการตรวจพบ NS1 หรือ IgM antibody ต่อเชื้อไข้เลือดออก โดยผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่ก่อนหรือได้รับยาขับปัสสาวะจะถูกคัดออกจากการศึกษา

ผลการศึกษา: การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 383 ราย ค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด คือ 3.75 ± 0.53 mEq/ลิตร พบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ 129 ราย (ร้อยละ 33.7) จำแนกเป็นชนิดรุนแรงน้อยและปานกลาง จำนวน 121 (ร้อยละ 93.8) และ 8 (ร้อยละ 6.25) ราย ตามลำดับ การศึกษานี้พบว่า อายุและลักษณะทางคลินิก รวมทั้งชนิดของ dengue serotype ของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำแตกต่างกัน ผู้ป่วยภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำพบบ่อยในผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วย 6 ราย ได้รับการตรวจเพิ่มเพื่อหาสาเหตุของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบว่า 5 ราย มีค่าของอัตราส่วนระหว่างโพแทสเซียมในปัสสาวะต่อครีเอตินินในปัสสาวะสูงกว่า 13 mEq/กรัมของครีเอตินิน และทุกรายมีค่าของ transtubular potassium gradient สูงกว่า 3

สรุป: ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นความผิดปกติที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นไข้เลือดออก ไม่สัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกและความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก กลไกการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของท่อไตทำให้ขับโพแทสเซียม

คำสำคัญ: โพแทสเซียมในเลือดต่ำ, ไข้เลือดออก, ความผิดปกติของเกล็ดเลือด

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. เจริญ เกียรติวัชรชัย 182 ถ.รัถการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110 Email: kcharoen007@hotmail.com

Background

Dengue viral infection (DVI) is one of the major public health problems in Thailand and many parts of the world. DVI is caused by a virus of the Flaviviridae family and the 4 different serotypes are labeled DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN-4. Clinical manifestations of DVI vary highly from asymptomatic to multi-organ dysfunction and death. Renal complications and electrolyte imbalances in DVI were reportedly increased.^{1,2} Among electrolyte disturbances, hyponatremia is the most common electrolyte abnormality in DVI.¹⁻³ The prevalence of hyponatremia accounted for as high as 72%.¹ Hypokalemia commonly occurred as well. The prevalence of hypokalemia ranges from 13 to 42.1%.³⁻⁴ Most patients with hypokalemic experience mild and asymptomatic conditions. However, some patients developed hypokalemic quadriparesis.⁵ The mechanisms of hypokalemia remain uncertain due to no obvious explanation for the hypokalemia such as poor intake, medication, or gastrointestinal loss. The proposed mechanisms included potassium redistribution within cells, poor intake, and tubular renal loss due to activation of rennin-angiotensin and aldosterone systems from volume depletion.¹ Moreover, studies have investigated the risk factors and mechanisms of hypokalemia among adult patients with DVI. This study aimed to determine the prevalence and the mechanisms of hypokalemia among adult patients admitted with DVI.

Methods

Study Population

This study employed a retrospective cross-sectional design investigating admitted patients with DVI at the Division of Medicine, Hat Yai Hospital, Songkhla from 2011 to 2016. This investigation included patients who were 1) ≥ 15 years old, 2) admitted at the Internal Medicine Division with DVI dependence on clinical appearances and confirmed by either dengue NS1 antigen or IgM antibody to dengue. Patients with pre-existing renal disease and prescribed diuretics were excluded from this study. Patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (DHF) were graded using World Health Organization criteria.⁶ Patients with DHF were arranged in

three groups: grade I as mild DHF, grade II as moderate DHF, and grades III to IV as severe DHF.

Data Collection

Serum sodium, potassium, chloride, and bicarbonate were measured by indirect ion-selective electrode and enzymatic kinetic UV assay using an automate analyzer. Hypokalemia was diagnosed when serum potassium concentration was less than 3.50 mEq/L. It could be classified as mild 3.1 to 3.5 mEq/L, moderate 2.5 to 3.0 mEq/L and severe <2.5 mEq/L. Hyponatremia was categorized as a serum sodium level <135 mEq/L. Metabolic acidosis and alkalosis were classified when serum HCO_3 levels reach <18 and >24 mEq/L, respectively. Transtubular potassium gradient (TTKG) and potassium to creatinine ratio were calculated. PCR was also performed from 2013 to 2014. The study was approved by the Institutional Review Board of Hat Yai Hospital.

Statistical analysis

The chi-squared test was used to compare the prevalence of categorical data between patients with hypokalemia and those without. Continuous parameters were compared between patients with hypokalemia and those without using the two-independent t-test and Mann-Whitney U test when appropriate. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The study included 383 patients. The mean age was 29.74 ± 12.46 years, and 217 patients (56.7%) were female. Among all patients, 318 (83.0%) were NS1 positive, 150 (39.2%) were IgM positive, and 85 (22.2%) were both NS1 antigen and IgM positive. DF and DHF were diagnosed in 66 (17.2%) and 317 (82.8%) patients, respectively. The mean serum potassium concentration was 3.75 ± 0.53 mEq/L, and hypokalemia developed among 129 patients (33.7%). Hypokalemia was mild and moderate in 121 (93.8%) and 8 (6.25%) patients, respectively, while four patients had serum potassium level more than 5.5 mEq/L.

The attributes of patients with and without hypokalemia are summarized in **Table 1**. No significant differences were observed in the medium age, proportion of

vomiting, diarrhea, and the severity of DVI among patients with and without hypokalemia (p value >0.05). Hypokalemia occurred more frequently among females. The prevalence of hypokalemia was 31.8% among patients with DF and 34.1% among patients with DHF; without significant difference (p value = 0.725). The prevalence of hypokalemia in different severity levels of DHF was comparable.

Table 1. Comparison of demographic data and clinical manifestations of non-hypokalemic and hypokalemic groups

	Non-hypokalemia (n = 254)	Hypokalemia (n = 129)	P value
Age (median±IQR)	26.0±19.0	26.0±14.0	0.994
Sex, male (%)	122 (48.0)	44 (34.1)	0.009
Patients with vomiting (%)	123 (48.4)	50 (38.8%)	0.072
Patients with diarrhea (%)	67 (26.4)	26 (20.2%)	0.179
Dengue fever, (%)	45 (17.7)	21 (16.3)	0.725
Dengue hemorrhagic fever:			0.794
• mild (%)	133 (52.4)	64 (49.6)	
• moderate (%)	43 (16.9)	23 (17.8)	
• severe (%)	33 (13.0)	21 (16.3)	

The initial laboratory findings of patients with and without hypokalemia are shown in **Table 2**. Patients with hypokalemia had expectedly lower serum potassium levels of 3.3 ± 0.2 mEq/L than those without hypokalemia of 3.9 ± 0.5 ($P<0.001$). No significant differences were observed in white blood cell count, platelet count, bicarbonate level, and albumin concentrations between the two groups (**Table 2**).

Table 2. Comparison of initial laboratory findings of non-hypokalemia and hypokalemia groups

	Non-hypokalemia (n = 254)	Hypokalemia (n = 129)	P value
Hematocrit (%)	41.15±8.95	40.20±7.65	0.045
White blood cells (/μL)	3,825.0±3,545.0	3,750.0±3,285.0	0.408
Platelet count (/μL)	61,000±88750	58,000±71,500	0.613
Sodium (mEq/L)	136.0±4.0	137.0±5.0	0.022
Potassium (mEq/L)	3.9±0.5	3.3±0.2	<0.001
Chloride(mEq/L)	103.0±7.0	104.0±7.0	0.003
Bicarbonate (mEq/L)	23.0±5.0	23.0±0.5	0.916
BUN (mg/dL)	11.0±7.0	10.0±5.0	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.81±0.34	0.69±0.32	0.001
Albumin (g/dL)	3.71±0.62	3.70±0.70	0.667
Prevalence			
Hyponatremia (%)	88 (34.6)	34 (26.4)	0.10
Metabolic alkalosis (%)	78 (30.7)	38 (29.5)	0.801
Type of DEN Virus (%)			0.9
DEN-1	2 (5.3%)	1 (4.3%)	
DEN-2	2 (5.3%)	2 (4.3%)	
DEN-3	18 (47.4%)	9 (39.1%)	
DEN-4	16 (42.1%)	12 (52.2%)	

Abbreviation: μL; microliters, mEq/L; milliequivalent per liters, mg/dL; milligram per deciliters, g/dL; gram per deciliters

Although both groups had different sodium and chloride levels, the proportion of hyponatremia and metabolic alkalosis did not significantly differ between patients with hypokalemia and those without. Hematocrit level, BUN, and serum creatinine levels were slightly lower but statistically significant in the hypokalemic group. Among 62 patients, further investigated for type of dengue serotypes, the majority

were DEN-3 and DEN-4. No relationship was found between type of DEN and the occurrence of hypokalemia.

Six patients with hypokalemia were additionally tested to explain the mechanisms of hypokalemia. Five patients were female and experienced DHF grade I. Interestingly, five patients had urine potassium to creatinine ratio higher than 13 mEq/g Cr and all patients had TTKG higher than 3 (Table 3).

Table 3. Clinical and laboratory findings in the patients with hypokalemia

Case	Age	Sex	Diagnosis	Serum K	Urine K	TTKG*	Urine K/Cr (mEq/g)
1	28	F	DHF grade 1	3.2	14.0	3.6	7.8
2	40	F	DHF grade 1	3.18	82.8	8.9	33.2
3	28	F	DHF grade 1	3.41	47.4	13.9	20.3
4	43	F	DHF grade 1	3.3	40.0	5.4	23.3
5	16	F	DHF grade 1	3.2	40.0	7.8	28.8
6	42	M	DF	3.3	46.0	5.2	16.6

* The trans-tubular potassium gradient (TTKG) = (urine K × plasma osmolality / serum K × urine osmolality)

Abbreviation: K; potassium, TTKG; the trans-tubular potassium gradient, Cr; creatinine, mEq/g; milliequivalent per gram, F; female, M; male, DHF; dengue hemorrhagic fever.

Discussion

We found that the prevalence of hypokalemia among adults admitted with DVI was about one third. No associations were found between hypokalemia and the clinical severity and serotype of DVI. Patients with hypokalemia were more common among females, and those with lower BUN and serum creatinine levels. An additional investigation showed the cause of hypokalemia was due to tubular renal loss, at least in mild severity cases.

In this study, the prevalence of hypokalemia among adults admitted with DVI was 33.7%. One study among children found the prevalence of hypokalemia was only 15.3%³, while one study among adults showed a high incidence of 42.6%.⁴ The prevalence of hypokalemia seemed to be higher among adults. However, age-related differences in prevalence of hypokalemia were poorly explained and data on clinical features among adult patients remain limited.⁷ Hypokalemia was mild and as-

ymptomatic in the majority of patients in most studies. In this study, no case of severe hypokalemia was found, and no symptoms were related to hypokalemia. However, dengue-associated hypokalemic paralysis could not be ignored.

Reports on the relationship between the prevalence of hypokalemia and the severity of DVI were conflicting. Some reports including the report in this study demonstrated that the mean serum potassium concentration and prevalence of hypokalemia were unrelated to severity, defined as DF vs DHF, of DVI.^{3,8} Whereas Khandelwal Vinay G⁴ showed that mild hypokalemia was more common in DF compared with DHF whereas moderate and severe hypokalemia were more common in DHF. However, when statistical analysis was performed, the p-value was without significance, and hypokalemic quadriparesis was reported in mild DVI.⁹

In this study, factors associated with the occurrence of hypokalemia included being female, and BUN and

creatinine levels. Several factors may influence disease manifestations, including host factors, virus serotype or genotype, sequence of virus infection, and differences in dengue cross-reactive antibody and T-cell responses.¹⁰ The explanation for the susceptibility of females developing hypokalemia remain unclear. These factors had not been mentioned before. Although the results of BUN and creatinine significantly differed, clinical significance improbable because their levels differed slightly and remained within the normal range.

The pathophysiology behind developing hypokalemia among these patients was not well understood. Hypokalemia can be caused by redistribution, low potassium intake, or excessive loss of potassium in the urine or through the GI tract. Factors that cause redistribution such as metabolic alkalosis and severity of DVI and the issue of GI loss in this study did not appear. Patients with hypokalemia did not present diarrhea or vomiting more frequently. In addition, six patients with hypokalemia and additional tests showed that all patients had a TTKG greater than 3 or urine potassium to creatinine ratio greater than 13 mEq/g Cr, indicating tubular potassium loss. Thus, this study found that the mechanism of hypokalemia was caused at least by renal tubular loss. A combination of mechanisms may be responsible for the hypokalemia observed in dengue cases.

The limitations encountered of this study included first, this research was based on a single center retrospective observational study. Second, the dengue serotype of 24 patients was unable to be identified. Third, the analysis using the univariable model without adjusting confounders might have caused limit generalizability. Last, only six patients joined an additional urine study to further investigate the cause of hypokalemia.

Conclusion

Hypokalemia was common among adult patients with dengue virus. The prevalence of hypokalemia was not associated with severity of illness or clinical manifestations. The proposed mechanism of hypokalemia was due to renal loss.

References

1. Gurugama P, Jayarajah U, Wanigasuriya K, Wijewickrama A, Perera J, Seneviratne SL. Renal manifestations of dengue virus infections. *J Clin Virol*. 2018; 101: 1-6.
2. Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in Dengue viral infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015; 46 Suppl 1: 108-17
3. Lumpaopong A, Kaewplang P. Electrolyte disturbances and abnormal urine analysis in children with dengue infection, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2010; 41: 72-6
4. Khandelwal VG, Patil VC, Botre A, Patil R. Study of electrolyte disturbances in dengue Infected patients. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2019;6(2): B5-B8.
5. Malhotra HS, Garg RK. Dengue-associated hypokalemic paralysis: causal or incidental? *J Neurol Sci*. 2014. 340: 19-25.
6. World Health Organization (WHO). Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO, 1997: 12-23.
7. Tantawichien T. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 Suppl 1:79-98.
8. Sarfraz M, Rabbani A, Manzoor MS, Zahid H. Electrolyte disturbances in patients with dengue fever. *Journal of Rawalpindi Medical College (JPMC)*; 2018;22: 96-8.
9. Gutch M, Agarwal A, Amar A. Hypokalemic quadriplegia: An unusual manifestation of dengue fever. *J Nat Sci Biol Med*. 2012; 3: 81-3.
10. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 429-36.

Original Article

Outcomes of peritonitis among patients with peritoneal dialysis: a comparison between culture-positive and culture-negative peritonitis

Narongsak Watcharotone, Wasana Mounson, Thunyluck Luekhamhan,
Rungnapa Banlusook, Somsiri Pansaksiri

Division of Nephrology, Department of Medicine, Saraburi Hospital

Abstract

Background: Peritoneal dialysis-related peritonitis increased risks of morbidity and mortality among patients undergoing peritoneal dialysis. The treatment decision depended on results of dialysate fluid culture but in culture-negative peritonitis, antibiotics covering both gram positive and negative bacteria were selected. This study aimed to analyze results of peritonitis treatment among patients undergoing peritoneal dialysis of our center.

Methods: This retrospective study collected all files of patients undergoing peritoneal dialysis in Saraburi Hospital presenting peritonitis from January 2008 until December 2019 and analyzed treatment outcomes between culture-positive and culture-negative groups.

Results: Two hundred seventy-eight patients completed the study. Of those 50.7% were men, patients' age, diabetes, and hypertension were 52.93 ± 14.91 years, 54.32%, and 33.81%, respectively. Peritonitis events totaled 1.76 ± 1.03 per person of which 21.59% involved negative culture. *Staphylococcus* species, *E. coli* and *Streptococcus* species were common organisms in culture-positive peritonitis (28.83, 15.32, and 13.25%, respectively). No different outcomes were found between culture-positive and culture-negative peritonitis groups in duration of antibiotic administration, refractory peritonitis, catheter removal, and catheter re-insertion (10.38 ± 10.50 days vs. 12.04 ± 9.00 days, $p = 0.138$, 35.06 vs. 34.90%, $p = 0.98$, 31.95 vs. 29.24%, $P = 0.59$, and 22.76 vs. 19.35%, $P = 0.68$, respectively). From all cases, 36.69% were changed to hemodialysis. No difference was observed in mortality between culture-positive and culture-negative peritonitis groups ($P = 0.093$).

Conclusion: In the present study, even though we found no difference in outcomes between culture-positive and culture-negative peritonitis among patients with PD, it still constituted a major cause of catheter removal and change of dialysis modality.

Keywords: peritonitis, peritoneal dialysis, chronic kidney disease

เปรียบเทียบผลการดูแลผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มี การติดเชื้อในช่องท้องระหว่างกลุ่มที่ทราบเชื้อก่อโรค กับกลุ่มที่ไม่ทราบเชื้อจากผลเพาะเชื้อของน้ำในช่องท้อง

ณรงค์ศักดิ์ วัชรโพน, วาสนา ม่วงสนธิ, ธัญลักษณ์ ลือคำหาญ,

รุ่งนภา บรรลุสุข, สมศิริ พันธุ์ศักดิ์ศิริ

หน่วยไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

บทคัดย่อ

บทนำ: การติดเชื้อในช่องท้องของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิต แพทย์ผู้ดูแลจะวางแผนการรักษาตามผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้อง แต่หากไม่ทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ การให้ยาจะครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวกและลบแล้วติดตามผลการรักษาต่อไป มีรายงานว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ทราบเชื้อและมีผลแทรกซ้อนน้อยกว่า การศึกษานี้จึงต้องการทราบว่าผู้ป่วยของโรงพยาบาลสระบุรีจะมีผลการรักษาที่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาหรือไม่ ศึกษาผลการรักษาและผลแทรกซ้อนของผู้ป่วยไตเรื้อรังในโรงพยาบาลสระบุรีที่มีการติดเชื้อในช่องท้องขณะทำการล้างไตทางช่องท้องว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ ระหว่างการทราบเชื้อกับไม่ทราบเชื้อจากการเพาะเชื้อน้ำในช่องท้อง

วิธีการศึกษา: แพ้ข้อมูลผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องของโรงพยาบาลสระบุรีที่มีการติดเชื้อในช่องท้องทั้งหมดในช่วงระยะเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2551 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 จะถูกนำมาวิเคราะห์และศึกษาความแตกต่างของผลการรักษาผู้ติดเชื้อในช่องท้องที่มี positive culture กับ negative culture

ผลการศึกษา: มีผู้ถูกศึกษาทั้งหมด 278 ราย อายุเฉลี่ย 52.93 ± 14.91 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50.72 ส่วนใหญ่เป็นเบาหวานและความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 54.32 และร้อยละ 33.81 ตามลำดับ) จำนวนการติดเชื้อ 1.76 ± 1.03 ครั้งต่อราย ติดเชื้อเพียงครั้งเดียวร้อยละ 53.24 เชื้อที่พบส่วนใหญ่คือ *Staphylococcus* species, *E. coli* และ *Streptococcus* species (ร้อยละ 28.83, 15.32 และ 13.25 ตามลำดับ) มีการติดเชื้อแบบ negative culture ร้อยละ 21.59 ผลการรักษาผู้ที่มี positive culture กับ negative culture ไม่มีความต่างกันในระยะเวลาที่ให้ยา (10.38 ± 10.50 วัน และ 12.04 ± 9.00 วัน, $P=0.138$) การเกิด refractory peritonitis (ร้อยละ 35.06 และร้อยละ 34.90, $P=0.98$) การถอดสาย Tenckhoff catheter (TK) (ร้อยละ 31.95 และร้อยละ 29.24, $P=0.59$) การใส่สาย TK (ร้อยละ 22.76 และร้อยละ 19.35, $P=0.68$) มีผู้ที่เปลี่ยนไปฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร้อยละ 36.69 ไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิตในผู้ที่มี positive culture กับผู้ที่มี negative culture ($P=0.093$)

สรุป: ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีการติดเชื้อในช่องท้องและไม่ทราบเชื้อ มีผลการรักษาและข้อแทรกซ้อนไม่มีความแตกต่างกับผู้ที่ทราบชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ แต่การติดเชื้อในช่องท้องยังคงเป็นสาเหตุหลักของการถอดสาย TK และการเปลี่ยนวิธีการล้างไต

คำสำคัญ: การติดเชื้อในช่องท้อง, การล้างไตทางช่องท้อง, ไตเรื้อรัง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ณรงค์ศักดิ์ วัชรโพน หน่วยไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสระบุรี จ. สระบุรี 18000
Email: nwatchalotone@gmail.com

บทนำ

การติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis) ของผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) มีผลต่อการ

คงความสามารถในการล้างไตทางช่องท้องและเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตของผู้ป่วย เมื่อมีการติดเชื้อในช่องท้อง น้ำในช่องท้องจะถูกเก็บเพาะเชื้อหาสาเหตุว่าการติดเชื้อเกิดจากเชื้อชนิดใด

เพื่อที่จะได้ให้ยาตามผลเพาะเชื้อนั้น ๆ แต่บางครั้งการเพาะเชื้อก็ไม่พบเชื้อ (negative culture) ซึ่งทำให้แพทย์ผู้รักษาต้องให้ยาฆ่าเชื้อครอบคลุมแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบที่มักจะเป็นสาเหตุ โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาแต่ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ไม่สามารถคาดได้ว่าผลจะเป็นเช่นไร โรงพยาบาลสระบุรีได้ให้บริการล้างไตทางช่องท้องแก่ผู้ป่วยไตเรื้อรังมากกว่า 10 ปี และมีรายงานการติดเชื้อในช่องท้องขณะทำการล้างไตทางช่องท้องอยู่พอสมควร แต่ยังไม่เคยมีการวิเคราะห์ว่าผลการรักษาการติดเชื้อในช่องท้องที่ dialysis fluid มีผลเป็น positive culture นั้นมีความแตกต่างกับผู้ที่ไม่มี negative culture อย่างไร การศึกษานี้จะช่วยไขข้อข้องใจในการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องมีข้อมูลเพิ่มเติมในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective closed cohort study) เพื่อหาอัตราการรอดชีพ (survival analysis) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องของโรงพยาบาลสระบุรีตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 จนถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องของโรงพยาบาลสระบุรี และมีการ peritonitis ทั้งหมดในช่วงเวลาที่จะศึกษา โดยการวินิจฉัยการติดเชื้อในช่องท้องจะใช้เกณฑ์ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้คือ 1) มีอาการปวดท้องและ/หรือน้ำยาจากช่องท้องขุ่น 2) น้ำยาจากช่องท้องมีเม็ดเลือดขาว (white blood cell, WBC) มากกว่า 100 ตัว/ไมโครลิตร หรือมากกว่า 0.1×10^9 ตัว/ลิตร (น้ำยาล้างไตต้องอยู่ในช่องท้องอย่างน้อย 2 ชม.) และมีเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear neutrophil (PMN) มากกว่าร้อยละ 50 และ 3) พบเชื้อจากการเพาะเชื้อจากน้ำยาจากช่องท้อง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยเปลี่ยนสถานบริการการรักษา (โรงพยาบาลอื่น) ขณะที่ยังทำการล้างไตทางช่องท้อง หรือผู้ป่วยสงสัยติดเชื้อในช่องท้องแต่ไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัย หรือผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

การใช้กลุ่มเปรียบเทียบ การติดเชื้อในช่องท้องจะถูกจำแนกตามผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้องโดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือการติดเชื้อในช่องท้องที่พบเชื้อ (culture-positive peritonitis) และการติดเชื้อในช่องท้องที่ไม่พบเชื้อ (culture-negative peritonitis)

วัตถุประสงค์หลัก ศึกษาความแตกต่างของผลการรักษาผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้ทำการล้างไตทางช่องท้อง ที่พบภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ชนิดที่ตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อในน้ำยาล้างไต และที่ตรวจไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อในน้ำยาล้างไตของโรงพยาบาลสระบุรี

การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือในการเก็บข้อมูล ข้อมูลจะมาจากแฟ้มข้อมูลในหน่วยไต แฟ้มประวัติจากอิเล็กทรอนิกส์ไฟล์ โดยจะบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลที่จะมีข้อมูลดังนี้ เพศ อายุที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง โรคประจำตัว วันที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้อง จำนวนครั้งของการติดเชื้อ วันที่ที่มีการติดเชื้อทางช่องท้องแต่ละครั้ง เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อในช่องท้อง ผลการเพาะเชื้อ ชนิดของเชื้อ ชนิดของยาฆ่าเชื้อที่ใช้ระยะเวลาที่ให้ยาฆ่าเชื้อทางช่องท้อง ผลตรวจน้ำยาล้างไตในช่องท้องวันแรกที่พบการติดเชื้อ และการตรวจซ้ำภายหลังให้การรักษา 3-5 วัน การถอดสายล้างไตทางช่องท้องออก การเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไต การเปลี่ยนไต วันที่ล้างไตทางช่องท้องวันสุดท้าย ผลการตรวจการทำงานของเยื่อช่องท้องก่อนและหลังการมีการติดเชื้อ การเสียชีวิต โดยการศึกษาได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รหัส EC 018/2563

การสิ้นสุดการศึกษา กำหนดการสิ้นสุดของการติดตามบันทึกข้อมูลคือวันที่ 30 เมษายน 2563

การวิเคราะห์ข้อมูล สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) คำร้อยละสำหรับ โรคประจำตัว เพศ เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อในช่องท้อง จำนวนผลการเพาะเชื้อที่ไม่พบเชื้อ จำนวนครั้งของการติดเชื้อทางช่องท้อง ชนิดของยาฆ่าเชื้อที่ใช้ จำนวนผู้ที่เปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตเป็นวิธี จำนวนผู้ที่เปลี่ยนไต ค่าเฉลี่ยค่ามัธยฐานหรือฐานนิยม สำหรับอายุที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง ระยะเวลาที่ให้ยาฆ่าเชื้อทางช่องท้อง ระยะเวลาตั้งแต่การติดเชื้อในช่องท้องจนกระทั่งเอาสายล้างไตทางช่องท้องออก หรือเปลี่ยนวิธีการล้างไตหรือเปลี่ยนไต หรือเสียชีวิต และใช้สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) แบบ parametric หรือ nonparametric statistics เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการรักษาในกลุ่ม positive culture กับ negative culture ในส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการให้ยาฆ่าเชื้อ และหลังให้ยาฆ่าเชื้อ การเกิดผลแทรกซ้อน การถอดสาย Tenckhoff catheter (TK), และใช้สถิติวิเคราะห์การรอดชีพ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในช่องท้องทั้งหมด จำแนกตามผู้ที่ติดเชื้อในช่องท้องที่มีจำนวนครั้งของการติดเชื้อแตกต่างกัน

ผลการศึกษา

จากแฟ้มข้อมูลในช่วงระยะเวลา 12 ปี มีผู้ป่วยการล้างไตทางช่องท้อง 620 ราย มีการติดเชื้อในช่องท้องทั้งหมด 307 ราย เข้าเกณฑ์การศึกษา 278 ราย ส่วนใหญ่ติดเชื้อเพียง 1 ครั้ง และมีผู้ติดเชื้อมากที่สุดคือ 6 ครั้ง จำนวน 3 ราย โรคประจำตัว 3 อันดับแรกของผู้ป่วยคือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคไตเรื้อรัง (ตารางที่ 1) มีผู้ป่วยเสียชีวิตไป 181 ราย และร้อยละ 50 เสียชีวิตหลังทำการล้างไตทางช่องท้องประมาณ 18 เดือน มี 1 รายที่ได้รับ

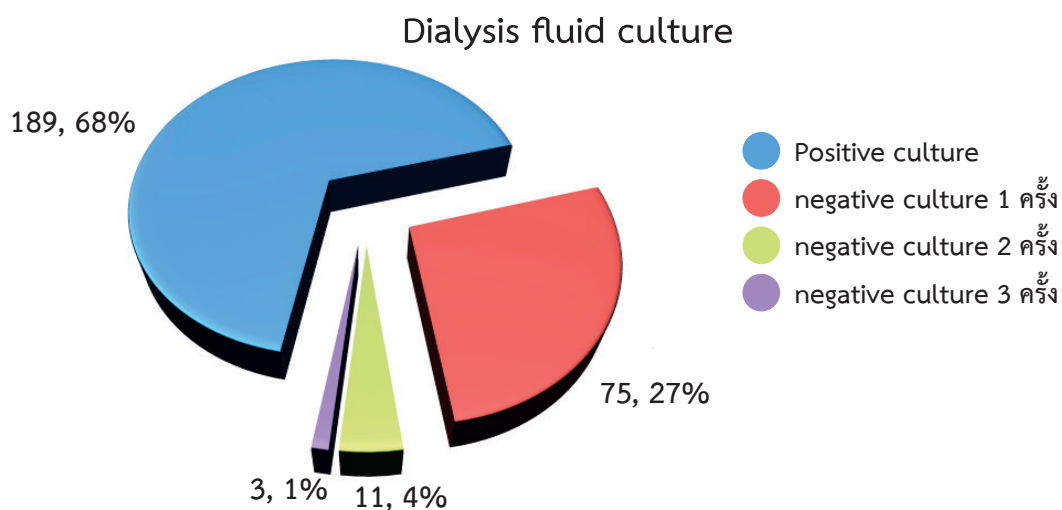
การปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยร้อยละ 36.69 มีการเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยมีระยะเวลาในการทำการล้างไตทางช่องท้องของกลุ่มเฉลี่ยอยู่ที่ 2 ปี แล้วจึงเปลี่ยนไปทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการไม่สามารถ reinsert สาย TK ได้ 89 ราย (ร้อยละ 87.25) รองลงมาคือ ปัญหาการเกิด UF failure, leakage, malnutrition และการติดเชื้อราในช่องท้อง (ร้อยละ 4.9, 2.9, 2.9 และ 2.0 ตามลำดับ) ส่วนผู้ที่ได้รับการตรวจความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง (KT/V) พบว่ามีความแตกต่างกันในช่วงปีแรกและปีสุดท้ายของการล้างไตทางช่องท้อง (2.09 ± 0.53 และ 1.95 ± 0.45 , $p=0.039$) ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งติดเชื้อเพียงครั้งเดียวซึ่งมีจำนวน 148 ราย (ร้อยละ 53.24) ติดเชื้อ 2 ครั้ง 78 ราย (ร้อยละ 28.06) ติดเชื้อ 3 ครั้ง 33 ราย (ร้อยละ 11.87) ติดเชื้อ 4 ครั้ง 13 ราย (ร้อยละ 4.68) ติดเชื้อ 5 และ 6 ครั้งอย่างละ 3 ราย (ร้อยละ 1.08) แต่จำนวนครั้งของการติดเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการบำบัดทดแทนไตก็ไม่มี ความแตกต่างกัน (1 ครั้ง = ร้อยละ 30.40, 2 ครั้ง = ร้อยละ 44.87, 3 ครั้ง = ร้อยละ 42.42 และตั้งแต่ 4 ครั้งขึ้นไป = ร้อยละ 42.10, $P=0.14$) เมื่อนำการติดเชื้อแต่ละครั้งมาศึกษาพบว่า dialysate fluid culture ไม่พบเชื้อ (negative culture) 106 ครั้ง (ร้อยละ 21.59) (รูปที่ 1) และในจำนวนนี้มี 14 ราย (ร้อยละ 13.21) ที่พบว่า มี negative culture มากกว่า 1 ครั้ง

ผู้ที่ผล dialysis fluid เป็น positive culture และ negative culture ไม่พบความแตกต่างทางสถิติสำหรับ จำนวนเม็ดเลือดขาว และร้อยละของ PMN ในการตรวจ dialysis fluid ในครั้งแรกและครั้งที่ 2 (3-5 วันหลังจากให้ยาฆ่าเชื้อ) ระยะเวลาในการให้ยาฆ่าเชื้อ และการถอดสาย TK การ reinsert สาย TK ของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่มี ความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 2) แต่กลุ่ม negative culture ได้รับยาฆ่าเชื้อต่างชนิดกับอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูล	N 278 ราย
อายุ (ปี)	52.93 $\pm$ 14.91
เพศชาย [ราย (%)]	141 (50.72)
Manual technique in PD [ราย (%)]	273 (98.20)
เบาหวาน [ราย(%)]	151 (54.32)
ความดันโลหิตสูง [ราย (%)]	94 (33.81)
ไตอักเสบเรื้อรัง [ราย (%)]	4 (1.44)
โรคหลอดเลือดอื่น ๆ [ราย (%)]	10 (3.60)
จำนวนการติดเชื้อ (ครั้ง) ต่อราย	1.76 $\pm$ 1.03
ระยะเวลาที่เริ่มล้างไตจนติดเชื้อครั้งแรก (วัน)	284.00 (3,3644)
ระยะเวลาที่เริ่มล้างไตจนเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือด (วัน)	802.53 $\pm$ 570.37
ระยะเวลาที่เริ่มล้างไตจนเสียชีวิต (วัน)	855.00 (75,3703)
KT/V ปีแรก	2.09 $\pm$ 0.53*
KT/V ปีสุดท้าย	1.95 $\pm$ 0.45*
เปลี่ยนเป็นการฟอกเลือด [ราย (%)]	102 (36.69)
ปลูกถ่ายไต [ราย (%)]	1 (0.36)
เสียชีวิต [ราย(%)]	181 (65.11)

* การเปรียบเทียบผล KT/V ปีแรก และ KT/V ปีสุดท้าย $P=0.039$



รูปที่ 1 ผลการเพาะเชื้อ dialysis fluid ในผู้ป่วยการติดเชื้อในช่องท้อง

ตารางที่ 2 การติดเชื้อในช่องท้องจำแนกตามผลเพาะเชื้อจากน้ำยาล้างไต

	Dialysate fluid culture (N 491 ครั้ง)		P value
	Positive (N=385)	Negative (N=106)	
Abdominal pain (%)	344 (89.35)	106 (100.00)	0.00
TK remove (%)	123 (31.95)	31 (29.24)	0.59
TK re-insertion	28 (22.76)	6 (19.35)	0.68
WBC ครั้งแรก (per microliter)	3,375.68±250.01	2,850.92±443.58	0.32
PMN ครั้งแรก (%)	81.77±21.25	78±21.13	0.18
WBC ครั้งที่ 2 (per microliter)	922.53±113.60	636.96±131.82	0.22
PMN ครั้งที่ 2 (%)	46.36±38.81	42.46±37.81	0.38
Refractory peritonitis (%)	135 (35.06)	37 (34.90)	0.98
Duration of treatment (day)	10.38±10.50	12.04±9.00	0.138
Ceftriaxone + Ceftazidime (%)	367 (95.32)	93 (87.73)	0.004
Gentamycin (%)	16 (4.15)	12 (11.32)	0.005
D/P creatinine (before)	0.70±0.12*	0.54±0.31 ^t	
D/P creatinine (after)	0.64±0.12*	0.51±0.30 ^t	
D/D0 Glucose (before)	0.41±0.12**	0.52±0.17 ^{tt}	
D/D0 Glucose (after)	0.41±0.11**	0.38±0.05 ^{tt}	

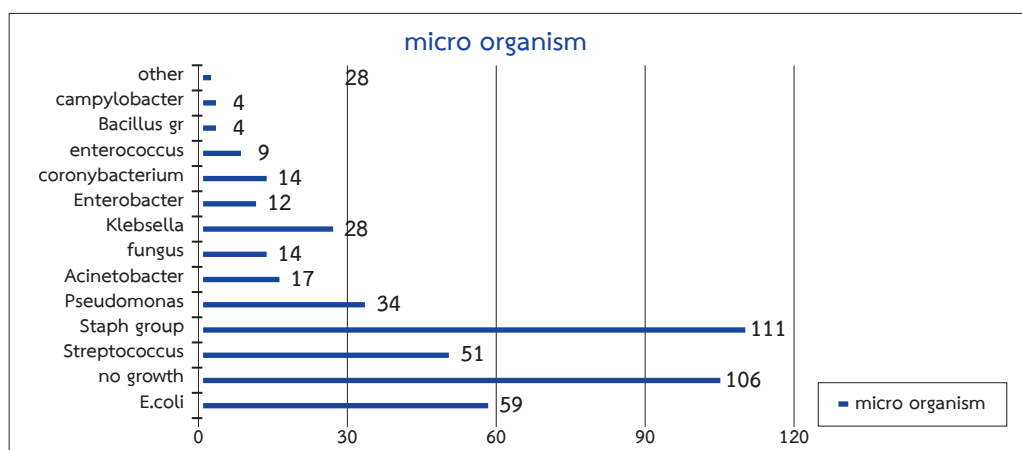
positive culture (N=13): * before- after P = 0.24 ** before- after P = 0.90

negative culture (N=4): t before- after P = 0.70 tt before- after P = 0.11

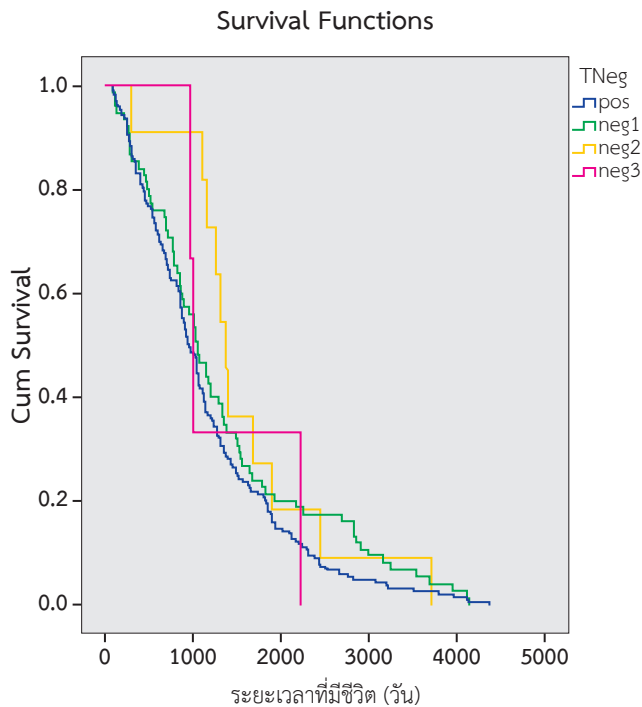
Abbreviation: TK; Tenckhoff catheter, WBC; white blood cell, PMN; polymorphonuclear neutrophil, D/P; dialysate to plasma concentration

ผู้ที่มี positive culture พบว่าเชื้อส่วนใหญ่คือ *Staphylococcus* species รองลงไปที่คือ *E.coli* และ *Streptococcus* species (ร้อยละ 28.83, 15.32 และ 13.25 ตามลำดับ) (รูปที่ 2) มี

การติดเชื้อรา (fungus infection) 14 ราย (ร้อยละ 3.64) ไม่พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ที่มีผล culture positive และ culture negative มีความแตกต่างกันทางสถิติ (P=0.46) (รูปที่ 3)



รูปที่ 2 ชนิดของเชื้อและจำนวนครั้งของการพบเชื้อในผู้ที่มีการติดเชื้อในช่องท้อง



รูปที่ 3 Kaplan-Meier survival curve แสดงอัตราการรอดชีพของผู้ที่มีการติดเชื้อขณะล้างไตทางช่องท้องจำแนกตามผลการเพาะเชื้อจากน้ำยาล้างไต และจำนวนครั้งที่ negative culture

อภิปรายผลการศึกษา

การติดเชื้อภายในช่องท้องเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ทำล้างไตทางช่องท้อง โดยโรงพยาบาลสระบุรีมีอัตราการเกิดการติดเชื้อภายในช่องท้องในปี พ.ศ. 2562 เท่ากับ 0.47 ครั้ง/ราย/ปี ซึ่งเป็นอัตราที่เท่ากับรายงานในหน่วยงานล้างไตทางช่องท้องของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554¹ เป็นอัตราที่ต่ำกว่าค่ามาตรฐานที่กำหนดโดย The International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) ในปี พ.ศ. 2559² ที่กำหนดไว้ 0.5 ครั้ง/ราย/ปี แต่ภาวะนี้เป็นสาเหตุหลักของสิ้นสุดการทำล้างไตทางช่องท้อง^{3,4} สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อมีโอกาสเปลี่ยนไปฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร้อยละ 36 เป็นสาเหตุโดยตรงหรือมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต^{5,6} ในระยะเวลา 28 เดือนหลังจากเริ่มทำล้างไตทางช่องท้องมากกว่าร้อยละ 50 การติดเชื้อในช่องท้องของผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเกิดได้หลายช่องทาง ส่วนใหญ่เกิดจากการปนเปื้อน (touch contamination or intra-luminal route)⁷ ขณะทำเปลี่ยนน้ำยาหรือสาย transfer ดังนั้นเชื้อส่วนใหญ่จึงเป็นเชื้อ Gram-positive organisms^{8,9} ที่อยู่ตามผิวหนังของผู้ป่วยหรือผู้ช่วยเหลือ โดยพบว่าเชื้อที่พบจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ของโรงพยาบาลสระบุรีคือ *Staphylococcus species* (ร้อยละ 28) เมื่อเชื้อได้เข้าไปในช่องท้องก็จะมีจำนวนอย่างรวดเร็วเนื่องจากภายในช่องท้องมีสภาพแวดล้อม

ที่เหมาะสมกับเติบโตของเชื้อโรคและมีภูมิคุ้มกันต่ำ (host-defense) ภายในเวลาไม่กี่ ชม. เชื้อก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเกิดขึ้น¹⁰ การไม่มีอาการปวดท้องของผู้ป่วย positive culture ของโรงพยาบาลสระบุรีร้อยละ 27 ซึ่งในกลุ่มที่เป็น negative culture ก็น่าจะพบได้เช่นกัน แต่เนื่องจาก inclusion criteria ทำให้ผู้ที่ไม่มีอาการปวดท้องนี้ถูกคัดออกไป การเพาะเชื้อน้ำในช่องท้องพบเชื้อร้อยละ 78.41 ไม่ค่อยตรงกับรายงานที่เคยมีมาก่อนหน้านี้ที่พบร้อยละ 80-90^{11,12} ตามปกติประมาณร้อยละ 75 ผลเพาะเชื้อจะกลับมาใน 3 วัน อย่างไรก็ตามหากผลเพาะเชื้อยังไม่ขึ้นภายใน 3-5 วัน อาจเกิดจากเชื้อที่โตช้า เชื้อรา เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก¹³ หรือเกิดจากการเลือก media (aerobic หรือ anaerobic)¹⁴ เมื่อมีการติดเชื้อ แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยจะเริ่มให้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นก่อนทราบผลเพาะเชื้อ ซึ่งจะเป็นการให้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่คาดว่าจะเป็นตัวก่อโรคโดย ISPD พ.ศ. 2559 ได้แนะนำว่าควรเป็นยาที่สามารถครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบและให้ทางช่องท้อง โดยมีเป้าหมายเพื่อรักษาการทำงานของ peritoneal membrane เอาไว้โดยลดการอักเสบให้เร็วที่สุด แต่ปัจจุบันยังไม่มียาฆ่าเชื้อที่พิสูจน์ได้ว่าสูตรไหนดีกว่ากัน¹⁵ ยาที่ใช้สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกอาจใช้กลุ่ม generation cephalosporin หรือ glycopeptide-based regimen^{16,17,18,19} ซึ่งผลการรักษาของยาทั้งสองกลุ่มฆ่าเชื้อได้ไม่แตกต่างกัน²⁰ ยาที่ใช้สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมลบสามารถใช้ aminoglycosides, ceftazidime²¹, cefepime²² หรือ carbapenem²² การใช้ aminoglycosides ไม่มีรายงานชัดเจนว่าจะทำให้การทำงานของไตที่เหลืออยู่แย่ลง²⁴ แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้นานกว่า 3 อาทิตย์อาจจะทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการได้ยิน²⁵ ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้นภายใน 72 ชม. แต่หากไม่สามารถกำจัดการอักเสบได้ภายใน 5 วัน ถือว่าเป็นภาวะ refractory peritonitis ซึ่งควรจะนำสายล้างไตทางช่องท้องออก²⁶ เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูง การศึกษานี้พบ culture negative peritonitis ร้อยละ 21.59 และไม่พบว่าผู้ที่มี culture negative peritonitis จะมีผลการรักษาและข้อแทรกซ้อนแตกต่างจากกลุ่มที่มี culture positive peritonitis แต่อย่างใด ขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้านี้²⁷ อย่างไรก็ตามการทราบชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุยังคงมีความสำคัญในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้และควรพัฒนาขบวนการในการเพาะเชื้อให้ดียิ่งขึ้นเพื่อลดอุบัติการณ์ของ negative culture ให้ลดลงเหลือน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากสถานพยาบาลแห่งเดียว ไม่ได้ทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร จึงอาจมีข้อจำกัดในการนำไปใช้เทียบเคียงกับผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องทั่วไป

สรุป

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบที่ตรวจไม่พบเชื้อที่เป็นสาเหตุจากการตรวจน้ำยาล้างไต มีผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน ไม่แตกต่างจากผู้ที่ตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตามการติดเชื้อในช่องท้องยังคงเป็นสาเหตุหลักของการถอดสาย TK และการเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไต

เอกสารอ้างอิง

1. Kanjanabuch T, Chanchaoentana W, Katavetin P, Sritippayawan S, Praditpornsilpa K, Ariyapitipan S, Eiam-Ong S, Dhanakijcharoen P, Lumlertgul D. The incidence of peritoneal dialysis-related infection in Thailand: A Nationwide Survey. *J Med Assoc Thai*. 2011; 94Suppl 4: S7-12.
2. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int*. 2016; 36(5):481-508.
3. Pongskul C, Sirivongs D, Keobounma T, Chanlertrith D, Promajuk P, Limwatananon C. Survival and technical failure in a large cohort of Thai CAPD patients. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89 Suppl 2: S98-105.
4. Siri Wong T. Why PD get in trend and why everyone love it? *Cardiovascular & Metabolic (Thailand)*. 2011; 24: 43-4
5. Pérez Fontan M, Rodríguez-Carmona A, García-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdés F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2005; 25:274-84.
6. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int*. 2009; 29: 297-302.
7. von Graevenitz A, Amsterdam D. Microbiological aspects of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Rev*. 1992; 5(1):36-48.
8. Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int*. 2006; 70:S55-S62.
9. Ghali JR, Bannister KM, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Johnson DW, et al. Microbiology and outcomes of peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2011; 31(6):651-62.
10. Mackenzie RK, Coles GA, Williams JD. The response of human peritoneal macrophages to stimulation with bacteria isolated from episodes of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis. *J Infect Dis*. 1991; 163(4):837-42.
11. Alfa MJ, Degagne P, Olson N, Harding GK. Improved detection of bacterial growth in continuous ambulatory peritoneal dialysis effluent by use of BacT/Alert FAN bottles. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(4):862-6.
12. Azap OK, Timurkaynak F, Sezer S, Cair U, Yapar G, Arslan H, et al. Value of automatized blood culture systems in the diagnosis of continuous ambulatory peritoneal dialysis peritonitis. *Transplant Proc*. 2006; 38:411-2.
13. Bunke M, Brier ME, Golper TA. Culture-negative CAPD peritonitis: the Network 9 Study. *Adv Perit Dial*. 1994; 10:174-8.
14. Iyer RN, Reddy AK, Gande S, Aiyangar A. Evaluation of different culture methods for the diagnosis of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 294-6.
15. Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD005284.
16. Flanagan MJ, Lim VS. Initial treatment of dialysis associated peritonitis: A controlled trial of vancomycin versus cefazolin. *Perit Dial Int*. 1991;11:31-7.
17. Lupo A, Rugiu C, Bernich P, Laudon A, Marcantoni C, Mosconi G, et al. A prospective, randomized trial of two antibiotic regimens in the treatment of peritonitis in CAPD patients: teicoplanin plus tobramycin versus cephalothin plus tobramycin. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40:729-32.
18. Khairullah Q, Provenzano R, Tayeb J, Ahmad A, Balakrishnan R, Morrison L. Comparison of vancomycin versus cefazolin as initial therapy for peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2002; 22:339-44.

19. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, Lindic J. Cefazolin and netilmicin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial.* 1997; 13:218–20.
20. Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, et al. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD005284.
21. Lui SL, Cheng SW, Ng F, Ng SY, Wan KM, Yip T, et al. Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis: effect on residual renal function. *Kidney Int.* 2005; 68:2375–80.
22. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, Chak WL, Choi K S, Leung SH, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:127–31.
23. Kobayashi K, Nakamoto H, Okada S, Hoshitani K, Uchida K, Arima H, et al. Efficacy and safety of meropenem plus tobramycin followed by meropenem plus vancomycin for treating peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2006; 22:65–8.
24. Baker RJ, Senior H, Clemenger M, Brown EA. Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41:670–5.
25. Tokgoz B, Somdas MA, Ucar C, Kocyigit I, Unal A, Sipahioglu MH, et al. Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD. *Ren Fail.* 2010; 32:179–84.
26. Choi P, Nemati E, Banerjee A, Preston E, Levy J, Brown E. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:103–11.
27. Fahim M, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Culture-negative peritonitis in peritoneal dialysis patients in Australia: predictors, treatment, and outcomes in 435 cases. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(4):690–7.

Original Article

Associated factors to mortality and peritoneal dialysis related complications among continuous ambulatory peritoneal patients undergoing dialysis with hypokalemia

Laddaporn Wongluechai, Jirayupa Peawponsong

Renal Division, Medicine of Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Abstract

Background: Patients with end stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) presented complications from hypokalemia status. These led to septic peritonitis, peritoneal dialysis (PD) technique failure requiring changing the mode of renal replacement therapy to hemodialysis, involving malnutrition and increased mortality rate.

Objectives: The study aimed to determine the prevalence of hypokalemia among patients with CAPD, and associated factors causing hypokalemia and peritoneal dialysis related complications including peritonitis, technical failure, hospitalization, and mortality.

Methods: A retrospective study using descriptive analysis among patients with CAPD was conducted more than 6 months in the CAPD Clinic of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital in fiscal year 2560. The patient's demographic data, peritoneal dialysis prescription, medications, and serum potassium level were collected. PD related complications were collected among all patients and analyzed to compare between normokalemia and hypokalemia groups.

Results: Totally, 400 patients with CAPD were included in this study with mean age 53 years. Males comprised 212 patients (53%) nearly equal to females. Diabetes mellitus and hypertension were the most common comorbidities in the normokalemia and hypokalemia groups. Hypokalemia occurred among 347 patients (86.6%) and the lowest mean potassium level was 2.4 ± 1 mEq/L. No associations were found between age, sex, diabetes mellitus, medications, PD prescription, glucose exposure, and ultrafiltration with hypokalemia. Technique failure, and hospitalization significantly increased in the hypokalemia group; 16.4 compared with 5.7% ($P=0.04$), and 79.8 compared with 64.2% ($P=0.02$), respectively. Septic peritonitis or in terms of CAPD totaled 41.5% in the hypokalemia group and 34% in the normokalemia group, without significant difference. However, the total episodes of septic peritonitis and incidence of recurrent episodes increased in the hypokalemia group. Mortality did not differ between groups (24.5 and 20.8%, respectively, $P = 0.69$). The major cause of death and hospitalization were septic peritonitis.

Conclusion: Hypokalemia increased among patients with CAPD and constituted an important problem. Hypokalemia increased the rates of septic peritonitis, technique failure, and hospitalization but without difference in mortality compared with normokalemia.

Keywords: hypokalemia, continuous ambulatory peritoneal dialysis, associated factor

ปัจจัยที่ส่งผลอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อน ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

ลัดดาพร วงษ์ลือชัย, จิรยุพา แผ้วพลสง

หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

บทคัดย่อ

บทนำ: ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้อง พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำนำไปสู่การติดเชื้อในช่องท้อง ความล้มเหลวในการล้างไต ภาวะทุพโภชนาการ และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ การติดเชื้อในช่องท้อง ความล้มเหลวในการล้างไตทางช่องท้องจำเป็นต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิต

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษา โดยวิธีการล้างไตทางช่องท้อง ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ปีงบประมาณ 2560 ที่มีอายุระหว่าง 18-80 ปี ติดตามและรักษาที่หน่วยล้างไตทางช่องท้อง เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละราย การสั่งการรักษาล้างไตทางช่องท้อง ยาที่ได้รับ ระดับโพแทสเซียมในเลือด และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการล้างไตทางช่องท้อง โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดต่ำกับกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 400 ราย ที่เข้าติดตามการรักษาเกิน 6 เดือน มีอายุเฉลี่ย 53 ปี เป็นเพศชาย 212 ราย (ร้อยละ 53) โดยมีโรคร่วมส่วนใหญ่มากจากเบาหวานและความดันโลหิตสูง ค่าเฉลี่ยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำที่สุดเท่ากับ 2.4 ± 1 mEq/ลิตร โดยพบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสูงถึงร้อยละ 86.6 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง เพศ อายุ โรคเบาหวาน การสั่งการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับ และยาที่ใช้ ว่าเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ การเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดและการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล พบสูงกว่าในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเทียบกับกลุ่มที่โพแทสเซียมปกติ คิดเป็นร้อยละ 16.4 เทียบกับ 5.7 ($P=0.04$) และร้อยละ 79.8 เทียบกับ 64.2 ($P=0.02$) ตามลำดับ ภาวะติดเชื้อทางช่องท้องพบมากในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 41.5 เทียบกับ 34, $P=0.37$) และพบมีอุบัติการณ์การติดเชื้อซ้ำและอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ (ร้อยละ 24.5 เทียบกับ 20.8, $P=0.69$) โดยสาเหตุหลักของการเสียชีวิตและการเข้ารักษาในโรงพยาบาลคือ ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง

สรุป: ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบความชุกที่ค่อนข้างสูงในเวชปฏิบัติ โดยส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและเพิ่มอัตราการติดเชื้อในช่องท้อง การเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้นแต่อัตราการเสียชีวิตไม่ต่างกับกลุ่มที่ระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ

คำสำคัญ: โพแทสเซียมในเลือดต่ำ, การล้างไตทางช่องท้อง, ปัจจัยที่ส่งผล

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ลัดดาพร วงษ์ลือชัย หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 49 ถ.ช้างเผือก ต.ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000 Email: eve306@gmail.com

บทนำ

ในปัจจุบันการล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกที่นิยมในผู้ป่วย

โรคไตเรื้อรังที่ต้องการการบำบัดทดแทนไต เนื่องจากผู้ป่วยและญาติสามารถทำได้เองที่บ้าน ปลอดภัย ขั้นตอนการทำไม่ซับซ้อน

สามารถกำจัดของเสียออกจากร่างกายแบบค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า สามารถเข้าถึงได้ตาม “นโยบายล้างไตผ่านช่องท้องเป็นทางเลือกแรก” (PD First Policy) แม้ว่าการล้างไตทางช่องท้องมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่การล้างไตทางช่องท้องมีผลข้างเคียง อาทิเช่น แกลื้อแร่โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะโซเดียมในเลือดสูง และภาวะพร่องโปรตีน¹ การล้างไตทางช่องท้องโดยวิธี continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) พบว่ามีการสูญเสียโพแทสเซียมไปกับน้ำยาล้างไตประมาณ 33-35 มิลลิโมล/วัน² แต่อย่างไรก็ตามมีกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อน อธิบายการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งอาจส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

โพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นภาวะที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 36 โดยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 20 ที่ได้รับการโพแทสเซียมทดแทน³ อาการแสดงจะขึ้นกับระดับโพแทสเซียมในเลือด เช่น โพแทสเซียมที่ต่ำกว่า 2.5 mEq/ลิตร ผู้ป่วยจะมาด้วยกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยกลไกที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องนั้น ได้มีการศึกษาของ Sejoong Kim และคณะ⁴ พบว่า อาจเกิดจากการสูญเสียโพแทสเซียมไปกับน้ำยาล้างไต หรือเกิดจากโพแทสเซียมเข้าเซลล์ ขณะที่ร่างกายได้รับน้ำตาลในน้ำยาล้างไต ร่วมกับมีการหลั่งของอินซูลิน หรืออาจเกิดจากการจำกัดอาหารที่มีค่าโพแทสเซียมสูง และประการสุดท้ายจากภาวะทุพโภชนาการ นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นตัวชี้วัดถึงภาวะโภชนาการ และส่งผลต่อระดับซีรัมแอลบูมิน หรือ normalized Protein Nitrogen Appearance (nPNA) การศึกษาของ Chuang ปี พ.ศ. 2552 ในผู้ป่วยเอเชีย 140 ราย พบว่า ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในช่องท้อง และภาวะทุพโภชนาการ โดยเพิ่มอุบัติการณ์เกิด Enterobacteriaceae peritonitis ซึ่งสาเหตุเกิดจากลำไส้ปัสสาวะซึม ทำให้เชื้อประจำถิ่นที่ลำไส้ใหญ่เจริญเติบโตมากขึ้น และแทรกตัวเข้าผนังลำไส้⁵ Hyun-Wook Kim และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง จำนวน 68 ราย เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะนี้ ได้แก่ อายุที่มากกว่า 60 ปี โรคเบาหวาน และค่า C-Reactive Protein (CRP) ที่สูงเกินค่าปกติ⁶

ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาต้องตระหนักถึงความสำคัญของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ Ana Maria Vavruk และคณะ⁷ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจำนวน 110 ราย พบว่ามี 15 ราย เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 13.6) มีเสียชีวิตทั้งหมด

51 ราย (ร้อยละ 46.8) สาเหตุจากการติดเชื้อ 22 ราย (ร้อยละ 43.1) โรคหัวใจและหลอดเลือด 22 ราย (ร้อยละ 43.1) มะเร็ง 1 ราย (ร้อยละ 2) และไม่ทราบสาเหตุ 6 ราย (ร้อยละ 11.6) ในรายที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำพบว่าเสียชีวิต 12 ราย (ร้อยละ 80) ซึ่ง 6 ราย เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 3 ราย เสียชีวิตจากการติดเชื้อ และ 3 ราย เสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ สันนิษฐานว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

ประเทศไทยพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 15-60 ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน โดยการศึกษาเกี่ยวกับยา spironolactone กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดย Cesar A. Restrepo Valencia และคณะ⁸ ซึ่งศึกษาแบบ Interventional study without control group เริ่มใช้ spironolactone ในผู้ป่วยที่พบว่ามีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยเริ่มขนาดยาที่ 25 มก./วัน เป็นเวลา 1 เดือน แล้วเพิ่มขนาดที่ละ 25 มก. จนกระทั่งขนาดสูงสุด 200 มก./วัน จากนั้นตรวจระดับโพแทสเซียมในเลือด และปริมาณโพแทสเซียมที่ขับทางน้ำยาล้างไต ทุก ๆ 6 เดือน จากการศึกษาพบว่าประชากรทั้งหมด 20 ราย มี 4 ราย หยุดการศึกษา เนื่องจากภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ใน 16 ราย มีค่าเฉลี่ยโพแทสเซียมในเลือดเริ่มต้น 2.84 และ 3.40 mEq/ลิตร ในเดือนที่ 6 หลังรักษา 3.37 mEq/ลิตร ที่ 12 เดือนหลังรักษา 3.58 mEq/ลิตร ที่ 18 เดือนหลังรักษา และ 3.9 mEq/ลิตร ที่ 22 เดือนหลังรักษา และพบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อในช่องท้องสูงถึง 12 ราย ในผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย ซึ่งเป็นผลจากการลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และเคลื่อนตัวผ่านผนังลำไส้ (transmural migration) ร่วมกับภาวะทุพโภชนาการที่ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อในช่องท้อง

วิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่มติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD หน่วยโรคไต โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในปีงบประมาณ 2560 โดยเริ่มตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2559 ถึง 30 กันยายน 2560 โดยศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องอย่างน้อย 6 เดือน

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบเชิงพรรณนาที่เก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (descriptive & retrospective study) เพื่อศึกษาความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ รวมถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะดังกล่าว และภาวะแทรกซ้อน อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาโดยวิธีการล้างไตทางช่องท้อง ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้า

- อายุ 18 – 80 ปี
- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ติดตามการรักษาที่ CAPD คลินิก ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา ในช่วงปีงบประมาณ 2560 โดยต้องได้รับการล้างไตทางช่องท้องมาอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออก

- ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังการเริ่มต้นการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง
- ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าเป็นมะเร็งในระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย

นิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ โดยมีค่าต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร โดยการศึกษาจะจัดกลุ่มผู้ป่วยว่ามีภาวะโพแทสเซียมต่ำในกรณีนี้

- 1) โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร อย่างน้อย 2 ครั้ง จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยไม่จำเป็นต้องติดต่อกัน
- 2) โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.0 mEq/ลิตร
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับโพแทสเซียมทดแทน

ภาวะที่มีการติดเชื้อเยื่อช่องท้องจากการล้างไตทางช่องท้อง โดยตรวจพบ 2 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

- 1) อาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงการอักเสบของเยื่อช่องท้อง เช่น ปวดท้อง และน้ำยาล้างไตขุ่น
- 2) ตรวจพบเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 เซลล์ ร่วมกับพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil มากกว่าร้อยละ 50 ในน้ำยาล้างไตที่ทิ้งค้างในช่องท้องอย่างน้อย 2 ชม.
- 3) ตรวจพบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อ

ทบทวนเวชระเบียนเพื่อคัดเลือกผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์คัดเข้าของงานวิจัย โดยศึกษาผู้ป่วยในช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2560 โดยจำแนกเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และโพแทสเซียมในเลือดปกติ โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานโรคร่วม ยาที่ได้รับ เช่น ยาขับปัสสาวะ การสั่งการรักษาล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งรวมถึงปริมาณความเข้มข้นของกลูโคสที่ได้รับในแต่ละวัน ปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อวัน ปริมาณการดื่มน้ำส่วนเกินในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จัดทำแบบเก็บข้อมูลโดยดูแลการรักษาในเรื่องของ ภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง สายล้างไตมีปัญหา การไหลของน้ำยา ความล้มเหลวของการล้างไตทางช่องท้องที่ต้องเปลี่ยนวิธีการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล และสาเหตุการนอนโรงพยาบาล อัตราการเสียชีวิต รวมถึงสาเหตุการเสียชีวิต ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลแบบพรรณนาจะแสดงผลเป็น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ากลาง ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน แสดงผลเปรียบเทียบโดยใช้ independent t-test สำหรับตัวแปรที่เป็น continuous variables และ Fisher's exact test ในตัวแปรที่เป็น categorical variables คัดระดับนัยสำคัญทางสถิติ 5% (P-value<0.05) วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม Stata version 11

ผลการศึกษา

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ โดยมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษา โดยการล้างไตทางช่องท้องเฉลี่ยสูงถึง 400-450 รายต่อปี ซึ่งในปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 มีผู้เข้ารับบริการ ซึ่งเข้าเกณฑ์คัดเข้าของงานวิจัยนี้จำนวน 400 ราย ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องต่อเนื่องถึง 6 เดือน เมื่อนำมาศึกษาย้อนหลัง พบความชุกของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสูงถึง 347 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.8 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 1) พบว่าเป็นเพศหญิงและเพศชายพอ ๆ กัน โดยคิดเป็นเพศชาย 212 ราย (ร้อยละ 53) อายุเฉลี่ยผู้ป่วยอยู่ที่ 53 ปี โดยส่วนใหญ่มีโรคร่วม เป็นความดันโลหิตสูง และเบาหวานเฉลี่ยร้อยละ 99.5 และ 31.8 ตามลำดับ ไซมันในเลือดสูงร้อยละ 31.2 ส่วนโรคหัวใจและหลอดเลือด หลอดเลือดสมอง มีเพียงร้อยละ 7.5 และ 1.5 ตามลำดับ โดยเมื่อวิเคราะห์จำแนกเป็นกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบว่าโรคร่วมในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน มีเพียงในกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดต่ำที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีโรคไตในเลือดสูงกว่าคิดเป็นร้อยละ 33.4 เทียบกับร้อยละ 17 ในกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ

จากการทบทวนวรรณกรรม กลไกเกี่ยวกับกระบวนการล้างไตทางช่องท้อง ที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเกิดจากการสูญเสียโพแทสเซียมไปทางน้ำยาล้างไต ร่วมกับกลูโคสที่ใช้ในการล้างไต กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ทำให้มีการเคลื่อนตัวของโพแทสเซียมเข้าเซลล์มากขึ้น โดยจากการวิเคราะห์ในส่วนการสั่งการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยปริมาณการล้างไตมาตรฐาน ในปริมาณน้ำยาที่ใช้ล้างไตต่อวัน และปริมาณกลูโคสที่ได้รับในแต่ละวัน โดยร้อยละ 89.8 ใช้ปริมาณน้ำยาล้างไตอยู่ในช่วงมากกว่า 6 ลิตร ถึง 8 ลิตร ปริมาณกลูโคสที่ใช้ส่วนใหญ่คือ 1.5% Dextrose 2 ลิตร จำนวน 4 ถุงต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 70.5 และรองลงมาใช้น้ำยา 4.25% Dextrose 2 ลิตร 1 ถุง ร่วมกับน้ำยา 1.5% Dextrose 2 ลิตร 3 ถุงต่อวัน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 21.5 โดยปริมาณน้ำยาที่ใช้ล้างไตต่อวัน ปริมาณกลูโคสที่ได้รับ ไม่แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เทียบกับกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ นอกจากนี้ปริมาณการดื่มน้ำ

ส่วนเกินจากการล้างไตทางหน้าท้องในช่วง < 500 , ≥ 500 -1000, ≥ 1000 -1500, ≥ 1500 มล.ต่อวัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปริมาณการดื่มน้ำส่วนเกินอยู่ในช่วง ≥ 500 -1000 มล. และ ≥ 1000 -1500 มล. คิดเป็นร้อยละ 42.8 และ 27 ตามลำดับ

นอกจากนี้การรักษาด้วยยาที่อาจส่งผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือด เช่น ยาขับปัสสาวะทั้งกลุ่ม loop diuretics หรือ K-sparing diuretics ยากลุ่ม ACEI/ARB และอินซูลิน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีภาวะ

โพแทสเซียมในเลือดต่ำกับกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ

ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องทั้งหมดมีค่าซีรัมไบคาร์บอเนตเฉลี่ย 28 mEq/ลิตร และเมื่อวิเคราะห์แยกเป็นกลุ่มที่มีภาวะ metabolic alkalosis คือมีระดับซีรัมไบคาร์บอเนตมากกว่า 26 mEq/ลิตร ในกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำคิดเป็นร้อยละ 74.1 และกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมปกติคิดเป็นร้อยละ 79.3 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม โดยมีค่าซีรัมแอลบูมินเฉลี่ยที่ 2.85 กรัม/ดล. และ 2.97 กรัม/ดล. ในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำและกลุ่มโพแทสเซียมในเลือดปกติตามลำดับ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามภาวะโพแทสเซียมในเลือดปกติและภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

Patient Characteristics	Total (N=400)	Normokalemia (N=53)	Hypokalemia (N=347)	P value
Age (year, mean $\pm$ SD)	53 (14)	46 (15)	54 (14)	NS
Male sex (%)	212 (53)	36 (67.9)	176 (50.7)	NS
Comorbidity				NS
• Diabetes mellitus	127 (31.8)	13 (24.5)	114 (32.9)	
• Hypertension	398 (99.5)	53 (100)	345 (99.4)	
• Heart failure	22 (5.5)	3 (5.7)	19 (5.5)	
• Dyslipidemia	125 (31.2)	9 (17)	116 (33.4)	
• Coronary artery disease	8 (2)	1 (1.9)	7 (2)	
• Cerebrovascular disease	6 (1.5)	-	6 (1.5)	
PD exchange volume (L/Day, %)				0.49
• ≤ 6 L	36 (9)	3 (5.7)	33 (9.5)	
• $> 6 - 8$ L	359 (89.8)	49 (92.5)	310 (89.8)	
• $> 8 - 10$ L	4 (1.0)	1 (1.9)	3 (0.9)	
• > 10 L	1 (0.3)	-	1 (0.3)	
Ultrafiltration (mL/day, %)				0.56
• < 500	69 (17.6)	6 (11.3)	63 (18.2)	
• ≥ 500 -1000	171 (42.8)	23 (43.4)	148 (42.7)	
• ≥ 1000 -1500	108 (27.0)	15 (28.3)	93 (26.8)	
• ≥ 1500	52 (13.0)	9 (16.9)	43 (12.4)	
Prescription and glucose exposure				0.28
• 1.5%Dextrose 2L * 4 cycles	282 (70.5)	34 (64.2)	248 (71.5)	
• 4.25%Dextrose 2L * 1 cycle plus 1.5%Dextrose 2L * 3 cycles	86 (21.5)	12 (22.6)	74 (21.3)	
• 4.25%Dextrose 2L * 2 cycles plus 1.5%Dextrose 2L * 2 cycles	32 (8)	7 (13.2)	25 (7.2)	
Medication				
• Insulin Therapy (%)	80 (20)	8 (15.1)	72 (20.8)	0.46
• Diuretic use (%)	276 (69)	35 (66)	241 (69.5)	0.63
• RAAS blockage (%)	161 (40.3)	21 (39.6)	140 (40.4)	1
• Potassium supplement (%)	106 (26.5)	-	106 (30.5)	-
• Alkali therapy (%)	59 (14.8)	9 (17)	50 (14.4)	0.68
Laboratory				
• Serum K (mEq/L)	-	-	2.4 (1)	-
• Serum HCO ₃ (mEq/L)	28.9 (9.8)	28 (3.2)	27.9 (4.1)	NS
• Metabolic alkalosis (N, %)	299 (74.8)	42 (79.3)	257 (74.1)	0.5
• Serum albumin (g/dL)	2.86 (0.67)	2.97 (0.78)	2.85 (0.68)	NS

ตารางที่ 2 ระดับโพแทสเซียมในเลือดในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำและการรักษาที่ได้รับ

Hypokalemia group	N = 347
Serum Potassium (mEq/L, %)	
• < 2.0	1 (0.3)
• ≥ 2.0–2.5	19 (5.5)
• ≥ 2.5–3.0	134 (38.6)
• ≥ 3.0–3.5	193 (55.6)
Potassium supplement	106 (30.5)
• 20 mEq/day (15 mL/day)	41 (11.8)
• 40 mEq/day (30 mL/day)	48 (13.8)
• 80 mEq/day (60 mL/day)	14 (4)
• > 80 mEq/day (> 60 mL/day)	3 (0.9)

เมื่อพิจารณาระดับโพแทสเซียมในเลือดในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ตารางที่ 2) พบระดับโพแทสเซียมในเลือดเฉลี่ย 2.4 ($\pm$ 1) mEq/ลิตร โดยผู้ป่วยร้อยละ 94.2 มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง คือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 2.5–3.5 mEq/ลิตร ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมอยู่ในช่วง $\geq$ 3.0–3.5 mEq/ลิตร คิดเป็นร้อยละ 55.6 และระดับโพแทสเซียมในช่วง $\geq$ 2.5–3.0 mEq/ลิตร คิดเป็นร้อยละ 38.6 มีผู้ป่วยส่วนน้อย

ที่มีระดับโพแทสเซียมที่ต่ำรุนแรง ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 5.5 และ 0.3 ในกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมอยู่ระหว่าง $\geq$ 2.0–2.5 mEq/ลิตร, < 2.0 mEq/ลิตร ตามลำดับ

การได้รับโพแทสเซียมทดแทนของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำคิดเป็นร้อยละ 30.5 (106 รายใน 347 ราย) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเกลือแร่โพแทสเซียมทดแทนในขนาด 20–40 mEq ต่อวัน (ร้อยละ 11.8 ได้เกลือแร่โพแทสเซียมขนาด 20 mEq ต่อวัน ร้อยละ 13.3 ได้เกลือแร่โพแทสเซียมขนาด 40 mEq ต่อวัน) มีผู้ป่วย 17 รายได้รับโพแทสเซียมทดแทนในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 80 mEq ต่อวัน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 4.9 เท่านั้น

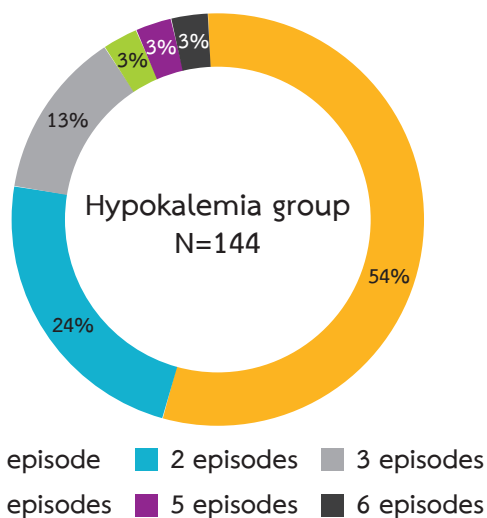
จากการวิเคราะห์ข้อมูลในส่วนภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องทั้งหมด 400 ราย ที่อยู่ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 ที่ล้างไตทางช่องท้องเกิน 6 เดือน เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึง 31 มกราคม 2562 นอกจากอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราเสียชีวิต ยังมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ ภาวะท้องผูกเรื้อรังจากมีโพแทสเซียมในเลือดต่ำนาน ๆ ภาวะทุพโภชนาการ สายล้างไตมีปัญหาการไหลของน้ำยาทำให้ไม่สามารถล้างไตทางช่องท้องต่อได้ ซึ่งนำไปสู่การฝังสายทางช่องท้องใหม่ หรือเกิดความล้มเหลวในการล้างไตทางช่องท้อง จนต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแทน และภาวะติดเชื้อในช่องท้อง

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำแนกตามภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำและโพแทสเซียมในเลือดปกติ

Parameters	Normokalemia (N=53)	Hypokalemia (N=347)	P value
Chronic constipation (N, %)	13 (24.5)	70 (20.2)	0.47
Malnutrition (N, %)	23 (43.4)	186 (53.6)	0.19
Catheter malfunction (N, %)	1 (1.9)	11 (3.2)	1
Revised Tenckhoff catheter (N, %)	1 (1.9)	13 (3.7)	0.7
Septic peritonitis (N, %)	18 (34)	144 (41.5)	0.37
Technique failure (N, %)	3 (5.7)	57 (16.4)	0.04
Hospitalization (N, %)	34 (64.2)	277 (79.8)	0.02
Mortality (N, %)	11 (20.8)	85 (24.5)	0.69

เมื่อจำแนกตามภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำและโพแทสเซียมในเลือดปกติ (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเกิดภาวะท้องผูกเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ สายล้างไต มีปัญหาการไหลของน้ำยา หรือต้องฝังสายล้างไตใหม่ไม่แตกต่างกัน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีโพแทสเซียม

ในเลือดปกติ พบภาวะติดเชื้อในช่องท้องสูงถึง 144 ราย (ร้อยละ 41.5) ในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่มีโพแทสเซียมในเลือดปกติที่พบ 18 ราย (ร้อยละ 34) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

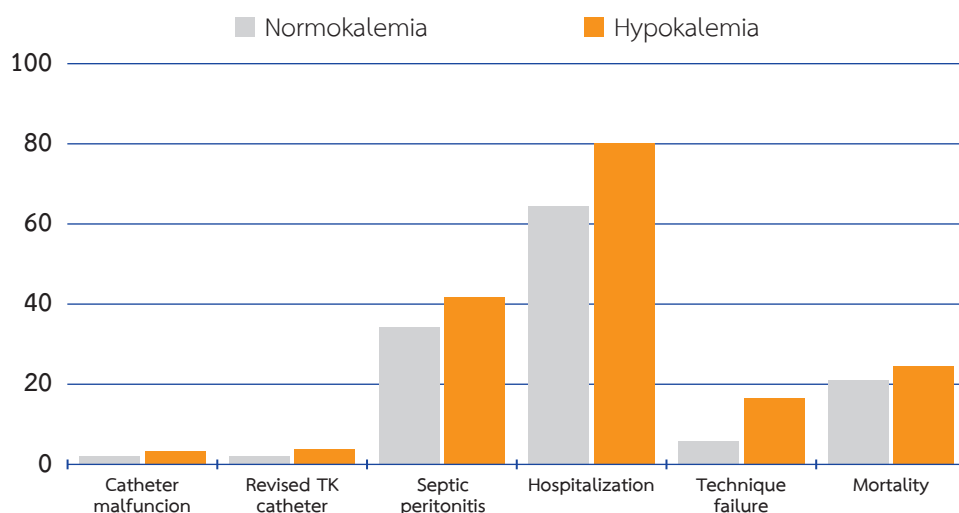


รูปที่ 1 จำนวนครั้งของการติดเชื้อทางช่องท้องกลับเป็นซ้ำ แยกตามกลุ่มโพแทสเซียมในเลือดปกติ (N = 18) กับกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (N = 144)

จากรูปที่ 1 โดยเมื่อวิเคราะห์ในแต่ละกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจำนวน 144 ราย มีการติดเชื้อในช่องท้องเพียง 1 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 54 โดยมีการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ

มากกว่า 1 ครั้ง มากกว่ากลุ่มที่โพแทสเซียมปกติที่ส่วนใหญ่ร้อยละ 72 เป็นการติดเชื้อในช่องท้องเพียง 1 ครั้งเท่านั้น โดยกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีอัตราการติดเชื้อในช่องท้องกลับเป็นซ้ำ 2 ครั้ง ร้อยละ 24 ติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ 3 ครั้ง ร้อยละ 13 และติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ 4-6 ครั้ง คิดเป็นร้อยละร้อยละ 3 ตามลำดับ

ความล้มเหลวทางการล้างไตทางช่องท้องต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบมากกว่าในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำถึง 57 ราย เทียบกับ 3 รายในกลุ่มโพแทสเซียมในเลือดปกติ (ร้อยละ 16.4 และ 5.7 ตามลำดับ, $P=0.04$) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์สาเหตุที่เปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดถาวรเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยเกิดจากการติดเชื้อในช่องท้องที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น หรือมีการติดเชื้อทางช่องท้องซ้ำๆ โดยอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลพบสูงมากทั้งสองกลุ่ม ซึ่งในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ มีอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลสูงถึง 277 ราย (ร้อยละ 79.8) เทียบกับ 34 ราย (ร้อยละ 64.2) ในกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) ส่วนอัตราการเสียชีวิตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำคิดเป็นร้อยละ 20.8 และ 24.5 ตามลำดับ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางช่องท้องเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติกับกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ที่มาติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD หน่วยไตโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2560 ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 400 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสูงถึง 347 รายคิดเป็นความชุกร้อยละ

86.8 โดยระยะเวลาล้างไตเฉลี่ยอยู่ที่ 31 เดือน ที่พบว่าเริ่มมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีผู้ป่วยร้อยละ 30.5 ในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ได้รับการรับประทานโพแทสเซียมทดแทนในแต่ละวัน ซึ่งจากการวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ยังไม่พบความสัมพันธ์ในเรื่องของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ไม่ว่าจะเป็นเพศ อายุ โรคร่วม เช่น เบาหวาน

ที่มีข้อมูลสนับสนุนก่อนหน้าว่า เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลวิจัยแบบย้อนหลัง การเก็บข้อมูลของระดับโพแทสเซียมในเลือดใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างน้อยเพียง 2 ครั้ง ที่ระบุว่าผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หรือ 1 ครั้งในระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.0 mEq/ลิตร ทำให้ความชุกค่อนข้างสูงมากถึงร้อยละ 86.8 การแปลผลความสัมพันธ์อาจต้องทำด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้านี้สนับสนุนว่า ภาวะทุพโภชนาการมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งนำไปสู่การติดเชื้อในช่องท้อง ซึ่งจากการศึกษานี้ ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยซีรัมแอลบูมินอยู่ที่ 2.91 กรัม/ดล. ภาวะทุพโภชนาการพบเป็นร้อยละ 43.4 ในกลุ่มโพแทสเซียมในเลือดปกติ และร้อยละ 53.6 ในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งมีแนวโน้มมากกว่า แต่ก็ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอธิบายได้ว่า เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียน ไม่มีการใช้แบบประเมินโภชนาการที่เป็นมาตรฐานในการวัดภาวะทุพโภชนาการ

นอกจากข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับอายุ เพศ และโรคร่วมแล้ว การสังเคราะห์การรักษาในปริมาณน้ำยาที่ใช้ล้างไตทางช่องท้อง ยาที่ได้รับซึ่งรวมถึง ยาขับปัสสาวะ อินซูลิน ยากลุ่ม RAAS blockade และ sodium bicarbonate ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ในปัจจัยที่จะทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ จากการสูญเสียโพแทสเซียมไปทางน้ำยาล้างไต ภาวะโพแทสเซียมเคลื่อนตัวเข้าเซลล์จากการหลังอินซูลิน หรือได้รับกลูโคสในปริมาณมาก และภาวะเลือดเป็นด่าง ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ในแต่ละปัจจัยกลับไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ไม่ว่าจะเป็นปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการล้างไตต่อวัน ปริมาณกลูโคสในน้ำยา และปริมาณการดื่มน้ำส่วนเกินในแต่ละวัน รวมถึงยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งสอดคล้องจากการศึกษาก่อนหน้า ที่ยังไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับ peritoneal dialysis prescription อย่างไรตามในการศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจาก ไม่ได้เก็บข้อมูลในส่วนของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ คุณสมบัติของเยื่อช่องท้องว่าเป็นชนิดใด และไม่มีข้อมูลปริมาณความพอเพียงของการล้างไต รวมถึงเกลือแร่ชนิดอื่น ที่อาจส่งผลต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งได้แก่ ระดับแมกนีเซียมในเลือดที่อาจต่ำได้เช่นกันในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง เมื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนของการล้างไตทางช่องท้องที่พบว่า มีความสัมพันธ์กับภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ความล้มเหลวในการล้างไต ทางช่องท้องจนต้องเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งเมื่อศึกษาสาเหตุส่วนใหญ่ของการเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาจากการติดเชื้อในช่องท้องที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น แต่จากการวิเคราะห์กลับ

พบว่า ในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำนั้นมีการติดเชื้อในช่องท้องที่มากกว่ากลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อวิเคราะห์จำนวนการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ พบสูงถึง 269 ครั้ง โดยพบอัตราการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง ร้อยละ 46 เทียบกับร้อยละ 28 ในกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และอัตราการกลับเป็นซ้ำมีจำนวนสูงถึง 4-6 ครั้งในผู้ป่วยรายเดียวกัน คิดเป็นร้อยละ 9 ซึ่งเป็นข้อมูลสนับสนุนว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์การติดเชื้อในช่องท้อง รวมถึงการติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chuang ในปี ค.ศ. 2009 ที่พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มการติดเชื้อในช่องท้องและเพิ่มอุบัติการณ์ในการเกิด Enterobacteriaceae peritonitis นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มโพแทสเซียมในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสาเหตุการนอนโรงพยาบาลสืบเนื่องมาจากภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ ภาวะน้ำท่วมปอด การติดเชื้อในช่องท้อง น้ำยาไม่ไหลจากสายล้างไตมีปัญหา รวมไปถึงการเปลี่ยนการรักษามาเป็นการฟอกเลือดชั่วคราวหรือถาวรจากการติดเชื้อในช่องท้องที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น และในส่วนที่ไม่เกี่ยวกับการล้างไตทางช่องท้อง อันได้แก่ ภาวะหัวใจวายหรือหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะติดเชื้อทางระบบอื่น ซึ่งพบว่าสูงในทั้งสองกลุ่ม

เมื่อศึกษาอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 20.8 และร้อยละ 24.5 ในกลุ่มที่โพแทสเซียมในเลือดปกติ และกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ แต่เมื่อวิเคราะห์สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อในช่องท้องเช่นเดียวกัน ดังนั้นภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นอีกหนึ่งปัจจัย ที่อาจส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มากขึ้น ซึ่งการศึกษานี้อาจมีข้อจำกัดและควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมที่มีการติดตามผู้ป่วยแบบไปข้างหน้า และดูความสัมพันธ์ของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับภาวะแทรกซ้อน ไม่ว่าจะเป็นอัตราการเสียชีวิต การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล รวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางหน้าท้อง

ข้อเด่นของการศึกษา จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำพบได้บ่อยมากในเวชปฏิบัติ และแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้มากกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่จำเป็นต้องได้รับการรับประทานโพแทสเซียมทดแทน ซึ่งอาจพบผลข้างเคียงได้ เช่น ปวดท้อง ถ่ายเหลว ซึ่งอาจส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จากงานวิจัยนี้อาจทำให้เกิดการพัฒนากระบวนการดูแลผู้ป่วยให้ครอบคลุมทั้งเฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การแนะนำเรื่องโภชนาการ

ให้แก่ผู้ป่วย เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น รวมถึงลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล การเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยต้องมีภาระค่าใช้จ่ายในการเดินทางมาฟอกเลือดเพิ่มขึ้น และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องได้

ข้อจำกัดของการศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้เกิดข้อจำกัดอยู่หลายประการ ได้แก่ ไม่ได้ข้อมูลเก็บเศษฐาณะหรือการศึกษา ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยเกี่ยวเนื่องให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้ รวมถึงการประเมินภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยที่เป็นรูปแบบที่ชัดเจน ข้อมูลการทำงานของไตที่เหลืออยู่ คุณสมบัติของเยื่อช่องท้อง ปริมาณความพอเพียงของการล้างไตทางหน้าท้องต่อสัปดาห์ รวมถึงระดับแมกนีเซียมในเลือด

สรุป

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบความชุกที่ค่อนข้างสูงในเวชปฏิบัติ เพิ่มอัตราการติดเชื้อในช่องท้อง เพิ่มความล้มเหลวของการล้างไตทางช่องท้อง ต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลที่เพิ่มขึ้น แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Rodd S. Ing. Handbook of Dialysis fourth edi. Peritoneal dialysis part III, 2010 :372-83.
2. Perez Contreras F, Gas J, Prados M, Perdiguero M, Olivares J. Peritoneal dialysis effects on the alterations due to uremia. In Montenegro J, Olivares J (Eds). Madrid. Dive. Peritoneal Dialysis. 1999: 394.
3. Spital A, Sterns RH. Potassium supplementation via the dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 1985; 3:173-6.
4. Sejoong Kim. Hyponatremia and Hypokalemia in Peritoneal Dialysis Patients. Progress in peritoneal dialysis, Dr. Ray Krediet (Ed.) 2011. ISBN: 978-953-307-309-3.
5. Chuang, Y. W., Shu, K. H., Yu, T. M., Cheng, C. H., & Chen, C. H. Hypokalaemia: an independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients, Nephrol Dial Transplant 2009; 24(5): 1603-8.
6. Kim HW, Chang JH, Park SY, Moon SJ, Kim DK, Lee JE, Han SH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Lee HY, Han DS. Factors associated with hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Electrolyte Blood Press. 2007; 5(2):102-10.
7. Vavruk AM, Martins C, Nascimento MM, Hayashi SY, Riella MC. Association between hypokalemia, malnutrition and mortality in peritoneal dialysis patients]. J Bras Nefrol. 2012; 34(4):349-54.
8. Restrepo Valencia CA, Manjarrés Iglesias G, Vélez Álvarez C. Hypokalemia results of treatment for patients in peritoneal dialysis with spironolactone. Rev Colomb Nefrol. 2016; 2(2):102-10.
9. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. Perit Dial Int. 2016 Sep 10; 36(5):481-508.

Clinicopathological Conference

A 32-year-old man with hematuria and hemoptysis

ชัยชนา บุญญไกร¹, อาภากร ภัคธรณธรณ์², กุลชน ลีละสิริ¹, ภาณินี ถาวรังกูร³¹หน่วยโรคไต, ²หน่วยโรคปอด กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตากสิน สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร³สถาบันพยาธิวิทยา กระทรวงสาธารณสุข

กรณีศึกษาผู้ป่วย

ชายไทยคู่ อายุ 32 ปี 8 เดือน ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ

ปัสสาวะมีเลือดปน 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดท้องบริเวณสะดือ และปวดร้าวไปหลัง ร่วมกับปัสสาวะออกมามีเลือดปน แต่ไม่มีอาการแสบขัดขณะปัสสาวะ ไปรับการรักษาที่คลินิกได้ยา hyoscyne และ omeprazole ภายหลังรับประทานยาแล้วอาการทุเลา

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล รู้สึกเหนื่อยง่าย เริ่มมีอาการไอแห้ง ไม่มีเสมหะ ต่อมาอาการไอมากขึ้น และมีไอเป็นเลือดสด 1-2 คำ ร่วมกับมีอาการเหนื่อยขณะทำกิจวัตรประจำวัน และสังเกตว่าปัสสาวะมีสีแดง

ประวัติอดีต

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการหอบเหนื่อยทั้งสองข้าง ไม่มีอาการปวด ได้ยินเสียงลดลง ต้องเพิ่มเสียงในขณะดูโทรทัศน์ ไม่มีน้ำมูก ไม่มีอาการแน่นหรือคัดจมูก

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ไปพบแพทย์ด้วยอาการหอบเหนื่อย ตรวจพบ otitis media with effusion ที่หูซ้าย ร่วมกับพบการได้ยินลดลง ทั้งสองข้าง โดยเป็น mixed hearing loss ที่หูขวา และ conductive hearing loss ที่หูซ้าย ไม่พบความผิดปกติในโพรงจมูกทั้งสองข้าง

การตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 36.8 °C, BP 171/115 mmHg, PR 109/min, RR 22/min

GA: A Thai male, good consciousness, tachycardia, tachypnea, mild pallor, no

jaundice, no cyanosis, BW 105.4 kg, Height 175 cm

HEENT: Mild pale conjunctivae, no scleral icterus

CVS: PMI at 5th ICS MCL, normal S1 S2 sound, SEM grade II at 2nd Lt parasternal border

RS: Fine crepitation at RLL

Abdomen: Globular shape, active bowel sound, no organomegaly

Extremities: Pitting edema 1+ at both lower extremities

Neurological: intact CN, pupil 3 mm RTL BE, no motor deficit

ผลการตรวจปฏิบัติการ

CBC: Hb 8.3 g/dL, Hct 25.3 %, MCV 72.5 fL, RDW 16.8 %, WBC 6,240/mm³ (PMN 79 %, L 10 %, M 2 %, E 1 %), Platelets 378,000 /uL

U/A: pH 5.0, Sp.gr. 1.029, albumin 2+, WBC 10-20 /HPF, RBC >100 /HPF

UPCI 1.02

BUN 14 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL

Na 132, K 4.1, Cl 100, HCO₃ 24 mmol/L

Albumin 3.2 g/dL, globulin 3.3 g/dL, AST 34 U/L, ALT 34 U/L, ALP 195 U/L

HBs Ag -ve, Anti-HBs -ve, Anti-HCV -ve

Anti-HIV -ve

Anti-MPO Ab < 2 RU/mL, Anti-PR3 Ab

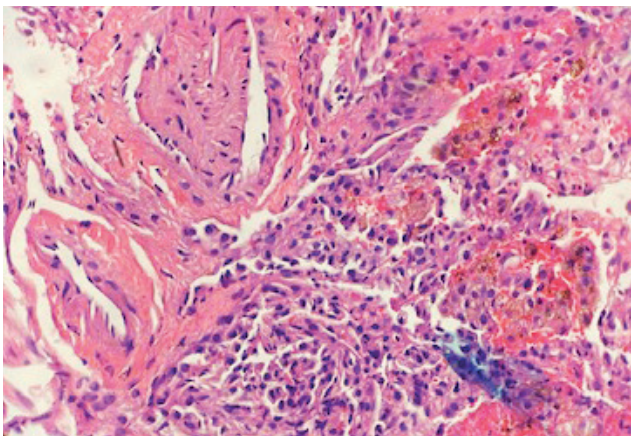
>200 RU/mL

ABG: pH 7.38, pO₂ 52.6 mmHg, pCO₂ 34.4 mmHg, HCO₃ 20.9 mmol/L, FiO₂ 0.21

Chest film: (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ภาพรังสีวิทยาทรวงอกพบ reticular infiltration ที่ปอดขวาด้านล่าง



รูปที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อปอดพบ Interstitial pneumonitis, alveolar hemorrhage

Sputum culture: -ve for mycobacterium, fungi, virus
Sputum PCR for TB -ve

Broncho-alveolar lavage: Mild chronic inflammation

Lung pathology (รูปที่ 2)

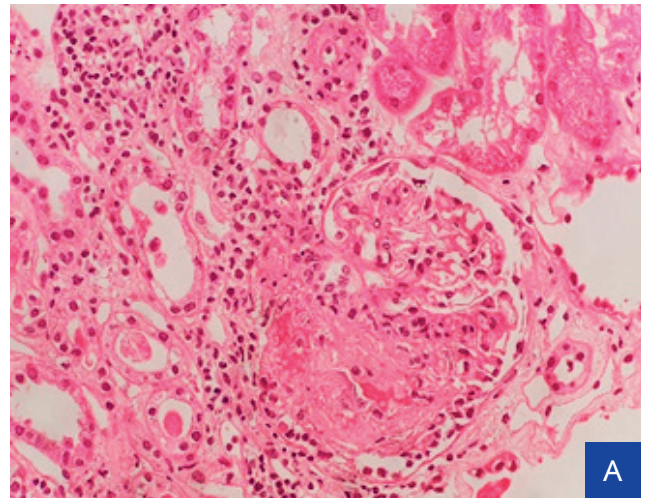
Renal pathology

Light microscopy (รูปที่ 3)

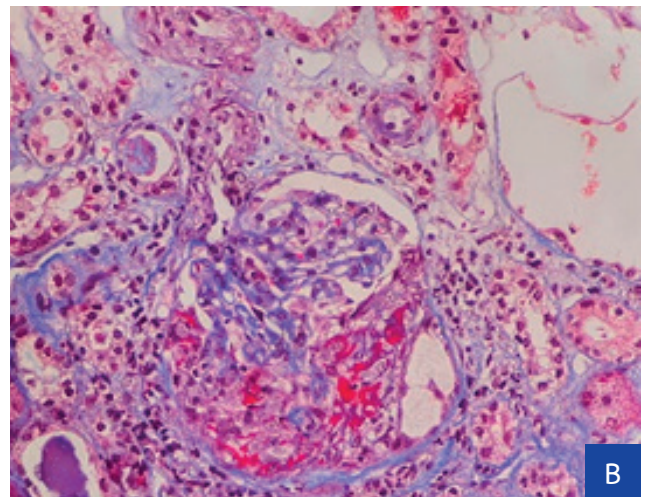
Glomeruli: 22 glomeruli, no global sclerosis, no increase in mesangial cells, no endocapillary hypercellularity, 4 cellular crescents, 1 fibrocellular crescent, segment fibrinoid necrosis in 3 glomeruli, focal break of glomerular basement membrane in fibrinoid necrotic area

Tubules and interstitium:

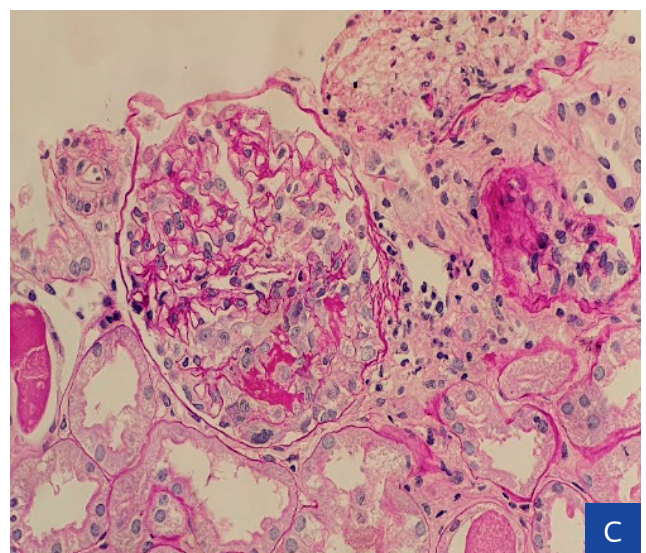
<5% tubular atrophy and interstitial fibrosis



A



B



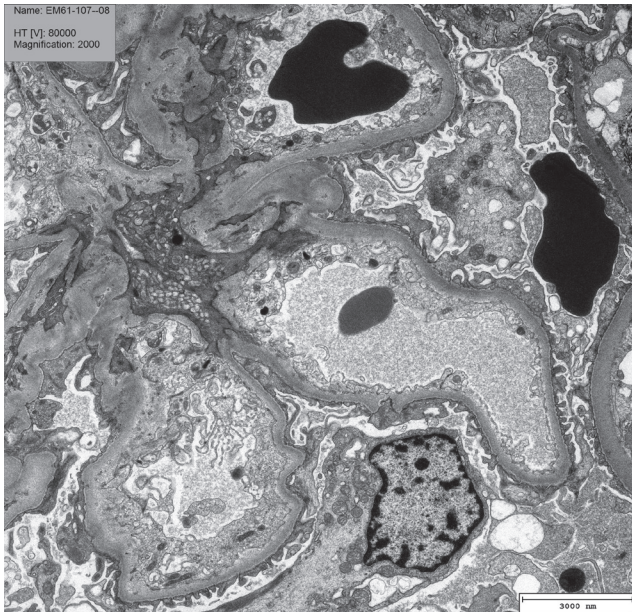
C

รูปที่ 3 A, B: ย้อม H& E (A) และ Masson's trichrome พบ fibrocellular crescentic glomerulus with interstitial inflammation

C: ย้อม PAS พบ periglomerular fibrinoid necrosis and cellular crescent

Immunofluorescence: Focal staining (1^+ to 2^+) in necrotic segment for IgG and fibrinogen

Electron microscopy (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 พยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตใน electron microscopy พบ focal effacement of foot process

การวินิจฉัยโรค

Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มาพบแพทย์ด้วยอาการปัสสาวะมีเลือดปน ร่วมกับตรวจพบความดันโลหิตสูง มีเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะ จึงควรรีบถึงกลุ่มอาการ acute glomerulonephritis หรือ rapidly progressive glomerulonephritis นอกจากนี้ผู้ป่วยมีประวัติไอเป็นเลือด เหนื่อยมากขึ้นนำมาก่อน และพบความผิดปกติของภาพรังสีวิทยาทรวงอก จึงควรรีบถึงภาวะ pulmonary-renal syndrome ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ กลุ่มโรค ANCA-associated small vessel vasculitis, Goodpasture syndrome และการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจชนิดรุนแรง

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมพบว่าผลทาง serology

เข้าได้กับกลุ่มโรค ANCA-associated small vessel vasculitis เนื่องจากตรวจพบแอนติบอดีต่อ proteinase 3 (anti-PR3 Ab) ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการทางระบบทางเดินหายใจ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อปอดพบ alveolar hemorrhage และมีการอักเสบของ otitis media นำมาก่อน จึงทำให้นึกถึงโรค GPA หรือ Wegener's granulomatosis

ANCA-associated glomerulonephritis ชนิด GPA

GPA หรือเดิมมีชื่อว่า Wegener's granulomatosis (WG) เป็นโรคหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-associated small-vessel vasculitis; AASV) และเป็นโรคหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของกลุ่มอาการทางปอดและไต (pulmonary-renal syndrome)¹⁻³ ซึ่งทางพยาธิวิทยาจะพบลักษณะ necrotizing inflammation ร่วมกับ granuloma ของหลอดเลือดขนาดเล็ก

พยาธิสภาพของระบบทางเดินหายใจของ GPA ประกอบด้วย sinusitis, otitis media, ulceration, bony deformities และ subglottic หรือ bronchial stenosis ภาพรังสีวิทยาทรวงอกที่พบได้บ่อยคือ solitary หรือ multiple pulmonary nodules, fixed infiltration หรือ cavities และร่องรอยของ granulomatous ที่ปอดทำให้เกิดอาการไอเป็นเลือดได้ แต่โดยส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ รวมทั้งอาจพบ diffuse alveolar hemorrhage (DAH) จาก capillaritis ทำให้การหายใจล้มเหลว และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 35-50²

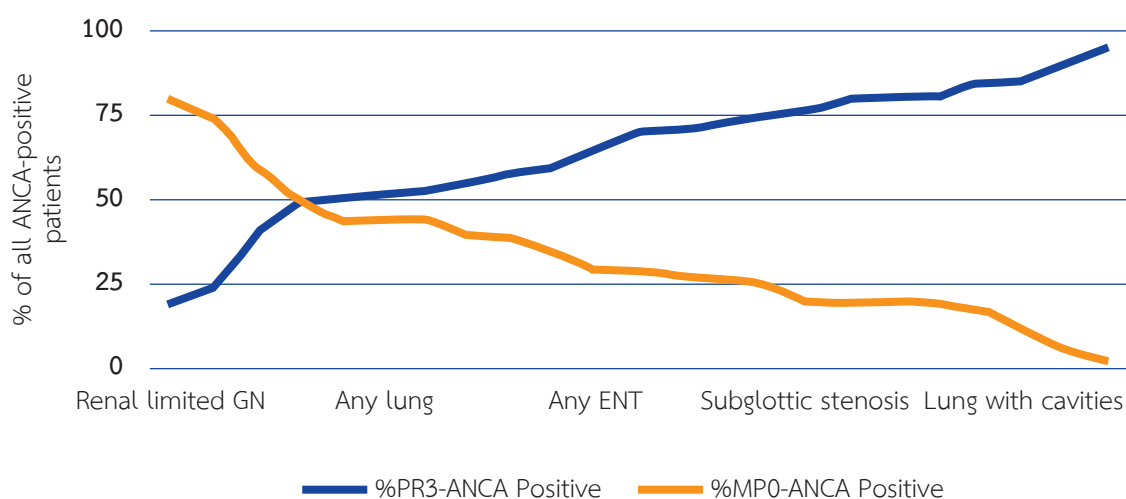
ลักษณะทางพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตใน GPA จะพบว่า glomerulus มี crescent formation ร่วมกับ necrotizing inflammation และ periglomerular granulomatous inflammation โดยที่ไม่ค่อยพบ immune-complex deposits รวมทั้งพบ interstitial inflammation และการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและกลาง (small to medium vasculitis)⁴

การวินิจฉัยแยกโรคจาก vasculitis กลุ่มอื่น จะอาศัยอาการทางคลินิก และการตรวจทาง serology ซึ่งผู้ป่วย GPA จะพบแอนติบอดีต่อเอนไซม์ proteinase 3 (anti-PR3 Ab) หรือ c-ANCA โดยอาการแสดงผล serology และลักษณะทางพยาธิวิทยาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1 และ รูปที่ 5

ตารางที่ 1 อาการ ผล serology และลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคที่แสดงอาการ pulmonary-renal syndrome⁵

	Granulomatosis with polyangiitis	Microscopic polyangiitis	Goodpasture syndrome
Clinical:			
ENT	+++	Absent or mild	Absent
Pulmonary	Nodules, infiltrates, cavities and/or DAH	DAH	DAH
Renal	Glomerulonephritis	Glomerulonephritis	Glomerulonephritis
Serology:			
Sensitivity	C-ANCA 60-90% *	p-ANCA 60-70%	ABMA ** 90-100%
Target antigen	Proteinase 3 (PR 3)	Myeloperoxidase (MPO)	Type IV collagen
Pathology:			
Necrotizing vasculitis	+++	+++	±
Granulomas	++	Absent	Absent
Immunofluorescence	Negative	Negative	Linear deposition

*ขึ้นกับ limited หรือ generalized form **ABMA = anti-basement membrane antibodies

รูปที่ 5 Frequency of c-ANCA and p-ANCA positivity in patients with a particular organ system involvement⁶

การรักษา

การรักษาหลักของ AASV ประกอบด้วยการให้ steroid และยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจพิจารณาการทำ plasmapheresis ร่วมด้วย โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง ได้แก่ induction phase มีวัตถุประสงค์เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งส่วนใหญ่ใช้เวลา 3-6 เดือน และ maintenance

phase นาน 1-2 ปี เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

การรักษาผู้ป่วยในช่วง induction phase ขึ้นกับความรุนแรงและ activity ของโรค โดย European Vasculitis Study Group (EUVAS) แบ่งความรุนแรงของโรคตามอาการ ระดับครีเอตินินในเลือด และการกำเริบในแต่่วยะเป็น 5 ระยะตาม ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 EUVAS grading of disease severity in AASV⁷

Disease classification	Constitutional symptoms	Serum creatinine (mg/dL)	Threatened organ involvement
Limited	No	< 1.4	No
Early, generalized	Yes	< 1.4	No
Active, generalized	Yes	< 5.7	Yes
Severe	Yes	> 5.7	Yes
Refractory	Yes	Any	Yes

โดยในกลุ่มที่เป็น limited disease ที่ยังไม่มีอาการทางไต หรือระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 1.4 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ steroid ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) ได้ ในรายที่มีอาการทางไตและระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 5.7 มก./ดล. อาจพิจารณาให้ steroid ร่วมกับ cyclophosphamide หรือ rituximab ได้ สำหรับในรายที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 5.7 มก./ดล. หรือมีเลือดออกในปอด อาจพิจารณาการทำ plasmapheresis ร่วมกับการให้ steroid และ cyclophosphamide หรือ rituximab ได้

สำหรับการรักษาในช่วง maintenance phase ประกอบด้วย การลดขนาดของ steroid ร่วมกับการใช้ยา azathioprine หรือ rituximab ในรายที่เคยได้ rituximab ในช่วง induction phase ขนาดยาใน ตารางที่ 3

ผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรงจัดอยู่ในระยะแรก และอาการรุนแรงจึงรักษาในช่วงแรกด้วย methylprednisolone ขนาด 1,000 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำในช่วง 3 วันแรก ตามด้วย

prednisolone รับประทานในขนาด 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ cyclophosphamide ขนาด 15 มก./กก. ทุก 2-3 สัปดาห์ ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 เดือน จากนั้นในช่วง maintenance ผู้ป่วยได้ prednisolone และ azathioprine รับประทานจนกระทั่งสามารถลดขนาดยา prednisolone และหยุดยาได้

สรุป

ผู้ป่วยชายไทยมีอาการปัสสาวะมีเลือดปน และไอเป็นเลือด ร่วมกับมีประวัติการได้ยินเสียงลดลง และ otitis media ตรวจพบความดันโลหิตสูง เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนในปัสสาวะ เลือดออกในปอด และ anti-PR3 Ab ผลทางพยาธิวิทยา เป็น crescentic glomerulonephritis ได้รับการวินิจฉัย GPA และได้รับการรักษาในช่วงแรกด้วย steroid, cyclophosphamide ต่อด้วย prednisolone และ azathioprine ในช่วง maintenance จนเข้าสู่ระยะสงบในที่สุด

ตารางที่ 3 ขนาดยาและการทำ plasmapheresis ในผู้ป่วย AASV⁸

Medication/Intervention	Induction phase	Maintenance phase	Remarks
Oral cyclophosphamide	2 mg/kg/d x 3 months, continue for ongoing activity to a maximum of 6 months		Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/d for GFR < 30 mL/min/1.73 m ²
i.v. cyclophosphamide	15 mg/kg at week 0, 2, 4, 7, 10, 13 (16, 19, 21, 24 if required)		Reduction for age: • 60 yr, 1.5 mg/kg/d • 70 yr, 1.0 mg/kg/d Reduce by 0.5 mg/kg/d for GFR < 30 mL/min/1.73 m ²
Rituximab	375 mg/m ² /week or 1 g at week 0 and 2	Scheduled dosing protocol: • 500 mg infusion at complete remission, and at month 6, 12, and 18 thereafter • 1 g infusion after induction of remission, and at month 4, 8, 12, and 16 after the first infusion (RITAZAREM)	
Plasmapheresis	7 treatment over max 14 days, 60 mL/kg volume replacement with 5% albumin (or fresh frozen plasma if pulmonary hemorrhage)		Added to other therapy in severe renal/pulmonary involvement
Mycophenolate mofetil	2,000 mg/d (divided doses) may be increased to 3,000 mg/d for poor treatment response	2,000 mg/d (divided doses) at complete remission for 2 years	
Azathioprine		1.5 – 2 mg/kg/d at complete remission until 1 year after diagnosis then decrease by 25 mg every 3 months	Extended AZA at complete remission until 4 years after diagnosis; started at 1.5 - 3 mg/kg/d until 4 years after diagnosis, then taper by 25 mg every 3 months

เอกสารอ้างอิง

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan R, Brown KK. Update in diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129(2):452-65.
2. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1995;104(1):7-16.
3. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318(25):1651-7.
4. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Waldherr NR, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80-9.
5. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis: The role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3452-62.
6. Bosch WK, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibody. *Lancet* 2006;368:404-18.
7. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
8. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular disease. *Kidney Int* 2021;100:S1-S276.

Interview



บทสัมภาษณ์

พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์ เลอสรณ์ ลือสุกรีวิบูลย์

อาจารย์อาวุโสที่ปรึกษาแผนกโรคไต อดีตหัวหน้าแผนกโรคไต ลำดับที่ ๗ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ อดีตหัวหน้าศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทสัมภาษณ์โดย พันเอก ผศ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ปราชญ์ชาวเยอรมัน ฟรีดริช วิลเฮ็ล์ม นีทเชอ (Friedrich Wilhelm Nietzsche, 1844-1900) เจ้าของหนังสือ *Thus Spoke Zarathustra* กล่าวว่า “หากท่านต้องการบรรลุความสงบทางใจและความสุข จงมีศรัทธา หากท่านต้องการเป็นสาวกแห่งความจริง จงค้นหา”

ประโยคดังกล่าวนี้ อยู่ในใจของครูแพทย์โรคไตท่านหนึ่ง ผู้ซึ่งเป็นที่เคารพของเหล่าบรรดาลูกศิษย์ แพทย์และพยาบาลไตเทียม ทั้งที่จบการฝึกอบรมจากทั้งในและนอก รพ.พระมงกุฎเกล้า ท่านผู้นั้นคือ อาจารย์ พันเอก (พิเศษ) นายแพทย์ เลอสรณ์ ลือสุกรีวิบูลย์ โดยวารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ฉบับนี้ ทางกองบรรณาธิการ ต่างเห็นตรงกันว่า คงไม่มีใครที่น่าสัมภาษณ์ มากไปกว่า อาจารย์เลอสรณ์ ของพวกเรา

อาจารย์มีแรงบันดาลใจอย่างไรครับ ถึงเลือกเรียนแพทย และได้เข้าทำงานเป็นแพทย์ทหาร และอาจารย์แพทย์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าครับ

ผมจบมัธยมศึกษา โรงเรียนโยธินบูรณะ ปัจจุบันเป็นที่ตั้งรัฐสภา แห่งใหม่ เพื่อนรุ่นน้องโรงเรียนโยธินบูรณะที่อยู่ในวงการโรคไต เดียวกัน คือ อาจารย์ไพสิฐ (ศ.นพ.ไพสิฐ เผือกสกนธ์) ซึ่งเป็นอดีต renal pathologist รพ.พระมงกุฎเกล้า ปัจจุบันท่านลาออกไปทำงานที่ Vanderbilt University Medical Center ท่านจบแพทย์ พระมงกุฎ รุ่นที่ 7 ในวัยเด็กจริง ๆ แล้วผมไม่ได้มีแรงบันดาลใจ ในการอยากเรียนแพทย์มาตั้งแต่ต้น อยากมีอาชีพเป็นสถาปนิก มากกว่าเพราะชอบการขีด ๆ เขียน ๆ แต่ในที่สุดผมก็ตัดสินใจ เข้าเรียนแพทย์ เพราะสอบติดอันดับคณะแพทย์ซะก่อน ผมจบ แพทยศาสตรบัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเข้าศึกษา ในช่วงปี พ.ศ. 2521-2527 โดยรุ่นผมเป็น intern รุ่นสุดท้าย เรียนและใช้ทุน overlap กับ extern รุ่นที่ 1 ตามหลักสูตรใหม่ ผมมาเป็นแพทย์ฝึกหัดที่ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพราะ อยากอยู่กรุงเทพฯ และอยากฝึกงานโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ที่มีหลากหลายสาขา คิดว่าน่าจะมีประโยชน์ตอนออกไปใช้ทุน ต่างจังหวัด ระหว่างเป็นแพทย์ฝึกหัดพบว่าตัวเองชอบ neuro med เนื่องจากมี idol คือ อาจารย์ สี่มา (พลเอก นายแพทย์ สี่มา ศุภเกษม, M.R.C.P. London) จากนั้นออกไปเป็นแพทย์ ใช้ทุนโรงพยาบาลค่ายสุรสิงหนาท อ.รัษฎาประเทศ จ.สระแก้ว สมัยนั้นยังเป็นจังหวัดปราจีนบุรี ผมไปปฏิบัติราชการชายแดน ในช่วงเหตุปะทะชายแดนไทย-กัมพูชา ในปลายยุคสงครามเย็น สมัยนั้นยังคงมีกลิ่นอายของสงครามและความขัดแย้งที่ยังคงคุกรุ่น ช่วงนั้นได้มีโอกาสร่วมทำงานวิจัยมาลาเรีย กับสถาบันวิจัย วิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร หรือ Armed Forces Research Institute of Medical Sciences โดยความร่วมมือของกองทัพบก สหรัฐอเมริกาและกองทัพบกไทย และผมยังมีโอกาสช่วยงาน สภากาชาดไทย ออกตรวจชาวกัมพูชาในค่ายศูนย์ผู้พลพหุพาอีต่าง นอกจากนี้ยังต้องทำหน้าที่เป็นศัลยแพทย์จำเป็นอีกด้วย โดย ต้องทำผ่าตัดต่าง ๆ ด้วยตนเอง เช่น ทำ caesarean section ในสัปดาห์แรกที่ใช้ทุนเลย นอกจากนั้นก็ผ่าตัดเล็ก ทำแทบทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็น appendectomy, herniotomy

ที่ทำผ่าตัดเป็น routine คือ ทำ circumcision ให้เหล้าทหารเกณฑ์ในค่าย และ amputation ให้ทหารที่ออกลาดตระเวน แล้วเหยียบกับระเบิดตามแนวชายแดนมา อานิสงส์มาจากการมีโอกาสหัดทำด้วยตนเองขณะเป็นแพทย์ฝึกหัด อย่างไรก็ตามการเป็นศัลยแพทย์ทำงานในช่วงนี้ตอกย้ำให้รู้ว่าเราไม่เหมาะกับการเป็นศัลยแพทย์

หลังจากใช้ทุนเสร็จกลับมาเรียนต่อแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จนจบมาตอนนั้นอยากเรียนต่อ neuro med แต่โควต้าเต็มจึงกลับไปใช้ทุนที่เดิมคือโรงพยาบาลค่ายสุรสิงหนาท อ.อรัญประเทศ จ.สระแก้ว ทำงานตรวจรักษาพยาบาลดูแลไข้ของโรงพยาบาลค่ายสุรสิงหนาท และเป็นแพทย์ที่ปรึกษาให้กับโรงพยาบาลอำเภออรัญประเทศ ซึ่งขณะนั้นยังไม่มีอายุรแพทย์ประจำ ผมมีโอกาสทำงานบริหารโรงพยาบาลค่ายฯ แทนผู้อำนวยการ ซึ่งขณะนั้นลาไปเรียนหลักสูตรชั้นนายพัน ซึ่งทำให้รู้สึกชีวิตนี้จะไม่เหมาะกับการบริหารเลย ตอนนั้นได้วางแผนชีวิตแล้วว่า ต้องการจะ settle ตัวเองอยู่ต่างจังหวัด ขณะนั้นเป็นช่วงหลังสงครามชายแดนสงบแล้ว เศรษฐกิจชายแดนบูมมาก ๆ ทุกวันนี้หากไม่มีโควิดตลาดนัดโรงเกลือ อ.อรัญประเทศ น่าจะเป็นตลาดนัดกลางแจ้งที่คึกคักและใหญ่ที่สุดในประเทศ



ทราบว่าอาจารย์เป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคไต รุ่นที่ 3 อยากให้อาจารย์เล่าช่วงริเริ่มหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ครับ จุดเปลี่ยนในชีวิตผมคือ ท่านอาจารย์อุษณา (พลตรีหญิง แพทย์หญิง อุษณา ลูวีระ) ได้กรุณาเชิญเรียกตัวผมกลับมา โดยท่านสอบถามว่า ต้องการมาเป็น staff แผนกโรคไตไหม ตอนนั้นไม่ต้องคิดอะไรมากเลย ซาบซึ้งที่ท่านเมตตาและไว้วางใจ ตกปากรับคำท่านทันที กลับมาเรียนอายุรศาสตร์โรคไตรุ่นที่ 3 ต่อจากอาจารย์ถนอม (พลเอก นายแพทย์ ถนอม สุภาพร) ซึ่งเป็นรุ่นที่ 1 โดยรุ่นที่ 2 ว่าง ไม่มีการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด หลังจากนั้นได้ทุนกองทัพไปศึกษาต่อต่างประเทศ ตอนออกเดินทางไปพอดีตรงกับช่วงวิกฤติต้มยำกุ้ง 2540 (1997 Asian financial crisis) ขณะนั้นได้รับมอบภาระกิจไปเป็น visiting clinician ด้าน renal transplantation เป็นเวลา 1 ปี เนื่องจากงานปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ายังอยู่ในยุคเริ่มต้น จึงต้องการผู้เชี่ยวชาญมาเสริมงานด้านนี้

ทราบว่าอาจารย์ได้รับประสบการณ์ชีวิตที่น่าสนใจช่วงที่อยู่ Mayo Clinic, Minnesota

ครับ ผมได้มีประสบการณ์เป็น visiting clinician ด้านปลูกถ่ายไตที่ Mayo Clinic, Rochester, มลรัฐ Minnesota สหรัฐอเมริกา โดยได้รับอานิสงค์จากอาจารย์พรรณบุผา (พลโทหญิง ศ.คลินิก พญ.พรรณบุผา ชูวิเชียร) และอาจารย์ถนอม ท่านได้เคยไปอยู่ที่นั่นมาก่อนแล้ว หัวหน้าแผนกศูนย์ปลูกถ่ายไตที่เมโยคลินิกสมัยนั้นคือ Dr. Thomas R. Schwab ซึ่งเป็นอายุรแพทย์โรคไตด้วยให้การดูแลเราเป็นอย่างดี เราอยากเรียนรู้เรื่องอะไร ท่านเปิดโอกาสให้เราเต็มที่ ตั้งแต่ต้นน้ำยันปลายน้ำ เริ่มจากการคัดเลือกผู้ป่วยรับไตและผู้บริจาคไต การเตรียมผู้ป่วย การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัด การติดตามผู้ป่วยหลัง discharge ได้มีโอกาสร่วมตรวจผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต นอกจากงานด้านปลูกถ่ายไตแล้ว ท่านยังให้สามารถเข้าไปดูงานด้านอื่น ๆ ที่เราสนใจได้ด้วย เช่น เข้าร่วมประชุม, ฟัง lecture ในหน่วยต่าง ๆ ได้มีโอกาสไป attend ห้องปฏิบัติการทาง immunology ประเมินผลการตรวจ panel-reactive antibody (PRA) ไปร่วมอ่าน slide ขึ้นเนื้อไต กับอาจารย์ที่เป็น renal pathologist เนื่องจาก sample ที่ส่งมาให้อ่านมีจำนวนมากทั้งใน ร.พ.เมโย เอง และเมืองต่าง ๆ ในมลรัฐรอบ ๆ ที่ประทับใจอีกอย่างคือ การเข้าใช้ห้องสมุดที่ทันสมัยมาก ๆ ในขณะนั้นห้องสมุดเปิดบริการถึงดึกคืน สามารถยืมและคืนหนังสือแบบไม่ต้องจองบรรณารักษ์ เป็นช่วงยุคเริ่มต้นของการเกิดขึ้นของ internet มีบริการอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ให้ใช้ search ข้อมูลได้เต็มที่ และได้มีโอกาสเห็นการบริหารจัดการ การฝึกอบรมแพทย์และแลกเปลี่ยนมุมมองทัศนคติต่าง ๆ กับ trainee ใน fellowship program



อยากให้อาจารย์เล่าประสบการณ์การทำงานของอาจารย์ ในแผนกโรคไต ร.พ.พระมงกุฎเกล้า และสมาคมโรคไต แห่งประเทศไทย เมื่อมอย้อนอดีต

หลังจากกลับมาจากต่างประเทศ ขณะนั้นอาจารย์ถนอมทำหน้าที่เป็นหัวหน้าแผนกฯ ได้ยังไม่ครบปี ท่านก็ต้องย้ายไปรับตำแหน่งนอกหน่วยที่สูงขึ้น ผมก็เลยต้องมาเป็นหัวหน้าแผนกฯ ต่อ ซึ่งช่วงนั้นงานบริหารหน่วยวุ่นวายมากๆ งานแรกคือการย้ายแผนกโรคไตจากตึกอายุรกรรมพระยาศรีธรรมาธิราชเก่า ไปตั้งชั่วคราวที่ อาคารศูนย์วิจัยและพัฒนาทางชีววิทยาศาสตร์ (ตึกสุตติริเวชกรรมเดิม) เพื่อทุบตึกสร้างเป็นตึกเฉลิมพระเกียรติฯ (อาคารเฉลิมพระเกียรติ 6 รอบพระชนมพรรษา) และย้ายกลับมาตึกใหม่ที่เพิ่งสร้างเสร็จอีก โดยต้องวางแผนเอง เขียนแปลนคร่าวๆ เอง รวมทั้งจัดสรรทรัพยากรต่าง ๆ เพื่อสร้างแผนกใหม่ ตอนนั้นมีการเปลี่ยนผ่านระบบทำน้ำบริสุทธิ์จากระบบ deionization (DI) เป็นระบบ reverse osmosis (RO) ทั้งนี้ต้องขอขอบคุณน้อง ๆ young staff เจ้าหน้าที่พยาบาล และนักเทคนิคต่าง ๆ ที่ช่วยกันจนกระทั่งงานสำเร็จเรียบร้อยได้ด้วยดี

ส่วนงานของสมาคมโรคไต ผมได้มีโอกาสเข้าช่วยงาน อาจารย์อุษณา ซึ่งเป็นอดีตนายกสมาคม 2 สมัย โดยส่วนใหญ่จะเป็นงานธุรการของสมาคม ผลงานของอาจารย์อุษณาในฐานะนายกสมาคมที่เป็นคุณูปการที่ใหญ่หลวงมากคือ การผลักดันให้คนไทย ESRD จำนวนมารอดชีวิต เนื่องจากสามารถเบิกจ่ายค่าฟอกเลือดได้จากกรมบัญชีกลางในสถานพยาบาลเอกชน ซึ่งที่ผ่านมาคนไข้ยากจนขาดแคลนทุนทรัพย์ไม่สามารถฟอกเลือดต่อเนื่องในภาคเอกชนได้ ภาครัฐให้บริการไม่พอ แพทย์ทำได้อย่างมากคือทำ acute peritoneal dialysis ทางสาย trocar ทางหน้าท้อง ดิ้นขึ้นดิ่งสายออก กลับบ้านได้สองสามเดือน คนไข้มาใหม่ทางสายล่างใต้หน้าท้องอีก 2-3 ครั้ง จนกระทั่งผู้ป่วยอดใจเสียชีวิตไป

น่าเวทนามากครับ งานของผมช่วงนั้นได้ร่วมกับอาจารย์อินทรีย์นำเทคนิคการวางสาย Tenckhoff แบบ guidewire และ peel away sheath technique มาใช้ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีผู้ป่วยที่ทำเยอะมากในสมัยนั้น ซึ่งก่อนหน้านี้ทางเราโดยอาจารย์อุษณา ได้เรียนเชิญ อาจารย์ อนุตร (พลอากาศโท อนุตร จิตตินันท์) จาก โรงพยาบาลภูมิพล มา demonstrate การวางสาย Tenckhoff โดยใช้เทคนิค trocar insertion ให้ก่อน เนื่องจากสมัยนั้นเราไม่สามารถเปิดท้องผ่าตัดที่ sterile ทำหัตถการเองได้ ปัญหาส่วนใหญ่คือการติดเชื้อที่ exit site ในที่สุดจึงโอนงานวางสายให้กับทางศัลยกรรมไป นอกจากนั้นงานสมาคมฯ ยังได้ไปปฏิบัติงานเป็นเลขานุการ คณะอนุกรรมการจัดสอบผู้เชี่ยวชาญพยาบาลไตเทียม ตอนนั้นศูนย์ไตเทียมเอกชนเริ่มแพร่หลายจากนโยบายสวัสดิการภาครัฐ ทำให้เกิดการขาดแคลนพยาบาลผู้เชี่ยวชาญไตเทียม คิดว่าทำงานนี้เพียง 2-3 ปี ทำไปทำมาต้องทำต่อเนื่องกันถึง 8 รุ่น พอครบ 8 ปี เห็นว่าเต็มที่แล้วไม่ค่อยมีไอเดียใหม่ในการพัฒนางานต่อ และอยากให้คนรุ่นใหม่มาสานงานจึงขอลาออก หลังจากนั้นก็มีรับหน้าที่เป็นหัวหน้าศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะต่อ 5-6 ปี ถือว่าค่อนข้างนาน ก่อนจะโอนหน้าที่ต่อให้อาจารย์ประเจษฎ์ (พันเอก (พิเศษ) ศ.นพ.ประเจษฎ์ เรืองกาญจนเศรษฐ์) ซึ่งก็ได้เห็นความเจริญก้าวหน้าของงานปลูกถ่ายอวัยวะในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าก้าวหน้าขึ้นเป็นอันมาก ปัจจุบันยังทำงานกับ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ร่วมพัฒนาระบบ hemodialysis program เพราะอยากเห็น คนไข้ chronic hemodialysis ได้รับการดูแลที่ดีและมีมาตรฐานยิ่งขึ้น



ถ้าบออาจารย์ถึงสนใจเรื่อง acid base electrolyte โดยเฉพาะ sodium และน้ำ เป็นพิเศษครับ

งานด้านวิชาการที่ผมสนใจคือเรื่อง electrolyte โดยเฉพาะ sodium เพราะสมัยตอนไปอยู่ Mayo Clinic ได้มีโอกาสไป ward round ผู้ป่วย hyponatremia แพทย์ fellow นำเสนอการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และวินิจฉัยปัญหา ตอนวางแผน

การรักษา ได้แสดงการคำนวณปริมาณเกลือที่จะใช้ทดแทน sodium ว่าผู้ป่วยขาดเกลือเท่าใด ต้องชดเชยในอัตราเท่าไร professor ที่ไปคุยผู้ป่วยด้วย ได้ยินก็บอก fellow คนนั้นว่า คุณยังไม่รู้เรื่อง concept ของ hyponatremia เลย เพราะ sodium concentration ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ total body sodium ว่าขาดหรือเกินเท่าไร ตอนนั้นเราก็งงๆ เพราะเราก็คิดเหมือน fellow คนนั้น professor จึงสอนว่าที่คุณคิดเพราะคุณไป approach hyponatremia บนพื้นฐานของ total body sodium ซึ่งมัน nothing to do with total body sodium มันเป็น disease of excess water เลยไปหาอ่านหนังสือพบว่า professor ท่านนี้ พุดถูก เลยสนใจเรื่องนี้ (อาจารย์ให้ดูสมการ Edelman Equation ประกอบ) ตั้งแต่ตอนนั้น ส่วนเรื่อง acid base ก็เหมือนกัน ได้ไปฟัง guest lecture อธิบายทฤษฎี strong ion different (SID) และ strong ion gap (SIG) มาก่อนแล้ว หลังจากกลับมาเมืองไทย ได้ยินอาจารย์สุจินต์ (พลโท นายแพทย์ สุจินต์ อุบลวัตร) พุดเรื่องนี้ก็เลยสนใจ พบว่า bicarbonate และ hydrogen อีออน ไม่สามารถทำให้เกิดภาวะกรดหรือด่างในร่างกายได้ มันเป็นเพียงกระจกที่สะท้อนว่าในขณะนั้นร่างกายเรามีสถานะเป็นกรดหรือด่างเท่านั้น ปัจจัยอื่นที่เป็น independent variables ต่างหากที่กำหนดการเป็นกรดด่าง (อาจารย์ให้อ่าน The Stewart Approach ประกอบ) เลยสนใจเรื่องนี้ focus กับสองเรื่องนี้ และเห็นว่ามันเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติอีกด้วย ความจริงยังมี myths ในทาง nephrology อีกหลายอย่าง ที่ถูกพิสูจน์แล้วว่าเราเข้าใจหรือเชื่อผิด ๆ กันมานาน

อาจารย์มีงานอดิเรกอะไรบ้างครับ

หลายอย่างเลยครับ ยกเว้นกีฬาซึ่งปกติไม่ค่อยได้เล่น อย่างมากคือเดินออกกำลังกายสัปดาห์ละ 3-4 วัน ชอบเล่นดนตรีบ้างแต่เป็นระดับ self-entertain ถ่ายภาพ ฟังเพลงจาก YouTube, Spotify ผมอ่านหนังสือเกือบทุกแนว ชื้อสะสมไว้มั้งแต่ยังไม่เกษียณราชการ หลายเล่ม คิดว่าชีวิตนี้คงอ่านไม่หมดแน่ มีโอกาสก็ไปท่องเที่ยวพักผ่อนกับครอบครัว พอโควิดมาก็ต้องหยุดไปโดยปริยาย

อาจารย์เล่าให้ฟังสักนิดเกี่ยวกับครอบครัวได้ไหมครับ

ภรรยาผมเป็นพยาบาลทหารบก ทำงานห้องผ่าตัด รู้จักกันตอนใช้ทุนต่างจังหวัด ปัจจุบันเกษียณแล้วเหมือนกัน ผมมีบุตรชายคนเดียว จบวิศวะยานยนต์จุฬา ขณะนี้กำลังทำปริญญาเอกที่ Delft University of Technology (TU Delft) ประเทศ Netherlands ผมเลี้ยงลูกโดยให้อิสระในการเลือกเส้นทางชีวิตของเค้าเต็มที่ครับ ผมเชื่อว่าคนเราจะประสบความสำเร็จได้ คือได้ทำตามแพชชั่นของตัวเอง เราทำได้แค่ให้คำปรึกษาเวลาที่เค้าต้องการ

อาจารย์มีหลักการและข้อคิดในการดำเนินชีวิตอย่างไร เพื่อให้ประสบความสำเร็จทั้งในชีวิตครอบครัวและการทำงาน

หลักการและข้อคิดในการดำเนินชีวิตคือ ต้องรู้ให้ได้ก่อนว่าเป้าหมายของเราคืออะไร ในอีก 5 ปี 10 ปี ข้างหน้า ทั้งในการสร้างครอบครัวและการทำงาน เราต้องการเป็นอะไร อยากมี position อยู่ตรงไหน ในส่วนของวิชาชีพอยากทำ service หรือ academic วิธีการที่ใช้ในเลือกเป้าหมายคือ ให้ทำตามความต้องการในใจ ความชอบของตัวเอง ไม่ทำตามความคาดหวังของบุคคลภายนอก รอบตัว หรือที่สังคมกำหนด พอเรา focus ตรงนี้ได้แล้วก็จะใช้ชีวิตในวิถีที่จะมุ่งไปสู่เป้าหมาย ในระหว่างทางบางครั้งอาจจะมึนทั้งสำเร็จและล้มเหลว ต้องคิดเสมอว่ามันเป็นเรื่องปกติ ใช้ประโยชน์ความล้มเหลวเป็นบทเรียน บททดสอบ เรียนรู้ที่จะไม่ทำผิดพลาดในเรื่องเดิม ๆ อีก



อยากให้อาจารย์ฝากข้อคิดในการทำงานกับ แพทย์อายุรแพทย์โรคไตรุ่นน้องและสมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ข้อคิดที่อยากจะฝากแพทย์อายุรแพทย์โรคไตรุ่นน้องคือ หลังจากเราจบการเรียนรู้ทางลึกลงมาเป็นแพทย์เฉพาะทางแล้ว ควรหาโอกาสเรียนรู้วิชาอื่นต่าง ๆ ในทางกว้างไว้ด้วย เนื่องจากสังคมโลกเปลี่ยนแปลงเร็วมาก การเป็นนายไข้อย่างใจดีและประสบความสำเร็จได้ในอดีต พอ AI มันทดแทนเก่งกว่า เราอาจจะโดนดิสรูปโดยง่าย การเข้ามาของ COVID-19 pandemic ทำให้เราเห็นว่าสังคมแพทย์ของเราเปลี่ยนไปจากสมัยก่อนอย่างมาก หากติดตามใน Clubhouse จะพบว่า มี conflict ระหว่าง generation สูงมาก เนื่องจากคน gen Y gen Z มีกรอบคิดที่แตกต่างจากคนรุ่น baby boomer รุ่น gen X โดยสิ้นเชิง ความขัดแย้งต่าง ๆ อาจจบลงด้วยการแตกหัก (zero sum game) หรือ win-win ทั้งคู่ก็ได้ ที่อยากฝากข้อคิดแก่ทั้งสองฝ่ายคือ ให้ใช้หลักการของพุทธศาสนาให้เป็นประโยชน์ ในการมีเมตตา ขันติ และปัญญา ให้แก่กันและกัน

ส่วนสมาชิกสมาคมโรคไต สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ ผมอยากเห็น regulators เหล่านี้ ทำหน้าที่ในส่วนของการสนับสนุนเพิ่มมากขึ้นกว่าการควบคุมที่เข้มงวด ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของการ training การดูแลศูนย์ไตเทียม หรือการปลูกถ่ายอวัยวะ

แม้ว่าเราจะจบการสนทนากับอาจารย์เลอสรณ์แล้ว แต่ยังคงความรู้สึกที่ได้ซึมซับความเป็น clinician ที่เก่งทั้งวิชาการ บริหาร และมองโลกเท่าทันความเปลี่ยนแปลง ปรับตัวทันยุคทันสมัยเสมอที่สำคัญ อาจารย์เป็นตัวอย่างความอดทน ไม่ย่อท้อต่อปัญหาและอุปสรรค จนประสบความสำเร็จทั้งเรื่องงานและครอบครัว เป็นตัวอย่างกับพวกเราได้ แล้วพบกันฉบับหน้า สวัสดีครับ



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Intensive Nephrology Board Review 2021
ระหว่างวันที่ 18-19 ธันวาคม 2564




สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Intensive Nephrology Board Review 2021

Pseudohyponatremia

Diagnosis:

- Ion-specific electrodes (ISE)
 - No dilution step
 - Direct ISE () or Direct potentiometry
 - Instruments for measuring arterial blood gases
 - Dilution step
 - Indirect ISE or Indirect potentiometry
 - Many autoanalyzers

สนับสนุนโดย
FRESENIUS KABI
caring for life




นพ.กัธร ลิขิตมาลี

ภาพงานประชุมวิชาการ

Intensive Nephrology Board Review 2021
กับแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ชั้นปีที่ 1 และ
ชั้นปีที่ 2

ระหว่างวันที่ 18-19 ธันวาคม 2564

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Intensive Nephrology Board Review 2021

SCALES OF MEASUREMENT

สนับสนุนโดย
FRESENIUS KABI
caring for life




รศ.ดร.พญ.อติพร อังคสาธิต

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Intensive Nephrology Board Review 2021

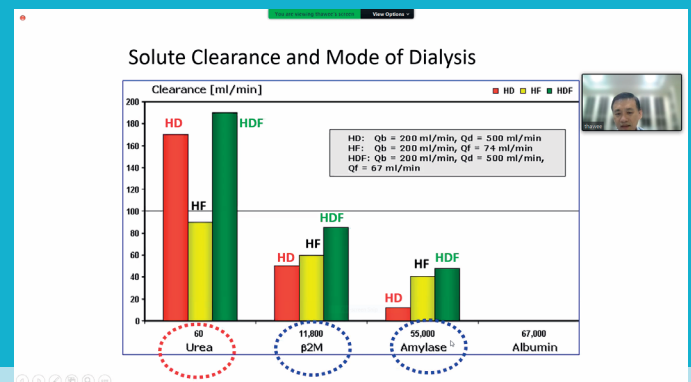
Renal Artery Stenosis and RenoVascular Hypertension

Anutra Chittinandana, MD.
Bhumibol Adulyadej Hospital

สนับสนุนโดย
FRESENIUS KABI
caring for life



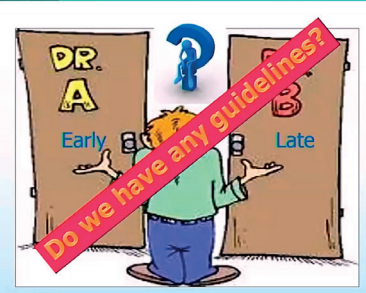

พ.อ.พ.นพ.อนุสร จิตตินันทน์



สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
Intensive Nephrology Board Review 2021

Do we have any guidelines?

สนับสนุนโดย
FRESENIUS KABI
caring for life

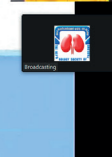



รศ.ดร.พญ.ปวีณา สุสันธิ์พิพงษ์

NEPHRO MED CMU

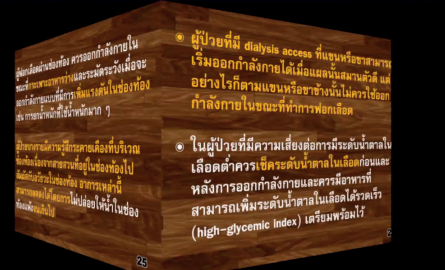
Quality control in HD units & policy and reimbursement for renal care in Thailand

วิภาดา โตทองเจริญสุข, พ.บ.
หัวหน้าหน่วยไตฟอกไต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผู้อำนวยการ ศูนย์โรคไตแห่งประเทศไทย
รองประธาน คณะอนุกรรมการตรวจรับรองมาตรฐานการบริการทางการแพทย์ของประเทศไทย (อสม.)

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

การประชุมวิชาการ CKD Weekend 2021
Living Well with Kidney Disease in the Disruptive Era



ผู้ป่วยที่มี dialysis access ที่แขนหรือขาขาขวา เริ่มมีอาการคันที่แขนหรือขาขาขวา คันอย่างใดอย่างหนึ่งหรือขาทั้งสองข้าง คันตลอดเวลาทั้งวันทั้งคืน คันตลอดเวลาทั้งวันทั้งคืน คันตลอดเวลาทั้งวันทั้งคืน

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำควรใช้ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนและหลังการออกกำลังกายและควรพิจารณาที่สามารถเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้หรือไม่ (high-glycemic index) เตรียมพร้อมไว้



คุณพรวิรินทร์ นุตราชวงศ์



พ.ญ.สมกัญญา ตั้งสง่า



พ.อ.(พิเศษ) นพ.อุบลวัฒน์ ศุภสิทธิ์




Update DM Guidelines From Global to Local

ผศ.นพ. สาธิต ด้ระทอง
หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหานิดลราชบุรี



การประชุมวิชาการ CKD Weekend 2021
Living Well with Kidney Disease in the Disruptive Era
ระหว่างวันที่ 12-14 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564
Virtual online meeting





ภาพรวมประชุมวิชาการ CKD weekend วันที่ 12-14 พฤศจิกายน 2564

การประชุมวิชาการ CKD Weekend 2021
Living Well with Kidney Disease in the Disruptive Era



น.อ.หญิง พญ.วราวรรณ ชัยภูมิพนมศรี



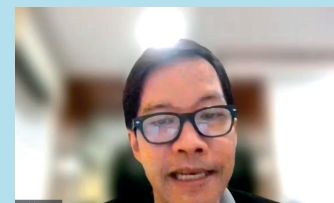
รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ



ร.พ.นพ.เบญจรงค์ อินทชัย




World Health Organization
ProudToBeWHO

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



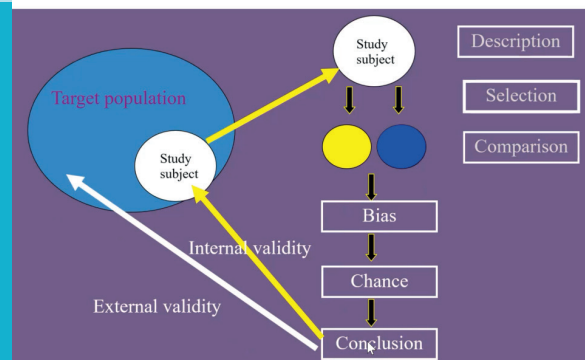
PRESENTATION

2. Closed response

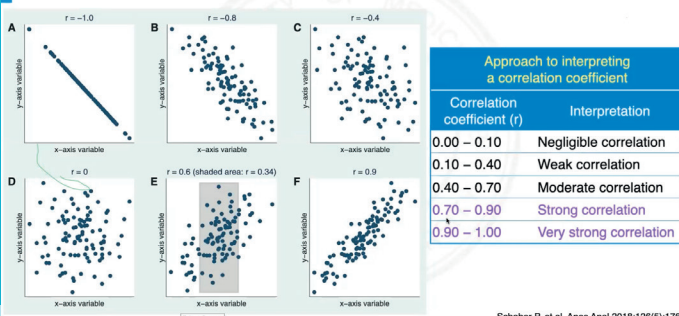
Order

- Yes/No/Unknown
 - Yes/Unknown/No
 - No/Unknown/Yes
 - No/Yes/Unknown
 - Unknown/No/Yes
- ☐ Single
 - ☐ Married
 - ☐ Divorced
 - ☐ Widowed
 - ☐ Unknown

Internal vs. External validity



Scatter plots with varying Pearson correlation coefficients

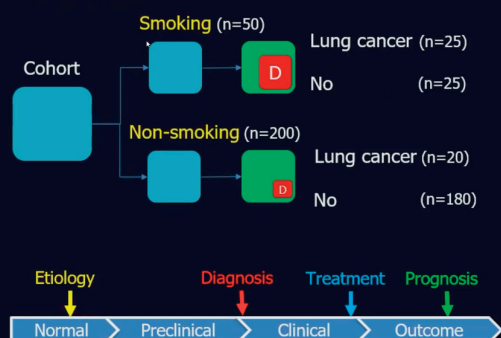


กิจกรรมอบรม

“Step by Step of Clinical Research for Fellow in Nephrology”

วันศุกร์ที่ 26 พฤศจิกายน 2564

Cohort Study



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Concept 1: Diagnosis of AKI

- Old concept
 - Pre renal,
 - ATN,
 - Post renal
- Current concept
 - Transient,
 - Persistent AKI

วศ.ดร.นพ.ณัฐชัย ศรีศรีคิด

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Approach to Glomerular Disease

Asst. Prof. Naowanit Nata, MD
Nephrology Division, Department of Medicine
Phramongkutklao Hospital & College of Medicine

พ.ท.หญิง นพ.ณาวานิต นาทา

ภาพงานประชุมวิชาการ Nephrology Review for Internists 2021 ระหว่างวันที่ 27-28 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Acute Kidney Injury in Liver Diseases

ศ.นพ.ขจร ติรณธนากุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Nephrology Review for Internists 2021
28th November 2021

ศ.นพ.ขจร ติรณธนากุล

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Toxic Nephropathy

พญ.สุภาวดี ทวีพัฒน์สูง

Sepawadee Suppanditgum, MD
Chakri Naruebodinda Medical Institute
Faculty of Medicine Naresuan Hospital
Mahidol University

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Lupus Nephritis for Internists

Prof. Bancha Satirapoj, MD
Division of Nephrology
Department of Medicine
Phramongkutklao Hospital and College of Medicine

พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สัตริะพจน์

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Renovascular Disease and Ischemic Nephropathy

พ.ด.ต.พรเทพ ลีลาสงวน

Pornthep Leelasa-nguan MD
Police General Hospital

การประชุมวิชาการ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย Nephrology Review for Internists
"Comprehensive Review of Nephrology 2021"

Hypertension and kidney disease

Pornpen Sangthawan
Prince of Songkla University

พ.ท.นพ.พรเพน สงฆ์วาน

คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยรับพิจารณาตีพิมพ์ต้นฉบับ (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 ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิ สถาบันที่ต้นสังกัด ใส่ชื่อและสกุลของผู้พิมพ์ทุกท่าน และในบรรทัดถัดไปให้ระบุชื่อหน่วยงานที่ผู้พิมพ์สังกัด ถ้าเป็นผลงานของคณะบุคคลที่ไม่ได้อยู่ในสังกัดเดียวกัน ให้ใส่หมายเลขกำกับไว้ที่ท้ายชื่อของผู้ร่วมพิมพ์แต่ละท่าน พร้อมระบุสถานที่ติดต่อของผู้พิมพ์หลัก
 - 2.3 ชื่อผู้พิมพ์ 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 ผู้พิมพ์อาจพิจารณาลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม
 - 2.6 ข้อกำหนดอื่น ๆ ได้แก่ ให้ใช้หน่วยระบบเมตริก หากมีตาราง แผนภูมิ และรูปภาพ ให้ระบุตำแหน่งไว้ในเนื้อเรื่องพร้อมคำบรรยาย โดยรูปภาพแบบดิจิทัลให้ส่งในรูปแบบ jpeg หรือ tiff
 - 2.7 กิตติกรรมประกาศ หากผู้พิมพ์ต้องการบันทึกคำดังกล่าวขอบคุณบุคคลหรือสถาบันใดไว้ในตอนท้ายของต้นฉบับ ก็อาจกระทำได้โดยใช้ข้อความที่กระชับ
 - 2.8 เอกสารอ้างอิง ต้นฉบับทุกประเภทต้องมีอ้างอิงเอกสารที่ใช้ประกอบการเขียน ให้กำกับอ้างอิงไว้โดยหมายเลขเรียงตามลำดับ โดยให้วางตัวเลขมุมขวาบน (superscript) การอ้างอิงเอกสารให้ใช้ระบบ Vancouver โดยใช้โปรแกรม EndNote ใส่ชื่อผู้พิมพ์ จนถึง 6 คน และชื่อย่อของวารสารให้ใช้ตาม Index Medicus

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

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



กำหนดการประชุมวิชาการ **CKD Weekend 2021** **Living Well with Kidney Disease in the Disruptive Era**

ระหว่างวันที่ **12 - 14** พฤศจิกายน พ.ศ.2564 **virtual online meeting**

วันศุกร์ที่ 12 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

Pre - congress day

เวลา	Room A
08.30 - 09.10 น.	Mechanisms of CKD Progression and Emerging Therapies • พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า
09.10 - 09.50 น.	Clinical Application in CKD Biomarkers • ร.อ.หญิง พญ.กมลวรรณ ภัคโชตานนท์
09.50 - 10.10 น.	Break
10.10 - 10.50 น.	Natural History and Risk Factors for CKD • ผศ.พญ.ไกรพร เกียรติสุนทร
10.50 - 11.50 น.	Clinical case seminars Case-Based Approach in CKD with Unknown Etiology • นพ.เอกลักษณ์ ลักขณาลิขิตกุล Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) • พ.อ.นพ.คงกระพัน ศรีสุวรรณ
11.50 - 13.00 น.	Educational Symposium บริษัท Boehringer Ingelheim Case-based approach for T2D treatment in CKD patient • พ.ท.นพ.ชนิต ศรีวรรณ • พ.ท.รศ.นพ.บัญชา สติระพจน์ Moderator: รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
13.00 - 16.00 น.	CPC 3 Cases • โรงพยาบาลวชิระ • โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช • โรงพยาบาลศิริราช Case discussion 1 Case • ม.สงขลานครินทร์

วันเสาร์ที่ 13 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

Congress Day

เวลา	Room A
08.20 - 08.30 น.	MC: ร.ท.นพ.ปรมัตถ์ ชีมาไชย Presidential Address • รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
08.30 - 09.30 น.	CKD in Rural and Urban Area, Epidemiology, Treatment and Prevention • Dr.Renu Madanlal Garg • รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ • นพ.พีเชษฐ หล่อวินจันทร์ • นพ.จักรกริช ไวกศิริ MC: น.อ.หญิง พญ.วรรณกร ชัยลิมปนนต์
09.30 - 10.30 น.	Novel Approach to CKD Management CKD of Unknown Etiology (CKDu) • รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย NSAIDs and CKD in Thailand • รศ.นพ.ม.ล.ชาติชัย กิตติยากร Sarcopenia in CKD Patients • นพ.สุเชษฐ์ วงษ์นิยม
10.30 - 10.50 น.	Break
10.50 - 11.30 น.	Nutritional Therapy for CKD Patients: Principles to Practice Strategies • รศ.พญ.ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม • พ.ท.หญิง ดร.กรรณ วีระชัย
11.30 - 12.30 น.	Educational Symposium บริษัท AstraZeneca SGLT-2i: A New Evidence for a New Era Welcome & Opening Remarks • รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ SGLT-2i in Diabetic Kidney Disease • รศ.นพ.ชจรศักดิ์ นพคุณ Evolution of CKD management • น.อ.นพ.พงศ์ธร คชเสนี

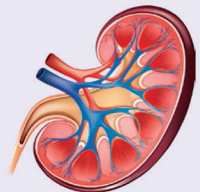
ลงทะเบียนผ่าน QR Code หรือ ติดต่อลงทะเบียนที่ :

คุณนันทิกา ตาทอง / คุณพิชชา แซ่แซ้ง

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

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



เวลา	Room A	Room B
12.30 - 13.10 น.	MC: พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า Obesity and Kidney Diseases: From Theories to Practice • ผศ.พญ.พรเพ็ญ แสงถวิลย์	MC: พ.ด.หญิง สรวิทย์ จินตนา Roles of Case Manager in Continuity of Care in CKD • น.ท.หญิง รัดตินันท์ สิงห์ประเสริฐ
13.10 - 14.00 น.	Inherited Kidney Diseases for Internists: Genetic and Clinical-Based Approach • นพ.ชนินทร์ ลิมวงศ์ • ศ.พญ.สุเกษม โมहितเศรษฐ์	How to Stay Fit with CKD • พ.อ.นพ.อรรถสิทธิ์ สิทธิถาวร
14.00 - 14.20 น.	Break	
14.20 - 15.25 น.	Excellent CKD Clinic Awards, 3 Oral Presentations Moderator: น.อ.หญิง พญ.วรรณกร ชัยลิมปนนต์	Medical Plants use and Kidney Diseases in Thailand • รศ.ภญ.ดร.มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย
15.25 - 16.45 น.	Update Guidelines: From Global to Local Blood Pressure Control • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข Diabetes Mellitus • ผศ.นพ.สาธิต คุระทอง Nutrition • พ.อ.นพ.อุปถัมภ์ คุกลีฤทธิ์	

วันอาทิตย์ที่ 14 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564

Congress Day

เวลา	Room A
08.30 - 09.50 น.	MC: นพ.วิวัฒน์ จันเจริญฐานะ Hidden Tips in CKD Complications Anemia in CKD; Beyond ESAs • รศ.นพ.ชจรศักดิ์ นพคุณ CKD-MBD • ผศ.พญ.ไกรพร เกียรติสุนทร Cardiovascular Diseases • รศ.พญ.อนันดา ตระการวณิช
09.50 - 10.50 น.	Comprehensive Conservative Care in Advanced CKD • พญ.ณัฐพงศ์ ธรรมเจริญ • รศ.พญ.ศรีเวียง ไพโรจน์กุล • คุณพรวิมล นุตราชวงศ์
10.50 - 11.00 น.	Break
11.00 - 11.30 น.	SGLT2i for Diabetic Kidney Disease: Who and When? • พ.ท.รศ.นพ.บัญชา สติระพจน์
11.30 - 12.00 น.	Potential Roles of Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in the Management of Advanced CKD • ศ.นพ.เกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
12.00 - 13.00 น.	Educational Symposium บริษัท Abbott Laboratories Steps for A Comprehensive Management in DN: The Role of L/T-type CCBs & Sulodexide • นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข • พ.ท.รศ.นพ.บัญชา สติระพจน์
13.00 - 14.00 น.	CKD Diet and Dyad: Liberal vs Salt Restriction Approaches • พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์ • รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

อัตราค่าลงทะเบียน :

• virtual online meeting ราคา 2,500 บาท

• ลงทะเบียนหลังวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564
ราคา 3,000 บาท

อุ้ยอ้านหลังได้ 3 เดือน

Boehringer
Ingelheim

AstraZeneca

Abbott



THE HUMAN KIDNEYS

Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

