



ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2565

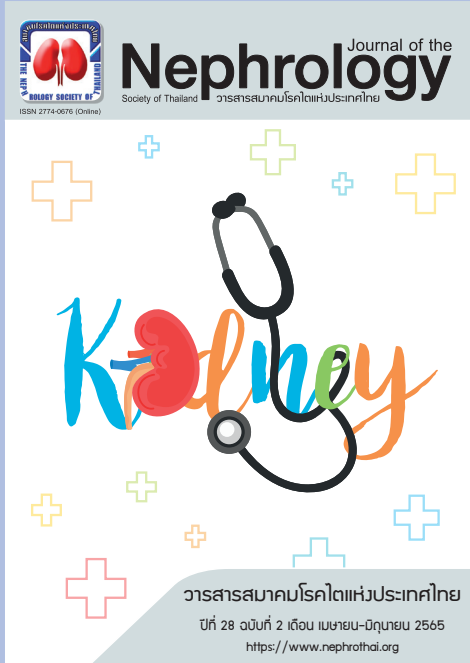
<https://www.nephrothai.org>



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 28 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2565



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.เกลี้ยงศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันทร์พิทักษ์กุล

สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์

พญ.คันสนีย์ ทศศิริ

โรงพยาบาลรามธิบดี

พญ.สาวิณี คงเพชร

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.โสฬส จาตุรพิทักษ์กุล

โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

พญ.ปิ่นทิศา 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.เกลี้ยงศักดิ์ กาญจนบุษย์

น.อ.นพ.พงศธร คชเสนี

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

รศ.พญ.สิริภา ช้างศิริกุลชัย

พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ศ.ดร.พญ.อดิพร อิงค์สาธิต

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

นพ.สุรพงษ์ นเรนทรพิทักษ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฏร์

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

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด

โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

3 บรรณาธิการแถลง

4 Review Article

- 4 Role of tolvaptan to treat acute heart failure

Ratthaphon Chitthai, Bancha Satirapoj

- 17 Efficacy and safety to tolvaptan among patients with hyponatremia from SIADH

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

- 30 Hypokalemia among patients undergoing peritoneal dialysis

Watthikorn Pichitporn, Talerngsak Kanjanabuch

- 41 Diuretics and clinical application

Napun Sutharattanapong, Bunyong Phakdeekitcharoen

50 Original Article

- 50 Benefit of add on low dose oral tolvaptan to loop diuretics among patients with acute decompensated heart failure: a randomized controlled trial

Ratthaphon Chitthai, Jingjo Saisa-ard, Pitchamon Inkong,

Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai,

Paramat Thimachai, Ouppatham Supasindh, Bancha Satirapoj

- 60 Tacrolimus dose prediction during the perioperative period among Thai kidney transplant recipients

Arissara Lerkchavee, Natavudh Townamchai

- 68 Efficacy and safety of intermittent bolus compared with continuous drip of 3%NaCl in patients with severe symptomatic hyponatremia in Rajavithi Hospital

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

81 Clinicopathological Conference

- 81 IgA nephropathy: A Case Report and Literature Review

ธัญธร จุ่งรุ่งเรือง, อังคนิษฐ์ ชะนะกุล, จีรสิทธิ์ สุรินทร์สภานนท์

87 Interview

- 87 ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ นายแพทย์ กำธร สีสามะลี

90 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

- 90 ภาพงานประชุมวิชาการ CKD Weekend 2022 วันที่ 6-8 พฤษภาคม 2565

- 92 ภาพโรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือก “การประกวดคลินิกโรคไตเรื้อรังดีเด่น”(Excellent CKD Clinic) ประจำปี 2565

- 93 ภาพโรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือกการประกวดกิจกรรม “วันไตโลก (World Kidney Day)” ประจำปี 2565

บรรณาธิการแถลง



วารสารฉบับที่ 2 ปี พ.ศ. 2565 นี้ จัดทำขึ้นโดยคณะกรรมการวารสารฯ โดยมี พญ. กรทิพย์ ผลโคก ผู้ช่วยบรรณาธิการ ช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความที่น่าสนใจหลายเรื่อง ได้แก่ Review Article จำนวน 4 เรื่อง Original Article จำนวน 3 เรื่อง รวมถึง Clinicopathological Conference ซึ่งรายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรม Primary Glomerular Disease ที่พบบ่อยคือ IgA Nephropathy แต่มีการแสดงออกของโรคเป็นชนิด Crescentic IgA Nephropathy ในเด็ก สำหรับบทสัมภาษณ์เรียบเรียงโดย พญ. กรทิพย์ ผลโคก เช่นกัน โดยได้รับเกียรติจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ นพ. กำธร ลีลามะลิ หัวหน้างานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ให้สัมภาษณ์ ซึ่งอาจารย์มีความสนใจเป็นพิเศษในเรื่องของ vascular access สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด ในบทสัมภาษณ์อาจารย์ยังให้ข้อคิดในเรื่องความร่วมมือกันของเพื่อนร่วมวิชาชีพเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยที่ผ่านมา ได้แก่ CDK Weekend 2022 วันที่ 6-8 พฤษภาคม 2565 และภาพกิจกรรมโรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือกการประกวดคลินิกโรคไตเรื้อรังดีเด่น และโรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือกการประกวดกิจกรรมวันไตโลก ประจำปี 2565

ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณทุกท่านที่ได้ติดตามวารสารสมาคมฯ มาโดยตลอด หากท่านมีข้อเสนอแนะประการใดสามารถแจ้งผ่านทางช่องทางต่าง ๆ เพื่อการพัฒนาในอนาคตต่อไป

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Review Article

Role of tolvaptan to treat acute heart failure

Ratthaphon Chitthai, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Acute decompensated heart failure is a common condition that increases morbidity and cardiovascular mortality. Most patients often suffer from dyspnea. The main treatments are to treat precipitating causes of acute heart failure and to use diuretics to eliminate water and salt from the body. After a high dose of diuretic treatment for several patients, the signs and symptoms of acute heart failure cannot be improved and some side effects from hypokalemia, metabolic alkalosis, and worsening renal function develop. For those reasons, a new oral vasopressin receptor antagonist (VRA), i.e., tolvaptan, has been developed. It decreases the function of the aquaporin 2 channel at the distal collecting duct, inhibits reabsorption of water, and produces a clear aquaretic effect. Tolvaptan has been approved by the United States Food and Drug Administration to treat hypervolemic hyponatremia from heart failure and euvolemic hyponatremia from the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. Furthermore, several clinical studies show that tolvaptan improves congestive symptoms, promotes weight loss, increases urine output in patients with heart failure without affecting other electrolytes and maintains renal function.

Keywords: tolvaptan, heart failure, hypervolemia

Review Article

ยาขับปัสสาวะ tolvaptan ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

รัฐพล จิตรไทย, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในปัจจุบัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการหอบเหนื่อย ซึ่งเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด การรักษาหลักคือ การรักษาสาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและการใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อขับน้ำและเกลือส่วนเกินออกจากร่างกาย ผู้ป่วยหลายรายหลังได้ยาขับปัสสาวะขนาดสูงพบว่าอาการหอบเหนื่อยไม่ดีขึ้น และเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา คือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นด่าง และการทำงานของไตลดลง ด้วยเหตุนี้จึงมีการคิดค้นยาตัวใหม่คือ ยาขับปัสสาวะ tolvaptan เป็นยาขับปัสสาวะชนิดรับประทานกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) ที่ออกฤทธิ์ต้าน V_2 receptor อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ aquaporin 2 channel บริเวณท่อไตส่วนปลายทำงานลดลง ส่งผลให้ลดการดูดกลับน้ำและเพิ่มการขับน้ำออกทางปัสสาวะ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ยา tolvaptan รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) นอกจากนี้จากหลายการศึกษาในปัจจุบันพบว่า ยา tolvaptan ลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยไม่มีผลต่อความผิดปกติทางเกลือแร่ และสามารถทำให้การทำงานของไตคงที่ได้

คำสำคัญ: tolvaptan, ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน, ภาวะน้ำเกิน

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

บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute heart failure; AHF) เป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย และผู้ป่วยส่วนใหญ่นอนรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ ทำให้ค่าใช้จ่ายและระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น จากข้อมูลการศึกษา THAI-ADHERE Registry พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยป่วยร้อยละ 5.5 และระยะเวลาก่อนโรงพยาบาลเฉลี่ยประมาณ 7.5 วัน โดยทั่วไปอัตราการเสียชีวิตของภาวะหัวใจล้มเหลวพบร้อยละ 10 ต่อปี และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเสียชีวิตภายใน 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัย สาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ ภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบตันร้อยละ 44.7 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติร้อยละ 18.7 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติร้อยละ 13.9 และภาวะโรคหัวใจจากความดันโลหิตสูงร้อยละ 12.2¹ ดังนั้นการค้นหาคาเหตุของโรค ร่วมกับการแก้ไขหรือการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจึงมีความสำคัญในปัจจุบัน

การเปลี่ยนแปลงของร่างกายเมื่อเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

หัวใจและไตเป็นอวัยวะที่ทำงานร่วมกันเพื่อควบคุมสมดุลของน้ำและรักษาระบบไหลเวียนของเลือดให้เป็นปกติผ่านหลายกลไก ซึ่งในคนปกติอัตราการกรองของไตจะสามารถรักษาให้อยู่ในระดับปกติได้ถึงแม้จะมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำและเกลือหรือระดับความดันเลือดก็ตาม หากมีภาวะเกลือหรือน้ำเกินกว่าปกติ จะทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้น มีการสร้าง natriuretic peptides เพื่อเพิ่มการขับเกลือโซเดียมทางปัสสาวะ และเพิ่มอัตราการกรองของไต² ในขณะเดียวกันก็จะมีการยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เพื่อให้หลอดเลือดขยายตัว และยังเพิ่มการขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะผ่านการยับยั้งการสร้าง angiotensin II และฮอร์โมน aldosterone ส่งผลให้ความดันเลือดลดลงกลับสู่ภาวะปกติ และในทางตรงกันข้าม หากร่างกายมีภาวะขาดน้ำและเกลือ ก็จะมีการกระตุ้นระบบ RAAS

เพิ่มการสร้าง angiotensin II ส่งผลให้หลอดเลือดขาออกจากหน่วยไตหดตัวเพิ่มขึ้น (renal efferent vasoconstriction) ทำให้อัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น ถึงแม้ความดันเลือดจะลดต่ำลง นอกจากนี้การกระตุ้น RAAS ยังเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมและน้ำ มีผลเพิ่มความดันเลือด และรักษาความดันเลือดให้กลับมาคงที่³ การควบคุมความดันเลือด สมดุลของน้ำและเกลือนอกจากผ่าน RAAS แล้ว ยังกระตุ้นผ่านฮอร์โมน arginine vasopressin (AVP)

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง เลือดไปเลี้ยงไตลดลง เกิดการกระตุ้นการสร้าง angiotensin II เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดหลอดเลือดไตหดตัวเพื่อคงอัตราการกรองของไตให้คงที่ และเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้น นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมน aldosterone เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีผลเพิ่มการดูดกลับเกล็ดโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลาย สุดท้ายทำให้ร่างกายยังมีเกลือและน้ำคั่งเพิ่มขึ้น⁴

ในขณะเดียวกันภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก เพื่อเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด มีการกระตุ้น baroreceptors และ RAAS ทำให้มีการหลั่งฮอร์โมน AVP ผ่าน non-osmotic pathway ซึ่ง AVP จะไปกระตุ้น V1 receptor และ V2 receptor ซึ่ง V1 receptor จะอยู่บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ ผลของการกระตุ้น V1 receptor จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้น และทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว และผลของการกระตุ้น V2 receptor ที่บริเวณท่อไตส่วนปลาย (collecting ducts) ส่งผลให้ aquaporin channel ทำงานมากขึ้น มีการดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในร่างกาย และอาการจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันแย่ลง⁵

ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ

การรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันให้อยู่ในภาวะสมดุลของน้ำและเกลือเป็นเป้าหมายหลักของการรักษา โดยส่วนใหญ่เลือกใช้ยาขับปัสสาวะ เพื่อลดภาวะน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย⁶ ยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน คือ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับเกล็ดโซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์ที่ sodium-potassium-chloride cotransporter 2 (NKCC2) บริเวณ thick ascending limb ของ loop of Henle ทำให้มีการขับน้ำและเกลือออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเกิดภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) หรือกล่าวได้ว่าผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลงทำให้มีการขับเกลือออกมาได้อย่างจำกัด⁷

เพราะฉะนั้นการประเมินภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะจึงเป็นสิ่งจำเป็น โดยการวัดปริมาณปัสสาวะและน้ำหนักตัวทำได้ง่ายและสะดวก⁸ แต่ในปัจจุบันพบว่าการตรวจปริมาณโซเดียมในปัสสาวะหลังได้รับยาขับปัสสาวะเป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้เป็นอย่างดี⁹

กลไกการดื้อต่อยาขับปัสสาวะเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การกระตุ้นระบบ RAAS ภาวะโรคไตเรื้อรังเดิม หรือการบีบตัวของหัวใจลดลงทำให้เลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ¹⁰ โดยสามารถอธิบายกลไกการดื้อต่อยาขับปัสสาวะ ได้จาก

1. หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics, PK)

1.1 การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลงจากระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มีภาวะน้ำและเกลือเกินจะเกิดผนังลำไส้บวม หรือการไหลเวียนของเลือดมาที่ลำไส้ลดลง ทำให้การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลง การแก้ไขทำได้โดยการเปลี่ยนการให้ยาขับปัสสาวะเป็นการให้ทางหลอดเลือดดำทดแทน เพื่อลดปัญหาเรื่องการดูดซึมยา

1.2 ภาวะไตเรื้อรังหรือหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จะต้องการขนาดของยาขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากภาวะไตเรื้อรังจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง ในขณะที่ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง จึงทำให้ยาไปออกฤทธิ์ที่ไตลดลง การเพิ่มขนาดของยาขับปัสสาวะอาจช่วยแก้ปัญหานี้ได้

1.3 ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics จะจับกับแอลบูมินในเลือด เพื่อไปออกฤทธิ์ที่ไต เพราะฉะนั้นถ้าผู้ป่วยมีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำจะทำให้ยาขับปัสสาวะไปออกฤทธิ์ที่ไตลดลง การแก้ไขโดยการให้ยาขับปัสสาวะคู่กับสารละลายแอลบูมิน อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้ เช่นในภาวะตับแข็ง ภาวะไตเนฟโรติก หรือไตเรื้อรัง แต่ยังไม่มีความชัดเจนในภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน¹¹

1.4 ภาวะแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ต้องออกฤทธิ์ที่ท่อไต เพราะฉะนั้นหากยาขับปัสสาวะไปจับกับแอลบูมินที่รั่วในปัสสาวะจะทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ที่ท่อไต

1.5 ในผู้ป่วยไตเรื้อรังหรือภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จะมีการเพิ่มขึ้นของสาร anion เช่น กรดแล็กติก และยูเรียในเลือด ซึ่งขับออกทาง organic anion transporter (OAT) ที่ท่อไตส่วนต้น มีผลให้แย่งกันกับยาขับปัสสาวะ

กลุ่ม loop diuretics ในการขับออกทางท่อไตส่วนต้น ทำให้ยาขับปัสสาวะขับออกไปในปัสสาวะลดลง จึงไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตได้ลดลง¹²

2. หลักการทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics, PD)

2.1 ระยะแรกของการใช้ยาขับปัสสาวะจะมีการขับน้ำและเกลือเพิ่มขึ้น ทำให้ร่างกายมีน้ำและเกลือน้อยลง จึงมีการกระตุ้นระบบ RAAS และระบบประสาทซิมพาเทติก เพื่อเพิ่มการดูดกลับโซเดียมและน้ำที่ท่อไตในส่วนอื่นที่ยาขับปัสสาวะไม่ได้ออกฤทธิ์ ทำให้การออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะลดลง เรียกภาวะนี้ว่า rebound phenomenon¹³

2.2 ระยะท้ายของการใช้ยาขับปัสสาวะ หลังจากเวลาผ่านไปหลายวัน หากยังมีการใช้ยาขับปัสสาวะอย่างต่อเนื่อง ร่างกายจะมีการปรับตัวเพื่อรักษาสสมดุลของน้ำและเกลือ เพื่อป้องกันไม่ให้ร่างกายขาดน้ำและเกลือนมากเกินไป โดยการเพิ่มการทำงานของกรูดกลับน้ำและเกลือที่ท่อไตส่วนอื่นเพิ่มขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า braking phenomenon¹⁴ ทำให้ยาขับปัสสาวะที่ให้ออกฤทธิ์ได้ลดลง และนอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันอาจมีการตอบสนองต่อภาวะนี้มากกว่าปกติ ทำให้ร่างกายเกิดภาวะน้ำและเกลือนเกินเพิ่มมากขึ้นได้

เพราะฉะนั้นการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จึงต้องมีการประเมินการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ และมีการปรับแผนการรักษา รวมถึงการปรับชนิดและขนาดของยาขับปัสสาวะให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้เป็นอย่างดี¹⁵

ฮอร์โมน arginine vasopressin (AVP)

ฮอร์โมน AVP เป็นฮอร์โมน ที่ผลิตจากเซลล์ magnocellular neurosecretory ที่ supraoptic และ paraventricular nuclei ที่สมองไฮโปทาลามัส หลังจากนั้นจะถูกนำมาเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมอง

ส่วนหลัง หรือเรียกว่า posterior pituitary gland ซึ่งฮอร์โมน AVP จะถูกกระตุ้นให้หลั่งจากต่อมใต้สมอง ผ่าน 2 กลไก คือ

1. ผ่านการกระตุ้นจากซีรัม osmolality (osmotic stimuli) ซึ่งซีรัม osmolality ที่สูงขึ้นจะกระตุ้น osmoreceptors ที่สมองส่วนไฮโปทาลามัส ให้มีการหลั่งฮอร์โมน AVP เพิ่มขึ้น

2. ผ่านการกระตุ้นที่ไม่ผ่านซีรัม osmolality (nonosmotic stimuli) เช่น กระตุ้นจากความดันเลือดผ่าน baroreceptors หรือจากภาวะต่าง ๆ เช่น อาการปวด และอาการคลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ซึ่งการกระตุ้นจากความดันเลือดส่วนใหญ่พบในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือด หรือความดันในระบบไหลเวียนของเลือดลดลง ซึ่งพบได้ในภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะตับแข็ง และการตั้งครรภ์ เป็นต้น¹⁶

ฮอร์โมน AVP จะออกฤทธิ์กับ vasopressin receptors ทั้งหมด 3 ชนิดคือ V1a receptor, V1b receptor และ V2 receptor ซึ่งทั้ง 3 receptors นี้ เป็น G protein-coupled receptors ทั้งหมด อยู่ในตำแหน่งและทำหน้าที่ต่าง ๆ กันดังนี้¹⁷ (ตารางที่ 1)

- V1a receptors จะอยู่บนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจ เกล็ดเลือดและเซลล์ตับ ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด การเกาะตัวของเกล็ดเลือดและการสลายไกลโคเจน
- V1b receptors พบได้น้อยกว่า V1a receptors โดยพบอยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง ที่บริเวณเซลล์ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) และตับอ่อน มีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จากต่อมใต้สมอง และกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน
- V2 receptors พบอยู่ในเซลล์ท่อไตส่วนปลาย (renal collecting duct) ทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของน้ำ โดยกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของ aquaporin-2 (AQP2) ไปที่ผนังท่อไตฝั่งปัสสาวะ ทำให้เกิดการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1 ชนิดของตัวรับฮอร์โมน AVP ชนิดต่าง ๆ ตำแหน่ง และผลของการออกฤทธิ์¹⁷

Subtypes of vasopressin receptors, their location, and function		
Receptor (2nd messenger)	Location	Function/effects
V ₁ a (G-protein IP ₃ , Ca ²⁺)	Vascular smooth muscle Platelet Hepatocytes Myometrium Renal Adrenal Brain	Vasoconstriction, myocardial hypertrophy Platelets aggregation Glycogenolysis, urea synthesis Uterine contraction Stimulation of prostaglandin synthesis, decrease in inner renal blood flow, glomerular mesangial contraction Stimulation of aldosterone and cortisol secretion Memory, stress adaptation, social recognition, circadian rhythmicity, temperature regulation, regulation of blood pressure and heart rate
V ₁ b (G-protein IP ₃ , Ca ²⁺)	Pancreas Brain (anterior pituitary)	Insulin release Stress adaptation ACTH release/ beta-endorphin release
V ₂ (G-protein, adenylyl cyclase, cAMP)	Basolateral membrane of renal collecting tubule Pneumocytes, type 2 Vascular endothelium Vascular smooth muscle	Free water resorption Stimulation of sodium resorption (through activation of epithelial sodium channel) Releases von Willebrand factor and factor VIII Vasodilatation

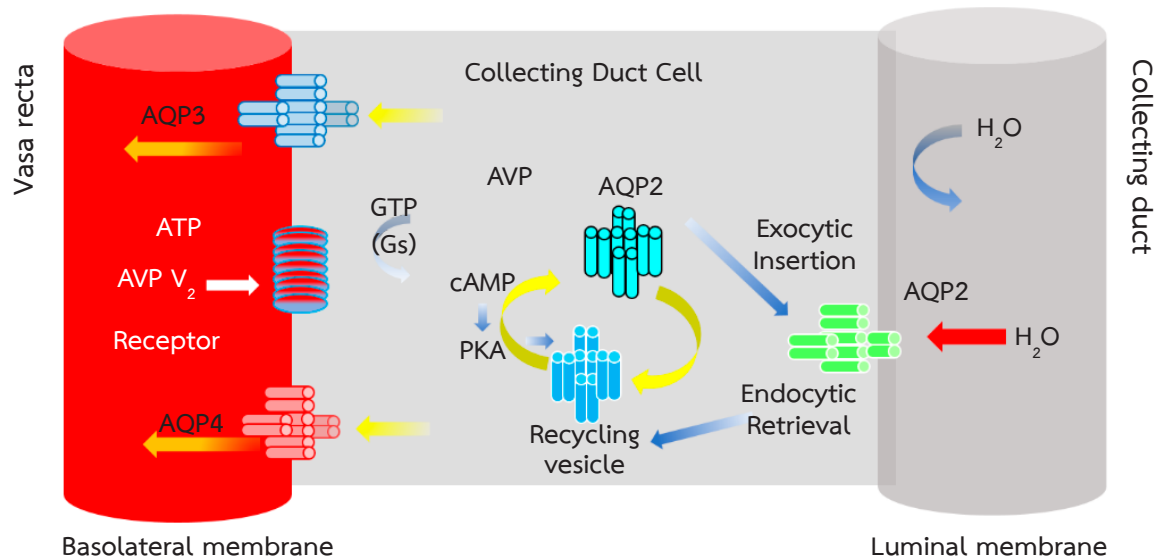
หมายเหตุ : ACTH: Adrenocorticotrophic hormone; cAMP: Cyclic adenosine monophosphate; IP₃: Inositol triphosphate; Ca²⁺: Calcium

กลไกการออกฤทธิ์ของ AVP ต่อท่อไต

ฮอร์โมน AVP ทำหน้าที่ในการรักษาสมดุลของน้ำโดยออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลาย (distal collecting duct) โดยการกระตุ้นจับกับ vasopressin 2 receptors (V2 receptors) ที่อยู่บริเวณท่อไตฝั่งที่ติดกับเลือด (basolateral membrane) หลังจากนั้นจะไปกระตุ้นโปรตีน guanine nucleotide binding protein (GTP) ซึ่งโปรตีน GTP จะไปกระตุ้นที่การทำงานของเอนไซม์ adenylyl cyclase เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มี cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP หรือ cAMP) สะสมในเซลล์ท่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่ง cAMP จะไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase A [1] ทำให้เกิดกระบวนการ phosphorylation ของ aquaporin-2 (AQP2)

ทำให้มีการเคลื่อนย้าย AQP2 ไปที่ท่อไตฝั่งปัสสาวะ (luminal membrane) ซึ่งเป็น channel ที่ยอมให้น้ำผ่านเข้ามาได้ จึงมีการดูดน้ำกลับจากท่อไตส่วนปลายเข้าเซลล์เพิ่มขึ้น จากนั้นน้ำจะเคลื่อนผ่านออกจากเซลล์สู่เลือดผ่านทาง AQP3 และ AQP4 ที่อยู่บริเวณท่อไตฝั่งที่ติดกับเลือด (basolateral membrane) ส่งผลให้สุดท้ายมีการดูดน้ำกลับจากปัสสาวะเข้าสู่เลือดเพิ่มขึ้นจน osmolality ในเลือดลดลง ก็จะส่งสัญญาณกลับไปให้ต่อมใต้สมอง ทำให้ลดการหลั่งฮอร์โมน AVP จึงลดการกระตุ้น V2 receptors ทำให้ AQP2 กลับเข้ามาอยู่ภายในเซลล์ท่อไต จึงลดการดูดกลับน้ำจากปัสสาวะ และเป็นการรักษาสมดุลของน้ำที่ท่อไตส่วนปลาย ดังรูปที่ 1¹⁸

Vasopressin Regulation of Water Reabsorption from Renal Tubular Cells



รูปที่ 1 แสดงการกลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน AVP ต่อ V₂ receptor ที่ collecting duct¹⁸

Vasopressin receptor antagonists (VRAs)

ในปัจจุบันมียา nonpeptide vasopressin receptor antagonists (VRAs) ชื่อยากลุ่ม vaptan ถูกค้นพบในช่วงปี ค.ศ. 1960 และนำมาคิดค้นสร้างเป็นยาสำเร็จครั้งแรกในปี ค.ศ. 1992 ที่ประเทศญี่ปุ่น¹⁹ มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน AVP หลังจากนั้นมีการพัฒนาคิดค้นยาโดยตลอด โดยข้อมูลของยา vaptan ชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 2²¹ ปัจจุบันแบ่งยาชนิดนี้ออกเป็น 3 กลุ่มคือ

1. V_{1a} VRA ส่วนใหญ่นำมาใช้ร่วมกับยา angiotensin II antagonist ในการรักษาความดันเลือดสูง ช่วยให้หลอดเลือดขยายตัวมากขึ้น ลดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ใช้รักษาในผู้ป่วยเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ในปัจจุบัน ชื่อยา relcovaptan (SR-49059) เนื่องจากเป็นยาใหม่ มีข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันจำนวนจำกัด ไม่มีข้อมูลการใช้ระยะยาว และส่วนใหญ่เป็นข้อมูลในสัตว์ทดลอง²⁰

2. V₂ VRA เป็นยาที่นิยมใช้ในการขับปัสสาวะแบบ water diuresis หรือเรียกว่า aquaretic โดยไม่ส่งผลต่อการขับโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ ซึ่งแตกต่างจากยาขับปัสสาวะทั่วไป และยังพบว่าไม่มีผลต่อการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบ RAAS ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ tolvaptan, lixivaptan, satavaptan และ mozavaptan

3. V_{1a}/V₂ VRA ในปัจจุบันคือ ยา conivaptan เป็นยาฉีดทางหลอดเลือดดำที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้ง euvolemia และ hypervolemia สาเหตุที่ยา conivaptan มีเฉพาะยาฉีดทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากมีการพัฒนาเป็นยารับประทานแล้วพบว่ายา conivaptan มีการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อย่างรุนแรงในตับและลำไส้เล็ก และพบว่ามีฤทธิ์อันตรกิริยาระหว่างยารุนแรง (drug interaction)

ตารางที่ 2 ชนิดของยา vaptan ในปัจจุบัน²¹

Generic name	Tolvaptan	Lixivaptan	Satavaptan	Mozavaptan	Conivaptan
Trade name	Samsca	-	Aquilda	Physuline	Vaprisol
Derivative	Benzazepine	Benzodiazepine	N-arylsulfonyl-oxindole	Benzazepine	Benzazepine
Administration	Oral	Oral	Oral/IV	Oral	IV
Dose	15-60 mg once daily	50-100 mg twice daily	5-25 mg once daily	30-60 mg twice daily	40-80 mg
Protein binding	99%	99%	88-90%	-	98.5%
Ki (nmol/L)	0.43	0.60	4.1	25.4	1.11
Selectivity index (V1a/V2)	29	100	112	10	0.15
Half life (h)	6-8	7-10	14-17	-	3.1-7.8
Metabolism	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4-90%) (CYP2D6-10%)	Hepatic (CYP3A4)	Hepatic (CYP3A4)
Elimination	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces	Faeces
Development laboratory	Otsuka	Wyet-Ayerst Cardiokine	Sanofi-Aventis	Otsuka	Yamanouchi Astellas

IV=intravenous, Ki=inhibition constant

Tolvaptan

เป็นยา nonpeptide benzazepine derivative ชนิดรับประทาน มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-8 ชั่วโมงมีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ V_2 receptors ซึ่งยา tolvaptan มีความจำเพาะต่อ V_2 มากกว่า V_1a ถึง 29 เท่า มีผลทำให้ลดการสร้าง cAMP ภายในเซลล์ลดการทำงานของ AQP2 จึงทำให้มีการขับน้ำออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น²² ซึ่งในปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้ tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกรณีที่เป็นภาวะหัวใจล้มเหลว และ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH)

การศึกษาของยา tolvaptan ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ในปีค.ศ. 2007 มีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดย Marvin A. Konstam และ

คณะ (EVEREST Trial)²³ โดยได้ทำการศึกษาโดยให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละ 1 ครั้งเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานเดิมที่นอนโรงพยาบาลภายใน 48 ชั่วโมง จำนวน 4,133 ราย เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 60 วัน ในช่วงปี ค.ศ. 2003-2006 โดยวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาเพื่อต้องการดูอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลง น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลง อาการบวมลดลง และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันหลังได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปีเดียวกันนี้ มีการศึกษาของ James E. Udelson และคณะ²⁴ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม เพื่อดูผลของการให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละครั้ง ระยะยาวเป็นเวลา 1 ปี จุดประสงค์ต้องการดู

การเปลี่ยนแปลงปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular volume) โดยการวัดด้วยสารทึบรังสี ทำในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 30 (left ventricular ejection fraction) พบว่าหลังการใช้ยา tolvaptan เป็นเวลา 1 ปี มีการลดลงของปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่แนวโน้มการให้ tolvaptan จะลดอัตราการเสียชีวิตและการมาอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้ยาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา tolvaptan มีอาการปัสสาวะบ่อย หิวน้ำ และปากแห้งมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี ค.ศ. 2016 Kentaro Jujo และคณะ²⁵ ได้ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว จำนวน 60 ราย ที่นอนโรงพยาบาล แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก. วันละครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา furosemide 40 มก. ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน พบว่า ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นและน้ำหนักตัวลดลงไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีค่าการทำงานของไตที่ดีกว่า และมีระดับ plasma renin activity น้อยกว่า ซึ่งบ่งชี้ถึงการลดการกระตุ้นระบบ RAAS ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ

ต่อมาในปี ค.ศ. 2017 Marvin A. Konstam และ คณะ²⁶ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน จำนวน 250 ราย ที่มีอาการหอบเหนื่อยและนอนโรงพยาบาลภายใน 36 ชั่วโมง และอย่างใดอย่างหนึ่งคือ มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร หรือมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ หรือมีภาวะคั่งของน้ำโดยให้ยา tolvaptan 30 มก. วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก วัดจุดประสงค์หลักของการศึกษาคืออัตราการรอดชีวิตที่ 8 และ 16 ชั่วโมง หลังได้รับยา tolvaptan ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม แต่พบว่าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ลดลงที่วันที่ 1 และพบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลงในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ที่วันที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

G. Michael Felker และคณะ²⁷ (TACTICS-HF) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาลภายใน 24 ชั่วโมง จำนวน 257 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 30 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ 0, 24 และ 48 ชั่วโมง โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา furosemide ขนาดเท่ากัน วัดจุดประสงค์หลักคือการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตที่เปลี่ยนแปลงที่ 24 ชั่วโมง พบว่า อาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลง ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น ระดับโซเดียมในเลือด

เพิ่มขึ้นและมีค่าการทำงานของไตลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Chubin Wang และคณะ²⁸ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบทดลองสุ่มทั้งหมด 6 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 746 ราย เพื่อต้องการดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาล เปรียบเทียบกับการรักษาทั่วไปหรือยาหลอก การวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลงหลังได้รับยา 2 วัน (WMD 1.35; 95% CI 0.75-1.96) มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นที่ 2 วัน (WMD 2.33; 95% CI 1.08-3.57) และที่ 5 วัน (WMD 1.57; 95% CI 0.04-3.09) และมีอาการหอบเหนื่อยที่ลดลง (RR 0.82; 95% CI 0.71-0.95) อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.98; 95% CI 0.68-1.43) รวมถึงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยเช่นกัน (WMD 0.14; 95% -2.09-2.38)

ในประเทศญี่ปุ่น มีการศึกษาของ Takayuki Inomata และคณะ ได้ทำการศึกษาชื่อ K-STAR Study²⁹ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 81 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide อยู่เดิมมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มก.ต่อวัน ร่วมกับมีภาวะไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide เดิมที่เคยได้อยู่ กลุ่มหนึ่งได้รับประทานยา tolvaptan ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มก.ต่อวัน ในขณะที่อีกกลุ่มจะได้รับประทานยาขับปัสสาวะ furosemide เพิ่มอีกในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 มก.ต่อวัน จุดประสงค์หลักต้องการดูการเปลี่ยนแปลงปริมาณของปัสสาวะที่ 7 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการเพิ่มยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักหรืออาการหอบเหนื่อยไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม และพบว่าการทำงานของไตลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปการศึกษาของยา tolvaptan (ตารางที่ 3)

คำแนะนำการใช้ยา tolvaptan ในเวชปฏิบัติ

1. การใช้ยา tolvaptan ให้เริ่มจากขนาดต่ำ 15 มก.ต่อวัน ปรับขนาดยาครั้งละ 15 มก.ต่อวัน ทุก 24 ชั่วโมง โดยขนาดสูงสุดอยู่ที่ 60 มก.ต่อวัน โดยขึ้นอยู่กักระดับโซเดียมในเลือด
2. แนะนำให้รับประทานยาช่วงเช้า เพื่อหลีกเลี่ยงการปัสสาวะบ่อยกลางคืน
3. แนะนำให้เริ่มยาขณะนอนอยู่ในโรงพยาบาล เพื่อตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือด ควรตรวจติดตามระดับโซเดียมในเลือดทุก 6-8 ชั่วโมง ในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังเริ่มการใช้ยา

4. แนะนำให้ดื่มน้ำเท่าที่ผู้ป่วยต้องการในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำและระดับโซเดียมในเลือดสูง

ข้อควรระวังในการใช้ยา tolvaptan

1. เฝ้าระวังระดับโซเดียมในเลือด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถดื่มน้ำด้วยตนเองหรือมีความผิดปกติของการกระตุ้นการกระหายน้ำ

2. หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับยาที่อยู่ในกลุ่ม CYP3A inhibitors และ CYP3A inducers

3. หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับสารละลาย 3%NaCl

4. หลีกเลี่ยงการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากมีรายงานการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยา จึงแนะนำไม่ควรใช้ยาติดต่อกันนานเกิน 30 วัน และหากมีภาวะตับอักเสบเกิดขึ้นให้หยุดยาทันที

โดยสรุป ยา tolvaptan เป็นยาในกลุ่ม vasopressin receptor antagonists ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับ V_2 receptors มีผลลดการทำงานของ AQP2 ทำให้การดูดน้ำกลับที่ท่อไตส่วนปลายลดลง และเพิ่มการขับน้ำ จึงทำให้ยา tolvaptan ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน และ SIADH โดยแนะนำขนาดเริ่มต้น รับประทานวันละ 7.5-15 มก.ต่อวัน นอกจากนี้ยังพบว่ายา tolvaptan ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันช่วยลดอาการหอบเหนื่อยเพิ่มปริมาณปัสสาวะโดยที่ไม่มีผลต่อความผิดปกติทางเกลือแร่ในเลือด และไม่มีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ตารางที่ 3 การศึกษาผลของการใช้ tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

Study	Design/ No. of patients	Intervention of tolvaptan / duration	Study subject	Follow up	Primary endpoint	Secondary endpoint
Marvin A Konstam et al. 2003-2006[23]	RCT (EVEREST study)/ Tolvaptan (n = 2072) Placebo (n = 2061)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ minimum 60 days	Hospitalized with heart failure	9.9 months	- Mortality : tolvaptan 25.9% vs placebo 26.3% (HR, 0.98; 95% CI, 0.87-1.11; P = 0.68) - Composite of cardiovascular death or hospitalization for HF : tolvaptan 42% vs placebo 40.2% (HR, 1.04, 95%CI,0.95-1.14;p=0.55)	Significantly improved day 1 dyspnea, day 1 body weight, and day 7 edema
James E. Udelson et al. 2007[24]	RCT Tolvaptan (n = 120) Placebo (n = 120)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 1 year	HF NYHA class II, III, EF < 30%	1 year	LV volume : tolvaptan (decrease of -1.8 ± 10.7 ml/m²) vs placebo (0.0 ± 10.0 ml/m²)(p=0.21)	
Kentaro Jujo et al. 2013-2014[25]	RCT Tolvaptan (n=30) Furosemide (n=30)	Tolvaptan 7.5 mg/ day vs furosemide 40 mg/day iv/ 5 days	Hospitalized with heart failure	5 days	- No significant difference in 5 day urine volume - Brain natriuretic peptide and body weight improvements were similar between groups	- Serum creatinine level did not increase, - Incidence of worsening renal function was significantly lower in the tolvaptan group
Marvin A. Konstam et al. 2012-2016[26]	RCT Tolvaptan (n=122) Placebo (n=128)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 7 days	Hospitalized with heart failure	30 days	- no difference day 1 dyspnea reduction - significantly greater weight reduction with tolvaptan (-2.4 ± 2.1 kg vs. -0.9 ± 1.8 kg; p < 0.001)	At day 3, dyspnea reduction was greater with tolvaptan (p = 0.01)

ตารางที่ 3 การศึกษาผลของการใช้ยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว (ต่อ)

Study	Design/ No. of patients	Intervention of tolvaptan / duration	Study subject	Follow up	Primary endpoint	Secondary endpoint
G. Michael Felker et al. 2017[27]	RCT (TACTICS-HF) Tolvaptan (n=128) Placebo (n=129)	Tolvaptan 30 mg/ day vs placebo/ 3 days	Hospitalized with heart failure	30 days	Dyspnea scale was similar between groups • At 8 h (25% tolvaptan vs. 28% placebo; p = 0.59) • At 24 h (50% tolvaptan vs. 47% placebo; p = 0.80).	Tolvaptan : greater weight loss and net fluid loss and more likely worsening renal function
Chubin Wang et al. 2012-2016[28]	Systematic review and meta-analysis (6 RCT) / N = 746	Tolvaptan vs placebo / -	Hospitalized with heart failure	-	Tolvaptan : • Reduced body weight in 2 days (WMD 1.35; 95% CI 0.75 -1.96) • Elevated sodium level in 2 days (WMD 2.33; 95% CI 1.08 - 3.57) and 5 days (WMD 1.57; 95% CI 0.04 - 3.09) • Ameliorated symptoms of dyspnea (RR 0.82; 95% CI 0.71–0.95)	Tolvaptan did not improve • Long-term (RR 1.04; 95% CI 0.66–1.62) or short-term all- cause mortality (RR 0.89; 95% CI 0.45–1.76), • Worsening heart failure, (RR 0.75; 95% CI 0.50–1.12) • Worsening renal function, (RR 0.97; 95% CI 0.75–1.27) • Length of hospital stay in patients (WMD 0.14; 95% CI -0.29 to 2.38)
Takayuki Inomata et al. 2012-2014 [29]	RCT (K-STAR Study) Tolvaptan (n = 40) Furosemide (n = 41)	Tolvaptan ≤ 15 mg/ day vs Add on oral furosemide ≤ 40mg/ day (Both group on furosemide ≥ 40 mg/ day) / 7 days	Hospitalized with heart failure	7 days	Changes in urine volume during 7 days • Tolvaptan (459±514) vs increase dose furosemide (79±341)(p=0.003) • Urine output per day was signifi- cantly increased from day 1 to day 7 in the tolvaptan group	• No significant decrease in body weight or improved signs and symptoms of congestion between the 2 groups. • Increase in serum creatinine on day 7 (tolvaptan 0.06±0.32 vs furosemide 0.2±0.27, p=0.038) significantly smaller in the tolvaptan group

เอกสารอ้างอิง

1. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara Na Ayudhya R, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. *J Med Assoc Thai* 2019;102:231-9.
2. Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology*, 2001. 96(3-4): 122-31.
3. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*, 1999. 341(8): 577-85.
4. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23):1689-97.
5. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2017; 8(3):87-95.
6. ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(3):184-92.
7. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43.
8. Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, Jacoby D, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *Am J Med*. 2015; 128(7): 776-83.e4.
9. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, Rao V, Onyebeke C, Laur O, et al. Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(1): e002370.
10. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015; 36(23):1437-44.
11. Phakdeekitcharoen B, Boonyawat K. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: a randomized controlled study. *BMC Nephrol*. 2012; 13:92.
12. Sweet DH, Bush KT, Nigam SK. The organic anion transporter family: from physiology to ontogeny and the clinic. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 281(2):F197-205.
13. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedman PA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med*. 1983; 102(3):450-8.
14. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998; 339(6):387-95.
15. Grodin JL, Stevens SR, de Las Fuentes L, Kiernan M, Birati EY, Gupta D, et al. Intensification of Medication Therapy for Cardiorenal Syndrome in Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail*. 2016; 22(1):26-32.
16. Schrier RW, Fassett RG, Ohara M, Martin PY. Vasopressin release, water channels, and vasopressin antagonism in cardiac failure, cirrhosis, and pregnancy. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998; 110(5):407-11.
17. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2(2):77-83.
18. Mayinger B, Hensen J. Nonpeptide vasopressin antagonists: a new group of hormone blockers entering the scene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(3):157-65.
19. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 1992; 105(4):787-91.
20. Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs*. 2007;67(6):847-58
21. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*. 2008; 371(9624):1624-32.
22. Farmakis D, Filippatos G, Kremastinos DT, Gheorghiade M. Vasopressin and vasopressin antagonists in heart failure and hyponatremia. *Curr Heart Fail Rep*. 2008; 5(2):91-6.

23. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007; 297(12):1319-31.
24. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(22):2151-9.
25. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016; 3(3):177-88.
26. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1409-19.
27. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(11):1399-406.
28. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):164.
29. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment-Results From the K-STAR Study. *Circ J*. 2017; 82(1):159-67.

Efficacy and safety of tolvaptan among patients with hyponatremia from SIADH

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

Renal Unit, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in general practice and is associated with increased hospital mortality and prolonged length of stay. The most frequent cause of hyponatremia is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), accounting for 35 to 46% of all cases of hyponatremia. Currently, V2 receptor antagonists, especially tolvaptan, have been increasingly used to manage patients with SIADH. Evidence has shown efficacy and safety profiles. In 2009, tolvaptan was approved by the US Food and Drug Administration to treat euvolemic and hypervolemic hyponatremia and was approved by the European Medicines Agency treatment of hyponatremia from SIADH. therefore, tolvaptan has been commonly and widely used for to treat SIADH. The results from 11 studies have shown efficacy and safety profiles of tolvaptan in treating patients with SIADH. Tolvaptan has also demonstrated efficacy among patients with cancer and patients after pituitary surgery. The recommended starting dose is 15 mg daily, and may be increased to a maximum dose of 60 mg daily. Patients with SIADH and high risk of overcorrection, such as those with baseline serum sodium less than 121-125 mmol/L, blood urea nitrogen less than 10 mg/dL, low body weight or low body mass index, should be initiated with a half dose (7.5 mg daily). In terms of safety, the most common adverse events comprise dry mouth and thirst. Serious adverse events include severe vomiting, hepatitis (1 case) and arrhythmia (1 case). Overcorrection has increased, ranging from 3.2-43.8%. However, neither osmotic demyelination syndrome (ODS) nor death event from tolvaptan has been reported.

Keywords: tolvaptan, V2-receptor antagonist, hyponatremia, SIADH

Review Article

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH

อรกานต์ หลานวงศ์, กำธร ลีลามะลิ
งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้แก่ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) ซึ่งพบได้มากถึงร้อยละ 35-46 ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งหมด ปัจจุบันแนวทางการรักษา SIADH ได้มีข้อมูลการรักษาด้วยยากลุ่ม V2 receptor antagonist เพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะยา tolvaptan ที่มีหลากหลายการศึกษาสนับสนุนประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา โดยยา tolvaptan ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2009 เพื่อใช้ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีน้ำในร่างกายปกติ และชนิดที่มีน้ำในร่างกายเกิน โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาและใช้สำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH โดยองค์การยาของสหภาพยุโรป จึงทำให้มีการนำยา tolvaptan มาเพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้น การศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ทั้งหมด 11 ฉบับ พบว่า ยา tolvaptan มีประสิทธิภาพในการรักษา SIADH ได้ผลดี ประชากรที่ศึกษารวมถึงผู้ป่วยในกลุ่มโรคหัวใจและผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธรอยด์ ขนาดของยาที่แนะนำให้เริ่มต้น 15 มก.ต่อวัน และปรับเพิ่มขนาดตามระดับโซเดียมในเลือด ขนาดสูงสุดไม่เกิน 60 มก.ต่อวัน หากกรณีพิจารณาใช้รักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 ถึง 125 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับยูเรียในเลือดต่ำกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. หรือผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวหรือดัชนีมวลกายน้อย อาจลดขนาดยาเริ่มต้นเหลือ 7.5 มก.ต่อวัน ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา tolvaptan พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง กระหายน้ำบ่อย รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงซึ่งพบจำนวนน้อย ได้แก่ อาเจียนมาก มีตับอักเสบ 1 ราย หัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย และมีรายงานพบเกิดการแก้ไขเร็วเกิน อยู่ทีร้อยละ 3.2-43.8 แต่ยังไม่มียารายงานการเกิดภาวะ osmotic demyelination syndrome หรือการเสียชีวิตจากการใช้ยา

คำสำคัญ: ยา tolvaptan, V2-receptor antagonist, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, SIADH

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. กำธร ลีลามะลิ หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: lelamali01@yahoo.com

บทนำ

ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่โซเดียมและน้ำ¹ เป็นผลจากสาเหตุหลักดังต่อไปนี้

1. การเสียความสามารถในการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน antidiuretic hormone (ADH) รวมทั้งเกิดจากต่อมไธรอยด์และนอกต่อม
2. การที่มีปัจจัยที่ทำให้ท่อไตมีการตอบสนองต่อ ADH ที่มากผิดปกติ

3. การกระตุ้น V2 receptor อย่างต่อเนื่องเป็นผลจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้าง receptor ดังกล่าว (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis หรือ NSIAD)²

ภาวะ SIADH ทำให้ร่างกายเสียความสามารถในการขับน้ำส่งผลให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ตรวจร่างกายจะพบมีน้ำในร่างกายปกติ และ SIADH เป็นสาเหตุหลักของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำคิดเป็นร้อยละ 35-46 ของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งหมด^{3,4} ภาวะนี้ได้รับการค้นพบเป็นครั้งแรกในผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดโดย William Schwartz และ Frederic

Bartter ในปี ค.ศ.1957 และทั้งสองท่านได้คิดค้นเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้ และภายหลังได้มีการปรับเกณฑ์การวินิจฉัยเพิ่มเติมเล็กน้อย²

ฮอร์โมน ADH

ฮอร์โมน ADH หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า arginine vasopressin ถูกสร้างจากสมองส่วนไฮโปธาลามัสตำแหน่ง supraoptic and paraventricular nuclei และถูกเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลังผ่านทาง pituitary stalk หลังจากเข้าสู่กระแสเลือด ฮอร์โมน ADH จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วที่ตับและไตโดยเอนไซม์ aminopeptidase มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 18 นาที² ปัจจัยหลักที่กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน ADH คือระดับ osmolality ในเลือด เมื่อระดับ osmolality ในเลือดสูงจะไปกระตุ้น osmoreceptor cells ที่อยู่ในสมองส่วนไฮโปธาลามัสที่บริเวณตำแหน่ง subfornical organ และ organum vasculosum of the lamina terminalis จากนั้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของฮอร์โมน ADH ร่วมกับกระตุ้นศูนย์ควบคุมการกระหายน้ำ ทำให้มีความรู้สึกกระหายน้ำ ในทางตรงกันข้ามถ้ามีการลดลงของระดับ osmolality ในเลือดจะไปยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมน ADH และทำให้ไม่รู้สึกกระหายน้ำ⁵ ฮอร์โมน ADH ที่ออกสู่กระแสเลือดจะไปออกฤทธิ์ตรงตำแหน่ง luminal surface ของ cortical และ medullary collecting tubular cells ผลของฮอร์โมน ADH จะทำให้มีการสร้าง aquaporin-2 channels (AQ2) และมีการดูดน้ำกลับผ่าน AQ2 และอาศัยความแตกต่างของความเข้มข้นสาร (concentration gradient) ร่วมด้วย

ฮอร์โมน ADH จะออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน vasopressin (vasopressin receptors) 3 ชนิด ซึ่งเป็นตัวรับของฮอร์โมนชนิด G-protein-coupled-receptors ได้แก่ V1a, V1b (หรือ V3) และ V2 receptors

ยากลุ่ม V2 receptor antagonist (vaptans)⁶

เป็นยากลุ่มที่มีฤทธิ์ต้าน V2 receptors ทำให้เกิดการขับน้ำจากร่างกายโดยไม่มีการขับเกลือแร่โซเดียม มีการพัฒนายากลุ่ม non-peptide ADH receptor antagonists หรือเรียกอีกชื่อว่า ยากลุ่ม vaptans ยากลุ่มนี้มีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์ต่อ V1a และ V2 receptor antagonist เช่นยา conivaptan และกลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ V2 receptor antagonists ได้แก่ tolvaptan, moza-vaptan, livixaptan และ satavaptan

ยา tolvaptan

เป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็น V2 receptor antagonist ชนิด non-peptide สร้างจากสารตั้งต้นชื่อ benzazepine ลักษณะการออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของฮอร์โมน ADH กับ V2 receptors โดยการแย่งจับกับฮอร์โมนดังกล่าว ตัวยาี้มีความสามารถในการ

จับกับ V2 receptors ได้ดีกว่า V1a receptors ถึง 29 เท่า และจะไม่จับกับ V1b receptors หลังจากจับกับ V2 receptors แล้วจะไม่มีผลกระทบการทำงานของ receptors ดังกล่าว ยา tolvaptan ได้รับการรับรองในปี ค.ศ. 2009 โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิด euvolemia และ hypervolemia และจากองค์การยาของสหภาพยุโรป สำหรับการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH ทำให้ปัจจุบันได้มีการนำ tolvaptan มาเพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเพิ่มมากขึ้นซึ่งเป็นผลมาจากหลายการศึกษา

การศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในระยะที่ 3 ชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดย Schrier และคณะ⁷ ชื่อ Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 1 (SALT-1) ได้ศึกษาในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่วันที่ 11 เมษายน ค.ศ. 2003 ถึง 20 ธันวาคม ค.ศ. 2005 ในผู้ป่วยทั้งหมด 205 ราย และ Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia 2 (SALT-2) ในสถาบันการแพทย์ 50 แห่งทั่วโลก ตั้งแต่วันที่ 20 พฤศจิกายน ค.ศ. 2003 ถึง 6 กรกฎาคม ค.ศ. 2005 ในผู้ป่วยทั้งหมด 243 ราย ศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทั้งแบบที่มีภาวะ euvolemia และ hypervolemia จากหลายสาเหตุ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 15 มก.ต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟระดับโซเดียมในเลือดในวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความน่าจะเป็น (probability value หรือ P) น้อยกว่า 0.001 แสดงให้เห็นว่ายา tolvaptan มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบบภาวะ euvolemia หรือ hypervolemia ได้เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมรวบรวมได้ทั้งหมด 5 ฉบับ ที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม vaptans หรือเฉพาะยา tolvaptan ในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ดังนี้

1. การศึกษาของ Rozen-Zvi และคณะ⁸ ได้รวบรวมการศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ตั้งแต่ปี ค.ศ.1999 ถึง 2009 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม vaptans ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีภาวะ euvolemia และ hypervolemia ผลวิเคราะห์จากการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด 15 ฉบับ การใช้ยากลุ่ม vaptans ช่วยทำให้ผลการรักษาตอบสนองดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าพบอัตราการแก้ไขเร็วเกินเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา vaptans แต่พบว่าการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน ไม่มีรายงานผลข้างเคียงใดเพิ่มขึ้น รวมถึงการเกิดภาวะ osmotic demyelination syndrome (ODS)

2. การศึกษาของ Jaber และคณะ⁹ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2003 ถึง 2009 มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำโดยรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 11 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 1,094 รายพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา VRAs มีระดับโซเดียมในเลือดและการขับน้ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา VRAs ได้แก่ อัตราการแก้ไขเร็วเกิน อัตราการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูง การกระหายน้ำ และภาวะความดันตกในท่ายืน (postural hypotension)

3. การศึกษาของ Bhandari และคณะ¹⁰ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2013 ถึง 2014 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม vaptans ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำที่ไม่ใช่กลุ่มน้ำในร่างกายลดลง รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 18 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยทั้งหมด 3,408 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา vaptans มีผลทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อัตราการเสียชีวิต การหยุดยา และอัตราการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน

4. การศึกษาของ Zhang และคณะ¹¹ได้รวบรวมการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2003 ถึง 2014 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาในกลุ่ม vaptans รวมทั้งยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่เป็นแบบ euvolemia และ hypervolemia รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 18 ฉบับ ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 1,806 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม vaptans มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น ตอบสนองต่อการรักษามากกว่าเพิ่มปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง และลดน้ำหนักได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มเร็ว ปากแห้ง กระหายน้ำบ่อย ท้องผูก และหลอดเลือดอักเสบ ส่วนผลข้างเคียงรุนแรงที่พบไม่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ อัตราการเสียชีวิต ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ ซีด ภาวะโซเดียมในเลือดสูง ทางเดินปัสสาวะอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน ไข้ เลือดออกทางเดินอาหาร ถ่ายเหลว อาเจียน บวม และเวียนศีรษะ

5. การศึกษาของ Li และคณะ¹²ได้รวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในช่วงปี ค.ศ. 2006 ถึง 2016 วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ รวบรวมการศึกษา 11 ฉบับ มีผู้ป่วยทั้งหมด 5,209 ราย พบว่ายา tolvaptan มีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มควบคุมโดยช่วยให้อัตราการเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่ในเกณฑ์ปกติได้เร็วกว่า ปริมาณปัสสาวะออกมากกว่า และผลต่างของสารน้ำที่ออกจากร่างกาย (net fluid balance) เพิ่มมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลตั้งแต่ปี ค.ศ. 2017 จนถึงปัจจุบัน ยังไม่พบการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาผลของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH โดยเฉพาะ บทความนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อศึกษาในเรื่องดังกล่าวเพิ่มเติม

การทบทวนวรรณกรรมเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH

จากการค้นหาการศึกษาในฐานข้อมูล PubMed และ Cochrane Library จนถึงปี ค.ศ. 2020 พบว่ามีทั้งหมด 11 ฉบับ (ตารางที่ 1-3) ได้เรียงลำดับตามคุณภาพการศึกษา และแบ่งการศึกษาดังกล่าวออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม และไม่มีกลุ่มควบคุมเพื่อให้ง่ายต่อการแปลผล ดังต่อไปนี้

1. การศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม และการศึกษาไปข้างหน้า

1.1 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมมี 4 ฉบับ

1.1.1 การศึกษาของ Verbalis และคณะ¹³ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH การศึกษานี้เป็นการนำข้อมูลจากการศึกษา SALT-1 และ SALT-2⁷ มาวิเคราะห์เพิ่มเติม ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH ทั้งหมด 110 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วย 52 รายได้รับการรักษาด้วยยา tolvaptan และผู้ป่วย 58 รายได้รับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จะเริ่มขนาดยา 15 มก.ต่อวัน จากนั้นสามารถปรับเพิ่มขนาดเป็น 30 ถึง 60 มก.ต่อวัน ใน 4 วันแรก ข้อมูลพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ผลการศึกษาโดยวิเคราะห์ข้อมูลในด้านประสิทธิภาพของยา พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดในวันแรกถึงวันที่ 4 ของกลุ่มได้รับยา tolvaptan เท่ากับ 5.28 ± 3.35 มิลลิโมลต่อลิตร และกลุ่มได้รับยาหลอกเท่ากับ 0.47 ± 2.81 มิลลิโมลต่อลิตร ($P < 0.0001$) การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดวันแรกถึงวันที่ 30 ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan เท่ากับ 8.07 ± 4.55 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 1.89 ± 4.13 มิลลิโมลต่อลิตร ($P < 0.001$) ผลการศึกษาด้านปริมาณของปัสสาวะพบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณปัสสาวะในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan สูงกว่ากลุ่มได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($3,057 \pm 1,701$ เปรียบเทียบกับ $1,758 \pm 928$ มล.; $P < 0.001$) ในขณะเดียวกัน ปริมาณน้ำดื่มในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ก็สูงกว่า แต่กระนั้น ผลรวมทั้งหมดของสารน้ำเข้าออกร่างกายในกลุ่มได้รับยา tolvaptan ก็ยังออกมามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการกระหายน้ำและปากแห้ง ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ วิงเวียนศีรษะ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และโพรงจมูกอักเสบ ไม่พบรายงานผลข้างเคียงชนิดรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan แต่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด 4 ราย (1 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และ 3 รายที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ซึ่งทั้งหมดไม่ได้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากยาหรือจากการรักษา พบรายงานผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 5.9) ที่เกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan (1 รายมีระดับโซเดียมในเลือดขึ้น 13 มิลลิโมลต่อลิตร และอีก 2 รายขึ้น 14 มิลลิโมลต่อลิตร) ทั้ง 3 รายดังที่กล่าวมามีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ไม่มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ODS ระหว่างเวลาอนโรพยาบาลในกลุ่มรับยา tolvaptan น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.1.2 การศึกษาของ Chen และคณะ¹⁴ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในผู้ป่วยชาวจีนที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH เป็นการศึกษาชนิดการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ทำการศึกษาตั้งแต่วันที่ 5 พฤษภาคม ค.ศ. 2008 ถึงวันที่ 7 กรกฎาคม ค.ศ. 2009 แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จะเริ่มขนาดยา 15 มก.ต่อวัน ใน 4 วันแรก จากนั้นปรับเพิ่มเป็น 30 ถึง 60 มก.ต่อวัน ตามระดับโซเดียมในเลือด ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยจะได้รับการดูแลภาวะโซเดียมในเลือดต่ำตามปกติ วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคือ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 4 และตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 7 ของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จำนวน 21 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 24 ราย ข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของโซเดียมในเลือดจากวันแรกถึงวันที่ 4 และจากวันแรกถึงวันที่ 7 ของการศึกษา เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 8.1 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร กับ 1.9 ± 2.9 มิลลิโมลต่อลิตร และ 8.6 ± 3.9 มิลลิโมลต่อลิตร กับ 2.5 ± 3.9 มิลลิโมลต่อลิตร ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในวันที่ 4 จำนวนร้อยละ 61.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 12.5 ($P = 0.005$) และจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในวันที่ 7 จำนวนร้อยละ 46.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 0 ($P = 0.002$) ส่วนของปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปริมาณปัสสาวะเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($3,064.3 \pm 1,698.6$ มล. และ $1,429.4 \pm 570.6$ มล. ตามลำดับ) และเมื่อนำมาคิดผลต่างของปริมาณปัสสาวะแรกเริ่มเปรียบเทียบกับผลปัสสาวะวันที่ 1 ของการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีผลต่างมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($1,041.9 \pm 1,773.5$ มล. และ -131.9 ± 639.1 มล. ตามลำดับ $P < 0.001$) เมื่อหยุดยา tolvaptan แล้วติดตามระดับโซเดียมในเลือด 1 สัปดาห์ต่อมา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีระดับโซเดียมในเลือด 130.1 ± 5.4 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 133.1 ± 6.0 มิลลิโมลต่อลิตร ผลข้างเคียงจากการรักษาในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีรายงานจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 85.7) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 70.8) โดยคิดว่าเป็นผลที่เกิดจากยาจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 57.1) และ 6 ราย (ร้อยละ 25) ตามลำดับ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ปากแห้ง รองลงมาคือ อาการกระหายน้ำบ่อย และมีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 4.76) ในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ซึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอาการทรุดลงระหว่างการศึกษ จึงได้ถอนผู้ป่วยออกก่อนจบการศึกษา สาเหตุการเสียชีวิตเป็นจากการกระจายของมะเร็งไปที่ปอดทำให้ระบบการหายใจล้มเหลว และไม่ได้เกิดจากการให้ยารักษา

1.1.3 การศึกษาของ Gralla และคณะ¹⁵ ศึกษาผลการรักษาของยา tolvaptan ที่จำเพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH เป็นการศึกษาข้อมูลจากการศึกษา SALT-1 และ SALT-2 มาวิเคราะห์ภายหลัง รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH ทั้งหมด 28 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan จำนวน 12 ราย (2 รายถูกถอนจากการวิจัยและ 1 รายเสียชีวิต คิดเป็นร้อยละ 8.33) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 16 ราย (4 รายเสียชีวิตระหว่างการศึกษ คิดเป็นร้อยละ 25) กลุ่มโรคมะเร็งที่พบบ่อยสุด ได้แก่ 1. มะเร็งปอด (ร้อยละ 29) 2. มะเร็งศีรษะและลำคอ (ร้อยละ 25) 3. มะเร็งเต้านม (ร้อยละ 11) 4. มะเร็งที่ไต (ร้อยละ 11) ผลการศึกษพบว่าข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน พบการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของระดับโซเดียมในเลือดจากวันแรกถึงวันที่ 4 และวันแรกถึงวันที่ 30 ในกลุ่มได้รับยา tolvaptan มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (วันแรกถึงวันที่ 4 เท่ากับ 5.0 เปรียบเทียบกับ -0.3 มิลลิโมลต่อลิตร และวันแรกถึงวันที่ 30 เท่ากับ 6.9 เปรียบเทียบกับ 1.0 มิลลิโมลต่อลิตร; ค่า P น้อยกว่า 0.001) จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวัดระดับโซเดียมในเลือดที่เวลา 8 ชั่วโมงแรก (ร้อยละ 33 กับร้อยละ 0, $P = 0.0261$) วันที่ 4 (ร้อยละ 50 กับร้อยละ 0, $P = 0.0017$) และวันที่ 30

(ร้อยละ 66.6 กับร้อยละ 12.5, $P=0.0037$) ผลข้างเคียงจากการศึกษานี้อยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ อ่อนเพลีย ซีด ปวดท้อง ท้องผูก และท้องเสีย เป็นต้น มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่อาการอาเจียนรุนแรง และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน

1.1.4 การศึกษาของ Kleindienst และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาผลการรักษาของยา tolvaptan เปรียบเทียบกับการจำกัดน้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะ SIADH หลังการผ่าตัดต่อมไธสมอง เป็นการศึกษาชนิดติดตามไปข้างหน้า ในแผนกศัลยกรรมประสาทโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี โดยติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไธสมองและมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำที่เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยภาวะ SIADH (ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 136 มิลลิโมลต่อลิตร) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่จำกัดน้ำน้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ต้องการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโดยประเมินจากระยะเวลาที่ใช้แก้ไขภาวะโซเดียมต่ำ และระยะเวลานอนโรงพยาบาล ผลการศึกษารวบรวมข้อมูลในช่วงเวลา 3 ปี พบมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไธสมองจำนวน 334 ราย ในปีที่ 1 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 40 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการจำกัดน้ำ ในปีที่ 2 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 48 รายได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และในปีที่ 3 ของการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 38 ราย ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ข้อมูลพื้นฐานก่อนการผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระดับโซเดียมในเลือดที่ต่ำสุดในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน (กลุ่มที่จำกัดน้ำมีค่าเฉลี่ย 128.4 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน มีค่าเฉลี่ย 127.8 ± 3.3 มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน มีค่าเฉลี่ย 127.4 ± 3.4 มิลลิโมลต่อลิตร) เก็บข้อมูลระยะเวลาที่ยังคงมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมลต่อลิตร ใช้ค่ากลางของระยะเวลาในกลุ่มจำกัดน้ำ 4 (1-11) วัน กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน ค่ากลาง 3 (1-7) วัน กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ค่ากลาง 3.5 (1-8) วัน ผลของทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่จำกัดน้ำ และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ค่า $P=0.005$ และ เปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน ค่า $P=0.002$) ผลการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในระยะเวลา 24 ชั่วโมงในกลุ่มจำกัดน้ำมีค่ากลาง 3.5 (1-12) มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน มีค่ากลาง 7.8 (2-14) มิลลิโมลต่อลิตร กลุ่มได้รับยา tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน มีค่ากลาง 5.2 (1.5-15) มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มจำกัดน้ำและกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($P<0.001$) ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม มีค่ากลางในกลุ่มจำกัดน้ำเท่ากับ 12 (9-19) วัน กลุ่มได้รับ tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน เท่ากับ 11 (9-18) วัน กลุ่มได้รับ tolvaptan 3.75 มก.ต่อวัน เท่ากับ 11 (9-24) วัน จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 มิลลิโมลต่อลิตร ในเวลา 24 ชั่วโมงของกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน พบมากที่สุด จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 43.75) กลุ่มได้รับ tolvaptan ขนาด 3.75 มก.ต่อวัน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 36.84) และกลุ่มที่จำกัดน้ำ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5) ในผู้ป่วยทุกรายเหล่านี้ ไม่พบรายงานอาการภาวะแก้ไขเร็วเกินเกิดขึ้น ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ และอ่อนเพลีย ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม และไม่พบผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับในการศึกษานี้

1.2 การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมมี 2 ฉบับ

1.2.1 การศึกษาของ Han และคณะ¹⁷ ศึกษาในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มี SIADH ในสาธารณรัฐเกาหลีตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน ค.ศ. 2013 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2014 มีผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 51 ราย ได้รับยาขนาดเริ่มต้น 15 มก.ต่อวัน และปรับขนาดเพิ่มได้สูงสุด 60 มก.ต่อวันภายในวันที่ 4 เพื่อให้ระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 135 มิลลิโมลต่อลิตร และนำข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 39 รายมาวิเคราะห์ พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดจากค่าเริ่มต้นถึงระยะเวลาที่ 24 ชั่วโมงแรกอย่างมีนัยสำคัญ (126.8 ± 4.3 กับ 133.7 ± 3.8 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.001$) ระดับโซเดียมในเลือดจากวันที่ 1 และวันที่ 4 เพิ่มขึ้นต่อเนื่อง (133.7 ± 3.8 กับ 135.6 ± 3.6 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.05$) จนเข้าสู่ระดับคงที่จนกระทั่งวันที่ 11 (136.7 ± 4.5 มิลลิโมลต่อลิตร) และได้ติดตามที่เวลา 7 วันหลังหยุดยา tolvaptan (วันที่ 18 ของการรักษา) พบว่าระดับโซเดียมในเลือดลดลงกลับมาใกล้เคียงกับค่าเริ่มต้น (128.7 ± 8.8 มิลลิโมลต่อลิตร; $P=0.342$) อัตราการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดหลังการได้รับยา tolvaptan ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกเฉลี่ย 6.8 ± 4.2 มิลลิโมลต่อลิตร เมื่อทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับโซเดียมในเลือดเพื่อวิเคราะห์ โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรง (น้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร) ชนิดปานกลาง (125 ถึง 129 มิลลิโมลต่อลิตร) และชนิดไม่รุนแรง (130 ถึง 134 มิลลิโมลต่อลิตร) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือด พบว่ากลุ่มที่ระดับโซเดียมในเลือดต่ำชนิดรุนแรงจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดมากที่สุดเฉลี่ย 11.1 ± 4.8 มิลลิโมลต่อลิตร ชนิดปานกลางเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.4 ± 2.5 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.05$ และชนิดที่ไม่รุนแรงเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.3 ± 3.3 มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.01$ เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยที่มีการแก้ไขเร็วเกิน 8 มิลลิโมลต่อลิตร ใน

24 ชั่วโมงแรกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่แก้ไขได้ปกติ พบว่ากลุ่มที่มีการแก้ไขเร็วเกินมีผู้ป่วยจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 46.15) และวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ น้ำหนักตัว และค่าดัชนีมวลกาย

การศึกษาด้านความปลอดภัยของยา พบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปากแห้ง (ร้อยละ 45) กระหายน้ำ (ร้อยละ 26) ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 18) และเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน (ร้อยละ 13) ผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา มีจำนวน 4 ราย เป็นเหตุมาจาก อาเจียนมาก (3 ราย) และเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกิน (1 ราย) ผลการทำงานของตับตั้งแต่วันที่แรกจนถึงวันที่ 11 ของการศึกษาไม่เปลี่ยนแปลง และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ODS หรือผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 145 มิลลิโมลต่อลิตร

1.2.2 การศึกษาของ Arima และคณะ¹⁸ ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา tolvaptan ในผู้ป่วย SIADH ในประชากรชาวญี่ปุ่น ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 16 ราย รับประทานยาขนาดเริ่มต้น 7.5 มก.ต่อวัน และปรับขนาดเพิ่มได้สูงสุดที่ 60 มก.ต่อวัน เป้าหมายให้ระดับโซเดียมในเลือดวันที่ 2 ไม่ต่ำกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร และวันที่ 3 ไม่ต่ำกว่า 135 มิลลิโมลต่อลิตร ให้ผู้ป่วยคงขนาดยาเท่าเดิมจนสิ้นสุดการรักษาจนครบเวลา 30 วัน หากระดับโซเดียมในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 135 มิลลิโมลต่อลิตรสามารถหยุดยาได้ และหากระดับโซเดียมในเลือดต่ำลงก็สามารถเริ่มยาใหม่ได้ภายในระยะเวลา 30 วันของการรักษา

ผลการศึกษาในด้านประสิทธิภาพของยาพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 13 จาก 16 ราย (ร้อยละ 81.3) มีระดับโซเดียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดภายในวันแรกเฉลี่ย 6.9 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นในวันที่ 3 เฉลี่ย 8–10 มิลลิโมลต่อลิตร และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นจนได้รับยาครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 11.0±4.3 มิลลิโมลต่อลิตร มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นต่อวันเฉลี่ย 2,316.5±1,631.6 มิลลิลิตร

ผลการศึกษาในด้านของความปลอดภัยของการศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาทั้งหมด 22.6±10.1 วัน พบผลข้างเคียงจำนวน 78 ครั้งในผู้ป่วย 15 จาก 16 ราย (ร้อยละ 93.8) ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงพบรายงานในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ได้แก่ 1. เป็นมะเร็งปอดเสียชีวิต 2. หมดสติ 3. ติดเชื้อในกระแสเลือด เลือดออกและเกิดการอัมพาตของเส้นประสาท recurrent laryngeal 4. หัวใจเต้นผิดจังหวะ 5. มะเร็งปอดและมีระบบไหลเวียนล้มเหลว โดยทั้ง 5 เหตุการณ์นี้สันนิษฐานว่ามี 1 เหตุการณ์ที่เป็นผลจากการใช้ยา tolvaptan คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยผู้ป่วยอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยา เหตุการณ์ที่ทำให้ต้องหยุดยามีในผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 31.3) ได้แก่ 1. การทำงานของตับผิดปกติ 1 ราย (ร้อยละ 6.3)

2. ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1 ราย (ร้อยละ 6.3) 3. มะเร็งปอด ชนิด adenocarcinoma 2 ราย (ร้อยละ 12.5) 4. ระดับโซเดียมในเลือดขึ้นเร็วเกิน 1 ราย (ร้อยละ 6.3) แต่ไม่พบภาวะ ODS นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการข้างเคียงอื่น ๆ ชนิดไม่รุนแรง ได้แก่ กระหายน้ำบ่อย 3 ราย (ร้อยละ 18.8)

2. การศึกษาย้อนหลัง

2.1 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมมี 4 ฉบับ

2.1.1 การศึกษาของ Morris และคณะ¹⁹ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา tolvaptan เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนในปี ค.ศ. 2010 ถึง 2015 รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยา tolvaptan ขนาด 15 มก.ต่อวัน หากผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan ขนาดอื่นหรือการรักษาด้วยยาอื่นจะถูกคัดออกจากการศึกษา เป้าหมายเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา tolvaptan นิยามการแก้ไขที่เร็วเกินคือมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดนับทั้งที่เพิ่มมากกว่า 8 และ 12 มิลลิโมลต่อลิตร ในเวลา 24 ชั่วโมง

ผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SIADH จำนวน 28 ราย และวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 39 ราย การตอบสนองต่อการรักษาพบว่ายา tolvaptan มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH โดยมีระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่าและเพิ่มขึ้นเร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของกลุ่ม SIADH เฉลี่ย 8.3±6.3 มิลลิโมลต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ค่าเฉลี่ย 5.0±3.7 มิลลิโมลต่อลิตร (P=0.003) พบมีผู้ป่วยที่เกิดการแก้ไขเร็วเกินในกลุ่ม SIADH มากกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวคิดเป็นร้อยละ 25 เปรียบเทียบกับร้อยละ 3 (P<0.001) ไม่พบว่ามีภาวะ ODS ในการศึกษาครั้งนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแก้ไขเร็วเกินในผู้ป่วยกลุ่ม SIADH คือการมีระดับโซเดียมในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 มิลลิโมลต่อลิตร และระดับยูเรียในเลือดเริ่มต้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. (P<0.005) ซึ่งผลการวิเคราะห์ในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ก็เป็นไปในแนวเดียวกัน

2.1.2 การศึกษาของ Park และคณะ²⁰ เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยทบทวนเวชระเบียนในผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan ตั้งแต่เดือนมกราคม ค.ศ. 2013 ถึง ตุลาคม ค.ศ. 2015 ในสาธารณรัฐเกาหลี ทำการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan เพื่อรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH หรือภาวะหัวใจล้มเหลว โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 50 รายที่เข้าการศึกษา เป็นกลุ่มที่วินิจฉัย SIADH จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 66.7) และกลุ่ม

ที่วินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 33.3) ข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มยกเว้นในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีระดับกรดยูริก ระดับยูเรีย ระดับครีเอตินินในเลือดที่สูงกว่ากลุ่ม SIADH อย่างมีนัยสำคัญ ระดับ osmolality และโซเดียมในปัสสาวะของกลุ่ม SIADH จะสูงกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่ม SIADH ทั้ง 30 รายมีผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan ขนาดเริ่มต้น 7.5 มก.ต่อวัน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 46.7) และมีผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan เริ่มต้นขนาด 15 มก.ต่อวัน จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 53.3) ข้อมูลไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลว ผลการรักษาหลังได้รับยา ในทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีปริมาณปัสสาวะและระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ค่าเฉลี่ยของระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นใน 24 ชั่วโมงแรก ในกลุ่ม SIADH จะสูงกว่ากลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.9 ± 4.5 มิลลิโมลต่อลิตร และ 6.9 ± 4.4 มิลลิโมลต่อลิตร ค่า $P=0.025$) ผู้ป่วยในกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวใช้ขนาดยา tolvaptan สูงกว่าในกลุ่ม SIADH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.028$) ผู้ป่วยทุกรายในกลุ่ม SIADH มีระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่เกณฑ์ปกติได้ ค่ากลางของระยะเวลาที่ระดับโซเดียมในเลือดจนถึง 130 มิลลิโมลต่อลิตร ในกลุ่ม SIADH เปรียบเทียบกับกลุ่มภาวะหัวใจล้มเหลวเท่ากับ 1 และ 2 วัน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.015$) ส่วนระยะเวลาที่ระดับโซเดียมในเลือดที่กลับเข้าสู่เกณฑ์ปกติ ระยะเวลาอนโรพยาบาล และระยะเวลาการใช้ยา tolvaptan ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

2.1.3 การศึกษาของ Hanna และคณะ²¹ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย SIADH เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการให้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน และขนาด 15 มก.ต่อวัน โดยค้นข้อมูลจากเวชระเบียน รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน โดยเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Morris และคณะ¹⁹ ที่ได้รับยา tolvaptan ในขนาด 15 มก.ต่อวัน จำนวน 28 ราย จากการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์เปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่มพบว่า ผลความแตกต่างของระดับโซเดียมในเลือดใน 24 ชั่วโมงแรก ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน เพิ่มขึ้น 5.6 ± 3.1 มิลลิโมลต่อลิตร และกลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน เพิ่มขึ้น 8.3 ± 6.3 มิลลิโมลต่อลิตร; $P=0.1$) สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิโมลต่อลิตรใน 24 ชั่วโมงแรกไม่แตกต่างกัน (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 77.8 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 75; $P=0.99$) กลุ่มที่ได้ยาขนาด 15 มก.ต่อวันมีสัดส่วนระดับโซเดียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 8 มิลลิโมลต่อลิตร ใน 24 ชั่วโมงแรก มากกว่ากลุ่มได้รับยาขนาด 7.5 มก.ต่อวัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 11.1 กลุ่มที่ได้รับ

ยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 39.3; $P=0.049$) เมื่อดูค่าการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมงแรก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น 10 มิลลิโมลต่อลิตร มากกว่า (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 5.6 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 35.7; $P=0.003$) แต่สัดส่วนผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น 12 มิลลิโมลต่อลิตร ไม่แตกต่างจากกลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน (กลุ่มได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน ร้อยละ 5.6 กลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน ร้อยละ 28.6; $P=0.07$) สัดส่วนของผู้ป่วยที่ต้องได้รับสารน้ำ 5%DW (5% dextrose in water) เพื่อแก้ไขภาวะแก่เร็วเกินไม่มีความแตกต่างกัน (ร้อยละ 33.3 ในกลุ่มที่ได้รับยา 15 มก.ต่อวัน และร้อยละ 17.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา 7.5 มก.ต่อวัน; P เท่ากับ 0.3)

2.1.4 การศึกษาของ Bilgetekin และคณะ²² ศึกษาในประเทศตุรกี เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในผู้ป่วยโรคเมเร็งที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ในช่วงวันที่ 1 มกราคม ค.ศ. 2016 ถึง 31 ธันวาคม ค.ศ. 2019 ได้รับการวินิจฉัย SIADH เป้าหมายการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคเมเร็ง ผู้วิจัยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ 1. กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan ร่วมกับการรักษาแบบมาตรฐาน จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 34.4) 2. กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน จำนวน 42 ราย (ร้อยละ 65.6) ข้อมูลพื้นฐานในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีค่ากลาง (median) ของระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่าอีกกลุ่มในวันที่ 10 ของการรักษา (135 (125–142) เทียบกับ 131 (106–141) มิลลิโมลต่อลิตร; $P<0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่น้อยกว่า (4.5 (0–12) เทียบกับ 10 (5–30) วัน; $P<0.001$) และภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 22.73 และร้อยละ 64.29; $P=0.004$) ส่วนอัตราการเสียชีวิตทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.065$) ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีผลข้างเคียงจากยา จำนวน 3 รายจาก 22 ราย (ร้อยละ 13.64) ได้แก่ อาการกระหายน้ำบ่อย 1 ราย อาการปากแห้ง คอแห้ง 2 ราย ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงในการศึกษานี้

2.2 การศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมมี 1 ฉบับ

2.2.1 การศึกษาของ Humayun และ Cranston²³ ศึกษาย้อนหลังในสหราชอาณาจักร รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ตั้งแต่เดือน มกราคม ค.ศ. 2011 ถึง ธันวาคม ค.ศ. 2014 ศึกษาประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโซเดียมในเลือดต่ำจากภาวะ SIADH ที่มีโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเฉียบพลันและมีอาการรุนแรง ต้องได้รับการรักษาแบบมาตรฐานก่อน และตามด้วยยา tolvaptan มาใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยเริ่มยาขนาด 15 มก.ต่อวัน

เป้าหมายของการรักษาคือระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มมากกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร และอาการดีขึ้น ผลการรักษาพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 31 ราย สาเหตุสำคัญของภาวะ SIADH คือ โรคมะเร็ง (ร้อยละ 60) ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเฉลี่ย 117.8 ± 3.73 (108-121) มิลลิโมลต่อลิตร เพิ่มขึ้นเป็น 128.7 ± 3.67 (125-135.2) มิลลิโมลต่อลิตร ค่า $P < 0.001$ ผู้ป่วยทุกรายอาการดีขึ้น มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย (ร้อยละ 3.2) ที่ต้องใช้สารน้ำ 5%DW เพื่อลดระดับโซเดียมในเลือดให้เพิ่มไม่เร็วกว่า 11 มิลลิโมลต่อลิตร ในระยะเวลา 12 ชั่วโมง ระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 3.48 วัน เมื่อติดตามหลังหยุดยา tolvaptan พบว่าร้อยละ 26 มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 126 มิลลิโมลต่อลิตร ต่อเนื่องจนถึง 1 สัปดาห์หลังการหยุดยา และต้องได้รับการให้ยาเกลือในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบภายหลังว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งและจำเป็นต้องได้รับยาต่อเนื่อง (9 วันถึง 12 สัปดาห์) ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัยพบว่า ผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ปากแห้ง (ร้อยละ 22) กระหายน้ำ (ร้อยละ 18) ปัสสาวะบ่อย (ร้อยละ 5) และไม่พบการเกิดภาวะ ODS หรือการทำงานของตับผิดปกติ²³

บทสรุป

การศึกษาด้านประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH พบว่าการใช้ยา tolvaptan มีผลทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือด

กลับสู่เกณฑ์ปกติ และปริมาณปัสสาวะต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น อาจนำ tolvaptan มาใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH หรือใช้เป็นยาเสริมเมื่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานไม่ได้ผล ควรใช้ในภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่เป็นเรื้อรังและอาการไม่รุนแรงเท่านั้น ยามีประสิทธิภาพดีในกลุ่มจำเพาะโรค เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็ง และในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธมัส นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา tolvaptan อาจช่วยลดระยะเวลานอนโรงพยาบาล และลดภาวะแทรกซ้อนได้

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ 15 มก.ต่อวัน และอาจลดขนาดเริ่มต้นเป็น 7.5 มก.ต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแก้ไขเร็วเกิน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 121 ถึง 125 มิลลิโมลต่อลิตร มีระดับยูเรียในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./ดล. น้ำหนักหรือดัชนีมวลกายที่ต่ำ เป็นต้น ส่วนการเริ่มใช้ขนาดยา 3.75 มก.ต่อวัน อาจได้ผลแต่หลักฐานยังไม่ชัดเจนเนื่องจากศึกษาจำกัดในกลุ่มผู้ป่วยหลังผ่าตัดต่อมไธมัสเพียงเท่านั้น เมื่อติดตามหลังหยุดยา tolvaptan พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำกลับเป็นซ้ำ ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ปากแห้ง คอแห้ง กระหายน้ำบ่อย ตามลำดับ มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย อาเจียนรุนแรง 4 ราย พบการเกิดตับอักเสบเพียง 1 ราย มีอัตราการแก้ไขเร็วเกินมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบการเกิดภาวะ ODS และยังไม่พบมีการเสียชีวิตที่เกิดจากการใช้ยา

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: คุณลักษณะของการศึกษา

ผู้วิจัย (ปี ค.ศ.)	ชนิดของงานวิจัย/ ประเทศ	สาเหตุของภาวะ โซเดียมในเลือดต่ำ	N (T/C)	กลุ่มที่ได้รับการรักษา (T)	กลุ่มควบคุม (C)	ระยะเวลา การรักษา
Verbalis ¹³ (2011)	RCT/USA, International	SIADH	52/58	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	30 d
Chen ¹⁴ (2014)	RCT/China	SIADH	21/24	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	7 d
Gralla ¹⁵ (2017)	RCT/USA, International	SIADH/Cancer	12/16	tolvaptan 15 to 30-60 mg	ยาหลอก	30 d
Kleindienst ¹⁶ (2020)	Prospective/ Germany	SIADH/Post pituitary Surgery	48/38/40	tolvaptan 7.5 mg/ 3.75 mg	การจำกัดน้ำ	หลากหลาย
Han ¹⁷ (2018)	Prospective/ Korea	SIADH	39/-	tolvaptan 15 to 30-60 mg	-	18 d
Arima ¹⁸ (2020)	Prospective/ Japan	SIADH	16/-	tolvaptan 7.5 -60 mg	-	30 d
Morris ¹⁹ (2018)	Retrospective/ USA	SIADH	28/-	tolvaptan 15 mg	-	1 d
Park ²⁰ (2018)	Retrospective/ Korea	SIADH	30/-	tolvaptan 7.5-60 mg	-	7 d
Hanna ²¹ (2020)	Retrospective/ USA	SIADH	18/28	tolvaptan 7.5 mg	tolvaptan 15 mg	1 d
Bilgetekin ²² (2020)	Retrospective/ Turkey	SIADH/Cancer	22/42	tolvaptan 15 mg+ standard care	standard care	หลากหลาย
Humayun ²³ (2017)	Retrospective/ England	SIADH	31/-	tolvaptan 15 mg	-	หลากหลาย

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, T= Treatment group กลุ่มที่ได้รับการรักษา, C=Control group กลุ่มควบคุม, RCT; randomized controlled trial, mg; milligram, d; day

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: ผลลัพธ์การศึกษา

ผู้วิจัย	การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด (mmol/L) Treatment group / Control group (T/C) หรือเทียบกับก่อนการรักษา (d0)	อัตราการแก้ไขภาวะโซเดียมปกติ T/C (ร้อยละ)	ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง (มิลลิลิตร)	อัตราการเสียชีวิต (T/C) คน (ร้อยละ)	อัตราการแก้ไขเร็วเกิน คน (ร้อยละ)	ผลอื่นๆ (T/C)
Verbalis ¹³	5.28±3.35 / 0.47±2.81 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 8.07±4.55 / 1.89±4.13 (P<0.001) AUC SNa d 0-30	60.0 / 11.5 d4 66.6 / 26.8 d30 (P<0.05)	3,057±1701 / 1,758±928 (P<0.001)	1 (1.9) / 3 (5.2) ไม่สัมพันธ์กับยา	3 (5.9)	-
Chen ¹⁴	8.1±3.6 / 1.9±2.9 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 8.6±3.9 / 2.5±3.9 (P<0.001) AUC SNa d 0-7	61.9 / 12.5 (P=0.005) d4 46.7 / 0 (P=0.002) d7	3,064.3 (1,698.6) / 1,429.4 (570.6)	1 (4.8) / 0 ไม่สัมพันธ์กับยา	NA	-
Gralla ¹⁵	5 / -3 (P<0.001) AUC SNa d 0-4 6.9 / 1.0 (P<0.001) AUC SNa d 0-30	50 / 0 (P=0.0017) d4 66.6 / 12.5 (P=0.0037) d30	NA	1 (8.3) / 4 (25) ไม่สัมพันธ์กับยา	-	-
Kleindienst ¹⁶	7.8 (2-14) / 5.2 (1.5-15) / 5 (1-12) (P<0.001) d1 (7.5mg / 3.75mg / control)	NA	NA	NA	21 (43.8) / 14 (36.8) / 2 (5) (7.5mg/ 3.75mg / control)	Hospital days:11(9-18)/ 11(9-24)/12(9-19)
Han ¹⁷	133.7 ± 3.8 / 126.8 ± 4.3 (P<0.001) (d1/d0)	NA	NA	NA	5 (13)	Risk factors for overcorrection: SNa<125mmol/ L/Low BW or BMI
Arima ¹⁸	↑ 6.9 (d1-d0) (mean without SD)	81.3 / -	2,316.5 ± 1,631.6	1 (6.3) / - ไม่สัมพันธ์กับยา	1 (6.3)	-
Morris ¹⁹	↑ 8.3±6.3 (d1-d0)	NA	NA	NA	7 (25)	Risk factors for overcorrection SNa ≤121 mEq/L BUN ≤10 mEq/L
Park ²⁰	131.9 ± 4.9 / 121.9 ± 5.0 (d1/d0)	100.0 / 95.0	2,948.2±1,024.4/ 3,242.0±1,670.3	NA	NA	-
Hanna ²¹	5.6 ±3.1 / 8.3 ±6.3 (P= 0.1) d1	NA	NA	NA	2 (11.1) / 11 (39.3) (P=0.049)	-
Bilgetekin ²²	120 (108-126) / 122 (102-129) d0 (median) 128.5 (120-138) / 128 (117-137) d1 (median) 135 (125-142) / 131 (106-141) d10 (median) (P< 0.001)	NA	NA	15 (68.2) / 33 (78.6) P=0.065 ไม่สัมพันธ์กับยา	NA	Less hospital days and less complications in tolvaptan group
Humayun ²³	125 / 117.8±3.73 (d1/d0)	31/-	NA	17 (55) / - ไม่สัมพันธ์กับยา	1 (3.2)	-

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, T= Treatment group กลุ่มที่ได้รับการรักษา, C=Control group กลุ่มควบคุม, d; day, SNa; serum sodium ระดับโซเดียมในเลือด, AUC; area under the curve, SD; standard deviation, NA; not available, mg; milligram.

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tolvaptan ในการรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจาก SIADH: ผลข้างเคียง

ผู้วิจัย	ผลข้างเคียงรุนแรง (จำนวนคน)	ผลข้างเคียงจำเพาะอื่น ๆ
Verbalis ¹³	ไม่มี	กระหายน้ำ ปากแห้ง วิงเวียน อาเจียน ปวดศีรษะ ปัสสาวะบ่อย ความดันโลหิตต่ำ และโพรงจมูกอักเสบ
Chen ¹⁴	ไม่มี	ปากแห้ง กระหายน้ำบ่อย
Gralla ¹⁵	อาเจียนรุนแรง (1)	อ่อนเพลีย ซีด ปวดท้อง ท้องผูกท้องเสีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ปวดข้อ ปากแห้ง วิงเวียน ส้น
Kleindienst ¹⁶	ไม่มี	เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย
Han ¹⁷	อาเจียนรุนแรง (3) แก้ไข้เร็วเกินรุนแรง (1)	ปากแห้ง กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย อาเจียน การทำงานของตับผิดปกติ ไม่มีผู้ป่วยที่เกิด ODS หรือ ระดับโซเดียมสูงกว่า 145 มิลลิโมลต่อลิตร
Arima ¹⁸	มะเร็งปอดและเสียชีวิต (1) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (1) หมดสติ (1) ติดเชื้อ เลือดออกและเส้นประสาท recurrent laryngeal nerve อัมพาต (1) มะเร็งปอดมีระบบไหลเวียนล้มเหลว (1)	กระหายน้ำบ่อย ตับอักเสบ (6.3%) การทำงานของไตผิดปกติ (6.3%) ไม่เกิดภาวะ ODS
Morris ¹⁹	NA	NA
Park ²⁰	NA	NA
Hanna ²¹	NA	NA
Bilgetekin ²²	ไม่มี	กระหายน้ำบ่อย ปากแห้ง คอแห้ง
Humayun ²³	ไม่มี	ปากแห้ง กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย ไม่พบการเกิดภาวะ ODS หรือ การทำงานของตับผิดปกติ

คำแปลของตัวย่อ: SIADH; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, ODS; osmotic demyelination syndrome, NA; not available.

เอกสารอ้างอิง

- Robertson GL. Regulation of Arginine Vasopressin in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Am J Med 2006;119(7):S36–42.
- Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. Nephron Clin Pract 2011;119(1): c62–73.
- Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2016;30(2):175–87.
- Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Friend K, Lingohr-Smith M, Lin J, et al. Update on tolvaptan for the treatment of hyponatremia. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2012;12(4): 399–410.
- Garrahy A, Thompson CJ. Vasopressin. In: Encyclopedia of Endocrine Diseases [Internet]. Elsevier;2019.p.29-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383652169>
- Gargani L, Schmidt PH, Gheorghiade M. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9(12): 1505–13.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia.

- N Engl J Med 2006; 355(20):2099-2112.
8. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin Receptor Antagonists for the Treatment of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(2):325-37.
 9. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term Efficacy and Safety of Vasopressin Receptor Antagonists for Treatment of Hyponatremia. *Am J Med* 2011;124(10):977.e1-977.e9.
 10. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol* 2017;86(6):761-71.
 11. Zhang X, Zhao M, Du W, Zu D, Sun Y, Xiang R, et al. Efficacy and Safety of Vasopressin Receptor Antagonists for Euvolemic or Hypervolemic Hyponatremia: A Meta-Analysis. *Medicine* 2016;95(15):e3310.
 12. Li B, Fang D, Qian C, Feng H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2017;37(4):327-42.
 13. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):725-32.
 14. Chen S, Zhao J-J, Tong N-W, Guo X-H, Qiu M-C, Yang G-Y, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. *J Clin Pharmacol* 2014;54(12):1362-7.
 15. Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J, Zhou W, Glaser LA, et al. Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. *Cancer Med* 2017;6(4):723-9.
 16. Kleindienst A, Georgiev S, Schlaffer SM, Buchfelder M. Tolvaptan Versus Fluid Restriction in the Treatment of Hyponatremia Resulting from SIADH Following Pituitary Surgery. *J Endocr Soc*. 2020 Jun 9;4(7):bvaa068.
 17. Han SW, Yi JH, Kang KP, Kim HY, Kim SW, Choi HY, et al. Safety and Efficacy of Tolvaptan in Korean Patients with Hyponatremia Caused by the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone. *J Korean Med Sci* 2018;33(15):e112.
 18. Arima H, Goto K, Motozawa T, Mouri M, Watanabe R, Hirano T, et al. Open-label, multicenter, dose-titration study to determine the efficacy and safety of tolvaptan in Japanese patients with hyponatremia secondary to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Endocr J*. 2021; 68(1):17-29.
 19. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, et al. Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *Am J Kidney Dis* 2018;71(6):772-82.
 20. Park GH, Lee CM, Song JW, Jung MC, Kim JK, Song YR, et al. Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience. *Korean J Intern Med* 2018;33(3):561-7.
 21. Hanna RM, Velez JC, Rastogi A, Nguyen MK, Kamgar MK, Moe K, et al. Equivalent Efficacy and Decreased Rate of Overcorrection in Patients With Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Given Very Low-Dose Tolvaptan. *Kidney Medicine* 2020;2(1):20-8.
 22. Bilgetekin I, Erturk I, Basal FB, Karacin C, Karadurmus N, Oksuzoglu B, Demirci U. Tolvaptan treatment in hyponatremia due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): effects on survival in patients with cancer. *Int Urol Nephrol*. 2021; 53(2):301-307.
 23. Humayun MA, Cranston IC. In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis. *BMC Endocr Disord* 2017;17(1):69.

Review Article

Hypokalemia among patients undergoing peritoneal dialysis

Wattthikorn Pichitporn, Talerngsak Kanjanabuch

*Renal division, Faculty of Medicine,
King Chulalongkorn Memorial Hospital*

Abstract

At present, the number of patients with end stage kidney disease requiring kidney replacement therapy is increased dramatically. Peritoneal dialysis (PD), which is another choice of kidney replacement therapy, has also increased since the “Thailand PD first policy” pronouncement in 2008. Nevertheless, patients with PD sometimes face either infectious or noninfectious problems resulting in an increase in mortality and poor quality of life. Hypokalemia, defined as serum potassium below 3.5 mEq/L, is one of the most common causes of electrolyte abnormalities, accounting for 40-80% of patients with PD. In the past, this condition has not been of much concern, but current evidence has strongly shown that this condition produces various negative effects, such as increasing the risk of peritonitis, cardiovascular mortality and all-cause mortality. In addition, hypokalemia is also associated with protein energy wasting. Consequently, searching and correcting the causes are essential to prevent serious adverse events and may improve outcomes. According to multinational studies (PDOPPS), the main cause of hypokalemia among patients with PD is insufficient consumption of potassium from food. Only a small part of potassium is lost via urine and peritoneal dialysis and these values did not differ between normokalemic and hypokalemic patients with PD. This important condition should be prevented from occurring and would be better to treat immediately when detected. The appropriate serum potassium level is 4-5 mEq/L. Treatment by increasing high potassium diet, as well as taking potassium supplements, is the most effective strategy to maintain serum potassium to achieve the optimal level. However, no randomized controlled studies have proved the benefits of treating hypokalemia to improve outcomes, further study is needed.

Keywords: peritoneal dialysis, hypokalemia, peritonitis

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

วัทธิกร พิชิตพร เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเพิ่มมากขึ้น การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) ซึ่งเป็นทางเลือกหนึ่งของการบำบัดทดแทนไตจึงเพิ่มมากขึ้นเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะหลังจากมีนโยบายการล้างไตทางช่องท้องเป็นตัวเลือกแรก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องต้องเผชิญกับปัญหาหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นและคุณภาพชีวิตไม่ดีเท่าที่ควร ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นหนึ่งในความผิดปกติทางเกลือแร่ที่พบได้บ่อยคิดเป็นร้อยละ 40-80 ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยในอดีตภาวะนี้ไม่ได้เป็นที่สนใจมากนัก แต่จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่าภาวะนี้ส่งผลเสียต่าง ๆ อาทิ เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของเยื่อพุงช่องท้อง อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อัตราการเสียชีวิตโดยรวม และสัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการ การหาสาเหตุและรักษาจึงเป็นสิ่งสำคัญ โดยจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าสาเหตุหลักของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องคือการรับประทานโพแทสเซียมจากอาหารไม่เพียงพอ ส่วนน้อยที่สูญเสียไปทางปัสสาวะและน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง จากที่กล่าวมาภาวะนี้จึงเป็นภาวะที่สำคัญที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องควรป้องกันไม่ให้เกิดขึ้น หรือถ้าเกิดขึ้นแล้วควรรักษา โดยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่เหมาะสม คือ 4-5 มิลลิอิกวาเลนต่อลิตร การรักษาโดยการเพิ่มการรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมสูงรวมถึงการให้ยาโพแทสเซียมเสริมเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพที่สุดเพื่อทำให้โพแทสเซียมในเลือดอยู่ในระดับที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพิสูจน์ประโยชน์ของการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำต่อผลลัพธ์ต่าง ๆ ชำงตัน จึงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คำสำคัญ: การล้างไตทางช่องท้อง, ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ, การติดเชื้อของเยื่อพุงช่องท้อง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม 10330 Email: golfnephro@hotmail.com

บทนำ

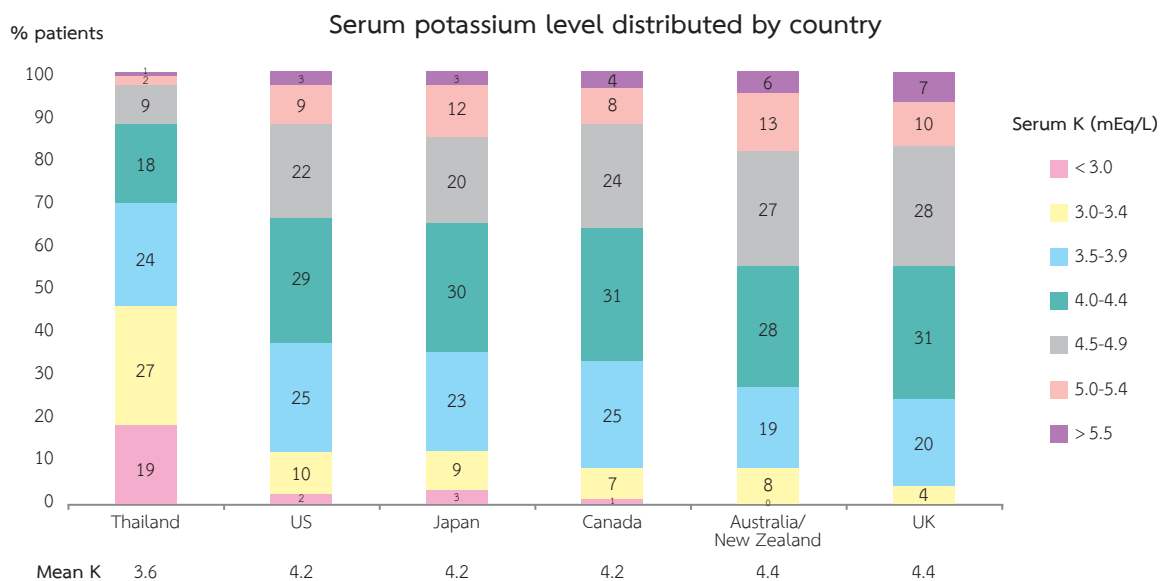
ในปัจจุบันแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) และผู้ป่วย CKD ที่ต้องได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) เพิ่มขึ้นหลายเท่าตัว¹ โดยเฉพาะหลังการประกาศนโยบาย “PD First” ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD) เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่า และแม้ว่าการทำ PD ช่วยบำบัดทดแทนไต แต่ผู้ป่วยจำนวนมากต้องเผชิญกับภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการทำ PD ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตไม่ดีเท่าที่ควร พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งหมายถึงความถึงระดับโพแทสเซียม

น้อยกว่า 3.5 mEq/ลิตร เป็นความผิดปกติทางเกลือแร่ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย PD เฉลี่ยร้อยละ 40-80 ซึ่งมักถูกมองข้าม อย่างไรก็ตามพบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากมาย อาทิ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อของเยื่อพุงช่องท้อง (peritonitis) ภาวะทุพโภชนาการ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตโดยรวม จึงควรตระหนักค้นหาและทำการรักษาตั้งแต่เริ่มต้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษา high-quality PD ตามเป้าประสงค์ของสมาคมการล้างไตทางช่องท้องนานาชาติ (International Society for Peritoneal Dialysis; ISPD) 2020²

อุบัติการณ์

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย PD จากการศึกษาของ Torlen และคณะ³ ในผู้ป่วยชาวอเมริกันที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 122,119 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วย PD จำนวน 10,468 ราย และผู้ป่วย HD จำนวน 111,651 ราย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วย PD ที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำกว่า 4 mEq/ลิตร มากกว่าผู้ป่วย HD ถึง 3.3 เท่า โดยผู้ป่วย PD ร้อยละ 10 และผู้ป่วย HD ร้อยละ 5 ที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร จากการศึกษา Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS)⁴ เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า

cohort ขนาดใหญ่ ทำการศึกษาในผู้ป่วย PD จำนวน 7,421 ราย จาก 7 ประเทศ ได้แก่ สหรัฐอเมริกา แคนาดา สหราชอาณาจักร ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ ญี่ปุ่น และไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทางคลินิก ปัจจัยแวดล้อม และปัจจัยของศูนย์ ที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาของผู้ป่วย เป็นการทำงานร่วมกันของหลายภาคีองค์กร ด้วยการสนับสนุนโดย ISPD จากการศึกษาพบว่าประเทศไทยมีอุบัติการณ์ของ hypokalemia สูงที่สุด โดยสัดส่วนของผู้ป่วย PD ชาวไทยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร สูงถึงร้อยละ 46 ขณะที่ประเทศอื่นๆ ที่กล่าวมาข้างต้น มีอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 9-11 แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ระดับโพแทสเซียมในเลือดจำแนกตามรายประเทศที่เข้าร่วมการศึกษา PDOPPS (ดัดแปลงจากข้อมูลการศึกษา PDOPPS ปี พ.ศ. 2563)⁴

สาเหตุของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย PD

การรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดในผู้ป่วย PD ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้นั้น ต้องมีความสมดุลระหว่างโพแทสเซียม ขาเข้าและขาออก โดยโพแทสเซียมขาเข้า คือ ปริมาณโพแทสเซียมที่รับประทานเข้าไปในแต่ละวัน ขณะที่โพแทสเซียมขาออก คือ ปริมาณที่ขับออกทางปัสสาวะ อุจจาระ และน้ำยา PD รวมกัน ซึ่งในคนปกติจะมีการขับโพแทสเซียมทางปัสสาวะเป็นหลัก ทางอุจจาระปริมาณน้อย อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตลดลง ทำให้การขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายทางปัสสาวะลดลง ร่างกายจึงต้องปรับตัว โดยการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้มากขึ้น ซึ่งเกิดจากร่างกายเพิ่มการสร้างฮอร์โมน aldosterone จากภาวะ persistent hyperkalemia ทำให้เพิ่มปริมาณการขับโพแทสเซียมออกทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระ คณะของ Hayes⁵ พบว่าปริมาณการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระ

เพิ่มขึ้นเป็นปฏิกิริยาผกผันกับอัตราการกรองของไต (creatinine clearance, CrCl) โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl 10-30 มล./นาที จะเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระร้อยละ 12-24 และจะเพิ่มเป็นร้อยละ 34 เมื่อมีค่า CrCl < 5 มล./นาที การใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi), angiotensin-II receptor blocker (ARB) หรือ aldosterone receptor antagonist จะส่งผลให้การขับโพแทสเซียมที่ต่ำได้ลดลง อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้เพิ่มขึ้น ส่วนใหญ่ของโพแทสเซียมจะขับออกทางน้ำยา PD ผ่านขบวนการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก โดยจะเกิดมากที่สุดในช่วง 1 ชั่วโมงแรก และเข้าสู่สมดุล ณ 4 ชั่วโมง ของการค้ำน้ำยาในช่องท้อง ด้วยเหตุนี้ การเพิ่ม exchange volume หรือความถี่ของจำนวน cycle ด้วย manual PD หรือ automated PD จะเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายทางน้ำยา PD พบว่าผู้ป่วยที่มี high transporter

จะสูญเสียโพแทสเซียมออกทางน้ำยา PD มากขึ้น ส่วนน้ำยาชนิด icodextrin จะขับเกลือแร่รวมถึงโพแทสเซียมด้วยวิธีการพา (convection) ผ่านทาง small pore เป็นหลัก ทำให้มีการจัดของโพแทสเซียมสูงกว่าน้ำยาเกลือโคสโดยเฉพาะความเข้มข้น 1.5 เปอร์เซ็นต์

นอกจากนี้สมดุลของโพแทสเซียมในเลือดยังขึ้นกับปริมาณโพแทสเซียมเคลื่อนที่ระหว่างเซลล์ (shift) ซึ่งมักสัมพันธ์กับการกระตุ้น $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase ซึ่งทำหน้าที่ขับ Na^+ 3 โมเลกุลออกจากเซลล์แลกเปลี่ยนกับนำ K^+ 2 โมเลกุลเข้าเซลล์ ตัวกระตุ้นที่สำคัญได้แก่ อินซูลิน ภาวะ alkalosis หรือยาในกลุ่ม β -agonist เป็นต้น

จากการศึกษาของ PDOPPS พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมักสัมพันธ์กับการทำ CAPD, การใช้ high total PD dosage, การใช้ยา loop diuretic และมักไม่ได้รับยา β -blocker และ ACEi/ARB⁴ อย่างไรก็ตามลักษณะของอาหารในแต่ละภูมิภาคเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือด พบว่าผู้ป่วย

ชาวจีนหรือฮ่องกงรับประทานโพแทสเซียมเฉลี่ย 30-40 mEq/วัน⁸ ซึ่งต่างจากชาวตะวันตกที่รับประทานเฉลี่ยสูงถึงวันละ 70-80 mEq⁷ การศึกษาของ พญ.มธุรสและคณะ⁹ ศึกษาถึงต้นเหตุของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย PD จำนวน 60 ราย โดยทำการเก็บข้อมูล 3-day food recall และเก็บปริมาณโพแทสเซียมขับออกมาในปัสสาวะและน้ำยา PD พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมเฉลี่ยต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีโพแทสเซียมในเลือดปกติหรือ normokalemia (24.4 ± 11.1 และ 30.5 ± 9.4 mEq/วัน, $p=0.03$) โดยไม่พบความแตกต่างของปริมาณโพแทสเซียมที่ขับออกมาในปัสสาวะและน้ำยา PD, การได้รับยาอินซูลิน, ACEi/ARB, beta blocker, spironolactone และปริมาณสารน้ำภายในเซลล์ของผู้ป่วย (ตารางที่ 1) คณะผู้วิจัยสรุปว่าการรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมไม่เพียงพอเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย PD ชาวไทย

ตารางที่ 1 สมดุลเข้าออกของปริมาณโพแทสเซียมในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดปกติและต่ำ (ดัดแปลงจาก มธุรสและคณะ พ.ศ. 2562)⁽⁹⁾

	Normokalemia (41 ราย)	Hypokalemia (19 ราย)	p-value
ปริมาณโพแทสเซียมเฉลี่ยที่รับประทาน (mEq/วัน)	30.5 ± 9.4	24.4 ± 11.1	0.03
ปริมาณโพแทสเซียมในปัสสาวะ (mEq/วัน)	7.1 ± 10.5	3.3 ± 3.9	0.13
ปริมาณโพแทสเซียมใน Dialysate (mEq/วัน)	29.7 ± 7.5	25.3 ± 9.0	0.05
ปริมาณโพแทสเซียมที่ขับออกจากร่างกายทั้งหมด (mEq/วัน)	36.7 ± 11.3	28.5 ± 8.4	0.006
ปริมาณน้ำในร่างกายทั้งหมด (ลิตร)	32.6 ± 7.1	32.1 ± 8.1	0.79
ปริมาณน้ำภายนอกเซลล์; Extracellular water (ลิตร)	15.3 ± 2.5	16.1 ± 5.0	0.44
ปริมาณน้ำภายในเซลล์; Intracellular water (ลิตร)	17.3 ± 5.3	16.0 ± 3.5	0.34
สัดส่วนปริมาณน้ำภายนอกเซลล์ต่อน้ำภายในเซลล์	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.15
ปริมาณน้ำส่วนเกิน (ลิตร); มัชฐาน (IQR)	1.9 (1.1, 3.0)	2.1 (1.3, 5.9)	0.35

ผลของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย PD

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะทำให้ resting membrane potential ของเซลล์เป็นลบมากขึ้น ยากต่อการเกิด action potential ลดการกระตุ้นหรือการส่งสัญญาณประสาทตามมา โดยอวัยวะหลัก ๆ ที่ได้รับผลกระทบคือ 1) หัวใจ ทำให้เกิดความผิดปกติในการส่งสัญญาณและการนำไฟฟ้า เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะตามมา 2) กล้ามเนื้อลายอ่อนแรง 3) กล้ามเนื้อระบบทางเดินอาหาร เกิดการบีบตัวของลำไส้ลดลง เกิดท้องผูก ย่อยยาก เกิดการ

เจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้อย่างมาก (intestinal bacterial overgrowth) จนอาจเคลื่อนย้ายจากลำไส้ (bacterial translocation) เข้าในน้ำยา PD ที่ค้างในช่องท้อง และเกิดการติดเชื้อของเยื่อพุงช่องท้องตามมาในที่สุด นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมักจะพบร่วมกับภาวะทุพโภชนาการซึ่งส่งผลทำให้ผนังลำไส้บวมและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายอ่อนแอลงจากทั้งเซลล์เม็ดเลือดขาวทำงานผิดปกติรวมถึงมีความผิดปกติในการสร้าง reactive oxygen radical¹⁰ ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริม

ให้เกิดการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้อง นอกจากผลต่อการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องแล้ว ยังพบว่ามีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตโดยรวม¹¹ คณะของ Szeto⁸ พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรัมโพแทสเซียมกับระดับแอลบูมินในเลือด (Pearson $r=0.173$; $p=0.005$) และ subjective global assessment (SGA) ($r=0.276$; $p=0.001$) โดยในกลุ่มที่โพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร จะมีระดับแอลบูมิน (2.8 ± 0.4 เทียบกับ 2.9 ± 0.4 กรัม/ดล.; $p=0.02$) และ SGA ต่ำกว่า (4.9 ± 1.0 เทียบกับ 5.4 ± 1.0 ; $p=0.005$) กลุ่มที่โพแทสเซียมปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ SGA เท่ากัน ระดับโพแทสเซียมยังมีความสัมพันธ์กับน้ำหนักและมวลกล้ามเนื้อที่เปลี่ยนแปลงไปอีกด้วย คณะของ Vavruk¹³ พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำกับ SGA, ระดับพลาสมายูเรีย ครีเอตินิน แคลเซียมและฟอสเฟตที่ต่ำเช่นเดียวกัน การศึกษาจาก PDOPPS⁽⁴⁾ และ Lee และคณะ⁽¹⁵⁾ พบว่าระดับโพแทสเซียมมีความสัมพันธ์ไปทางเดียวกันกับดัชนีมวลกาย มวลกล้ามเนื้อ ระดับแอลบูมิน ยูเรียและฟอสเฟต (ตารางที่ 2)

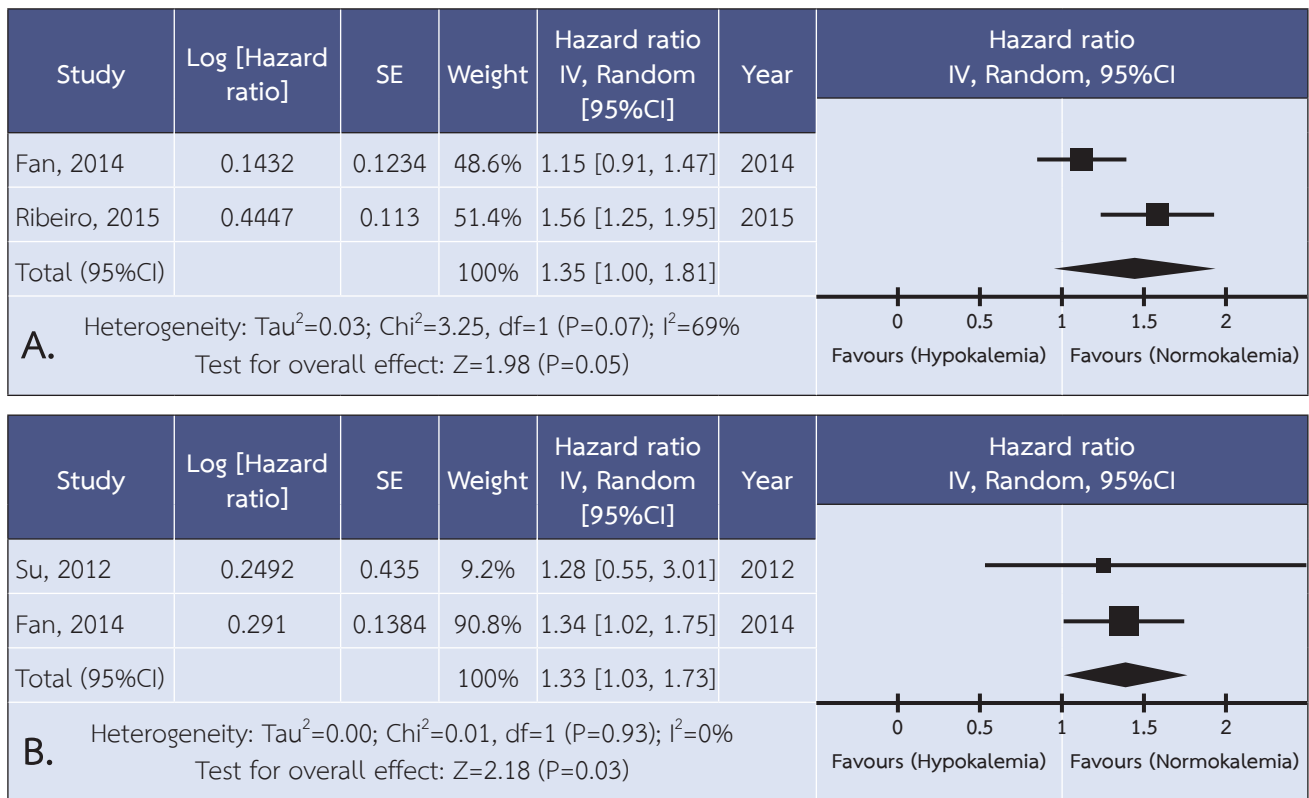
การติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้อง ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องจากพยาธิกำเนิดที่กล่าวมาข้างต้น Chuang และคณะ¹² ศึกษาผู้ป่วย

PD ชาวไต้หวันจำนวน 140 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องสูงกว่าผู้ป่วยที่มีโพแทสเซียมในเลือดปกติ (ร้อยละ 7 และร้อยละ 2, $p<0.001$) และพบว่าการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องเกิดจากเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Enterobacteriaceae มากกว่าเชื้อประจำถิ่นของผิวหนัง (ร้อยละ 53 และร้อยละ 19 ตามลำดับ, $p=0.004$) นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสัมพันธ์กับระดับพลาสมาแอลบูมิน ฟอสเฟต คอเลสเตอรอล และ normalized protein nitrogen appearance ที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่สัมพันธ์กับ PD prescription, ความพอเพียงของการทำ PD (Kt/V) และปริมาณปัสสาวะ

การศึกษาของ Torlen และคณะ³ พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับโพแทสเซียมที่น้อยกว่า 3.5 mEq/ลิตร จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.9 เท่า (95% confidence interval [95%CI]: 1.35-2.55) ในการศึกษา systematic review¹¹ ที่ได้จากการทบทวนข้อมูลการศึกษาแบบ cohort จำนวน 6 การศึกษา มีผู้ป่วยรวม 3,613 ราย พบว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อของเยื่อปมถุงช่องท้องและการไม่ตอบสนองต่อการรักษา แสดงดังรูปที่ 2

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโภชนาการ มวลกล้ามเนื้อ และโพแทสเซียมในเลือดแยกตามระดับ (ดัดแปลงจาก PDOPPS, พ.ศ. 2563)⁽⁴⁾

	ซีรัมโพแทสเซียม, mEq/ลิตร				
	<3.5	3.5-3.9	4.0-4.4	4.5-4.9	>5.0
จำนวนผู้ป่วย	823	2,019	2,368	1,555	656
ตัวบ่งชี้ภาวะโภชนาการ					
น้ำหนักตัว, กก.	66	76	78	79	80
ดัชนีมวลกาย, กก./ม. ²	24.6	27.3	27.7	27.5	28.2
ซีรัมแอลบูมิน, ก./ดล.	3.19	3.39	3.43	3.48	3.51
ซีรัมยูเรีย, มก./ดล.	86	105	128	154	267
ตัวบ่งชี้มวลกล้ามเนื้อ					
Creatinine generation rate, ก./วัน/1.73ม. ²	13.1	16.4	19.3	21.8	20.9
ซีรัมครีเอตินิน, มก./ดล.	8.08	8.11	8.50	9.15	9.67



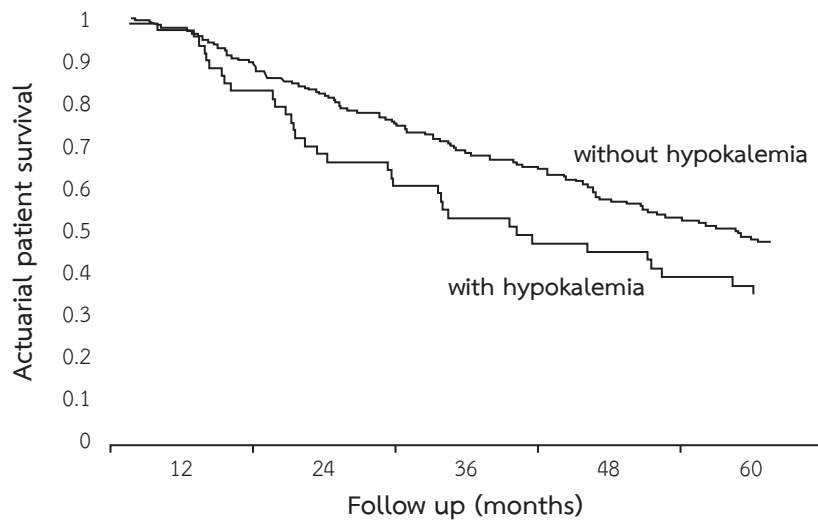
รูปที่ 2 การเปรียบเทียบ (A) Time to first peritonitis และ (B) The first peritonitis episode ในผู้ป่วย PD ที่มีและไม่มีภาวะ hypokalemia (ดัดแปลงจาก Nakai และคณะ, พ.ศ. 2557)¹¹

โดยสรุป ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อของเยื่อพุงในช่องท้องในผู้ป่วย PD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมพิสูจน์ว่าการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะช่วยลดการติดเชื้อของเยื่อพุงในช่องท้องได้หรือไม่ ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การเสียชีวิตโดยรวมและจากโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษามากมายที่บ่งชี้ว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย PD เช่น 1) คณะของ Szeto⁸ ศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนจำนวน 266 ราย พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดสามารถพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ และภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (Hazard ratio 1.79; 95%CI 1.12-2.85; $p=0.015$) 2) คณะของ Vavruk¹³ ศึกษาในผู้ป่วยชาวบราซิลจำนวน 110 ราย พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ ($p=0.002$) โดยมีโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับระดับแอลบูมิน ยูเรียและ subjective global assessment (SGA) ที่ต่ำด้วย 3) คณะของ Torlen³ ศึกษาผู้ป่วย PD จำนวน 10,468 ราย พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือด

มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมแบบรูปตัวยู (U-shaped relationship) โดยมี hazard ratio สำหรับการเสียชีวิตโดยรวม เท่ากับ 1.51 (95%CI: 1.29-1.76) และ 1.52 (95%CI 1.32-1.75) และ hazard ratio สำหรับการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด เท่ากับ 1.50 (95%CI 1.18, 1.92) และ 1.51 (95%CI 1.23, 1.87) เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร และสูงกว่า 5.5 mEq/ลิตร ตามลำดับ (รูปที่ 3) 4) การศึกษาของ PDOPPS⁴ มีผลลัพธ์เป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาอื่น ๆ คือ โพแทสเซียมในเลือดที่ต่ำกว่า 4 mEq/ลิตร มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยรวมมากกว่าผู้ป่วยที่โพแทสเซียมในเลือดปกติถึงร้อยละ 40

จากผลการศึกษาที่กล่าวมาผลของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมีทิศทางสอดคล้องกับการติดเชื้อของเยื่อพุงในช่องท้อง กล่าวคือภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวมหรืออัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบทดลองสุ่มที่พิสูจน์ว่าการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะสามารถลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เช่นเดียวกัน



รูปที่ 3 Actuarial survival by Kaplan-Meier plot ของผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (<3.5 mEq/ลิตร) และโพแทสเซียมในเลือดปกติ (>3.5 mEq/ลิตร) (ดัดแปลงจาก Szeto และคณะ, พ.ศ. 2548)⁸

ผลต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติพบว่า จะมีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ มีดังนี้ คือ ST-segment depression, flat T wave, U wave, prolong PR interval และอาจพบ atrioventricular block และในรายที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำรุนแรงอาจพบ ventricular fibrillation นำมาซึ่งการเสียชีวิตได้ในที่สุด คณะของ Vavruk¹³ พบ T-wave inversion ได้ร้อยละ 11 และ ventricular arrhythmia ได้ร้อยละ 5 เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร

ผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ เมื่อ resting membrane potential ของเซลล์กล้ามเนื้อลายเป็นลบมากขึ้น จะกระตุ้นให้เกิด excitation ได้ยากขึ้น ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะกล้ามเนื้อมัดใหญ่ เช่น กล้ามเนื้อต้นขา โดยอาการอ่อนแรงมักสัมพันธ์กับความรุนแรงของระดับโพแทสเซียมในเลือด กล่าวคือระดับโพแทสเซียมในเลือดช่วง $3.0-3.5$ mEq/ลิตร มักไม่มีอาการ แต่ผู้ป่วยจะรู้สึกอ่อนแรงนอกจากนี้ภาวะ hypokalemia ยังกระตุ้นให้หลอดเลือดที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อลายหดตัว ทำให้กล้ามเนื้อหดเกร็งและอาจรุนแรงจนเกิดกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) โดยอาการจะเด่นชัดขึ้นเมื่อระดับโพแทสเซียมต่ำกว่า 2.5 mEq/ลิตร หรือเมื่อมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำแบบเฉียบพลัน¹⁴

ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่เหมาะสมและวิธีการวัด

โพแทสเซียมเป็นเกลือแร่ที่นิยมตรวจวัดในเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วย การวัดให้ได้ระดับที่ถูกต้องและเที่ยงตรงจึงเป็นสิ่งสำคัญ นำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องและทันที่ที่ แบ่งการวัดระดับโพแทสเซียม ได้ 2 วิธี คือ

การวัดค่าความเข้มข้น นิยมวัดค่าความเข้มข้นของระดับโพแทสเซียมในเลือดด้วยวิธี ion-selective electrode ซึ่งเป็นวิธีที่ตรวจจากระดับความเข้มข้นหรือประจุแล้วนำไปแปลงเป็นค่าประจุไฟฟ้าแล้วนำมาวัดค่าโดยใช้ voltmeter สามารถตรวจความเข้มข้นของโพแทสเซียมได้จากซีรัม พลาสมาและ whole blood โดยระดับโพแทสเซียมในซีรัมจะสูงกว่าพลาสมาประมาณ 0.36 ± 0.18 mEq/ลิตร ซึ่งเกิดจากการที่เกร็ดเลือดปลดปล่อยโพแทสเซียมขณะที่เลือดเกิดการแข็งตัว ส่วนระดับโพแทสเซียมใน whole blood จะใกล้เคียงกับพลาสมาแต่จะสูงกว่าในพลาสมากรณีที่เม็ดเลือดแดงแตก เนื่องจากวิธีการตรวจจาก whole blood จะไม่สามารถตรวจจับว่ามีเม็ดเลือดแดงแตกเกิดขึ้นทำให้ระดับโพแทสเซียมอาจสูงกว่าความเป็นจริง แต่ข้อดีของการตรวจแบบ whole blood คือ ได้ผลการตรวจที่รวดเร็ว¹⁶ อย่างไรก็ตามพบหลายปัจจัยมีผลให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดไม่ตรงกับความเป็นจริง ได้แก่

- ก) ปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวหรือเกร็ดเลือดจำนวนมาก เป็นต้น
- ข) ปัจจัยการเก็บส่งตรวจ ได้แก่ การรัด tourniquet ที่แน่นและนานเกินควร การปนเปื้อนแอลกอฮอล์จากการทำความสะอาดผิวหนังก่อนเจาะ และการส่งส่งตรวจช้า เป็นต้น อาจทำให้เกิด hemoconcentration หรือ เม็ดเลือดแดงแตก

การวัดปริมาณโพแทสเซียมทั้งหมดในร่างกาย^{17,18} ช่วยยืนยันภาวะการพร่องโพแทสเซียมในร่างกายได้ดีที่สุด เนื่องจากไม่มีผลกระทบจากการเคลื่อนที่ของโพแทสเซียมเข้าและออกจากเซลล์ แต่มีวิธีการวัดที่ซับซ้อนและต้องใช้อุปกรณ์เฉพาะ จึงไม่เป็นที่นิยม

ใช้ในปัจจุบัน สามารถทำได้หลายวิธี ดังนี้คือ

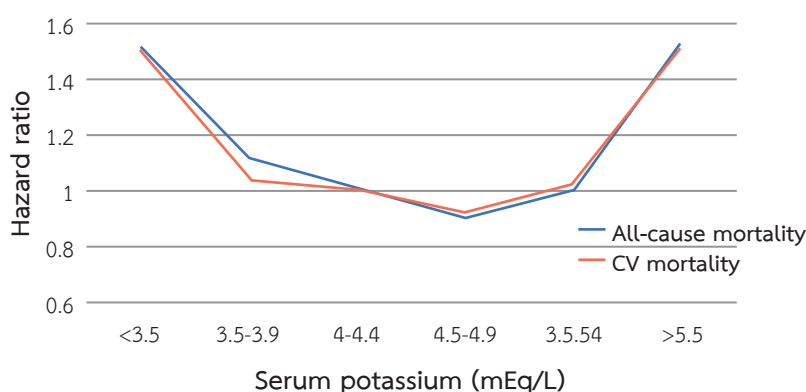
- ก) **Whole body potassium** เป็นการวัดปริมาณรังสีแกมมาที่ปลดปล่อยมาจากโพแทสเซียม ^{40}K ซึ่งเป็นโพแทสเซียม isotope ที่อยู่ในร่างกายแต่ในสัดส่วนที่น้อยกว่า ^{39}K และ ^{41}K มาก โดยใช้ตัวรับรังสีเป็นโซเดียมไอโอไดด์ วัดปริมาณรังสี แล้วนำมาแปลงเป็นค่าปริมาณโพแทสเซียมทั้งหมดในร่างกาย และเนื่องจากโพแทสเซียมกระจายอยู่ในเซลล์เป็นส่วนใหญ่ จึงสามารถนำค่าที่วัดได้มาอนุมานค่า body cell mass หรือ fat-free mass ได้
- ข) **Exchangeable potassium** โดยการให้ผู้ป่วยรับประทาน ^{42}K isotope ซึ่งปกติไม่มีในร่างกายของมนุษย์ รอให้ร่างกายเข้าสมดุล มีการแลกเปลี่ยนของโพแทสเซียม isotope อื่นในร่างกายของผู้ถูกทดสอบ จึงตรวจวัดปริมาณ ^{42}K ที่ขับออกมาในปัสสาวะ คำนวณเพื่อหาปริมาณโพแทสเซียมทั้งหมดในร่างกาย
- ค) **Cellular potassium content** ทำโดยวัดปริมาณโพแทสเซียมในเซลล์ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อจากการทำ muscle biopsy เซลล์เม็ดเลือดแดง หรือเซลล์เม็ดเลือดขาว วิธีการนี้คลาดเคลื่อนค่อนข้างมาก จึงไม่นิยมใช้

ระดับโพแทสเซียมที่เหมาะสมในเลือด การรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมและคงที่จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการติดเชื้อ และการเสียชีวิตโดยรวมได้ดีที่สุด

Torlen และคณะ³ เมื่อใช้ระดับซีรัมโพแทสเซียมที่ 4.0-4.5 mEq/ลิตร เป็นค่าอ้างอิง พบว่า hazard ratio (HR) ของการเสียชีวิตโดยรวม จะเท่ากับ 1.51, 1.12 และ 1.52 เมื่อระดับซีรัมโพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5, 3.50-3.99 และมากกว่า 5.5 mEq/ลิตร, HR ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเท่ากับ 1.50 และ 1.51 เมื่อระดับซีรัมโพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5 และ ≥ 5.5 mEq/ลิตร และ HR ของการเสียชีวิตจากการติดเชื้อจะเท่ากับ 1.85 เมื่อระดับซีรัมโพแทสเซียมต่ำกว่า 3.5 mEq/ลิตร (ตารางที่ 3) จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตโดยรวม มีความสัมพันธ์กับระดับของโพแทสเซียมในเลือดแบบรูป “ตัวยู” โดยโอกาสเสี่ยงจะต่ำที่สุดเมื่อระดับซีรัมโพแทสเซียมอยู่ระหว่างค่า 4.5-5.5 mEq/ลิตร (รูปที่ 4) ISPD พ.ศ. 2558 แนะนำให้รักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ระหว่าง 3.5-5.5 mEq/ลิตร

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของระดับโพแทสเซียมในเลือด การเสียชีวิตโดยรวมการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ (ดัดแปลงจาก Torlen และคณะ, พ.ศ. 2555)³

ซีรัมโพแทสเซียม (mEq/ลิตร)	% ประชากร	Adjusted Hazard ratio (95%CI)		
		All-cause	Cardiovascular	Infection-related
<3.5	10	1.51 (1.29, 1.76)	1.50 (1.18, 1.92)	1.85 (1.35, 2.55)
3.5-<4.0	24	1.12 (1.03, 1.21)	1.04 (0.91, 1.18)	1.15 (0.96, 1.38)
4.0-<4.5	25	Reference		
4.5-<5.0	21	0.90 (0.83, 0.98)	0.92 (0.81, 1.04)	0.85 (0.71, 1.01)
5.0-<5.5	13	1.00 (0.91, 1.10)	1.02 (0.88, 1.19)	0.85 (0.68, 1.07)
≥ 5.5	7	1.52 (1.32, 1.75)	1.51 (1.23, 1.87)	1.31 (0.95, 1.80)



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง time-average serum potassium concentration และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย PD (ดัดแปลงจาก Torlen และคณะ, พ.ศ.2555)³

นอกจากการรักษาให้ระดับซีรัมโพแทสเซียมอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมแล้ว การควบคุมให้ค่าที่ ไม่แกว่งขึ้นลง (potassium variability) ก็ส่งผลต่อผลลัพธ์ของการรักษาด้วย Xu และคณะ¹¹ แบ่งผู้ป่วยออกโดยอาศัยค่า coefficient of variation of serum potassium (CVSP) ซึ่งได้จากการหารค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของซีรัมโพแทสเซียมด้วยค่าเฉลี่ยของซีรัม โพแทสเซียมออกเป็น 4 กลุ่ม ลำดับจากน้อยไปมาก ได้แก่ Q1 คือค่า CVSP น้อยกว่า 7.5%; Q2 คือ 7.5-12.0%; Q3 คือ 12.0-16.7% และ Q4 คือค่ามากกว่า 16.7% พบว่าในกลุ่มที่มีการแกว่งของซีรัมโพแทสเซียมน้อย จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการเสียชีวิตโดยรวมต่ำที่สุด และสูงขึ้นเมื่อค่า CVSP มากขึ้นเป็นลำดับ

การรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

จากที่กล่าวมาข้างต้น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีผลเสียมากมาย แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย PD จึงควรป้องกันไม่ให้อาการนี้เกิดขึ้น โดยวิธีการเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือดแบ่งเป็น

การรับประทานโพแทสเซียมเสริมจากอาหาร เริ่มจากการให้ความรู้เรื่องโภชนาการตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มการทำ PD เนื่องจากผู้ป่วยอาจเคยชินกับการจำกัดโพแทสเซียมในช่วงก่อนการบำบัดทดแทนไต จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการรับประทานอาหารที่

มีโพแทสเซียมต่ำ โดยการเพิ่มการรับประทานโพแทสเซียมจากอาหารเป็นวิธีที่ง่ายที่สุด ผลข้างเคียงน้อยที่สุด ที่สามารถเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือดได้ แสดงอาหารที่มีโพแทสเซียมสูงในตารางที่ 4²⁰

การเสริมโพแทสเซียมทางปาก มีทั้งรูปแบบเม็ดและน้ำ เช่น

1) Elixir potassium chloride มีโพแทสเซียม 20 mEq ต่อปริมาณ 15 มล. 2) Dipotassium phosphate ซึ่งมีปริมาณโพแทสเซียม 1 mEq/มล. 3) Potassium chloride ชนิดเม็ด ซึ่งมีขนาดแตกต่างกันขึ้นกับบริษัทผู้ผลิต โดยทั่วไปมักมีปริมาณโพแทสเซียม 6.7-10.0 mEq/เม็ด ยาเสริมโพแทสเซียมชนิดน้ำ มักมีรสชาติฝืดรับประทานยาก และมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารมาก เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย เป็นต้น ทำให้นิยมบริหารยาแบบเม็ดมากกว่า จากผลการศึกษาของ พญ.มธุรสและคณะ⁹ เมื่อทำการอนุมาณให้ปริมาณการรับประทานและการสูญเสียโพแทสเซียมในแต่ละวันใกล้เคียงกัน และนำปริมาณการรับประทานโพแทสเซียมของกลุ่มที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำหักออกจากของกลุ่ม normokalemia จะได้ปริมาณโพแทสเซียมที่ควรเสริมวันละ 22 ± 13 mEq อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีแบบแผนที่ชัดเจนทั้งรูปแบบและวิธีการให้โพแทสเซียมเสริม

ตารางที่ 4 ปริมาณโพแทสเซียมที่อยู่ในผักและผลไม้ชนิดต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Factor, 2017)²⁰

ปริมาณโพแทสเซียมต่อ 100 กรัม	ตัวอย่างอาหาร
ปานกลาง (150-250 มก.)	บร็อคโคลี่ แครอท ข้าวโพด ลูกพีช ลูกแพร สตอเบอร์รี่ แตงโม น้ำแอปเปิ้ล น้ำองุ่น
สูง (250-500 มก.)	อโวคาโด ฟักทอง ผักโขม หัวผักกาด ถั่วลิสง ถั่ว ถั่วเขียว ถั่วเหลือง ถั่วดำ ถั่วแดง ถั่วขาว ถั่วเขียว ถั่วเหลือง ถั่วดำ ถั่วแดง ถั่วขาว ถั่วเขียว ถั่วเหลือง ถั่วดำ ถั่วแดง ถั่วขาว
สูงมาก (>500 มก.)	ลูกนัท ถั่ว มะเขือเทศ มันฝรั่ง มะละกอ

ยากลุ่มอื่นที่ไม่ใช่การเสริมโพแทสเซียม

ก) **ยากลุ่ม ACEi หรือ ARB** ถึงแม้ว่าผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตจะไม่มีปัสสาวะแล้ว แต่ยังคงเชื่อว่าการให้ยา ACEi หรือ ARB สามารถยับยั้งการหลั่งโพแทสเซียมของท่อทางเดินอาหารได้ ทำให้สามารถเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือดได้ มีการศึกษาของ นพ.บรรยง ภักดีกิจเจริญ และคณะ²¹ เปรียบเทียบการบริหารยา candesartan 8 มก./วัน และ enalapril 10 มก./วัน ติดตามการเปลี่ยนแปลงของซีรัมโพแทสเซียม ณ สัปดาห์ที่ 2 และ 4 พบว่ายาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่มระดับซีรัมโพแทสเซียมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ สัปดาห์ที่ 2 แต่ระดับซีรัมโพแทสเซียมจะลดลงใกล้เคียงกับช่วงตั้งต้น ในสัปดาห์ที่ 4 คณะของ Wei Fang⁽²²⁾ ศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบผู้ป่วย PD จำนวน 306 ราย ที่ได้รับ

และไม่ได้รับยา ACEi หรือ ARB ไม่พบว่าระดับซีรัมโพแทสเซียมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ข) **ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing** มีหลายการศึกษาสนับสนุนประสิทธิภาพของการบริหารยาขับปัสสาวะในกลุ่ม potassium sparinging ในผู้ป่วย PD ดังนี้ คือ 1) คณะของ Fulop²³ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย PD จำนวน 75 ราย พบว่าการให้ยา spironolactone ขนาด 25 มก./วัน ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 เดือนสามารถเพิ่มระดับซีรัมโพแทสเซียมได้ใกล้เคียงกับการเสริมโพแทสเซียมคลอไรด์ในปริมาณ 20 mEq/วัน 2) คณะของ Langote²⁴ ศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่าการบริหาร spironolactone ขนาด 25 มก./วัน สามารถเพิ่มระดับซีรัมโพแทสเซียมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.7 ± 0.5 เป็น 4.2 ± 0.5 mEq/ลิตร; $P < 0.0001$) นอกจากนี้

ยังพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิต systolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3) กลุ่ม Nagoya Spiro Study⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาแบบทดลองสุ่มเปรียบเทียบการบริหารยา spironolactone ในผู้ป่วย PD ที่ได้รับยา ACEi หรือ ARB อยู่ก่อนแล้ว เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก เพื่อติดตามการลดลงของ left ventricular mass index (LVMI) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone มี LVMI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ เดือนที่ 6, 12 และ 24 ขณะที่ระดับซีรั่มโพแทสเซียมในกลุ่มที่ได้รับยาสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ณ เดือนที่ 6 และ 12 โดยมีซีรั่มโพแทสเซียมสูงวิกฤต (>6 mEq/ลิตร) ร้อยละ 3 4) การศึกษาของ นพ.สมชาย ยงศิริ และคณะ⁽²⁶⁾ เปรียบเทียบการบริหารยา spironolactone ขนาด 25 มก./วัน ในผู้ป่วย PD ชาวไทยจำนวน 24 ราย กลับไม่พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับซีรั่มโพแทสเซียมแตกต่างกัน ทั้งก่อนและหลังได้รับยา 5) คณะของ Taheri⁽²⁷⁾ เปรียบเทียบการบริหารยา spironolactone ขนาด 25 มก./วัน ในผู้ป่วย PD และหัวใจวายเรื้อรัง จำนวน 18 ราย ไม่พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับซีรั่มโพแทสเซียมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้รับยา spironolactone มีการเพิ่มขึ้นของ ejection fraction อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษาทั้งหมดข้างต้นพบว่าข้อมูลผลการศึกษามีความขัดแย้งกัน ในเรื่องประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับซีรั่มโพแทสเซียมของยาทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นการเสริมโพแทสเซียมน่าจะจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาการบริหารยาในกลุ่มนี้ กรณีผู้ป่วย PD มีภาวะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ แต่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของการเสริมโพแทสเซียมทางปากได้ หรือมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ ของการบริหารยา เช่น ต้องการรักษาปริมาณปัสสาวะหรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจวายเรื้อรังร่วมด้วย เป็นต้น

การให้ทางน้ำยา PD คณะของ Amirmokri⁽²⁸⁾ ศึกษาผู้ป่วย continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD) ชาวอเมริกันจำนวน 27 รายกว่าครึ่ง (ร้อยละ 55) ได้รับการเสริมโพแทสเซียมทางปาก อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยร้อยละ 11 ที่ยังมีภาวะ hypokalemia คณะผู้วิจัยจึงได้เสริมโพแทสเซียมคลอไรด์ปริมาณ 60-80 mEq ในน้ำยา PD (2.5%G) ปริมาตร 2 ลิตร บริหารเข้าช่องท้องเป็นครั้งสุดท้ายของการทำ CCPD (last fill) หลังจากนั้นทำการติดตามระดับซีรั่มโพแทสเซียม ณ ชั่วโมงที่ 2, 4, 6-8 และ 20-24 หลังทั้งน้ำยาเสริมโพแทสเซียมค้างในช่องท้อง พบว่าระดับซีรั่มโพแทสเซียมเฉลี่ยเพิ่มขึ้นจาก 3.2 เป็น 4.1, 4.2, 4.1 และ 4.2 mEq/ลิตรตามลำดับ ไม่พบอาการข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ จึงสรุปได้ว่าการให้โพแทสเซียมเสริมในน้ำยา PD เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีน้ำยา PD สำเร็จรูปยี่ห้อใดที่มีการเสริมโพแทสเซียมลงในน้ำยา

สรุป

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วย PD เป็นภาวะที่พบได้บ่อย เกิดจากการรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมไม่เพียงพอ นำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อของเยื่อผนังช่องท้อง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตโดยรวม รวมถึงภาวะโภชนาการที่แย่ลง การรักษาที่เหมาะสมที่สุด คือการแนะนำให้รับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง หรือการเสริมโพแทสเซียมทางปาก อย่างไรก็ตามต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเรื่องของการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Adisorn Lumpaopong TS, Kearkiat Praditpornsilpa et al. Annual Report Thailand Renal Replacement Therapy 2016-2019. TRT. 2020.
2. Brown EA, Blake PG, Boudville N, Davies S, de Arteaga J, Dong J, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020;40(3):244-53.
3. Torlen K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(8):1272-84.
4. Davies SJ, Zhao J, Morgenstern H, Zee J, Bieber B, Fuller DS, et al. Low Serum potassium Levels and Clinical Outcomes in Peritoneal Dialysis – International Results from PDOPPS. *Kidney Int Rep.* 2020.
5. van Ypersele de Strihou C. potassium homeostasis in renal failure. *Kidney Int.* 1977;11(6):491-504.
6. Tentori F ZJ BB, Kanjanabuch T, Kawanishi H, Perl J et al. International Variability in the prevalence of hypokalemia among patients on peritoneal dialysis: Results from PDOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(296).
7. Zhang R, Wang Z, Fei Y, Zhou B, Zheng S, Wang L, et al. The Difference in Nutrient Intakes between Chinese and Mediterranean, Japanese and American Diets. *Nutrients.* 2015;7(6):4661-88.
8. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Leung CB, Chung KY, Law MC, et al. Hypokalemia in Chinese peritoneal dialysis patients: Prevalence and prognostic implication. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):128-35.

9. Virojanawat M, Puapatanakul P, Chuengsaman P, Boonyakrai C, Buranaosot S, Katavetin P, et al. Hypokalemia in peritoneal dialysis patients in Thailand: The pivotal role of low potassium intake. *Int Urol Nephrol*. 2021.
10. Tchounwou P, Udensi U. potassium homeostasis, oxidative stress, and human disease. *Int J Clin Exp Physiol*. 2017;4(3).
11. Nakai K, Saito K, Fujii H, Nishi S. Impact of hypokalemia on peritonitis in peritoneal dialysis patients: A systematic review. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(1).
12. Chuang YW, Shu KH, Yu TM, Cheng CH, Chen CH. Hypokalaemia: An independent risk factor of Enterobacteriaceae peritonitis in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1603-8.
13. 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.
14. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med*. 1982;72(3):521-35.
15. Lee S, Kang E, Yoo KD, Choi Y, Kim DK, Joo KW, et al. Lower serum potassium associated with increased mortality in dialysis patients: A nationwide prospective observational cohort study in Korea. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171842. PMID: 5338775.
16. Asirvatham JR, Moses V, Bjornson L. Errors in potassium measurement: A laboratory perspective for the clinician. *N Am J Med Sci*. 2013;5(4):255-9.
17. LYE M. Whole body potassium and total exchangeable potassium in elderly patients with cardiac failure. *BHJ*. 1979;42:568-72.
18. Patrick J. Assessment of body potassium stores. *Kidney Int*. 1977;11(6):476-90.
19. Xu Q, Xu F, Fan L, Xiong L, Li H, Cao S, et al. Serum potassium levels and its variability in incident peritoneal dialysis patients: associations with mortality. *PLoS One*. 2014;9(1):e86750. PMID: 3903570.
20. Factor KF. potassium Management in Peritoneal Dialysis Patients. *Int J Nutr Disord Ther*. 2017;1(1): 003-5.
21. Phakdeekitcharoen B, Leelasa-nguan P. Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):738-46.
22. Fang W, Oreopoulos DG, Bargman JM. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3704-10.
23. Fülöp T, Zsom L, Rodríguez B, Afshan S, Davidson JV, Szarvas T, et al. Clinical Utility of potassium-Sparing Diuretics to Maintain Normal Serum potassium in Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*. 2017;37(1): 63-9.
24. Langote A, Hiremath S, Ruzicka M, McCormick BB. Spironolactone is effective in treating hypokalemia among peritoneal dialysis patients. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187269. PMID: 5681284.
25. Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Tamai H, Hiramatsu T, Ohashi H, et al. Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1094-102.
26. Yongsiri S, Thammakumpee J, Prongnamchai S, Tengpraettanakorn P, Chueansuwan R, Tangjaturonrasme S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone for hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2015;19(1):81-6.
27. Shahram Taheri MM, Ali Pourmoghadas, Shiva Seyrafian, Zeynab Alipour, Shirin Karimi. A Prospective Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Spironolactone in Patients with Advanced Congestive Heart Failure on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012;23(3):507-12.
28. Amirmokri P, Morgan P, Bastani B. Intra-peritoneal administration of potassium and magnesium: A practical method to supplement these electrolytes in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2007; 29(5):603-5.

Diuretics and clinical application

Napun Sutharattanapong, Bunyong Phakdeekitcharoen

Division of Nephrology,

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

Abstract

Diuretics refers to heterogeneous groups of drugs that affect increasing urine output, which are classified by target site of action along the nephron. Most inhibit sodium reabsorption by blocking sodium-transporting proteins. Other diuretics act in different mechanism; vaptans mainly inhibit water reabsorption, and osmotic diuretics exert an osmotic gradient to hold water and solvent within the tubular lumen. Physiologic response to diuretic therapy aiming to maintain volume status increases sodium reabsorption by nephron adaptation and neuro-hormonal activation. Thus, dietary salt restriction is required to maximize the diuretic effect. Moreover, many medical conditions cause an inappropriate diuretic response called diuretic resistance. In acute heart failure, loop diuretics, which are the most potent of diuretics, are recommended for decongestion with many strategies to achieve euvolemic status including increasing diuretic dosage, using intravenous administration and combining diuretics which is also known as sequential nephron blockage strategy. Diuretics are also used as anti-hypertensive medication by reducing salt and water retention. In acute kidney injury, diuretics failed to reduce mortality and the renal replacement therapy requirement. However, they still play a role in fluid management and can also be used to predict the prognosis. Moreover, the role of diuretics prescription in chronic kidney disease increases urine output, but not clearance, and delays the loss of residual urine patients with end stage kidney disease under incident dialysis. Nephrotic syndrome is the one of many conditions causing diuretic resistance due to hypoalbuminemia and albuminuria. Intravenous albumin co-administration improves the diuretics response among patients with nephrotic syndrome especially those with severe hypoalbuminemia. In conclusion, diuretics are commonly used in many conditions. Each group has different action mechanisms and pharmacokinetic properties. Understanding the pharmacology and clinical application provides clinicians insights when prescribing diuretics in an effective manner and minimizing adverse effects.

Keywords: diuretics, mechanism of action, diuretic resistance, heart failure, hypertension

Review Article

ยาขับปัสสาวะและการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

นภันต์ สุธารัตนพงศ์ บรรยง ภักดีกิจเจริญ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

ยาขับปัสสาวะ หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณปัสสาวะ ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำหรือเพิ่มปริมาณตัวทำละลายในปัสสาวะ เมื่อร่างกายได้รับยาขับปัสสาวะและสูญเสียสารน้ำไปจะมีการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมเพื่อลดการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ดังนั้นควรจำกัดการบริโภคเกลือร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้โรคหรือภาวะผิดปกติของร่างกายหลายอย่างส่งเสริมให้เกิดการดื้อต่อยาขับปัสสาวะมากขึ้น ยาขับปัสสาวะแต่ละชนิดมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันจึงถูกนำมาใช้ทางคลินิกด้วยข้อบ่งชี้ที่หลากหลาย ยาในกลุ่ม loop diuretics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการขับปัสสาวะ จึงเป็นยาหลักในการรักษาภาวะสารน้ำในร่างกายเกินในผู้ป่วยหัวใจวาย การเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะสามารถทำได้หลายวิธี ทั้งการเพิ่มขนาดยา การบริหารยารวันละหลายครั้ง รวมถึงการใช้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกัน นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะยังถูกใช้เป็นยาลดความดันโลหิตโดยไปออกฤทธิ์ขับเกลือและสารน้ำในร่างกาย ถึงแม้การใช้ยาขับปัสสาวะจะไม่สามารถป้องกันหรือรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่ก็ยังมีประโยชน์ในการจัดการภาวะสารน้ำเกิน และสามารถนำมาใช้พยากรณ์ความจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้ ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตแล้ว ยาขับปัสสาวะช่วยขจัดสารน้ำในร่างกายและถนอมปัสสาวะที่เหลืออยู่ได้ แต่ไม่ช่วยเพิ่มการขจัดของเสีย กลุ่มอาการเนโฟรติกจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้ไม่ดีเนื่องจากภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำและแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะได้โดยเฉพาะในรายที่ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำมาก โดยสรุป ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่ใช้บ่อยและมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้หลายโรค ขณะเดียวกัน ยาขับปัสสาวะก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเช่นกัน แพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาขับปัสสาวะเป็นอย่างดี

คำสำคัญ: ยาขับปัสสาวะ, กลไกการออกฤทธิ์, ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ, หัวใจวาย, ความดันโลหิตสูง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บรรยง ภักดีกิจเจริญ แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: bunyong.pha@mahidol.ac.th

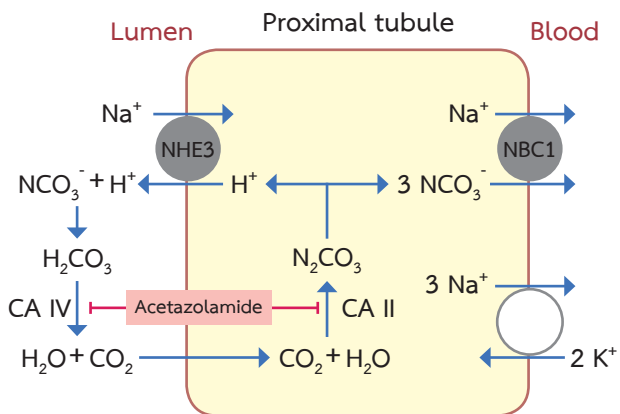
บทนำ

ยาขับปัสสาวะ หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณปัสสาวะ มีประโยชน์ทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้หลายประการ บทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ การประยุกต์ใช้ยาขับปัสสาวะในภาวะต่าง ๆ อ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ รวมถึงผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะแต่ละชนิด

กลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ

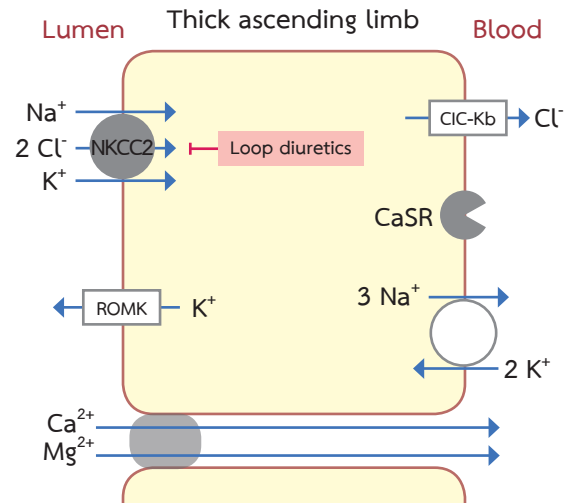
1. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับโซเดียม (natriuretic diuretics) ยาขับปัสสาวะส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ เนื่องจากโซเดียมเป็นเกลือแร่ที่มีมากที่สุดในสารน้ำของร่างกายที่อยู่นอกเซลล์ และอยู่ในหลอดเลือด โดยยาแต่ละชนิดจะไปออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต^{1,2}

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ท่อไตส่วนต้นเป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับโซเดียมมากที่สุดถึงร้อยละ 65 ยาที่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งนี้จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดูดกลับโซเดียมและไบคาร์บอเนต (รูปที่ 1) ยากลุ่มนี้ได้แก่ acetazolamide และ methazolamide ถึงแม้ว่าท่อไตส่วนต้นจะเป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับโซเดียมมากที่สุดแต่ยากลุ่มนี้กลับเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้เพียงเล็กน้อยเนื่องจากการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายแทน ยากลุ่มนี้มักจะถูกนำไปใช้ทางคลินิกในข้อบ่งชี้อื่น เช่น ความดันในกะโหลกศีรษะสูง และความดันลูกตาสูง



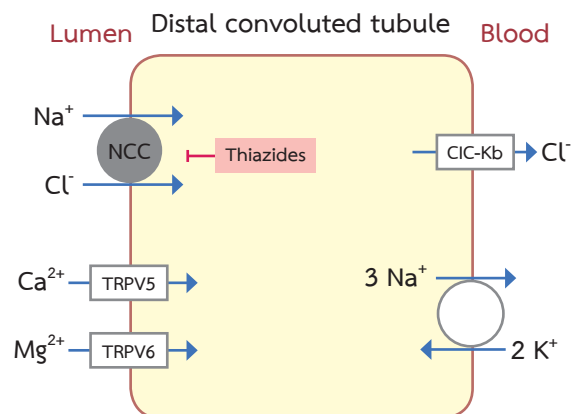
รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม carbonic anhydrase inhibitors ที่ท่อไตส่วนต้น CA, carbonic anhydrase; NBC1, sodium-bicarbonate cotransporter 1; NHE3, sodium-hydrogen exchanger 3

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop ท่อไตส่วนนี้มีบทบาทในการดูดกลับโซเดียมร้อยละ 25 โดยผ่านช่องทาง Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2) ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางนี้คือยากลุ่ม loop diuretics ได้แก่ furosemide, bumetanide, torsemide (รูปที่ 2) ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพมากที่สุดเพราะการยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งนี้ทำให้ความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไต (medullary interstitial concentration) ลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วนปลายลดลงไปด้วย



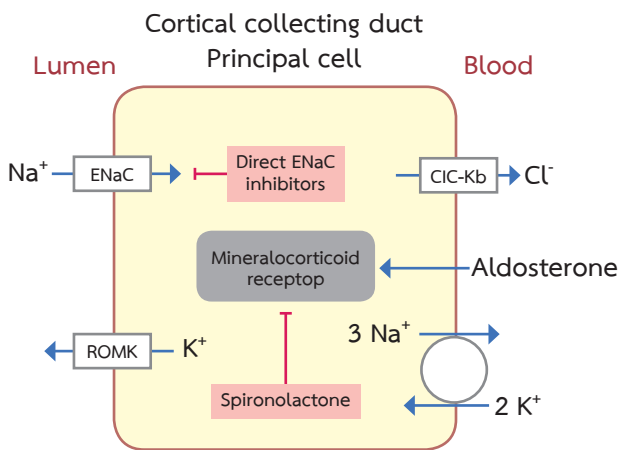
รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม loop diuretics ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop NKCC2, sodium-potassium-chloride cotransporter 2; ClC-Kb, chloride channel subunit Kb; CaSR, calcium sensing receptor; ROMK, renal outer medullary potassium channel

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ยาในกลุ่มนี้คือยากลุ่ม thiazides ได้แก่ hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide และ metolazone โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของช่องทาง Na-Cl cotransporter (NCC) ซึ่งมีบทบาทในการดูดกลับโซเดียมร้อยละ 5-10 ของทั้งหมด (รูปที่ 3)



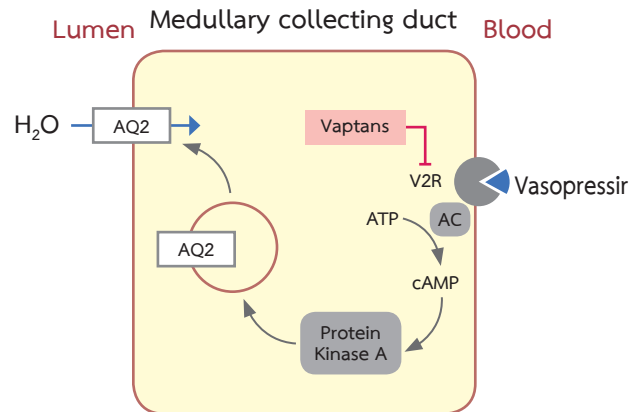
รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม thiazides ที่ท่อไตส่วนปลาย NCC, sodium-chloride cotransporter; TRPV5, transient receptor potential channel subfamily V, member 5; TRPM6, transient receptor potential channel melastatin 6; ClC-Kb, chloride channel subunit Kb

4. ยาที่ออกฤทธิ์ที่เซลล์ท่อไตหลัก (principal cell of collecting duct) มีตำแหน่งออกฤทธิ์ 2 ตำแหน่ง
- 4.1 ออกฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน aldosterone ได้แก่ spironolactone, eplerenone
- 4.2 ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทาง epithelial Na channel (ENaC) ได้แก่ amiloride, triamterene
- การยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตตำแหน่งนี้ จะไปมีผลลดการขับโพแทสเซียมผ่านช่องทาง renal outer medullary potassium channel (ROMK) ยากลุ่มนี้จึงจัดเป็น potassium-sparing diuretics ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม potassium-sparing diuretics ที่เซลล์ท่อไตหลัก ENaC, epithelial sodium channel; ROMK, renal outer medullary potassium channel; ClC-Kb, chloride channel subunit Kb

2. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำ (aquaretic diuretics) ยากลุ่มนี้คือ vaptans โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ V2 receptor ที่บริเวณท่อไต collecting duct ทำให้ฮอร์โมน arginine vasopressin ไม่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับน้ำผ่านทาง aquaporin 2 ได้ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม vaptans AQ2, aquaporin 2; AC, adenylyl cyclase; ATP, adenosine triphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate

3. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มตัวถูกละลายในปัสสาวะ (osmotic diuretics) ยากลุ่มนี้เป็นสารที่มีคุณสมบัติออสโมลาลิตี (osmolality) สูง ถูกกรองผ่านกระจุกหลอดเลือดฝอยไต (glomeruli) และไม่ถูกดูดกลับที่ท่อไต ทำให้สารน้ำภายในท่อไตมีออสโมลาลิตีสูงและดึงน้ำไว้ภายในท่อไต ยากลุ่มนี้ได้แก่ mannitol, glycerol นอกจากนี้การที่มีคุณสมบัติเป็นตัวถูกละลายสูง (hypertonic solute) ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อไตส่วนใน (medullary blood flow) เพิ่มขึ้นและล้างเอาความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไตออกไป ซึ่งจะส่งผลให้ความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วนปลายลดลงไปด้วย

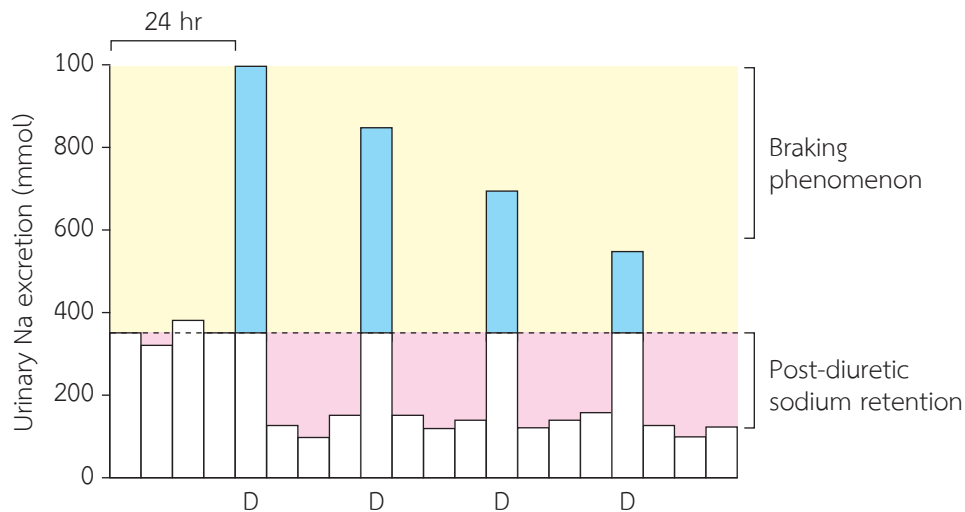
การปรับตัวของร่างกายต่อยาขับปัสสาวะ

เมื่อร่างกายได้รับยาขับปัสสาวะจะมีการปรับตัวเพื่อรักษาสมาดุลสารน้ำในร่างกายโดยพยายามเพิ่มการดูดกลับโซเดียม (รูปที่ 6) แบ่งออกเป็น 2 ปรากฏการณ์^{1,3}

1. Post-diuretic sodium retention เกิดขึ้นทันทีหลังได้รับยาขับปัสสาวะแต่ละครั้งโดยเมื่อมีการสูญเสียสารน้ำจากร่างกายจำนวนมาก ระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone จะทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มการดูดกลับโซเดียมชดเชยส่วนที่สูญเสียไป

2. Braking phenomenon เกิดจากการปรับตัวของท่อไตส่วนอื่น ๆ ให้มีการดูดกลับโซเดียมเพิ่มขึ้นทดแทน ส่วนที่ถูกยาขับปัสสาวะยับยั้งการทำงานไป

ดังนั้นการใช้ยาขับปัสสาวะให้ได้ผลดีควรทำร่วมกับการจำกัดปริมาณเกลือในอาหารด้วยเสมอเพื่อไม่ให้เกิดการดูดกลับโซเดียมเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้การที่ใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดที่สูงขึ้น การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยาวหรือการบริหารยาวันละหลายครั้ง รวมถึงการใช้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกันจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะ^{1,4,5}



รูปที่ 6 ปริมาณการขับโซเดียมทางปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาหลังได้รับยาขับปัสสาวะหลาย ๆ ครั้ง D, diuretics administration

การตอบสนองและภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ

การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-response relationship) โดยมีลักษณะเป็นเส้นโค้ง sigmoid curve กล่าวคือในช่วงแรกที่ระดับยาต่ำ ๆ จะมีผลต่อการขับโซเดียมของไตน้อยมาก จนเมื่อระดับยาเพิ่มขึ้นถึงระดับกระตุ้น (threshold) ปริมาณการขับโซเดียมจะเพิ่มขึ้นได้มากตามระดับยาที่เพิ่มขึ้น เป็นช่วงเส้นกราฟมีความชันสูงสุด และเมื่อยาขับปัสสาวะออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว (maximal effect) การเพิ่มระดับยาจะไม่มีผลเพิ่มการขับโซเดียมทางไตอีกต่อไป^{1, 2}

ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) หมายถึงภาวะที่ไตตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง กล่าวคือไตขับโซเดียมออกมาได้น้อยลงเมื่อได้ยาขับปัสสาวะในขนาดเท่าเดิม ปัจจุบันยังไม่มีนิยามที่ชัดเจน ควรพิจารณาหาสาเหตุอื่นที่พบได้บ่อยก่อน ได้แก่ การวินิจฉัยโรคผิด ผู้ป่วยไม่รับประทานยา และผู้ป่วยไม่ได้จำกัดการบริโภคเกลือ หากไม่พบสาเหตุเหล่านี้จึงพิจารณาหาสาเหตุของภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะซึ่งมีดังนี้^{1, 2, 5}

1. ปัญหาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic problems)

1.1 การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลง เกิดจากเยื่อบุลำไส้บวม

1.2 ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ เนื่องจากยาขับปัสสาวะมีสัดส่วนการจับกับโปรตีนแอลบูมินในเลือดสูงถึงร้อยละ 90-95 ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำจึงทำให้การออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะลดลงจากการรั่วของสารน้ำออกไปในเนื้อเยื่อนอกหลอดเลือด ส่งผลให้การกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น และการพาอาศัยปัสสาวะไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตลดลง

1.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เนื่องจากการออกฤทธิ์

ของยาขับปัสสาวะจะเกิดขึ้นเมื่อยาถูกขับออกทางท่อไตผ่านช่องทาง organic anion transporter (OAT) และ multidrug resistant protein (MRP) ตามลำดับ ซึ่งมียาและสารหลายชนิดถูกขับออกผ่านทางช่องทางนี้เช่นกัน หากผู้ป่วยได้รับยาเหล่านี้ร่วมด้วยจะแย่งกับยาขับปัสสาวะในการขับออกทางท่อไตเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ยาหรือสารเหล่านี้ได้แก่ probenecid, uremic toxin

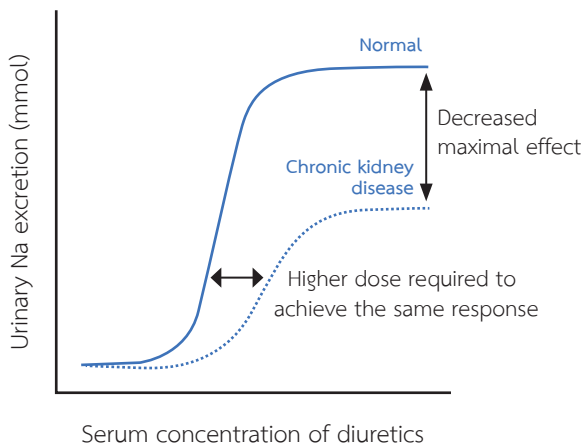
1.4 ภาวะแอลบูมินรั่วทางปัสสาวะ (albuminuria) ทำให้ยาขับปัสสาวะที่ถูกขับออกมาทางท่อไตไปจับกับแอลบูมินในปัสสาวะและไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

2. ปัญหาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics problems)

2.1 การปรับตัวของไตหลังได้รับยาขับปัสสาวะ (physiologic adaptation) ดังที่กล่าวไปข้างต้น

2.2 ภาวะบวม ทั้งสาเหตุจากหัวใจวาย ตับแข็ง หรือกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome) ซึ่งมีความบกพร่องของสารน้ำภายในหลอดเลือด (ineffective circulatory volume) ส่งผลกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับสารน้ำและโซเดียมที่ไตเพิ่มขึ้น

2.3 ภาวะไตวาย พบว่าการตอบสนองของยาขับปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไป แต่เนื่องจากอัตราการกรองลดลงจึงทำให้ผลรวมของการขับปัสสาวะลดลง^{2, 6} ต้องเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะมากขึ้นเพื่อให้ได้ผลเท่าเดิม (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในการขับโซเดียมทางไตตามระดับความเข้มข้นของยาในคนปกติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

2.4 การได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) นอกจากจะมีผลลดการไหลเวียนของเลือดที่เข้ามาเลี้ยงไตแล้ว ยังไปยับยั้งการสร้างสาร prostaglandin ชนิด PGE₂ ซึ่งมีบทบาทในการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ต่อเซลล์ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop จึงส่งผลให้ความสามารถในการขับปัสสาวะลดลง¹

การประยุกต์ใช้ยาขับปัสสาวะทางคลินิก

1. ภาวะหัวใจวาย

ในผู้ป่วยหัวใจวายที่มีภาวะสภาวะน้ำในร่างกายเกิน แนะนำให้รักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เป็นตัวแรก และควรเลือกบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาขับปัสสาวะมาก่อนควรเริ่มด้วย furosemide ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 20-40 มิลลิกรัมหรือเทียบเท่า ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะอยู่แล้ว ควรเปลี่ยนการบริหารยาเป็นทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 1-2 เท่า ของขนาดเดิมที่เคยได้รับ หลังจากนั้นประเมินผลการรักษาที่ 2-6 ชั่วโมง การตอบสนองที่ดีควรมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น 100-150 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และปริมาณโซเดียมในปัสสาวะมากกว่า 50-70 มิลลิโมลต่อลิตร หากผลการรักษาเป็นไปตามคาดหวังแต่ภาวะสภาวะน้ำในร่างกายยังไม่ดีขึ้นพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะซ้ำด้วยขนาดเดิม แต่หากการตอบสนองไม่เป็นไปตามที่ต้องการให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า^{3, 5, 7}

จากการศึกษาพบว่าการเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะไปมากกว่า 2.5 เท่าของขนาดเดิม สามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้มากกว่า

แต่อาการทางคลินิกไม่แตกต่างกัน รวมถึงเกิดผลข้างเคียงคือภาวะไตวายมากกว่า ส่วนการบริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบครั้งคราว (intermittent bolus) กับแบบต่อเนื่อง (continuous drip) ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของปริมาณปัสสาวะ อาการทางคลินิก และภาวะไตวาย⁴ อย่างไรก็ตามการบริหารยาโดยให้ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงนำ (loading dose) แล้วตามด้วยการให้แบบต่อเนื่องสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้มากกว่า^{8, 9}

อีกกลวิธีในการเพิ่มประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะคือการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (sequential nephron blockage)^{1, 3, 5, 7} เนื่องจากการปรับตัวของไตหลังได้รับยาขับปัสสาวะโดยการเพิ่มดูดกลืนโซเดียมที่ท่อไตตำแหน่งอื่นทำให้ผลการขับปัสสาวะลดลง ดังนั้นการให้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกันเพื่อไปออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลืนโซเดียมที่ท่อไตหลาย ๆ ตำแหน่งพร้อมกัน จึงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะได้ มีการศึกษานับเสนอว่าการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดอื่นสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้^{10, 11} ข้อควรระวังคือผลข้างเคียงที่มากขึ้นโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

2. ภาวะความดันโลหิตสูง

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงประกอบด้วยความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายสูงและภาวะเกลือและสารน้ำในร่างกายเกิน ยาขับปัสสาวะจึงถูกนำมาใช้เป็นยาลดความดันโลหิตได้ โดยยาขับปัสสาวะที่มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงคือยาในกลุ่ม thiazides¹² แนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่แนะนำให้ยาในกลุ่ม thiazides เป็นหนึ่งในยาขนานแรกในการรักษาภาวะความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้จำเพาะอื่น¹³⁻¹⁵ แต่หากการทำงานของไตบกพร่องจนอัตราการกรองของไตลดต่ำกว่า 30 มม.ต่อนาที ยาในกลุ่ม thiazides จะมีประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะต่ำ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม loop diuretics แทน^{14, 16}

ภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา หมายถึงภาวะที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอทหลังจากได้รับการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและได้รับยาลดความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 ชนิด โดยมียาขับปัสสาวะเป็นหนึ่งในนั้นแล้ว¹³⁻¹⁶ จากการศึกษาพบว่า spironolactone สามารถลดความดันโลหิตเพิ่มได้อีก 8.7 มม.ปรอท เปรียบเทียบการใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม beta-blockers หรือ alpha1-blockers ซึ่งลดความดันโลหิตได้อีก 4 มม.ปรอท¹⁷ แนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ใช้ยา spironolactone 25-50 มก. ในการรักษาภาวะนี้¹³⁻¹⁶

3. ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)

ยาขับปัสสาวะเคยเป็นที่สนใจว่าอาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน¹⁸ ด้วยแนวคิดว่าการให้ยาขับปัสสาวะไปยับยั้ง

การทำงานของช่องทางดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ จะลดการใช้พลังงานของเซลล์ท่อไตได้ และการเพิ่มปริมาณปัสสาวะให้มากขึ้นอาจจะช่วยชะล้างเอาซากเซลล์ท่อไตที่ตายให้หลุดลอกออกไป ลดการอุดตันของท่อไต (tubular obstruction) แต่จากการรวบรวมการศึกษาพบว่าการใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตหรือความจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ได้¹⁹ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันเพื่อหวังผลชะลอการบำบัดทดแทนไต เว้นแต่จะใช้เพื่อรักษาภาวะสารน้ำในร่างกายเกิน¹⁸

นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะยังมีประโยชน์ในพยาธิกรณโรคในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1-2 พบว่าหลังให้ยา furosemide ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1-1.5 มก.ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกก. หากปริมาณปัสสาวะที่ 2 ชั่วโมงน้อยกว่า 200 มล. สามารถพยากรณ์โอกาสที่กลายเป็นไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 หรือจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไตได้ดีที่สุดและดีกว่าการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่มีอยู่ในปัจจุบัน^{20, 21}

4. โรคไตเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลงกล่าวคือต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้นเพื่อให้เกิดผลเท่าเดิม และประสิทธิภาพสูงสุดของยาจะลดลงกว่าในผู้ป่วยทั่วไป นอกจากยาขับปัสสาวะจะช่วยควบคุมสารน้ำในร่างกายแล้ว การใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายที่เพิ่งเริ่มบำบัดทดแทนไตและยังมีปัสสาวะ (residual kidney function) สามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะและชะลอการสูญเสียการทำงานของไตได้^{22, 23} อย่างไรก็ตามพบว่ายาขับปัสสาวะไม่ได้ช่วยเพิ่มการขจัดของเสีย (uremic toxin clearance) แต่อย่างใด²³

5. กลุ่มอาการเนฟโรติก

ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำและการมีแอลบูมินรั่วออกมาในปัสสาวะส่งผลให้การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาขับปัสสาวะจึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะในรายที่ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำกว่า 20-25 กรัมต่อลิตร จากการรวบรวมการศึกษาพบว่าการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมกับแอลบูมินทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะและการขับโซเดียมที่ 6 ชั่วโมงได้มากกว่าการใช้ยาขับปัสสาวะเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณปัสสาวะที่ 24 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน^{24, 25}

ผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะ^{1, 6}

1. ภาวะร่างกายขาดสารน้ำ เกิดจากการทำให้ปัสสาวะออกมากเกินไป หากร่างกายขาดสารน้ำรุนแรงอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลงและเกิดภาวะไตวายจากการขาดสารน้ำได้

2. ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ

2.1 ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาขับปัสสาวะโดยเฉพาะยาในกลุ่ม thiazides เนื่องจากไปยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายซึ่งเป็นส่วนที่ทำหน้าที่เจือจางปัสสาวะ (diluting ability) ส่วนมากเกิดภายใน 2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา โดยพบภาวะนี้ได้บ่อยใน ผู้หญิง ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย ขณะที่ยาในกลุ่ม loop diuretics ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้น้อยกว่า เนื่องจากการออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb นอกจากนี้จะเสียความสามารถในการเจือจางปัสสาวะแล้ว ยังทำให้ความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไตลดลง ซึ่งจะส่งผลลดความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วน collecting duct จึงสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (concentrating ability) ด้วย บางครั้งกลับพบภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) จากการให้ยาในกลุ่ม loop diuretics แทน

2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เกิดจากการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่ไปยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต ทำให้ปริมาณโซเดียมที่ไปถึงท่อไตส่วนปลาย (distal sodium delivery) มีปริมาณมากขึ้นและถูกดูดกลับผ่านทางช่องทาง ENaC ซึ่งจะส่งผลให้ประจุภายในท่อไตเป็นลบมากขึ้น และมีการขับโพแทสเซียมทั้งออกมาผ่านช่องทาง ROMK มากขึ้น ยกเว้นยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ช่องทาง ENaC จึงทำให้การขับโพแทสเซียมลดลง และอาจเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้

2.3 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ เกิดได้จากการใช้ยาขับปัสสาวะทั้งสองกลุ่ม โดยยาในกลุ่ม loop diuretics ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของช่องทาง NKCC2 ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loops ส่งผลให้ไม่เกิดการหมุนเวียนโพแทสเซียมออกมาในท่อไตผ่านช่องทาง ROMK และไม่เกิดความเป็นประจุบวกขึ้นภายในท่อไตซึ่งมีความจำเป็นต่อการดูดกลับแมกนีเซียมและแคลเซียมผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ (paracellular pathway) ส่วนยาในกลุ่ม thiazides ที่ไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลายจะมีผลให้ช่องทาง transient receptor potential channel melastatin 6 (TRPM6) มีปริมาณลดลงส่งผลให้การดูดกลับแมกนีเซียมผ่านเซลล์ (transcellular pathway) ที่ท่อไตตำแหน่งนี้ลดลง และเกิดการสูญเสียแมกนีเซียมทางปัสสาวะมากขึ้น

2.4 ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากกลุ่ม thiazides เป็นหลัก เนื่องจากการยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายจะส่งผลให้เกิดการดูดกลับแคลเซียมผ่านเซลล์ทางช่องทาง transient receptor potential channel subfamily V, member 5 (TRPV5) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้ยาขับปัสสาวะเป็นเวลานานจนร่างกายเกิดภาวะขาดสารน้ำจะไปกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้นด้วย ขณะที่ยาในกลุ่ม loop diuretics กลับทำให้การขับแคลเซียมทางไตเพิ่มขึ้นโดยไปยับยั้งการดูดกลับแคลเซียมผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ดังกล่าวก่อนที่มันจะเข้าสู่กระแสเลือด

2.5 ภาวะเลือดเป็นด่างเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่การสูญเสียสารน้ำในร่างกายมากกว่าปริมาณไบคาร์บอเนตทำให้ความเข้มข้นของไบคาร์บอเนตเพิ่มขึ้น (contraction alkalosis) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะไปยับยั้งการทำงานของ Na-K ATPase ในเซลล์ทั่วไปทำให้เกิดการค้างของโซเดียมภายในเซลล์ กระตุ้นการทำงานของ Na-H exchanger นำกรดเข้าเซลล์มากขึ้น นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำยังเพิ่มการขับกรดที่ไตผ่านการกระตุ้นการสร้างแอมโมเนียมเพิ่มขึ้น การกระตุ้นฮอร์โมน aldosterone จากภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย และการที่ปริมาณโซเดียมที่ไปถึงท่อไตส่วนปลายมากขึ้น

3. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เกิดจากยาขับปัสสาวะไปแย่งกับกรดยูริกในการขับออกที่ท่อไตผ่านช่องทางเดียวกัน และยังทำให้การดูดกลับกรดยูริกที่ท่อไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้ยาขับปัสสาวะจนเกิดภาวะขาดสารน้ำไปกระตุ้นการดูดกลับกรดยูริกที่ท่อไตส่วนต้นมากขึ้นด้วย

4. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง พบเป็นผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม thiazides เป็นหลัก สมมติฐานว่าเกิดจากภาวะโพแทสเซียมต่ำเป็นเวลานานส่งผลลดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่ตับอ่อน นอกจากนี้ภาวะขาดสารน้ำในร่างกายยังกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic ซึ่งส่งผลลดการนำกลูโคสไปใช้ของเซลล์ตับและกล้ามเนื้อ

5. ภาวะหูหนวก พบในยาในกลุ่ม loop diuretics โดยเฉพาะการได้รับยาในขนาดสูง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ หรือได้รับร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อหูชั้นใน เช่น aminoglycosides, cisplatin กลไกเกิดจากการยับยั้งการทำงานของช่องทาง NKCC2 ซึ่งพบได้ที่หูชั้นในด้วย ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ในสารน้ำของหูชั้นใน (endolymph) ภาวะหูหนวกจากยาขับปัสสาวะเป็นภาวะที่เกิดขึ้นฉาบ การหยุดยา

ไม่ช่วยให้ภาวะหูหนวกดีขึ้น

6. ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย พบในยา spironolactone เนื่องจากการออกฤทธิ์มีความจำเพาะต่ำ สามารถไปยับยั้งตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเพศชาย (androgen receptor) ได้ด้วย แม้จะโดยการลดขนาดยาหรือเปลี่ยนมาใช้ยา eplerenone ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับสัญญาณของฮอร์โมน aldosterone มากกว่า

7. ภาวะแพ้ยา ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา สามารถเกิดอาการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับยาขับปัสสาวะได้หลายชนิด ได้แก่ furosemide, hydrochlorothiazide และ acetazolamide

โดยสรุป ยาขับปัสสาวะมีอยู่หลายชนิด ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำหรือเพิ่มปริมาณตัวทำละลายในปัสสาวะ ร่างกายมีการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมเพื่อลดการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ดังนั้นควรจำกัดปริมาณเกลือในอาหารร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้โรคหรือภาวะผิดปกติของร่างกายหลายอย่างส่งเสริมให้เกิดการดื้อต่อยาขับปัสสาวะมากขึ้น ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่ใช้บ่อยและมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้หลายโรค ขณะเดียวกันยาขับปัสสาวะก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเช่นกัน แพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาขับปัสสาวะเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Hoorn EJ, Wilcox CS, Ellison DH. Diuretics. In: Yu AS, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the Kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1708-40.
2. Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(8):1248-57.
3. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. N Engl J Med. 2017;377(20):1964-75.
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.
5. Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat Rev Cardiol. 2015;12(3):184-92.
6. Sica DA. Diuretic use in renal disease. Nat Rev Nephrol. 2011;8(2):100-9.
7. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of

- diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(2):137-55.
8. Frea S, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, Galluzzo A, Bovololo V, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure-bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(4):417-25.
 9. Alqahtani F, Koulouridis I, Susantitaphong P, Dahal K, Jaber BL. A meta-analysis of continuous vs intermittent infusion of loop diuretics in hospitalized patients. *J Crit Care*. 2014;29(1):10-7.
 10. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(19):1527-34.
 11. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
 12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
 13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
 15. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. เชียงใหม่: สำนักพิมพ์ ทริค ดิจิทัล; 2562.
 16. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
 17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
 18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;120(2):1-138.
 19. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia*. 2010;65(3):283-93.
 20. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013;17(5):R207.
 21. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2023-31.
 22. Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2007;49(3):426-31.
 23. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2001;59(3):1128-33.
 24. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells*. 2015;4(4):622-30.
 25. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2014;29(2):253-9.

Original Article

Benefit of add on low dose oral tolvaptan to loop diuretics among patients with acute decompensated heart failure: a randomized controlled trial

Rattthaphon Chitthai, Jingjo Saisa-ard, Pitchamon Inkong,
Amnart Chaiprasert, Naowanit Nata, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai,
Paramat Thimachai, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Background: Arginine-vasopressin levels are elevated in acute decompensated heart failure (ADHF). Standard dose vasopressin antagonist increases free water clearance and improves ADHF symptoms. However, limited trials were conducted of low dose tolvaptan with standard loop diuretics in ADHF.

Objective: The study aimed to evaluate the effect of combining low dose oral tolvaptan and loop diuretics compared with standard dose loop diuretics in hospitalized ADHF.

Methods: A randomized, open-label, controlled trial was conducted among patients hospitalized with ADHF within 48 hours (N=40). The patients were randomly assigned to receive oral tolvaptan 7.5 mg once daily plus standard intravenous furosemide (n=20) or standard intravenous furosemide (n=20) for three days. The endpoints were changes in ADHF score, fluid balance, body weight, and plasma sodium from baseline up to 3 days.

Results: A total of 40 patients with ADHF completed the trial. Altogether, 52.5% were male and average serum creatinine was 1.73 ± 1.06 mg/dL. Compared with the control, tolvaptan add on therapy for 3 days improved ADHF score [mean difference -2.05 (95%CI -3.78 to -0.32)], increased urine output [mean difference 2,620 mL (95%CI 873.82 to 4,366.68), reduced body weight [mean difference -1.42 kg (95%CI -2.43 to -0.41)], and increased plasma sodium level [mean difference 3.75 mEq/L (95%CI 1.23 to 6.27)]. No differences were found in the cumulative dose of furosemide, changes in renal function, hypokalemia, and metabolic alkalosis between treatment and control groups.

Conclusion: Short term treatment with low dose tolvaptan (7.5 mg/day) added to standard therapy effectively improved ADHF symptoms, and fluid balance without worsening renal function or producing serious side effects.

Keywords: tolvaptan, heart failure, hyponatremia

การศึกษาทดลองแบบสุ่มถึงประสิทธิภาพ ของการให้ยาโวลเวปแทนขนาดต่ำร่วมกับยาฟูโรซีไมด์ ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

รัฐพล จิตรไทย, จิงโจ้ สายสอาด, พิชมณฐ์ อินกอง, อำนาจ ชัยประเสริฐ,
เนาวนิตย์ นาทา, พามิลา ทรศนะวิภาส, นฤตยา วโรทัย,
ปรมัตต์ ริมาไชย, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บัญชา สติระพจน์
แผนกโรคไต และแผนกโรคหัวใจ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมน arginine-vasopressin การใช้ยา vasopressin antagonist ขนาดปกติ พบว่าสามารถเพิ่มการขับน้ำ และช่วยให้อาการหอบเหนื่อยดีขึ้น แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องการให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ ร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะ loop diuretics ขนาดปกติ ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของการให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ ร่วมกับยาขับปัสสาวะ loop diuretics เปรียบเทียบกับการให้ยาขับปัสสาวะ loop diuretics ขนาดปกติ ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

แบบแผนการวิจัย: ศึกษาวิจัยทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบเปิด เก็บข้อมูลผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่มานอนโรงพยาบาล ภายใน 48 ชั่วโมง จำนวน 40 ราย โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติ จำนวน 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติเพียงอย่างเดียว จำนวน 20 ราย เป็นระยะเวลา 3 วัน โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอาการหอบเหนื่อย ปริมาณปัสสาวะ น้ำหนักตัว และระดับโซเดียมในเลือด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 52.5 และมีระดับครีเอตินิน ในเลือด 1.73 ± 1.06 มก./ดล. ผลการศึกษาที่ 3 วันพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มี dyspnea score ลดลงมากกว่า [mean difference -2.05 (95%CI -3.78 to -0.32)] ปริมาณปัสสาวะรวมทั้ง 3 วันเพิ่มมากกว่า [mean difference 2,620 มล. (95%CI 873.82 to 4,366.68)] ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า [mean difference -1.42 กก. (95%CI -2.43 to -0.41)] และสามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้มากกว่า [mean difference 3.75 mEq/ลิตร (95%CI 1.23 to 6.27)] เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยที่ขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน รวมถึงผลข้างเคียง เช่น การเกิดไตวายเฉียบพลัน อัตราการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หรือเลือดเป็นด่าง ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม

สรุปผลการวิจัย: การศึกษานี้พบว่าการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ 7.5 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน คู่กับการให้ยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดปกติ สามารถช่วยลดอาการหอบเหนื่อย เพิ่มการขับปัสสาวะได้ดีขึ้น โดยที่ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของการทำงานของไต และผลข้างเคียงอื่น ๆ

Keywords: tolvaptan, ภาวะหัวใจล้มเหลว, ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

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

บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากข้อมูลการศึกษา THAI-ADHERE Registry ระบุว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในอยู่ที่ร้อยละ 5.5 โดยจำนวนวันนอนโรงพยาบาลมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7.5 วัน¹ อาการหลักของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันคืออาการหอบเหนื่อยจากภาวะของน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย การรักษาในปัจจุบันจึงเป็นการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นหลัก โดยเฉพาะยาในกลุ่ม loop diuretics แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน เช่น การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก การกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ภาวะโรคไตเรื้อรังเดิมของผู้ป่วย หรือจากการบีบตัวของหัวใจลดลง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ² ทำให้จำเป็นต้องใช้ยาขับปัสสาวะหลายกลุ่มร่วมกัน

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจะมีการกระตุ้นฮอร์โมน vasopressin ซึ่งจะไปกระตุ้น V_1 receptor และ V_2 receptor ซึ่ง V_1 receptor จะอยู่บริเวณกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ ผลของการกระตุ้น V_1 receptor จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวมากขึ้น และทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัว ในขณะที่เดียวกันจะมีการกระตุ้น V_2 receptor ที่บริเวณท่อไตส่วน collecting ducts ส่งผลให้ aquaporin channel ทำงานมากขึ้น มีการดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะน้ำคั่งในร่างกาย ทำให้อาการของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันแย่ลง³

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม vasopressin receptor antagonists (VRAs) หรือ tolvaptan ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ต่อต้านต่อ V_2 receptor (V_2 receptor antagonists) ทำให้การดูดน้ำกลับที่บริเวณ collecting ducts ลดลง⁴ ในปัจจุบันจึงนิยมใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เพื่อเพิ่มการขับน้ำและเกลือ⁵ อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ยา tolvaptan ยังไม่มีข้อมูลในประเทศไทย รวมถึงขนาดการใช้ยากลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน เริ่มมีการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น ที่มีข้อมูลการใช้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. รับประทานวันละครั้ง และได้ผลการรักษาไม่ต่างจากการใช้ยา furosemide และยังมีผลช่วยลดการเสื่อมของไตจากการใช้ยาขับปัสสาวะ ในปัจจุบันยา tolvaptan ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ของกระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2562 ให้ใช้รักษาตามข้อบ่งใช้ คือ ภาวะระดับโซเดียมในเลือดต่ำทั้งชนิด hypervolemic และ euvolemic ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) และใช้เสริมการรักษาภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

มีการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดย Marvin A. Konstam และคณะ (EVEREST Trial)⁶ โดยได้ทำการศึกษาโดยให้ยา tolvaptan เทียบกับยาหลอก โดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่าอาการหอบเหนื่อยลดลง น้ำหนักตัวของผู้ป่วยลดลง อาการบวมลดลง และระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ได้รับยา tolvaptan แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

Chubin Wang และคณะ⁷ ได้ทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบทดลองสุ่มทั้งหมด 6 การศึกษา เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา tolvaptan ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่นอนโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับการรักษาทั่วไปหรือยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tolvaptan มีน้ำหนักตัวลดลงหลังได้รับยา 2 วัน มีระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นที่ 5 วัน และมีอาการหอบเหนื่อยที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงจำนวนวันของการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยเช่นกัน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำร่วมกับยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวในประเทศไทยมาก่อน ทางผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. ร่วมกับการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยกลไกเชื่อว่าสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักตัว และช่วยลดการเกิดไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาขับปัสสาวะได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก. ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการลดอาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ 3 วันหลังได้รับยา และเพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ปริมาณปัสสาวะ ระดับโซเดียมในเลือด และผลข้างเคียงของยา tolvaptan

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้ใช้รูปแบบการวิจัยทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมแบบเปิดเพื่อศึกษาผลของยา tolvaptan ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide เปรียบเทียบกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide อย่างเดียวในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าตั้งแต่วันที่ 13 พฤศจิกายน 2563 ถึง 15 มีนาคม 2564 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาโครงร่างวิจัย กรมแพทย์ทหารบก โดยเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการ

หอบเหนื่อยจากโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันภายใน 48 ชั่วโมง อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป มีระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 145 mEq/ลิตร และผู้ป่วยหรือญาติลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เกณฑ์การคัดแยกกลุ่มประชากรออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเป็นไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต มีภาวะตับอักเสบรุนแรง ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร และมีประวัติแพ้ยา tolvaptan มาก่อน เกณฑ์ในการถอนผู้ป่วยหลังเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่ หรือต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต มีอาการแพ้ยา หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยา

คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการศึกษาจากงานวิจัยเรื่อง Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study ของ Tominaga N และคณะ⁸ โดยใช้ค่า type 1 error ร้อยละ 5 และ type 2 error ร้อยละ 10 เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติจะได้ผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณ 40 ราย โดยมีค่าอำนาจการทดสอบ (power of test) อยู่ที่ร้อยละ 80

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ด้วยวิธี randomize block of four แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide และกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฉพาะยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide อย่างเดียว โดยทั้งสองกลุ่มหากผู้ป่วยเคยรับประทานยา furosemide อยู่เดิม ให้ปรับเป็นฉีด ขนาดของยามากกว่าหรือเท่ากับที่เคยรับประทานต่อวัน แต่ถ้าหากผู้ป่วยไม่เคยรับประทานยา furosemide อยู่เดิม จะให้ฉีดขนาด 40 มก. มีการปรับขนาดของยาฉีดขับปัสสาวะตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย ถ้าปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มล.ต่อชั่วโมง เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง จะให้ปรับยาฉีด furosemide เพิ่มขึ้น 2 เท่าตัว โดยที่ขนาดสูงสุดอยู่ที่ 500 มก.ต่อวัน และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับการรักษาอื่นๆ ตามมาตรฐานทั่วไป

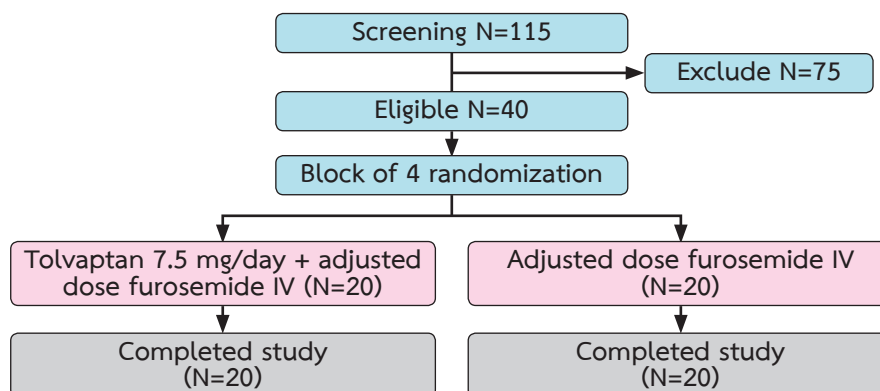
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเก็บข้อมูลทั่วไป เช่น ข้อมูลพื้นฐาน โรคประจำตัว สาเหตุของภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ยาที่ใช้ประจำ จากนั้นจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนักด้วยเตียงไฟฟ้า และประเมินคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) โดยอายุรแพทย์โรคหัวใจซึ่งถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยา tolvaptan หรือไม่ (blind assessor) เก็บปริมาณปัสสาวะต่อวัน และมีการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ยูเรีย ครีเอตินิน เกลือแร่ แคลเซียม แมกนีเซียม ฟอสเฟต แอลบูมิน aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) โดยทั้งหมดนี้ จะทำเมื่อแรกรับ และ 3 วันหลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ผลการศึกษาแบบ intention to treat ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการนำเสนอลักษณะข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงปกติ หากตรวจสอบพบว่าข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด ใช้สถิติเชิงอนุมานเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เมื่อข้อมูลเป็นแบบแจกแจง (discrete or categorical variables) ใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test และข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous variables) ใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test และนำเสนอด้วยค่า 95% confidence intervals โดย p-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่า มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 115 ราย เข้าเกณฑ์คัดออก 75 ราย คงเหลือ ผู้ป่วย 40 ราย แบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan 20 ราย และกลุ่มควบคุม 20 ราย อยู่จนจบการศึกษาทั้งหมด 40 ราย (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 แผนผังแสดงขั้นตอนดำเนินวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย เป็นเพศชาย ร้อยละ 52.5 อายุเฉลี่ยของกลุ่ม tolvaptan อยู่ที่ 68 ± 17 ปี กลุ่มควบคุม อายุเฉลี่ย 72 ± 10 ปี สาเหตุของโรคหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โรคประจำตัวอื่น ๆ ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม ยกเว้น ค่า left ventricular

ejection fraction (LVEF) ที่พบว่ากลุ่ม tolvaptan มีค่า LVEF ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน โดยพบว่า ค่าครีเอตินิน ในเลือดเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มคือ 1.73 ± 1.06 มก./ดล. (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

Characteristics	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
Age (years)	68.0 ± 17.0	72.0 ± 10.0	0.44
Male, N (%)	12 (60)	9 (45)	0.34
BW (kg)	66.5 ± 20.9	69.2 ± 13.3	0.63
Body mass index (kg/m^2)	23.94 ± 6.34	25.57 ± 4.45	0.35
LV ejection fraction (%)	35.0 ± 16.0	46.0 ± 19.0	0.04
Cause of heart failure N (%)			
Myocardial infarction	15 (75)	10 (50)	0.10
Dilated cardiomyopathy	8 (40)	6 (30)	0.51
Hypertension	1 (5)	6 (30)	0.09
Sepsis	3 (15)	2 (10)	0.99
Arrhythmia	2 (10)	2 (10)	0.99
Anemia	0 (0)	2 (10)	0.49
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (5)	0.99
Underlying diseases N (%)			
Hypertension	18 (90%)	19 (95%)	0.99
Dyslipidemia	16 (80%)	17 (85%)	0.99
Diabetic mellitus	10 (50%)	11 (55%)	0.75
Chronic kidney disease	11 (55%)	7 (35%)	0.20
Ischemic heart disease	9 (45%)	5 (25%)	0.19
Dilated cardiomyopathy	5 (25%)	3 (15%)	0.70
Stroke	4 (20%)	2 (10%)	0.66
NYHC N (%)			
Class III	8 (40)	7 (35)	0.99
Class IV	12 (60)	13 (65)	0.99
Medications			
ACEI	2 (10%)	3 (15%)	0.99
ARB	3 (15%)	9 (45%)	0.04
CCB	7 (35%)	11 (55%)	0.20
BB	10 (50%)	8 (40%)	0.53
Furosemide	10 (50%)	12 (60%)	0.53
Dose (mg/day), mean $\pm$ SD	88 ± 88	43 ± 24	0.15

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ACEI ; angiotensin-converting enzyme inhibitor ARB; angiotensin receptor blocker CCB; calcium-channel blocker BB; beta blocker

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Blood test	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
BUN (mg/dL)	32.3 ± 19.0	27.5 ± 15.3	0.39
Creatinine (mg/dL)	1.82 ± 1.11	1.64 ± 1.03	0.60
Sodium (mEq/L)	136.0 ± 5.6	136.9 ± 4.1	0.58
Potassium (mEq/L)	4.04 ± 0.55	3.96 ± 0.38	0.57
Chloride (mEq/L)	98.7 ± 6.6	101.6 ± 6.6	0.17
Bicarbonate (mEq/L)	23.5 ± 3.5	21.1 ± 5.2	0.09
Albumin (g/dL)	3.2 ± 0.45	3.25 ± 0.49	0.73
AST (IU/L)	35.4 ± 20.6	55.6 ± 49.1	0.10
ALT (IU/L)	27.3 ± 28.1	39.2 ± 34.2	0.24
ALP (IU/L)	141.4 ± 168.0	102.0 ± 48.9	0.32

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลลัพธ์หลัก

การเปลี่ยนแปลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score)

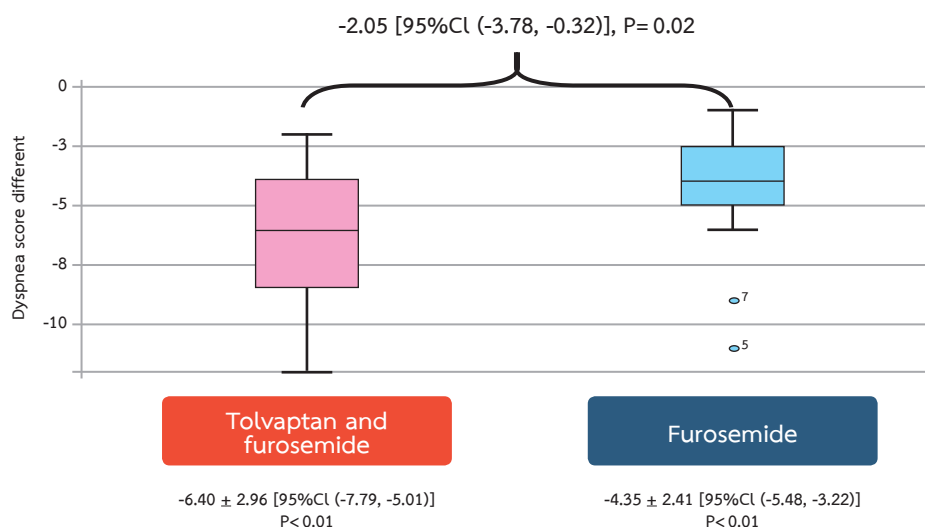
กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีการลดลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคะแนนลดลงเฉลี่ย -2.05 [95%CI (-3.78, -0.32)] โดยที่ P=0.02 แสดงในรูปที่ 1

ผลลัพธ์รอง

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan

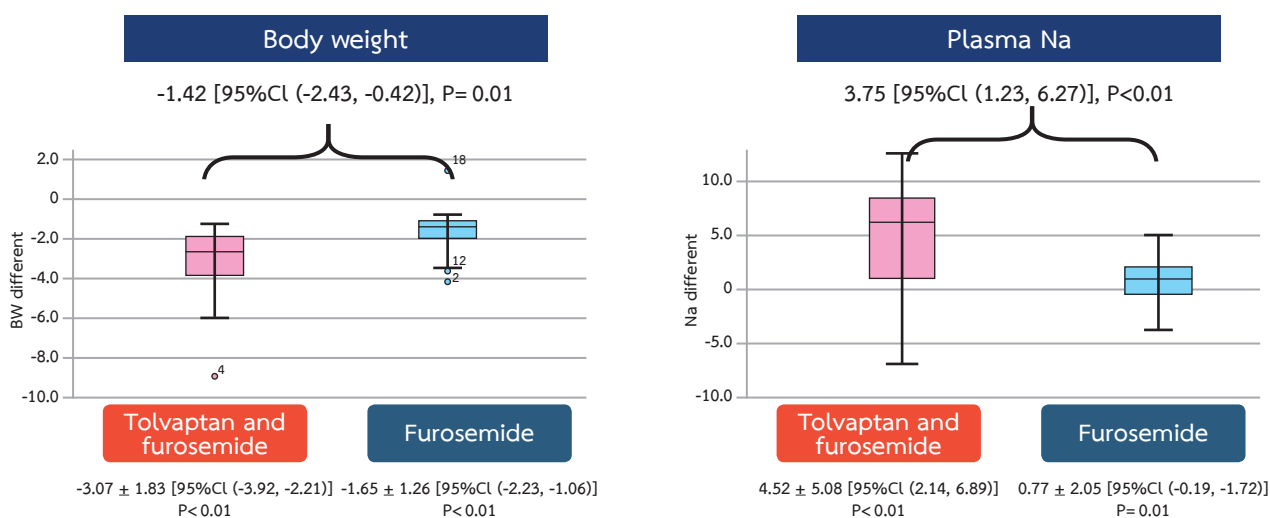
มีการลดลงของน้ำหนักตัวมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดน้ำหนักตัวได้มากกว่า -1.42 กก. [95%CI (-2.43, -0.42)] โดยที่ P=0.01 แสดงในรูปที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 3.75 mEq/ลิตร [95%CI (1.23, 6.27)] โดยที่ P<0.01 แสดงดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 การลดลงของคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score)

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว และระดับโซเดียมในเลือด

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ปริมาณปัสสาวะต่อวัน กลุ่มที่ได้รับยา tolvaptan มีปริมาณปัสสาวะต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยปริมาณปัสสาวะรวมทั้ง 3 วันของกลุ่ม tolvaptan มีปริมาณมากกว่ากลุ่มควบคุม

อย่างมีนัยสำคัญ คือมีปริมาณปัสสาวะรวม มากกว่า 2,620.3 มล. [95%CI (873.8, 4,366.7)] โดยที่ P< 0.01 แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นของกลุ่ม tolvaptan เทียบกับกลุ่มควบคุม

Urine volume	Mean difference (mL)	95%CI	P-value
Day1	1,283.5	415.8, 2,151.2	< 0.01
Day2	512.7	-110.7, 1,136.2	0.10
Day3	824.0	267.6, 1,380.4	< 0.01
Total	2,620.3	873.8, 4,366.7	< 0.01

หมายเหตุ ข้อมูลนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยความแตกต่างและ 95% CI

ขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide ที่ได้ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน การ

เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หรือการเกิดภาวะเลือดเป็นด่างพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ข้อมูลขนาดของยาขับปัสสาวะ furosemide และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

	Tolvaptan (N=20)	Control (N=20)	P-value
<i>Change of serum Creatinine (mg/dL)</i>	0.16 ± 0.60	0.16 ± 0.45	0.97
<i>Plasma HCO₃ (mEq/L)</i>	25.9 ± 3.9	26.5 ± 5.0	0.66
<i>Furosemide dose (mg/day), mean ± SD</i>			
day 1	187 ± 157	177 ± 134	0.82
day 2	184 ± 197	207 ± 123	0.65
day 3	140 ± 144	233 ± 178	0.08
Total dose	510 ± 472	616 ± 400	0.45
<i>Side effect N (%)</i>			
AKI	5 (25%)	6 (30%)	0.72
Hypokalemia (K <3.5 mEq/L)	4 (20%)	1 (5%)	0.34
Alkalosis (HCO ₃ >26 mEq/L)	11 (55%)	11 (55%)	0.99

ข้อมูลนำเสนอในรูปของจำนวน (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่ศึกษาผลของการใช้ยา tolvaptan ขนาดต่ำ คือ 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน โดยพบว่า ยา tolvaptan สามารถลดคะแนนหอบเหนื่อย (dyspnea score) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะ เพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ โดยที่ไม่มีผลต่อการทำงานของไตหรือผลข้างเคียงอื่น ๆ

ยา tolvaptan เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม V₂ receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ aquaporin 2 channel ที่ท่อไตส่วนปลาย มีผลช่วยเพิ่มการขับน้ำเพิ่มขึ้น ทำให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น จากการศึกษาในอดีตของ Nielson S และคณะ⁹ ซึ่งศึกษาในสัตว์ทดลองที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว พบว่า การทำงานของ aquaporin 2 channel จะเพิ่มมากกว่าปกติ ทำให้มีการดูดน้ำกลับเพิ่มขึ้น จึงน่าจะเป็นเหตุผลที่อธิบายว่า การให้ยา tolvaptan จึงทำให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น ลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้นเมื่อใช้คู่กับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

การศึกษาที่ผ่านมาของ Kentaro Jujo และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว จำนวน 60 ราย ที่นอนโรงพยาบาล แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม เป็นกลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan 7.5 มก.วันละครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา furosemide 40 มก.ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน พบว่า ปริมาณปัสสาวะที่ 5 วัน และน้ำหนักตัวไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ

ยา tolvaptan มีค่าการทำงานของไตที่ดีกว่า และมี plasma renin activity น้อยกว่าซึ่งหมายถึง ลดการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin system ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา furosemide อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบผลของการศึกษานี้ พบว่า กลุ่มทดลองมีอาการหอบเหนื่อย และน้ำหนักตัวลดลงได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งคาดว่าเป็นผลมาจากการศึกษานี้ใช้ยาาร่วมกันระหว่างยารับประทาน tolvaptan และยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

การศึกษาของ Tominaga N และคณะ¹¹ (K-STAR Study) ทำการศึกษาในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันร่วมกับเป็นไตวายเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป จำนวน 40 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยารับประทาน furosemide ≥ 40 มก.ต่อวัน และได้รับยาขับปัสสาวะเพิ่มเติม โดยกลุ่มแรกจะได้รับยา tolvaptan ≤ 15 มก.ต่อวัน ขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับยารับประทาน furosemide เพิ่มอีก ≤ 40 มก.ต่อวัน พบว่า อาการหอบเหนื่อยและน้ำหนักตัวไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งสองกลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้รับประทานยา tolvaptan จะมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น และการเกิดไตวายเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาจากการศึกษานี้พบว่า การศึกษาของ K-STAR study เลือกกลุ่มผู้ป่วยที่เฉพาะที่มีไตวายเรื้อรังระยะ 3b ขึ้นไป แตกต่างจากการศึกษานี้ที่ไม่มีการจำกัดการทำงานของไต นอกจากนี้ การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide ใช้เป็นรูปแบบรับประทาน และขนาดยาก่อนข้างน้อย ไม่เกิน 80 มก.ต่อวัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ คือ ใช้ยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide

ขนาดสูงกว่า เฉลี่ยของการศึกษานี้อยู่ที่ประมาณ 187.67 ± 145.01 มก.ต่อวัน จึงเป็นเหตุผลที่อธิบายผลการศึกษานี้สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักตัวและเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประโยชน์ของการศึกษานี้ ถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการศึกษาการใช้ยาร่วมกันระหว่าง tolvaptan ขนาด 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ซึ่งมีผลลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนักและเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้ นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่า การให้ยาขับปัสสาวะที่เร็วขึ้น คือ ภายใน 48 ชั่วโมงของการนอนโรงพยาบาล จะช่วยให้ลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้นและเร็วขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Matsue Y และคณะ¹² ที่พบว่า การให้ยา tolvaptan ที่เร็วจะช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้ดีขึ้น ซึ่งหากนำไปประยุกต์ใช้การให้ยา tolvaptan ขนาดต่ำร่วมกับยาฉีดขับปัสสาวะ furosemide ในระยะสั้น จะช่วยลดอาการหอบเหนื่อยได้ดีขึ้น ลดน้ำหนักตัวได้ โดยที่ยังไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย ทำการศึกษาเพียงในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การศึกษาค่อนข้างสั้นคือ ติดตามการรักษา และใช้ยา tolvaptan ทั้งหมด 3 วัน ทำให้ไม่สามารถบอกผลการรักษา และผลข้างเคียงอื่น ๆ ในระยะยาวได้ เช่น การเกิดไตวายเฉียบพลัน หรือการเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่ เป็นต้น และการประเมินคะแนนหอบเหนื่อยโดยอายุรแพทย์โรคหัวใจเพียงคนเดียว อาจจะไม่แม่นยำได้ โอกาสสร้างงานวิจัยต่อในอนาคต คือการศึกษาที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เพิ่มขึ้น ออกแบบการศึกษาแบบ double blind และติดตามการรักษานานขึ้น เพื่อให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาว ติดตามดูผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้มากขึ้น รวมถึงอาจจะมี การวัดค่าฮอร์โมน AVP เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา tolvaptan มากยิ่งขึ้น

สรุป

การให้ยาขับปัสสาวะ tolvaptan 7.5 มก.ต่อวัน ร่วมกับยาฉีด furosemide ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ลดน้ำหนัก เพิ่มปริมาณปัสสาวะ และระดับโซเดียมในเลือดได้ที่ 3 วัน หลังได้รับยา โดยที่ไม่มีความแตกต่างในเรื่องของการทำงานของไต และผลข้างเคียงอื่น ๆ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์แผนกโรคไต แผนกโรคหัวใจ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคหัวใจ เจ้าหน้าที่แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน และพยาบาลกองอายุรกรรม กองอุบัติเหตุ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทุกท่านที่สนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Ariyachaipanich A, Krittayaphong R, Kunjara Na Ayudhya R, Yingchoncharoen T, Buakhamsri A, Suvachittanont N. Heart Failure Council of Thailand (HFCT) 2019 Heart Failure Guideline: Introduction and Diagnosis. *J Med Assoc Thai* 2019;102:231-9.
2. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015 Jun 14;36(23):1437-44.
3. Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, Khare A, Raina R. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res*. 2017 Jun;8(3):87-95.
4. Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1785-91.
5. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(16):1963-71.
6. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007; 297(12):1319-31.
7. Wang C, Xiong B, Cai L. Effects of Tolvaptan in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):164.
8. Tominaga N, Kida K, Inomata T, Sato N, Izumi T, Akashi YJ, et al. Effects of Tolvaptan Addition to Furosemide in Normo- and Hyponatremia Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Stages G3b-5: A Subanalysis of the K-STAR Study. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):417-26.
9. Nielsen S, Terris J, Andersen D, Ecelbarger C, Frokiaer J, Jonassen T, et al. Congestive heart failure in rats is

- associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(10):5450-5.
10. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2016; 3(3):177-88.
 11. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Shibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment- Results From the K-STAR Study. *Circ J*. 2017; 82(1):159-67.
 12. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(10):802-12.

Original Article

Tacrolimus dose prediction during the perioperative period among Thai kidney transplant recipients

Arissara Lerkchavee, Natavudh Townamchai

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

Background: Tacrolimus (TAC) is the cornerstone of immunosuppressive drug therapy after kidney transplant (KT). Achieving target TAC concentrations as soon as possible is crucial, especially during the early posttransplant period. Too low or too high tacrolimus exposure can lead to unfavorable complications. This study aimed to develop an equation to predict achieving target tacrolimus dose used at days 3-5 of postKT surgery.

Methods: A retrospective cohort study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. We divided subjects in 2 cohorts; the first developmental cohort was KT recipients from 2015-2018 and the second was a validation cohort from 2019-2020. The dose prediction model was developed based on exponential function due to nonlinear association between target TAC dose (mg/kg) and 12-hour level after the first dose (TAC C_{12}).

Results: A total of 206 KT recipients was enrolled, 140 KT recipients in the developmental cohort and 99 (70.7%) deceased donor KT recipients. Mean TAC dose used days 3-5 post-transplant was 5.8 ± 1.9 mg/day in the developmental cohort the same as the TAC dose used in the validation cohort 5.8 ± 2.1 mg/day. We calculated the dose of TAC for achieving an average therapeutic level of 8.5 ng/mL days 3-5 post-transplant involving the equations below.

$$\text{Adjusted TAC dose days 3-5 (mg/kg)} = 0.2588691 * \text{TAC } C_{12}^{(-0.47730647)} * \text{Hemoglobin}^{(-0.03101605)}$$

The R^2 of the developmental cohort was 0.3125 and that of the validation cohort was 0.2929. Mean absolute error (MAE) of TAC dose was 0.0392191 mg/kg.

Conclusion: The TAC dose prediction equation developed from clinical factors, could guide nephrologists to adjust TAC dose during perioperative KT among individual patients and this optimization could reduce both TAC toxicity and KT rejection rates.

Keywords: Tacrolimus, Dose prediction, Perioperative period, Kidney transplantation

การทำนายขนาดยาทาโครลิมัส ที่ใช้ในช่วงระหว่างการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ในประเทศไทย

อริศรา ฤกษ์ฉวี ญัฐวุฒิ ไทวนำชัย

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

บทนำ: ยาทาโครลิมัส (Tacrolimus; TAC) จัดเป็นยากดภูมิที่เป็นรากฐานสำคัญที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต การที่ยาทาโครลิมัสบรรลุน้ำยาเป้าหมายสู่ระดับยาที่กำหนดโดยเร็วที่สุดถือเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับยาในช่วงระยะแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่มีการมีระดับยาดำหรือสูงเกินไป อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาสมการสำหรับหาขนาดยาทาโครลิมัสที่บรรลุน้ำยาเป้าหมายในช่วงวันที่ 3-5 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ซึ่งจัดเป็นระยะที่ต้องการระดับของการกดภูมิที่เหมาะสมมากที่สุด

แบบแผนการวิจัย: การศึกษาย้อนหลังจัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เก็บข้อมูลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกรายที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. 2558-2563 แบ่งประชากรออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ใช้พัฒนาสมการคือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2558-2561 และกลุ่มที่สองคือกลุ่มที่ใช้ตรวจสอบประสิทธิภาพของสมการ คือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2562-2563 คำนวณเพื่อหาสมการพยากรณ์ขนาดยาโดยจะถูกสร้างขึ้นตามฟังก์ชันเอ็กซ์โพเนนเชียลจากความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรงระหว่างขนาดยาทาโครลิมัสเป้าหมาย (มก./กก.) และระดับยาทาโครลิมัสที่ 12 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาครั้งแรก (TAC C₁₂)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 206 ราย เป็นกลุ่มสำหรับพัฒนาสมการ 140 ราย ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มพัฒนาสมการ มีผู้รับไตบริจาคจากผู้เสียชีวิต 99 ราย ปริมาณเฉลี่ยของยาทาโครลิมัสที่ใช้ในวันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายไตของกลุ่มพัฒนาคือ 5.8 ± 1.9 มก./วัน ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มตรวจสอบคือ 5.8 ± 2.1 มก./วัน เราคำนวณหาขนาดยาทาโครลิมัสใน วันที่ 3-5 หลังการปลูกถ่ายเพื่อบรรลุระดับการรักษาที่ระดับยาเฉลี่ย 8.5 นาโนกรัม/มล. ได้เป็นสมการดังต่อไปนี้

$$\text{Adjusted TAC dose at day3-5 (mg/kg)} = 0.2588691 * \text{TAC C}_{12}^{(-0.47730647)} * \text{Hemoglobin}^{(-0.03101605)}$$

ค่า R² จากกลุ่มพัฒนาสมการคือ 0.3125 และจากกลุ่มตรวจสอบคือ 0.2929 ค่าเฉลี่ยข้อผิดพลาดสัมบูรณ์ (MAE) ของขนาดยาทาโครลิมัส คือ 0.0392191 มก./กก.

สรุปผลการวิจัย: สมการพยากรณ์ขนาดยาทาโครลิมัสที่ใช้ในช่วงการผ่าตัดปลูกถ่ายไตที่พัฒนาจากปัจจัยทางคลินิก สามารถเป็นแนวทางให้อายุรแพทย์โรคไตใช้เพื่อช่วยในการปรับขนาดยาทาโครลิมัสสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ขนาดยาที่เหมาะสมจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา โดยลดทั้งความเป็นพิษจากยาทาโครลิมัส และลดอัตราการปฏิเสธไตได้

คำสำคัญ: ทาโครลิมัส, ทำนายขนาดยา, ระหว่างการปลูกถ่ายไต, การปลูกถ่ายไต

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

Background

Kidney transplantation (KT) is another method of renal replacement therapy, significantly improving survival rate of patients with long term, end stage kidney disease. It requires using proper immunosuppressive drugs for KT recipients to reduce the incidence of rejection. In the 1980s, the results of organ transplants, particularly kidney transplants, changed because of developing one of the most crucial immunosuppressive drugs; calcineurin inhibitors. It increases the survival rate of renal allograft and patients undergoing KT.¹ However, calcineurin inhibitors were found to produce significant side effects on the kidneys as well, that is, the occurrence of calcineurin inhibitor nephrotoxicity.² This could lead to acute kidney injury and permanent loss of kidney function. Lower tacrolimus trough concentrations were associated with increasing the risk of acute rejection especially mean trough levels within the first week after transplant.³ When a recipient is required to receive a high dose of calcineurin inhibitor for the first time, it becomes more likely that calcineurin inhibitor nephrotoxicity can easily result creating worse graft outcomes.

Currently, the most commonly used calcineurin inhibitors are tacrolimus (TAC) providing better survival rate and graft function than cyclosporine.^{4,5} Because this medication has several important pharmacokinetic characteristics, the narrow therapeutic index and large inter- and inpatient variability, using this medication with caution is suggested.^{6,7} In practice, the blood level of tacrolimus of all patients undergoing KT is required. Many factors may affect tacrolimus levels such as age, sex, ethnicity, body weight, hemoglobin, albumin, use of concomitant drug interactions against tacrolimus such as calcium channel blocker or fluconazole, but not all factors can have significant effect on drug dose.^{8,9} In addition, several studies of genetic polymorphism of cytochrome P450 (CYP3A5), indicated its importance for the metabolism of tacrolimus and have been considered one of the important factors affecting the drug level in individual patients.¹⁰ Another factor is TAC C_{12} ; tacrolimus levels at 12 hours after taking the first dose, and before receiving the second dose, where studies have found a

significant correlation with tacrolimus dose postKT transplant surgery at day 7.¹¹ Due to significant correlations with TAC dose, so benefits of TAC C_{12} can include posing a good representative factor for predicting TAC dose used during the early postKT period.

According to special pharmacokinetic factors of tacrolimus, this drug needs to be individually adjusted in KT recipients. Therefore, models or equations have been developed to determine the dose of tacrolimus used for patients receiving KT in many studies. The objective of all studies is to increase efficiency in finding the most suitable tacrolimus dose for each patient and providing the therapeutic level as quickly as possible for the best immunosuppressive status in early postKT surgery. Each of the related research results can be applied in a correlation, or model, to predict the dose of the drug. As a result, prediction methods should be used in Thailand. They must be carefully selected, and having a prediction equation that could be especially applied in Thai populations would prove beneficial.

Objective

The current study aimed to develop an equation to predict dose of tacrolimus used during the early postKT period days 3 to 5 for use in Thai patients receiving KT. The study also determined important factors affecting tacrolimus dose during the early KT period requiring high accuracy regarding tacrolimus level to suppress the immune response of patients.

Methods

A retrospective cohort study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. Subjects in this study were Thai patients with end stage kidney disease undergoing KT at King Chulalongkorn Memorial Hospital, from January 2015 to August 2020. All KT recipients were ≥ 18 years of age using tacrolimus-based immunosuppressive regimen at the time of KT. We excluded patients who previously received tacrolimus to treat another disease before KT, patients who received multiple organ transplantation, patients presenting side effects from tacrolimus and those having to change

tacrolimus to other drugs during the early immune suppression period. We also excluded patients receiving preconditioning protocol longer than two days before KT because the patients may have adjusted TAC dose more than once before surgery. The patient's data were retrospectively obtained from medical records for analysis. The study was approved by the institutional review board of Chulalongkorn University (IRB No. 884/63).

All patients received an immunosuppressive regimen based on tacrolimus (PROGRAF®) and mycophenolic acid. We used 0.1 mg/kg of tacrolimus for the starting dose of tacrolimus, then followed by a maintenance dose of tacrolimus twice daily. After the patient received the first loading dose of tacrolimus, we manually tailored the maintenance dose adjusted from TAC C_{12} then followed by first measuring a predose concentration of tacrolimus (C_0) days 3 to 5 after KT. Achieving the target of tacrolimus C_0 level involved 7 to 10 ng/mL at the first week after KT. Demographics and clinical characteristics of the patients were recorded and including the factors affecting tacrolimus dose used during perioperative KT.

For internal validation, we divided this population in two cohorts; the developmental and the validation cohort. We developed a dose prediction model based on the association between target TAC dose days 3 to 5 (mg/kg) and 12-hour level after the first dose (TAC C_{12}). The potential correlation factors of TAC dose such as TAC C_{12} , hemoglobin, serum albumin, serum creatinine, strong concomitant drugs and BSA were selected. Variables were selected and covariates were regularized using a LAZZO regression model. Finally, the model performance was tested in the validation cohort and results were presented in adjusted R-squared (R^2) and Mean Absolute Error (MAE). Statistical analyses were performed using STATA® (StataCorp. Version 16.), R version 4.0

Results

A total of 206 KT recipients were enrolled. The first developmental cohort comprised KT recipients from 2015 to 2018 and the second was the validation cohort from 2019 to 2020, which totaled 140 recipients in the developmental cohort and 66 recipients in the validation cohort. Altogether, 99 (70.7%) deceased donor KT recipients were found, with mean age 44.2 ± 11.8 years, males, 57.1%, body surface area of $1.6 \pm 0.2 \text{ m}^2$, hemoglobin of $11.2 \pm 1.7 \text{ mg/dL}$ and serum albumin, $3.7 \pm 0.5 \text{ mg/L}$ in the developmental cohort. Mean TAC dose used days 3 to 5 postKT was $5.8 \pm 1.9 \text{ mg/day}$ in the developmental cohort the same as the TAC dose used in the validation cohort, $5.8 \pm 2.1 \text{ mg/day}$. All of the patients' characteristics are shown in **Table 1**.

The study found a nonlinear association between the adjusted target TAC dose days 3 to 5 (mg/kg) and 12-hour level after the first dose (TAC C_{12}). Also, we defined adjusted target TAC dose as a dose normalized with level that achieved the tacrolimus C_0 level of 8.5 ng/mL (average from 7 to 10 ng/mL). Thus, adjusted target TAC dose days 3 to 5 (mg/kg) = (TAC dose $\times$ 8.5) / TAC level.

In addition, we found potential covariates including TAC C_{12} , hemoglobin and BSA; all these factors were selected using a stepwise procedure. Intercepts and coefficients were adjusted using the LASSO regularization technique to identify the most effective factors for use in developing the model. The two significant covariates used in the equation were TAC C_{12} and hemoglobin. Then the dose prediction model was developed based on exponential function due to the nonlinear association between target TAC dose days 3 to 5 (mg/kg) and 12-hour level after the first dose (TAC C_{12}) with selected potential covariate factors.

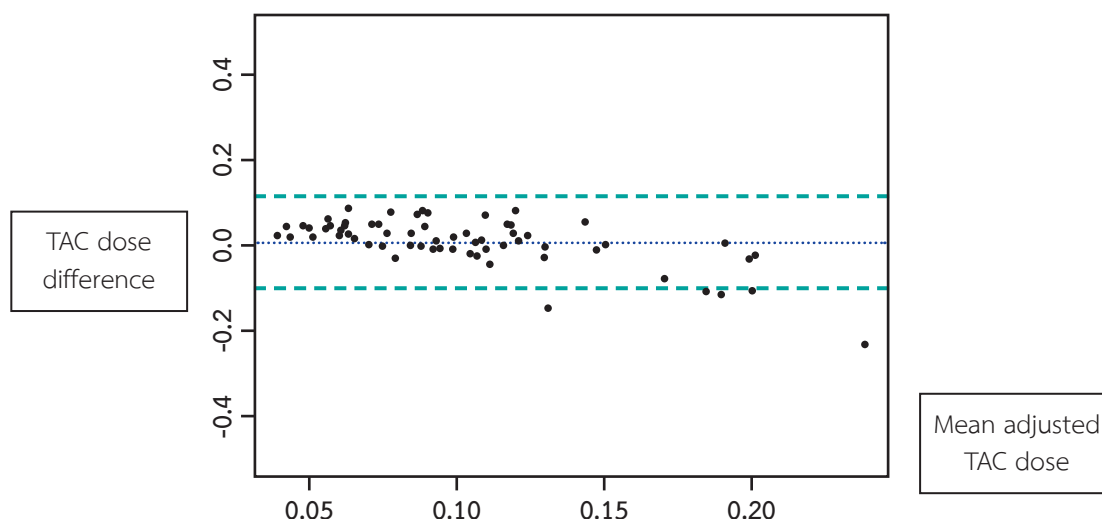
The results of regression equations to predict TAC dose days 3 to 5 postKT are described below

$$\text{Adjusted TAC dose days 3-5 (mg/kg)} = 0.2588691 * \text{TAC } C_{12}^{(-0.47730647)} * \text{Hemoglobin}^{(-0.03101605)}$$

Table 1 Demographic and Baseline Characteristics of Patients

Characteristic	Total	Developmental cohort	Validation cohort
Number of patients, n	206	140	66
Age (y), mean $\pm$ SD	44.3 $\pm$ 11.6	44.2 $\pm$ 11.8	44.5 $\pm$ 11.2
Male, n (%)	113 (54.9)	80 (57.1)	33 (50)
Body weight (kg), mean $\pm$ SD	59.1 $\pm$ 11.9	57.9 $\pm$ 11.3	61.5 $\pm$ 13.1
Body surface area (m ²), mean $\pm$ SD	1.62 $\pm$ 0.2	1.62 $\pm$ 0.2	1.62 $\pm$ 0.2
Deceased donor KT, n(%)	139 (67.5)	99 (70.7)	40 (60.6)
Hemoglobin, mean $\pm$ SD	11.7 $\pm$ 1.7	11.2 $\pm$ 1.7	11.0 $\pm$ 1.7
Serum albumin, mean $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.5	3.8 $\pm$ 0.4
Serum creatinine, mean $\pm$ SD	9 $\pm$ 3.4	9.2 $\pm$ 3.3	8.5 $\pm$ 3.7
TAC dose days 3 to 5 (mg/day), mean $\pm$ SD	5.8 $\pm$ 2.0	5.8 $\pm$ 1.9	5.8 $\pm$ 2.1
Adjusted TAC dose days 3 to 5 (mg/day), mean $\pm$ SD	6.7 $\pm$ 5.1	7.2 $\pm$ 5.5	5.9 $\pm$ 3.9

For internal validation, the model performance was tested in the validation cohort by adjusted R^2 and MAE. The R^2 of developmental cohort was 0.3125 and from validation cohort was 0.2929. MAE of TAC dose was 0.0392191 mg/kg.

**Figure 1.** Bland-Altman plot for predicted dose error (mg/kg)

The MAE of the TAC dose is shown in the Bland-Altman plot; **Figure 1**. This plot showed agreement between the adjusted target TAC dose and predicted dose from the equation tested in the validation cohort. The Y-axis shows the TAC dose difference; real TAC dose in the validation

cohort – predicted dose from the model equation in the validation cohort; compared with each mean adjusted TAC dose on the X-axis. The mean difference dose or MAE of the TAC dose was 0.0392191 mg/kg and the critical difference dose was 0.1093 mg/kg.

Discussion

Tacrolimus, constitutes the backbone immunosuppressive drug in KT over the past decades. A lower tacrolimus trough level was found to be associated with increased risk of acute rejection especially in the first week after transplant.³ Achieving the tacrolimus target concentration as soon as possible was preferred; however, tacrolimus overexposure may lead to acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity. According to the narrow therapeutic level of tacrolimus and many factors affecting the blood level involving tacrolimus, it becomes important to monitor the drug level to achieve the most suitable target to achieve the best benefit. In worldwide general practice, the most common initial loading dose of TAC is 0.1 to 0.2 mg/kg/day without adjusting with any factor. Moreover, most TAC levels did not achieve the therapeutic target, even when the CYP3A5 genotype factor was added; only one third of patients could achieve the target.¹²⁻¹⁵ Due to the higher drug level variability and narrow therapeutic index of this drug, we need to have a precise prediction method of tacrolimus dose to predict the most suitable quantity for use during the early postKT period. In Thailand, most transplant centers did not employ CYP3A5 genotypes due to resource limitation although this constitutes one of the most important factors affecting tacrolimus dosing. However, one related study showed TAC C_{12} presented a significant correlation with TAC dose postTK day 7 as well as for the CYP3A5 factor and may use TAC C_{12} as the simple factor to determine the accurate TAC dose during the early postKT period in transplant centers which cannot access the CYP3A5 genotype.¹¹ Unfortunately, TAC C_{12} factor alone did not show a good prediction of TAC dose in real life practice. Therefore, this study constitutes the first study in Thailand to use important factors to develop a model for predicting tacrolimus dose to use in Thai KT recipients during the perioperative period days 3 to 5.

We reported the first tacrolimus dosing equation with the most significant correlation factor to TAC dose, developed from the Thai KT recipient's cohort. Our study found TAC dose days 3 to 5 was significantly influenced by TAC C_{12} , hemoglobin level and BSA.

Strong concomitant drug factors were not evaluated because no patient received any strong concomitant drug in this study. In addition, when we used intercepts and coefficients to adjust by LASSO regularization technique, the two most influencing factors left included TAC C_{12} and hemoglobin. Regarding TAC C_{12} , our study results found a strong correlation with tacrolimus dose days 3 to 5 corresponding to a related TAC C_{12} study reporting a correlation with tacrolimus dose day 7 and indicating a stable period one to three months posttransplant.¹¹ It could explain why TAC C_{12} showed a significant correlation to TAC dose. Because TAC C_{12} is a representative loading dose, hemoglobin, serum albumin, other demographic factors and also CYP3A5 genetic polymorphism of the patients can strongly reflect the tacrolimus dose. Some clinical factors in many studies such as serum creatinine or sex were not significantly correlated to TAC dose; thus, we did not evaluate those factors in this study. In developing the prediction equation, many factors were found to be associated with TAC dose days 3 to 5, i.e., TAC C_{12} , hemoglobin level and BSA. However, adding all factors to the equation did not improve the efficacy of prediction and might have made the equation too fit to this population so it could not be widely used in the general population. Therefore, we decided to use only the two most important factors, i.e., TAC C_{12} and hemoglobin in the equation.

The correlation showed R^2 in the developmental cohort was 0.3125 and in the validation cohort was 0.2929. The equation exhibited low R^2 , but, in a different perspective, a good predicting performance could show how the test could minimize error of the drug dose needed. Therefore, testing the equation for validation cohort, showed the MAE of the TAC dose was 0.0392191 mg/kg which is not that much in real life concerning the TAC dose used. Moreover, this plot indicated that the prediction dose from the model equation had better prediction among patient requiring lower TAC dose (between 0.05 and 0.1 mg/kg) than among patients requiring higher TAC dose.

One strength of our study, aiming to develop a better model to predict TAC dose, was regarding perioperative

KT using the most important factors affecting real drug dose in Thailand. This constituted the first study enrolling many subjects in a Thai kidney transplant cohort and using many clinical factors to assess the most effective tacrolimus dose for Thai patients. Compared with other related model prediction studies, most were developed in foreign populations such as Caucasians or other Asians so they might not fit Thai patient. Another benefit of our proposed equation was we needed only two simple parameters to find the dose which could be most easily used without need to measure CYP3A5 genetic polymorphism, a limited resource in Thai transplant centers. Furthermore, this study endeavored to determine the most suitable TAC dose at early postKT (days 3 to 5) which was strongly associated with graft outcome compared with most related studies that mainly explored a loading dose of TAC. Therefore, nephrologists could use this to guide adjusting the drug dose that could be better than using manual approximation. However, this study involved a retrospective cohort so it might have encountered limitations such as missing data among recipients. However, the other data were almost complete because this cohort incorporated a valid protocol in the study center for physicians to follow or how to practice when unexpected conditions arose. Hence, the data that we used for analyses were the same and easy to categorize and evaluate.

In conclusion, the TAC dose prediction equation developed from clinical factors, can guide nephrologists to adjust TAC dose during perioperative KT among individual patient and this optimization will reduce both TAC toxicity and KT rejection rates.

References

1. Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T, et al. Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 4:iv48-54.
2. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013;37(6):602-12.
3. Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, De Gracia R, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 2009;31(4):436-42.
4. Kramer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuno J, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2386-92.
5. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331(7520):810.
6. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab* 2018;19(6):513-22.
7. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J, Roodnat JJ, Borra LC, Weimar W, et al. A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int* 2016;29(11):1158-67.
8. Kim IW, Moon YJ, Ji E, Kim KI, Han N, Kim SJ, et al. Clinical and genetic factors affecting tacrolimus trough levels and drug-related outcomes in Korean kidney transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):657-69.
9. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111(4):217-23.
10. Chen L, Prasad GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics Pers Med* 2018;11:23-33.
11. Townamchai N, Chanchaoentana W, Vadcharavivad S, Chariyavilaskul P, Pongpirul K, Leelahavanichkul A, et al. A Simple Novel Technique to Estimate Tacrolimus Dosages During the Early Post

- Kidney Transplantation Period. *Transplant Proc* 2015;47(8):2433-8.
12. de Jonge H, de Loo H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92(3):366-75.
 13. Jacobson PA, Oetting WS, Brearley AM, Leduc R, Guan W, Schladt D, et al. Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: results from a multicenter kidney transplant consortium. *Transplantation* 2011;91(3):300-8.
 14. Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, van der Werf M, Gregoor PJ, Lindemans J, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(3):245-54.
 15. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78(8):1182-7.

Original Article

Efficacy and safety of intermittent bolus compared with continuous drip of 3%NaCl in patients with severe symptomatic hyponatremia in Rajavithi Hospital

Orakan Lanwong, Kumtorn Lelamali

Renal Unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital

Abstract

Background: Recently, the European Renal Best Practices (ERBP) recommended bolus 3%NaCl 150 mL every 20 min to target plasma sodium (pNa) of 5 mEq/L during the first hour among patients with severe symptomatic hyponatremia. This recommendation was based on expert opinions reported in small scale studies.

Methods: This constituted a single center, open-label, randomized controlled trial including patients with severe symptomatic hyponatremia (pNa <125 mEq/L). Patients were randomized to an intermittent bolus group (IB) treated with 150 mL of 3%NaCl every 20 mins and a continuous drip group (CD) treated with 1 mL/kg/h of 3%NaCl to achieve the target pNa $\geq$ 5 mEq/L to improve symptoms. The primary end points were changes in pNa and Glasgow Coma Scale (GCS) at the 6th hour.

Results: Seven patients were randomized to IB and 6 patients to CD. Four patients were terminated during the study, 2 patients in IB and 2 patients in the CD group, respectively. The IB group exhibited higher serum urea and uric acid than the CD group. No differences were found regarding changes of pNa and GCS at the 6th hour between IB and CD groups. Time to target pNa and time to normalize symptoms trended to be less in the IB group. Overcorrection rate at the 24th and 48th hour tended to be less in the IB group. Two patients in the CD group needed relowered protocol. No differences were found in changes of pNa, and GCS at the 24th and 48th hour including length of hospital stay, and no ODS or mortality rate changes were noted in 30 days.

Conclusion: Changes of pNa and GCS after correcting hyponatremia with 3%NaCl intermittent bolus compared with continuous drip did not significantly differ by preliminary analysis. Intermittent bolus showed a trend to achieve target pNa and cure pNa symptoms rapidly.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT04561531

Keywords: hyponatremia, osmotic demyelinating syndrome, intermittent bolus, continuous drip

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรงด้วยวิธีการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วเปรียบเทียบกับการให้แบบปกติในโรงพยาบาลราชวิถี

อรกานต์ หลานวงศ์ กำธร ลีลามะลิ

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: สมาคมแพทยโรคไตของยุโรปแนะนำให้ 3% NaCl 150 มิลลิลิตรในทุก 20 นาที จนกว่าระดับโซเดียมในเลือดสูงกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาอ้างอิงมาจากการวิจัยที่มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อย และส่วนหนึ่งเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

แบบแผนการวิจัย: รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร แบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (intermittent bolus) คือการให้สารน้ำ 3%NaCl 150 มล. ในทุก 20 นาที และ กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ 1 มม./กก./ชั่วโมง จนกว่าระดับโซเดียมในเลือดจะมีค่าสูงกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการกลับสู่ปกติ โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ คือการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และระดับความรู้สึกตัวที่ประเมินด้วย Glasgow Coma Scale (GCS) ที่ 6 ชั่วโมงหลังได้รับสารน้ำ

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 13 ราย โดยอยู่กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว 7 ราย กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ 6 ราย และมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายจากแต่ละกลุ่มถูกถอนจากการศึกษา ดังนั้นจึงเหลือจำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์เบื้องต้น (preliminary analysis) ทั้งหมด 9 ราย โดยอยู่กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ 4 ราย ตามลำดับ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเฉลี่ยของโซเดียมในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (115.2 ± 6.05 และ 111.25 ± 10.01 มิลลิโมล/ลิตร, p-value เท่ากับ 0.650) ยกเว้นระดับของยูเรียและกรดยูริกในเลือดของกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าอีกกลุ่มการศึกษามากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลลัพธ์หลักพบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดที่ 6 ชั่วโมงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มการศึกษา และไม่พบความแตกต่างของระดับความรู้สึกตัว ที่ 6 ชั่วโมงของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเช่นกัน ผลลัพธ์รองพบวาระยะเวลาที่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร และระยะเวลาที่ทำให้อาการกลับสู่ปกติ ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มน้อยกว่ากลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดภาวะการแก้ไขโซเดียมเร็วกว่าปกติที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 ในผู้ป่วยกลุ่มได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลการวิจัย: การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดที่มีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว ทำให้การเพิ่มของระดับโซเดียมในเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวที่ 6 ชั่วโมงไม่แตกต่างจากการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติจากการวิเคราะห์เบื้องต้น

คำสำคัญ: ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ, ภาวะ osmotic demyelinating syndrome, การให้สารน้ำแบบเร็ว, การให้สารน้ำแบบปกติ

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. กำธร ลีลามะลิ หน่วยงานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: lelamalio1@yahoo.com

บทนำ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นความผิดปกติของเกลือแร่ที่พบบ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติ มีความชุกร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยฉุกเฉินที่ได้นอนโรงพยาบาล สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น ผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมีอาการหลากหลายพบตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการน้อย จนกระทั่งอาการรุนแรงมาก เช่น อาเจียน ชัก โคม่า หรือเสียชีวิต¹ การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแบ่งตามความรุนแรงของอาการและระยะเวลาที่เกิดว่าเป็นแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง สำหรับกรณีที่มีอาการรุนแรงแนะนำให้เพิ่มค่าโซเดียมในเลือดอย่างน้อย 5 ถึง 6 มิลลิโมลต่อลิตร ภายใน 4 ถึง 6 ชั่วโมงแรก สำหรับวิธีการเพิ่มค่าโซเดียมมักแนะนำให้ 3% NaCl ทางหลอดเลือดแบบต่อเนื่อง (continuous infusion)^{2,3,4} แต่ในปี พ.ศ. 2557 ได้มีคำแนะนำให้ใช้วิธี 3% NaCl ให้แบบเร็ว (bolus intermittently) ทั้งนี้เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาได้ตรงตามเป้าหมายในเวลาที่รวดเร็วขึ้นภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมงแรก ทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากอาการสมองบวม น้ำ โดยทางกลุ่มวิชาชีพแพทย์ของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ 3% NaCl 100 มล. ให้เร็วทางหลอดเลือดใน 10 นาที ติดต่อกัน 3 ครั้งจนกว่าอาการจะดีขึ้น ส่วนทางสมาคมแพทย์โรคไตของยุโรปแนะนำให้ 3% NaCl 150 มล. ใน 20 นาที ทุก 20 นาที จนกว่าค่าโซเดียมในเลือดจะมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการดีขึ้น ซึ่งมักจะต้องให้อย่างน้อย 2 ถึง 3 ครั้ง^{1,5,6} เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการรักษาตามปกติ คือรักษาตามต้นเหตุจนค่าโซเดียมกลับมาปกติ แต่ในกรณีถ้าผู้ป่วยมีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำมากกว่า 48 ชั่วโมงก่อนการรักษา ให้แก้ค่าโซเดียมในเลือดไม่เกิน 10 ถึง 12 มิลลิโมล/ลิตรใน 24 ชั่วโมงแรก และไม่เกิน 18 มิลลิโมล/ลิตรใน 24 ชั่วโมงถัดมา ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเซลล์สมองเหี่ยว (osmotic demyelination syndrome, ODS) ซึ่งแม้มีอุบัติการณ์น้อยแต่ทำให้ผู้ป่วยพิการและเสียชีวิตได้

อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาอ้างอิงมาจากงานวิจัยที่มีจำนวนประชากรค่อนข้างน้อยและส่วนหนึ่งเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ¹ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl ด้วยวิธีแบบเร็ว (intermittent bolus) เปรียบเทียบกับวิธีแบบปกติ (continuous drip)

วัตถุประสงค์ของวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก: เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และระดับความรู้สึกตัว ซึ่งวัดด้วย Glasgow Coma Scale (GCS) ระหว่างวิธีการให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วและแบบปกติ เพื่อแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรง

ในระยะเวลาชั่วโมงที่ 6 หลังการรักษาด้วยสารน้ำ 3% NaCl

วัตถุประสงค์รอง

1. เปรียบเทียบระยะเวลาที่ทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร และระยะเวลาที่ทำให้อาการกลับสู่ปกติในทั้งสองกลุ่ม
2. เปรียบเทียบผลต่างของโซเดียมในเลือดและความรู้สึกตัวที่วัดด้วย GCS ระยะเวลาชั่วโมงที่ 24 และ 48
3. เปรียบเทียบอัตราการแก้ไขโซเดียมในเลือด (relowering)
4. เปรียบเทียบการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินของค่าโซเดียมในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ระยะเวลาชั่วโมงที่ 24 และ 48
5. เปรียบเทียบระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่ม
6. เปรียบเทียบการเกิดภาวะ ODS ในระยะเวลา 30 วัน หลังการรับไว้ในโรงพยาบาล
7. เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตในระยะเวลา 30 วัน หลังการรับไว้ในโรงพยาบาล

นิยามศัพท์เฉพาะ

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหมายถึง ภาวะที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 มิลลิโมล/ลิตร¹ การแบ่งชนิดของภาวะ hyponatremia มี 3 แบบดังต่อไปนี้แบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการ

1. Moderately symptomatic มีอาการปานกลาง ได้แก่ คลื่นไส้แต่ไม่อาเจียน สับสน และปวดศีรษะ
2. Severely symptomatic มีอาการรุนแรง ได้แก่ อาเจียน อาการทางระบบหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว ง่วงซึม ชัก และโคม่า

Overcorrection หมายถึง การแก้ไขโซเดียมในเลือดเกิน 10 มิลลิโมล/ลิตร ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง และเกิน 18 มิลลิโมล/ลิตร ใน 48 ชั่วโมง¹ และ osmotic demyelinating syndrome (ODS) หมายถึง ภาวะที่มีการทำลายเซลล์ประสาทส่วนกลางจากการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่เร็วมากจนทำให้เกิดความผิดปกติ มักพบตำแหน่ง pons หรืออาจพบตำแหน่ง extrapontine ได้เช่น thalami, basal ganglia, mid brain, subcortical white matter และ cerebellum มีโอกาสเกิดโดยรวมร้อยละ 0.4 ถึง 0.56 ในผู้ป่วยโรคทางสมองที่นอนโรงพยาบาลและคิดเป็นร้อยละ 0.6 ของผู้ป่วยอายุรกรรม^{7,8}

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาแบบ การทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำชนิดมีอาการรุนแรง ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2563 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2564 ในโรงพยาบาลราชวิถี การศึกษานี้

ได้เข้ารับการพิจารณาโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในรายโรพยาบาลราชวิถีและผ่านการรับรองเมื่อวันที่ 13 สิงหาคม 2563 ได้ลงทะเบียนการศึกษาจาก ClinicalTrials.gov หมายเลข NCT04561531 และมีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าและออกมีดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลราชวิถีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมล/ลิตร หลังได้รับการคำนวณร่วมกับน้ำตาลในเลือดและมีอาการโดยที่ระดับอาการรุนแรง หมายถึง อาเจียน ซึม ชักเกร็ง และโคม่า

เกณฑ์คัดออก ความดันโลหิตต่ำ ได้แก่ ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure, SBP) น้อยกว่า 90 มม.ปรอท หรือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต (mean arterial pressure, MAP) น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ผู้หญิงตั้งครรภ์หรืออยู่ในช่วงให้นมบุตร มีประวัติหรือการตรวจร่างกายเข้าได้กับภาวะน้ำท่วมปอดหรือหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินจากภาพถ่ายเอกซเรย์ทรวงอก ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บวมมาก โรคตับแข็งที่บวมมาก มีอาการเข้าได้กับภาวะหัวใจขาดเลือด มีโรคลิ้นหัวใจรั่ว และมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ ได้รับการบาดเจ็บของสมองหรือมีภาวะแรงดันในสมองสูงที่ไม่ใช่จากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ได้รับยากลุ่มระงับประสาทหรือนอนหลับ ที่จะรบกวนการฟื้นของความรู้สึกตัวในระยะเวลา 6 ชั่วโมงต่อไป ได้รับสารน้ำ 3% NaCl มาก่อน และผู้ป่วยหรือญาติไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์การพิจารณาให้ออกจากงานวิจัยคือผู้ป่วยปฏิเสธและขอออกจากงานวิจัย

ขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตรเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม⁹ ค่าสถิติภายใต้ไค้มาตรฐาน เมื่อระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha = 0.05$ คือ 1.96 และค่าสถิติภายใต้ไค้มาตรฐาน เมื่อกำหนดระดับอำนาจในการทดสอบ 80% คือ 0.842 อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้าของ Garrahy และคณะ¹⁰ ที่ได้ทำการศึกษพบว่าค่าโซเดียมมีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มศึกษาโดยมีค่าเฉลี่ย = 6 ค่า SD = 3 และกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย = 3 และ SD = 1.25 ดังนั้นการศึกษครั้งนี้จะใช้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 20 ราย รวมสองกลุ่มเป็นจำนวนทั้งสิ้น 40 ราย

วิธีการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรม จัดทำโครงร่างการวิจัย
2. คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง และอธิบายชี้แจงข้อมูลโครงการวิจัยให้กับอาสาสมัครรับทราบ พร้อมให้อาสาสมัครลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยผู้อธิบายและขอคำยินยอมคือ ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้ดูแล ขั้นตอนกระบวนการขอความยินยอม ได้แก่ ผู้ที่จะทำหน้าที่ขอความยินยอม สถานที่ที่จะขอความยินยอม การให้ข้อมูลคำอธิบาย ตรวจสอบกลับว่ามีความเข้าใจอย่างแท้จริง

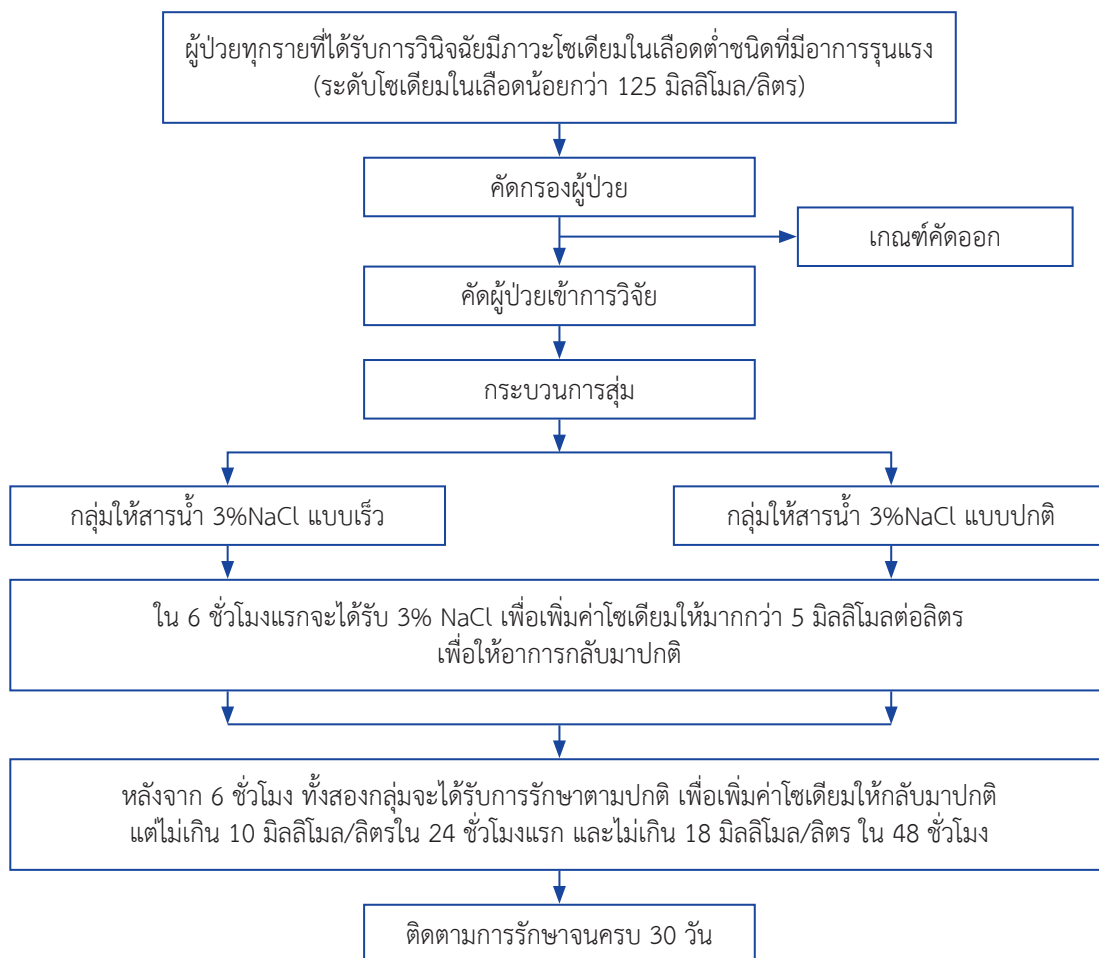
ตอบข้อสงสัย ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอม (หมายเหตุกรณีอาสาสมัครไม่อยู่ในสภาพที่จะรับรู้และลงนามดังกล่าวข้างต้น จะให้ตัวแทน ได้แก่ สามี ภรรยา หรือญาติสนิทเป็นผู้ตัดสินใจและลงนามให้ความยินยอม) หลังจากอาสาสมัครลงนามให้ความยินยอม จากนั้นทำการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี block of four แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ (รูปที่ 1)

- 1) กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว ให้ดำเนินการดังรูปที่ 2 ข้อสำคัญคือต้องได้ผลตรวจค่าโซเดียมกลับมาภายในเวลา 30 นาที
- 2) กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ ให้ดำเนินการดังรูปที่ 3 ข้อสำคัญคือ ต้องได้ผลตรวจค่าโซเดียมกลับมาภายในเวลา 60 นาที
- 3) ทั้งสองกลุ่มจะมีการติดตามอาการของโซเดียมต่ำ GCS และภาวะน้ำเกิน ชักประวัติและตรวจร่างกาย ถ้าสงสัยให้ตรวจเอกซเรย์ปอดทุก 1 ชั่วโมงหรือทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนแปลงการให้สารน้ำ จนครบ 6 ชั่วโมง
- 4) ถ้ามี GCS แย่ลง หรือมีภาวะที่สงสัยน้ำเกินในปอดให้พิจารณาหยุดการรักษาตามแบบดำเนินโครงการและรักษาไปตามปกติ แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในงานวิจัยต่อไป
- 5) ถ้าอาการของโซเดียมต่ำหายเป็นปกติทุกอย่างให้หยุดการรักษาและดำเนินการรักษาไปตามปกติ แม้ว่าค่าการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมจะยังไม่มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร
- 6) ถ้าค่าโซเดียมเพิ่มมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร แต่อาการของโซเดียมต่ำยังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาหาสาเหตุอื่นหรืออาจเพิ่มค่าโซเดียมขึ้นเป็น 10 มิลลิโมล/ลิตรตามแต่ความเห็นของแพทย์
- 7) หลังจากการรักษาครบ 6 ชั่วโมงแรก ซึ่งอาจเกิดก่อนครบ 6 ชั่วโมงแรก การรักษาต่อมาเป็นการรักษาภาวะโซเดียมต่ำตามปกติ ตามแต่สาเหตุของการเกิดโซเดียมต่ำ โดยไม่ให้แก่ระดับโซเดียมมากกว่า 10 มิลลิโมล/ลิตรที่เวลา 24 ชั่วโมง และมากกว่า 18 มิลลิโมล/ลิตรที่เวลา 48 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดติดตามระดับโซเดียมที่ 6, 12, 18, 24, 36 และ 48 ชั่วโมง หรือถ้านั้นเพื่อเฝ้าระวังไม่ให้ระดับโซเดียมถูกแก้มากเกินไป
- 8) ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการทางระบบประสาทของภาวะ ODS ทุก 12 ชั่วโมง ในขณะที่อยู่ในโรงพยาบาลจนครบ 7 วัน หรือถ้ากลับบ้านก็จะมี การอธิบายอาการให้ผู้ป่วยและญาติฟังเพื่อโทรแจ้งกลับได้ตลอด 24 ชั่วโมง จนครบ 7 วัน โดยจะมีการนัดมาตรวจหรือโทรถามอาการในวันที่ 7

- 9) ผู้ป่วยจะถูกติดตามถึงการอยู่รอดใน 30 วัน โดยการนัดมาตรวจหรือสอบถามอาการผ่านทางโทรศัพท์

สรุปเกณฑ์การยุติการศึกษา โดยให้การรักษาตามปกติ แต่ผู้ป่วยยังอยู่ในงานวิจัยจนจบยกเว้นต้องการออกจากงานวิจัยได้แก่

- ผู้ป่วยมีอาการกลับมาปกติทุกอย่างในช่วง 6 ชั่วโมงแรก แม้ว่าค่าโซเดียมยังไม่มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร
- ผู้ป่วยมีค่าโซเดียมในเลือดมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร แม้ว่าอาการจะยังไม่ดีขึ้น ซึ่งต้องไปหาสาเหตุอื่นเพิ่ม
- ผู้ป่วยมีอาการทางสมองที่รุนแรงมากขึ้นทำให้สงสัยว่าไม่ได้เกิดจากภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ
- ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบมากขึ้นหรือมีเสียงปอดผิดปกติหรือมีภาพรังสีเอกซเรย์ปอดที่เข้าได้กับภาวะน้ำเกิน
- ได้รับยาที่มีผลต่อระบบประสาทหรือยานอนหลับที่จะมีผลต่อการฟื้นของความรู้สึกตัว
- มีการติดตามผลเลือดที่ไม่ตรงกับแบบดำเนินโครงการหรือคลาดเคลื่อน (protocol deviations)



รูปที่ 1 วิธีการดำเนินโครงการวิจัย

ครั้งที่ 1	3%NaCl bolus ใน 30 min via infusion pump		เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 1
ครั้งที่ 2	3%NaCl bolus ใน 30 min via infusion pump		เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 2
ครั้งที่ 3	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 1 $\Delta Na = 0$ or < 0	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 3
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or < 5	Stop	
ครั้งที่ 4	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 2 $\Delta Na = 0$ or < 0	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 5
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or < 5	Stop	
ครั้งที่ 5	ผลเลือดหลังให้ยาครั้งที่ 3 $\Delta Na = 0$ or < 0	ให้ยาต่อ	เจาะเลือดหลังให้ยาครบครั้งที่ 6
	1	ให้ยาต่อ	
	2	ให้ยาต่อ	
	3	ให้ยาต่อ	
	4	ให้ยาต่อ	
	5 or < 5	Stop	
ครั้งที่ 6	ทำซ้ำต่อไปจนค่า $\Delta Na \geq 5$ หรือครบ 6 ชั่วโมง		

หมายเหตุ

- ค่า ΔNa คำนวณเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา
- Stop คือจบขั้นตอนนี้โดยไม่ต้องเจาะเลือดซ้ำเจาะเลือดครั้งต่อไปคือชั่วโมงที่ 6
- มีการประเมินอาการของโซเดียมต่ำและอาการน้ำเกินโดยเฉพาะในปอดทุกชั่วโมงขณะให้สารน้ำ ถ้าอาการของโซเดียมต่ำกลับมากผิดปกติทุกอย่างพิจารณาหยุดการให้สารน้ำแม้ค่าโซเดียมจะสูงไม่เกิน 5 mmol/L และถ้าสงสัยว่ามีภาวะน้ำเกินในปอด ให้พิจารณาหยุดการให้สารน้ำ

รูปที่ 2 วิธีการดำเนินโครงการวิจัยในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว

ชั่วโมงที่ 1	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	01 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 1
ชั่วโมงที่ 2	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	01 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 2
ชั่วโมงที่ 3	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 3
ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 1		$\Delta Na = 0 \text{ or } <0$	0
		1	1
		2	1
		3	0
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 4	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 4
ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 2		$\Delta Na = 0 \text{ or } <0$	3
		1	2
		2	1
		3	0
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 5	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ ..
ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 3		$\Delta Na = 0 \text{ or } <0$	4 (ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		1	3
		2	2
		3	1
		4	0
		5 or <5	Stop
ชั่วโมงที่ 6	3%NaCl continuous IV drip via infusion pump rate	 mL/kg/hr	เจาะเลือดหลังครบชั่วโมงที่ 6
ผลเลือดหลังให้ยาชั่วโมงที่ 4		$\Delta Na = 0 \text{ or } <0$	5 (ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		1	4 (ระวังภาวะน้ำเกินในปอด)
		2	3
		3	2
		4	1
		5 or <5	Stop

หมายเหตุ

- ค่า ΔNa คำนวณเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา
- Stop คือจบขั้นตอนนี้โดยไม่ต้องเจาะเลือดซ้ำเจาะเลือดครั้งต่อไปคือชั่วโมงที่ 6
- มีการประเมินอาการของโซเดียมต่ำและอาการน้ำเกินโดยเฉพาะในปอดทุกชั่วโมงขณะให้สารน้ำ ถ้าอาการของโซเดียมต่ำกลับมาปกติทุกอย่างพิจารณาหยุดการให้สารน้ำแม้ค่าโซเดียมจะสูงไม่เกิน 5 mmol/L และถ้าสงสัยว่ามีภาวะน้ำเกินในปอดให้พิจารณาหยุดการให้สารน้ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูลในแบบบันทึกส่วนบุคคลแบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ แล้วลงบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 26.0 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปที่เป็น categorical data รายงานด้วยจำนวนร้อยละหรือตัวเลข ข้อมูลที่เป็น continuous data กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติรายงานด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ รายงานด้วยค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น categorical data ใช้ Chi-square test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือ Fishers' exact test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น continuous data ในประชากร 2 กลุ่ม กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติใช้สถิติ t-test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ ใช้สถิติ Man-Whitney U test และรายงานความเสี่ยงด้วย OR (95%CI) และทุกการทดสอบกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ P-value < 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีค่าโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 125 มิลลิโมลต่อลิตร ทั้งหมด 54 ราย เข้าเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 13 ราย และได้รับการคัดออกทั้งหมด 41 ราย เนื่องจากสาเหตุดังต่อไปนี้ ผู้ป่วย 23 ราย ไม่มีอาการ 10 รายมีปัญหาบาดเจ็บทางสมอง 2 รายเป็นไตเรื้อรังระยะท้ายที่ต้องฟอกเลือด 2 รายเป็นไตวายเฉียบพลันที่มีน้ำเกิน 1 รายมีการติดเชื้อและความดันโลหิตต่ำ 2 รายได้รับสารน้ำ 3% NaCl ก่อน และ 1 รายปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 13 รายได้รับการสุ่มเข้า 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว 7 ราย มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มนี้ที่เข้าเกณฑ์ยุติการศึกษา เนื่องจากได้รับการเจาะเลือดที่ไม่ตรงตามแผนดำเนินการ และกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ 6 ราย มีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มนี้ที่เข้าเกณฑ์ยุติการศึกษา เนื่องจาก 1 รายมีปัญหาติดเชื้อรุนแรงขึ้น อาจทำให้มีอาการทางสมองฟื้นตัวช้าลง และมีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการนอนหลับ ทำให้รบกวนการฟื้นตัวของอาการทางสมอง โดยรวมมีผู้ป่วยกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วทั้งสิ้น 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติมีผู้ป่วย 4 ราย ที่ติดตามอาการ

ครบ 30 วัน

จากการศึกษาข้อมูลพื้นฐานในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1-2 อาการส่วนใหญ่ คือ อาเจียน 5 ราย และ ชี้น 5 ราย โดยมีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการทั้งอาเจียนและชี้น ค่าเฉลี่ยของ GCS ในทั้งกลุ่มไม่แตกต่างกัน ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเฉลี่ยของโซเดียมในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (115.2 ± 6.05 ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว และ 111.25 ± 10.01 มิลลิโมล/ลิตร ในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ, $P=0.650$) และผลตรวจเลือดและปัสสาวะในด้านต่าง ๆ ไม่แตกต่างกัน ยกเว้น ค่ายูเรียและยูริกในเลือดที่พบว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็ว มีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 3

ผลลัพธ์หลักพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือดที่ชั่วโมงที่ 6 ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงในตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วมีค่าเท่ากับ 7.25 ± 2.38 มิลลิโมล/ลิตร และกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติมีค่าเท่ากับ 6.5 ± 1.73 มิลลิโมล/ลิตร, $P=0.650$ แสดงดังรูปที่ 4 อีกทั้งยังไม่พบความแตกต่างของระดับความรู้สึกตัวที่ชั่วโมงที่ 6 ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษา ผลลัพธ์รองพบว่า ระยะเวลาที่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตรและระยะเวลาที่ทำให้อาการกลับสู่ปกติในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วมีแนวโน้มน้อยกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียมในเลือด และ GCS ที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 ในทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบปกติ มีผู้ป่วยที่ต้องแก้ไขระดับโซเดียมในเลือด 2 ราย อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินที่ชั่วโมง 24 และ 48 มีแนวโน้มน้อยกว่าในกลุ่มให้สารน้ำ 3% NaCl แบบเร็วเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับร้อยละ 75, $P=0.595$ ที่ชั่วโมงที่ 24 และ ร้อยละ 0 เปรียบเทียบกับร้อยละ 25, $P=0.444$ ที่ชั่วโมงที่ 48 ตามลำดับ) อัตราการนอนโรงพยาบาลในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และยังไม่พบมีผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดภาวะ ODS ในการศึกษา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและโรคร่วม

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
ข้อมูลทั่วไป			
เพศชาย (ร้อยละ)	20	75	0.206
อายุ (ปี)	60	76.5	0.413
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	58	45.5	0.730
ประวัติสูบบุหรี่ (ราย)	0	1	-
ประวัติแอลกอฮอล์ (ราย)	1	0	-
ประวัติโรคร่วม			
เบาหวาน	3	1	-
ความดันโลหิตสูง	3	1	-
โรคไต	0	0	-
โรคทางหลอดเลือดสมอง	1	0	-
จิตเวช	0	0	-
โรคมะเร็ง	2	1	-
โรคต่อมพิทูอิทารี	0	2	-

ตารางที่ 2 ข้อมูลอาการและสาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

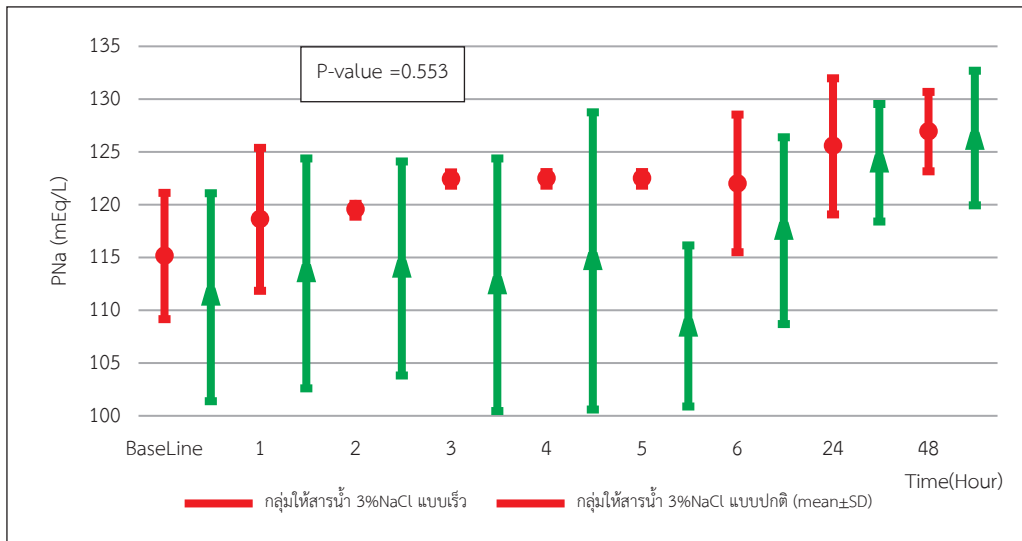
ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
อาการ (ราย)			
อาเจียน	3	2	-
ซึม	2	3	-
โคม่า	0	0	-
ชัก	0	0	-
ค่า GCS เริ่มต้น	13.8 ± 2.16	14 ± 0.81	0.604
สาเหตุของภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ			
Hypovolemia	1	0	-
Low solute intake	1	0	-
Adrenal insufficiency	0	1	-
SIADH			
• Malignancy-related SIADH	0	2	-
• Pulmonary tuberculosis	0	1	-
Diuretic-induced			
• Thiazide induced	1	0	-
• Thiazide-like induced (Indapamide)	2	0	-

ตารางที่ 3 ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
Baseline Na (mmol/L)	115.2±6.05	111.25±10.01	0.650
*Serum K (mmol/L)	3.83±0.60	3.75±0.30	0.383
Serum creatinine (mg/dL)	0.66±0.17	0.53±0.07	0.282
Serum urea (mg/dL)	11.8±3.5	7.75±1.5	0.032
Serum uric acid (mg/dL)	4.1±1.58	2.45±1.33	0.010
Serum osmolarity (mOsm/Kg)	239.8±13.5	231.25±22.4	0.538
Urine osmolarity (mOsm/L)	384±184.94	405±117.56	0.718
Urine Na (mmol/L)	58.4±36.45	59.25±26.91	0.906
Urine K (mmol/L)	53.27±27.27	25.09±23.23	0.403
Urine creatinine (mg/dL)	62.44±10.69	80.12±37.86	0.540
Urine uric (mg/dL)	42 (29-45)	47 (30-48)	0.111
Urine urea (mg/dL)	379±108.74	458.25±171.15	0.653
*FENa (%)	0.49±0.29	0.43±0.24	0.869
*FEUrea (%)	35.05±10.74	44.14±11.77	0.465
*FEUric (%)	10.22±2.23	14.88±5.12	0.236

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง

ตัวแปร	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (5 ราย)	กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ (4 ราย)	P-value
ผลลัพธ์หลัก			
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 6 (มิลลิโมล/ลิตร)	7.25±2.38	6.5±1.73	0.650
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 6	1.2±2.16	1±0.81	0.604
ผลลัพธ์รอง			
ระยะเวลาที่ทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมล/ลิตร (ชั่วโมง)	1.7±1.20	4±2.16	0.098
ระยะเวลาที่ทำให้มีอาการกลับสู่ปกติ (ชั่วโมง)	1.8±1.25	3.25±2.21	0.261
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 24 (มิลลิโมล/ลิตร)	11 (9-12)	16 (2-17)	0.286
ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดชั่วโมงที่ 48 (มิลลิโมล/ลิตร)	12 (8-14)	18 (4-20)	0.286
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 24	1.2±2.16	1±0.81	0.604
ผลต่างของ GCS ชั่วโมงที่ 48	1.2±2.16	1±0.81	0.604
การแก้ไขโซเดียมในเลือด (ราย)	0	2	-
อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินชั่วโมงที่ 24 (ร้อยละ)	60 (3 ราย)	75 (3 ราย)	0.595
อัตราการเกิดภาวะการแก้ไขเร็วเกินชั่วโมงที่ 48 (ร้อยละ)	0	25 (1 ราย)	0.444
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน)	9.6±7.40	7.25±2.98	0.419



รูปที่ 4 เปรียบเทียบระดับโซเดียมในเลือดที่ระยะเวลาต่าง ๆ

อภิปรายผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและสาเหตุของการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ แม้ว่าจะมีการสุ่มเพื่อแบ่งผู้ป่วยเข้ากลุ่มที่แตกต่างกันสองกลุ่ม แต่กลับพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีสาเหตุหลักมาจากการใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่มไทอะไซด์ (thiazide) 3 ราย จาก 5 ราย และกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ มีสาเหตุหลักมาจากภาวะ SIADH 3 รายจาก 4 ราย อาจเป็นเหตุที่ทำให้ผลเลือดยูเรียและยูริกในเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีค่าที่สูงกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ SIADH จะมีค่ายูเรียและยูริกที่ต่ำ ซึ่งใช้เป็นส่วนหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้อยู่แล้ว¹¹ ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยากลุ่มไทอะไซด์ มีแนวโน้มที่จะมีค่ายูเรียและยูริกในเลือดที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่ม SIADH ด้วยกลไกการเกิดภาวะ volume depletion อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากลุ่มไทอะไซด์อาจมีผลเลือดที่คล้ายผู้ป่วย SIADH ได้¹²

จากผลลัพธ์หลักที่แสดงว่า ผลต่างของระดับโซเดียมในเลือดและผล GCS ชั่วโมงที่ 6 ในทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ดังกล่าวแตกต่างจากการศึกษาของ Garrahy และคณะ¹⁰ ที่ศึกษาเปรียบเทียบการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดที่มีอาการรุนแรงเป็นผลจากภาวะ SIADH ระหว่างการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (bolus injection of 3%NaCl) และแบบต่อเนื่อง (continuous infusion) พบว่า การให้ 3%NaCl แบบเร็วทำให้ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้นเร็วกว่าอีกกลุ่มในระยะเวลา 6 ชั่วโมงแรก ค่ากลางของการเปลี่ยนแปลงของโซเดียมเท่ากับ 6 (2-11) เทียบกับ 3 (1-4) มิลลิโมลต่อลิตร, P-value<0.0001 เมื่อนำการศึกษานี้เปรียบเทียบกับการศึกษาของ Garrahy และคณะ¹⁰

พบว่าแนวทางการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติของการศึกษานี้ เริ่มต้นให้อัตรา 1 มล.ต่อน้ำหนักตัวต่อชั่วโมง และติดตามผลเลือดทุก 1 ชั่วโมงเพื่อให้ได้ถึงเป้าหมาย คือค่าการเพิ่มขึ้นของโซเดียมมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมลต่อลิตร และให้ปรับเพิ่มอัตราของสารน้ำได้อีกเป็น 2 มล./กก. ต่อชั่วโมง ในกรณีที่ไม่ได้ตามเป้าหมาย ซึ่งอัตราการให้สารน้ำในการศึกษานี้มากกว่าในการศึกษาของ Garrahy และคณะ¹⁰ ที่ให้อัตราเพียง 20 มล.ต่อชั่วโมง ทำให้ผลต่างหรือการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในเลือดของทั้งสองกลุ่มในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกัน และพบว่ากลุ่มการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติของการศึกษานี้มีการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในชั่วโมงที่ 6 มากกว่า กลุ่มการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่องของการศึกษาของ Garrahy และคณะ¹⁰

นอกจากนี้จากผลลัพธ์รองยังแสดงให้เห็นว่าในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมีแนวโน้มใช้เวลาที่จะทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิโมลต่อลิตร ร่วมกับอาการกลับสู่ปกติน้อยกว่าอีกกลุ่ม และมีแนวโน้มการเกิดอัตราการเกิดภาวะ overcorrection ที่ชั่วโมง 24 และ 48 น้อยกว่าเมื่อเทียบกับอีกกลุ่ม แม้ว่าจะยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Baek และคณะ ในการศึกษาชื่อ SALSA¹³ ทำในประเทศเกาหลี ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว (rapid intermittent bolus) เปรียบเทียบกับการให้แบบต่อเนื่อง (slow continuous infusion) ในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงโดยมีผู้ป่วยจำนวน 178 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว และอีกกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่อง รูปแบบการศึกษานี้เป็นแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม พบว่า อัตราการเกิดภาวะ overcorrection ในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว

มีน้อยกว่าอีกกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (มีผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 17.2) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและมีผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 24.2) ในกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบต่อเนื่อง P-value=0.26) และยังพบว่ามีการแก้ไขโซเดียมในเลือดในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วที่น้อยกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (มีการแก้ไข 36 ราย (ร้อยละ 41.4) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและ 52 ราย (ร้อยละ 57.1) ในกลุ่มได้รับสารน้ำ 3% NaCl แบบต่อเนื่อง, P-value=0.04) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ก็พบว่าในกลุ่มที่ได้รับสารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีการแก้ไขโซเดียมในเลือดที่น้อยกว่าอีกกลุ่มเช่นกัน (0 เปรียบเทียบกับ 2 ราย)

สาเหตุที่ทำให้กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว ใช้เวลาทำให้ค่าโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นตามเป้าหมายร่วมกับอาการกลับสู่ปกติที่เร็วกว่า อาจเนื่องมาจากระยะเวลาที่ใช้ในการให้สารน้ำน้อยกว่า (ให้ 3%NaCl 150 มิลลิตร ในระยะเวลา 30 นาที) ส่วนสาเหตุที่ทำให้กลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วเกิดภาวะ overcorrection และมีการแก้ไขโซเดียมที่น้อยกว่า อาจยังหาข้อสรุปที่ชัดเจนไม่ได้ในการศึกษานี้ ถึงแม้ว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วจะมีผู้ป่วยที่มีภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่มไทยโซเดียมมากกว่าอีกกลุ่ม อีกทั้งมีผู้ป่วย hypovolemia และ low solute intake ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรจะมีความเสี่ยงการเกิดภาวะ overcorrection ที่มากกว่าหลังจากการหยุดยาและการแก้ไข ทั้งนี้เนื่องจากหลังการหยุดยากลุ่มไทยโซเดียม หรือการแก้ไขภาวะ hypovolemia และ low solute intake จะส่งผลให้เกิดภาวะการกลับสู่ภาวะปกติด้วยตัวเองของค่าโซเดียมในเลือด (autocorrection of serum sodium)^{12,14,15} แต่กลับพบว่ากลุ่มที่ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมีการเกิดภาวะ overcorrection ที่น้อยกว่ากลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติที่สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะ SIADH (โรคเมะเร็ง 2 ราย และวัณโรค 1 ราย) ที่ควรจะมีแนวโน้มจะเกิดภาวะ overcorrection น้อยกว่าเนื่องจากสาเหตุของ SIADH ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่สามารถที่จะแก้ไขได้อย่างรวดเร็ว¹⁴ อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องประชากรที่ศึกษามีจำนวนน้อยมากอาจทำให้ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ในตอนนี้ อาจต้องรอเก็บข้อมูลให้ครบถ้วนแล้วมาวิเคราะห์อีกครั้ง

ข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษานี้วางแผนศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 40 ราย ขณะนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งสิ้น 13 ราย ผลจากการวิเคราะห์ครั้งนี้อาจเป็นเพียงแนวโน้มที่ได้จากการวิเคราะห์เบื้องต้น ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด พบปัญหาระหว่างการศึกษากับสถานการณ์การระบาดของเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ COVID-19 มีผลต่อการดูแลผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นการลดจำนวนแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ดูแลผู้ป่วย เนื่องจากบางส่วนต้องกักตัวหลังมีประวัติสัมผัสผู้ป่วยติดเชื้อทำให้ภาระงานเพิ่มขึ้นและนโยบาย

ลดการสัมผัสผู้ป่วยที่เกินความจำเป็นส่งผลให้เป็นอุปสรรคต่อการดำเนินการศึกษา

แม้การศึกษานี้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วและกลุ่มให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ แต่หากดูผลการวิเคราะห์แบบเบื้องต้น จะพบว่า การให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็ว มีแนวโน้มจะทำให้ใช้เวลาที่จะให้ให้ค่าโซเดียมในเลือดถึงเป้าหมาย และอาการกลับสู่ปกติได้เร็วกว่า อีกทั้งมีอัตราการเกิดภาวะ overcorrection และการแก้ไขโซเดียมในเลือดที่น้อยกว่า ดังนั้นถึงแม้ว่าผลลัพธ์ในทั้งสองกลุ่มจะยังไม่แตกต่างกัน ในการประยุกต์ใช้กับผู้ป่วย ผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วมากกว่า เนื่องจากสะดวก รวดเร็ว และความปลอดภัยไม่ต่างกัน

สรุป

การรักษาภาวะโซเดียมในเลือดชนิดที่มีอาการรุนแรงด้วยการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบเร็วทำให้การเพิ่มของค่าโซเดียมในเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัวใน 6 ชั่วโมงไม่ต่างจากการให้สารน้ำ 3%NaCl แบบปกติ จากการวิเคราะห์เบื้องต้น ทั้งนี้ อาจต้องรอผลสรุปหลังจากการศึกษาลิ้นสุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน ต่อยอดโรคไต แพทย์ประจำบ้านแผนกเวชศาสตร์ฉุกเฉินและแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรกรรม เจ้าหน้าที่แผนกโรคไต แพทย์ประจำบ้าน และพยาบาลกองอายุรกรรม กองอุบัติเหตุ โรงพยาบาลราชวิถีทุกท่านที่สนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3): G1-47.
2. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff A I. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med.* 1987 Nov 5;317(19): 1190-5.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342(21):1581-9.
4. Sterns RH, Hix JK, Silver St. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19(5):493-8.
5. Ball SG, Iqbal Z. Diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol*

- Metab. 2016; 30(2):161-73.
6. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2009; 29(3):282-99.
 7. Hegazi MO, Nawara A. Prevention and treatment of the osmotic demyelination syndrome. *JSM Brain Sci.* 2016; 1:1004.
 8. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116: 600–6.
 9. Bernard R. *Fundamentals of biostatistics.* 5thed: Duxbury Press; 2000.
 10. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, Cuesta M, Tormey W, Sherlock M, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(9):3595-602.
 11. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007; 356(20):2064-72.
 12. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 2020; 75(2): 256-64.
 13. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh Y K, Lee J B, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1):81-92.
 14. Sterns RH, Osmotic demyelination syndrome (ODS) and overly rapid correction of hyponatremia. In: Emmett M, Forman JP, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2021 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/osmotic-demyelination-syndrome-ods-and-overly-rapid-correction-of-hyponatremia#H1791857537>.
 15. Mozes B, Pines A, Werner D, Olchovsky D, Lieberman P, Frankl O. Thiazide-induced hyponatremia: an unusual neurologic course. *South Med J.* 1986; 79(5):629-31.

Clinicopathological Conference

IgA nephropathy: A Case Report and Literature Review

ธันยธร จุ่งรุ่งเรือง¹, อังคนิย์ ชะนะกุล¹, จีรสิทธิ์ สุรินทร์สากนันท²¹หน่วยโรคไต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

IgA nephropathy เป็นโรคไตกลomerulonephritis ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก เกิดจากความผิดปกติในการสร้างอิมมูโนโกลบูลินเอ (galactose-deficient IgA1) ทำให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อส่วนดังกล่าว และเกิดปฏิกิริยาเป็นสารอิมมูนเชิงซ้อนไปสะสมบริเวณโกลเมอรูลัส วินิจฉัยจากพยาธิสภาพทางไตที่ตรวจพบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส การพยากรณ์โรคสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและพยาธิสภาพทางไต ผู้ป่วยจึงได้นำเสนอผู้ป่วย 1 ราย เป็นเด็กผู้หญิงอายุ 11 ปี มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis) ผู้ป่วยได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตพบ crescentic IgA nephropathy และโกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะ global sclerosis จึงพิจารณารักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้อง ผู้ป่วยได้พบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับโรค IgA nephropathy ในเด็ก ถึงอุบัติการณ์ พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง การรักษา และพยากรณ์โรค

คำสำคัญ: IgA nephropathy, glomerular disease, rapidly progressive glomerulonephritis, chronic kidney disease

บทนำ

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) เป็นโรคของโกลเมอรูลัสที่วินิจฉัยจากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตที่พบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส มีรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2511 โดย Berger และ Hinglais¹ ความชุกของโรคในชาวเอเชียสูงกว่าชาวยุโรป โดยพบมากในประเทศแถบมหาสมุทรแปซิฟิก เช่น ญี่ปุ่น สิงคโปร์ ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ เป็นต้น² ในประเทศญี่ปุ่นที่มีการตรวจคัดกรองความผิดปกติของปัสสาวะในเด็กวัยเรียน มีรายงานอุบัติการณ์ของโรค IgA nephropathy ในเด็ก 9.9 รายต่อประชากรแสนคนต่อปี³ จากการศึกษาในปัจจุบัน พบว่าเมื่อติดตามการดำเนินโรคและพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy มีความหลากหลาย ตั้งแต่หายได้เอง ยังคงมีปัสสาวะเป็นเลือด โปรตีนรั่วในปัสสาวะ จนถึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรัง⁴ ในรายงานฉบับนี้จะแสดงถึงผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) จากโรค IgA nephropathy และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กหญิงไทยอายุ 11 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดสุรินทร์ โรคประจำตัวเดิม หอบหืด ส่งตัวมาด้วยบวม 2 เดือน

10 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไปพบแพทย์ด้วยเรื่องไอ หอบเหนื่อย ตรวจร่างกายพบขาบวมและความดันเลือด 148/100 มม.ปรอท ค่ายูเรียในเลือด 32 มก./ดล. ค่าครีเอตินินในเลือด 1.87 มก./ดล. และมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (urine protein 2+) ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและ amlodipine ผลตรวจเพิ่มเติมพบคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำ, ANA, ASO titer และ Anti-DNase B เป็นลบ

4 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาตรวจตามแพทย์นัด ปริมาณปัสสาวะเท่าเดิม ไม่บวมมากขึ้น แต่การทำงานของไตลดลง ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน 2 มก./กก./วัน และนัดติดตามอาการที่ 2 สัปดาห์ถัดมา พบว่าการทำงานของไตลดลง แพทย์ผู้ดูแลให้การรักษาด้วย methylprednisolone 30 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำ 3 วัน และส่งตัวมาเพื่อหาสาเหตุและรักษาต่อ ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติปัสสาวะเป็นเลือด โรคไต หรือการได้ยินผิดปกติ ในครอบครัว ตรวจร่างกาย น้ำหนัก 36.8 กิโลกรัม (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50-75) ส่วนสูง 147 เซนติเมตร (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50-75) ความดันเลือดสูง 125/85 มม.ปรอท, no edema, mild distended abdomen และ shifting dullness positive การตรวจร่างกายระบบอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปร	10 สัปดาห์ก่อน	4 สัปดาห์ก่อน	2 สัปดาห์ก่อน
CBC	Hb 8.7 กรัม/ดล. WBC 11,900 เซลล์/ลบ.มม. Platelet 246,000 เซลล์/ลบ.มม.		Hb 11.7 กรัม/ดล. WBC 14,100 เซลล์/ลบ.มม. Platelet 115,000 เซลล์/ลบ.มม.
BUN (มก./ดล.)	32.5	37	93
Cr (มก./ดล.)	1.87	2.17	2.16
C3 (มก./ดล.)	74.6		82.57
C4 (มก./ดล.)	9.81		
Albumin (กรัม/ดล.)	3.3		
UA: Albumin	2+	2+	
RBC (เซลล์/HPF)	1-2	2-3	
	ASO titer, Anti-DNase B titer, และ ANA ให้ผลลบทั้งหมด 24-hour urine protein 52 มก./ตร.ม./ชม.		Ultrasound kidney: Bilateral renal parenchymal disease with normal kidney size

CBC, Complete Blood Count; Hb, Hemoglobin; WBC, White Blood Cell; BUN, Blood Urea Nitrogen; Cr, Creatinine; C3, Complement3; C4, Complement4; UA, Urine Analysis; RBC, Red Blood Cell; HPF, High-Power Field; ASO titer, Antistreptolysin O titer; Anti-DNase B titer, Anti-Deoxyribonuclease B titer; ANA, Antinuclear Antibody

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลตรวจเลือด	ผลตรวจปัสสาวะ
CBC: Hemoglobin 12.3 กรัม/ดล., Hematocrit ร้อยละ 36.1 WBC 17570 เซลล์/ลบ.มม., Platelet 88,000 เซลล์/ลบ.มม.	UA: Specific gravity 1.010, pH 6.5, protein 2+, WBC 5-10 เซลล์/HPF, RBC 1-2 เซลล์/HPF
BUN 124 มก./ดล., Cr 2.35 มก./ดล., sodium 139 , potassium 3.8, chloride 104 , bicarbonate 18 มิลลิโมล/ลิตร	24-hour urine protein 34 มก./ตร.ม./ชม.
C3 71.6 มก./ดล., C4 10.5 มก./ดล.	

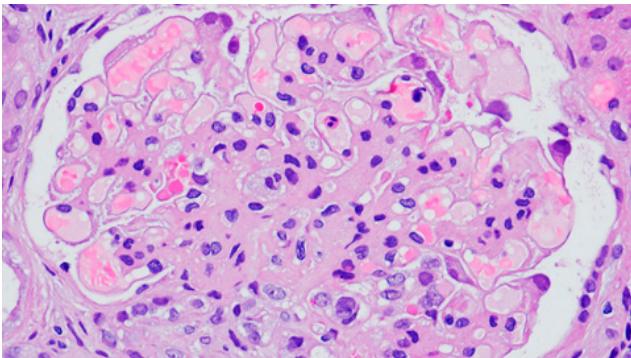
CBC, Complete Blood Count; BUN, Blood Urea Nitrogen; Cr, Creatinine; UA, Urine Analysis; WBC, White Blood Cell; RBC, Red Blood Cell; HPF, High-Power Field

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ASO titer, Anti-DNase B titer, ANA, Anti-dsDNA antibody, C-ANCA, P-ANCA, Anti-PR3 antibody, Anti-MPO antibody และ Anti-GBM antibody เป็นลบทั้งหมด หลังจากรับผู้ป่วยไว้ใน รพ. 4 วัน ผู้ป่วยมีอาการซีดลง ตรวจร่างกาย ความดันเลือด 110/70 มม.ปรอท และไม่พบความผิดปกติทางระบบประสาทอื่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

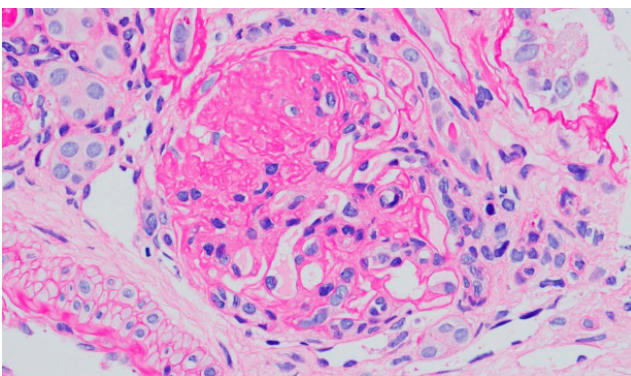
ไม่พบความผิดปกติในสมอง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น และจำนวนเกล็ดเลือดลดลง สเมียร์เลือดพบ schistocyte 1+, ผลตรวจการแข็งตัวของเลือดปกติ LDH 274 U/L ยูเรียในเลือด 123 มก./ดล. ครีเอตินินในเลือด 2.65 มก./ดล. เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับภาวะ uremia และ thrombotic microangiopathy (TMA) จึงได้ให้การรักษาด้วย

การบำบัดทดแทนไตและ fresh frozen plasma หลังจากนั้น ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีขึ้น และได้รับการรักษาโดยการให้พลาสมาต่อเนื่อง กระทั่งค่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต

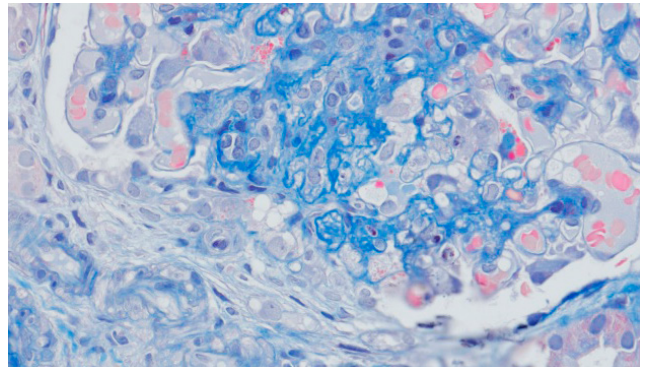
ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตพบ 32 โกลเมอรูลัส โดยพบ global sclerosis 28 โกลเมอรูลัส, cellular crescent ใน 2 โกลเมอรูลัส (ร้อยละ 50), diffuse mesangial proliferation ใน 3 โกลเมอรูลัส, segmental endocapillary proliferation ใน 1 โกลเมอรูลัส, segmental sclerosis ใน 2 โกลเมอรูลัส, บริเวณหลอดเลือดพบผนังหนาขึ้นเล็กน้อย (mild arteriosclerosis) ไม่พบลักษณะของ TMA, พบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy ร้อยละ 30 และ ร้อยละ 50 ตามลำดับ ผลตรวจ immunofluorescence ติด IgA 2+, IgG trace, IgM 1+, C3 1+, C1q negative, Lambda 2+ และ Kappa trace ที่บริเวณ mesangium และบางส่วนของ capillary loop ผล electron microscopy พบ electron dense deposit บริเวณ mesangium และ subendothelium และพบ neodensa glomerular basement membrane ดังแสดงในรูปที่ 1-7



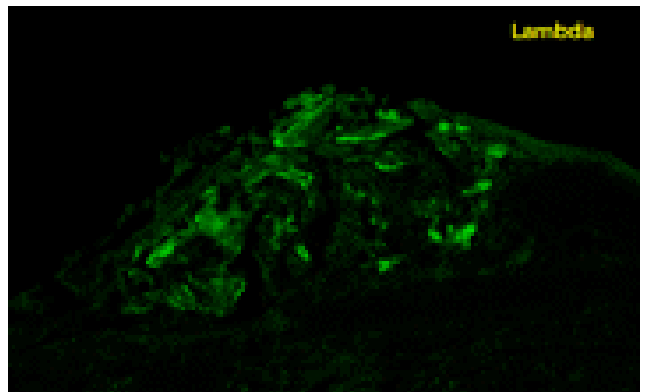
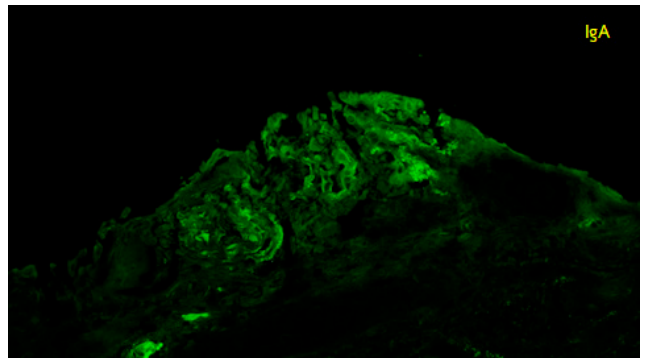
รูปที่ 1 บริเวณโกลเมอรูลัสพบ การเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangium (diffuse mesangial proliferation) (สีย้อม Hematoxylin & Eosin stain x40)



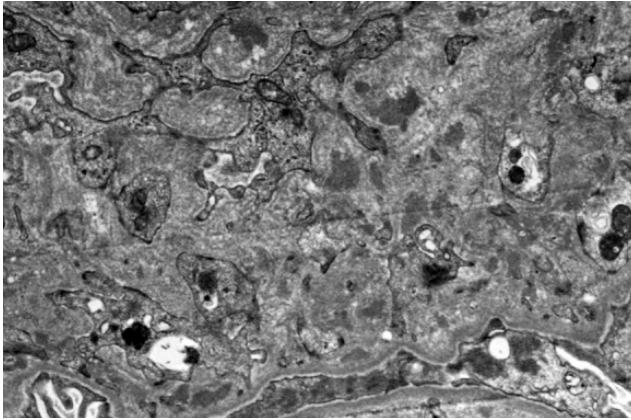
รูปที่ 2 การอุดตันของหลอดเลือดฝอยในโกลเมอรูลัสบางส่วนจากการเพิ่มขึ้นของโปรตีนเมทริกซ์ (segmental sclerosis) (สีย้อม periodic acid-Schiff stain x40)



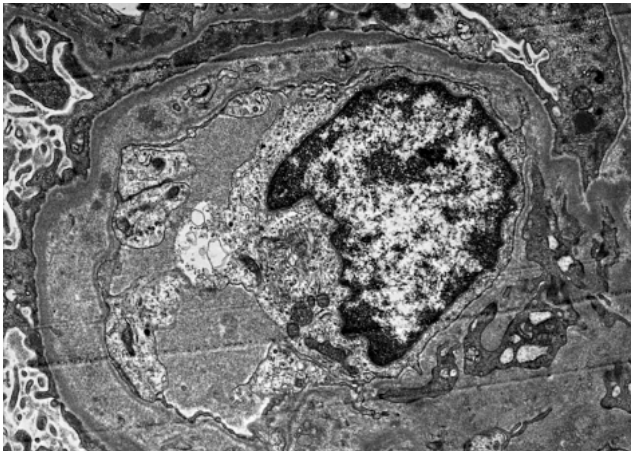
รูปที่ 3 บริเวณโกลเมอรูลัสพบการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดฝอยและเยื่อฐานโกลเมอรูลัส (glomerular basement membrane) และ cellular crescent (สีย้อม Masson's Trichrome stain x40)



รูปที่ 4,5 การย้อม immunofluorescence แสดงการติดสี IgA และ Lambda บริเวณ mesangium และบางส่วนของ capillary loops ตามลำดับ



รูปที่ 6 Mesangial electron dense deposit (electron microscopy)



รูปที่ 7 Subendothelial electron dense deposit และ neodensa glomerular basement membrane (electron microscopy)

จากพยาธิสภาพขึ้นเนื้อไตผู้ป่วยเข้าได้กับโรค crescentic IgA nephropathy ประเมินตาม Oxford classification ได้ M1E1S1T1C2 และโกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะ global sclerosis จึงพิจารณาการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้อง

ทบทวนวรรณกรรม

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) หรือโรคไต IgA เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุด การวินิจฉัยอาศัยผลพยาธิสภาพของขึ้นเนื้อไต โดยพบ IgA บริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส รายงานอุบัติการณ์ของโรค IgA nephropathy ในผู้ใหญ่คือ 2.5 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี และอุบัติการณ์ในเด็กมีความหลากหลายในแต่ละประเทศ ตั้งแต่ 0.03 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี จนถึง 9.9 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีในประเทศญี่ปุ่น ความแตกต่าง

ของอุบัติการณ์ดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยบางส่วนไม่มีอาการหรืออาการเล็กน้อยจึงไม่ได้รับการวินิจฉัย ความแตกต่างของนโยบายการตรวจคัดกรองปัสสาวะในเด็กและข้อบ่งชี้การตรวจชิ้นเนื้อไตของแพทย์ผู้ดูแลในแต่ละสถานที่^{3,5}

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา

จากหลักฐานการศึกษาในปัจจุบันเชื่อว่า สาเหตุของโรค IgA nephropathy สัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสบริเวณเยื่อเมือกทางเดินหายใจหรือทางเดินอาหาร ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม ทำให้เกิดความผิดปกติในการควบคุมการสร้างของอิมมูโนโกลบูลินเอ (IgA1) และการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของเซลล์ลิมโฟไซต์และอิมมูโนโกลบูลิน⁶ กลไกของ IgA nephropathy เกิดจากความผิดปกติในหลายขั้นตอน หรือเรียกว่า multiple-hits⁶⁻⁸ ประกอบด้วย

1. ร่างกายสร้าง IgA1 ที่ผิดปกติเพิ่มขึ้นจากลิมโฟไซต์และพลาสมาเซลล์ โดยเป็นความผิดปกติของกระบวนการ galactosylation ทำให้เกิด galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1)
2. ร่างกายสร้างแอนติบอดีต่อส่วนของ galactose-deficient IgA1 คือ anti-glycan antibodies
3. การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง galactose-deficient IgA และ glycan-specific IgG แอนติบอดี สร้างเป็นสารเชิงซ้อนทางอิมมูน (immune complex) ในกระแสเลือด
4. สารเชิงซ้อนทางอิมมูนดังกล่าวไปสะสมบริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส หรืออาจมีการสร้างของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนในไต (in situ formation of immune complex)
5. ผลของการสะสมของสารเชิงซ้อนทางอิมมูนที่ไต จะทำให้เกิดการกระตุ้นของเซลล์ mesangium การหลั่งของสารชักนำการอักเสบ (proinflammatory mediators) เช่น interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor, transforming growth factor beta กระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์และระบบ renin angiotensin นำมาสู่ความผิดปกติที่ตรวจพบในพยาธิสภาพของไต คือ การเพิ่มขึ้นของเซลล์ mesangium, กระตุ้นเซลล์อักเสบและเซลล์ endothelium อุดกั้นบริเวณหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลัส หากการอักเสบรุนแรงอาจเกิดการสร้าง crescent

สารอักเสบดังกล่าวยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนใน podocyte และการกรองของโกลเมอรูลัส เมื่อสารเชิงซ้อนทางอิมมูนรั่วออกมา จะทำให้เกิดการทำลายของ podocyte ผ่านกระบวนการ glomerulopodocytic crosstalk นำมาสู่ความเสียหายเรื้อรังบริเวณโกลเมอรูลัส และกระตุ้นเซลล์เยื่อหุ้มไตส่วนต้น ทำให้เกิดการอักเสบและเกิดพังผืดบริเวณ tubulointerstitium ผ่านกระบวนการ glomerulotubular crosstalk ส่งผลให้ไตทำงานลดลง และเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา^{6,7}

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy มีอาการหลากหลาย บางรายไม่มีอาการ ตรวจพบจากการตรวจคัดกรองปัสสาวะ เช่น พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะร้อยละ 3-13 พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร้อยละ 30-50 ผู้ป่วยร้อยละ 30-70 มีปัสสาวะเป็นเลือดเกิดพร้อมกับการติดเชื้อหรือหลังจากการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (synpharyngitic hematuria) หรือติดเชื้อในทางเดินอาหาร โดยอาการปัสสาวะเป็นเลือดมักเกิดตามหลังการติดเชื้อ 1-2 วัน และมักเป็นไม่เกิน 3 วัน อาจมีอาการเกิดซ้ำหลังการติดเชื้อในระบบเดิม ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไตอักเสบรุนแรง ความดันโลหิตสูง กลุ่มอาการเนโฟรติกหรือ ไตวายเรื้อรังพบได้น้อย ผู้ป่วยบางรายมาด้วยปัสสาวะออกน้อย การทำงานของไตลดลงเฉียบพลันจากเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะอุดตันในท่อไต ซึ่งมักหายได้เอง^{4, 9-11}

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พยาธิสภาพชั้นเนื้อไตของผู้ป่วย IgA nephropathy มีความหลากหลายขึ้นกับความรุนแรงและระยะเวลาการเกิดโรค Oxford classification เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินพยาธิสภาพชั้นเนื้อไต และพบว่าสัมพันธ์กับผลการรักษาและพยากรณ์โรคในผู้ใหญ่ โดยชั้นเนื้อที่ศึกษาควรมีจำนวนโกลเมอรูลัสอย่างน้อย 8 และรายงานผลเป็น MEST-C score ประกอบด้วย mesangial hypercellularity (M), endocapillary hypercellularity (E), segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T) และ crescent (C)^{12,13} พยาธิสภาพในไตของผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy จะพบความผิดปกติ mesangial hypercellularity และ endocapillary hypercellularity มากกว่าในผู้ใหญ่¹³

การศึกษาความสัมพันธ์ของพยาธิสภาพในชั้นเนื้อไตประเมินโดย MEST-C score และพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเด็ก IgA nephropathy ชาวจีน พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสื่อมของไตเมื่อติดตามผู้ป่วยนานกว่า 5 ปี คือ การพบ segmental sclerosis และ interstitial fibrosis/tubular atrophy¹⁴

ภาวะ TMA พบได้ในผู้ป่วย IgA nephropathy และมักสัมพันธ์กับการเสื่อมของหน้าที่ไต ความดันเลือดสูงรุนแรง และการลดลงของระดับ complement C3 ในเลือด¹⁵

การรักษา

การรักษา IgA nephropathy ในผู้ป่วยเด็กที่ไม่มีอาการทางคลินิก ตรวจพบปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงหรือพบโปรตีนในปัสสาวะปริมาณเล็กน้อย (urine protein น้อยกว่า 200 มก.ต่อวัน) ให้การรักษาประคับประคอง ปรับพฤติกรรม ลดอาหารเค็ม และควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตามอายุ เพศ และส่วนสูงของผู้ป่วย¹⁶ สำหรับผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า

200 มก.ต่อวัน ควรให้การรักษาด้วยยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin II receptor blockers (ARBs) ร่วมด้วย¹⁷ ผู้ป่วยที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หรือ พบ mesangial hypercellularity จากชิ้นเนื้อไต อาจพิจารณาให้ยาเพรดนิโซโลน 1-2 มก./กก./วัน นาน 4 สัปดาห์ และลดขนาดยาลงในระยะเวลา 4-6 เดือน ผู้ป่วยที่มาด้วยการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว (RPGN) ให้การรักษาด้วยยา methylprednisolone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน cyclophosphamide¹⁶⁻¹⁸

พยากรณ์โรค

จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ติดตามผู้ป่วยเด็ก 169 ราย เป็นระยะเวลา 5, 10, และ 15 ปี พบว่าจากเริ่มต้นผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัสสาวะเป็นเลือดหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อย เมื่อติดตามไป 15 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 9 จะเกิดโรคไตเรื้อรัง และร้อยละ 30 มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน⁴ ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยเด็กคือ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และพยาธิสภาพในไตที่พบ diffuse mesangial proliferation, crescent, capsular adhesion, สัดส่วนของโกลเมอรูลัสที่มี sclerosis การพบ subepithelial electron-dense deposit และการทำลายของ glomerular basement membrane^{4,19}

สรุป

IgA nephropathy เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสปฐมภูมิที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก เกิดจากความผิดปกติของร่างกายในการสร้าง galactose-deficient IgA1 มีอาการทางคลินิกหลากหลาย วินิจฉัยจากผลพยาธิสภาพชั้นเนื้อไตที่ตรวจพบ IgA บริเวณโกลเมอรูลัส ปัจจัยที่บอกพยากรณ์โรคคือ ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะและพยาธิสภาพทางไต ซึ่งมีผลต่อการเลือกแนวทางการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

- Berger J, Hinglais N. [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74(9):694-5.
- D'Amico G. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Nephron. 1985;41(1):1-13.
- Shibano T, Takagi N, Maekawa K, Mae H, Hattori M, Takeshima Y, et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol. 2016;20(1):111-7.
- Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Pediatric Nephrology. [electronic

- resource]. 7th ed. 2016. ed: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
5. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):414-30.
 6. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(5):763-77.
 7. Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):275-83.
 8. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):429-41.
 9. Coppo R. Pediatric IgA nephropathy: clinical and therapeutic perspectives. *Semin Nephrol*. 2008;28(1):18-26.
 10. Hogg RJ. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):823-9.
 11. Coppo R, Robert T. IgA nephropathy in children and in adults: two separate entities or the same disease? *J Nephrol*. 2020;33(6):1219-29.
 12. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91(5):1014-21.
 13. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, et al. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77(10):921-7.
 14. Wu H, Xia Z, Gao C, Zhang P, Yang X, Wang R, et al. The correlation analysis between the Oxford classification of Chinese IgA nephropathy children and renal outcome - a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):247.
 15. Neves P, Souza RA, Torres FM, Reis FA, Pinheiro RB, Dias CB, et al. Evidences of histologic thrombotic microangiopathy and the impact in renal outcomes of patients with IgA nephropathy. *PLoS One*. 2020;15(11):e0233199.
 16. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1880-8.
 17. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4s):S1-s276.
 18. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(3):491-6.
 19. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H. Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron*. 1992;60(1):60-7.

Interview



บทสัมภาษณ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ นายแพทย์ กำร ลีลาปะลิ

ตำแหน่ง หัวหน้างานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลราชวิถี

บทสัมภาษณ์โดย แพทย์หญิง กรทิพย์ ผลโชค

อาจารย์ช่วยเล่าประวัติการศึกษาและแรงบันดาลใจในการ เรียนจนมาเป็นอายุรแพทย์โรคไต โรงพยาบาลราชวิถี

ช่วงเรียนชั้นประถมศึกษาและมัธยมศึกษาเรียนโรงเรียนใกล้บ้าน จนได้เข้าเรียนที่โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา จากนั้นได้เข้าศึกษา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ช่วงแรกในการเรียน แพทย์ไม่ได้มีแรงบันดาลใจใดเป็นพิเศษ เรียนไปเรื่อย ๆ ตามเพื่อน แล้วพบว่าวิชานี้ น่าจะเข้าทางและก็ได้ดำเนินมาตลอด พอจบ แพทย์ได้ไปทำงานใช้ทุนเป็นแพทย์ทั่วไปที่โรงพยาบาลระนอง

เป็นเวลา 3 ปี ช่วงนั้นที่ระนองคนยังไม่ค่อยมาก ใช้ชีวิตอิสระ และมีเพื่อนที่จบจากที่เดียวกันไปด้วย 1 คน ได้ช่วยเหลือกัน ทำหน้าที่เป็นแพทย์ทั่วไป สู้ตี คัลย เมต เด็ก ทุกอย่าง เพราะขณะนั้น ยังไม่มี specialist พอครบ 3 ปี ก็คิดว่าต้องกลับมาเรียนต่อ ขณะนั้น อาจารย์นายแพทย์วิทยา ศรีธามา ท่านเป็นหัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาฯ จะโทรถามตามลูกศิษย์ว่าสนใจกลับมาเรียนต่ออายุรศาสตร์ ไหม เลยมีช่องทางในการกลับมาเรียนต่อพอดี ซึ่งตอนนั้นยังไม่แน่ใจ ว่าต้องการเรียนอะไร พอเรียนจบอายุรศาสตร์ 3 ปี คิดว่าจะต้อง ต่อ specialist เพราะจะขาดตอน ขณะนั้น ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชาญ โพนกุล ท่านเป็นหัวหน้าสาขาโรคไต จุฬาฯ จึงได้สมัครเป็น fellow สาขาไต จุฬาฯ ในช่วงที่เป็น fellow ได้ไป elective ดูงานหลาย รพ. ทั้งพระมงกุฎฯ ศิริราชฯ รามาธิบดี และราชวิถีด้วย และได้พบกับอาจารย์แพทย์หญิง นันทกา จันทวานิช หัวหน้างานโรคไต รพ.ราชวิถี และได้ชวนให้มาอยู่ที่ รพ.ราชวิถี จึงได้มาทำงานที่ รพ.ราชวิถี จนถึงทุกวันนี้ก็เป็นเวลา 26 ปี

อาจารย์ได้รับทุนไปศึกษาต่อต่างประเทศ ช่วยเหลือประสบการณ์ในช่วงเวลานั้น

เมื่อได้ทำงานที่โรงพยาบาลราชวิถี 1 ปี อาจารย์แพทย์หญิง นันทกา จันทวานิช ได้หาทุนให้ไปศึกษาต่อต่างประเทศ เป็นทุนของมูลนิธิโรคไตรุ่นที่ 1 และทุนของมหาวิทยาลัยรังสิตสมทบ ได้ไปอยู่กับ Dr. Robert William Schrier, University of Colorado Denver ประเทศสหรัฐอเมริกา ช่วงที่ศึกษาต่อทำ Research Lab เป็นการเลี้ยงเซลล์เพื่อค้นหา pathophysiology ของการเกิดโรค ซึ่ง Dr. Schrier เชี่ยวชาญเรื่อง acute tubular necrosis เป็นเรื่องของ tubule ที่ท่านถนัด

อาจารย์มีบุคคลที่เป็น Role Model ที่ยึดถือเป็นต้นแบบ

เป็นอาจารย์ทางสาขาไตทั้ง 4 ท่าน ท่านแรก ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า เนื่องจากท่านแม่นยำทางคลินิก ท่านที่สอง ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง ในเรื่องทางทฤษฎี และการเขียนตำรา ท่านที่สาม ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง เสาวลักษณ์ ชูศิลป์ ในด้านการปฏิบัติรักษาผู้ป่วย และอีกท่านคือ อาจารย์แพทย์หญิง นันทกา จันทวานิช ที่ท่านจะยิ้มเสมอเมื่อ approach ผู้ป่วย ทำให้เวลาอารมณ์ไม่ดี คิดถึงอาจารย์แล้ว ใจเย็นขึ้น



อาจารย์มีความสนใจในเนื้อหาโรคไต ด้านใดเป็นพิเศษ

ช่วงแรกสนใจเรื่องของ acute kidney injury ซึ่งช่วงนั้นยังเรียกว่า acute renal failure ได้ไปศึกษางาน pathophysiology ทางด้านนี้จากต่างประเทศ พอกลับมาได้มาทำงานดูแลคนไข้ มีเหตุการณ์หนึ่งที่เกิดขึ้นเป็นคนไข้โรคไตเกิด AV fistula thrombosis

ขึ้น เพิ่งแย่งเมื่อวานนี้แล้วตอนนั้นทำอะไรไม่ได้ ยังไม่มี specialist ที่จะแก้ไขด้านนี้ได้โดยตรงจึงเป็นแรงบันดาลใจว่าเราน่าจะทำอะไรให้คนไข้คนนี้ได้บ้าง ตอนนั้นก็หันหัวเรือมาสนใจทางด้าน vascular access ปัจจุบันคนไข้รายนี้เสียชีวิตไปแล้ว และต่อมาเมื่อทำการศึกษาเรื่องนี้อย่างจริงจัง ก็พบว่าทำไมทำอะไรในกรณีเช่นนี้ ก็เป็นการรักษาที่ดีที่สุดอีกวิธี ส่วนเรื่องอื่นที่สนใจคือ fluid-electrolyte ซึ่งในช่วงระยะเวลานั้น เป็นเรื่องที่ทางเนฟโฟทุกที่เน้นและสนใจอยู่แล้ว ซึ่งต่อมาทุกที่หันไปสนใจเรื่องของ renal replacement therapy และ kidney transplantation มากขึ้น



การพัฒนาให้อายุรแพทย์โรคไตมีความสนใจเรื่อง vascular access มากขึ้น อาจารย์เห็นว่าควรพัฒนาในส่วนใด

อันที่จริง nephrologist ทุกคนก็ต้องสนใจในเรื่องนี้อยู่แล้ว เพราะจะต้องดูแลผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือด และมี vascular access เป็นไปไม่ได้ที่มีคนไข้ ถูกคนไข้ถาม และอาจเจอเหตุการณ์เหมือนที่ผมเจอ คือเส้นคนไข้แย่งแต่ทำอะไรไม่ได้ โชคดีที่ปัจจุบันมีทีมคล้ายแพทย์ radiologist หรือแพทย์ที่สนใจ vascular access เพิ่มมากขึ้น ช่วยดูแลเส้นฟอกเลือดให้ อาจทำให้การที่ต้องมาดูแลด้านนี้เองโดยตรงลดน้อยลง เลยให้อายุรแพทย์โรคไตอาจสนใจเฉพาะบางส่วนก็เพียงพอแล้ว ตรงจุดนี้น่าจะมีชมรมหรือสมาคมของ vascular access ในประเทศไทยซึ่งยังไม่ได้ริเริ่ม เหมือนของประเทศในภูมิภาคแถบนี้ที่มีกัน เป็นที่รวมของ surgeon, radiologist และ nephrologist ที่สนใจด้านนี้ อาจจะช่วยเป็นสื่อกระตุ้นให้ nephrologist ในประเทศไทย กระตุ้นให้มีความอยากรู้อยากเห็น และมาดูแลคนไข้กลุ่มนี้ได้มากขึ้น



อาจารย์มีข้อคิดหรือหลักในการดำเนินชีวิตอย่างไรคะ

ควรหาเป้าหมายในชีวิตให้พบและดำเนินการทุกอย่างเพื่อให้บรรลุเป้าหมายนั้น อาจตรงบ้าง พลาดบ้าง หรือเกินเป้าหมายบ้าง ก็ไม่เป็นไร อีกเรื่อง เกี่ยวกับแพทยร่วมวิชาชีพก็ควรจะต้องอยู่ร่วมกันได้โดยที่ไม่เอาเปรียบแพทย์ท่านอื่น ทุกคนมีข้อดีข้อเด่นของแต่ละคน เราอาจจะมิข้อดีบางอย่าง เค้าอาจจะมิข้อดีบางอย่าง ควรจะอยู่ร่วมกันได้โดยที่ไม่ทะเลาะเบาะแว้งกัน และช่วยส่งเสริมซึ่งกันและกัน และโรคๆหนึ่งอาจจะมีความเห็นในการรักษาที่หลากหลาย ไม่ควรคิดว่าวิธีเราทำจะเป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นเพื่อนร่วมวิชาชีพเดียวกันควรช่วยเหลือกันและไม่ทับถมกัน

อาจารย์ช่วยเหลือคนไข้ มีคนไข้และคนรอบข้างศรัทธาในตัวอาจารย์ เรียกอาจารย์ว่าคุณหมอเวกดา อาจารย์มีความรู้สึกอย่างไร

ส่วนตัวไม่เคยได้ยินนะ แต่ผมยังมีความรู้สึกที่ไม่ดีหลายอย่าง อย่างเช่น บางครั้งเราไม่สามารถช่วยคนไข้ได้ทุกคน บางครั้งอยู่ในภาวะที่ต้องเลือก ตัวอย่างเรื่องของ vascular access ที่ผู้ป่วยมาขอความช่วยเหลือ เนื่องจากเรื่องของเวลาและคิวและอะไรอีกหลายอย่าง รู้สึกเสียใจเหมือนกัน คิดว่าเคสนี้ถ้าเราช่วยได้เส้นเคาอาจจะดีกว่านั้นะ แต่ด้วยระยะเวลาด้วยอะไรหลายอย่างก็ได้แต่ปล่อยบางเคสไป อันนี้ก็เป็นเรื่องที่รู้สึกไม่ค่อยสบายใจก็คิดว่าถ้ามีทีมงานที่แข็งแกร่งขึ้น เยอะขึ้นก็อาจจะช่วยแก้ไขจุดบกพร่องตรงนี้ได้ ก็มีคนไข้หลายรายที่บางครั้งเคาอยากให้เราดูแล แต่เราก็คงไม่สามารถดูแลเคาได้ทั้งหมด

ด้วยการะงานที่มากเห็นอาจารย์ทำงานหนักไปจนถึงนอกเวลา อาจารย์มีแนวทางในการบริหารเวลาหรือจัดสรรเวลาอย่างไร

ต้องบอกว่าจัดสรรเวลาไม่เก่งนะครับ ถ้าจัดสรรเวลาเก่งก็ควรจะจบในเวลาราชการ ก็ยังมีปัญหาเรื่องการจัดสรรเวลาอยู่ เผอิญโชคดีที่ครอบครัวไม่ได้เป็นภาระอะไรมาก ค่อนข้างเป็นอิสระเลยสามารถทำงานทั้งในเวลาและนอกเวลาราชการได้มาก ถ้าถามว่าจัดสรรเวลาได้ดีไหม ต้องบอกว่าไม่ดีแน่ ๆ เพราะเกินเวลาราชการ ถ้าจัดสรรเวลาให้ดีควรจะจบและกลับไปอยู่บ้านได้อย่างมีความสุข

ความภาคภูมิใจของอาจารย์

ความภาคภูมิใจเรื่องการทำงาน คือ การที่ได้มาบุกเบิกงาน vascular access ที่โรงพยาบาลราชวิถี

อาจารย์ฝากข้อคิดในการทำงานและการใช้ชีวิตแก่ลูกศิษย์และรุ่นน้องอายุรแพทย์โรคไต

ในฐานะที่เป็นอายุรแพทย์โรคไต ก็เป็นโชคดีที่เรามีโอกาสได้ช่วยเหลือคนไข้โรคไต โดยเฉพาะคนไข้หลายคนที่หมดหนทางหรือสิ้นหวัง ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยควรผลักดันให้ได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่อายุมากควรดูแลเรื่องหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเปลี่ยนวิถีชีวิตคนไข้ได้ ส่วนเรื่องของรายได้หรือ incentive ให้เก็บไว้เป็นอันดับหลัง ส่วนใหญ่ก็จะตามมาเอง มุ่งประเด็นให้คนไข้ได้รับการดูแลสูงสุดเท่าที่จะทำได้

สำหรับเรื่องการใช้ชีวิต ขอให้พักผ่อนมาก ๆ แบ่งเวลางานอดิเรก และติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการ ร่วมเข้าอู่พेटทความรู้ของตัวเองอยู่ตลอดเวลา เช่น ง่ายที่สุดเข้าประชุมกับสมาคมโรคไตถ้าต้องการลึกกว่านั้นก็ประชุมออนไลน์กับสมาคมโรคไตของต่างประเทศ ซึ่งปัจจุบัน access ง่ายขึ้น ไม่ต้องเดินทางไปต่างประเทศ ถ้าไม่ได้ติดตามสัก 1 ปีแล้วมาติดตามใหม่ ก็จะมีรู้สึกว่าตัวเองจะถอยหลังไปอีกหลายก้าว ดังนั้นควรจะติดตามอยู่เรื่อย ๆ

กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ภาพงานประชุม

งานประชุมวิชาการ CKD Weekend 2022

วันที่ 6-8 พฤษภาคม 2565



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



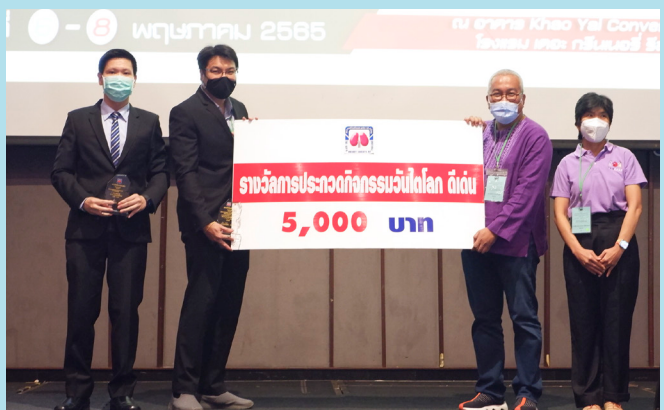
โรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือก
“การประกวดคลินิกโรคไตเรื้อรังดีเด่น”
(Excellent CKD Clinic) ประจำปี 2565
วันที่ 6-8 พฤษภาคม 2565



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



โรงพยาบาลที่ได้รับการคัดเลือก
การประกวดกิจกรรม “วันไตโลก
(World Kidney Day)” ประจำปี 2565
วันที่ 6-8 พฤษภาคม 2565



คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

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

วิธีการเตรียมบทความ

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

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

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

Bridge the knowledge gap to better kidney care



ระหว่างวันที่ **6 - 8** พฤษภาคม 2565

ณ อาคาร Khao Yai Convention Center
โรงแรม เดอะ กรีนเนอร์ รีสอร์ท เขาใหญ่

ศุกร์ที่
6

พฤษภาคม พ.ศ. 2565

Pre - congress day

เวลา	MC:	Room A
09.00 – 10.30 u.		New Insights for Patients with CKD Gut Microbiome and Kidney Disease - รศ.นพ.ภรณ์ พงศ์พิรุฬห์ Update on Pathogenesis of ADPKD - ศ.นพ.บรรจง ภักดีกิจเจริญ Current Concept of Renin-Angiotensin-Aldosterone System - นพ.วัชรกร พิชิตพร
10.30 – 10.50 u.		Break
10.50 – 11.30 u.		HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications in CKD น.ท.นพ.ณัฐพล ปัทมพันธ์
11.30 – 12.30 u.		How to Encourage/Prepare CKD Patients for Upcoming RRT - ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์ - พว.สุชาดา บุญแก้ว
12.30 – 13.30 u.		Educational Symposium บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์
13.30 – 16.30 u.		Clinicopathological Conference - โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า - โรงพยาบาลราชวิถี - โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ Case Discussion - โรงพยาบาลรามธิบดี

เวลา	MC:	Room A	Room B
14.10 – 14.25 u.		Break	
14.25 – 15.05 u.		Excellent CKD Clinic Awards, 3 Oral Presentations MC: น.อ.หญิง พญ.วราวรรณ ชัยลิมปมนตรี	Toxicology and Kidney Diseases When to Consult Nephrologists for Common Toxicities - รศ.นพ.สัมมน โฉมฉาย Role of Extracorporeal Therapy in Intoxication - พ.อ.นพ.ฐิติศักดิ์ กิจทวีสิน
15.05 – 16.20 u.		Improving Outcomes for CKD Patients SGLT2i - พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สติระพนธ์ GLP-1 agonist - ผศ.นพ.สาธิต คุระทอง Novel RAAS inhibitors: Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA), Endothelin Receptor Antagonist, Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi) - นพ.วุฒิชัย โอภาสเจริญสุข	
16.20 – 17.20 u.		Squid Game in CKD - นพ.จิรายุทธ จันทร์มา - พญ.ปาริชาติ กฤษณพันธ์ - พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า - ร.อ.หญิง พญ.กมลวรรณ ภักดีตานนท์ - ร.ท.นพ.ปรเมศวร์ ธิมาไชย	

เสาร์ที่
7

พฤษภาคม พ.ศ. 2565

Congress Day

เวลา	MC:	Room A
07.30 – 08.30 u.		Educational Symposium บริษัท ไทยโอซูต้า
08.30 – 08.40 u.		Presidential Address รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
08.40 – 09.25 u.		Machine Learning and Artificial Intelligence in CKD รศ.นพ.วิสิทธิ์ จิ่งประสิทธิ์พร
09.25 – 09.55 u.		Immunization in CKD Patients ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันหาญชัย
09.55 – 10.35 u.		How to Handle COVID-19 Infection in CKD Patients Impact of COVID-19 Infection in CKD Patients - รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย Covid-19 Vaccine in CKD Patients - รศ.พญ.ธันนดา ตระการณิษฐ์
10.35 – 10.50 u.		Break
10.50 – 11.30 u.		Plant-Based VS Animal-Based Protein: Which One is Better? Plant-Based - ร.ท.นพ.ปรเมศวร์ ธิมาไชย Animal-Based - พญ.จุฑาธิป ลิ้มคุณากุล
11.30 – 12.30 u.		Educational Symposium บริษัท แอสตราเซนเนกา
12.30 – 13.10 u.		New eGFR Evaluation in CKD Population 2021 Renal Functional Reserve - นพ.สฤติ พิธีพรวัฒนา eGFR Formula - นพ.พญ.ศุภิสัน
13.10 – 14.10 u.		Updated Thai CKD Guideline 2022 - น.อ.หญิง พญ.วราวรรณ ชัยลิมปมนตรี - พญ.สมกัญญา ตั้งสง่า

เวลา	MC:	Room A	Room B
12.30 – 13.10 u.		Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract and CKD - ศ.พญ.ประยงค์ เวชชีพน้อง - อ.พญ.ชมพูนุท ลิ้มรัชชพงศ์	
13.10 – 14.10 u.		Integrated CKD Care Role of Nephrologist - พญ.เสาวลักษณ์ ชาวโพทอง Role of Nurse - น.ท.หญิง รติรัตน์ สิงห์ประเสริฐ Role of Pharmacist - รศ.ภญ.ดร.มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย Role of Dietitian - พ.ท.หญิง ดร.กรรณ วโรทัย	Conservative Management of CKD Care How to Write Living Will - ศ.แสวง บุญเฉลิมวิภาส How to Deal with Grief - รศ.นพ.นันทน์ ปิยะวัฒน์กุล How to Relieve Suffering from Advanced CKD Symptoms - นพ.เอกสิทธิ์ ลิ้มคุณากุล

อาทิตย์ที่
8

พฤษภาคม พ.ศ. 2565

Congress Day

เวลา	MC:	Room A	Room B
08.30 – 09.45 u.		Tips and Tricks in CKD Complications: Case-Based Approach Anemia in CKD - ผศ.นพ.เชษฐศักดิ์ นพคุณ Electrolyte - ผศ.พญ.กวิรดา เกียรติสุนทร Difficult Edematous State and Resistant Hypertension - พ.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์ Moderator: น.อ.หญิง พญ.วราวรรณ ชัยลิมปมนตรี	Application in CKD (CKD Net) - รศ.พญ.ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย - คุณวิไลพร ถิ่นคำ - คุณณัฐภา พิชัยญา - รศ.ภญ. สุณี เลิศสินอุดม
09.45 – 10.45 u.		Frailty and Fall Prevention and Management in CKD Dynapenia and Sarcopenia - ผศ.นพ.สุรเชษฐ์ วงษ์นัม Pharmacological Management - รศ.พญ.ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม Non-Pharmacological Interventions - รศ.ศ.หญิง พญ.อดิพร เทอดโยธิน	Conservative Management of CKD Care How to Write Living Will - ศ.แสวง บุญเฉลิมวิภาส How to Deal with Grief - รศ.นพ.นันทน์ ปิยะวัฒน์กุล How to Relieve Suffering from Advanced CKD Symptoms - นพ.เอกสิทธิ์ ลิ้มคุณากุล
10.45 – 11.00 u.		Break	
11.00 – 12.00 u.		All About Renovascular-Related Issues Renal Artery Stenosis - ผศ.นพ.กัทรวิภาส กัทรวิภาส Preparation of Vascular Access - นพ.กัธร วิลาเมลิ	Glycemic Monitoring in CKD Population Optimal Targets and Methods for Glycemic Control Through CKD Spectrum - รศ.พญ.กวิรดา ศรีจิตกรมงคล How to Take Carbohydrate in Protein-Restricted Diabetic CKD - พ.อ.(พิเศษ) นพ.อุบลรัตน์ ศุภสินธุ์

ประเภท	ชำระเงินก่อนวันที่ 25 เม.ย 65	ชำระเงินหลังวันที่ 25 เม.ย 65
1). สมาชิกสมาคมโรคไต และสมาชิกสมาคมพยาบาลโรคไต	☐ 3,000 บาท	☐ 4,000 บาท
2). ไม่ใช่สมาชิกสมาคมโรคไต	☐ 3,500 บาท	☐ 4,000 บาท
3). Rerun Video on Demand	☐ 2,000 บาท	☐ 2,500 บาท

- หมายเหตุ: ลงทะเบียนแบบ Rerun Video on Demand (ไม่สามารถเข้าร่วมประชุมแบบ face to face หรือ online ในช่วงวันงานได้)
- ผู้ที่ลงทะเบียนทุกประเภทจะสามารถเริ่มดู Rerun Video ได้ตั้งแต่วันที่ 20 พฤษภาคม – 20 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เป็นระยะเวลา 1 เดือน

ติดต่อสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่

คุณณันธิดา ตาทอง / คุณสุดาพร ฤทธิโรจน์
โทรศัพท์ 02-716-6091, 02-718-1898

E-mail: kidney@loxinfo.co.th

Rerun 1 เดือน



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย