



ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ปีที่ 28 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2565



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปีที่ 28 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2565



บรรณาธิการ

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศ.พญ.สุเกษม โฆษิตเศรษฐ์

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ท.ศ.นพ.บัญชา สติระพจน์

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

น.ท.หญิง พญ.นพนิต พัฒนชัยวิทย์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พญ.กรทิพย์ ผลโภาค

โรงพยาบาลราชวิถี

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผศ.นพ.นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ

โรงพยาบาลศิริราช

พ.อ.นพ.วิศิษฐ์ แก้วพุด

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

นพ.เมธี จันททรัพย์ทักขกุล

สถาบันโรคไตภูมิราชนครินทร์

พญ.ศันสนีย์ ทศศิริ

โรงพยาบาลรามธิบดี

พญ.สาวิณี คงเพชร

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.โสฬส จาตุรพิทานุกุล

โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

พญ.ปณิตตา ศรีหิรัญ

โรงพยาบาลตำรวจ

นพ.ธนา ทองศรีคำ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พญ.สุทธิดา อนุมาศ

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะที่ปรึกษา

ศ.คลินิกเกียรติคุณ นพ.สุพัฒน์ วาณิชยการ

ศ.นพ.ดุสิต ลำเลิศกุล

รศ.นพ.ทวี ศิริวงศ์

ศ.คลินิก นพ.ประเสริฐ ธนกิจจารุ

พล.ต.หญิง รศ.พญ.ประไพพิมพ์ อีร์คุปต์

พล.อ.ท.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์

ศ.นพ.วสันต์ สุเมธกุล

ศ.นพ.สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะกรรมการบริหารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.สุศักดิ์ กันตชูเวชศิริ

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

ศ.นพ.เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

น.อ.นพ.พงศธร คชเสนี

ผศ.พญ.วรางคณา พิชัยวงศ์

รศ.พญ.สิริภา ช่างศิริกุลชัย

พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์

ศ.ดร.พญ.อติพร อิงค์สาธิต

พ.อ.นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ

นพ.สุรพงษ์ นเรนทรพิทักษ์

ผศ.พญ.อรุณ วงษ์จิราษฎ์

นพ.สุชาย ศรีทิพวรรณ

เจ้าของ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47 บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10320 โทรศัพท์ 0 2716 6091, 0 2716 7450, 0 2718 1819, 0 2716 6661-4 ต่อ 4002 โทรสาร 0 2718 1900

E-mail: journalnephrothai@gmail.com

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด

โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

สงวนลิขสิทธิ์ตามกฎหมายไทยและสากล จะนำมาเผยแพร่หรือใช้การใด ๆ ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร จากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

3 บรรณาธิการแถลง

4 Review Article

4 Hemodiafiltration and clinical outcomes

Chakkraphong Thedphithak, Peenida Skulratanasak

15 Catheter-related bloodstream infection

Piched Pipatsamut, Treechda Chamradpan

24 Nutritional management in incremental hemodialysis patients

Athiphat Banjongjit, Piyawan Kittiskulnam

33 Practice Point

33 Pain management in chronic kidney disease patients

Sitta Jiriyasin, Surasak Kantachuvesiri

42 Original Article

42 Effects of statins withdrawal on cardiovascular events in chronic hemodialysis patients: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial (ESC-HD trial)

Nalineee Phothisirisakulwong, Kriengsak Funilkul, Sathit Kurathong

54 The effect of peracetic acid on the corrosion and clearance efficiency of reused dialyzer

Suwadee Phowichit, Worawat Wattanathana, Nuntana Spilles,

Saovanee Suwannasin, Suntaree Permpoonsvat, Weerasak Ussawawongaraya

65 Case Report

65 Hyperkalemia with mild azotemia in a post-thyroidectomized patient: A case report and literature review

Thana Thongsricome, Duangporn Werawatganon, Pasakorn Watanatada

73 Clinicopathological Conference

73 Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma: A case report and literature review

Ashari Saman, Nuttasith Larpparisuth, Boonyarit Cheunsuchon

83 Interview

83 ศาสตราจารย์นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

86 กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

86 ภาพงานประชุม: งานประชุมใหญ่ประจำปี 2565 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565

88 ภาพการประกวดผลงานวิจัย Oral Presentation (รอบตัดสิน) วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565

90 ภาพพิธีจบการศึกษา แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ปี 2564 และปี 2565 วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565

บรรณาธิการแถลง



ในนามกองบรรณาธิการ วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณสมาชิกทุกท่านที่ได้ติดตามวารสารสมาคมฯ มาอย่างต่อเนื่อง วารสารฉบับที่ 3 ปี พ.ศ. 2565 นี้ จัดทำขึ้นโดยคณะอนุกรรมการวารสารฯ โดยมี ศ.พญ. สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ ผู้ช่วยบรรณาธิการ ช่วยเรียบเรียง ซึ่งได้ตีพิมพ์บทความที่น่าสนใจหลายเรื่อง เช่น Practice Point: Pain management in chronic kidney disease patients นอกจากนี้ยังได้ตีพิมพ์ Review Article จำนวน 3 เรื่อง Original Article จำนวน 2 เรื่อง Case Report จำนวน 1 เรื่อง รวมถึง Clinicopathological Conference รายงานผู้ป่วยและทบทวนวรรณกรรมโรค Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma สำหรับบทสัมภาษณ์เรียบเรียงโดย นพ. ธนา ทองศรีคำ ซึ่งได้รับเกียรติจาก ศ.นพ. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ให้สัมภาษณ์ ซึ่งอาจารย์มีความสนใจด้านการปลูกถ่ายไตและโรคไตอักเสบเรื้อรังเป็นพิเศษ

วารสารฉบับนี้ยังได้รวบรวมภาพกิจกรรมที่สำคัญของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยที่ผ่านมา ได้แก่ งานประชุมใหญ่ประจำปี 2565 ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ซึ่งในงานนี้ยังมีกิจกรรมประกวดผลงานวิจัยและพิธีจบการศึกษาของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคไต ปี 2564 และปี 2565 รวมด้วย

สุดท้ายนี้ ขอเชิญชวนสมาชิกและผู้สนใจส่งบทความหรือผลงานวิจัยมาตีพิมพ์ เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางด้านโรคไตให้กว้างขึ้น

พ.อ. อำนาจ ชัยประเสริฐ
บรรณาธิการ

Review Article

Hemodiafiltration and clinical outcomes

Chakkraphong Thedphithak, Peenida Skulratanasak

Division of Nephrology, Department of Medicine,

Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Nowadays, the number of end stage renal disease (ESRD) patients tends to increase every year. The renal replacement therapy including hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplantation demonstrates a benefit of improved quality of life and survival particularly kidney transplantation. Despite the techniques of hemodialysis have been developed in the past three decades, the all-cause mortality and cardiovascular mortality are still higher than general population. Therefore, to enhance the efficacy of uremic toxins clearance, hemodiafiltration method that combined diffusive with convective solute removal in a single therapy was developed. Recently, many clinical researches have been proven the advantages of hemodiafiltration over the conventional hemodialysis. However, the highly efficient hemodiafiltration requires the specific technique with a high-flux dialyzer, vascular access to provide the sufficient blood flow rate and ultrapure dialysate fluid. Because the adequate convection volume is the pivotal factor for decreased mortality in hemodiafiltration.

This article reviews the principle of hemodiafiltration and clinical outcomes including mortality in dialysis patient, solute clearances, cardiovascular disease, and nutritional status.

Keywords: hemodiafiltration

Review Article

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส และผลทางคลินิก

จักรพงษ์ เทศพิทักษ์, ปณิดา สกุลรัตนศักดิ์

สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแนวโน้มจำนวนเพิ่มมากขึ้นทุกปี การรักษาผู้ป่วยในระยะท้ายอาศัยการบำบัดแทนไตด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางหน้าท้อง และการปลูกถ่ายไต พบว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยและลดอัตราการเสียชีวิตอย่างชัดเจนโดยเฉพาะอย่างยิ่งการปลูกถ่ายไต แม้ว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีการพัฒนาเทคนิคต่าง ๆ มาเป็นเวลานาน ดังนั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียให้เทียบเคียงกับการทำงานของไตมากที่สุด จึงมีการพัฒนาการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส (hemodiafiltration) ซึ่งเป็นวิธีการฟอกเลือดที่เป็นการผสมผสานการกำจัดของเสียด้วยกระบวนการแพร่ (diffusion) ร่วมกับการพา (convection) เข้าไว้ด้วยกัน ซึ่งปัจจุบันมีข้อมูลหลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับประโยชน์ต่าง ๆ ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากมาย อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ ต้องมีการเตรียมการในหลายอย่างเพื่อให้เกิดประสิทธิผลมากที่สุด เช่น การเตรียมเส้นสำหรับการฟอกเลือด (vascular access) เพื่อให้อัตราการไหลของเลือดเข้าสู่เครื่องไตเทียม (blood flow rate) ให้เพียงพอ, ระบบน้ำแบบบริสุทธิ์มาก (ultrapure dialysis fluid) รวมถึงการทดแทนสารน้ำในปริมาณที่เหมาะสม

บทความนี้จะทบทวนหลักการการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส รวมถึงการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ ในด้านผลทางคลินิกต่าง ๆ เช่น อัตราการเสียชีวิต ผลต่อการกำจัดของเสียโดยเฉพาะต่อสารโมเลกุลขนาดกลาง ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ผลต่อภาวะโภชนาการ เป็นต้น

คำสำคัญ: ฮีโมไดอะลิซิส

ต้องการสำเนาฉบับติดต่อกับ พญ.ปณิดา สกุลรัตนศักดิ์ สาขาวิชาวิสัญญีวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2 ถ.พรานนก เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 E-mail: p.skulratanasak@gmail.com

บทนำ

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส (hemodiafiltration, HDF) เป็นวิธีการฟอกเลือดที่เป็นการผสมผสานการกำจัดของเสียด้วยกระบวนการแพร่ (diffusion) ซึ่งเป็นกลไกหลักของการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis (HD) ร่วมกับการพา (convection) ซึ่งเป็นลักษณะของการฟอกเลือดแบบ hemofiltration (HF) เข้าไว้ด้วยกัน ส่งผลให้สามารถคงประสิทธิภาพของกระบวนการแพร่ในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็กและเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียโมเลกุลขนาดกลางและขนาดใหญ่ด้วยกระบวนการพา ข้อมูลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบ low-flux hemodialysis หรือ conventional hemodialysis

สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการกำจัดของเสียพวกยูรีมิก (uremic toxin) โดยเฉพาะสารที่มีโมเลกุลขนาดกลาง สารที่จับกับโปรตีน และสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบต่าง ๆ มีแนวโน้มที่จะลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อผู้ป่วยได้รับปริมาณสารน้ำทดแทนที่เหมาะสม รวมถึงลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในขณะทำการฟอกเลือด (intradialytic hypotension) และลดภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดเป็นเวลานาน เช่น การเกิดภาวะ amyloidosis การเกิดภาวะ atherosclerosis เป็นต้น ปัจจุบันวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF มีแนวโน้มที่จะทำกันมากขึ้นทั่วโลกจนถึงประเทศไทย เนื่องจากมีข้อมูลว่าทำให้อัตราการตายลดลง และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น¹

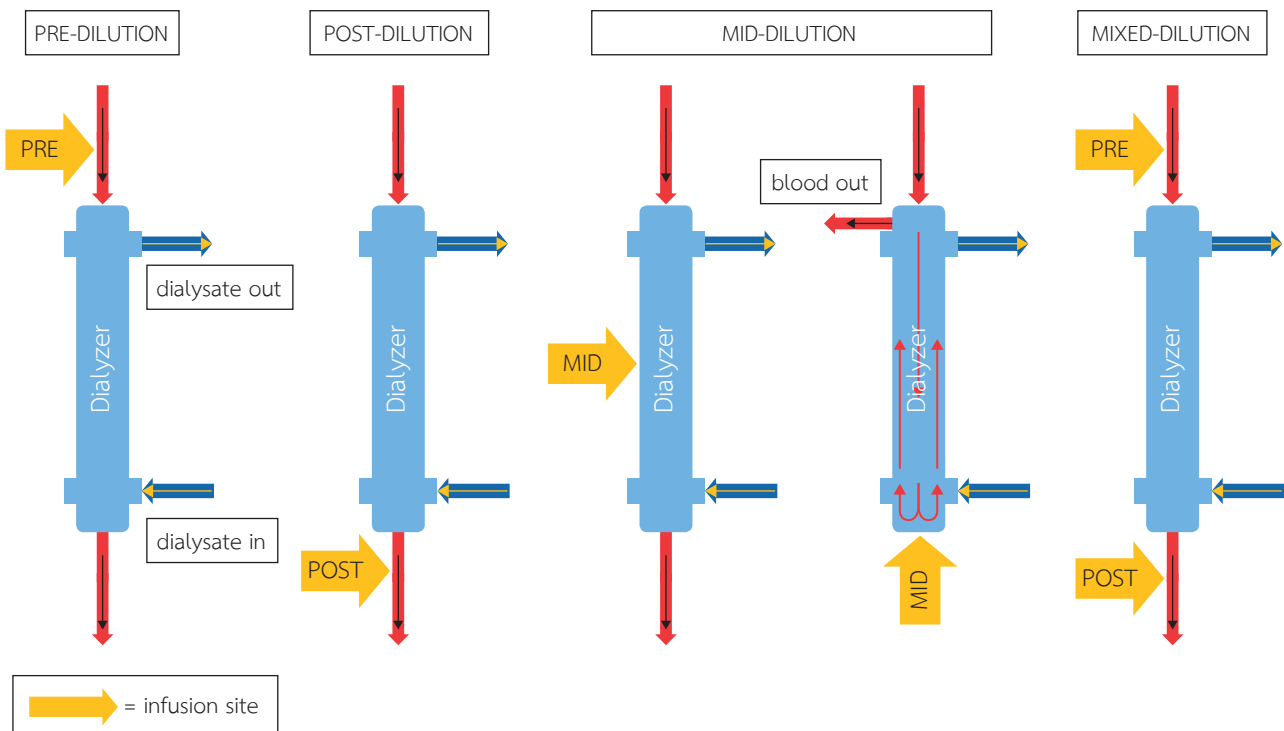
หลักการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเรชัน

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเรชัน เป็นการพัฒนาวิธีการฟอกเลือดโดยนำคุณสมบัติการจัดของเสียด้วยการแพร่และการพามาไว้ด้วยกัน ซึ่งหลักการของการพานั้นเป็นการนำของเสียออกพร้อมกับน้ำที่ถูกดึงออกจากตัวกรอง (ultrafiltrate) เรียกว่า solvent drag โดยการกำจัดของเสียด้วยวิธีนี้ต้องมีปริมาณของ ultrafiltrate หรือผลรวมของสารน้ำทดแทนกับปริมาณสารน้ำที่ต้องการดึงออกจากผู้ป่วย เกิดขึ้นปริมาณอย่างน้อยร้อยละ 20 ของปริมาณเลือดที่ผ่านตัวกรองชนิด high-flux กล่าวคือ คุณสมบัติสัมประสิทธิ์การกรอง (Kuf) มากกว่า 20 มล./ชั่วโมง/มม.ปรอท และค่า sieving coefficient (S) สำหรับสาร β_2 microglobulin มากกว่า 0.6 ในขณะเดียวกันต้องมีการชดเชยสารน้ำทดแทนที่มีคุณสมบัติปราศจากเชื้อและส่วนประกอบของเชื้อ (sterile and non-pyrogenic solution) จากภายนอกอย่างต่อเนื่องเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากปริมาณ ultrafiltrate มีผลต่อความสามารถในการจัดของเสีย² เติมน้ำทดแทนนั้นอยู่ในลักษณะสารน้ำที่บรรจุมาแบบสำเร็จรูป ปัจจุบันสารน้ำทดแทนนี้สามารถผลิตจากระบบน้ำในห้องไตเทียมจึงเรียกวิธีนี้ว่า “online HDF”

การฟอกเลือดด้วยวิธี online HDF จำเป็นต้องอาศัย

เครื่องไตเทียมสำหรับทำ HDF สำหรับการเติมน้ำทดแทน (replacement fluid หรือ substitution fluid) เข้าสู่เลือดของผู้ป่วยต้องอาศัยองค์ประกอบ คือ เครื่องปั๊มที่จะส่งสารน้ำทดแทนเข้าสู่เลือดที่ตำแหน่งต่าง ๆ (substitution fluid pump) ตัวกรองพิเศษที่ทำให้สารน้ำทดแทนมีคุณสมบัติปราศจากเชื้อ รวมถึงระบบที่ใช้ในการควบคุมน้ำที่ถูกดึงออกจากตัวกรองเพื่อให้ได้ปริมาณการจัดของเสียด้วยการพา (convection volume) ที่เพียงพอ โดยมีปริมาณสารน้ำที่ต้องการดึงออกจากผู้ป่วยอย่างเหมาะสม³

โดยสามารถเติมน้ำทดแทนในตำแหน่งต่าง ๆ ของวงจรการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เป็นการให้สารน้ำทดแทนภายนอกตัวกรอง ไม่ว่าจะเป็นบริเวณ venous line เรียกว่าวิธี post-dilution บริเวณ arterial line เรียกว่า pre-dilution และตรงกลางของตัวกรอง 2 ตัวที่ใช้ในการฟอกเลือดที่เรียกว่า mid-dilution ดังแสดงในรูปที่ 1³ นอกจากนี้ยังมีการเติมน้ำทดแทนภายในตัวกรองโดยอาศัยกลไกการเกิด back filtration ภายในตัวกรองเอง เช่น วิธี push-pull HDF เป็นวิธีที่ซับซ้อนมากขึ้น จึงเป็นที่นิยมน้อยกว่าแบบแรก ซึ่งใน online HDF แบ่งตามตำแหน่งที่มีการเติมน้ำทดแทนมีข้อดีและข้อจำกัดดังนี้



รูปที่ 1 วงจรการฟอกเลือดแบ่งตามวิธีการให้สารน้ำทดแทน
ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3

1. Pre-dilution

เป็นการให้สารน้ำทดแทนก่อนเข้าตัวกรองทำให้เลือดถูกเจือจางก่อนเข้าตัวกรอง มีข้อดีคือ สามารถให้สารน้ำปริมาณมากตามที่ต้องการได้ไม่ทำให้เกิดภาวะเลือดเข้มข้น (hemoconcentration) ไม่เกิดภาวะตัวกรองอุดตัน และทำให้แรงดันในตัวกรอง หรือ transmembrane pressure (TMP) ไม่เปลี่ยนแปลงมาก เมื่อเทียบกับวิธี post-dilution แต่เพื่อความสามารถในการจัดของเสียด้วยวิธีการพาเทียบเท่ากันต้องใช้ปริมาณสารน้ำทดแทนมากกว่าวิธี post-dilution ประมาณ 2 เท่า² ข้อเสียสำคัญของวิธีนี้คือ ทำให้การขจัดสารยูเรียหรือสารโมเลกุลเล็กลดลงเนื่องจากเลือดถูกเจือจางก่อนเข้าตัวกรอง ทำให้ขบวนการขจัดของเสียด้วยวิธีการแพร่เกิดลดลงตามมา⁴ วิธีนี้จึงนิยมในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดของอัตราการไหลของเลือด (blood flow rate, BFR) หรือมีปัญหาการเกิดการอุดตันของตัวกรอง หรือการมีปัญหาเรื่อง TMP ในตัวกรองสูง

2. Post-dilution

เป็นการให้สารละลายทดแทนหลังตัวกรอง เป็นวิธีพื้นฐานของการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF ข้อดีคือการขจัดสารโมเลกุลเล็กด้วยวิธีการแพร่ไม่ลดลง แต่ข้อจำกัดคือ หากกำหนด convection volume ในการดิงสารน้ำมากเกินไป จะส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเข้มข้นมากขึ้น เกิดการอุดตันของรูตัวกรอง รวมทั้งอาจทำให้ TMP ในตัวกรองสูงขึ้น โดยทั่วไปวิธีนี้จะกำหนด convection rate หรืออัตราการเติมสารน้ำทดแทนร่วมกับอัตราการดิงสารน้ำออกจากผู้ป่วยไม่เกินร้อยละ 30 ของอัตราการไหลของเลือด⁵ ดังนั้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้ ผู้ป่วยต้องสามารถฟอกเลือดโดยมีอัตราการไหลของเลือดที่เพียงพอ เพราะความสามารถในการจัดของเสียโมเลกุลขนาดกลางและขนาดใหญ่ขึ้นขึ้นกับอัตราการขจัดสารด้วยการพาเป็นหลัก อีกประเด็นหนึ่งคือการสูญเสียโปรตีนหรือแอลบูมินที่มากขึ้นโดยเฉพาะถ้าใช้กับตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่พิเศษ

3. Mid-dilution

วิธีนี้เป็นการรวมเอาข้อดีของวิธี pre-dilution และ post-dilution เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการจัดของเสียทั้งโมเลกุลเล็กและโมเลกุลใหญ่ โดยการเติมสารละลายทดแทนตรงกลางของตัวกรองในระบบ โดยใช้ตัวกรองสำหรับฟอกเลือดแบบ high-flux 2 ตัว แล้วเติมสารละลายทดแทนระหว่างตัวกรองทั้งสอง หรือใช้ตัวกรองแบบใหม่ที่สามารถเติมสารน้ำทดแทนเข้าไปในกึ่งกลางของตัวกรอง (ตัวกรอง Nephros OLpur™) ทำให้การจัดของเสียโมเลกุลเล็กดีกว่าวิธี pre-dilution ส่วนการขจัดสารโมเลกุลขนาดกลางและขนาดใหญ่มีแนวโน้มดีกว่าหรือเทียบเท่ากับวิธี post-dilution อย่างไรก็ตามต้องใช้ปริมาณสารน้ำทดแทนมากกว่าวิธี post-dilution ประมาณ 1.5 เท่า²

วิธีนี้พบว่ามีประโยชน์เพิ่มเติมกว่าในเรื่องการขจัดสารที่จับกับโปรตีนและอัตราการสูญเสียแอลบูมินน้อยกว่าวิธี post-dilution แต่วิธีนี้ต้องใช้ตัวกรองเพิ่มเติม ในปัจจุบันมีการพัฒนาตัวกรองที่สามารถเติมสารน้ำทดแทนตรงกึ่งกลางของตัวกรองได้

4. Mixed-dilution

เป็นการให้สารน้ำที่มีทั้งเทคนิค pre-dilution และ post-dilution โดยอัตราส่วนของสารน้ำทดแทนนั้นจะถูกควบคุมอัตโนมัติเพื่อให้คง TMP อยู่ในช่วง 150-300 มม.ปรอท ให้ได้ประสิทธิภาพในการฟอกเลือดสูงสุด

การฟอกเลือดด้วยวิธี online HDF ด้วยเทคนิค post-dilution เป็นวิธีที่นิยมใช้เป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากมีการจัดของเสียที่มากที่สุด ในขณะที่ใช้ convection volume ที่น้อยที่สุด มีความคุ้มค่าต่อต้นทุนเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่น ๆ ยกเว้นในบางประเทศนิยมที่จะใช้วิธี pre-dilution มากกว่าก็ตาม ส่วนอีก 2 วิธี เป็นที่นิยมน้อยกว่า เนื่องจากต้องใช้อุปกรณ์หรือตัวกรองเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามสามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการฟอกเลือดให้ดีขึ้นได้ วิธีอื่นนอกเหนือจาก post-dilution มีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาในการเปิด blood flow เพื่อเข้าตัวกรองและผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของเลือด เช่น ความเข้มข้นเลือดสูง ปริมาณโปรตีนในเลือดสูง หรือเลือดมีความหนืดมาก เป็นต้น

การฟอกเลือดด้วยวิธี HDF ให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดต้องคำนึงถึงหลักการสำคัญของวิธีนี้ คือ การมีความสามารถในการพาเพิ่มขึ้นมาจากวิธี hemodialysis ตามปกติ ดังนั้นหลักการสำคัญในการทำให้เกิดปริมาณการขจัดของเสียด้วยการพาที่เหมาะสมต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้ (ตารางที่ 1)

1. ปัจจัยทางด้านผู้ป่วย

1.1 เส้นที่ใช้ในการฟอกเลือด ต้องมีประสิทธิภาพในการดิงเลือดออกได้อย่างน้อย 300-350 มล./นาที่ พิจารณาใช้เป็น arteriovenous fistula (AVF) หรือ arteriovenous graft (AVG) จะดีที่สุด แต่ปัจจุบันมีแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะอายุค่อนข้างมากร่วมกับมีโรคเบาหวานและโรคหัวใจเพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถทำ AVF หรือ AVG ได้ สามารถใช้สายฟอกเลือดแบบ permanent tunneled cuffed catheters แทนได้ แต่ต้องคำนึงถึงเรื่องการเปิดอัตราการไหลของเลือดได้น้อยกว่า ส่งผลให้ convection volume ที่ได้ต่ำกว่าเป้าหมาย หากจำเป็นต้องใช้ catheter แนะนำให้เพิ่มระยะเวลาการฟอกเลือดอีก 30-60 นาที ซึ่งไม่ใช่อุปสรรคในการเริ่มทำ HDF⁵

1.2 ขนาดเข็มที่ใช้ในกระบวนการฟอกเลือด ถ้าต้องการเปิดความเร็วเลือดระหว่างฟอกเลือดให้ได้ตามที่เรากำลังต้องการ ควรใช้เข็มขนาดที่ค่อนข้างใหญ่ โดยถ้าเข็มขนาด 14-gauge และ 15-gauge จะสามารถทำให้อัตราการไหลของเลือดได้มากกว่า 450 มล./นาที่ และ 350-450 มล./นาที่ ตามลำดับ

1.3 ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดและระดับแอลบูมิน โดยพบว่าระดับความเข้มข้นเลือดที่สูงมีผลต่อความหนืดซึ่งเป็นเหตุให้ตัวกรองอุดตันได้ง่ายมากขึ้น ส่วนการมีระดับแอลบูมินที่ต่ำอาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการ vascular refilling ได้

2. ปัจจัยทางด้านการสังกรรักษา

2.1 ปริมาณการจัดของเสียด้วยการพา โดยมีการตั้งเป้าหมายไว้ดังนี้ ถ้าเป็นวิธี post-dilution เป้าหมายต้องอย่างน้อย 23 ลิตรต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ส่วนวิธี pre-dilution ต้องมากกว่าประมาณ 2 เท่า ส่วน mid- และ mixed-dilution ต้องมากกว่าประมาณ 1.5 เท่า²

2.2 อัตราการไหลของเลือด ควรอย่างน้อย 300-500 มล./นาที่ โดย post dilution จะต้องเปิดอัตราการไหลของเลือดให้มากกว่า 350 มล./นาที่ขึ้นไปเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ hemoconcentration และ filtration fraction ในตัวกรองเกินร้อยละ 30 ส่วนวิธี pre-dilution สามารถเปิดอัตราการไหลของเลือดต่ำกว่าได้ ส่วนใหญ่ไม่เกิน 300 มล./นาที่ เนื่องจากมีการเจือจาง ซึ่งหากเราเพิ่ม convective volume มากขึ้น โดยเฉพาะค่า dilution factor ที่ต่ำกว่า 0.5 ทำให้การจัดโดยการแพร่ผ่านอาจลดประสิทธิภาพลงมาก

2.3 ชนิดของตัวกรอง ต้องใช้ขนาดรูกรองที่มีขนาดใหญ่ และมีคุณสมบัติที่เกิดกระบวนการพาได้ดีหรือมีค่าคุณสมบัติสัมประสิทธิ์การกรองมากกว่า 40 มล./ชั่วโมง/มม.ปรอท และค่า sieving coefficient (S) สำหรับสาร β_2 microglobulin มากกว่า 0.6 และมีขนาดพื้นที่ผิวโดยรวมมีขนาดใกล้เคียง 2 ตารางเมตรเพื่อให้สามารถเกิดการแพร่ได้ดีด้วย ควรหลีกเลี่ยงเยื่อกรองที่มีคุณสมบัติดูดซับที่สูง เช่น polymethyl methacrylate เพราะจะส่งผลต่อ convective volume ทำให้ไม่ถึงเป้าหมายได้

2.4 ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ปรับตามปกติเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการอุดตันของตัวกรอง

2.5 ระยะเวลาการฟอกเลือด เพื่อให้ได้ convective volume ที่เพียงพอ และ UF rate ที่ไม่มากเกินไป ควรอยู่ในช่วงประมาณ 4-5 ชั่วโมง

3. ปัจจัยทางด้านเทคนิคและเครื่องมือ

3.1 อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด โดยทั่วไปเปิด 400-500 มล./นาที่ รวมกับอัตราการไหลของสารน้ำทดแทน ซึ่งพบว่าการเพิ่มอัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือดตั้งแต่ 300-700 มล./นาที่ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการตั้ง convective volume และไม่มีผลต่อ convective dose การเปิดในอัตราที่สูงอาจทำให้มีการเพิ่มการจัดของยูเรียได้บ้าง แต่ไม่มีผลต่อการจัดสารโมเลกุลขนาดกลาง ส่วนอัตราการไหลของสารน้ำทดแทน ควรเปิดประมาณ 90-160 มล./นาที่ หรือร้อยละ 25-33 ของอัตราการไหลของเลือด⁵

3.2 น้ำแบบบริสุทธิ์มาก (ultrapure fluid) เนื่องจากการใช้ตัวกรองที่มีรูกรองขนาดใหญ่ มีโอกาสที่สารปนเปื้อนในน้ำสามารถเข้าสู่กระแสเลือดได้ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยจึงต้องเป็น ultrapure fluid โดยมาตรฐานของปริมาณแบคทีเรียต้องน้อยกว่า 0.1 CFU/มล. และปริมาณเอนโดท็อกซินต้องน้อยกว่า 0.03 EU/มล.

3.3 การควบคุมการดึงสารน้ำ (ultrafiltration control) โดยค่า TMP ที่สูงจะทำให้น้ำเคลื่อนที่ได้เร็วขึ้น แต่ก็ไม่ควรมากเกินไปเพราะจะทำให้ตัวกรองฉีกขาดหรือรั่วได้ โดยหากเป็นเครื่องระบบ manual อาจตั้งที่ TMP น้อยกว่า 400 มม.ปรอท ส่วนระบบ automated อาจอยู่ในช่วงประมาณ 105-300 มม.ปรอท⁵

ตารางที่ 1 ข้อเสนอแนะในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสให้ได้ประสิทธิภาพ

องค์ประกอบในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส	
ลักษณะของตัวกรอง	ชนิด high flux, 1.6-2.2 ตร.ม. Fiber internal diameter มากกว่า 200 ไมโครเมตร และ ควรมีคุณสมบัติสัมประสิทธิ์การกรอง (Kuf) มากกว่า 40 มล./ชั่วโมง/ มม.ปรอท และค่า sieving coefficient (S) สำหรับสาร β_2 microglobulin มากกว่า 0.6
เส้นที่ใช้ในการฟอกเลือด (vascular access)	Fistula หรือ graft เป็นลำดับแรก ในกรณีที่ไม่มี สามารถใช้ tunneled catheter ได้
อัตราการไหลของเลือด (blood flow rate, BFR)	300-500 มล./นาที่
อัตราการไหลของน้ำยาฟอกเลือด (dialysate flow rate)	500-600 มล./นาที่ + รวมสารน้ำทดแทน (substitution solution) 25-33% ของอัตราการไหลของเลือด
อัตราการไหลของสารน้ำทดแทน (infusion flow rate)	90-160 มล./นาที่

องค์ประกอบในการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเตรชัน	
ปริมาณการจัดของเสียด้วยการพา (convection volume)	
• Post-dilution • Pre-dilution • Mid-dilution และ Mixed-dilution	23 ลิตรต่อการรักษาหรือ 26 ลิตร/1.73 ตร.ม. 46 ลิตรต่อการรักษาหรือ 52 ลิตร/1.73 ตร.ม. 35 ลิตรต่อการรักษาหรือ 40 ลิตร/1.73 ตร.ม.
การควบคุมการตึงสารน้ำ (ultrafiltration control)	แรงดันในตัวกรอง หรือ transmembrane pressure (TMP) ประมาณ 105-300 มม.ปรอท

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3,5

ผลทางคลินิกของการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเตรชัน

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเตรชันทำให้เกิดผลดีหลายประการ ดังนี้

1. ผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดยรวมและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากข้อมูลการศึกษาผลของการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโดอะฟิวเตรชันกับผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย มีการศึกษาสำคัญขนาดใหญ่ที่มีลักษณะ randomized controlled trial และส่งผลกระทบต่อปรับเปลี่ยนเทคนิคที่ใช้ในการฟอกเลือดแบบ online-HDF ได้แก่ the Convection Transport (CONTRAST) study⁶, Turkish OL-HDF study⁷, the Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltration On-Line (ESHOL) study⁸ และ French Convection versus Hemodialysis in Elderly (FRENCHIE) study⁹ เนื่องจากผลจากการศึกษาในการศึกษาที่กล่าวมาไม่ได้มีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกันทั้งหมด กล่าวคือ การศึกษาของ CONTRAST และ Turkish OL-HDF ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม (all-cause mortality) และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่าปัจจัยหลักที่ส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์จากการศึกษาคือ convection volume ในผู้ป่วยมีค่าน้อยเกินไป ซึ่งถ้าดูข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่มี convection volume มากกว่า 22 ลิตร/ครั้ง แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่งผลให้การศึกษาในระยะต่อมาของ ESHOL study ที่มีค่าเฉลี่ยของ convection volume ที่ผู้ป่วยได้รับ (delivered convection volume) ประมาณ 22.9-23.9 ลิตร/ครั้ง สามารถลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้ร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองขนาดใหญ่ (high-flux dialysis) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ convection volume มากกว่า 23.1 ลิตร/ครั้ง จะพบอัตราการรอดชีวิตสูงสุด รวมทั้งสามารถลดการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด การเกิดภาวะหลอดเลือดสมอง และการเกิดภาวะการติดเชื้อได้ในส่วนของ FRENCHIE study กลับไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจน จะเห็น

ได้ว่าปริมาณของ convection volume น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญต่ออัตราการเสียชีวิต จึงมีการนำการศึกษาหลักทั้ง 4 การศึกษามารวบรวมแบบ pooled data พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้ร้อยละ 14 เมื่อเปรียบเทียบกับฟอกเลือดด้วยวิธี HD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, HR 0.86; 95% CI 0.75 – 0.99) รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 23 (HR 0.77; 95% CI 0.61 – 0.97)¹⁰ ซึ่งกลุ่มที่ได้ประโยชน์สูงสุด คือ กลุ่มที่มีปริมาณ delivered convection volume มากกว่า 23 ลิตร/1.73 ตร.ม./ครั้ง โดยไม่ว่าจะปรับค่าหรือไม่ปรับค่า (standardize) ตามขนาดของร่างกายด้วยพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area) หรือปริมาณน้ำในร่างกาย (total body water) ส่วนการปรับค่าตามขนาดของร่างกายด้วยน้ำหนัก (body weight) หรือดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ไม่มีประโยชน์ชัดเจน¹¹ ผลของการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูล A Real-world Evidence study จากประเทศรัสเซีย ที่แสดงให้เห็นว่าการทำ HDF สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อมีปริมาณสารน้ำทดแทนมากกว่า 21 ลิตร/ครั้ง แต่ผลของการศึกษานี้พบว่าการเพิ่มปริมาณสารน้ำทดแทนไม่ได้แปรผันตรงกับอัตราการเสียชีวิตกล่าวคือ เมื่อปริมาณสารน้ำทดแทนมากกว่า 25 ลิตร/ครั้งพบว่าไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ¹² ข้อมูลจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น เป็นการศึกษาที่มีจากทางยุโรปเป็นหลักซึ่งใช้วิธีการทำ online HDF โดยเติมสารน้ำทดแทนแบบ post-dilution สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือผู้ป่วยในการศึกษามีบางส่วนที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากปัญหาเรื่องของเส้นเลือดที่ใช้ในการฟอกเลือด (vascular access) รวมทั้งกลุ่มที่สามารถเปิด blood flow rate ได้มากเพียงพอ เพื่อให้เกิดการทำ HDF ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด มักเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ค่อนข้างสุขภาพแข็งแรงมากกว่า มีภาวะเบาหวานและโรคหัวใจน้อยกว่า อาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงกว่ามากขึ้น¹³

ส่วนในทางเอเชียโดยเฉพาะข้อมูลจากประเทศญี่ปุ่นกลับนิยมการทำ online HDF ด้วยวิธีการเติมสารน้ำทดแทนแบบ

pre-dilution มากกว่า เหตุผลหนึ่งเกิดจากข้อจำกัดในการเปิด blood flow rate ให้เพียงพอ ดังนั้นถ้าต้องการให้เกิดการกำจัดของเสียด้วยการพาเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตรวมและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ต้องใช้ substitution volume มากกว่า 40 ลิตร/ครั้ง ตามข้อมูลของ Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT)¹⁴

สำหรับการฟอกเลือด online HDF แบบ mid-dilution และ mixed-dilution ข้อมูลส่วนใหญ่ศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการกำจัดของเสีย ส่งผลให้สารที่เกี่ยวข้องกับขบวนการอักเสบลดลง พบว่าวิธี mid-dilution มีการลดลงของค่า C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6) และ transforming growth factor- β (TGF- β) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ การฟอกเลือดแบบ post-dilution online-HDF แต่การทำ mid-dilution มีการใช้ convection volume ที่สูงกว่าประมาณ 2 เท่า¹⁵ ส่วนการฟอกเลือดด้วยวิธี mixed-dilution มีรายงานว่าสามารถทำให้ภาวะชดดีขึ้นและใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า¹⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาจากประเทศไทยเปรียบเทียบวิธี mid- และ mixed-dilution พบว่าการทำวิธี mixed-dilution เพื่อนำประโยชน์ที่ได้จากวิธี pre- และ post-dilution เข้าด้วยกัน มีความสามารถในการกำจัดของเสียโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ได้ดีกว่าวิธีอีกวิธีหนึ่ง¹⁷ ส่วนในแง่ของการลดอัตราการเสียชีวิตต้องรอการศึกษาต่อไป

2. ผลต่อการกำจัดของเสียกลุ่ม uremic toxin

อาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายเกิดจากการกำจัดของเสียกลุ่ม uremic toxin ได้ลดลง เช่น อาการคัน อาการคลื่นไส้ อาเจียน และที่สำคัญสารนี้มีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เกิดภาวะ atherosclerosis มากขึ้น นอกจากนี้สารเหล่านี้สามารถไปสะสมบริเวณเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้อยู่ด้วย สารเหล่านี้แบ่งตามน้ำหนักโมเลกุล ได้แก่ โมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารที่จับกับโปรตีน โดยส่งผลต่อความสามารถในการกำจัดออกด้วยเครื่องไตเทียม โดยการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน หรือ conventional hemodialysis สามารถกำจัดสารโมเลกุลเล็กได้ดี แต่มีปัญหาในการกำจัดสารที่โมเลกุลขนาดกลาง และสารที่จับกับโปรตีน ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าสาร 2 กลุ่มหลัง เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังนั้นวิธี HDF ถูกพัฒนาเพื่อให้เกิดทั้งการกำจัดของเสียด้วยการแพร่และการพา เพื่อให้กำจัดสารนี้ให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น

2.1 สารโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule)

คือสาร uremic toxin ที่มีมวลโมเลกุลน้อยกว่า 500 ดาลตัน สารที่เป็นตัวแทนหลักของกลุ่มนี้ คือ ยูเรีย (urea) โดยสารกลุ่มนี้ถูกกำจัดได้ดีโดยกระบวนการแพร่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอยู่แล้ว ซึ่งการฟอกเลือดโดยการพาอย่างเดียวไม่เพียงพอ

ต่อการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก ดังนั้นวิธี HDF ก็จะช่วยกำจัดทั้งสารโมเลกุลเล็กได้โดยเฉพาะเมื่อทำด้วยเทคนิค post-dilution ส่วนกรณีของ pre-dilution ทำให้ความสามารถในการแพร่ลดลง จึงต้องใช้ convection volume ที่มากขึ้นดังที่กล่าวมาข้างต้น³

ในส่วนของการกำจัดฟอสเฟตเมื่อเปรียบเทียบกับ high-flux hemodialysis ข้อมูลของการศึกษายังไม่แน่ชัด บางการศึกษาพบว่า post-dilution HDF สามารถกำจัดฟอสเฟตได้มากขึ้นประมาณร้อยละ 20¹⁸ รวมทั้ง CONTRAST study พบว่าระดับฟอสเฟตก่อนการฟอกเลือดลดลง และผู้ป่วยที่ควบคุมปริมาณฟอสเฟตได้เพิ่มจากเดิมร้อยละ 64 เป็นร้อยละ 74 เมื่อเปรียบเทียบกับ low-flux hemodialysis¹⁹ แต่ใน ESHOL study และ Turkish study ไม่พบความแตกต่าง ดังนั้นผลทางคลินิกอาจไม่แตกต่างกัน ส่วนหนึ่งเป็นเพราะฟอสเฟตเป็นสารที่ชอบอยู่ในเซลล์เป็นส่วนใหญ่

2.2 สารโมเลกุลขนาดกลาง (middle molecule) และสารที่จับกับโปรตีน

สารที่เป็นที่กล่าวถึงมากในกลุ่มนี้ คือ β_2 microglobulin (ขนาดโมเลกุล 11,800 ดาลตัน) ซึ่งพบว่าระดับของสารนี้มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยฟอกเลือด ภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด และการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งสารนี้อาจสะสมบริเวณกระดูกและข้อ ทำให้เกิดภาวะ amyloidosis และเกิดภาวะ carpal tunnel syndrome ตามมาได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมาเป็นระยะเวลานาน ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นชัดเจนว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถเพิ่มการกำจัดของเสียกลุ่ม β_2 microglobulin ได้มากกว่าการทำ high-flux hemodialysis ประมาณร้อยละ 30 ถึง 40 ทำให้เกิดการสะสมของสารนี้ภายในร่างกายลดลง ผลที่ได้เกิดจาก β_2 microglobulin ลดลง และส่วนหนึ่งอาจเป็นผลมาจากการที่ใช้น้ำแบบบริสุทธิ์มาก และตัวกรองที่มีความเข้ากันกับร่างกาย (biocompatible) มากขึ้น ส่งผลให้กระตุ้นกระบวนการอักเสบในร่างกายลดลง อย่างไรก็ตามการกำจัดสาร β_2 microglobulin ด้วยวิธี convection ให้ประสิทธิภาพสูงสุดขึ้นกับการเลือกใช้ตัวกรองที่มีคุณสมบัติสัมประสิทธิ์การกรองที่สูง และอัตราการไหลของเลือดกับอัตราของสารน้ำทดแทนที่เหมาะสม²⁰

ในระยะหลังเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะ left ventricular hypertrophy (LVH) และภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ที่สูงขึ้น (ขนาดโมเลกุล 22,500 ดาลตัน) มีการศึกษาเปรียบเทียบการทำ HDF เวลา 4 ชั่วโมง กับการทำ extended conventional HD เวลา 8 ชั่วโมง พบว่า FGF-23 ถูกกำจัดโดย

วิธีการฟอกเลือดด้วย HDF มากกว่า²¹ ส่วนผลต่ออาการทางคลินิก ต้องศึกษาต่อไปในระยะยาว

ผลทางคลินิกอีกประการที่สำคัญได้แก่ภาวะโภชนาการของผู้ป่วยดีขึ้นในระยะยาวเมื่อได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สาเหตุน่าจะเป็นจากการที่สามารถจัดสารที่มีผลทำให้ผู้ป่วยเบื่ออาหาร เช่น leptin ได้มากขึ้น

สารอีกกลุ่มหนึ่งที่ถูกจัดได้มากขึ้นด้วยวิธี HDF คือสารที่จับกับโปรตีน สารนี้ถึงแม้ว่าขนาดไม่ใหญ่มาก แต่มีการจับกับโปรตีน ทำให้จัดออกด้วยวิธี hemodialysis ได้น้อย สารกลุ่มนี้ เช่น indoxyl sulfate, p-cresol sulfate สารนี้เกิดจากกระบวนการ fermentation ที่ผนังลำไส้โดยแบคทีเรียประจำถิ่นและมีการเปลี่ยนแปลงที่ตับตามมา หลังจากนั้นจะสะสมในร่างกายเมื่อการทำงานของไตลดลง สารที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดเส้นพอกเลือดมีหินปูนแคลเซียม ซึ่งการจัดสารนี้ต้องอาศัยกระบวนการ convection เป็นหลัก โดยข้อมูลจาก REDERT study พบว่าการ online HDF สามารถจัดสารกลุ่มนี้ได้ดีกว่า low-flux HD อย่างชัดเจน²² อย่างไรก็ตามการจัดสารกลุ่มนี้จะดีขึ้นอีกถ้าเลือกใช้ตัวกรองที่ขนาดใหญ่พิเศษ หรือตัวกรองที่มีคุณสมบัติพิเศษกลุ่ม protein-permeable membrane

นอกจากนี้ยังพบสารในกลุ่มใหม่ๆ ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับกระบวนการอักเสบและการเกิดพังพืดในร่างกาย ส่งผลให้เกิดภาวะ endothelial dysfunction และนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือด เกิดภาวะ atherosclerosis มากขึ้น เช่น YKL-40 (chitinase-3-like protein 1, or human cartilage glycoprotein-39) เป็นไกลโคโปรตีน ขนาดโมเลกุลประมาณ 40,000 ดาลตัน, connective tissue growth factor (CTGF) ขนาดโมเลกุลประมาณ 38,000 ดาลตัน โดยสารทั้งสองสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นอย่างชัดเจน และพบว่าการทำ online HDF สามารถลดระดับของสารกลุ่มนี้ได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดปกติ^{23, 24} และสารกลุ่ม transthyretin (ขนาด 55,000 ดาลตัน) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการขนส่งในเลือดและน้ำไขสันหลัง (เดิมเรียก prealbumin) พบว่ามีปริมาณเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ไปยับยั้งกระบวนการ transferrin endocytosis และ erythropoiesis ซึ่งผู้ป่วยที่ทำ HDF พบว่ามีระดับของ transthyretin ที่ต่ำกว่าและเกิดภาวะซีดลดลง เนื่องจากทำให้กระบวนการ transferrin endocytosis เกิดมากขึ้น เกิดกระบวนการ erythropoiesis ตามมานั่นเอง²⁵

3. ผลต่อการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด

พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถลดการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำขณะฟอกเลือด (intradialytic hypotension) ได้ ซึ่งเหตุผลส่วนหนึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิในร่างกาย

เกิดน้อยกว่าในผู้ป่วย hemodialysis ปกติ เพราะความร้อนที่เกิดขึ้นถูกสารน้ำที่ทดแทนซึ่งมีอุณหภูมิที่ต่ำกว่าไปชดเชย นอกจากนี้อาจเกิดจากการมี positive sodium balance จาก Donnan effect เนื่องจากปริมาณของโซเดียมในน้ำยาที่ใช้ในการฟอกเลือดกับสารน้ำทดแทนไม่แตกต่างกันนัก รวมทั้งอาจมีส่วนเกิดจากการที่จัดสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดออกได้มากขึ้น²⁶

4. ผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดและภาวะ vascular calcification

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี HDF สามารถเพิ่มการจัดของเสียทั้งโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดกลางได้ดีขึ้น ลดกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกาย ส่งผลให้ hemodynamic stability โดยเฉพาะในขณะทำการฟอกเลือดมากขึ้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้างและการทำงานของหัวใจลดลง ในที่สุดจะส่งผลให้สามารถลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้¹³ จากการศึกษาพบว่าการทำ high efficiency HDF สัมพันธ์กับการมีค่า high sensitivity cardiac troponin-T (hs-TnT) ที่คงที่มากกว่า low-flux HD ซึ่งพบว่ามีเพิ่มขึ้นของค่า hs-TnT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁷ ผลของ HDF ต่อทางด้านหัวใจและหลอดเลือด ช่วยใน 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ การลดกระบวนการอักเสบ การช่วยรักษาปัสสาวะที่เหลือให้คงอยู่ และการทำให้ความดันโลหิตเสถียรตลอดระยะเวลาฟอก จึงทำให้ผลลัพธ์ทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวมดีขึ้น

อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม และจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังมีความไม่สอดคล้องกันทั้งหมด รวมทั้งในการศึกษาหลักมีผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น prevalent dialysis อยู่พอสมควร ซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ของการรักษา จึงมีการศึกษาที่มุ่งเน้นเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดมาน้อยกว่า 3 เดือน (incident dialysis) พบว่า HDF สามารถลดทั้งอัตราการเสียชีวิตโดยรวมและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงร้อยละ 24 และ 33 ตามลำดับ โดยพบว่ามีสัมพันธ์กับอัตราการให้สารน้ำทดแทนหรือ replacement volume มากกว่า 23.45 ลิตร/ครั้ง²⁸

ในส่วนของการเกิด vascular calcification การทำ mixed dilution online HDF สามารถจัดสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น CRP, IL-6 ได้มากขึ้น ซึ่งสารเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับภาวะ endothelial dysfunction และข้อมูลจากการดู pulse wave velocity aortic augmentation index ในการเปรียบเทียบระหว่าง HD และ HDF พบว่ากลุ่มที่ได้รับการทำ HDF มี pulse wave velocity ที่ต่ำกว่า รวมทั้งค่า augmentation index และ diastolic reflection area ต่ำกว่าด้วย แสดงถึงภาวะ arterial stiffness ที่ลดลง²⁹

5. ผลต่อการทำงานของไตที่เหลือ (residual renal function) การทำงานของไตที่เหลืออยู่เป็นสิ่งที่สำคัญมากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จากข้อมูล systematic review และ meta-analysis พบว่า HDF สามารถรักษาการทำงานของไตที่เหลือได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ low-flux HD แต่ข้อมูลอาจมีข้อจำกัดเนื่อง จากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ทำ HDF ตั้งแต่เริ่มแรก ส่วนใหญ่ผ่านการทำ HD มาก่อน³⁰

6. ผลต่อภาวะทุพโภชนาการ

ภาวะทุพโภชนาการและภาวะขาดพลังงานและโปรตีน (protein energy wasting) พบได้บ่อยในผู้ป่วยฟอกเลือด สาเหตุอาจเกิดจากการรับประทานอาหารที่ลดลง ซึ่งมีสาเหตุจากของเสียยูริมีกที่คั่งค้างในร่างกายโดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น anorexic substances การสูญเสียการทำงานของไตเมื่อได้รับการฟอกเลือดไประยะยาว การอักเสบเรื้อรังในร่างกายหรือโรคร่วมต่างๆของผู้ป่วยเอง เป็นต้น ข้อมูลจาก the protein stores preservation study (PESET) พบว่าการทำ HDF ทำให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารมากขึ้น เนื่องจากสามารถลดสารที่เกิดจากกระบวนการอักเสบจากการคั่งของเสียยูริมีก และช่วยรักษามวลกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นการช่วยลดภาวะทุพโภชนาการและภาวะขาดพลังงานและโปรตีนลงได้³¹ ขณะเดียวกันก็สามารถช่วยเพิ่มระดับโปรตีนแอลบูมินและช่วยเรื่องภาวะโลหิตจางร่วมด้วย แต่มีข้อควรระวังเรื่องของการสูญเสียโปรตีนและ amino acid ในระหว่างกระบวนการฟอกจากการที่ใช้ high convective volume โดยเฉพาะในกลุ่ม pre-dilution³¹

การพิจารณาฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส

แนวทางจากประเทศอังกฤษเกี่ยวกับการฟอกเลือด (Renal Association Clinical Practice Guideline on Hemodialysis) แนะนำว่าสำหรับคนไข้ที่มีปัสสาวะเหลือน้อย ควรพิจารณาการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองชนิด high-flux (1B) และข้อบ่งชี้ในการทำ HDF เมื่อผู้ป่วยมีปัญหาความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดแบบเป็นซ้ำ (refractory) และในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีแต่ยังไม่สามารถทำการปลูกถ่ายไตได้ (2B)³²

สำหรับประเทศไทยอ้างอิงตามคู่มือการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต พ.ศ. 2561 ได้กล่าวถึงภาวะที่อาจพิจารณาการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส³³ ดังนี้

1. ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เข้าได้กับภาวะที่เกิดจากการสะสมของสาร amyloid (dialysis-related amyloidosis)
2. ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีความไม่เสถียรของระบบไหลเวียนโลหิตเกิดขึ้นบ่อยระหว่างการฟอกเลือด แม้ได้รับการประเมินและรักษาตามมาตรฐานอย่างเต็มที่

3. ผู้ป่วยมีภาวะซีดที่ไม่ตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดขนาดสูงและไม่พบสาเหตุอื่น ๆ รวมถึงได้รับการตรวจทางระบบทางโลหิตวิทยาอย่างครบถ้วนแล้ว

4. ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการ ร่วมกับการคั่งของสารโมเลกุลขนาดกลางและใหญ่ โดยตรวจพบระดับ $\beta 2$ microglobulin มากกว่า 27.5 ไมโครกรัม/ลิตร และไม่พบสาเหตุอื่น ๆ

สรุป

การรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตเพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นและคุณภาพชีวิตที่ดีมากขึ้น ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีการฟอกเลือดให้มากขึ้น เพื่อให้บรรลุจุดมุ่งหมายนี้ โดยเฉพาะการใช้หลักของกระบวนการแพร่ ร่วมกับกระบวนการพา ทำให้สามารถจัดของเสียที่คั่งในเลือดผู้ป่วยได้มากขึ้นใกล้เคียงกับไตปกติมากที่สุด นำมาซึ่งอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งปัจจุบันได้มีการศึกษาขนาดใหญ่ได้พิสูจน์ถึงผลทางคลินิกต่างๆ ที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังต้องรอข้อมูลการศึกษามาสนับสนุนเพิ่มเติมในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Canaud B, Köhler K, Sichart JM, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(3):398-407.
2. Tattersall JE, Ward RA. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(3):542-50.
3. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(9):1435-43.
4. Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Keomany C, Mahatanan N, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Long-term efficacy of pre- and post-dilution online hemodiafiltration with dialyzer reuse. *J Med Assoc Thai*. 2012; 95(5):650-6.
5. Maduell F. Is There an 'Optimal Dose' of Hemodiafiltration?. *Blood Purif*. 2015; 40(suppl 1):17-23.
6. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(6):1087-96.
7. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online

- haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1):192-202.
8. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-Efficiency Postdilution Online Hemodiafiltration Reduces All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24(3):487-97.
 9. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int*. 2017; 91(6):1495-509.
 10. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 31(6):978-84.
 11. Davenport A, Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Grooteman MPC, Asci G, et al. Higher convection volume exchange with online hemodiafiltration is associated with survival advantage for dialysis patients: the effect of adjustment for body size. *Kidney Int*. 2016; 89(1):193-9.
 12. Neri L, Gurevich K, Zarya Y, Plavinskii S, Bellocchio F, Stuard S, et al. Practice Patterns and Outcomes of Online Hemodiafiltration: A Real-World Evidence Study in a Russian Dialysis Network. *Blood Purif*. 2021;50:309-18.
 13. Schiffl H. Online hemodiafiltration and mortality risk in end-stage renal disease patients: A critical appraisal of current evidence. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(2):159-68.
 14. Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H. Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2017;189: 17-23.
 15. Borrelli S, Minutolo R, De Simone E, De Simone W, Provenzano M, De Nicola L, et al. Effect of Increased Convection Volume by Mid-Dilution Hemodiafiltration on the Subclinical Chronic Inflammation in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):1-9.
 16. Pedrini LA, Zawada AM, Winter AC, Pham J, Klein G, Wolf M, et al. Effects of high-volume online mixed-hemodiafiltration on anemia management in dialysis patients. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212795.
 17. Susantitaphong P, Tiranathanagul K, Katavetin P, Hanwiwatwong O, Wittayalertpanya S, Praditpornsilpa K, et al. Efficacy comparison between simple mixed-dilution and simple mid-dilution on-line hemodiafiltration techniques: a crossover study. *Artif Organs*. 2012; 36(12):1059-65.
 18. Lornoy W, De Meester J, Becauss I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16(1):47-53.
 19. Penne EL, van der Weerd NC, van den Dorpel MA, Grooteman MP, Lévesque R, Nubé MJ, et al. Short-term effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis*. 2010;55(1):77-87.
 20. Roumelioti ME, Trietley G, Nolin TD, Ng YH, Xu Z, Alaini A, et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(6):1025-39.
 21. Choo SZ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Biochemical comparison of 8 h haemodialysis and 4 h haemodiafiltration, and two dialysis membranes, in a randomized cross-over trial. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(5):542-9.
 22. Panichi V, Rocchetti MT, Scatena A, Rosati A, Migliori M, Pizzarelli F, et al. Long term variation of serum levels of uremic toxins in patients treated by post-dilution high volume on-line hemodiafiltration in comparison to standard low-flux bicarbonate dialysis: results from the REDERT study. *J Nephrol*. 2017;30(4):583-91.
 23. Vega A, Sanchez-Niño MD, Ortiz A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, et al. The new marker YKL-40, a

- molecule related to inflammation, is associated with cardiovascular events in stable haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2019;13(2):172-8.
24. den Hoedt CH, van Gelder MK, Grooteman MP, Nubé MJ, Blankestijn PJ, Goldschmeding R, et al. Connective Tissue Growth Factor Is Related to All-cause Mortality in Hemodialysis Patients and Is Lowered by On-line Hemodiafiltration: Results from the Convective Transport Study. *Toxins (Basel).* 2019;11:268.
 25. Martínez-Alonso E, Alcázar P, Camafeita E, Fernández-Lucas M, Ruíz-Roso G, Alcázar A. Proteomic analysis of plasma proteins of high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration patients reveals differences in transthyretin levels related with anaemia. *Sci Rep.* 2020;10(1):16029.
 26. Locatelli F, Carfagna F, Del Vecchio L, La Milia V. Haemodialysis or haemodiafiltration: that is the question. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):1896-904.
 27. Ethier I, Auger D, Beaulieu M, Wesolowska E, Lévesque R. Evolution of high-sensitivity troponin-T and echocardiography parameters in patients undergoing high efficiency on-line hemodiafiltration versus conventional low-flux hemodialysis. *PLoS One.* 2019; 14(10):e0223957.
 28. Maduell F, Varas J, Ramos R, Martin-Malo A, Pérez-García R, Berdud I, et al. Hemodiafiltration Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2017; 46(4):288-97.
 29. Ghigolea AB, Gherman-Caprioara M, Moldovan AR. Arterial stiffness: hemodialysis versus hemodiafiltration. *Clujul Med.* 2017;90(2):166-70.
 30. Lu W, Ren C, Han X, Yang X, Cao Y, Huang B. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12325.
 31. Molina P, Vizcaino B, Molina MD, Beltrán S, González-Moya M, Mora A, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: the ProtEin Stores prEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1223-35.
 32. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):379.
 33. คณะอนุกรรมการกำหนดแนวทางการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คู่มือการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต. 2018.

Review Article

Catheter-related bloodstream infection

Piched Pipatsamut, Treechda Chamradpan

*Division of Nephrology, Department of Medicine,
Maharat Nakhon Ratchasima Hospital*

Abstract

Catheter-related blood stream infections (CRBSI) are among the common complications encountered in patients with end stage renal disease (ESRD) who received hemodialysis with central venous catheters. CRBSI can cause disability, increased morbidity and mortality, longer length of hospital stays as well as increased health care costs in these patients. Here in, we reviewed with regard to definition, the mechanism of infection, the etiology and organisms involved, the types of infections, the treatment of CRBSI, and the preventive measures. As of today, previous studies demonstrate many preventive measures e.g., use of antibiotic locks, shower safety, nares decolonization, and using chlorhexidine caps. The aim of all these preventive measures is to decrease the rate of infection with proper efficiency, cost-effectiveness, and convenience without increasing in the incidence of antibiotic resistance nor decreasing in duration of use of catheters. All preventive measure should be applied to everyday practice in hemodialysis unit.

Keywords: catheter-related bloodstream infections

Review Article

การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด

พิเชฐ พิพัฒน์สมุทร, ตรีชฎา จำรัสพันธุ์

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด (catheter-related bloodstream infections) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดผ่านทางสายสวนหลอดเลือด ซึ่งส่งผลกระทบต่อภาวะทุพพลภาพ การเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ตลอดจนค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น โดยในบทความนี้ได้กล่าวถึง คำจำกัดความ กลไกการติดเชื้อ ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ แนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ และการป้องกัน ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ใหม่ ๆ เช่น การให้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือด (antibiotic lock) การอาบน้ำ (shower safety) การลดการสะสมของเชื้อโรคในโพรงจมูก (nares decolonization) และการใช้ฝาปิดส่วนปลายสายสวนที่เคลือบด้วยยาฆ่าเชื้อ (chlorhexidine cap) เป็นต้น โดยมีเป้าหมายเพื่อลดการติดเชื้ออย่างมีประสิทธิภาพบนพื้นฐานของความคุ้มค่า ความสะดวก ตลอดจนไม่เกิดผลเสียในระยะยาว เช่น การเกิดเชื้อดื้อยา หรืออายุของสายสวนหลอดเลือดที่สั้นลง และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางเวชปฏิบัติได้

คำสำคัญ: การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. ตรีชฎา จำรัสพันธุ์ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย 49 ถ.ช้างเผือก ต.ในเมือง อ.เมือง จ.นครราชสีมา 30000 Email:chada_kk@hotmail.com

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease, ESRD) ในปัจจุบันคือ การบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีหลายวิธี การบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดเป็นวิธีที่ได้รับความนิยม โดยการฟอกเลือดผ่านหลอดเลือดของผู้ป่วยเอง (arteriovenous fistula, AVF) นับเป็นวิธีมาตรฐานและมีความเหมาะสมที่สุด อย่างไรก็ตาม พบว่าในผู้ป่วยบางกลุ่มยังมีความจำเป็นต้องใช้การฟอกเลือดผ่านทางสายสวนหลอดเลือดชั่วคราว เนื่องจากมีข้อจำกัดที่จำเป็นต้องฟอกเลือดก่อนระยะเวลาในการรอการผ่าตัดเตรียมเส้นเลือดในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายโรค โดยเฉพาะโรคหัวใจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดได้ หรือในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการผ่าตัด อีกทั้งผู้ป่วยบางรายมีลักษณะเส้นเลือดที่ไม่เหมาะสมเป็นต้น ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นต้องใช้วิธีการฟอกเลือดผ่านทางสายสวนหลอดเลือดแทน จากข้อมูลของผู้ป่วยโรคไตในประเทศสหรัฐอเมริกา (US Renal DATA report) ปี ค.ศ. 2018 พบว่ายังมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดผ่านทางสายสวนหลอดเลือดติดต่อกันอย่างน้อย 1 ปีถึงร้อยละ 36.3¹

โดยทั่วไปสามารถแบ่งชนิดของสายสวนหลอดเลือดตามลักษณะการใช้งานได้สองชนิด ชนิดแรกคือสายสวนหลอดเลือดชนิดใช้ชั่วคราว (non-tunneled catheter) ใช้ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือดทันทีในภาวะฉุกเฉิน โดยในกรณีนี้แพทย์ผู้ดูแลคาดการณ์ว่าจะทำการฟอกเลือดให้กับผู้ป่วยเป็นระยะเวลาสั้นไม่เกิน 3-4 สัปดาห์ เนื่องจากการใช้สายสวนหลอดเลือดชนิดนี้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้สูง ชนิดที่สองคือสายสวนหลอดเลือดชนิดใช้ถาวร (tunneled catheter) ใช้ในการฟอกเลือดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีการวางแผนเพื่อรับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดระยะยาวต่อไป โดยมีข้อแตกต่างจากสายสวนหลอดเลือดชนิดชั่วคราวคือ มีส่วนต่อของสายสวนที่ลอดใต้ผิวหนัง (tunnel) และมีบ่มูน (cuff) เพื่อทำหน้าที่เป็นตัวป้องกันการเลื่อนหลุดและการติดเชื้อที่มาตามแนวของสายจากภายนอก โดยทั่วไปสายลักษณะนี้จะมีระยะเวลาการใช้งาน 6 เดือนถึง 1 ปี โดยระหว่างนี้ผู้ป่วยต้องไปทำการผ่าตัดเพื่อทำเส้นเลือดถาวรต่อไป การฟอกเลือดผ่านทางสายสวนหลอดเลือดเป็นระยะเวลานานมักจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา เช่น การติดเชื้อไม่ว่าจะเป็นที่ตำแหน่ง

ปลายเปิดสายสวนภายนอก (exit site infection) ตำแหน่งสายสวนหลอดเลือด (tunnel) หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด (catheter-related bloodstream infections, CRBSI) การเกิดการอุดตันของลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (thrombosis) และการเลื่อนหลุดของสายสวนหลอดเลือด เป็นต้น

การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด (CRBSI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญที่สุด เนื่องจากพบได้บ่อย ส่งผลกระทบต่อคุณภาพและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยพบว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดผ่านสายสวนหลอดเลือดมีอุบัติการณ์การติดเชื้อสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดผ่าน AVF ถึง 8 เท่า² และในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการติดเชื้อในกระแสเลือดตามมาส่งผลให้ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเฉลี่ย 12-26 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของเชื้อ และมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 27³ จากข้อมูลในข้างต้นทำให้การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด ถือว่ามีความสำคัญโดยเป็นตัวชี้วัด (key performance indicators, KPI) ตัวหนึ่งที่ใช้ประเมินผลการดำเนินงานของศูนย์ฟอกไตเทียม (hemodialysis unit) โดยค่าที่ยอมรับได้คือ น้อยกว่า 3.5 รายต่อจำนวน 1,000 วันที่ใส่สาย (per 1,000 catheter-days)⁴ ในปัจจุบันการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ยังมีความสำคัญอย่างยิ่ง ผู้เขียนจึงมีความประสงค์ที่จะทบทวนวรรณกรรม แนวทางปฏิบัติ และการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด โดยประโยชน์ที่ได้รับจะมุ่งเน้นไปดูแลผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดทั้งในด้านการวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษา เพื่อนำไปประยุกต์ใช้บนพื้นฐานในเวชปฏิบัติต่อไป

คำจำกัดความ⁵

1. การติดเชื้อที่บริเวณรูเปิดทางออกของสายสวนหลอดเลือด (exit site infection)

คือลักษณะการติดเชื้อบริเวณผิวหนังบริเวณรูเปิดทางออกของสายสวนหลอดเลือด จะไม่ลึกเข้าไปตามแนวของสายสวนมากกว่า 2 เซนติเมตร หรือ ไม่เกินปมูน (cuff) โดยผิวหนังโดยรอบมีลักษณะบวม แดง ร้อน กดเจ็บ อาจจะมีหนอง หรือมีไข้ร่วมด้วย การติดเชื้อลักษณะนี้อาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

2. การติดเชื้อที่บริเวณสายสวนหลอดเลือด (tunnel infection)

คือลักษณะการติดเชื้อตลอดตามแนวของสายสวนหลอดเลือด (tunnel) โดยตำแหน่งจะลึกกว่า 2 เซนติเมตรนับจากรูเปิดทางออกหรือลึกกว่าปมูน (cuff) สามารถเห็นลักษณะการอักเสบของผิวหนังตามแนวของสาย มีลักษณะบวม แดง ร้อน การติดเชื้อลักษณะนี้อาจมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

3. การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนเข้าหลอดเลือด

(catheter-related bloodstream infection)

คือลักษณะการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีสาเหตุเริ่มต้นมาจากการติดเชื้อบริเวณสายสวนเข้าหลอดเลือดนํามาก่อน สำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยมีดังต่อไปนี้⁶

3.1 มีอาการที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือด คือ ไข้ (อุณหภูมิสูงกว่า 37.5 องศาเซลเซียส) หนาวสั่น ชีพหรือสับสน หรือความดันโลหิตช่วงบนต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท โดยความดันโลหิตปกติมาก่อน

3.2 มีข้อมูลยืนยันว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือดจริงจากผลเพาะเชื้อ เชื้อที่พบเป็นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากการเก็บตัวอย่างเลือดจากตำแหน่งสายสวนหลอดเลือดและตำแหน่งเส้นเลือดส่วนปลาย โดยระยะเวลาการขึ้นเชื้อที่เก็บจากตำแหน่งสายสวนหลอดเลือดต้องขึ้นก่อนตำแหน่งเส้นเลือดส่วนปลายอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หรือ เพาะเชื้อจากสายสวนหลอดเลือดพบปริมาณเชื้อมากกว่า 15 colony-forming units (CFU)

3.3 ไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายการติดเชื้อในกระแสเลือดนี้ได้

กลไกการติดเชื้อ

กลไกการติดเชื้อของสายสวนหลอดเลือดสามารถแบ่งได้ 4 ลักษณะคือ⁷

1. การติดเชื้อผ่านทางผิวหนัง (skin colonization) กลไกการติดเชื้อลักษณะนี้เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด โดยเชื้อโรคอาจปนเปื้อนมาจากทางผิวหนังของผู้ป่วยเอง หรือจากมือของบุคลากรทางการแพทย์ที่ทำการต่อสายก่อนทำการฟอกเลือด เชื้อโรคจะเคลื่อนที่ไปตามแนวสายเข้าสู่หลอดเลือดและกระแสเลือดต่อไป สำหรับชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุจะเป็นเชื้อที่พบทั่วไปตามผิวหนัง ตัวอย่างเช่น *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci เป็นต้น

2. การติดเชื้อจากภายในของสายฟอก (intraluminal contamination) กลไกการติดเชื้อลักษณะนี้ สาเหตุมาจากการปนเปื้อนภายในของสายสวนหลอดเลือดจากเชื้อโรคภายนอก อาจเกิดจากความไม่สะอาดของอุปกรณ์ตั้งแต่แรกหรือพบภายหลัง โดยเฉพาะตำแหน่งข้อต่อ (hub) ที่มีโอกาสปนเปื้อนได้ง่าย มีการทำความสะอาดอุปกรณ์ไม่เพียงพอ หรือการขาดความระมัดระวังของบุคลากรทางการแพทย์ระหว่างทำการต่อสายในเทคนิคปราศจากเชื้อ (aseptic technique) สุดท้ายเป็นเหตุให้มีการปนเปื้อนของเชื้อโรคจากภายนอกเข้าไปในภายในของระบบสายสวนหลอดเลือด

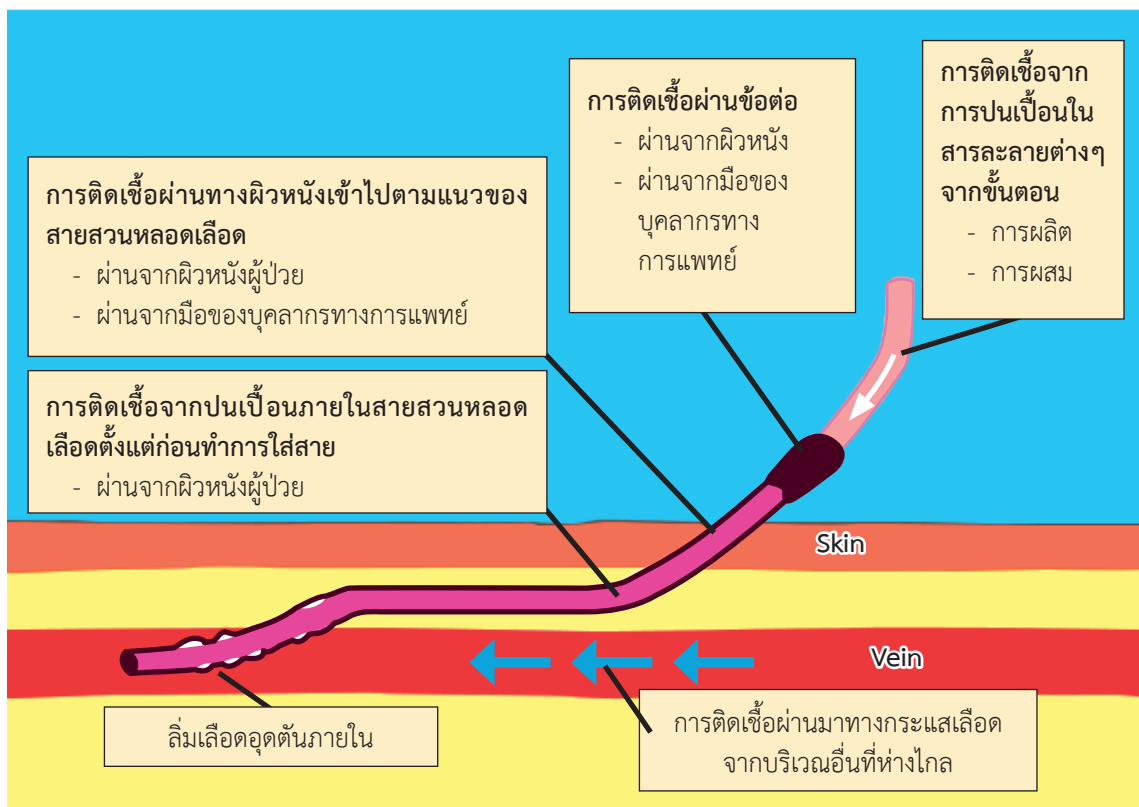
3. การติดเชื้อที่มาทางกระแสเลือดมาจากตำแหน่งอื่นในร่างกาย (hematogenous seeding) กลไกการติดเชื้อลักษณะนี้ สาเหตุมาจากการมีการติดเชื้อที่ตำแหน่งอื่นก่อน แล้วมีการแพร่กระจายเชื้อผ่านมาทางกระแสเลือดมาสู่การติดเชื้อที่ตำแหน่ง

สายสวนหลอดเลือดตามมา โดยสาเหตุการติดเชื้อแรกเริ่มที่พบได้บ่อยคือ การติดเชื้อของระบบทางเดินอาหาร

4. การติดเชื้อจากการปนเปื้อนมาในสารละลาย กลไกการติดเชื้อลักษณะนี้สาเหตุเกิดจากมีเชื้อปนเปื้อนมากับสารละลายที่ใช้ในระบบการฟอกเลือด เช่น สารละลายเฮปาริน (heparin) น้ำยาฟอกเลือด (dialysate fluid) เป็นต้น โดยสาเหตุของการปนเปื้อนอาจเกิดจากขั้นตอนการผลิต หรือขั้นตอนการเตรียมสารละลาย (รูปที่ 1)

เชื้อแบคทีเรียที่อยู่บริเวณสายสวนหลอดเลือดจะสร้างเยื่อไบโอฟิล์ม (biofilm) ซึ่งเป็นลักษณะโครงสร้างเพื่อการยึดเกาะภายในสายสวนหลอดเลือดอย่างถาวร โดยขั้นตอนในการสร้างเยื่อไบโอฟิล์ม คือ ขั้นที่หนึ่ง หลังจากมีการใส่สายสวนหลอดเลือดถ้ามีการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียหรือมีเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดอยู่ก่อน เชื้อแบคทีเรียจะมีการรวมกลุ่มไปเกาะบริเวณภายในของสายสวนหลอดเลือด เกิดปฏิสัมพันธ์ทางฟิสิกส์เคมี (physicochemical interaction) ระหว่างเชื้อแบคทีเรียกับ

พื้นผิวเกิดเป็นแรงยึดเกาะ ขั้นที่สอง แบคทีเรียมีการยึดเกาะที่จำเพาะมากขึ้นโดยไม่สามารถไปอยู่ในสภาวะล่องลอยเป็นเซลล์อิสระได้ และสามารถเหนียวแน่น ให้แบคทีเรียชนิดอื่นเข้ามาร่วมเกาะพื้นผิวในบริเวณเดียวกันได้ ขั้นที่สาม เมื่อกระบวนการยึดเกาะเริ่มมีโครงสร้างที่แข็งแรงขึ้น แบคทีเรียจะมีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนพร้อมกับสร้างสารพอลิเมอร์ที่เรียกว่า extracellular polymeric substances (EPS) ซึ่งประกอบด้วย polysaccharide กรดนิวคลีอิก และโปรตีน ทำหน้าที่ยึดเกาะและป้องกันเซลล์ขั้นที่สี่ ระยะนี้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ภายในโครงสร้างเกิดการขยายขนาดใหญ่เป็นไบโอฟิล์มที่สมบูรณ์ (mature biofilm) ขั้นที่ห้า เป็นระยะสุดท้ายมีการขับเอนไซม์ช่วยย่อยสลายโครงสร้างเรียกกระบวนการนี้ว่าการปลดปล่อยเซลล์ (releasing) ทำให้เกิดการล่องลอยและการเกาะติดบนพื้นผิวใหม่ นำไปสู่การแพร่กระจายเชื้อ (distance metastasis) ต่อไป โดยพบว่าเชื้อแบคทีเรียสามารถสร้างไบโอฟิล์มได้ภายใน 24-48 ชั่วโมงภายหลังมีการใส่สายสวนทางหลอดเลือด⁸



รูปที่ 1 กลไกการติดเชื้อของสายสวนหลอดเลือด
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข²⁴

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

การติดเชื้อของสายสวนหลอดเลือดมีปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยคือ อายุมาก มีโรคเบาหวาน และมีภาวะขาดสารอาหาร ปัจจัยด้าน

สายสวนหลอดเลือดคือ ตำแหน่งของสายสวนหลอดเลือด โดยหลอดเลือดดำใหญ่ที่ขาพบบ่อยที่สุด ระยะเวลาการใส่ การปนเปื้อนขณะขั้นตอนการใส่สาย การทำความสะอาด การดูแลรักษา การ

ต่อวงจร ปัจจัยด้านเชื้อคือ มีเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อดื้อยา ปฏิชีวนะ และมีการสะสมของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจุก

ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ

การศึกษาของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ในปี ค.ศ. 2011-2014 พบเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดังต่อไปนี้⁹ coagulase-negative staphylococci พบร้อยละ 16.4, *Staphylococcus aureus*, พบร้อยละ 13.2, *Enterococcus spp.* พบร้อยละ 15.2, *Candida species* พบร้อยละ 13.3, *Klebsiella species* พบร้อยละ 8.4, *Escherichia coli* พบร้อยละ 5.4, *Pseudomonas species* พบร้อยละ 4

แนวทางการปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด

อาการแสดงของผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดในระยะแรกเริ่มคืออาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด ได้แก่ ไข้ ความดันโลหิตต่ำ สับสน หรือซึมลง การตรวจร่างกายบริเวณสายสวนหลอดเลือดจะพบลักษณะผิวหนังที่มีการอักเสบ คือ ปวด บวม แดง ร้อน มีหนองบริเวณรอบสายสวน โดยแนวทางการปฏิบัติ คือ อันดับแรกให้เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อเพาะเชื้อจากตำแหน่งสายสวนหลอดเลือดพร้อมกับเก็บจากตำแหน่งหลอดเลือดดำส่วนปลายหรือจากระบบการฟอกเลือด จากนั้นให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำที่ครอบคลุมเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุโดยทันที จากนั้นปฏิบัติตามแนวดังต่อไปนี้¹⁰

การให้ยาปฏิชีวนะ

วิธีการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตามความรุนแรงของการติดเชื้อ ดังตารางที่ 1, 2 คือ

1. กลุ่มที่ไม่รุนแรงหรือไม่มีความแทรกซ้อน (uncomplicated) มีลักษณะดังต่อไปนี้คือ มีตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็ว ไม่มีลักษณะการติดเชื้อที่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย และมีสัญญาณชีพคงที่ การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้คือ การให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ หรือ 4 สัปดาห์สำหรับเชื้อ methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือด

2. กลุ่มที่รุนแรงหรือมีความแทรกซ้อน (complicated) มีลักษณะดังต่อไปนี้ สัญญาณชีพไม่คงที่ เช่น ความดันโลหิตต่ำ หลังจากได้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้วอาการไข้หรือการติดเชื้อไม่ทุเลา มีลักษณะการแพร่กระจายการติดเชื้อไปยังตำแหน่งอื่น ๆ

เช่น ลิ้นหัวใจ เยื่อหุ้มสมอง กระดูกและข้อ การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้คือการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำระยะเวลา 6-8 สัปดาห์

ตารางที่ 1 ยาปฏิชีวนะและขนาดที่ให้ทางหลอดเลือดดำในการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด¹⁰

	ชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะ
ครอบคลุมเชื้อ	Vancomycin 20 mg/kg และ Ceftazidime 1 gm หรือ Gentamicin 1 mg/kg หลังทำ HD
เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	Ceftazidime 1 gm หลังทำ HD
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อเมธิซิลิน	Cefazolin 2 gm หลังทำ HD
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อเมธิซิลิน	Vancomycin 1 gm infused ชั่วโมงสุดท้ายของการทำ HD

ตารางที่ 2 ยาปฏิชีวนะและขนาดของที่ให้ค้ำในสายสวนหลอดเลือด¹⁰

	ชนิดและขนาดของยาปฏิชีวนะ
ครอบคลุมเชื้อ	Vancomycin 1 ซีซีในน้ำเกลือ 5 ซีซี ผสม Ceftazidime 0.5 ซีซีในน้ำเกลือ 10 ซีซี ผสม Heparin 500 ยูนิต
เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ	Ceftazidime 0.5 ซีซีในน้ำเกลือ 10 ซีซี Heparin 1,000 ยูนิต
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ไวต่อเมธิซิลิน	Cefazolin 1 ซีซีในน้ำเกลือ 20 ซีซี ผสม Heparin 1,000 ยูนิต
เชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่ดื้อต่อเมธิซิลิน	Vancomycin 1 ซีซีในน้ำเกลือ 5 ซีซี ผสม Heparin 1,000 ยูนิต

การจัดการสายสวนทางหลอดเลือด

การจัดการสายสวนทางหลอดเลือดตามความรุนแรงของการติดเชื้อ คือ

1. กลุ่มที่สามารถเก็บสายสวนทางหลอดเลือดไว้ คือ กลุ่มที่อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากได้ยาปฏิชีวนะ กลุ่มที่มีสัญญาณชีพคงที่ กลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายการติดเชื้อไปยังตำแหน่งอื่น ๆ ร่วมกับไม่มีการติดเชื้อบริเวณรูเปิดภายนอกและบริเวณสายสวนหลอดเลือด

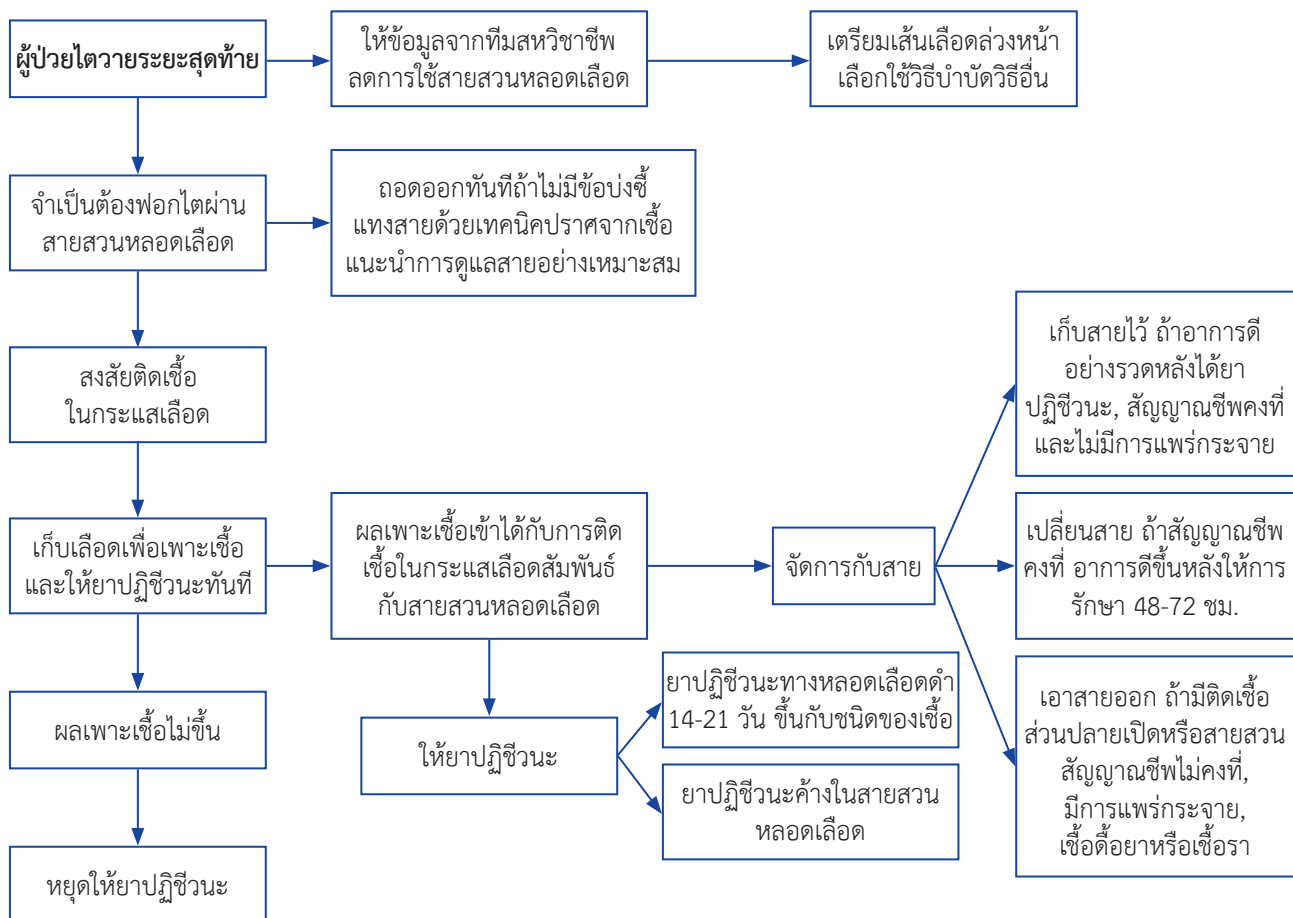
2. กลุ่มที่ใช้วิธีการเปลี่ยนสายสวนทางหลอดเลือด คือ กลุ่ม

ที่จำเป็นต้องรักษาสายสวนหลอดเลือดไว้เนื่องจากมีข้อจำกัดในการเปิดเส้นเลือดด้วยวิธีอื่น ๆ โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ หลังจากได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำที่เหมาะสมแล้วไม่มีไข้ภายในระยะเวลา 48-72 ชั่วโมง หลังเริ่มการรักษาสัญญาณชีพคงที่ตลอด และไม่พบลักษณะการแพร่กระจายการติดเชื้อไปยังอวัยวะตำแหน่งอื่น ๆ ร่วมกับไม่มีการติดเชื้อบริเวณรูเปิดภายนอกและบริเวณสายสวนหลอดเลือด

3. กลุ่มที่ต้องเอาสายสวนทางหลอดเลือดออก คือ กลุ่มที่ติดเชื้อ

รุนแรง (severe sepsis) หรือมีภาวะแทรกซ้อนร่วม โดยมีลักษณะดังต่อไปนี้ มีสัญญาณชีพจรไม่คงที่ มีการติดเชื้อบริเวณรูเปิดภายนอกหรือสายสวนหลอดเลือดร่วมด้วย หลังจากได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำที่เหมาะสมแล้ว 48-72 ชั่วโมงยังมีไข้ ผลเพาะเชื้อยังพบเชื้ออยู่ตลอด หรือพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ดื้อยาปฏิชีวนะ หรือเป็นเชื้อรา

โดยสรุปแนวทางการดูแลป้องกันการติดเชื้อสัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แนวทางการดูแลป้องกันการติดเชื้อสัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด

แนวการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด

1. แนวทางเพื่อลดการใช้สายสวนทางหลอดเลือดในการฟอกเลือด

1.1 การสร้างแนวทางปฏิบัติให้ส่งผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายมาพบแพทย์อายุรศาสตร์โรคไต เพื่อเตรียมการบำบัดทดแทนไตล่วงหน้า การศึกษาของ Arora ได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายในประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 135 ราย พบว่ากลุ่มที่มาพบแพทย์อายุรศาสตร์โรคไตก่อนบำบัดทดแทนไตก่อน ระยะเวลา

มากกว่า 4 เดือน สามารถลดการใช้สายสวนทางหลอดเลือดจากร้อยละ 48 เป็นร้อยละ 4¹¹

1.2 การใช้ทีมสหวิชาชีพในการให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย มีการศึกษาของ Wilson ในปี ค.ศ. 2012 เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่เริ่มบำบัดทดแทนด้วยวิธีการฟอกเลือดจำนวน 3,636 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้เข้ารับการให้ข้อมูลจากทีมสหวิชาชีพก่อนรับการฟอกเลือด กับกลุ่มที่ไม่ได้รับพบว่ากลุ่มที่ได้รับข้อมูลสามารถลดอัตราการฟอกเลือดด้วยสายสวนทางหลอดเลือดได้ร้อยละ 15 ที่ระยะเวลา 1 ปี¹²

1.3 การเริ่มฟอกเลือดด้วยทางเลือกอื่น มีการศึกษาสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (randomized controlled trial) ในปี ค.ศ. 2017 ผู้ป่วยจำนวน 121 ราย เปรียบเทียบการเริ่มการฟอกเลือดด้วยเส้นเลือดเทียมชนิดพิเศษ (early cannulation arteriovenous graft) กับการใช้สายสวนทางหลอดเลือด พบอัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดย้อยละ 3.3 และ 11 ตามลำดับ¹³

2. แนวทางปฏิบัติในการใส่สายสวนหลอดเลือด

การศึกษาของ Raad ที่เปรียบเทียบระหว่างการใส่สายสวนหลอดเลือดโดยใช้การป้องกันอย่างสูงสุด (ผ้าปิดจมูกและปาก หมวก เลื่อนกันเข่า ถุงมือ และผ้าปูขนาดใหญ) กับการใช้แค่ถุงมือกับผ้าปูขนาดเล็ก พบอัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดในกลุ่มที่ใช้ถุงมือกับผ้าปูขนาดเล็กมากกว่าถึง 6.3 เท่า และสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายทั้งหมดของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้การป้องกันอย่างสูงสุดได้มากกว่า¹⁴ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ให้ทำแนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังการติดเชื้อ มีการสังเกตการณ์การทำความสะอาดมือ การทำความสะอาดสายสวนหลอดเลือด ข้อต่อต่าง ๆ ความถูกต้องของการทำเทคนิคปราศจากเชื้อ และควรมีการให้ความรู้และประเมินสมรรถนะเป็นระยะ

3. การอาบน้ำ

การอาบน้ำถือว่ามีความสำคัญในเรื่องคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมีการศึกษาในคนไข้ 68 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่อาบน้ำตามขั้นตอนที่กำหนดกับกลุ่มที่ไม่ได้อาบน้ำ เมื่อติดตามที่ระยะเวลา 6 เดือนพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด¹⁵ นอกจากนี้มีการแนะนำให้ใช้ยาทาขี้ผึ้งที่มีส่วนผสมของยาปฏิชีวนะ (bacitracin, ramycin, polymyxin B) หรือ โพวีดีน (povidine) หลังการทำความสะอาดสายสวนหลอดเลือดหลังการฟอกเลือดทุกครั้งพบว่าสามารถลดการติดเชื้อได้¹⁶ ในปี ค.ศ. 2017 CDC ได้แนะนำให้ทางเลือกโดยใช้ฟองน้ำที่มีส่วนผสมของน้ำยาฆ่าเชื้อ (chlorhexidine-impregnated sponge) แทนการใช้ยาทาขี้ผึ้ง¹⁷

4. การดูแลสายสวนหลอดเลือด

การปิดสวนปลายของสายสวนหลอดเลือดด้วยฝาปิด (cap) ที่ใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้งหลังจากการฟอกเลือด มีการศึกษาไปข้างหน้าในปี ค.ศ. 2017 จำนวนผู้ป่วย 2,470 ราย พบว่าการใช้ฝาปิดที่เคลือบด้วยยาฆ่าเชื้อ (chlorhexidine caps) สามารถลดการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดใน 1 ปีได้ร้อยละ 56 เมื่อเปรียบเทียบกับใช้ฝาปิดแบบปกติ¹⁸ ในปัจจุบัน CDC ได้รับรองการใช้ chlorhexidine caps อย่างไรก็ตามยังมีความกังวลในการใช้ฝาปิดที่เคลือบด้วยยาฆ่าเชื้อกับผู้ป่วยทุกรายในระยะยาว เพราะอาจเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะตามมา นอกจากนี้ CDC ยังได้แนะนำให้การทำทำความสะอาดส่วนปลาย

เปิดสายสวนหลอดเลือดด้วยสารละลาย chlorhexidine ความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 1 สารละลาย povidone iodine ความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 10 หรือ สารละลายแอลกอฮอล์ความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 70 ทุกครั้งที่ต่อและถอดปลายเปิดสายสวนหลอดเลือด

5. การให้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือด

วิธีนี้เป็นทางเลือกในการป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด ยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ที่มีข้อมูลมากที่สุดคือ gentamycin และ cotrimoxazole นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้สารละลายอื่น นอกเหนือจากยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือด เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยา โดยบางการศึกษาใช้น้ำสารละลายซิเตรส (citrate) ที่ความเข้มข้นร้อยละ 30 ถึง 47 พบว่าสามารถลดการติดเชื้อได้ อย่างไรก็ตามองค์การและยาของสหรัฐอเมริกาได้ยกเลิกการใช้ยาดังกล่าวเนื่องจากพบว่าเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหนึ่งรายจากการได้รับสารละลายซิเตรสเกินขนาด¹⁹ Hemmelgarn ได้ศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม ในการใช้ยาละลายลิมเลือด (recombinant tissue plasminogen activator) ค้ำในสายเลือดหลอดเลือด พบว่าสามารถลดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนได้ร้อยละ 67 และลดการเสียชีวิตของสายสวนได้ร้อยละ 50²⁰ อย่างไรก็ตามการใช้ยาละลายลิมเลือดยังไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากราคาที่สูง Mermel ได้ศึกษาการใช้เอทิลแอลกอฮอล์ (ethyl alcohol) เนื่องจากมีราคาถูกพบว่าสามารถลดการเกิดไบโอฟิล์ม มีประสิทธิภาพทั้งการต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา และไม่ทำให้เกิดการดื้อยา อย่างไรก็ตามไม่ยังมีการแนะนำให้ใช้เนื่องจากเอทิลแอลกอฮอล์อาจลดอายุการใช้งานของสายสวนหลอดเลือดจากการมีปฏิกิริยากับวัสดุของสายสวนหลอดเลือด และอันตรายจากพิษของเอทิลแอลกอฮอล์ที่อาจจะปนเปื้อนเข้าร่างกาย²¹ Hennawy ได้ศึกษาการใช้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตเทียบกับการใช้น้ำเกลือค้ำในสายสวนหลอดเลือดพบว่าโซเดียมไบคาร์บอเนตสามารถลดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²² ข้อดีของการใช้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตคือราคาถูกและปลอดภัย แต่มีข้อจำกัดในการนำไปใช้เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาและจำนวนผู้ป่วยจำกัด ในปัจจุบัน CDC แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือดเพื่อป้องกันการติดเชื้อเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดหลายครั้งที่ได้ใช้เทคนิคปราศจากเชื้ออย่างเหมาะสมแล้ว

6. การลดการสะสมของเชื้อ Staphylococcus aureus

การสะสมของเชื้อ Staphylococcus aureus ในโพรงจมูกมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดได้ ในปี ค.ศ. 2000 Piraino

ได้ศึกษาการใช้ยาทาขี้ผึ้งมูพิโรซิน (mupirocin) ป้ายในโพรงจมูก พบว่าสามารถลดการสะสมของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ได้ร้อยละ 94-100 และนำไปสู่การลดลงของอุบัติการณ์ติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด ซึ่งมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า²³ ในปัจจุบัน CDC แนะนำให้คัดกรองการตรวจเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจมูกและให้การรักษาผู้ป่วยที่เคยมีประวัติติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดมาก่อน

บทสรุป

การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญมาก เนื่องจากมีผลต่อภาวะทุพพลภาพ การเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น สำหรับวิธีการป้องกันที่ดีที่สุดคือการลดการใช้สายสวนหลอดเลือด เริ่มต้นตั้งแต่การให้ข้อมูลการรักษาแก่ผู้ป่วยโดยทีมสหวิชาชีพ มีระบบการส่งต่อผู้ป่วยพบอายุรแพทย์โรคไตและศัลยแพทย์หลอดเลือดเพื่อเตรียมการบำบัดทดแทนไตก่อน การหาทางเลือกอื่นทดแทนการใส่สายสวนหลอดเลือด ในผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดผ่านสายสวนหลอดเลือดแนวทางที่เหมาะสมที่สุดคือการใช้หลายวิธีร่วมกัน เริ่มตั้งแต่การใส่สายสวนหลอดเลือดด้วยเทคนิคปราศจากเชื้ออย่างเคร่งครัด ใส่อุปกรณ์ป้องกันอย่างเต็มที่ ใช้ยาขี้ผึ้งปฏิชีวนะ โพวิดีน หรือใช้ฟองน้ำที่มีส่วนผสมของน้ำยาฆ่าเชื้อในการปิดแผล ใช้ฟาปิดที่เคลือบด้วยยาฆ่าเชื้อ ให้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือดในกรณีที่มีประวัติการติดเชื้อมาหลายครั้ง ให้ยาเพื่อลดการสะสมของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจมูก ต่อมาผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด ควรรับให้การวินิจฉัยและรักษาที่เหมาะสมโดยทันที โดยได้มีแนวปฏิบัติในการให้ยาปฏิชีวนะและการจัดการสายสวน ปัจจุบันมีทางเลือกสำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีความจำเป็นที่ต้องใช้สายสวนหลอดเลือด สามารถเก็บหรือเปลี่ยนสายสวนได้ โดยต้องไม่มีข้อบ่งชี้ในการเอาสายออก การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือดพร้อมกับการติดตามดูอาการอย่างใกล้ชิด ผลการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตที่มีความสำคัญ เช่น การให้ยาปฏิชีวนะค้ำในสายสวนหลอดเลือดเทียบกับการเปลี่ยนหรือเอาสายสวนหลอดเลือดออก หรือการใช้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตค้ำในสายสวน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2019.
2. Nguyen DB, Shugart A, Lines C, Shah AB, Edwards J, Pollock D et al. National healthcare safety network (NHSN) dialysis event surveillance report for 2014. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1139–46.
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309–17.
4. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020;75(4):S1–164.
5. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1–45.
6. Allon M, Brouwer-Maier DJ, Abreo K, Baskin KM, Bregel K, Chand DH, et al. Recommended Clinical Trial End Points for Dialysis Catheters. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(3):495–500.
7. Kunin CM. Bennett and Brachman's Hospital Infections. JAMA. 2008;300(11):1361–2.
8. Gominet M, Compain F, Beloin C, Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? APMIS. 2017;125(4):365–75.
9. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(11):1288–301.
10. Farrington CA, Allon M. Management of the Hemodialysis Patient with Catheter-Related Bloodstream Infection. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(4):611–3.
11. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, et al. Prevalence, Predictors, and

- Consequences of Late Nephrology Referral at a Tertiary Care Center. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(6), 1281-6.
12. Wilson SM, Robertson JA, Chen G, Goel P, Benner DA, Krishnan M, et al. The IMPACT (Incident Management of Patients, Actions Centered on Treatment) program: a quality improvement approach for caring for patients initiating long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(3):435-43.
 13. Aitken E, Thomson P, Bainbridge L, Kasthuri R, Mohr B, Kingsmore D. A randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of early cannulation arteriovenous grafts versus tunneled central venous catheters in patients requiring urgent vascular access for hemodialysis. *J Vasc Surg*. 2017;65(3):766-74.
 14. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Bruso PA, et al. Prevention of Central Venous Catheter-Related Infections by Using Maximal Sterile Barrier Precautions During Insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15(4):231-8.
 15. Kosa SD, Gafni A, House AA, Lawrence J, Moist L, Nathoo B, et al. Hemodialysis Infection Prevention Protocols Ontario—Shower Technique (HIPPO-ST): A Pilot Randomized Trial. *Kidney Int Rep*. 2017;2(2): 228-38.
 16. O'Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections *Clin infect dis*. 2011;52(9):e126-93
 17. Fisher M, Golestaneh L, Allon M, Abreo K, Mokrzycki MH. Prevention of Bloodstream Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(1):132-51.
 18. Hymes JL, Mooney A, Van Zandt C, Lynch L, Ziebol R, Killion D. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(2):220-7.
 19. FDA issues warning on triCitrasol dialysis catheter anticoagulant [Internet]. [cited 2021 Jan 7]. Available from: <http://www.m2.com/m2/web/story.php/2000A7C52BD5BF4A5240802568C4003B0B87>
 20. Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, Tonelli M, Manns BJ, Holden RM, et al. Prevention of Dialysis Catheter Malfunction with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *N Engl J Med*. 2011;364(4): 303-12.
 21. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(10):2611-9.
 22. El-Hennawy AS, Frolova E, Romney WA. Sodium bicarbonate catheter lock solution reduces hemodialysis catheter loss due to catheter-related thrombosis and blood stream infection: an open-label clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(10):1739-45.
 23. Piraino B. Staphylococcus aureus Prophylaxis in Dialysis Patients. *Blood purif*. 2000;18(4):350-4.
 24. Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):162-7.

Review Article

Nutritional management in incremental hemodialysis patients

Athiphat Banjongjit, Piyawan Kittiskulnam

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

Abstract

In many countries including Thailand, thrice-weekly hemodialysis has been routinely prescribed in end stage kidney disease patients initiating hemodialysis regardless of their residual kidney function. This prescription was based on randomized controlled trials assessing urea clearance in patients who had little or no residual kidney function. However, some incident hemodialysis patients still have significant residual kidney function which will decline rapidly after thrice-weekly hemodialysis. This might lead to long-term unfavorable outcomes including increased mortality. From the current evidence, measures to preserve the residual kidney function include regular monitoring of the residual kidney function, avoidance or minimizing nephrotoxic agents, blood pressure control, avoidance of intradialytic hypotension, using of high-flux biocompatible dialyzer, and using ultrapure dialysate. Less frequent hemodialysis is also considered as a possible measure and there is an emerging concept of incremental hemodialysis, that is to start hemodialysis with less frequent manner in patients with adequate residual kidney function, and to increase hemodialysis frequency when the residual kidney function decline to the point of inadequate solute clearance. This dialysis regimen should be applied along with the limitation of dietary protein intake to reduce uremic toxin generation as well as the restriction of dietary sodium and fluid to reduce interdialytic weight gain. According to the current evidence, patients who initiate once-weekly dialysis should limit their dietary protein intake to 0.6 grams per kilogram of body weight per day in non-dialysis day and liberate their protein intake in the dialysis day. For those receiving twice-weekly or thrice-weekly hemodialysis, dietary protein intake should be 1.0-1.2 grams per kilogram of body weight per day for both dialysis and non-dialysis days.

Keywords: incremental hemodialysis, nutrition, end stage kidney disease, residual kidney function

การดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่

อริภัทร์ บรรจงจิตร ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย ในปัจจุบันนิยมเริ่มต้นด้วยความถี่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยไม่ได้คำนึงถึงการทำงานของไตที่เหลืออยู่ ซึ่งอ้างอิงมาจากการศึกษาด้านความพอเพียงในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเหลือน้อย อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เริ่มต้นฟอกเลือดโดยยังมีปัสสาวะอยู่มาก เมื่อได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ปัสสาวะและการทำงานของไตจะลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะนำไปสู่ผลเสียในระยะยาวและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ จากหลักฐานในปัจจุบันการชะลอการลดลงของการทำงานของไตสามารถทำได้โดยตรวจวัดค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่อย่างสม่ำเสมอ หลีกเลี่ยงการใช้สารที่เป็นอันตรายต่อไต ควบคุมความดันโลหิต หลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การใช้ตัวกรองเลือดที่มีประสิทธิภาพสูง และเข้ากันได้ดีทางชีวภาพ ใช้น้ำยาไตเทียมที่มีความบริสุทธิ์สูง นอกจากนี้การเริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยใช้ความถี่ที่น้อยกว่าปกติ ก็อาจช่วยชะลอการลดลงของการทำงานของไตได้ จึงมีแนวคิดในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ คือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยความถี่ที่น้อยในช่วงแรก หากผู้ป่วยยังมีปัสสาวะในระดับที่เหมาะสม หลังจากการทำงานของไตลดลงจนไม่สามารถกำจัดของเสียได้เพียงพอจึงปรับเพิ่มความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้ควรทำร่วมกับการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนต่ำเพื่อลดการสร้างของเสีย จำกัดการรับประทานโซเดียมและน้ำเพื่อให้น้ำหนักไม่เพิ่มเยอะจนเกินไปในระหว่างวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากหลักฐานในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ควรรับประทานโปรตีน 0.6 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวันในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด และไม่จำกัดการรับประทานโปรตีนในวันที่ฟอกเลือด ส่วนผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ แนะนำให้รับประทานโปรตีน 1.0-1.2 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวต่อวันทั้งในวันที่ฟอกเลือดและไม่ได้ฟอกเลือด

คำสำคัญ: การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่, โภชนาการ, โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย, การทำงานของไตที่เหลืออยู่

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ. พญ. ปิยวรรณ กิตติสกุลนาม สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระราม4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 Email: piyawankitti@gmail.com

บทนำ

การกำหนดความถี่ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease; ESKD) ในปัจจุบันนั้นอ้างอิงมาจากการข้อมูลการศึกษา National Cooperative Dialysis study (NCDS)¹ และ HEMO study² ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และมีการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual kidney function; RKF) น้อยมาก คือค่าความสามารถของไตในการกำจัดครีเอตินิน (renal creatinine clearance) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิลิตรต่อนาที

ใน NCDS¹ และความสามารถของไตในการกำจัดยูเรีย (renal urea clearance) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อปริมาณน้ำในร่างกาย 35 ลิตร ใน HEMO study² ต่อมาข้อมูลนี้ถูกนำมาปรับใช้สำหรับเริ่มต้นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ตั้งแต่แรกในผู้ป่วยทุกราย แม้บางรายจะยังมีการทำงานของไตเหลือน้อยกว่าผู้ป่วยในงานวิจัยดังกล่าว ซึ่งอาจทำให้เกิดผลเสียหลายประการ เช่น ปริมาณปัสสาวะลดลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ความสามารถของร่างกายในการขจัดของของเสียบางประเภทลดลง หรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง เป็นต้น^{3,4}

ต่อมาได้มีการศึกษาว่าการเพิ่มปริมาณการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะช่วยให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้นหรือไม่ โดยเปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 6 ครั้งต่อสัปดาห์นานครั้งละ 2-3 ชั่วโมง (short daily hemodialysis) กับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ตามปกติ พบว่าการเพิ่มความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถลดความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต⁵ ซึ่งอาจเป็นเพราะการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในปริมาณมาก หรือใช้ระยะเวลาที่นานขึ้น (high dialysis dose) อาจทำให้การทำงานของไตที่เหลืออยู่ลดลง⁶

ความสำคัญของการทำงานของไตที่เหลืออยู่

ปัจจุบันมีหลักฐานว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่ มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัสสาวะเหลืออยู่เลย โดยสันนิษฐานว่าการมีปัสสาวะเหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจะช่วยให้สามารถควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายช่วยให้ช่วยลดอัตราการดั่งน้ำ (ultrafiltration) ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแต่ละครั้ง และลดการเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (intradialytic hypotension) เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดชั่วคราว (myocardial stunning) ลดลง ในที่สุดจึงส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง นอกจากนี้การมีปัสสาวะเหลืออยู่ยังช่วยกำจัดของเสีย (uremic toxin) ทั้งขนาดโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย ฟอสฟอรัส, โมเลกุลขนาดกลาง เช่น β_2 -microglobulin, ของเสียที่จับกับโปรตีน, การอักเสบภายในร่างกาย โดยพบว่าสารบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory markers) เช่น C-reactive protein และ interleukin-6 ลดลง, ทำให้ภาวะทางโภชนาการดีขึ้น และลดโอกาสเกิดภาวะซีด รวมถึงต้องการยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietin stimulating agent) ในขนาดต่ำกว่า^{6,7} จากการวิเคราะห์ผลเพิ่มเติม (reanalysis) จาก HEMO study โดย Toth-Manikowski และคณะ พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 34 ที่ยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่ โดยมีค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดยูเรียเพียง 0.7 ± 0.4 มล.ต่อนาที่ต่อปริมาณน้ำในร่างกาย 35 ลิตร และผู้ป่วยอีกร้อยละ 66 ไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่เลย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่พบปริมาณของเสียที่ชนิดอื่น ๆ ในเลือดนอกจากยูเรียต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่เลย และมีแนวโน้มที่จะพบภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงร้อยละ 14 นอกจากนี้ หากยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่ ต่อไปอีก 1 ปี จะพบอัตราการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 19 และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจลดลงร้อยละ 25 จึงแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการมีการทำงานของไตเหลืออยู่ แม้จะปริมาณจะน้อยก็ตาม⁸ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Obi

และคณะ⁹ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อเนื่องจำนวน 5,686 ราย แบบไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่สูงกว่า มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า โดยอัตราการเสียชีวิตแปรผกผันกับอัตราการกำจัดยูเรียโดยไต และปริมาณปัสสาวะ ดังนั้นความพยายามในการชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่จึงมีความสำคัญมาก โดยมีแนวทางการปฏิบัติที่ทราบกันดี ดังนี้¹⁰

1. ตรวจวัดการทำงานของไตที่เหลืออยู่และปริมาณปัสสาวะในผู้ป่วยทุกรายเมื่อเริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หลังจากนั้นติดตามอย่างน้อยทุก 1-3 เดือนในปีแรก และทุก 4-6 เดือนจนกระทั่งปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 100 มล./วัน หรือค่าอัตราการกำจัดยูเรียโดยไตเหลือน้อยกว่า 2 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.

2. หลีกเลี่ยงการใช้สารที่เป็นอันตรายต่อไต เช่น สารทึบรังสี (radiocontrast), ยาต้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), ยา aminoglycosides หรือกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ที่การทำงานของไตปลูกถ่ายลดลงจนต้องฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่ยังมีปัสสาวะหลงเหลืออยู่ ควรพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันหากไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน

3. ควบคุมความดันโลหิตโดยแนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) โดยมีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มพบว่าการให้ยากกลุ่ม ACE inhibitor สามารถชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ทั้งอัตราการกรองของไตและปริมาณปัสสาวะ¹¹ และแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ก็แนะนำให้ใช้ ACE inhibitor หรือ ARB เพื่อควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่¹²

4. ป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ โดยวิธีที่สำคัญคือการจำกัดปริมาณน้ำและเกลือจากอาหาร เพื่อไม่ให้น้ำหนักตัวของผู้ป่วยระหว่างวันที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพิ่มขึ้นมากเกินไป ซึ่งทำให้ไม่ต้องใช้อัตราการดั่งน้ำในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตที่เร็วเกินไป

5. การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยใช้ตัวกรองประสิทธิภาพสูง (high-flux dialyzer) ที่เข้ากันได้ดีทางชีวภาพกับเลือดของผู้ป่วย (biocompatible) และใช้น้ำยาไตเทียมที่มีความบริสุทธิ์สูง (ultrapure dialysate) มีการศึกษาแบบสุ่มพบผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดโดยใช้น้ำยาไตเทียมที่มีความบริสุทธิ์สูง มีการชะลอการทำงานของไตที่เหลืออยู่ช้ากว่าการใช้น้ำยาไตเทียมแบบปกติ กล่าวคือปริมาณปัสสาวะลดลงครึ่งหนึ่งในเวลา 33 เดือน เปรียบเทียบกับ 16.5 เดือน¹³ นอกจากนี้

การเริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 1-2 ครั้ง/สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ยังมีค่าการทำงานของไตเหลืออยู่ก็อาจช่วยชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้

ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์การการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่

ในปัจจุบันมีหลักฐานมากขึ้นว่าการเพิ่มความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัมพันธ์กับการลดลงของค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่มากขึ้น โดยมีสมมติฐานว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารน้ำในร่างกายอย่างรวดเร็วในขณะที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทำให้เกิด ischemia-reperfusion injury ซึ่งแปรผันตรงกับความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁴ โดยสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์จาก Frequent Hemodialysis Network study¹⁵ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในเวลากลางคืนด้วยความถี่มากกว่า 4 ครั้ง/สัปดาห์ (frequent nocturnal hemodialysis) มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 67 ที่มีปัสสาวะลดลงจนไม่เหลือปัสสาวะ ภายหลังจากติดตามเป็นเวลา 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 36 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้ง/สัปดาห์ นอกจากนี้การศึกษาแบบย้อนหลังโดย Zhang และคณะ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 3 ครั้ง/สัปดาห์ เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าร้อยละ 40 มีปริมาณปัสสาวะเหลือน้อยกว่า 200 มล./วัน เปรียบเทียบกับร้อยละ 10 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2 ครั้ง/สัปดาห์ โดยจำนวนครั้งในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่เพิ่มขึ้น 1 ครั้ง/สัปดาห์ เพิ่มความเสี่ยงในการสูญเสียค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่มากถึง 7.2 เท่า และการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง เพิ่มความเสี่ยงในการสูญเสียค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ 2.51 เท่า¹⁶

ในเวลาต่อมาจึงมีแนวคิดในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ (incremental hemodialysis) ในผู้ป่วยที่ยังมีปริมาณปัสสาวะมากพอ โดยมีการทยอยเพิ่มการสังเคราะห์ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในด้านต่าง ๆ เช่น ความถี่ ระยะเวลาในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ความเร็วของเลือด หรือความเร็วของน้ำยาไตเทียมที่ใช้ ตามระยะเวลาที่ผ่านมา, การทำงานของไตที่ลดลง, การเปลี่ยนแปลงของอาการของผู้ป่วย และข้อบ่งชี้อื่น ๆ ซึ่งสามารถทำได้หลายรูปแบบ เช่น การเริ่มต้นด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 2 ครั้ง แล้วจึงเปลี่ยนเป็นสัปดาห์ละ 3 ครั้ง หรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับการรับประทานอาหารที่มีโปรตีนต่ำ แล้วทยอยปรับเพิ่มความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม³ ซึ่งมีหลักฐานว่าช่วยชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่

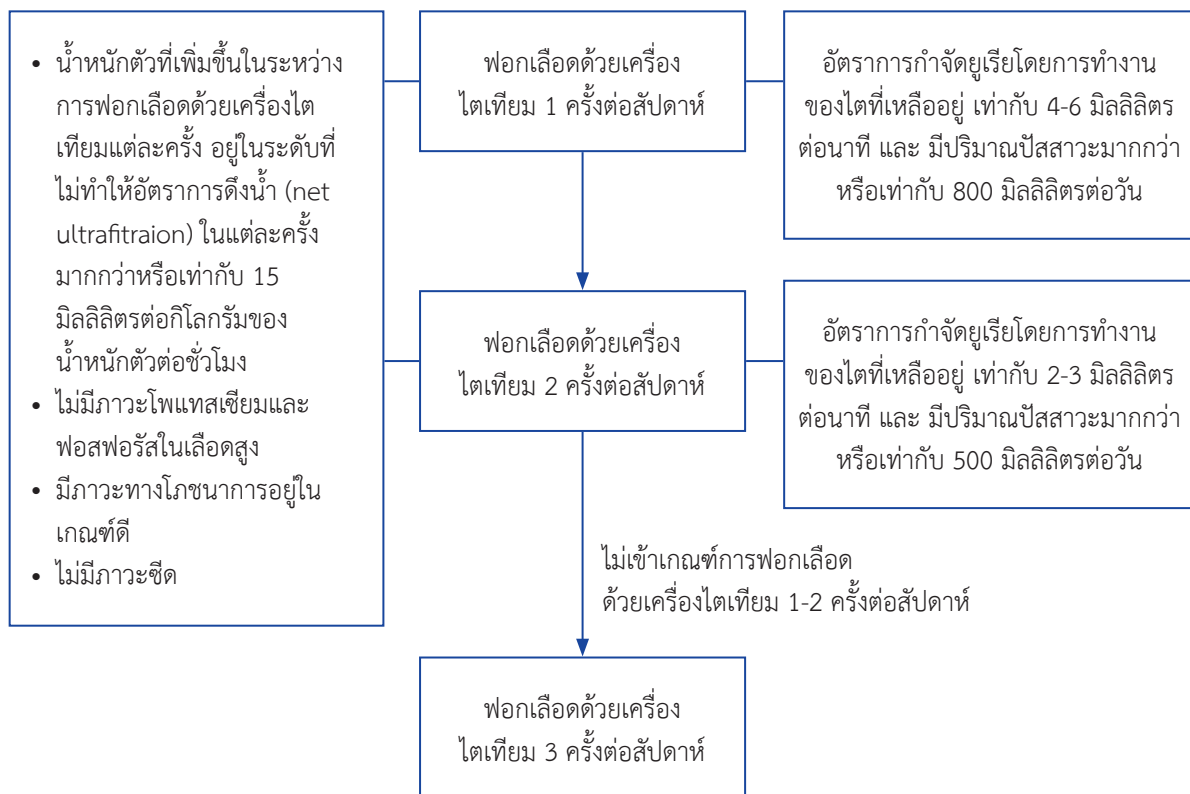
ทำให้สายส่งเลือด (vascular access) มีอายุการใช้งานที่นานขึ้นเนื่องจากลดความถี่ของการแทงเข็มสำหรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ลดภาระของผู้ป่วย เพิ่มคุณภาพชีวิต และลดค่าใช้จ่ายในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{3,4} อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถทำได้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะ และค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยต้องเฝ้าติดตามปริมาณการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาการของผู้ป่วย และภาวะน้ำเกินในร่างกายอย่างใกล้ชิดเพื่อยังให้มีปริมาณการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่เพียงพอในขณะที่ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่อาจลดลงตามระยะเวลา⁶ กล่าวคือมีคำแนะนำผู้ป่วยควรมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 600 มิลลิลิตรต่อวัน หรือค่าอัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่มากกว่า 3.0 มล./นาที่ และแนะนำให้เพิ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจากสัปดาห์ละ 2 ครั้งเป็น 3 ครั้งเมื่อปริมาณปัสสาวะลดเหลือน้อยกว่า 500 มล./วัน หรืออัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่น้อยกว่า 2.0 มล./นาที่³

แนวทางปฏิบัติและข้อควรพิจารณาในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้จัดทำข้อบ่งชี้เบื้องต้นในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ โดยเริ่มต้นจากสัปดาห์ละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่ 4-6 มล./นาที่ ร่วมกับมีปริมาณปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 800 มล./วัน น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นในระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอยู่ในระดับที่ไม่ทำให้อัตราการดั่งน้ำในแต่ละครั้งที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า 15 มล./กก.ของน้ำหนักตัว/ชั่วโมง และมีค่า single pool Kt/V_{urea} มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 โดยเพิ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นสัปดาห์ละ 2 ครั้งในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่ 2-3 มล./นาที่ ร่วมกับมีปริมาณปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 500 มล./วัน น้ำหนักที่เพิ่มขึ้นในระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอยู่ในระดับที่ไม่ทำให้อัตราการดั่งน้ำในแต่ละครั้งที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า 15 มล./กก.ของน้ำหนักตัว/ชั่วโมง และ ค่า standard Kt/V_{urea} มากกว่าหรือเท่ากับ 2.1 ต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยทุกรายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 1 และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ จะต้องไม่มีภาวะโพแทสเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดสูง, มีภาวะทางโภชนาการอยู่ในเกณฑ์ดี และไม่มีภาวะชืด (รูปที่ 1) โดยการนำข้อบ่งชี้ดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกกำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย จะเห็นได้ว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ให้สำเร็จได้ขึ้นอยู่กับความแม่นยำ และความสม่ำเสมอในการตรวจวัดการทำงานของไตที่เหลืออยู่โดยการเก็บปัสสาวะในช่วงระหว่าง

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแต่ละครั้ง ความซับซ้อนของการรักษาดังกล่าวคือการที่ไม่สามารถทำนายอัตราการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยแต่ละรายได้ ทำให้การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาทำได้ยาก ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว สังเกตได้จากระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเข้าสู่

โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจนถึงเวลาที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่สิ้น หรือมีปริมาณปัสสาวะลดลงอย่างรวดเร็ว จัดเป็นกลุ่มที่ไม่เหมาะสมสำหรับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่



รูปที่ 1 แนวทางการพิจารณาการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ของสาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่รองรับความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และความคุ้มค่าของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่เทียบกับการรักษามาตรฐาน มีเพียงการศึกษาแบบย้อนหลังที่พบว่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.0 มล./นาท./1.73 ตร.ม. หรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 600 มล./วัน การเริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 2 พบอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้ง แต่ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดยูเรียโดยการทำงานของไตที่เหลืออยู่มากกว่า 3.0 มล./นาท./1.73 ตร.ม. และมีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 600 มล./วัน ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างการรักษาทั้ง 2 วิธี¹⁷

Liu และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์แบบอภิมานถึงประโยชน์ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่เปรียบเทียบกับฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตามวิธีมาตรฐานในปี พ.ศ. 2562 ซึ่งครอบคลุมผู้ป่วย 252,330 ราย จาก 16 การศึกษาโดย 15 การศึกษาเป็นการศึกษาเป็นการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational studies) หนึ่งการศึกษาที่จุดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) และ 15 การศึกษามีผลลัพธ์เป็นอัตราการเสียชีวิต พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่ลดลง 0.797 เท่า (95% confidence interval 0.731-0.870, p-value < 0.001) มี 6 การศึกษาที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ สัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีปริมาณปัสสาวะ

ที่เหลือน้อยมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน 333.37 มล./วัน (95% confidence interval 86.81-579.93, p-value = 0.008) ส่วนปริมาณสารต่าง ๆ จากเลือดและอัตราการนอนโรงพยาบาล ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม¹⁴

การดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่

การดูแลทางโภชนาการสำคัญที่กำหนดความสำเร็จของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่คือการลดปริมาณของเสียที่คั่งในร่างกายเมื่อไตมีการทำงานลดลง โดยของเสียส่วนใหญ่มาจากการเผาผลาญโปรตีน ดังนั้นการลดปริมาณ

โปรตีนในอาหารอาจลดการสะสมของของเสียเหล่านี้ และชะลอการเกิด รวมถึงลดความรุนแรงของภาวะยูรีเมีย (uremia) ดังนั้นการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่ควรทำร่วมกับการจำกัดการรับประทานโปรตีนและฟอสฟอรัส พร้อมกับประคองการทำงานของไตที่เหลืออยู่ให้นานที่สุดเพื่อกำจัดของเสียที่เกิดขึ้น⁶ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังมียังงานวิจัยในประเด็นดังกล่าวค่อนข้างน้อย โดยมี 2 วิธีหลักในการดูแลทางโภชนาการในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้งจากการศึกษาในอดีต ดังแสดงในตารางที่ 1 ได้แก่ Integrated Dialysis Diet Program (IDDP) และ combined diet dialysis program (CDDP)¹⁸

ตารางที่ 1 การศึกษาผลลัพธ์ด้านต่าง ๆ ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ร่วมกับการรับประทานอาหารที่มีปริมาณโปรตีนต่ำ

ผู้วิจัยหลัก (ปี พ.ศ. ที่ทำการศึกษา)	รูปแบบ การศึกษา	จำนวน ผู้เข้าร่วม งานวิจัย	ปริมาณโปรตีน ที่ให้ผู้ป่วย รับประทาน ในกลุ่มที่จำกัด ปริมาณโปรตีน ในอาหาร (กรัม/กก.ของ น้ำหนักตัว/วัน)	มีการเสริมคู่ เหมือนของกรด อะมิโนที่จำเป็น ชนิดที่ไม่เพิ่ม ของเสีย (ketoana- logues)	ผลลัพธ์	พบภาวะทุพ- โภชนาการ
Morelli ¹⁹ (2530)	การศึกษา แบบไปข้างหน้า	17	0.3	✓	สามารถฟอกเลือดด้วยเครื่อง ไตเทียม 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ได้นาน 18.2 เดือน (95% confidence interval 6-73 เดือน) และมีการลดลง ของปริมาณปัสสาวะที่ซึ่ กว่าในช่วงที่ฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม 1 ครั้งต่อสัปดาห์	✗
Locatelli ²⁰ (2537)	การศึกษา แบบไปข้างหน้า	84	0.4	✓	อัตราการกรองของไตลดลงโดย เฉลี่ยเพียง 0.07 มล./นาที่/เดือน	✓
Caria ²¹ (2557)	การศึกษา แบบไม่มี การสุ่ม โดยเปรียบเทียบ เทียบกับการ ฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อ สัปดาห์ และ ไม่จำกัดปริมาณ โปรตีนในอาหาร	68	0.6	✗	หลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 24 เดือน ยังมีผู้ป่วยที่สามารถฟอกเลือด ด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง ต่อสัปดาห์ร้อยละ 39.4 และ ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว พบว่า สามารถชะลอการลดลง ของการทำงานของไตและ ประคองปริมาณปัสสาวะได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ การรักษาตามวิธีมาตรฐาน	✗

วิธี Integrated Dialysis Diet Program (IDDP) อ้างอิงจากการศึกษาของ Morelli และคณะ ซึ่งศึกษาผู้ป่วย 17 รายที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 2.0 มล./นาที่ และได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง/สัปดาห์ โดยรับประทานอาหารที่มีปริมาณโปรตีน 0.3 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน ฟอสฟอรัสปริมาณ 3.5 มก./กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน กำหนดพลังงานที่ได้รับ 35 กิโลแคลอรี/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน เสริมกรดอะมิโนที่จำเป็นและรับประทานคู่เหมือนของกรดอะมิโนที่จำเป็นชนิดที่ไม่เพิ่มของเสีย (ketoanalogues) ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ส่วนในวันที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้ตามความต้องการ พบว่าในช่วงแรกผู้ป่วยสามารถฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ได้นานถึง 18.2 เดือน (95% confidence interval 6-73 เดือน) โดยมีอัตราการกรองของไตลดลงโดยเฉลี่ย 0.14 มล./นาที่/เดือน และในผู้ป่วย 11 รายที่มีการทำงานของไตลดลงจนถึงระดับที่ต้องเพิ่มความถี่ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้งในเวลาต่อมา เป็นช่วงที่อัตราการกรองของไตจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยมีผู้ป่วย 5 รายที่ไม่เหลือปัสสาวะเลย โดยรวมแล้วพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะยูรีเมีย อีกทั้งภาวะทางโภชนาการตลอดช่วงการศึกษาในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้งมีความคงที่¹⁹ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางของ Locatelli และคณะ ที่ทำการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วย 84 รายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และรับประทานอาหารที่มีโปรตีน 0.4 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน ร่วมกับให้กรดอะมิโนจำเป็น หรือเสริมคู่เหมือนของกรดอะมิโนที่จำเป็นชนิดที่ไม่เพิ่มของเสีย โดยไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของภาวะโภชนาการภายหลังการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน แต่มีผู้ป่วย 8 รายที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถรับประทานอาหารตามที่กำหนดไว้ได้²⁰ แสดงให้เห็นเป็นไปได้ของแนวทางการรักษาดังกล่าว แต่ต้องคำนึงถึงภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย และความสามารถของผู้ป่วยในการรับประทานตามที่กำหนดในระยะเวลา

เพื่อเพิ่มความสะดวกสำหรับผู้ป่วย Caria และคณะ จึงได้เสนอแนวทางการจัดการทางโภชนาการที่ 2 (combined diet dialysis program; CDDP) ซึ่งจำกัดโปรตีนในปริมาณ 0.6 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน โดยกำหนดให้มาจากเนื้อสัตว์ 0.4 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัวเพื่อให้ได้กรดอะมิโนจำเป็นตามที่ต้องการ จำกัดฟอสฟอรัสปริมาณ 600-700 มก./วัน โดยงดรับประทานผลิตภัณฑ์ของนมหรืออาหารแปรรูป จำกัดโซเดียมในอาหาร กำหนดพลังงาน 30-35 กิโลแคลอรี/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน (ร้อยละ 60-62 มาจากคาร์โบไฮเดรตซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลิตภัณฑ์ปลอดโปรตีน ร้อยละ 30-32 มาจากไขมัน และร้อยละ 8-10 มาจากโปรตีน) วิธีนี้ไม่จำเป็นต้อง

ให้กรดอะมิโนจำเป็นหรือเสริมคู่เหมือนของกรดอะมิโนที่จำเป็นชนิดที่ไม่เพิ่มของเสีย ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต 5-10 มล./นาที่ และเลือกโดยความสมัครใจ ระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ร่วมกับการรับประทานอาหารตามที่กำหนดในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และรับประทานโปรตีนได้ตามปกติในวันที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้งตามปกติ แต่ยังจำกัดอาหารที่มีโซเดียม โพแทสเซียม ฟอสฟอรัส และปริมาณน้ำดื่ม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการดูแลโดยนักกำหนดอาหาร พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยไป 12 เดือน มีผู้ป่วย 34 รายจาก 38 ราย (ประมาณร้อยละ 90) ที่ยังคงอยู่ในกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง/สัปดาห์ และมีอัตราการกรองของไตลดลงช้ากว่า กล่าวคือลดลง 0.13 มล./นาที่/เดือน เปรียบเทียบกับการลดลง 1.53 มล./นาที่/เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตามมาตรฐาน ร่วมกับมีปริมาณปัสสาวะค่อนข้างคงที่ คือลดลงประมาณ 100-200 มล./วัน เปรียบเทียบกับ 1000-1500 มล./วัน (p-value < 0.001) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้งต่อสัปดาห์สามารถควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดดีกว่า มีระดับยูเรียในเลือดต่ำกว่า และใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงในขนาดที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา 24 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 1 ครั้ง/สัปดาห์ มีอัตราการนอนโรงพยาบาลน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือโดยเฉลี่ย 3.7 ± 1.5 วันต่อราย เปรียบเทียบกับ 6.1 ± 6.3 วันต่อราย เมื่อประกอบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในความถี่ที่น้อยกว่า ทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมต่ำกว่า ส่วนอัตราการรอดชีวิตมีแนวโน้มยาวนานกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือร้อยละ 94.7 เทียบกับร้อยละ 86.8 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตามมาตรฐาน²¹

ในผู้ที่เริ่มฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ยังไม่มีการศึกษาถึงปริมาณโปรตีนที่เหมาะสม จึงมีคำแนะนำว่าอาจรับประทานเหมือนกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ คือรับประทานโปรตีนวันละ 1.0-1.2 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัวต่อวัน เนื่องจากมีความกังวลว่าการจำกัดโปรตีนในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะพร่องโปรตีนและพลังงาน (protein-energy wasting) ได้ เนื่องจากในวันที่รับประทานอาหารโปรตีนต่ำร่างกายจะปรับตัวลดการสลายโปรตีนในร่างกายทำให้เกิดภาวะสมดุลของไนโตรเจนในร่างกาย ถ้าได้รับกรดอะมิโนที่จำเป็นครบถ้วน ได้รับพลังงานเพียงพอ และไม่มีภาวะเลือดเป็นกรด ส่วนในวันที่รับประทานโปรตีนสูงกว่า ร่างกายจะเพิ่มอัตราการสลาย (catabolism) และการหมุนเวียน

(turnover) ของโปรตีน ทำให้ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สัปดาห์ละ 2 หรือ 3 ครั้ง จะมีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวบ่อยกว่า ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนอาจทำให้ร่างกายไม่สามารถปรับตัวในการสลายโปรตีนได้ทัน คือ อาจมีการสลายโปรตีนในร่างกายมากแม้ในวันที่จำกัดการรับประทานโปรตีน และทำให้เกิดภาวะขาดดุลของไนโตรเจนในร่างกาย จนทำให้เกิดภาวะพร่องโปรตีนและพลังงาน¹⁸

สรุป

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องเริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและยังมีค่าการทำงานของไตเหลืออยู่ ร่วมกับมีปัสสาวะจำนวนมากเพียงพอ สามารถพิจารณาเริ่มต้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และทยอยเพิ่มเป็น 2 ครั้ง/สัปดาห์ตามข้อบ่งชี้ โดยมีข้อดีหลายประการคือสามารถลดภาระของผู้ป่วยในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งค่าใช้จ่ายและเวลา ทำให้ผู้ป่วยค่อย ๆ ปรับตัวให้จากเมื่อยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไต (smooth transition) และยังสามารถช่วยชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้ ซึ่งจะนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่นี้จะสำเร็จได้ด้วย 2 ปัจจัยหลัก ปัจจัยแรกคือการลดการสร้างของเสียโดยการจำกัดปริมาณโปรตีนจากอาหารเนื่องจากการกำจัดของเสียจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ลดลงโดยรับประทานโปรตีน 0.6 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัว/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และไม่จำกัดปริมาณโปรตีนในวันที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ส่วนผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 2 ครั้งยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอถึงแนวทางในการรับประทานโปรตีนที่เหมาะสม แต่แนะนำว่าอาจรับประทานโปรตีนเช่นเดียวกับผู้ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสัปดาห์ละ 3 ครั้ง คือรับประทานโปรตีนปริมาณ 1.0-1.2 กรัม/กก.ของน้ำหนักตัว/วัน เท่ากันทุกวัน ร่วมกับจำกัดฟอสฟอรัสจากอาหาร ปัจจัยที่สองคือการประคองการทำงานของไตที่เหลืออยู่ให้นานที่สุด และการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบทยอยเพิ่มความถี่นี้ก็เป็นวิธีการหนึ่งที่ช่วยชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้ด้วย โดยต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของไตที่เหลืออยู่โดยส่งตรวจปัสสาวะในระหว่างวันที่ไม่ได้ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ร่วมกับติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย และความพอเพียงในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างสม่ำเสมอ รวมถึงปรับเพิ่มการรักษาในกรณีที่พบการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ไม่เพียงพอ

เอกสารอ้างอิง

1. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med.* 1981;305:1176-81.
2. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002;347:2010-9.
3. Murea M, Moossavi S, Garneata L, Kalantar-zadeh K. Narrative Review of Incremental Hemodialysis. *Kidney Int Rep.* 2019;5:135-48.
4. Kalantar-Zadeh K, Unruh M, Zager PG, Kovesdy CP, Bargman JM, Chen J, et al. Twice-weekly and incremental hemodialysis treatment for initiation of kidney replacement therapy. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:181-6.
5. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363:2287-300.
6. Locatelli F, Vecchio LD, Aicardi V. Nutritional Issues with Incremental Dialysis: The Role of Low-Protein Diets. *Semin Dial.* 2017;30:246-50.
7. Mathew AT, Obi Y, Rhee CM, Chou JA, Kalantar-Zadeh K. Incremental dialysis for preserving residual kidney function-Does one size fit all when initiating dialysis?. *Semin Dial.* 2018;31:343-52.
8. Toth-Manikowski SM, Sirich TL, Meyer TW, Hostetter TH, Hwang S, Plummer NS, et al. Contribution of 'clinically negligible' residual kidney function to clearance of uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:846-53.
9. Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, Shah G, Sterja E, Brunelli SM, et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3758-68.
10. Mathew AT, Fishbane S, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Preservation of residual kidney function in hemodialysis patients: reviving an old concept. *Kidney Int.* 2016;90:262-71.
11. Xydakis D, Papadogiannakis A, Sfakianaki M, Kostakis K, Stylianou K, Petrakis I, et al. Residual renal function in hemodialysis patients: the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor in its preservation. *ISRN Nephrol.* 2012;2013:184527.
12. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy,

- update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:S2–S90.
13. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1814-8.
 14. Liu Y, Zou W, Wu J, Liu L, He Q. Comparison between incremental and thrice-weekly haemodialysis: Systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2019;24:438-44.
 15. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, Kaysen GA, Depner TA, Levin NW, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013;83:949-58.
 16. Zhang M, Wang M, Li H, Yu P, Yuan L, Hao C, et al. Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol.* 2014;40: 140-50.
 17. Obi Y, Streja E, Rhee CM, Ravel V, Amin AN, Cupisti A, et al. Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:256-65.
 18. Bolasco P, Cupisti A, Locatelli F, Caria S, Kalantar-Zadeh K. Dietary Management of Incremental Transition to Dialysis Therapy: Once-Weekly Hemodialysis Combined With Low-Protein Diet. *J Ren Nutr.* 2016;26:352-9.
 19. Morelli E, Baldi R, Barsotti G, Ciardella F, Cupisti A, Dani L, et al. Combined therapy for selected chronic uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management. *Nephron.* 1987;47: 161-6.
 20. Locatelli F, Andrulli S, Pontoriero G, Filippo SD, Bigi MC. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;24: 192-204.
 21. Caria S, Cupisti A, Sau G, Bolasco P. The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:172.

Pain management in chronic kidney disease patients

Sitta Jiriyasin, Surasak Kantachuvesiri

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

Abstract

Pain is one of common complaints in patients with chronic kidney disease, which if not properly managed, can lead to other adverse effects such as sleep disturbance, limitations in work and daily life, poor quality of life, and missed treatment session in dialysis-patients. Key factors in pain assessment include pain severity, chronicity of pain, nature of pain, and treatment goals. To achieve better treatment results, all of these factors should be evaluated and the appropriate medications can then be prescribed. Currently the main pain medications are paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids. All of which have altered pharmacokinetics and side effects are more common in patients with impaired renal function. Selection of drugs is recommended to consider all factors mentioned above. Paracetamol should be prescribed in people with mild pain. If symptoms do not improve or patients with moderate to severe pain then consider using non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioids. This article describes how to evaluate pain and select appropriate drugs for pain control in patients with impaired kidney function.

Keywords: chronic kidney disease, analgesic, paracetamol, NSAIDs, opioids

Practice Point

การรักษาอาการปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

สิทธา จิริยะสิน สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

สาขาหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

อาการปวดเป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งหากไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสมจะนำไปสู่ผลเสียอย่างอื่นที่กระทบต่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย เช่น การนอน การทำกิจกรรมต่าง ๆ ในชีวิตประจำวัน การออกไปทำงานหาเลี้ยงชีพ หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาจจะทำให้ผู้ป่วยต้องขาดการฟอกเลือดเนื่องจากไม่สามารถเดินทางได้สะดวก ทั้งนี้หากจะดูแลเรื่องอาการปวดให้ได้เหมาะสมควรมีการประเมินอาการปวดที่เหมาะสมใน 4 ปัจจัย คือ ความรุนแรงของอาการปวด ระยะเวลาของอาการปวด ชนิดของอาการปวด และเป้าหมายในการรักษาอาการปวด เพื่อให้ทั้งแพทย์และคนไข้มีส่วนร่วมในการรักษาอาการปวด ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น ทั้งนี้ปัจจุบันมียาที่ใช้รักษาอาการปวดหลัก ๆ คือยาพาราเซตามอล ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) โดยยาทั้งสามกลุ่มนี้จะมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนไปและผลข้างเคียงที่พบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง การเลือกใช้นาจะนำไปพิจารณาจาก 4 ปัจจัยที่กล่าวไปเบื้องต้น โดยเริ่มจากการใช้ยาพาราเซตามอลในผู้ที่มีอาการปวดน้อย หากอาการไม่ดีขึ้นหรือผู้ป่วยมีอาการปานกลางจนถึงปวดรุนแรงค่อยพิจารณาเรื่องการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ต่อไป

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, ยาแก้ปวด, พาราเซตามอล, NSAIDs, opioids

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ สาขาหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี เลขที่ 270 ถ.พระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 E-mail: surasak.kan@mahidol.ac.th

บทนำ

อาการปวดเป็นกลุ่มอาการที่พบได้มากถึงร้อยละ 50-70 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹ โดยอาการปวดที่เกิดขึ้นอาจจะเกิดจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโรคไตหรือเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากโรคไต ทั้งนี้ อาการปวดที่เกิดขึ้นนำไปสู่ผลกระทบต่าง ๆ ต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วยและต่อโรคไตของผู้ป่วย อาทิเช่น การนอนหลับ การทำงาน ในชีวิตประจำวัน คุณภาพชีวิตที่แย่ลง การต้องออกจากบ้านเพื่อไปรับการฟอกเลือดของผู้ป่วย^{2,3}

การรักษาอาการปวดในผู้ป่วยโรคไตมีทั้งการรักษาโดยการให้ยา และแบบไม่ใช้ยาเนื่องจากยาแก้ปวดบางอย่างมีผลต่อการทำงานของไตจึงควรเลือกใช้ยาแก้ปวดอย่างระมัดระวัง บางอย่างต้องผ่านการเมแทบอลิซึมที่ไตเพื่อให้สามารถขับออกได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไตที่ลดลงจะทำให้มีปัญหาการคั่งของสารที่ต้องขับออกทางไต โดยสารที่คั่งนั้นอาจจะเป็นสารที่รักษาอาการปวดหรือเป็นสารที่ทำให้เกิดพิษ แพทย์ควรเข้าใจเมแทบอลิซึมของยาแก้ปวดและหลักการในการรักษาอาการปวดของผู้ป่วยโรคไต

โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงหลักการรักษาอาการปวดโดยใช้ยาเป็นหลัก

หลักการรักษาอาการปวด

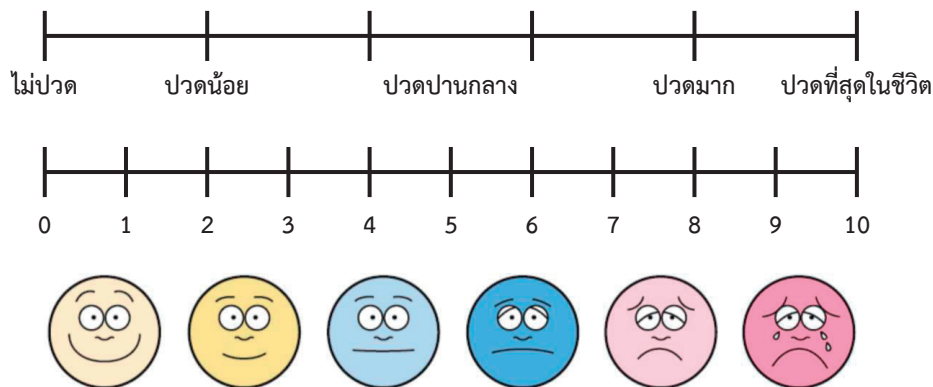
อาการปวดตามนิยามขององค์การอนามัยโลก หมายถึง ประสบการณ์ที่ไม่สบายทั้งทางความรู้สึกและทางอารมณ์โดยประสบการณ์นั้นมีความเกี่ยวข้องกับการทำลายเนื้อเยื่อโดยตรงหรือราวกับว่ามีการทำลายเนื้อเยื่อเกิดขึ้นจริง หลักการที่สำคัญในการรักษาอาการปวด คือ การประเมินอาการปวดใน 4 หัวข้อหลัก ได้แก่ 1) ความรุนแรงของอาการปวด 2) ระยะเวลาของอาการปวด และสาเหตุที่อาจจะรักษาได้ 3) ชนิดของอาการปวด 4) เป้าหมายในการรักษา

1. ความรุนแรงของอาการปวด

อาการปวดมีด้วยกันหลายระดับตั้งแต่อาการปวดน้อย ปานกลาง ไปจนถึงอาการปวดที่รุนแรง จากการศึกษาพบว่ากว่าครึ่งของผู้ป่วยโรคไตมีอาการปวดตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป ซึ่งการประเมิน

ความรุนแรงของอาการปวดมีส่วนสำคัญในการเลือกการให้ยาแก้ปวดที่เหมาะสมกับความรุนแรง โดยการประเมินความรุนแรงสามารถทำได้หลายรูปแบบตั้งแต่การให้เป็นคะแนน 1-10 การใช้รูปภาพช่วยแสดงความรุนแรงของอาการปวด (รูปที่ 1) หรือการใช้แบบสอบถามเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยประเมินอาการปวดของตัวเอง

แล้วแจ้งให้ทีมผู้ดูแลทราบ ซึ่งได้มีการศึกษาโดยทีมของ Jenna M. Evans และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบทดสอบ Edmonton Symptom Assessment System Revised: Renal ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตพบว่าการใช้แบบทดสอบนี้ช่วยให้ผู้ป่วยและทีมผู้ดูแลมีความตระหนักถึงอาการปวดของผู้ป่วยได้ดีขึ้น⁴



รูปที่ 1 การประเมินความรุนแรงของอาการปวดโดยใช้วิธีการวัดรูปแบบต่าง ๆ⁵

2. ระยะเวลาของอาการปวดและสาเหตุที่อาจจะรักษาได้ ระยะเวลาของอาการปวด

อาการปวดแบบเฉียบพลัน

อาการปวดแบบเฉียบพลันมักจะมีอาการไม่เกินระยะเวลา 3 เดือน โดยมากสาเหตุมักจะเกิดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย อาการปวดมักจะดีขึ้นหลังจากที่อาการบาดเจ็บจากเนื้อเยื่อนั้น ๆ ดีขึ้น หรือคนไข้ได้รับประทานยาแก้ปวด การเริ่มการรักษาอาการปวดในระยะเฉียบพลันเป็นเรื่องสำคัญ เนื่องจากมักมีสาเหตุชัดเจนทำให้สามารถควบคุมอาการปวดได้ดี ด้วยการให้ยาและหากไม่รักษาอาการปวดแบบเฉียบพลันให้ดีตั้งแต่ช่วงแรกอาการปวดแบบเฉียบพลันอาจจะคงอยู่ต่อเนื่องไปจนกลายเป็นอาการปวดแบบเรื้อรัง ทำให้การรักษาอาการปวดให้หายขาดยากขึ้น

อาการปวดแบบเรื้อรัง

อาการปวดแบบเรื้อรังมักจะเป็นอาการปวดที่คงอยู่นานเกิน 3 เดือน โดยอาจเริ่มจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากนั้นเมื่ออาการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อหายแล้วอาการปวดยังคงอยู่อย่างต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน ทำให้ไม่สามารถบอกสาเหตุของอาการปวดแบบเรื้อรังได้ชัดเจน ส่วนใหญ่อาการปวดแบบเรื้อรังความรุนแรงมักจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อที่เป็นตอนแรก โดยมักจะมีอาการปวดมากกว่าที่เป็นตอนแรกและอาการปวดแบบเรื้อรังมักจะมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ส่งผลต่อภาวะเครียด การนอนหลับซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลงมากกว่าอาการปวดแบบเฉียบพลัน

อีกทั้งอาการปวดแบบเรื้อรังยังได้รับผลจากสภาวะอารมณ์ของผู้ป่วย ความเครียดและสภาวะแวดล้อมทางสังคมซึ่งอาจทำให้อาการปวดแย่ลงได้ การให้ยาแก้ปวดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปวดแบบเรื้อรังมักจะตอบสนองได้ไม่ดีเหมือนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปวดแบบเฉียบพลัน

สาเหตุของอาการปวด

สาเหตุของอาการปวดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตแบ่งตามกลุ่มสาเหตุต่าง ๆ ได้ดังต่อไปนี้⁶

- อาการปวดที่พบเกิดจากปัจจัยเสี่ยงและโรคร่วมที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
 - ปลายประสาทผิดปกติ (peripheral neuropathy)/ อาการปวดที่เกิดจากการมีกระแสประสาทที่ผิดปกติ (neuropathic pain) เช่น
 - ความปวดจากเส้นประสาทถูกทำลายในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (diabetic neuropathy)
 - กลุ่มอาการเส้นประสาทถูกกดทับบริเวณข้อมือ (carpal tunnel syndrome)
 - เส้นประสาทอัลนาผิดปกติซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ฟอกไตทางหลอดเลือด (ulnar neuropathy)
 - โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease)
 - ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)
- โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมในคนไข้โรคไตเรื้อรัง
 - อาการปวดข้อ/ข้ออักเสบ เช่น

- โรคข้อเสื่อม
- โรคข้อผิดปกติที่พบได้ในผู้ป่วยฟอกไต (dialysis-related arthropathy)
- อาการปวดกระดูกที่พบในภาวะกระดูกเสื่อมที่เกิดจากโรคไต (renal osteodystrophy)
- เกาต์
- ภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด (calciophylaxis)
- อาการปวดที่เกิดจากการทำการฟอกเลือด
 - อาการปวดบริเวณเส้นฟอกเลือด (AV access pain) ซึ่งอาจเกิดตอนแทงเข็มฟอกเลือดหรือเกิดจากกลุ่มอาการขวนลักเลือด (steal syndrome)
 - อาการปวดหัวที่เกิดจากการฟอกเลือด (dialysis-related headache)
 - อาการตะคริวของกล้ามเนื้อที่เกิดขณะฟอกเลือด
- โรคไตอื่น ๆ
 - โรคถุงน้ำในไตชนิดพันธุกรรมเด่น (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) ซึ่งมีอาการปวดจากการที่ถุงน้ำมีขนาดใหญ่หรือมีภาวะแทรกซ้อนที่ถุงน้ำในไต เช่น การติดเชื้อ ถุงน้ำแตก
 - โรคนิ้วที่ไต
 - ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต เช่น การติดเชื้อ

3. ชนิดของอาการปวด

ชนิดของอาการปวดมีความสำคัญเนื่องจากอาการปวดแต่ละชนิดมีการตอบสนองต่อยาแก้ปวดต่างกัน โดยทั่วไปนิยมแบ่งชนิดอาการปวดเป็น 2 ชนิด คือ อาการปวดที่เกิดจากการบาดเจ็บโดยตรง (nociceptive pain) และอาการปวดที่เกิดจากการมีกระแสประสาทที่ผิดปกติ

อาการปวดที่เกิดจากการบาดเจ็บโดยตรง มักเกิดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อโดยตรง มักมีลักษณะเหมือนถูกของมีคมบาด อาการปวดชนิดนี้มักพบในอาการปวดแบบเฉียบพลันและตอบสนองดีต่อยาแก้ปวด

อาการปวดที่เกิดจากการมีกระแสประสาทที่ผิดปกติ เกิดจากการที่เส้นประสาททำงานผิดปกติหรือถูกทำลาย มักมีอาการปวดไปตามบริเวณที่เส้นประสาทนั้น ๆ กระจายตัวอยู่ อาการปวดมักจะเป็นแบบปวดแสบปวดร้อนหรือลักษณะเหมือนไฟช็อต บางรายอาจมีลักษณะของอาการปวดที่เพิ่มขึ้นหรือรุนแรงกว่าปกติเมื่อได้รับการกระตุ้นในระดับปกติ (hyperalgesia) หรือความปวดที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นโดยสิ่งที่ไม่ทำให้เกิดความปวดในภาวะปกติ (allodynia) อาการปวดแบบนี้พบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะปลายประสาทผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด อาการปวดนี้มักตอบสนองไม่ดีต่อยาแก้ปวดทั่วไป แต่มักจะต้องใช้ยาเสริมกลุ่มอื่นช่วยในการ

ลดอาการปวด เช่น ยาแก้อักเสบ (ยาในกลุ่มกาบาเพนดินหรือยาคาร์บามาเซป็น) หรือยาแก้โรคซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก

4. เป้าหมายในการรักษา

ความสำคัญในการรักษาอาการปวด คือ การสื่อสารกับคนไข้ถึงสาเหตุของอาการปวดและธรรมชาติของการดำเนินโรคของอาการปวด รวมถึงเป้าหมายในการรักษาอาการปวดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการปวดแบบเรื้อรังซึ่งมีแนวโน้มที่จะไม่หายขาด สิ่งสำคัญคือการสื่อสารกับคนไข้ให้เข้าใจและตั้งเป้าหมายในการรักษาว่าอาจจะไม่สามารถรักษาจนได้คะแนนความปวดถึง 0 แต่อาจจะรักษาให้ดีขึ้นจนคะแนนความปวดลดลงเหลือน้อยกว่าเท่ากับ 3 ซึ่งมักเป็นช่วงคะแนนที่คนไข้มักจะอยู่กับความปวดนั้นได้ และสามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้ ส่วนในกรณีที่เป็นอาการปวดแบบเฉียบพลันนั้นมักจะมีความชัดเจนและหากสามารถควบคุมอาการปวดให้ได้ตั้งแต่ระยะแรกเพื่อให้อาการปวดนั้นหายขาดและไม่คงอยู่ต่อเนื่องไปจนเป็นอาการปวดแบบเรื้อรังซึ่งรักษาได้ยากกว่า

ยาแก้ปวดสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ยาแก้ปวดที่ใช้กันทั่วไปแบ่งหลัก ๆ เป็น 3 กลุ่ม คือ ยาพาราเซตามอล ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) รวมถึงยาเสริม ได้แก่ ยาแก้อักเสบและยาแก้โรคซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก

ยาพาราเซตามอล

ยาพาราเซตามอลได้ค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2420 ใช้ในการรักษาอาการไข้และอาการปวด ยาพาราเซตามอลมีเภสัชจลนศาสตร์ดังตารางที่ 1⁷ ยาถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางตับและขับออกทางไต ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังพบว่าการสะสมของระดับยาพาราเซตามอลในกระแสเลือด ค่าครึ่งชีวิตของยา รวมถึงสารเมแทบอไลต์ (metabolite) ของยาที่เพิ่มขึ้นแต่ยังไม่มีความหลักฐานว่าการเพิ่มขึ้นเหล่านี้ส่งผลอย่างไรในทางคลินิก⁸ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางหลอดเลือดยาพาราเซตามอลและสารเมแทบอไลต์ของยานั้นจะถูกกำจัดไปในระหว่างที่ได้รับการฟอกเลือด¹

ในผู้หญิงที่มีการทำงานของไตปกติและได้รับยาพาราเซตามอลในปริมาณสะสมมากกว่า 3000 กรัม ในระยะเวลา 11 ปี จากการศึกษาของ Gary C. Curhan และคณะ ในปี พ.ศ. 2547⁹ พบว่าการได้รับยาพาราเซตามอลในปริมาณดังกล่าวสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดการลดลงของอัตราการกรองของไตที่มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และการลดลงของอัตราการกรองของไตที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จากอัตราการกรองของไตในตอนเริ่มต้น และในปีพ.ศ. 2563 มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Sukrit Kanchanasurakit และคณะ¹⁰ พบผลไปในทางเดียวกันคือในผู้ป่วยที่ใช้ยาพาราเซตามอลมีแนวโน้มในการเกิดการทํางาน

ของไตที่ผิดปกติมากขึ้นเป็น 1.31 เท่า โดยพบว่าถ้าได้รับยาสะสมในปริมาณมากกว่า 1000 กรัม เพิ่มโอกาสในการเกิดการทำงานของไตผิดปกติได้มากถึง 6.2 เท่า¹¹

ตารางที่ 1 เกสัชจลนศาสตร์ของยาพาราเซตามอล⁷

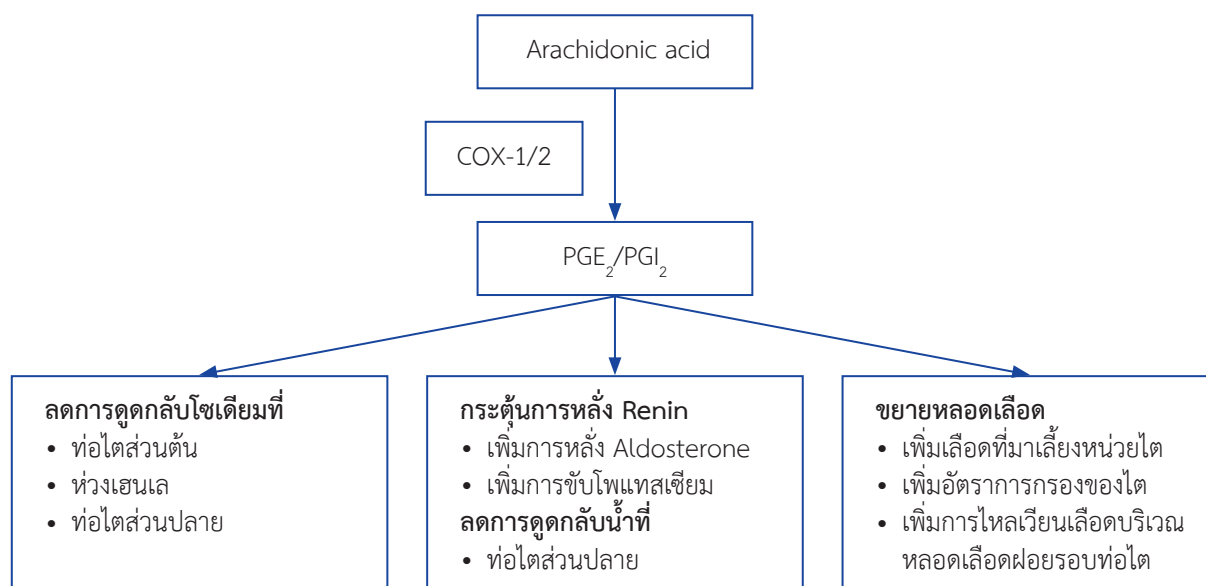
น้ำหนักโมเลกุล	151.2 ดาลตัน
การดูดซึม	60–95%
ระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาสูงสุด	10-60 นาที
ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์	1 ชั่วโมง
ค่าการกระจายตัว	0.8–1.0 ลิตร/กก.
การจับกับโปรตีน	25%
เมแทบอลิซึม	ผ่านการเกิดปฏิกิริยา คอนจูเกชันที่ตับ
ค่าครึ่งชีพของยา	1-3 ชั่วโมง
การขับยา	ขับออกทางไตร้อยละ 85-90

อย่างไรก็ตามยาพาราเซตามอลก็ยังเป็นยาแก้ปวดที่สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในคนไข้ที่มีโรคไตเรื้อรังไปจนถึงโรคไตเรื้อรังระยะที่ต้องได้รับการฟอกเลือดแต่อาจต้องระวังการใช้ในระยะยาวเป็นปริมาณมากในผู้ป่วยที่ไตปกติ

ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs)

ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นยาแก้ปวดที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย แม้กระทั่งในคนไข้ที่มีปัญหาการทำงานของไต มีรายงานว่ามีการใช้ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์สูงถึงกว่าร้อยละ 50 รวมถึงคนไข้ที่ต้องได้รับการฟอกไตทางหลอดเลือดก็มีรายงานว่ามีการใช้ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์สูงถึงเกือบร้อยละ 20 เปอร์เซนต์¹

ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยผ่านกระบวนการยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดย COX-1 มีหน้าที่หลัก ๆ ในการควบคุมสมดุลต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ การทำงานของเกล็ดเลือดการควบคุมเลือดที่ไปเลี้ยงไต การหลั่งสารป้องกันเยื่ออุทกทางเดินอาหาร ในขณะที่ COX-2 จะทำงานในภาวะที่มีการอักเสบหรือการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อเกิดขึ้นซึ่งนำไปสู่อาการปวดของคนไข้¹²



PGE_2 ; Prostaglandin E_2 , PGI_2 ; Prostaglandin I_2

รูปที่ 2 บทบาทของ COX-1 และ COX-2 ต่อไต¹³

COX-1 และ COX-2 ในไตมีบทบาทหลายอย่างตามรูปที่ 2 และยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มีผลข้างเคียงต่อไตได้หลายอย่างตามตารางที่ 2¹³ ซึ่งการใช้ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในคนไข้ที่ไตปกติมีการศึกษาในปี พ.ศ. 2550 โดย Katherine Gooch และคณะ พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดการลดลง

ของอัตราการกรองของไตอย่างรวดเร็ว¹⁴ และในปีพ.ศ. 2556 มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Paul Nderitu พบว่าการใช้ยาด้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในขนาดสูงเพิ่มโอกาสในการเกิดการลดลงของอัตราการกรองของไตอย่างรวดเร็วมากถึง 1.26 เท่า¹⁵

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ต่อไต

• ภาวะไตวายเฉียบพลัน
• ภาวะโพแทสเซียมสูง
• ภาวะโซเดียมต่ำ
• ภาวะน้ำและเกลือคั่งในร่างกาย
• ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการอักเสบของเนื้อไตในส่วนอินเตอร์สตีเซียม (interstitial nephritis)
• กลุ่มอาการเนฟโรพาทิก
• การขาดเลือดบริเวณปลายกรวยไต (renal papillary necrosis)

การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นอกจากผลข้างเคียงต่อไตแล้ว ผลข้างเคียงที่สำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือเรื่องเลือดออกในทางเดินอาหารและความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคไตมีข้อจำกัดหลายอย่าง ตามคำแนะนำของ American Journal of Kidney Disease ในปีพ.ศ. 2563¹³ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2 การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์สามารถให้ได้และการตรวจติดตามสามารถทำได้เหมือนในผู้ที่ไม่มียาโรคไต ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 หากต้องการจะใช้ยาแนะนำให้ใช้ในระยะเวลาสั้นไม่เกิน 5 วันและอาจพิจารณาการตรวจติดตามผลข้างเคียงต่อไตภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับยา ถ้าจะใช้ในระยะยาวจำเป็นต้องให้ความรู้ผู้ป่วยให้ทราบถึงผลข้างเคียงของยาและปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงในขณะใช้ยาเพิ่มขึ้นรวมถึงเมื่อใดควรหยุดการใช้ยา

ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตนั้นขึ้นอยู่กับการทำงานของ prostaglandins เป็นหลัก (ต้องใช้ผลของ COX-1/COX-2 ในการสร้าง prostaglandins เพื่อขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต) เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องสารน้ำในระบบไหลเวียนโลหิต (ineffective circulatory volume) ผู้ป่วยโรคตับแข็ง ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือผู้ป่วยกลุ่มเนฟโรพาทิก และควรเฝ้าระวังการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เป็นพิเศษในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ยับยั้งการทำงานของฮอโมน renin-angiotensin-aldosterone ยาขับปัสสาวะ ยาที่ยับยั้งการทำงานของฮอโมน mineralocorticoids

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 เนื่องจากมีการศึกษาการ

ใช้ยาในกลุ่มนี้บ่อยทำให้มีข้อจำกัดในเรื่องผลของยาต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงอยู่เดิมในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะเกลือแร่ในเลือดที่ผิดปกติ ภาวะคั่งของเกลือและน้ำ ทำให้การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยามากยิ่งขึ้นไปอีก หากจะใช้ยาอาจจะต้องพิจารณาผลดีผลเสียเป็นราย ๆ ไปและควรใช้ในระยะเวลาสั้นร่วมกับเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาอย่างใกล้ชิด¹³ ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในการแก้ปวด

ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid)

ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ (opioid) พัฒนามาจากดอกฝิ่นที่มีการค้นพบตั้งแต่ 3000 ปีก่อนคริสตกาล และในปีพ.ศ. 2349 ก็ได้มีการสกัดมอร์ฟีนออกมาจากดอกฝิ่นแล้วพัฒนามาเป็นยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน¹ ยาระงับปวดกลุ่มโอปิออยด์ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับโอปิออยด์หลัก ๆ 3 ชนิด ได้แก่ เดลต้า แคปปา และมิว ทำให้ได้ฤทธิ์ในการแก้ปวดโดยการออกฤทธิ์ของยานั้นบางตัวเมื่อได้รับยาเข้าไปแล้วตัวยาเป็นเมแทบอลไลต์ที่ออกฤทธิ์ได้เลย (active metabolite) แล้วไปเกิดเมแทบอลิซึมที่ตับได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) ในขณะที่ยาบางตัวเมื่อได้รับ เข้าไปจะเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ต้องผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับเพื่อให้ได้เมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ ซึ่งการเมแทบอลิซึมที่ตับนั้นยาบางตัวในกลุ่มนี้ต้องผ่านไซโทโครม (cytochrome) ทำให้อาจจะมีการทำปฏิกิริยาระหว่างยากับกลุ่มอื่นได้ในกรณีที่ยาผ่านไซโทโครมเหมือนกัน (ตารางที่ 3) และอาจจะทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงที่เป็นพิษจากยามากขึ้น หรืออาจจะได้รับผลในการแก้ปวดที่ลดลง ซึ่งผลข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น การกดการหายใจ การกดระบบประสาทส่วนกลางทำให้มีผลต่อสติรับรู้ของผู้ป่วย ซึ่งหากเกิดขึ้นอาจมีผลเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ หลังจากยาผ่านการเมแทบอลิซึมที่ตับแล้วนั้นก็จะถูกขับออกผ่านทางไตอีกที ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังจึงมีความเสี่ยงที่จะมีการสะสมของเมแทบอลิต์ของยากกลุ่มนี้เพิ่มขึ้น ทำให้มีโอกาสได้รับผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น¹⁷

ยาในกลุ่มนี้ที่เราใช้กันบ่อย ได้แก่ ยา tramadol และมอร์ฟีน ซึ่งยา tramadol ต้องผ่านไซโทโครมที่ตับและยาทั้งสองตัวนี้ขับออกทางไต (ตารางที่ 4) ทำให้มีโอกาสที่จะเกิดการทำปฏิกิริยาระหว่างยาได้ ในกรณีที่ได้รับยาสองตัวนี้ร่วมกับยาตัวอื่นที่มีผลต่อไซโทโครมทำให้ผลของยาในการแก้ปวดอาจจะไม่ได้ผลที่หวังไว้ รวมถึงอาจจะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังอาจจะทำให้เมแทบอลิต์ของยาสองตัวนี้คั่งมากขึ้น มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น¹⁸

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาที่ทำปฏิกิริยากับไซโทโครม

	กลุ่มยา	ผลทางคลินิก
ยาที่ยับยั้งการทำงานของไซโทโครม	Calcium channel blockers ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Macrolide ยากลุ่ม Azole ยาด้านไวรัส HIV ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ-Amiodarone	อาจจะเพิ่มระดับยาโอปิออยด์หรือ เมแทบอลิต์ของยาทำให้ผลการ แก้ปวดหรือผลข้างเคียงที่เป็นพิษ มากขึ้น
ยาที่กระตุ้นการทำงานของไซโทโครม	ยากันชัก-Carbamazepine Phenytoin Barbiturates Rifampin	อาจจะลดระดับของยาโอปิออยด์ ทำให้ผลการแก้ปวดลดลง

ตารางที่ 4 เกสซ์จลนศาสตร์ของยา tramadol และ morphine

	Tramadol	Morphine
ค่าการกระจายตัว (ลิตร/กิโลกรัม)	3	3.2
การจับกับโปรตีน (%)	20	35
น้ำหนักโมเลกุล (กรัม/โมล)	299.8	758.8
เมแทบอลิซึม	เมแทบอลิซึมที่ตับผ่านไซโทโครม 3A4 2B6 และ 2D6	เมแทบอลิซึมที่ตับผ่านปฏิกิริยากลูคูโรนเดชั่น
การขับยา	ขับผ่านทางปัสสาวะร้อยละ 90	ขับผ่านทางปัสสาวะร้อยละ 70-80
การขับออกโดยการฟอกเลือด	ถูกขับออกโดยการฟอกเลือด	ถูกขับออกน้อยผ่านการฟอกเลือดและมีแนวโน้ม มีการสะสมของยาในผู้ป่วยฟอกไตทางหลอดเลือด

ยาในกลุ่มนี้ที่มีความปลอดภัยในการใช้มากกว่าในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ยา hydromorphone, fentanyl, methadone และ buprenorphine เนื่องจากเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้รับผลกระทบน้อย (ตารางที่ 5) โดย hydromorphone นั้นไม่มีการเมแทบอลิซึมผ่านไซโทโครมทำให้มีความปลอดภัยในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา และมีการใช้ยานี้แทนมอร์ฟินในผู้ป่วยโรคเมเร็งที่มีโรคไตเรื้อรังพบว่ามึผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อยกว่าการใช้มอร์ฟิน¹⁹ ส่วน fentanyl, methadone และ buprenorphine นั้นเมแทบอลิซึมหลักผ่านทางตับแต่ขับออกทางไตเพียงบางส่วนและ

พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาทั้งสามในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ methadone มีข้อควรระวังคือ อาจจะทำให้มีการยืดออกของ QT ได้ ในขณะที่ buprenorphine นั้นมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เกิดการกดการหายใจจากยา buprenorphine อาจจะมีการตอบสนองต่อ naloxone ช้า รวมถึงอาจต้องใช้ naloxone ในขนาดที่มากกว่าปกติได้ ทั้งนี้เนื่องจากยากลุ่มโอปิออยด์มีเมแทบอลิซึมที่หลากหลายการเลือกใช้จึงพึงเลือกใช้ด้วยความระมัดระวัง¹⁸

ตารางที่ 5 เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาโอปิออยด์

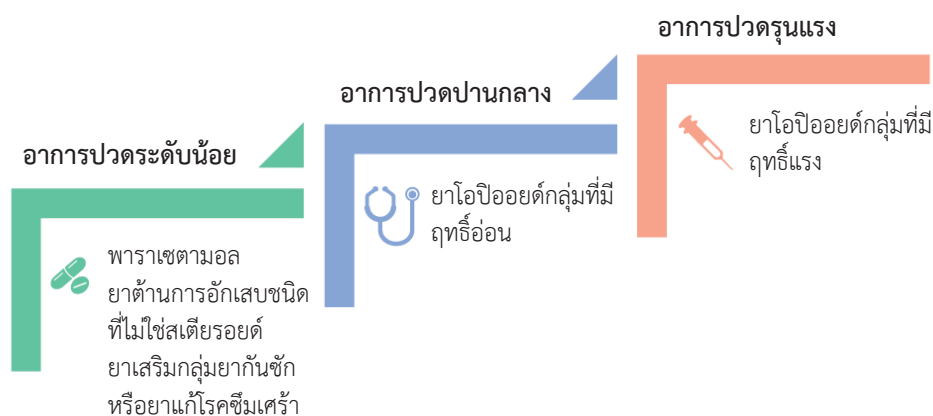
	Hydromorphone	Fentanyl	Methadone	Buprenorphine
การดูดซึม	5-35%	น้อย มักให้ทางหลอดเลือดหรือทางผิวหนัง	> 80%	น้อย มักให้ทางใต้ลิ้นหรือทางผิวหนัง
การกำจัดยา	เมแทบอลิซึมผ่านตับได้เป็น H3G และขับออกทางไต	เมแทบอลิซึมผ่านตับได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์แล้วขับออกทางไต	เมแทบอลิซึมผ่านตับได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์แล้วขับออกทางไต	เมแทบอลิซึมผ่านตับได้เมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์แล้วขับออกทางอุจจาระ
ครึ่งชีวิต	2-3 ชั่วโมง (ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)	20-27 ชั่วโมง (ทางผิวหนัง, ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)	8-59 ชั่วโมง (ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)	26 ชั่วโมง (ทางผิวหนัง, ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง)
ค่าการกระจายตัว (ลิตร/กิโลกรัม)	1.22	2-5	4.1-6.7	188-430
การจับกับโปรตีน	19%	79%	60%-90%	96%
น้ำหนักโมเลกุล (กรัม/โมล)	285.3	336.5	309.5	467.6
การขับออกโดยการฟอกเลือด	H3G ถูกขับออกโดยการฟอกเลือด (แต่ไม่ส่งผลต่อการควบคุมอาการปวด)	ถูกขับออกในปริมาณเล็กน้อย	ไม่ถูกขับออกโดยการฟอกเลือด	ไม่ถูกขับออกโดยการฟอกเลือด

H3G; Hydromorphone-3-glucuronide

หลักการเลือกยาแก้ปวดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การเลือกยาแก้ปวดให้พิจารณาตามความรุนแรงของอาการปวด ระยะเวลาของอาการปวด และชนิดของอาการปวดโดยองค์การอนามัยโลกมีคำแนะนำในการให้ยาแก้ปวดตามรูปที่ 3 คือ ถ้าอาการปวดน้อยแนะนำให้ยาแก้ปวดในกลุ่มยาพาราเซตามอลหรือยาที่ไม่ใช่โอปิออยด์ โดยถ้าเป็นอาการปวดที่เกิดจากการที่มีกระแสประสาทผิดปกติอาจจะพิจารณาเลือกใช้ ยาในกลุ่มยาเสริมพวักยากันชักหรือ

ยาแก้โรคซึมเศร้าในกลุ่มไตรไซคลิกก่อน ถ้าไม่ได้ผลค่อยพิจารณา ยากลุ่มพาราเซตามอล หรือยาแก้ปวดที่ไม่ใช่กลุ่มโอปิออยด์ หลังจากนั้นให้ประเมินการตอบสนองเป็นระยะถ้าอาการปวดไม่ดีขึ้นก็พิจารณาปรับยาเป็นกลุ่มโอปิออยด์ตามลำดับ แต่ถ้าเป็นรายที่มีอาการปวดปานกลางไปจนถึงอาการปวดรุนแรงอาจพิจารณาเริ่มยาเป็นกลุ่มโอปิออยด์ได้เลย²⁰

รูปที่ 3 การเลือกยาแก้ปวด²⁰

สรุป

อาการปวดเป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมจะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ทั้งจากอาการปวดเองและยาแก้ปวดที่เลือกใช้ เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์ เราควรประเมินอาการปวดของผู้ป่วยทั้งความรุนแรงของอาการปวด ระยะเวลาของอาการปวด ชนิดของอาการปวดและเป้าหมายในการรักษาอาการปวด รวมถึงการเลือกยาแก้ปวดที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับผลการรักษาที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial.* 2014;27(2):188-204.
2. Cohen SD, Patel SS, Khetpal P, Peterson RA, Kimmel PL. Pain, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):919-25.
3. Weisbord SD, Mor MK, Sevic MA, Shields AM, Rollman BL, Palevsky PM, et al. Associations of depressive symptoms and pain with dialysis adherence, health resource utilization, and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(9):1594-602.
4. Evans JM, Glazer A, Lum R, Heale E, MacKinnon M, Blake PG, et al. Implementing a Patient-Reported Outcome Measure for Hemodialysis Patients in Routine Clinical Care: Perspectives of Patients and Providers on ESAS-r:Renal. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1299-309.
5. Walker BJ, Polaner DM, Berde CB. Acute Pain. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children* 2019. p. 1023-62.e15.
6. Lu E, Schell JO, Koncicki HM. Opioid Management in CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020.
7. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52(8):856-67.
8. Martin U, Temple RM, Winney Rj, Prescott LF. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41:43-6.
9. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime Nonnarcotic Analgesic Use and Decline in Renal Function in Women. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1519-24.
10. Kanchanasurakit S, Arsu A, Siriplabpla W, Duangjai A, Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39(1):81-92.
11. Kantachuesiri S, Kaojarern S, Kitayaporn D, Phanichphant S, Sumethkul V, Wananukul W, et al. Risk factors between analgesic use and chronic nephropathy in Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health.* 1996;27(2):350-5.
12. Scarim C, de Oliveira Vizioli E, Santos J, Chung M. NSAIDs and Natural Products Interactions: Mechanism and Clinical Implications. *J Immuno Clin Res.* 2017;4(2):1040.
13. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):546-57.
14. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007;120(3):280 e1-7.
15. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract.* 2013;30(3):247-55.
16. James A, Williams J. Basic Opioid Pharmacology - An Update. *Br J Pain.* 2020;14(2):115-21.
17. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidring-Hall M. Katzung & Trevor's pharmacology : examination & board review. 2015.
18. Davison SN. Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):917-31.
19. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):661-75.
20. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3198-203.

Original Article

Effects of statins withdrawal on cardiovascular events in chronic hemodialysis patients: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial (ESC-HD trial)

Nalinee Phothisirisakulwong¹, Kriengsak Funilkul², Sathit Kurathong¹

¹*Division of Nephrology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University*

²*Division of Cardiology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University*

Abstract

Background: The leading cause of death in patients with end stage kidney disease on maintenance hemodialysis (ESKD-D) is a cardiovascular (CV) disease. Efficacy of statins therapy has been proven in non-dialysis patients, but recent guidelines recommend not to initiate statins in ESKD-D patients due to uncertain benefit. However, the clinical outcomes of statins withdrawal in ESKD-D patients previously taken the medications have not been explored.

Method: This is a single-center, prospective, triple-blind, randomized, placebo-controlled trial conducted in ESKD-D patients in Vajira Hospital. The patients were allocated into the statins-withdrawal group, in which the statins were replaced with placebo, and the simvastatin group, in which 20 milligrams per day of simvastatin was prescribed. All participants were followed up for six months with safety interim analysis at 1st and 3rd month. The primary endpoint is the incidence of CV event. The secondary endpoints include serum lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT), and all-cause mortality.

Results: Forty-one participants were included in the study and allocated into the statins-withdrawal group (n = 19) and the simvastatin group (n = 22). One participant was withdrawn from the study. At 6th month, the incidence of CV events was 1.56 and 1.30 per 100 person-months in the statins-withdrawal and the simvastatin group, respectively, which was not statistically different by the Log-rank analysis (p-value=0.834). Total cholesterol and low-density lipoprotein were significantly higher in the statins-withdrawal group at 3rd and 6th months. No difference in hs-CRP and hs-cTnT between groups was detected. No serious adverse events such as hepatitis, rhabdomyolysis, hemorrhagic stroke, or death was reported throughout the study period.

Conclusion: Statins withdrawal in ESKD-D patients significantly increases serum cholesterol level without increasing CV events in the intermediate term. No serious adverse event was reported with simvastatin prescription.

Keywords: chronic hemodialysis, cardiovascular, statins withdrawal, simvastatin

ผลของการหยุดยากลุ่มสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ณลินี โพธิ์สิริสกุลวงศ์¹ เกรียงศักดิ์ พูนิลกุล² สาธิต คุระทอง¹

¹หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

²หน่วยหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แม้ว่าจะพบผลดีในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยาในกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ต้องการบำบัดทดแทนไต แต่แนวทางเวชปฏิบัติส่วนมากยังไม่แนะนำให้เริ่มยากกลุ่มดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต และยังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของการหยุดยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กรณีที่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวมาก่อนที่จะเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ระเบียบวิธีวิจัย: เป็นการศึกษาแบบสุ่มติดตามไปข้างหน้าที่ผู้วิจัยไม่รู้กลุ่มการรักษาที่ได้รับ และมีการเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่หยุดยาสแตตินโดยแทนที่ด้วยยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตตินในขนาด 20 มก./วัน มีผลการศึกษาหลัก คือ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผลการศึกษารอง คือ ระดับไขมันในเลือด, ระดับ high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด, ระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด และการเสียชีวิต

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 41 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มหยุดยาสแตติน 19 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตติน 22 ราย มีผู้ออกจากงานวิจัย 1 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดภายหลังจบการศึกษาที่ 6 เดือน เท่ากับ 1.56 และ 1.30 ต่อประชากร 100 ราย-เดือน ในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตตินตามลำดับ โดยที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้การทดสอบ Log-rank (p-value 0.834) แต่พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวม และไขมันเลวสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน ที่เดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 ของการศึกษา ส่วนระดับ hs-CRP และ hs-cTnT ในเลือด ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม รวมทั้งไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก และการเสียชีวิต ตลอดการศึกษานี้

สรุป: การหยุดยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แม้จะทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น แต่ไม่พบว่าเพิ่มการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการติดตามในระยะ 6 เดือน รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงจากยากกลุ่มสแตตินในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

คำสำคัญ: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, โรคหัวใจและหลอดเลือด, การหยุดยากกลุ่มสแตติน, ยาซิมาวาสแตติน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.นพ.สาธิต คุระทอง หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300

บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรทั่วไป จึงมีไขมันในเลือดกลุ่มสแตตินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญคือ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease)^{1,2} กลับพบว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ทั้งที่ต่ำและสูงมากกว่าปกติ ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต^{3,4}

แนวทางเวชปฏิบัติสากล ในปี พ.ศ. 2556 โดย Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) เกี่ยวกับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มสแตตินในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือปลูกถ่ายไต จะได้ประโยชน์จากยาสแตตินที่มีความแรงต่ำหรือปานกลาง (low to moderate intensity statins) หรือยาสแตตินคู่กับยา ezetimibe⁵ ซึ่งคำแนะนำนี้อ้างอิงจากการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Baigent และคณะ ชื่อ The Study of Heart and Renal Protection (SHARP) ซึ่งใช้ยาสแตตินคู่กับยา ezetimibe อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต กลับไม่พบประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษาดังกล่าว⁶ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Wanner และคณะ ชื่อ Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D study) ที่พบว่า การใช้ยาโอวาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต และยังอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น⁷ รวมถึงการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดย Fellstrom และคณะ ชื่อ A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial) ที่พบว่าการใช้ยาโรซวาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ไม่สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมอง แม้จะพบว่าสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือดได้⁸

จากการศึกษาทั้งข้างต้นพบว่า สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติยุโรปในปี พ.ศ. 2562 โดย European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) เกี่ยวกับการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงว่าการใช้ยาสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตยังได้ประโยชน์

ในการลดระดับไขมันในเลือดและลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตไม่พบผลดีชัดเจน⁹ ทำให้ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยาสแตติน หรือสแตตินร่วมกับยา ezetimibe เพื่อลดระดับไขมันในเลือดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ไม่เคยได้รับยารักษาภาวะไขมันสูงมาก่อนและไม่มีข้อบ่งชี้อื่น ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวมาก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไตยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าควรใช้ยาต่อเนื่องหรือหยุดยา⁹⁻¹¹ ประกอบกับผลข้างเคียงของยาดังกล่าว เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ การเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองแตก หรือมีอันตรกิริยากับยาชนิดอื่น ๆ อาจพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹² ทางผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาว่าการหยุดยาสแตตินในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จะมีผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือผลทางคลินิกอื่น ๆ หรือไม่ หากการหยุดยาดังกล่าวไม่มีผลเสียที่ตามมา ยังอาจช่วยลดปริมาณยาที่ไม่จำเป็นให้กับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตซึ่งจำเป็นต้องรับประทานยาจำนวนมาก และอาจเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลได้อีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- **วัตถุประสงค์หลัก** ศึกษาผลของการหยุดยาสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ภาวะหัวใจล้มเหลวที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (heart failure hospitalization) โรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องรักษาโดยการสวนหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตตินต่อเนื่องแม้จะเริ่มบำบัดทดแทนไต

- **วัตถุประสงค์รอง** ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด ระดับ highly-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด ระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่หยุดยากลุ่มสแตติน เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตตินต่อเนื่อง รวมทั้งการเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก เป็นต้น

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบสุ่มติดตามไปข้างหน้าที่ผู้วิจัยไม่รู้จักกลุ่มการรักษาที่ได้รับ และมีการเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่ทำการศึกษาใน

โรงพยาบาลเดียว (single-center, prospective, triple-blind, randomized placebo-controlled trial, block-of four randomization) โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิต และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายรับทราบข้อมูลและให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาแล้วอย่างน้อย 90 วัน
- อายุ 18-80 ปี
- ได้รับยากลุ่มสแตตินมาก่อนหน้านี้
- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดสมองตีบ
- ผู้ป่วยที่วางแผนว่าจะเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต ภายในระยะเวลา 1 ปี
- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยาสแตติน
- ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันเลว (low-density lipoprotein, LDL) ในเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.
- ผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาสแตตินด้วยเหตุผลอื่น ๆ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการตรวจแคลเซียมที่หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery calcium scoring) ที่มีคะแนนมากกว่า 400 ก่อนเริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- ผู้ป่วยที่เคยมีภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย หรือมีค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ โดยไม่ทราบสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับอักเสบ หรือมีค่าการเอนไซม์ตับมากกว่า 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ
- ผู้ป่วยที่มีรับประทานยา amlodipine ขนาดตั้งแต่ 10 มก./วัน
- ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

เกณฑ์การหยุดวิจัยหรือถอนผู้เข้าร่วมวิจัยจากการวิจัย

- ผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดภาวะแพ้ยาวิจัย หรือเกิดผลข้างเคียงจากยาสแตติน
- ผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อบ่งชี้อื่นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่มสแตติน
- ตรวจติดตามระดับไขมันในเลือดแล้วพบว่า มีค่า LDL มากกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล.

- ตรวจพบการเปลี่ยนแปลงระดับ hs-cTnT ในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50

ขนาดตัวอย่าง

ในการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้การทดสอบเพื่อแสดงความไม่ด้อยไปกว่า (test for non-inferiority) และคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจากสูตรคำนวณสำหรับการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนสองกลุ่ม (non-inferiority or superiority trial for binary data)¹³ โดยอ้างอิงข้อมูลในการคำนวณจากการศึกษาโดย Chan และคณะ¹⁴ และผู้วิจัยกำหนดระดับผลต่างที่มีความหมายทางคลินิกไม่เกินร้อยละ 10 ทำให้ได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 58 รายต่อกลุ่ม และคำนวณเพิ่มเติมเพื่อป้องกันการสูญหายจากงานวิจัยร้อยละ 10 ทำให้ต้องมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างน้อย 60 รายต่อกลุ่ม¹⁵

วิธีการดำเนินการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกทุกรายจะได้รับทราบข้อมูลและขั้นตอนการศึกษาโดยละเอียดและลงนามให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการซักประวัติและสืบค้นข้อมูลพื้นฐาน คือ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง โรคประจำตัวร่วม ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวนครั้งของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่อสัปดาห์ ยาที่ผู้ป่วยได้รับในขณะเข้าร่วมวิจัย ความดันเลือด และข้อบ่งชี้ของการได้รับยาในกลุ่มสแตติน พร้อมทั้งบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกที่ได้จัดเตรียมไว้ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 โดยเจ้าหน้าที่ในหน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิต (unblind official) ซึ่งของจดหมายปิดผนึกนั้นจะระบุหมายเลข 1-120 แทนการใช้ยาซิมวาสแตติน 20 มก. หรือการหยุดยาสแตตินและแทนที่ด้วยยาหลอก (placebo) ยาทั้งสองกลุ่มจะมีลักษณะเหมือนกันทั้งบรรจุภัณฑ์และเม็ดยา โดยผู้เข้าร่วมวิจัย แพทย์ที่ทำการรักษา และผู้วิจัย จะไม่ทราบว่าหมายเลขของยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับเป็นยาชนิดใด และจะเปิดเผยหมายเลขเมื่อสิ้นสุดการวิจัยหรือเมื่อเกิดผลข้างเคียงรุนแรงต่อผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการรับประทานยาและการปฏิบัติตัวที่เหมาะสมเพื่อควบคุมระดับไขมัน ได้แก่ ลักษณะอาหารที่ควรรับประทานและควรหลีกเลี่ยง การออกกำลังกายที่เหมาะสม เช่น การวิ่ง และการเดินแอโรบิก เป็นต้น รวมทั้งอาการหรืออาการแสดงที่ควรสังเกตและมาโรงพยาบาลเพื่อทำการตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ อาการแน่นหน้าอก อาการเหนื่อยง่ายขึ้นกว่าเดิม หรืออาการของโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษาและทุกครั้งที่มาตรวจติดตามการรักษา

ผู้วิจัยทำการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ complete

blood count, liver function test, calcium, phosphate ระดับไขมันและน้ำตาลในเลือด ระดับ hs-CRP และ hs-TnT ในเลือด และระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ creatine kinase ก่อนเข้าร่วมวิจัย และเมื่อมาตรวจติดตามการรักษาที่ 3 และ 6 เดือน

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดตามการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดดังที่ได้กล่าวแล้ว ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นนอกจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยสืบค้นจากประวัติการรักษาในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 6 เดือนภายหลังเข้าร่วมการศึกษา

ผู้วิจัยจัดให้มีกลุ่มที่ปรึกษาอิสระ (monitoring committee) ซึ่งเป็นอิสระจากทีมวิจัย เพื่อตรวจสอบ และติดตามอาการหรืออาการแสดงของผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่ 3 และ 7 วันหลังเริ่มการศึกษาโดยการโทรศัพท์ แลวิเคราะห์ด้วยวิธี blinded interim analysis ที่ 1 และ 3 เดือน เพื่อยืนยันความปลอดภัยของการถอนยาในกลุ่มสแตติน หากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มในงานวิจัยมีผลการวิเคราะห์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ หรือมีแนวโน้มการเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น ผู้วิจัยจะพิจารณาหยุดและวิเคราะห์ผลการวิจัยตามลำดับ

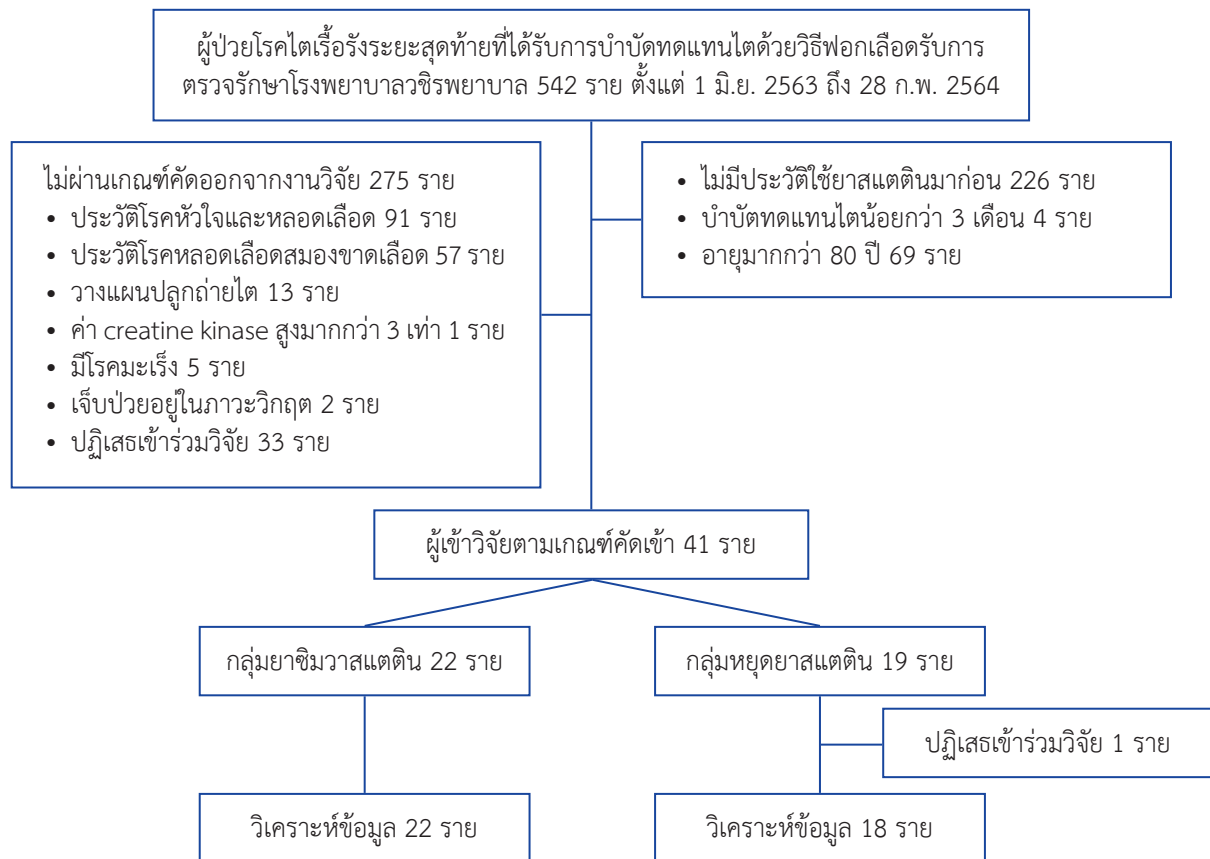
หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อบ่งชี้อื่นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสแตติน หรือตรวจพบภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยากกลุ่มสแตติน ผู้วิจัยจะเปิดหมายเลขของยาวิจัยว่าเป็นยาซิมวาสแตตินหรือยาหลอก โดยผู้วิจัยจะยุติการเก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัยรายนั้นและผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์ และภายหลังจบการศึกษา ผู้วิจัยจะเปิดหมายเลขของยาวิจัยว่าเป็นยาซิมวาสแตตินหรือยาหลอก และพิจารณาการให้ยากกลุ่มสแตตินของผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต่อไป โดยจะพิจารณาหยุดยาในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพสูง เพื่อลดระดับ LDL ในเลือดมากกว่าร้อยละ 50 ภายใต้การดูแลของอายุรแพทย์โรคหัวใจ

การวิเคราะห์ข้อมูล

- นำเสนอตัวแปรคุณภาพเป็นความถี่และร้อยละ นำเสนอตัวแปรเชิงปริมาณด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ
- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่ม โดยใช้การทดสอบ independent t-test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ และการทดสอบ Mann-Whitney U test หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ
- เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้การทดสอบ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test แบบ two sided significant test
- วิเคราะห์อัตราการอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละกลุ่ม โดยใช้ Kaplan-Meier Survival Plot และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม โดยใช้การทดสอบ Log-rank
- วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรม Stata version 13.0 โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value <0.05

ผลการศึกษา

ในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2563 ถึงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2564 มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเข้ารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลศิริพยาบาลทั้งหมด 542 ราย โดยเข้าเกณฑ์การศึกษา 243 ราย และถูกคัดออกจากการศึกษา 202 ราย แบ่งเป็นผู้ที่เข้าได้กับเกณฑ์คัดออก 162 ราย ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัย 33 ราย เจ็บป่วยอยู่ในภาวะวิกฤต 2 ราย และเป็นโรคมะเร็งที่กำลังทำการรักษา 5 ราย คงเหลือผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 41 คน ได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เป็นกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน 22 ราย และกลุ่มหยุดยาสแตติน 19 ราย มีผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมวิจัยหลังจากเข้างานวิจัยแล้ว 1 ราย (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ผ่านการคัดกรองและเข้าสู่การศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 61.43 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 10.95) ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 27 ราย (ร้อยละ 67.5) ทุกคนมีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันเลือดสูง ส่วนใหญ่เป็นเบาหวาน 22 ราย (ร้อยละ 55) และโรคไขมันในเลือดสูง 19 ราย (ร้อยละ 47.5) สาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเกิดจากโรคเบาหวานมากที่สุด 20 ราย (ร้อยละ 50) อันดับที่สองคือ โรคความดันเลือดสูง 12 ราย (ร้อยละ 30) และอันดับที่สามคือ โรคหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง 3 ราย (ร้อยละ 7.5) ระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในการศึกษาเฉลี่ย 5.68 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 4.76 ปี) โดยใช้เส้นฟอกเลือดชนิดหลอดเลือดดำที่ผ่าตัดเชื่อมกับหลอดเลือดแดงโดยตรง (arteriovenous fistula) 29 ราย (ร้อยละ 72.5) หลอดเลือดที่มีการใช้วัสดุเชื่อมระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (arteriovenous graft)

1 ราย (ร้อยละ 2.5) และสายสวนหลอดเลือดชนิดที่ฝังชั้นใต้ผิวหนัง (tunnel cuff catheter) 10 ราย (ร้อยละ 25) มีความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Kt/V) เฉลี่ย 1.8 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 0.21) มีผู้เข้าร่วมงานวิจัยสัปดาห์ที่ 8 ราย (ร้อยละ 20)

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก เพศ โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะเวลาของการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ชนิดของเส้นฟอกเลือด ความดันเลือด ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด ความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และการสัปดาห์ที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระหว่างกลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน มีการใช้ยาในกลุ่ม beta blockers มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยนำเสนอข้อมูลตัวแปรเชิงปริมาณด้วยค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยควอไทล์) หากข้อมูลมีการแจกแจงแบบไม่ปกติ (ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ในเลือด)

ลักษณะพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)	กลุ่มหยุดยาสดแตติน (18 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)	p-value
อายุ-ปี	61.43 $\pm$ 10.95	63.50 $\pm$ 11.82	59.73 $\pm$ 10.15	0.284
ดัชนีมวลกาย-กก./ตร.ม.	23.74 $\pm$ 4.16	23.14 $\pm$ 4.18	24.23 $\pm$ 4.17	0.417
เพศหญิง-จำนวน (ร้อยละ)	27 (67.5)	12 (66.7)	15 (68.2)	0.919
โรคประจำตัว-จำนวน (ร้อยละ)				
• เบาหวาน	22 (55.0)	10 (55.6)	12 (54.5)	0.949
• ความดันเลือดสูง	40 (100)	18 (100)	22 (100)	-
• ไชมันในเลือดสูง	19 (47.5)	6 (33.3)	13 (59.1)	0.105
• มะเร็ง	1 (2.5)	0 (0)	1 (4.5)	1.000
สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง-จำนวน (ร้อยละ)				
• เบาหวาน	20 (50.0)	9 (50.0)	11 (50.0)	1.000
• โรคหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง	3 (7.5)	1 (5.6)	2 (9.1)	1.000
• ความดันเลือดสูง	12 (30.0)	6 (33.3)	6 (27.3)	0.677
• โรคไตเรื้อรัง Tubulointerstitial	2 (5.0)	1 (5.6)	1 (4.5)	1.000
• อื่น ๆ	3 (7.5)	1 (5.6)	2 (9.1)	1.000
ระยะเวลาที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม- ชั่วโมง/สัปดาห์	11.45 $\pm$ 2.07	11.22 $\pm$ 2.49	11.64 $\pm$ 1.71	0.537
จำนวนปีที่ทำการฟอกเลือด-ปี	5.68 $\pm$ 4.76	5.88 $\pm$ 4.80	5.53 $\pm$ 4.83	0.723
ชนิดของเส้นฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม- จำนวน (ร้อยละ)				0.368
• หลอดเลือดดำที่ผ่าตัดเชื่อมกับหลอดเลือด แดงโดยตรง	29 (72.5)	15 (83.3)	14 (63.6)	
• หลอดเลือดที่มีการใช้วัสดุเชื่อมระหว่าง หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ	1 (2.5)	0 (0)	1 (4.5)	
• สายสวนหลอดเลือดชนิดที่ฝังชั้นใต้ผิวหนัง	10 (25.0)	3 (16.7)	7 (31.8)	
ความดันเลือดตัวบน-มิลลิเมตรปรอท	141.55 $\pm$ 20.83	142.67 $\pm$ 21.45	140.64 $\pm$ 20.77	0.763
ความดันเลือดตัวล่าง-มิลลิเมตรปรอท	69.00 $\pm$ 12.94	67.22 $\pm$ 13.04	70.45 $\pm$ 12.97	0.439
อัตราการเต้นของหัวใจ-ครั้ง/นาที	81.10 $\pm$ 13.78	78.94 $\pm$ 10.03	82.86 $\pm$ 16.24	0.378
ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ในเลือด- พิโคกรัม/มล.	342.65 (48.37, 392.50)	277.50 (58.12, 341.25)	181.90 (38.10, 559.75)	0.892
ความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไต เทียม Kt/v	1.80 $\pm$ 0.21	1.86 $\pm$ 0.23	1.75 $\pm$ 0.17	0.051

ลักษณะพื้นฐาน	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)	กลุ่มหยุดยาสแตติน (18 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)	p-value
สูบบุหรี่-จำนวน (ร้อยละ)	8 (20)	5 (27.8)	3 (13.6)	0.430
ยาที่ผู้ป่วยใช้-จำนวน (ร้อยละ)				
• Angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers	13 (32.5)	7 (38.9)	6 (27.3)	0.435
• Beta blockers	15 (37.5)	10 (55.6)	5 (22.7)	0.033
• Diuretics	9 (22.5)	3 (16.7)	6 (27.3)	0.476
• Aspirin	8 (20.0)	3 (16.7)	5 (22.7)	0.709
• Vitamin D	11 (27.5)	5 (27.8)	6 (27.3)	0.972
• Calcium carbonate	18 (45.0)	6 (33.3)	12 (54.5)	0.180
• Calcium-channel blocker	26 (65.0)	14 (77.8)	12 (54.5)	0.125
• Sevelamer	5 (12.5)	2 (11.1)	3 (13.6)	1.000
• Erythropoietin	40 (100)	18 (100)	22 (100)	-

อุบัติการณ์การเกิดกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV event)

พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในการศึกษา 4 ราย โดยในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน พบโรคหัวใจขาดเลือด 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 และในกลุ่มที่ใช้ยาซิมวาสแตติน พบภาวะหัวใจ

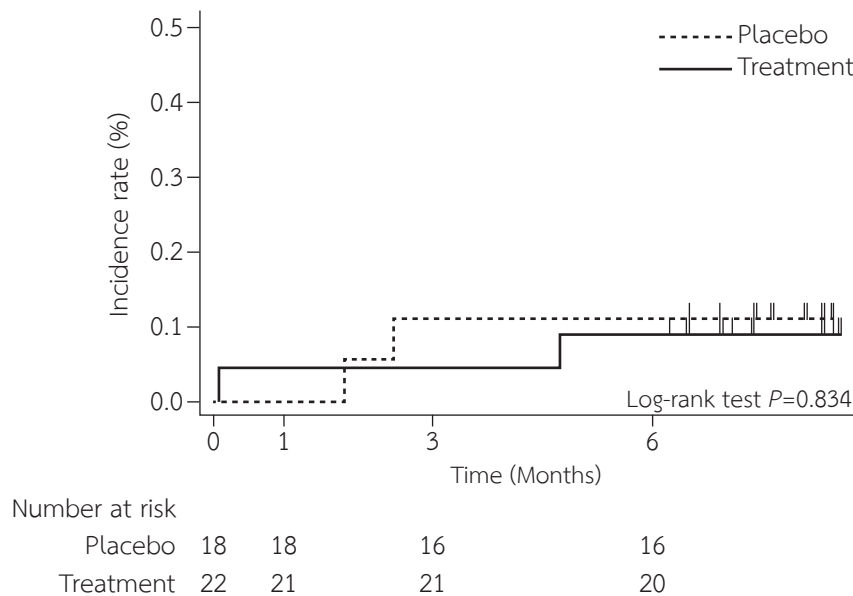
ล้มเหลวที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 1 ราย และโรคหลอดเลือดสมองตีบ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.1 และไม่พบโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต้องรักษาโดยการสวนหัวใจในทั้งสองกลุ่มการศึกษา (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อุตบัตการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน การเสียชีวิตที่มีสาเหตุจากกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากโรคหัวใจและหลอดเลือด

	ผู้ป่วยทั้งหมด (40 ราย)		กลุ่มที่หยุดยาสแตติน (18 ราย)		กลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน (22 ราย)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
กลุ่มอาการโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่เสียชีวิต	4	10.0	2	11.1	2	9.1	1.000
• โรคหัวใจขาดเลือด			2	11.1			
• ภาวะหัวใจล้มเหลวที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล					1	4.5	
• โรคหลอดเลือดสมองตีบ					1	4.5	
การเกิดผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน	1	2.5	0	0	1	4.5	1.000
การเสียชีวิตที่จากโรคหัวใจและหลอดเลือดและสาเหตุอื่น	0	0	0	0	0	0	

เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างสองกลุ่มโดยการวิเคราะห์ภาวะปลอดเหตุการณ์ด้วยวิธี Kaplan-Meier พบว่า กลุ่มที่หยุดยาแอสเตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตติน มีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด

เท่ากับ 1.56 ต่อประชากร 100 รายต่อเดือน (per 100 person-months) และ 1.30 ต่อประชากร 100 รายต่อเดือน ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทดสอบโดยใช้วิธี Log-rank (p-value = 0.834) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การวิเคราะห์ภาวะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ด้วยวิธี Kaplan-Meier

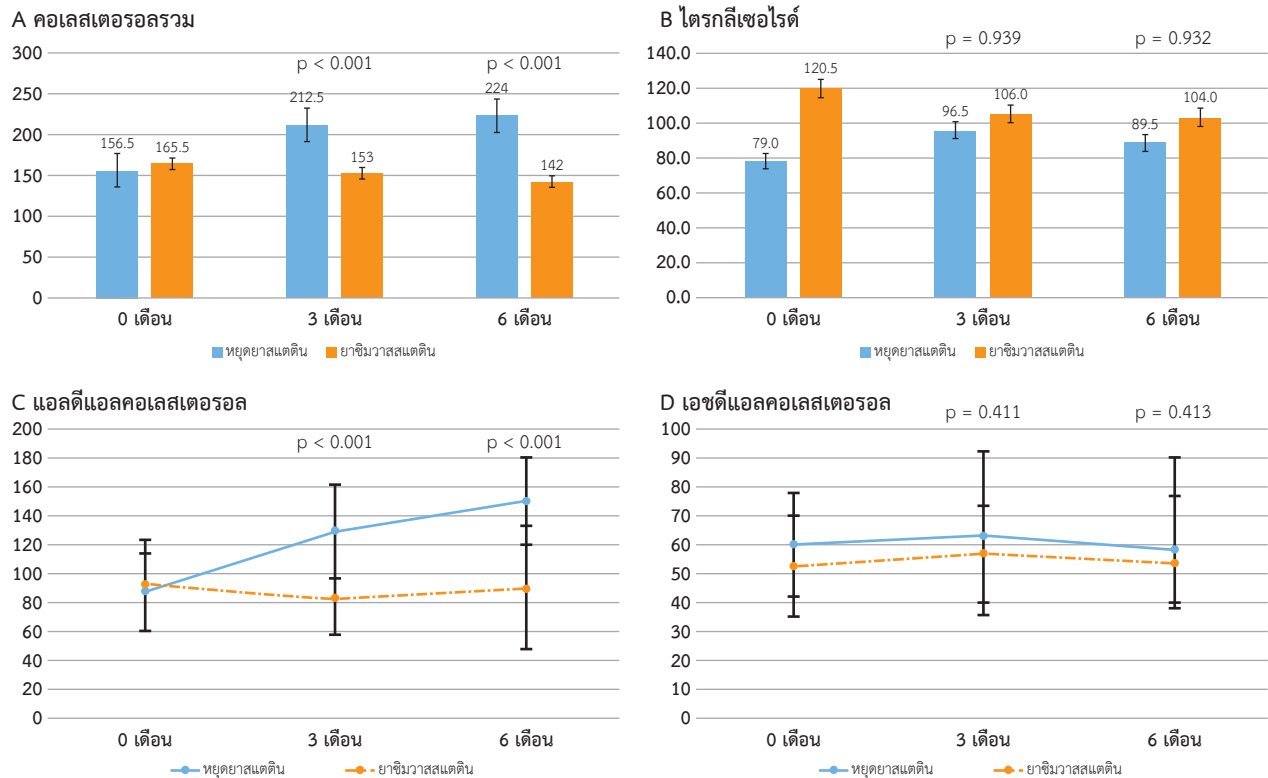
การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด

เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มหยุดยาแอสเตติน กับกลุ่มที่ได้รับยาซิมาวาสแตติน พบค่ามัธยฐานของระดับคอเลสเตอรอลในเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 (p-value <0.001) โดยกลุ่มหยุดยาแอสเตตินระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงกว่าในเดือนที่ 3 เท่ากับ 212.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 179.50-232.25 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 153.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 131.00-167.00 มก./ดล.) และในเดือนที่ 6 เท่ากับ 224.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 187.75-252.75 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 142.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 128.00-179.25 มก./ดล.)

กลุ่มที่หยุดยาแอสเตตินมีค่าเฉลี่ยของระดับ LDL ในเลือดในเดือนที่ 3 และเดือนที่ 6 สูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.001) โดยมีค่าเฉลี่ยในเดือนที่ 3 เท่ากับ 129.31 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 32.62 มก./ดล.)

เปรียบเทียบกับ 81.95 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 24.38 มก./ดล.) และในเดือนที่ 6 เท่ากับ 150.38 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 29.77 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 89.44 มก./ดล. (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 42.68 มก./ดล.)

แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับไขมันดี (high density lipoprotein: HDL) ในเลือดระหว่างทั้งสองกลุ่มทั้งที่ 3 และ 6 เดือน (p-value = 0.411 และ 0.413 ตามลำดับ) ส่วนระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด แม้มีแนวโน้มสูงกว่าในกลุ่มที่หยุดยาแอสเตติน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือในเดือนที่ 3 เท่ากับ 96.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 73.00-134.00 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 106.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 67.00-128.00 มก./ดล.) และเดือนที่ 6 เท่ากับ 89.50 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 66.50-159.75 มก./ดล.) เปรียบเทียบกับ 104.00 มก./ดล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 73.75-146.75 มก./ดล.) ตามลำดับ (รูปที่ 3)

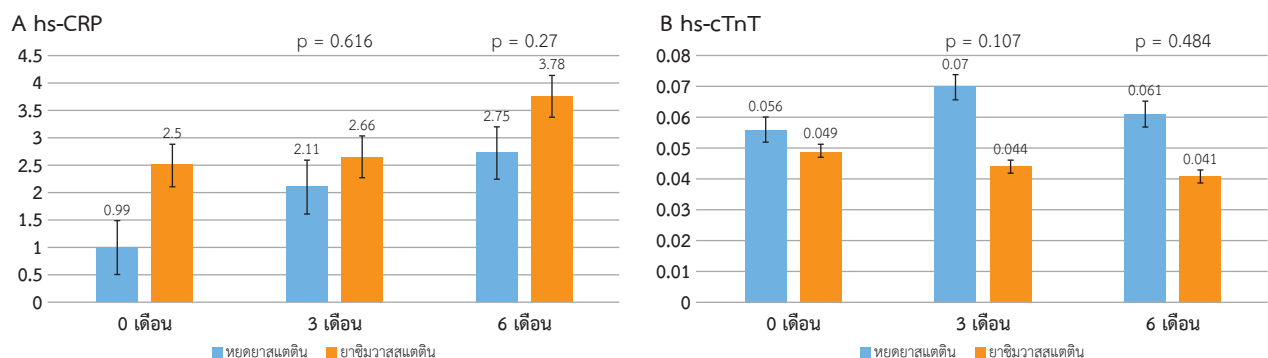


รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดระหว่างกลุ่มที่หuyếtยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน คือ ค่ามัธยฐานของระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด (รูป A) ค่ามัธยฐานของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (รูป B) ค่าเฉลี่ยของระดับ low-density lipoprotein (LDL) ในเลือด (รูป C) และค่าเฉลี่ยของระดับ high-density lipoprotein (HDL) ในเลือด (รูป D)

การเปลี่ยนแปลงของระดับ hs-CRP และ hs-cTnT ในเลือด

การเปลี่ยนแปลงค่ามัธยฐานของระดับ hs-CRP ก่อนเริ่มเข้าการศึกษาของกลุ่มหuyếtยาสแตติน คือ 0.99 มก./ลิตร (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.50-5.47 มก./ลิตร) และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน คือ 2.50 มก./ลิตร (ค่าพิสัยควอไทล์ 1.20-5.78 มก./ลิตร) และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม ที่ 3 และ 6 เดือน แต่ไม่พบความ

แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่ามัธยฐานของระดับ hs-cTnT ก่อนเข้าเริ่มการศึกษาของกลุ่มหuyếtยาสแตติน คือ 0.06 นาโนกรัม/มล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.04-0.09 นาโนกรัม/มล.) และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินคือ 0.05 นาโนกรัม/มล. (ค่าพิสัยควอไทล์ 0.03-0.09 นาโนกรัม/มล.) และพบว่าในกลุ่มที่หuyếtยาสแตตินมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ hs-cTnT ในเลือดในระยะเวลาที่ผ่านมาไป แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของระดับค่ามัธยฐานของระดับ highly-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในเลือด (รูป A) และระดับ high-sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) ในเลือด (รูป B) ระหว่างกลุ่มที่หuyếtยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตติน

ผลข้างเคียงของการใช้ยาซิมวาสแตติน

พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มซิมวาสแตติน คือ อาการคลื่นไส้หลังเริ่มรับประทานยา 2 วัน ในผู้ป่วย 1 ราย ทำให้ผู้ป่วยขอกลับไปปรับประมาณยาลดไขมันชนิดเดิม โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย โรคหลอดเลือดสมองแตก และการเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ตลอดการศึกษา (ตารางที่ 2)

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ศึกษาผลของการหยุดยากลุ่มสแตตินต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับการใช้ยาซิมวาสแตติน พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มการศึกษา แต่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม และระดับ LDL ในเลือดสูงกว่าในกลุ่มที่หยุดยาสแตติน ภายหลังการติดตามผู้ป่วยไป 3 และ 6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้า ใน คือ Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D study)⁷ และการศึกษา A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial)⁸ ที่พบว่าแม้การใช้ยาโอวาสแตตินและโรซวาสแตตินตามลำดับ จะสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ แต่ไม่พบว่าสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่เนื่องจากการศึกษาในระยะสั้นเพียง 6 เดือน การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดอาจจะยังไม่สามารถอธิบายการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

การศึกษานี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ hs-CRP ในเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่มการศึกษาที่ 3 และ 6 เดือน นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาสแตติน มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ hs-cTnT ในเลือดต่างจากในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตตินที่มีระดับ hs-cTnT ในเลือดที่ค่อนข้างคงที่ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าคือ การศึกษา A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Dialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA trial)⁸ และการศึกษา Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein (JUPITER trial)¹⁶ ที่แสดงว่ายากลุ่มสแตติน นอกจากมีประโยชน์ในการลดระดับ LDL ในเลือด แล้วยังสามารถลดการอักเสบในร่างกาย และช่วยให้เซลล์บุผิวหลอดเลือด (endothelial cell)

ทำงานได้ดีขึ้น ซึ่งแสดงได้จากการลดลงของระดับ hs-CRP ในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาโรซวาสแตติน

การศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงในทั้งสองกลุ่มการศึกษา เช่น ภาวะตับอักเสบ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย และโรคหลอดเลือดสมองแตก นอกจากนี้ยังไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเสียชีวิตตลอดการศึกษา อย่างไรก็ตามในการศึกษาได้มีการติดตามอาการหรืออาการแสดงของผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ที่ 3 และ 7 วัน หลังเริ่มการศึกษา และมีการวิเคราะห์ประเมินโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิต ที่ 1 และ 3 เดือน เพื่อยืนยันความปลอดภัยของการหยุดยากลุ่มสแตติน ซึ่งไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่สามารถเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระหว่างกลุ่มที่หยุดยาสแตติน และกลุ่มที่ได้รับยาซิมวาสแตตินได้อย่างสมบูรณ์ เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวนน้อย โดยมีผู้ป่วยที่ปฏิเสธเข้าร่วมวิจัยถึง 33 ราย เนื่องจากในขณะที่ยาการศึกษาการระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ทำให้ผู้ป่วยบางรายที่ต้องได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการจากศูนย์ไตเทียมและเดินทางมาโรงพยาบาลเกิดความไม่สะดวก นอกจากนั้นจากระยะเวลาการศึกษาเพียง 6 เดือน อาจยังไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจนพบผลลัพธ์ทางคลินิกได้ ควรต้องมีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่ทำการศึกษาในระยะยาว โดยเฉพาะการศึกษาจากหลายสถาบันต่อไป

สรุป

การศึกษานี้ไม่พบการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นจากการหยุดยากลุ่มสแตตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แม้จะพบว่า มีระดับคอเลสเตอรอลรวม และ LDL ในเลือดสูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสแตตินต่อเนื่องภายหลังเริ่มการฟอกเลือดด้วยด้วยเครื่องไตเทียม

กิตติกรรมประกาศ

- ผู้เข้าร่วมงานวิจัย และผู้แทนผู้มีส่วนในการตัดสินใจ
- พยาบาลและเจ้าหน้าที่ หน่วยไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
- ฝ่ายส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
- กองทุนสนับสนุนการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

เอกสารอ้างอิง

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:iii28–34.
2. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572–86.
3. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between Serum Lipids and Survival in Hemodialysis Patients and Impact of Race. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:293–303.
4. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004;291:451–9.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85:1303–9.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–92.
7. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238–48.
8. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395–407.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:829–39.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3168–209.
12. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects : a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8:373–418.
13. Chow SC, Wang H, Shao J. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2007.
14. Chan KE, Thadhani R, Lazarus JM, Hakim RM. Modeling the 4D Study: Statins and Cardiovascular Outcomes in Long-Term Hemodialysis Patients with Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:856–66.
15. จรณิต แก้วกังวาล, พรณิ ปิติสุทธิธรรม, ชัยนัต พิเชียรสุนทร. ตำราการวิจัยทางคลินิก. กรุงเทพฯ: คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล; 2554.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.

Original Article

The effect of peracetic acid on the corrosion and clearance efficiency of reused dialyzer

Suwadee Phowichit¹, Worawat Wattanathana²,
Nuntana Spilles³, Saovanee Suwannasin³,
Suntaree Permpoonsvat⁴, Weerasak Ussawawongaraya¹

¹*Department of Industrial Physics and Medical instrumentation,*

Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology North Bangkok,

²*Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Kasetsart University,*

³*Dialysis Unit, Nopparatrajthanee Hospital, ⁴Dialysis Unit, Samutprakarn Hospital*

Abstract

Background: A peracetic acid sterilant of dialyzer reuse is a practical approach in hemodialysis of renal replacement therapy. Currently, using of the commercial polyethersulfone (PES), a synthetic polymer-based dialyzer membrane, is increasingly utilized. However, a certain numbers of dialyzer reprocessing has not yet been determined as a standard guideline even the capacity of sterilized dialyzer can be affected by the corrosion of peracetic acid.

Method: The physical and chemical characteristics of the PES membranes within dialyzers were evaluated using scanning electron microscope (SEM) and energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS) in three female patients with end stage renal disease aged 50-65 years. The parameters of hemodialysis efficiency were also examined. Fifteen dialyzers were allocated into the following two groups as 1) three of new dialyzers (the reuse number is zero) and 2) reuse of dialyzers undergo the number of reuses increases as 1, 5, 10, and 15 times (three dialyzers for each sub-group), respectively.

Results: This study showed no significant difference of the efficiency as urea reduction rate (URR), dialysis adequacy (Kt/V), and normalized protein catabolic rate (nPCR) between two groups of the patients using reused dialyzers. The result suggested that the PES membrane's performance could be reused about 15 times. Visualization of the microstructure within the membranes was further investigated using a scanning electron microscope (SEM). The inner and outer surface areas of membranes upon the number of times for dialyzers reusable up to 10 and 15 times were corroded by peracetic acid as demonstrated by the membrane leakage and smaller membrane pore sizes, respectively. Additional evidence for the accumulation of peracetic acid leading to a destruction of the membrane structure was confirmed by energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS). The EDS demonstrated high sulfur atoms in the inner surface area related with increased numbers of reused dialyzers. The interaction between the dialyzer membrane and peracetic acid activated many negatively charged ions absorption resulting in the membrane fouling.

Conclusion: The number of PES dialyzer reuses can be performed for 10 times since the structure of dialysis membrane do not change in their element compositions and structures with a peracetic acid sterilant.

Keywords: peracetic acid, dialyzer reuse, corrosion

ผลของกรดเปอร์อะซิติกต่อการกัดกร่อน และประสิทธิภาพการฟอกเลือด ของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

สุวดี โพธิ์วิจิตร¹ วรวัชร วัฒนฐานะ² นันทนา ขปิลเลส³ เสาวณีย์ สุวรรณสินธุ์³
สุนทรี เพิ่มพูลสวัสดิ์⁴ วีระศักดิ์ อัครวงศ์อารยะ¹

¹ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์

คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี พระจอมเกล้าพระนครเหนือ

²ภาควิชาวิศวกรรมวัสดุ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

³หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ⁴หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลสมุทรปราการ

บทคัดย่อ

บทนำ: การนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำเมื่อผ่านการกำจัดจุลชีพด้วยกรดเปอร์อะซิติกเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากสำหรับกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมของการบำบัดทดแทนไต โดย polyethersulfone (PES) เป็นเยื่อกรองฟอกเลือดสังเคราะห์ที่มีอัตราการใช้เพิ่มมากขึ้น ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงจำนวนครั้งที่เหมาะสมของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ ซึ่งอาจเสื่อมสภาพจากการถูกกัดกร่อนด้วยกรดเปอร์อะซิติก

แบบแผนการวิจัย: การศึกษาคุณลักษณะทางกายภาพและเคมีของเยื่อกรองฟอกเลือดด้วยเทคนิค scanning electron microscope (SEM) และ energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS) โดยใช้ตัวกรองเลือดที่ใช้กับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เพศหญิงที่มีอายุระหว่าง 50 – 65 ปี จำนวน 3 ราย และทำการพิจารณาตัวแปรที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือด โดยแบ่งตัวกรองเลือดจำนวน 15 ตัวออกเป็น 2 กลุ่มคือ 1) กลุ่มของตัวกรองเลือดใหม่ (จำนวน 3 ตัว) และ 2) กลุ่มของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำในครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 (จำนวน 3 ตัวสำหรับแต่ละกลุ่มย่อย) ตามลำดับ

ผลการศึกษา: ค่าความพอเพียงของการฟอกเลือด urea reduction rate (URR), dialysis adequacy (Kt/V), และ normalized protein catabolic rate (nPCR) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงอาจกล่าวได้ว่าเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES นี้สามารถใช้ซ้ำได้ถึง 15 ครั้ง แต่หากพิจารณาด้วยผลการศึกษาลักษณะพื้นฐานของเยื่อกรองฟอกเลือดโดยใช้เทคนิค scanning electron microscope (SEM) พบว่า โครงสร้างของเยื่อกรองฟอกเลือดถูกกัดกร่อนด้วยกรดเปอร์อะซิติกโดยพบรอยฉีกขาดที่ผิวด้านในและขนาดของรูพรุน (pore size) ที่เล็กลงที่ผิวด้านนอกของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10 และ 15 ซึ่งเกิดขึ้นจากกรดเปอร์อะซิติกมีการตกค้างและเข้าทำลายโครงสร้างของเยื่อกรองฟอกเลือด ทราบได้จากการใช้เทคนิค energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS) โดยพบการเพิ่มขึ้นของธาตุซิลิโคนที่ผิวด้านในแปรผันตามจำนวนการใช้ซ้ำของเยื่อกรองฟอกเลือด และพบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกรดเปอร์อะซิติกกับเยื่อกรองฟอกเลือดจนมีผลต่อการดูดซับสารที่มีประจุลบทำให้เข้าอุดตันภายในรูพรุนของผิวเยื่อกรองฟอกเลือดด้านนอก

สรุปผลการวิจัย: จำนวนครั้งที่เหมาะสมในการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำโดยไม่กระทบต่อองค์ประกอบทางเคมีและโครงสร้างของเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES คือจำนวน 10 ครั้ง

คำสำคัญ: กรดเปอร์อะซิติก ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ การกัดกร่อน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ. ดร. วีระศักดิ์ อัครวงศ์อารยะ ภาควิชาฟิสิกส์อุตสาหกรรมและอุปกรณ์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ เลขที่ 1518 ประชาธารา 1 วงศ์สว่าง บางซื่อ กทม. 10800

Email: weerasak.u@sci.kmutnb.ac.th

บทนำ

การนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำของกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก เพราะนอกจากสามารถลดค่าใช้จ่ายและลดปริมาณขยะแล้วยังสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดการแพ้ตัวกรองเลือดใหม่ (first use syndrome) จากสารหรือวัสดุที่นำมาผลิตเป็นตัวกรองเลือดได้อีกด้วย ซึ่งวัสดุที่นำมาผลิตเป็นเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด synthetic polymer เป็นชนิดที่ได้รับความนิยมและมีแนวโน้มที่จะมีการนำมาใช้เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากมีประสิทธิภาพของการฟอกเลือดที่สูงกว่า^{1,2} จากการสอบถามจากหน่วยไตเทียมต่าง ๆ ในประเทศไทยพบว่า การนำตัวกรองเลือดที่มีเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด synthetic polymer กลับมาใช้ซ้ำนั้นมีจำนวนครั้งที่แตกต่างกันระหว่าง 15 – 25 ครั้ง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่กำหนดถึงจำนวนครั้งสูงสุดของการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำโดยที่ตัวกรองเลือดยังคงมีประสิทธิภาพที่เท่าเทียมต่อการฟอกเลือดให้กับผู้ป่วย

กรดเปอร์อะซิติก + น้ำ ----> กรดอะซิติก + ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์

กรดเปอร์อะซิติกนอกจากจะมีฤทธิ์ในการกำจัดจุลชีพแล้วยังมีฤทธิ์ในการกัดกร่อนวัสดุทั้งที่เป็นโลหะและไม่ใช่วัสดุทำให้เกิดความเสียหายตามมา^{3,4} จากรายงานการศึกษาพบว่าเมื่อมีการนำกรดเปอร์อะซิติกมาใช้กับเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด synthetic polymer จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างโดยมีการเพิ่มการฝังตัวของโปรตีนที่เยื่อกรองฟอกเลือดทำให้ประสิทธิภาพต่อการกำจัดสารของเสียลดลง⁵ จากการศึกษาของ Matos JP และคณะ พบว่ากรดเปอร์อะซิติกมีผลทำให้เกิดการเสียสภาพของเยื่อกรองฟอกเลือด โดยลดประสิทธิภาพต่อการกำจัดสารของเสีย (waste products)⁶ นอกจากนี้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ซึ่งเป็นผลผลิตจากกรดเปอร์อะซิติกยังมีผลทำให้เยื่อกรองฟอกเลือดมีอายุการใช้งานที่สั้นลง^{7,8} ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีสมมติฐานคือการใช้ตัวกรองเลือดซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่มากขึ้นอาจมีผลทำให้เยื่อกรองฟอกเลือดเกิดความเสียหายได้มากขึ้นจากการศึกษาย้อนหลังพบว่าความสามารถของเยื่อกรองฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงในการกำจัดสารของเสียจะมีผลต่อการลดการเกิดอุบัติการณ์ของอัตราการเจ็บป่วย (morbidity rate) และอัตราการตาย (mortality rate)⁹ โดยเฉพาะอัตราการตายจากภาวะหัวใจผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อศึกษาหาจำนวนครั้งที่เหมาะสมของการนำตัวกรองเลือดชนิด synthetic polymer กลับมาใช้ซ้ำ โดยประเมินจากการได้รับผลกระทบเมื่อถูกกัดกร่อนด้วยกรดเปอร์อะซิติก โดยทำการศึกษาในเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด polyethersulfone (PES) เนื่องจาก

กรดเปอร์อะซิติก (peracetic acid) สามารถนำมาใช้ในกระบวนการกำจัดจุลชีพให้กับวัสดุทางการแพทย์หลายชนิดเนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น oxidizing agent ในลักษณะเดียวกันกับกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กรดเปอร์อะซิติกสามารถนำมาใช้กับตัวกรองเลือดในการกำจัดจุลชีพแต่ใช้ในปริมาณที่มีความเข้มข้นมากกว่า โดยเริ่มต้นจากการนำสารละลาย peracetic acid mixture (PAM) มาละลายในน้ำที่ทำให้บริสุทธิ์โดยผ่านกระบวนการบำบัดน้ำแบบ reverse osmosis (RO) ให้มีความเข้มข้นของกรดเปอร์อะซิติกประมาณร้อยละ 0.12-0.16 จากนั้นใช้ระยะเวลาสัมผัส (contact time) ระหว่างกรดเปอร์อะซิติกกับเยื่อกรองฟอกเลือดนาน 11 ชั่วโมง เพื่อให้เยื่อกรองฟอกเลือดปราศจากจุลชีพและสามารถนำไปใช้ซ้ำกับผู้ป่วยได้ โดยกรดเปอร์อะซิติกสามารถกำจัดจุลชีพได้โดยการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เกิดจากการแตกตัวของกรดเปอร์อะซิติกตามสมการดังนี้

เป็นเยื่อกรองฟอกเลือดชนิดใหม่ที่มีความสามารถในการกำจัดสารของเสียได้ดีขึ้น ซึ่งยังไม่มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อกรองฟอกเลือดที่เกิดจากการกัดกร่อนด้วยกรดเปอร์อะซิติก ผู้วิจัยจะทำการศึกษาในเยื่อกรองฟอกเลือดชนิดนี้โดยทำการพิจารณาตัวแปรต่าง ๆ ที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือด ได้แก่ 1) ประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือด (dialysis adequacy) ในกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2) จุลสัณฐาน (microstructure) ของเยื่อกรองฟอกเลือด และ 3) วิเคราะห์ธาตุที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือด ผลการศึกษานี้ทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ ในการจัดทำแนวปฏิบัติทางคลินิกเพื่อกำหนดจำนวนครั้งของการนำเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES กลับมาใช้ซ้ำ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ analytic study with one group self-controlled design โดยขั้นตอนต่าง ๆ ของการศึกษาได้รับการพิจารณาโดยคณะกรรมการการทบทวนในมนุษย์ของโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี (IRB/IEC reference number 5/2021) โดยอาสาสมัครได้รับรู้ข้อมูลและขั้นตอนของการวิจัยและได้ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการศึกษาในตัวกรองเลือดที่ใช้กับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เพศหญิง อายุระหว่าง 50 – 65 ปี จำนวน 3 ราย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ด้วย

ตัวกรองเลือดที่มีเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES ซึ่งมีคุณลักษณะดังนี้ 1) พื้นที่ผิว (surface area) เท่ากับ 2.0 ตร.ม. 2) priming volume เท่ากับ 116 มล. 3) สัมประสิทธิ์การดึงน้ำ (ultrafiltration coefficient; Kuf) เท่ากับ 26 มล./ชั่วโมง/มม.ปรอท 4) สัมประสิทธิ์การกำจัดยูเรีย (mass transfer area coefficient; KoAurea) เท่ากับ 319 มล./นาที่ 5) ความหนาของเยื่อกรองฟอกเลือด (membrane thickness) เท่ากับ 35 ไมครอน 6) เส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter) ของ micro-capillary tube เท่ากับ 20 ไมครอน และ 7) ความดันสูงสุดระหว่างเยื่อกรอง (maximum transmembrane pressure; maxTMP) เท่ากับ 600 มม.ปรอท โดยแบ่งตัวกรองเลือดจำนวน 15 ตัวเป็น 2 กลุ่มคือ 1) กลุ่มของตัวกรองเลือดใหม่จำนวน 3 ตัว และ 2) กลุ่มของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำในครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 กลุ่มย่อยละจำนวน 3 ตัว (ซึ่งได้รับการกำจัดจุลชีพด้วย 0.16 % peracetic acid) ตามลำดับ จากนั้นจะทำการเปรียบเทียบค่าความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและความสามารถในการกำจัดสารยูเรียออกไปกับน้ำยา dialysate พร้อมทั้งศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพและจุลลินทรีย์รวมถึงองค์ประกอบของธาตุต่าง ๆ ในเยื่อกรองฟอกเลือด ซึ่งตัวกรองเลือดแต่ละตัวจะได้รับการศึกษาดังต่อไปนี้

1. ค่าความพอเพียงของการฟอกเลือดด้วยวิธี URR, Kt/V, และ nPCR

1.1 Urea reduction rate (URR) โดยการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาปริมาณยูเรียในเลือดของผู้ป่วย ณ เวลาก่อนและหลังการฟอกเลือด จากนั้นทำการคำนวณหาปริมาณ URR จากสมการ

$$URR = [100] [1 - \text{Urea}_{\text{post HD}} / \text{Urea}_{\text{pre HD}}]$$

$\text{Urea}_{\text{post HD}}$ = blood urea nitrogen (BUN) หลังการฟอกเลือด

$\text{Urea}_{\text{pre HD}}$ = blood urea nitrogen (BUN) ก่อนการฟอกเลือด

1.2 Kt/V (dialysis adequacy) โดยทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาปริมาณยูเรียในเลือดของผู้ป่วย ณ เวลาก่อนและหลังการฟอกเลือด แล้วนำไปคำนวณด้วยสมการ

$$Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 R) \times UF/W$$

Ln = natural logarithm

R = อัตราส่วนระหว่าง $\text{Urea}_{\text{post HD}} / \text{Urea}_{\text{pre HD}}$

t = ระยะเวลาของการฟอกเลือด (ชั่วโมง)

UF = ปริมาณการดึงน้ำออกจากเลือด (ultrafiltration) (ลิตร)

W = น้ำหนักตัวผู้ป่วยหลังฟอกเลือด (กก.)

1.3 nPCR (normalized protein catabolic rate) สามารถคำนวณได้ด้วยสมการ

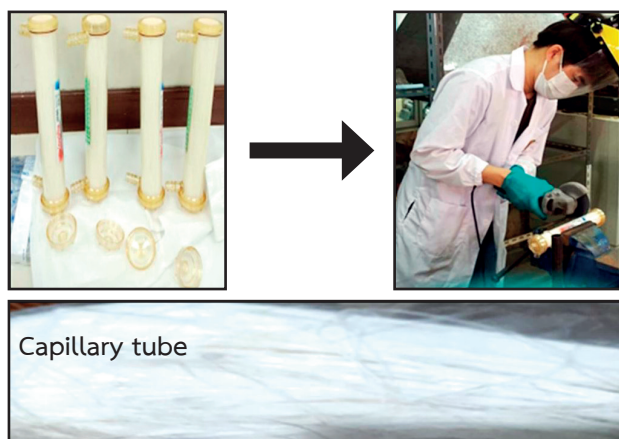
$$\begin{aligned} \text{nPCR (g/kg/day)} &= 0.22 + (0.036 \times \text{IDrise in BUN}_{\text{midweek}} \\ &\quad \times 24) / \text{ID interval (hour)} \\ \text{ID} &= \text{interdialytic} \end{aligned}$$

2. ปริมาณของสารยูเรียที่ถูกกรองผ่านเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่ น้ำยา dialysate ตรวจหาปริมาณสารยูเรียซึ่งจัดเป็นสารของเสียหลักจากกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยใช้เทคนิคอัลตราไวโอเลต-วิสิเบิล สเปกโตรสโกปี (ultraviolet visible spectroscopy) จากการเก็บน้ำยาฟอกเลือดที่ท่อน้ำยาที่ต่อมาจาก dialysate port out ของเครื่องไตเทียม ณ เวลา ก่อนการฟอกเลือดให้กับผู้ป่วย (PreHD) ณ เวลาเริ่มฟอกเลือดให้กับผู้ป่วยทันทีหรือที่เวลา 0 นาที่ และ ณ เวลาขณะฟอกเลือดให้กับผู้ป่วยที่ 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, และ 240 นาที่ตามลำดับ

3. การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเยื่อกรองฟอกเลือด โครงสร้างทางจุลลินทรีย์ของพื้นผิวด้านนอก (outer surface) และพื้นผิวด้านใน (inner surface) ของเยื่อกรองฟอกเลือดถูกบันทึกภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (scanning electron microscope, SEM) (ยี่ห้อ Philips XL30, ประเทศอังกฤษ) โดยการนำตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่แตกต่างกันมาทำการตัดพลาสติกส่วนที่หุ้ม (dialyzer housing) ออกดังรูปที่ 1 จากนั้นนำเอา micro-capillary tube ออกจากตัวกรองเลือดและทำการเตรียมเยื่อกรองฟอกเลือดให้ได้พื้นผิวด้านนอกและพื้นผิวด้านในที่มีขนาดเหมาะสมด้วยการตัดด้วย microtome แล้วจึงนำเยื่อกรองฟอกเลือดไปติดไว้บน stub (แท่นรองชิ้นงาน) ด้วยเทปคาร์บอนและทำการฉาบเคลือบผิวด้วยทองคำโดยกระบวนการ sputtering เพื่อลดการเกิดประจุ (charging) ในขณะถ่ายภาพด้วย SEM นอกจากนี้ในส่วนของพื้นผิวด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดได้ทำการสุมวิเคราะห์ตัวอย่างของรูพรุนจำนวน 20 รูพรุนในแต่ละกลุ่ม และทำการวิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยของขนาดความกว้างของรูพรุนด้วยโปรแกรม Image J¹¹ และนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ย

4. วิเคราะห์ธาตุองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดหาชนิดและปริมาณเฉลี่ยของธาตุที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดด้วยเทคนิค energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS)¹² และนำเสนอในน้ำหนัก (percent weight, %wt) ของธาตุต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบหลักในรูปของค่าเฉลี่ย เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของธาตุที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดในตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ผ่านการใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้ง

ที่แตกต่างกัน โดยเครื่องจะทำการส่งพลังงานสูงเข้าสู่เยื่อกรองฟอกเลือดทั้งผิวด้านในและผิวด้านนอกทำให้เกิดการผลึกอิเล็กตรอนของธาตุต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดให้หลุดออกจากวงโคจร จากนั้นอิเล็กตรอนที่อยู่วงโคจรชั้นถัดไปของธาตุก็จะเคลื่อนเข้ามาแทนที่และปลดปล่อยพลังงานออกมาในรูปรังสีเอกซ์ที่เรียกว่า characteristic X-ray โดยรูปแบบของสัญญาณและปริมาณพลังงานของรังสีเอกซ์ที่ปลดปล่อยออกมาจะมีความจำเพาะกับชนิดและปริมาณของธาตุที่เป็นองค์ประกอบซึ่งจะถูกวิเคราะห์ด้วยหัววัดชนิด silicon drift detectors (SSD)



รูปที่ 1 การเตรียมและนำเยื่อกรองฟอกเลือดออกจากตัวกรองเลือดภายหลังจากการชะล้างกรดเปอร์อะซิติกออกด้วยน้ำบริสุทธิ์

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลดังต่อไปนี้ในรูปของค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ standard deviation; SD) ได้แก่ 1) ความ

พอเพียงของการฟอกเลือด ได้แก่ URR, Kt/V, และ nPCR 2) การกำจัดสารยูเรียออกจากเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่ น้ำยา dialysate 3) ความกว้างเฉลี่ยของรูพรุนของผิวเยื่อกรองฟอกเลือดด้านนอก และ 4) ปริมาณของธาตุที่เป็นองค์ประกอบทั้งผิวภายในและผิวนอกเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ และทำการวิเคราะห์หาความแตกต่างของตัวแปรเหล่านี้ระหว่างตัวกรองเลือดใหม่กับตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 ตามลำดับด้วย one-way analysis of variance (ANOVA) ชนิด Duncan's multiple range test ด้วยระดับนัยสำคัญที่ P-value < 0.05 ส่วนการกำจัดยูเรียออกจากเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่ น้ำยา dialysate ของตัวกรองเลือดที่มีจำนวนครั้งของการใช้ซ้ำเท่ากันที่เวลาต่าง ๆ ทำการวิเคราะห์หาความแตกต่างเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 นาที ด้วย one-way analysis of variance ชนิด post-hoc Tukey's HSD (Honestly Significant Difference) ที่ระดับนัยสำคัญ P-value < 0.05 ขณะที่ลักษณะจุลสัณฐานของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ผิวด้านนอกและผิวด้านในจะนำเสนอในรูปของภาพถ่าย

ผลการศึกษา

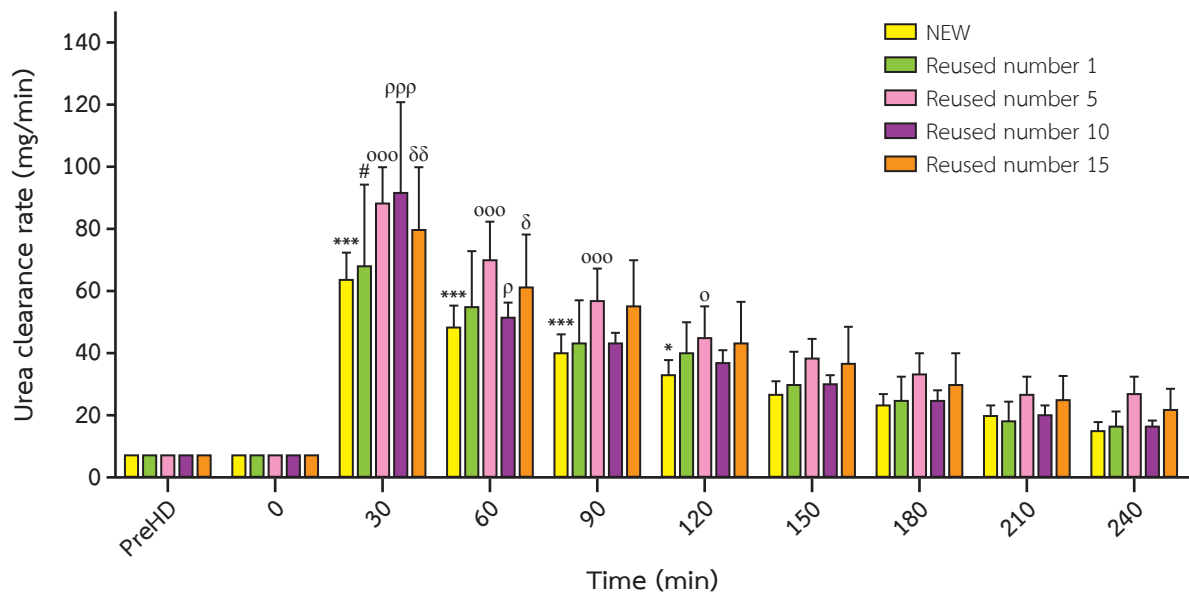
ค่าความพอเพียงของการฟอกเลือด ได้แก่ URR, Kt/V, และ nPCR ของผู้ป่วย จากการใช้ตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่แตกต่างกันแสดงในตารางที่ 1 โดยพบว่าตัวแปรของค่าความพอเพียงต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างตัวกรองเลือดใหม่กับตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่ 1, 5, 10, และ 15 ครั้ง ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ตัวแปรความพอเพียงของการฟอกเลือดตามจำนวนครั้งของการใช้ตัวกรองเลือดซ้ำ

Adequacy parameters	จำนวนครั้งของการใช้ซ้ำ (Number of reuses)				
	0	1	5	10	15
URR	0.82 $\pm$ 0.01	0.79 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.02
Kt/V	2.07 $\pm$ 0.08	1.89 $\pm$ 0.19	2.12 $\pm$ 0.20	1.9 $\pm$ 0.23	1.88 $\pm$ 0.10
nPCR	0.91 $\pm$ 0.11	1.01 $\pm$ 0.32	1.23 $\pm$ 0.06	0.9 $\pm$ 0.11	1.08 $\pm$ 0.13

URR, urea reduction rate; Kt/V, dialysis adequacy; nPCR, normalized protein catabolic rate

Data are presented as mean $\pm$ SD



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดยูเรียก่อนทำการฟอกเลือด (PreHD) ณ เวลาเริ่มฟอกเลือด ให้กับผู้ป่วยทันทีหรือ 0 นาที, และ ณ เวลาขณะฟอกเลือดที่ 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, และ 240 นาที ตามลำดับ

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 เมื่อเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียขณะทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองเลือดใหม่ที่เวลาต่าง ๆ กับที่เวลา 0 นาที

* $P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบการกำจัดยุงระยะทำการฟลอกเลือดด้วยตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1 ที่เวลาต่าง ๆ กับที่เวลา 0 นาที

^op < 0.05, ^{oo}p < 0.01, ^{ooo}p < 0.001 เมื่อเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียขณะทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 5 ที่เวลาต่าง ๆ กับที่เวลา 0 นาที

^{PP} $P < 0.05$, ^{PPP} $P < 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียขณะทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10 ที่เวลาต่าง ๆ กับที่เวลา 0 นาที

$\delta P < 0.05$, $\delta \delta P < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียขณะทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 15 ที่เวลาต่าง ๆ กับที่เวลา 0 นาที

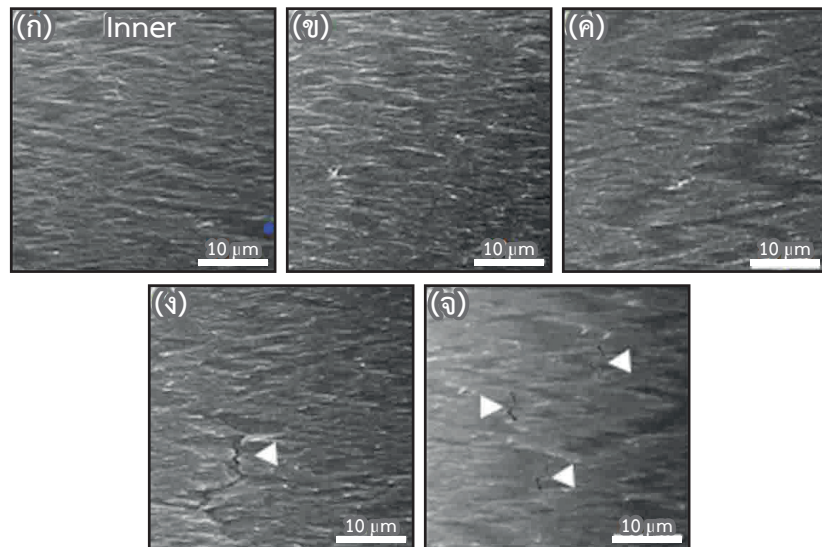
ปริมาณของสารยูเรียที่กรองผ่านเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่หน่วย dialysate เมื่อทำการเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียออกจากตัวกรองเลือดเข้าสู่หน่วย dialysate ของทั้งตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่ 1, 5, 10, และ 15 ครั้ง ณ เวลาเดียวกัน พบว่าการกำจัดยูเรียไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญดังรูปที่ 2 แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบการกำจัดยูเรียออกจากตัวกรองเลือดเข้าสู่หน่วย dialysate ณ เวลาที่แตกต่างกันของตัวกรองเลือดที่มีการใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่เท่ากัน พบว่าที่เวลา 30 และ 60 นาที มีการกำจัดยูเรียออกจากเยื่อกรองฟอกเลือดได้สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำการเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 นาที ขณะที่การกำจัดยูเรียเข้าสู่หน่วย dialysate ของตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 5 ที่เวลา 90 และ 120 นาที ก็มีการกำจัดยูเรียได้สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value} < 0.01$ และ $P\text{-value} < 0.05$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 นาทีเช่นกัน อย่างไรก็ตาม การกำจัดยูเรียของตัวกรองเลือดใหม่และตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำที่

1, 5, 10, และ 15 ครั้ง ณ เวลา 150, 180, 210, และ 240 นาที
ยังคงมีการกำจัดยูเรียออกจากตัวกรองเลือดแต่ไม่มีนัยสำคัญ
ทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 0 นาที

โครงสร้างจุลสัณฐานของเยื่อกรองฟอกเลือดโดยเทคนิค SEM จุลสัณฐานของเยื่อกรองฟอกเลือดทั้งภายในและภายนอกที่ได้จากการศึกษาด้วยกล้อง SEM เมื่อเปรียบเทียบระหว่างตัวกรองเลือดใหม่กับตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 แสดงในรูปที่ 3 (ก-จ) โครงสร้างผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่ (ก) มีความเรียบเนียน ขณะที่โครงสร้างผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ผ่านการใช้ซ้ำครั้งที่ 1 (ข) และ 5 (ค) ยังคงมีลักษณะเรียบเนียนใกล้เคียงกับเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่ ส่วนโครงสร้างผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10 (ง) และ 15 (จ) พบว่าโครงสร้างภายในของเยื่อกรองฟอกเลือดปรากฏรอยฉีกขาดเกิดขึ้น (ตำแหน่งลูกศรชี้) ในขณะที่เมื่อทำการศึกษาลักษณะโครงสร้างผิวด้านนอกของ

เยื่อกรองฟอกเลือดพบว่ามีลักษณะขรุขระเป็นรูพรุนและเพื่อให้เห็นความชัดเจนของโครงสร้างมากยิ่งขึ้นจึงได้ทำการขยายภาพและวิเคราะห์ขนาดของรูพรุนด้วยโปรแกรม ImageJ โดยทำการสุ่มตัวอย่างของรูพรุนจำนวนทั้งหมด 20 รูพรุนจากตำแหน่งต่าง ๆ (รูปที่ 4) และหาค่าเฉลี่ยของความกว้างของรูพรุน ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของความกว้างของรูพรุนจะมีขนาดเล็กลงแปรผันตามจำนวนครั้งของการใช้ซ้ำที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่าความกว้างของ

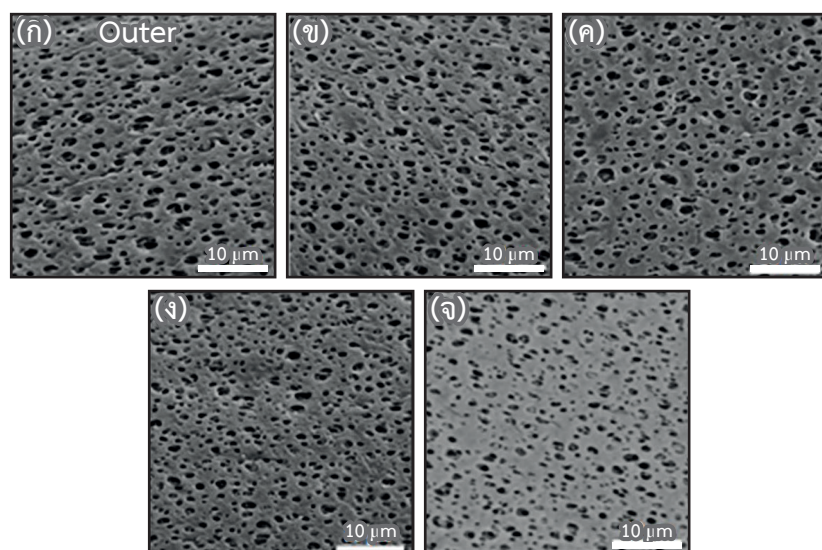
รูพรุนของการใช้ซ้ำครั้งที่ 10 และครั้งที่ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับของตัวกรองเลือดใหม่มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.656 ± 0.135 vs. 0.997 ± 0.163 , P-value < 0.05 และ 0.605 ± 0.133 vs. 0.997 ± 0.163 , P-value < 0.01 ตามลำดับ ในขณะที่ขนาดของรูพรุนของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1 และ 5 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่ (ตารางที่ 2)



รูปที่ 3 ก-จ ภาพถ่ายจุลทรรศน์พื้นผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ถูกบันทึกด้วยกล้องชนิด SEM

(ก) ตัวกรองเลือดใหม่

(ข) (ค) (ง) และ (จ) ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 ตามลำดับ



รูปที่ 4 ก-จ ภาพถ่ายจุลทรรศน์พื้นผิวด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดจากกล้องชนิด SEM และตำแหน่งที่เลือกวัดขนาดความกว้างของรูพรุน

(ก) ตัวกรองเลือดใหม่

(ข) (ค) (ง) และ (จ) ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 ความกว้างเฉลี่ยของรูพรุนผิวหนังด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือด

ผิวหนังด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือด	ความกว้างเฉลี่ย (ไมโครเมตร)
ตัวกรองเลือดใหม่	0.997 ± 0.163
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1	0.797 ± 0.174
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 5	0.774 ± 0.177
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10	$0.656 \pm 0.135^*$
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 15	$0.605 \pm 0.133^{**}$

*P < 0.05, **P < 0.01 เมื่อเปรียบเทียบความกว้างของรูพรุนผิวหนังด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำกับตัวกรองเลือดใหม่

ปริมาณของธาตุที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดโดยเทคนิค EDS จากการวิเคราะห์และหาปริมาณของธาตุที่มีอยู่ในเยื่อกรองฟอกเลือดของทั้งตัวกรองเลือดใหม่และที่ใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน พบว่ามีธาตุที่เป็นองค์ประกอบหลัก 3 ชนิด คือ คาร์บอน (C), ออกซิเจน (O), และซัลเฟอร์ (S) โดยพบว่าเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่ทั้งภายในและภายนอกมีปริมาณของ C จำนวนมากที่สุด ส่วนเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1, 5, 10, และ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับเยื่อกรองฟอกเลือดใหม่ พบว่าที่ผิวหนังด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดมีปริมาณของ S เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ คือ 23.39 ± 5.56 vs. 11.05 ± 4.41 , P-value < 0.01, 27.19 ± 5.98 vs. 11.05 ± 4.41 , P-value < 0.01, 32.00 ± 10.12 vs. 11.05 ± 4.41 , P-value < 0.01, 21.09 ± 4.45 vs. 11.05 ± 4.41 , P-value < 0.05 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3 ในขณะที่ผิวหนังด้านนอกไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของธาตุทั้งสามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่กับเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์หาชนิดและปริมาณธาตุของผิวหนังด้านในและด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดด้วยวิธี EDS

เยื่อกรองฟอกเลือด	ปริมาณธาตุของผิวหนังด้านใน (เปอร์เซ็นต์น้ำหนัก; %weight)			ปริมาณธาตุภายนอกของผิวหนังด้านนอก (เปอร์เซ็นต์น้ำหนัก; %weight)		
	C	O	S	C	O	S
ตัวกรองเลือดใหม่	77.46 ± 7.33	11.50 ± 3.94	11.05 ± 4.41	50.65 ± 6.65	7.60 ± 3.92	41.75 ± 8.12
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 1	61.83 ± 7.51	14.78 ± 4.10	$23.39 \pm 5.56^{**}$	44.75 ± 5.94	5.81 ± 4.13	49.44 ± 9.08
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 5	60.84 ± 6.72	11.98 ± 3.88	$27.19 \pm 5.98^{**}$	50.37 ± 5.21	7.61 ± 3.44	42.03 ± 10.45
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10	58.18 ± 6.96	9.82 ± 3.67	$32.00 \pm 10.12^{**}$	59.72 ± 7.89	10.82 ± 4.25	29.46 ± 12.58
ตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 15	64.26 ± 7.47	14.65 ± 4.54	$21.09 \pm 4.45^*$	57.42 ± 6.87	12.44 ± 5.04	30.14 ± 12.99

*P < 0.05, **P < 0.01 เมื่อเปรียบเทียบปริมาณของธาตุของผิวหนังด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำกับตัวกรองเลือดใหม่

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ใช้ตัวกรองเลือดที่มีเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES เนื่องจากเป็นเยื่อกรองฟอกเลือดใหม่ที่ได้รับการพัฒนาจากเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด polysulfone (PS) ทำให้สามารถเพิ่มกระบวนการออสโมซิสของน้ำได้ดีขึ้น¹³ อีกทั้งยังเพิ่มความแข็งแรงและความเสถียรที่อุณหภูมิสูงได้ดีกว่า¹⁴ ดังนั้นตัวกรองเลือดชนิดนี้จึงเป็นตัวกรองเลือดที่อาจมีปริมาณการใช้เพิ่มมากขึ้นในอนาคต อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่ไม่มากนักเกี่ยวกับการกัดกร่อนของกรดเปอร์อะซิติกต่อเยื่อกรองฟอกเลือดชนิดนี้ โดยการศึกษาจำนวนครั้งที่ใช้ซ้ำสูงสุดของตัวกรองเลือดจำกัดที่ 15 ครั้ง เนื่องจาก

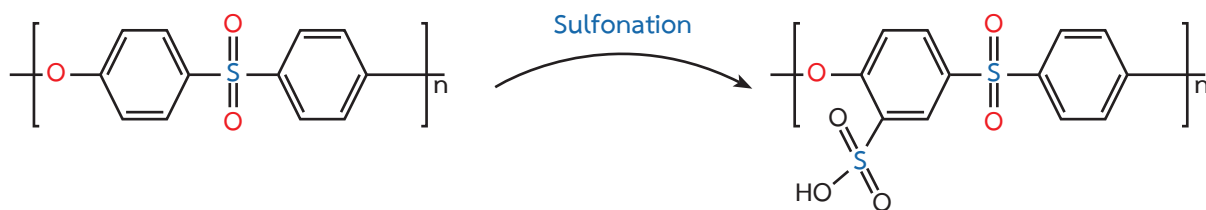
การวัดประสิทธิภาพของตัวกรองเลือดที่สามารถนำกลับมาใช้ซ้ำด้วยวิธีมาตรฐานคือ total cell volume (TCV) ได้น้อยกว่าร้อยละ 80 ของ priming volume เมื่อใช้มากกว่า 15 ครั้งขึ้นไปซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของตัวกรองเลือดไม่เหมาะสมต่อการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำกับผู้ป่วย

การศึกษาความพอเพียงของการฟอกเลือดเมื่อประเมินจากตัวแปรมาตรฐานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่าตัวแปรทุกตัวได้แก่ Kt/V, URR, และ nPCR ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างเยื่อกรองฟอกเลือดของตัวกรองเลือดใหม่กับตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำ

1, 5, 10, และ 15 ครั้ง ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าเมื่อใช้ตัวแปรต่าง ๆ เหล่านี้ในการพิจารณาพบว่าเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES สามารถใช้ซ้ำได้ถึง 15 ครั้ง ด้วยเหตุผลที่ว่าตัวแปรเหล่านี้ใช้ยูเรียในการคำนวณ ซึ่งยูเรียเป็นสารของเสียที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก (molecular weight 0.06 kilodalton; kDa) จึงง่ายและสะดวกต่อการแพร่ออกจากเลือดของผู้ป่วย โดยผลการศึกษาที่ได้รับการสนับสนุนจากผลการทดลองตามรูปที่ 2 เมื่อทำการเปรียบเทียบปริมาณของยูเรียที่ถูกกำจัดออกจากเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่ น้ำยา dialysate ของตัวกรองเลือดใหม่เปรียบเทียบกับตัวกรองเลือดที่ใช้ซ้ำด้วยจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน ณ เวลาเดียวกัน (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, และ 240 นาที) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการกำจัดยูเรียออกจากเลือดผู้ป่วยผ่านเยื่อกรองฟอกเลือดเข้าสู่ น้ำยา dialysate ของตัวกรองเลือดที่มีจำนวนของการใช้ซ้ำเท่ากัน ณ เวลาที่แตกต่างกัน เปรียบเทียบกับที่เวลา 0 นาที พบว่าที่ 30 นาที จะมีการกำจัดยูเรียได้สูงสุด และการกำจัดนี้จะมีปริมาณลดลงตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Olesberg TJ, 2004 และคณะ¹⁵ เนื่องจากยูเรียเป็นสารที่ใช้กระบวนการแพร่ในการเคลื่อนที่ผ่านเยื่อกรองฟอกเลือด ซึ่งตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อปริมาณของการแพร่คือผลต่างของความเข้มข้นของยูเรียระหว่างในเลือดผู้ป่วยที่มีปริมาณสูงกับในน้ำยา dialysate ที่ไม่มียูเรีย จึงทำให้ในช่วงแรกของกระบวนการฟอกเลือดสามารถพบการกำจัดยูเรียได้ในปริมาณสูง ต่อมาเมื่อระยะเวลาของการฟอกเลือดยาวนานมากขึ้น ทำให้ปริมาณของยูเรียในเลือดลดลงส่งผลให้ผลต่างของความเข้มข้นของยูเรียระหว่างเลือดกับน้ำยา dialysate ลดลงจึงทำให้การกำจัดยูเรียออกจากเลือดของผู้ป่วยเข้าสู่ น้ำยา dialysate ได้ลดลงถึงแม้ว่าจะมีการเพิ่มปริมาณของยูเรียจากการแพร่ออกจากเซลล์ต่าง ๆ ที่ร่างกายเข้าสู่กระแสเลือดแล้วก็ตาม¹⁶ ก็ไม่สามารถทำให้พบความแตกต่างของการกำจัดยูเรียได้เมื่อเวลาของกระบวนการฟอกเลือดเพิ่มมากขึ้น ณ 150, 180, 210, และ 240 นาที ตามลำดับ ดังนั้นหากใช้การกำจัดยูเรียพิจารณาถึงประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ถูกกักกรองด้วยกรดเปอร์อะซิติคพบว่าสามารถนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำได้ถึง 15 ครั้ง โดยเวลาที่สามารถกำจัดยูเรียได้สูงสุดคือ 30 นาที

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ถูกกักกรอง

ด้วยกรดเปอร์อะซิติค โดยนำตัวกรองเลือดทั้งหมดมาศึกษาต่อกับกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่าผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดจะมีลักษณะผิวเรียบ ในขณะที่ผิวด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดจะมีลักษณะหยาบเป็นรูพรุนซึ่งเป็นลักษณะของเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES^{17,18} เมื่อทำการเปรียบเทียบผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดใหม่กับเยื่อกรองฟอกเลือดที่ใช้ซ้ำ พบว่าเยื่อกรองฟอกเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 10 และ 15 ปรากฏรอยฉีกขาดเกิดขึ้นซึ่งสามารถสันนิษฐานได้ว่าอาจเกิดขึ้นจากฤทธิ์ของกรดเปอร์อะซิติคที่ใช้ในการกำจัดจุลชีพในกระบวนการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำ โดยกรดเปอร์อะซิติคสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันทำให้เกิดการทำลายพันธะระหว่างธาตุคาร์บอนและซัลเฟอร์ (carbon-sulfur cleavage) จากนั้นออกซิเจนอะตอมจากกรดเปอร์อะซิติคจะทำปฏิกิริยากับธาตุซัลเฟอร์ (reactive site) ได้เป็นซัลเฟอร์ออกไซด์ (SO_x)¹⁹ จนอาจมีผลต่อความแข็งแรงของเยื่อกรองฟอกเลือด นอกจากนี้จากการศึกษาของวีระศักดิ์ และคณะ²⁰ พบการตกค้างของกรดเปอร์อะซิติคภายในเยื่อกรองฟอกเลือดที่ใช้ซ้ำ แม้ว่าจะทำการกำจัดกรดเปอร์อะซิติคออกด้วย 0.9 % น้ำเกลืออนอร์มัลตามมาตรฐานก่อนทำการฟอกเลือดให้กับผู้ป่วยแล้วก็ตาม โดยกรดเปอร์อะซิติคที่ตกค้างนี้ยังคงทำหน้าที่เป็นแหล่งของการถ่ายเทออกซิเจนให้กับอะตอมของธาตุซัลเฟอร์ในเลือด^{4,19,21} เมื่อกระบวนการฟอกเลือดได้เริ่มขึ้นจนทำให้เกิดกระบวนการเพิ่มซัลเฟอร์ออกไซด์ที่เรียกว่ากระบวนการ sulfonation เข้าสู่ผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือดได้เป็น sulfonated polyethersulfone จึงทำให้พบว่าเยื่อกรองฟอกเลือดด้านในมีปริมาณของธาตุซัลเฟอร์เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญดังแสดงในตารางที่ 3 และจากการศึกษาของ Sahebi S และคณะ²² พบว่าเมื่อเกิดกระบวนการ sulfonation กับเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES (รูปที่ 5) จะทำให้มีการลดลงของความหนา (thickness) ความยืดหยุ่น (modulus) และความแข็งแรง (strength) ของเยื่อกรองฟอกเลือด จนอาจทำให้เกิดการฉีกขาดของผิวด้านในของเยื่อกรองฟอกเลือด²² ซึ่งเป็นไปตามผลการศึกษาในรูปที่ 3 พบว่าเกิดการฉีกขาดของเยื่อกรองฟอกเลือดที่ใช้ซ้ำครั้งที่ 15 (รูปที่ 3 จ) โดยมีตำแหน่งของการฉีกขาดมากกว่าการฉีกขาดของเยื่อกรองฟอกเลือดที่มีการใช้ซ้ำในครั้งที่ 10 (รูปที่ 3 ง)



รูปที่ 5 Polyethersulfone (ซ้าย) เกิดกระบวนการ sulfonation ไปเป็น (ขวา) sulfonated polyethersulfone

การศึกษาลักษณะผิวด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดเมื่อมีการใช้ซ้ำถึงครั้งที่ 10 และ 15 พบว่าขนาดของรูพรุนมีขนาดเล็กลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Shou J และคณะ 2007³ โดยพบว่ากรดเปอร์อะซิติกเมื่อทำปฏิกิริยากับเยื่อกรองชนิด PS จะส่งผลให้ประจุบวกของเยื่อกรองฟอกเลือดมีความสามารถดูดซับ (adsorption) สารที่มีประจุลบโดยเฉพาะโปรตีน จนทำให้เกิดการเกาะกลุ่มและอุดตันภายในรูพรุนของเยื่อกรองฟอกเลือดได้ ซึ่งการศึกษานี้พบว่าภายหลังจากการสัมผัสกับกรดเปอร์อะซิติกจะทำให้การแพร่ของ vitamin B₁₂ (1.35 kDa) และ dextran (10 kDa) เข้าสู่ dialysate ลดลงร้อยละ 20 และ 70 ตามลำดับ นอกจากนี้การอุดตันรูพรุนของเยื่อกรองฟอกเลือดด้านนอกเพิ่มมากขึ้นอาจเกิดจากปัจจัยเสริมคือการมีแรงดูดจาก ultrafiltration pump ของเครื่องไตเทียมในขณะที่ทำการฟอกเลือดจนทำให้โมเลกุลของโปรตีนหรือสารประจุลบอื่นๆ สามารถเคลื่อนที่จากผิวด้านในเข้าไปอุดตันถึงผิวด้านนอกของเยื่อกรองฟอกเลือดได้ นอกจากนี้กรดเปอร์อะซิติกยังทำให้ ultrafiltration coefficient ลดลงมากกว่าร้อยละ 50³ อย่างไรก็ดีตามเมื่อพิจารณาเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES แม้จะมีความแตกต่างจาก PS แต่ก็ยังคงมีลักษณะทางเคมีที่มีประจุบวกอยู่ จึงทำให้มีผลต่อการอุดตันได้เช่นเดียวกับ PS²³ ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่าประจุบวกของเยื่อกรองชนิด PES ยังสามารถยึดเกาะกับประจุลบของ endotoxin²³ และเกล็ดเลือดได้²⁴ จึงเป็นปัจจัยเสริมให้ผิวด้านนอกเกิดการอุดตันจนมีขนาดของรูพรุนเล็กลง ดังรูปที่ 4 นอกจากนี้จากที่กล่าวมาแล้วว่าการประเมินประสิทธิภาพของการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำด้วยวิธีการวัดค่า TCV นั้นมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 80 ของ priming volume เมื่อมีการใช้ตัวกรองเลือดซ้ำตั้งแต่ครั้งที่ 15 ขึ้นไป จึงสามารถยืนยันได้ว่าเยื่อกรองฟอกเลือดภายใน micro-capillary tube ของตัวกรองเลือดเกิดการอุดตันขึ้นจริง

การศึกษาประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือดโดยใช้การแพร่ของยูเรียในการประเมินค่าของ URR, Kt/V, และ nPCR จะสามารถนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำได้มากถึง 15 ครั้ง แต่หากพิจารณาโดยใช้โครงสร้างและธาตุองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือด จะพบว่าควรนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำเพียง 10 ครั้ง ดังนั้นวิธีการศึกษาโครงสร้างและธาตุองค์ประกอบของเยื่อกรองฟอกเลือดจึงเหมาะต่อการนำไปใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES รวมทั้งเยื่อกรองฟอกเลือดชนิดอื่น ๆ เช่น cellulose, substitute cellulose, และ synthetic polymer ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น เพื่อให้ได้จำนวนครั้งในการใช้ตัวกรองซ้ำอันจะนำมาซึ่งแนวทางการปฏิบัติเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดต่อผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ข้อจำกัด การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ศึกษาถึงความสามารถในการ

กำจัดสารของเสียที่มีขนาดโมเลกุลขนาดกลาง เช่น parathyroid hormone (9.5 kDa) และ beta-2 microglobulin (11.0 kDa) เป็นต้น ดังนั้นคณะผู้วิจัยจะทำการศึกษาการกำจัดสารของเสียที่มีโมเลกุลขนาดกลางดังกล่าวในการศึกษาในอนาคต

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้น (preliminary study) สามารถสรุปได้ว่าเยื่อกรองฟอกเลือดชนิด PES ถูกกัดกร่อนด้วยกรดเปอร์อะซิติกจากกระบวนการนำตัวกรองเลือดกลับมาใช้ซ้ำ (dialyzer reprocessing) จึงแนะนำว่าควรนำเยื่อกรองฟอกเลือดชนิดนี้กลับมาใช้ซ้ำไม่เกิน 10 ครั้ง โดยที่เยื่อกรองฟอกเลือดยังคงมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับเยื่อกรองฟอกเลือดใหม่

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ประจำปีงบประมาณ 2563 (เลขที่สัญญารับทุน 6343107)

เอกสารอ้างอิง

1. Said N, Lau WJ, Ho YC, Lim SK, Zainol Abidin MN, Ismail AF. A Review of Commercial Developments and Recent Laboratory Research of Dialyzers and Membranes for Hemodialysis Application. *Membranes* (Basel). 2021;11(10):767.
2. Wenten I.G APTP, Khoiruddin, Hakim A.N, Himma N.F. Advances in Polysulfone-Based Membranes for Hemodialysis. *J Membr Sci Res*. 2016;2:78-89.
3. Rohtash SA, Kumar R. Corrosion Study of Stainless Steels in Peracetic Acid Bleach Media With and Without Chloride and Chelant. *IJRIST*. 2014;1(1): 1-10.
4. Kim J HC. Reactivity of Peracetic Acid with Organic Compounds: A Critical Review. *ACS EST Water*. 2021;1:15-23.
5. Shao J, Wolff S, Zydney AL. In vitro comparison of peracetic acid and bleach cleaning of polysulfone hemodialysis membranes. *Artif Organs*. 2007;31(6): 452-60.
6. Matos JP, Andre MB, Rembold SM, Caldeira FE, Lugon JR. Effects of dialyzer reuse on the permeability of low-flux membranes. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(5): 839-44.

7. Gaudichet-Maurin E, Thominet F. Ageing of polysulfone ultrafiltration membranes in contact with bleach solutions. *J Membrane Sci.* 2006;282:198-204.
8. Tsehayeb MT WJ, Zhuac J, Velizarov S, Bruggenae BV. Development and Characterization of Polyethersulfone-based Nanofiltration Membrane with Stability to Hydrogen Peroxide. *J Membr Sci* 2018;560:462-9.
9. Ward RA, Ouseph R. Impact of bleach cleaning on the performance of dialyzers with polysulfone membranes processed for reuse using peracetic Acid. *Artif Organs.* 2003; 27(11):1029-34.
10. Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2002; 347(25):2010-9.
11. Rasband WS, ImageJ, U. S. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, USA, .
12. Mishra RK ZA, Thomas S. Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy Techniques for Nanomaterial. Mahatma Gandhi University, Kottayam, Kerala, India; 2Mar Thoma College, Tiruvalla, Kerala, India: Elsevier Inc.; 2017.
13. Sun Y XL, Zhang Y, Zhao X, Huang Y, Du X. High flux polyamide thin film composite forward osmosis membranes prepared from porous substrates made of polysulfone and polyethersulfone blends. *Desalination.* 2014;336:72-9.
14. Mohammad AW TY, Chong WC, Ho KC. Hybrid Processes: Membrane Bioreactor. Centre for Sustainable Process Technology (CESPRO), Faculty of Engineering and Built Environment, Universiti Kebangsaan Malaysia, Selangor, Malaysia. 2019.
15. Olesberg JT, Arnold MA, Flanigan MJ. Online measurement of urea concentration in spent dialysate during hemodialysis. *Clin Chem.* 2004; 50(1):175-81.
16. Goodman BE. Transport of small molecules across cell membranes: water channels and urea transporters. *Adv Physiol Educ.* 2002;26:146-57.
17. Syawaliah MS, Muzaitun, Mulyasari R. Characterization of Polydopamine-Coated Polyethersulfone (PES) membrane for water purification. The 7th AIC-ICMR on Sciences and Engineering 2017: IOP Publishing; 2018. p. 1-7.
18. Olawumi O Sadare O, Daramola. Blended Polysulfone/ Polyethersulfone (PSF/PES) Membrane with Enhanced Antifouling Property for Separation of Succinate from Organic Acids from Fermentation Broth. *ACS Sustainable Chem Eng.* 2021;9:13068-83.
19. Chipiso K, Logan IE, Eskew MW, Omondi B, Simoyi RH. Kinetics and Mechanism of Bioactivation via S-Oxygenation of Anti-Tubercular Agent Ethionamide by Peracetic Acid. *J Phys Chem A.* 2016;120(41): 8056-64.
20. Waninksamban W LB, Tongdee C, Spilles N, Ussawawongaraya W. The peracetic acid rebound after rinsing procedure in dialyzer reuse. *Journal of the nephrology society of Thailand.* 2016;2:50-4.
21. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. Sulfur containing amino acids and human disease. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(1):47-55.
22. Sahebi S, Kahrizi M, Fadaei N, Hadadpour S, Ramavandi B, Gonzales RR. Developing a Thin Film Composite Membrane with Hydrophilic Sulfonated Substrate on Nonwoven Backing Fabric Support for Forward Osmosis. *Membranes (Basel).* 2021;11(11):813.
23. Gasch JLC, Knoth H. Positively Charged Polyethersulfone Membranes: The Influence of Furosemide on the Zeta Potential. *J Membr Sci Technol.* 2013;3(1):1-5.
24. Alenazi NA, Hussein MA, Alamry KA, Asiri AM. Modified polyether-sulfone membrane: a mini review. *Des Monomers Polym.* 2017;20(1):532-46.

Case Report

Hyperkalemia with mild azotemia in a post-thyroidectomized patient: A case report and literature review

ธนา ทองศรีคำ^{1,2} ดวงพร วีระวัฒนกันน¹ ภาสกร วัฒนธาดา¹

¹ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะไทรอยด์ทำงานลดลง นอกจากจะทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำแล้ว ยังพบภาวะของเสียคั่งในเลือดได้จากหลายกลไก เช่น ระดับครีเอตินินในเลือดสูงลง ลดการขับครีเอตินินโดยท่อไต ภาวะไตวายเฉียบพลันที่สามารถหายได้จากปริมาณเลือดที่สูบน้ำออกจากหัวใจลดลง การหดตัวของหลอดเลือดฝอยไต การเพิ่มขึ้นของแรงต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย หรือการบาดเจ็บของท่อไต และเนื้อไตอย่างถาวรซึ่งนำไปสู่โรคไตเรื้อรังได้ นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ทำงานลดลงบางราย โดยยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด เนื่องจากรายงานผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ประเมินระดับเกลือแร่ในปัสสาวะ ผู้วิจัยรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ทำงานต่ำมาก และรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ เพื่อเตรียมการประเมินการทำงานของต่อมไทรอยด์ทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ผู้ป่วยมีภาวะของเสียคั่งในเลือดในระดับไม่รุนแรง และมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง ผลการตรวจระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะไม่พบความผิดปกติของการขับโพแทสเซียม และความผิดปกติดังกล่าวยังกลับสู่ภาวะปกติหลังจากผู้ป่วยได้รับประทานฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนอีกครั้ง ผู้วิจัยสรุปความเป็นไปได้ของกลไกการลดการขนส่งโพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์เป็นปัจจัยหลักของภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว โดยอาจกระตุ้นด้วยปริมาณโพแทสเซียมที่สูงกว่าปกติ ในอาหารที่มีไอโอดีนต่ำ และได้ทบทวนการศึกษาในอดีตถึงความผิดปกติในการทำงานของไตอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ทำงานลดลง เช่น การพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และการขับกรดโดยไตที่ลดลง โดยสรุป รายงานผู้ป่วยฉบับนี้ทำให้เห็นถึงความสำคัญของการติดตามการทำงานของไต และระดับเกลือแร่ในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์ทำงานลดลงอย่างรุนแรงหรือมีความเสี่ยง และนึกถึงสาเหตุจากภาวะไทรอยด์ทำงานลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงหรือไตวายโดยไม่มีสาเหตุอื่นชัดเจน

คำสำคัญ: hyperkalemia, azotemia, hypothyroidism, low-iodine diet

Case Report

Hyperkalemia with mild azotemia in a post-thyroidectomized patient: A case report and literature review

Thana Thongsricome^{1,2}, Duangporn Werawatganon¹, Pasakorn Watanatada¹

¹Department of Physiology, ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Abstract

Background: Apart from hyponatremia, azotemia has been found to be associated with hypothyroidism by inconclusive mechanism, possibly falsely elevated creatinine, decreased tubular secretion of creatinine, reversible pre-renal kidney injury from decreased cardiac output, renal vasoconstriction, increased systemic vascular resistance, or irreversible tubulo-interstitial injury which can lead to chronic kidney disease. Hyperkalemia is also an infrequent manifestation in some hypothyroid patients with unproven mechanism since previous case reports have not explored urinary electrolyte analysis.

Case report: We report a patient with mild azotemia and hyperkalemia in profound hypothyroid state while taking low-iodine diet. Urinary electrolyte analysis reveals no impairment in potassium excretion. Moreover, the abnormalities were normalized after thyroid hormone supplementation. Hence, we propose a possible mechanism of decreased intracellular potassium shift as a cause of hyperkalemia in hypothyroid patient, which may be aggravated by high potassium content in low-iodine diet. We also review other renal manifestations in hypothyroidism including proteinuria, hyperuricemia, and renal acidification defect.

Conclusions: Our case report emphasizes the importance of monitoring renal function and serum electrolytes in profound or high-risk hypothyroid patients, and awareness of thyroid dysfunction in patients with unexplained hyperkalemia or azotemia.

Keywords: hyperkalemia, azotemia, hypothyroidism, low-iodine diet

Introduction

Thyroid hormone has long been demonstrated as an important factor for maintenance of body metabolism and development of many organs including kidneys by numerous animal models and clinical human studies¹. Moreover, in postnatal period, the hormone also affects cardiovascular, metabolic, and renal functions by mean of various mechanisms². Effect of TH on renal function has been primarily thought to be from hemodynamic effect, both directly from disturbance in cardiac output and indirectly from altered intra-renal hemodynamics as

a result from aberrant renal vasodilator synthesis and activity, aberrant renin-angiotensin-aldosterone system, and altered renal autoregulation via tubuloglomerular feedback³. In other words, all these effects on renal function are ‘pre-renal’ in nature, as evidenced by many clinical studies demonstrating changes in RPF and GFR in patients with thyroid dysfunction¹. However, growing body of evidence has raised the possibility that thyroid dysfunction might also affect renal structures, both glomeruli and renal tubules^{4,5}. These might, in contrast to the pre-renal manner, lead to irreversible

kidney damage or even CKD in some patients with thyroid dysfunction and partly explain the higher prevalence of thyroid disorders in patients with ESRD^{3,6}. Moreover, TH is well known for affecting renal water and sodium homeostasis, rendering routine thyroid function testing in patients with unexplained hyponatremia^{1,2}.

Hypothyroidism is classified as OH or clinical primary hypothyroidism, which has TSH concentration above the reference range and free thyroxine concentration below the reference range, or SCH which has elevated TSH concentration and normal free thyroxine concentration, or central hypothyroidism in a much lower prevalent. The prevalence of OH varies by studied populations, between 0.2% - 10%, with much higher in women and elderly⁷. Etiologies of primary hypothyroidism in iodine-sufficient area include post-surgical thyroidectomy or post-ablation with radioactive iodine, some medications such as lithium and amiodarone, immune-mediated process with circulating antithyroid antibodies with

or without other autoimmunities which increases in prevalence in elderly⁸.

There is no controversy in treating patients with overt hypothyroidism with TH supplementation, such as levothyroxine. However, TH supplementation in patients with mild subclinical hypothyroidism remains controversial since some studies demonstrate benign prognosis in SCH albeit growing evidence has suggested cardiovascular benefit in treating patients with SCH⁹. In the context of renal function, hypothyroidism associates with multiple manifestations as shown in **table 1**, and TH supplementation can reverse many of these abnormalities. Not only restricted to OH, SCH has been shown by many studies to associate significantly with decreased GFR in equal or lesser extent to that of OH^{6,10-12}. There is even an observational study demonstrating that TH supplementation can attenuate progression of CKD in patients with SCH although more randomized studies are needed before the implementation of this practice¹³.

Table 1 Renal manifestations in adult patients with hypothyroidism

Manifestations	Proposed mechanism	Supporting evidences	Reversibility after thyroid hormone supplementation	Remarks
Elevated serum creatinine concentration with normal GFR (pseudo-azotemia)	False elevation due to increased muscle creatinine production	Normal iothalamate and creatinine clearance ¹⁴	Fully reversible	Elevated CPK, LDH, and aldolase
	Decreased tubular creatinine secretion	Animal model ¹⁵	N/A	
AKI (truly decreased GFR) with or without rhabdomyolysis ^{4,16,17}	Pre-renal process - Systemic hemodynamics: decreased cardiac output (inotropic, chronotropic, systolic, and diastolic dysfunction), increased systemic vascular resistance - Altered intra-renal hemodynamics - Decreased renal sodium and water reabsorption by proximal tubule	- Decreased directly measured RPF and GFR¹ - Decreased renal vasodilator synthesis and activity³ - Reduced RAAS activation^{1,3} - Impaired renal autoregulation: increased tubuloglomerular feedback from increased distal chloride delivery² - Paracrine and endocrine, such as VEGF, signaling¹⁰	Mostly recovered in 4 weeks to 10 months, lower recovery rate in elderly, diabetic or hypertensive patients ⁵	- Can occur within 2 weeks of decreased TH - Serum creatinine level is mostly within 1.5-2.5 mg/dL but can be as high as 6 mg/dL or dialysis needed⁵.

Manifestations	Proposed mechanism	Supporting evidences	Reversibility after thyroid hormone supplementation	Remarks
	Intra-renal structural change	- Decreased BUN to serum creatinine ratio but no report of urinary indices and injury biomarkers¹⁸ - Kidney biopsy specimens showing interstitial fibrosis and tubular atrophy⁵	Might not completely recovered	Might progress to CKD
CKD ³	Prolonged or undetected AKI from untreated hypothyroidism	Negative correlation of TSH level and GFR in dose-dependent manner, even with TH supplementation ^{6,10}	No, but rate of GFR decline might be attenuated ¹³	Decreased GFR also affects thyroid function per se
Proteinuria	Immune- or immune complex-mediated process since most cases have autoimmune thyroiditis (non-immune mediated mechanism is uncertain)	- Kidney biopsy specimens showing MCD, MN, MPGN, IgAN, FSGS^{5,19} - Positive IHC staining for anti-thyroglobulin and thyroid peroxidase in GBM^{20,21}	Various, from completely reversed, partially reversed, to persistent or steroid needed ⁴	Various degree, from subnephrotic proteinuria to nephrotic syndrome
Hyponatremia	Vasopressin action (may be stimulated by decreased cardiac output)	Increased non-osmotic vasopressin release and vasopressin sensitivity of collecting duct ²	Reversible	May also be aggravated by decreased GFR, hence decreased water clearance
	Decreased renal sodium and water reabsorption	- Reduced RAAS activity - Impaired multiple tubular sodium cotransporters¹		
Hyperuricemia with or without arthritis ¹⁰	Decreased renal clearance	Decreased urinary uric level ²²	Reversible	
	Increased production from myopathy ¹⁴			
Impaired urinary acidification ²³	Decreased expression of tubular H ⁺ -ATPase, sodium-H ⁺ , and sodium-bicarbonate exchanger ¹	Impaired response after acid loading test (a small study) ²³	N/A	
CV risk	Hypothyroidism associates with additional CV morbidity and mortality in CKD patients ³ . This may results from increased arterial stiffness, decreased nitric oxide production, endothelial dysfunction, atherosclerosis from dyslipidemia, or cardiac myocyte dysfunction ¹ .			

AKI, acute kidney injury; BUN, blood urea nitrogen; CKD, chronic kidney disease; CPK, creatinine phosphokinase; CV, cardiovascular; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GBM, glomerular basement membrane; GFR, glomerular filtration rate; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; IHC, immunohistochemistry; LDH, lactate dehydrogenase; MCD, minimal change disease; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; N/A, not applicable; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; RPF, renal plasma flow; VEGF, vascular endothelial growth factor

Apart from these manifestations, potassium disorder in the absence of significant GFR decline is not well established in hypothyroidism. There is only one case series demonstrating severe hyperkalemia in some post-thyroidectomized patients who took low-iodine diet. However, the mechanism of hyperkalemia was difficult to identify in the study due to its lack of urinary potassium profile²⁴. Herein, we report a case of post-thyroidectomized patient taking low-iodine diet in preparation for thyroid scintigraphy who developed hyperkalemia with mild azotemia along with urinary electrolytes analysis to propose the possible mechanism in addition to knowledge from previous studies.

Case report

A 55-year-old post-thyroidectomized woman presented in September 2020 with asymptomatic hyperkalemia and mild azotemia from routine blood test after 4 weeks of TH discontinuation along with low-iodine diet in preparation for thyroid scintigraphy to evaluate residual thyroid function after total thyroidectomy due to papillary thyroid carcinoma. She was diagnosed with

thyroid carcinoma with cervical lymph node involvement 1 year before this presentation from accidental finding of solitary thyroid nodule on head and neck magnetic resonance imaging prescribed after mild head trauma. There was no evidence of distant metastasis. One month after the diagnosis, she received total thyroidectomy and modified radical neck dissection followed by Iodine-131 ablation. Since then, she developed hypothyroidism and had taken levothyroxine supplement and had been in euthyroid state. Her another underlying disease is dyslipidemia, and she takes a stable dose of statins. There were no other insults that could explain azotemia or hyperkalemia such as leukocytosis, thrombocytosis, metabolic acidosis, new medications, or herbal use. Her serum albumin, creatine phosphokinase, parathyroid hormone, serum calcium and phosphate were within normal limit. Later thyroid scintigraphy revealed no thyroid tissue remnant. We also measured urinary electrolytes level and urinary indices in her hyperkalemic and azotemic period which are shown in **figure1**. All abnormalities were reversible after resumption of levothyroxine supplementation following the thyroid scintigraphy.

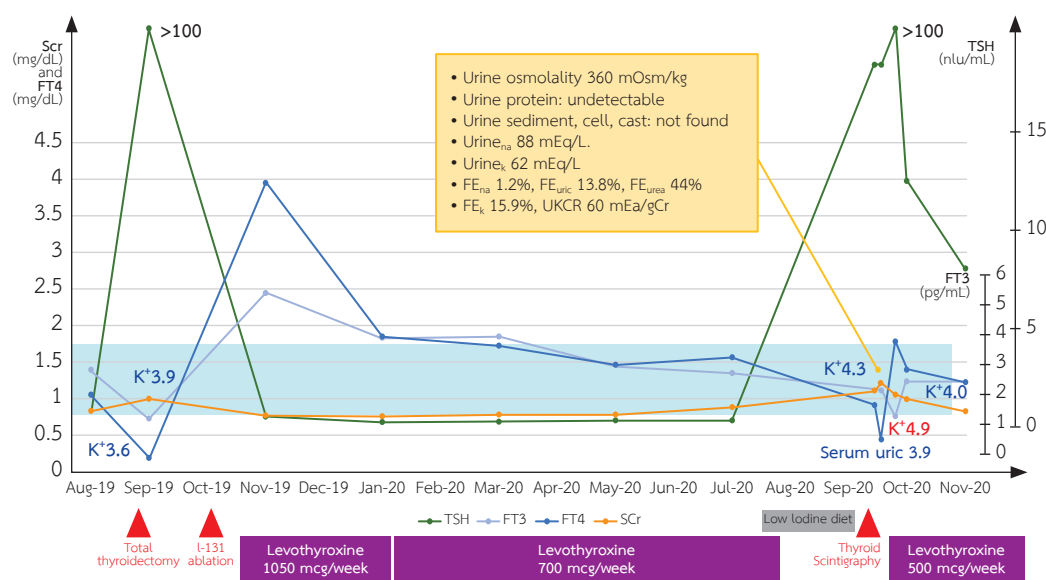


Figure 1 Timeline of patient investigations and interventions; Hypothyroid period was confirmed by marked elevated TSH level and decreased FT4 level followed shortly by decreased FT3 level. The blue-shaded area represents normal range of TSH, FT4, and FT3. Levothyroxine supplementation periods are depicted in purple bars. Urinary electrolyte levels and indices at presentation are shown in the box. Abbreviations: SCr, serum creatinine concentration; FE_K, fractional excretion of potassium; FE_{Na}, fractional excretion of sodium; FE_{urea}, fractional excretion of urea; FE_{uric}, fractional excretion of uric acid; FT3, free T3 level; FT4, free T4 level; I-131, iodine-131; K⁺, serum potassium concentration; TSH, thyroid stimulating hormone level; UKCR, urinary potassium in mEq to urinary creatinine in gram ratio; Urine_K, urinary potassium concentration; Urine_{Na}, urinary sodium concentration

Discussion

Our case report is the first to report hyperkalemia and azotemia in a hypothyroid patient along with urinary indices and urinary electrolytes measurement.

Increased serum potassium level

Our patient developed transient mild hyperkalemia that cannot be solely explained by the decreased GFR. Moreover, the urinary potassium level and UKCR are not in the lower range. This reflects preserved renal potassium excretion. So, there must be other mechanisms leading to hyperkalemia in thyroidectomized patients.

Considering previous report in Japan²⁴, about 5% of thyroidectomized patients taking low-iodine diet develop reversible hyperkalemia, and some of them have electrocardiographic change. Although all of them also have elevated serum creatinine concentration to more than 0.3 mg/dL, their estimated GFR are not low enough to cause decreased potassium filtration. All patients with severe hyperkalemia were more than 60 years of age

and received angiotensin receptor antagonists which are absent in our patient and these factors might make the patients more susceptible to hyperkalemia.

The most plausible mechanism, especially when consider our urinary potassium profile, is decreased transcellular potassium shift. There were studies demonstrating hyperkalemia and decreased skeletal muscle Na⁺-K⁺ ATPase concentration in thyroidectomized animal without evidence of rhabdomyolysis²⁵ and in hypothyroid human without preexisting renal disease which was reversible within 4-10 weeks of thyroid hormone supplementation²⁶. Whether this is from an intrinsic effect of thyroid hormone itself or from an accompanying increased alpha-adrenergic action, opposing to mechanism of transient hypokalemia in thyrotoxicosis⁽²⁷⁾, necessitates further study.

Whether aberrance in skeletal muscle Na⁺-K⁺ ATPase concentration is the only mechanism of hyperkalemia in hypothyroid patient or there are other precipitating

factors such as exercise²⁵ or increased dietary potassium is uncertain. There is no data on exact potassium amount in low-iodine diet but, since the diet is fruit- and vegetable-enriched, it might provide large amount of dietary potassium. This might explain the absence of hyperkalemia on her first hypothyroid period soon after the thyroidectomy.

Although many studies have shown that thyroid hormone is correlate with RAAS activity¹. Hypoaldosteronism cannot be the cause of hyperkalemia in our patient, whose urinary potassium profile was not low and blood pressure as well as serum bicarbonate level did not change significantly. In addition, a previous study has demonstrated normal plasma aldosterone concentration and plasma renin activity in hyperkalemic hypothyroid animals²⁵.

Increased serum creatinine concentration

Whether mild azotemia with rapid recovery after TH supplementation in our patient resulted from falsely elevated serum creatinine or tubular injury remains unproven since we did not measure direct GFR directly by clearance technique nor tubular injury biomarkers, and both mechanisms were possible in the light of previous studies^{5,14,15}. However, the low urea to creatinine ratio, like the finding from previous report¹⁸, along with relatively high fractional excretion of sodium, urea, and uric, indicate that the azotemia might not be solely explained by pre-renal process from decreased renal perfusion.

Conclusion

Our case report, in association with current evidence, supports the important of regular renal function and serum electrolytes monitoring in hypothyroid patients, especially in elderly, diabetic or hypertensive patients, who are at high risk of persistent renal damage and CKD, since the symptoms of hypothyroidism might be confused with or masked by uremia (anemia, fatigue), nephrotic syndrome (edema, macroglossia, hyperlipidemia), medication adverse effects, or normal aging. Moreover, we are the first to raise the possibility of TH effect on intracellular potassium shift. So, hypothyroidism should also be in the differential diagnoses in patients

with unexplained kidney damage, CKD progression, hyponatremia, or hyperkalemia with normal urinary potassium profile. Since hypothyroidism is a treatable disease, TH supplementation may prevent the renal involvement, or even prevent ESRD in hypothyroid patients.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; ESRD, end stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; Na⁺-K⁺ ATPase, sodium-potassium ATPase protein; OH, overt hypothyroidism; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; RPF, renal plasma flow; SCH, subclinical hypothyroidism; TH, thyroid hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; UKCR, urinary potassium (mEq) to urinary creatinine (gram)

Acknowledgement: The authors would like to acknowledge King Chulalongkorn Memorial Hospital for the information on patient's history, investigations, and treatment.

Disclosure: All the authors declare no competing interests.

Ethics approval: Publication of this case report is according to the local ethics committee's policy. The image and clinical details of the participant are presented anonymously. Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report.

References

1. Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:22-6.
2. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:131-44.
3. Rhee CM. The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:407-15.
4. Weerakkody RM, Lokuliyana PN. Severe hypothyroidism presenting as reversible proteinuria: two case reports. *J Med Case Rep* 2019;13:270.
5. Chandra A, Rao N, Malhotra K. Severe hypothyroidism-associated acute renal failure – A case series from North India and review of literature. *Thyroid Research and Practice* 2019;16.

6. Huang CW, Li BH, Reynolds K, Jacobsen SJ, Rhee CM, Sim JJ. Association between hypothyroidism and chronic kidney disease observed among an adult population 55 years and older. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19569.
7. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390:1550-62.
8. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. *South Med J* 2005;98:543-9.
9. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7:12-23.
10. Saini V, Yadav A, Arora MK, Arora S, Singh R, Bhattacharjee J. Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism - a requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients? *Clin Biochem* 2012;45:212-4.
11. Zhang Y, Wang Y, Tao XJ, Li Q, Li FF, Lee KO, et al. Relationship between Thyroid Function and Kidney Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1871530.
12. Kim SH, Min HK, Lee SW. Relationship between Thyroid and Kidney Function: Analysis from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey Between 2013 and 2015. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:442-54.
13. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23:654-61.
14. Lafayette RA, Costa ME, King AJ. Increased serum creatinine in the absence of renal failure in profound hypothyroidism. *Am J Med* 1994;96:298-9.
15. McDonough AA, Brown TA, Horowitz B, Chiu R, Schlotterbeck J, Bowen J, et al. Thyroid hormone coordinately regulates Na⁺-K⁺-ATPase alpha- and beta-subunit mRNA levels in kidney. *Am J Physiol* 1988;254:C323-9.
16. Silva GC, Carneiro JB, Tardelli CC, Risso M, Ventura Mde M. Kidney failure in the elderly due to hypothyroidism: a case report. *Sao Paulo Med J* 2008;126:291-3.
17. Liakopoulos V, Dovas S, Simopoulou T, Zarogiannis S, Giannopoulou M, Kourti P, et al. Acute renal failure: a rare presentation of hypothyroidism. *Ren Fail* 2009;31:323-6.
18. Abdella A, Ekoon B, Modawe G. The impact of thyroid dysfunction on renal function tests. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2013;24:132-4.
19. Mahjoub S, Ben Dhia N, Achour A, Zebidi A, Frih A, Elmay M. [Primary hypothyroidism and glomerular involvement]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1991;52:289-92.
20. Jordan SC, Johnston WH, Bergstein JM. Immune complex glomerulonephritis mediated by thyroid antigens. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:530-3.
21. Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. *Pediatr Nephrol* 2009;24:605-8.
22. Giordano N, Santacroce C, Mattii G, Geraci S, Amendola A, Gennari C. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:661-5.
23. Oster JR, Michael UF, Perez GO, Sonneborn RE, Vaamonde CA. Renal acidification in hypothyroid man. *Clin Nephrol* 1976;6:398-403.
24. Horie I, Ando T, Imaizumi M, Usa T, Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2015;21:488-94.
25. Schaafsma IA, van Emst MG, Kooistra HS, Verkleij CB, Peeters ME, Boer P, et al. Exercise-induced hyperkalemia in hypothyroid dogs. *Domest Anim Endocrinol* 2002;22:113-25.
26. Kjeldsen K, Nørgaard A, Gøtzsche CO, Thomassen A, Clausen T. Effect of thyroid function on number of Na-K pumps in human skeletal muscle. *Lancet* 1984;2:8-10.
27. Kubota K, Ingbar SH. Influences of thyroid status and sympathoadrenal system on extrarenal potassium disposal. *Am J Physiol* 1990;258:E428-35.

Clinicopathological Conference

Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma: A case report and literature review

Ashari Saman¹, Nuttasith Larpparisuth¹, Boonyarit Cheunsuchon²

¹Division of Nephrology, Department of Medicine,

Faculty of Medicine, Siriraj Hospital Mahidol University

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

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in malignant lymphoma. The causes of AKI are variable including hypovolemia, obstructive uropathy, and renal infiltration by lymphoma. Lymphoma associated glomerulopathy is less common, but important clinical features. Renal biopsy in AKI of unknown etiology in lymphoma patient is crucial for definite diagnosis and prompt management. Herein, we report a 52-years-old woman who had been diagnosed diffuse large B cell lymphoma, presented with AKI. She had no evidence of recurrent lymphoma from CT chest and whole abdomen. The renal biopsy was done because she had microscopic hematuria and proteinuria. The pathology showed cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I which resulted from deposition of abnormal monoclonal immunoglobulin produced by malignant B cell. This finding is rare in malignant lymphoma, and here we also reviewed literature regarding this condition.

Keywords: lymphoma, acute kidney injury, cryoglobulinemia type I

Clinicopathological Conference

Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I in a patient with lymphoma: A case report and literature review

อชชาวี สมาน¹ นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ¹ บุญยฤทธิ์ ชื่นสุขน²

¹สาขาวิภกิจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถพบได้ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การขาดสารน้ำ การอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ การลุกลามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมาที่ไต ส่วนการอักเสบของโกลเมอรูลัสที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้นพบได้ไม่บ่อย การตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุจะช่วยวินิจฉัยโรคและให้การรักษาทันท่วงที ผู้นิพนธ์รายงานผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 52 ปี ที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ที่มาโรงพยาบาลด้วยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยที่ไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกและช่องท้อง การตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนรั่ว การตรวจชิ้นเนื้อไตแสดงภาวะ cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I ที่เป็นผลจากเซลล์มะเร็งสร้างสารภูมิคุ้มกันผิดปกติสะสมที่ไต ภาวะนี้พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผู้นิพนธ์ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะ cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis type I ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, ไตวายเฉียบพลัน, cryoglobulinemia type I

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นภาวะที่พบได้บ่อยโดยอาจเกิดได้จากภาวะขาดสารน้ำ ภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ การลุกลามของมะเร็งไปที่ไต หรือการอักเสบของไตอันเป็นผลจากเซลล์มะเร็งซึ่งพบได้ไม่บ่อย โรคที่มีพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสที่พบบ่อยในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่น โรค minimal change disease ในมะเร็งชนิด Hodgkin หรือ โรค membranous nephropathy และ proliferative glomerulonephritis ในมะเร็งชนิด non-Hodgkin¹ ภาวะอื่นที่พบได้น้อยมากคือ ภาวะ cryoglobulinemia โดยภาวะนี้จะพบได้บ่อยกว่าในโรค multiple myeloma อันเป็นผลจากการที่เซลล์มะเร็งสร้างสารภูมิคุ้มกันหรือ immunoglobulin ผิดปกติมาสะสมทำให้เกิดการอักเสบในโกลเมอรูลัส โดยผู้นิพนธ์ได้รายงานผู้ป่วยที่เคยมีมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด diffuse large B cell ที่มาด้วยไตวายเฉียบพลันและตรวจพบเป็น cryoglobulinemia type I with membranoproliferative glomerulonephritis รวมทั้งทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะนี้ได้แก่ อุบัติการณ์ ข้อมูลพื้นฐาน พยาธิกำเนิด อาการ อาการแสดง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และการพยากรณ์โรค

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 59 ปี มีโรคประจำตัว คือ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate 17.5 มก. ต่อสัปดาห์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 และติดตามการรักษาที่อายุรแพทย์โรคข้ออย่างสม่ำเสมอ

1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลด้วยอาการเบื่ออาหาร ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโตที่บริเวณคอขวา รักแร้ทั้งสองข้าง และขาหนีบทั้งสองข้าง ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell with extensive plasmacytic differentiation จากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ต่อมน้ำเหลือง หลังการวินิจฉัยผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษากับแพทย์แผนปัจจุบัน แต่รับประทานน้ำมันกัญชาและสมุนไพรไม่ทราบชนิดรับประทานเป็นเวลา 8 เดือน โดยก่อนมาโรงพยาบาลในครั้งนี้อยู่ 1 เดือน ผู้ป่วยได้มาตรวจติดตามอาการ พบว่าต่อมน้ำเหลืองบริเวณ

คอ รักแร้ และขาหนีบยุบลง ตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ไม่พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณช่องอกและช่องท้องโต

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตว่าใบหน้าและขาทั้งสองข้างบวม ไม่ได้สังเกตว่าปัสสาวะผิดปกติหรือไม่ ผู้ป่วยมีเลือดออกตามไรฟัน จึงหยุดยาล้วนน้ำมันกัญชาเนื่องจากคิดว่ารับประทานแล้วมีอาการผิดปกติ จึงมาโรงพยาบาล

การตรวจร่างกาย ความดันโลหิต 170/80 มม.ปรอท ชีพจร 70 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส, generalized pitting edema 2+ at both legs, marked pallor, no jaundice, no macroglossia, no superficial lymphadenopathy, small amount of ascites, negative bimanual palpation, ระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย

ผลการตรวจเลือด
BUN 16.2 มก./ดล., Cr 3.11 มก./ดล. (Cr1.25 มก./ดล. เมื่อ 1 เดือนก่อน) Sodium 131, potassium 4.5, chloride 105, bicarbonate 12 มิลลิโมล/ลิตร Calcium 9.22, phosphorus 4.6, uric acid 11 มก./ดล. Blood sugar 90 มก./ดล.
TB 0.25 มก./ดล., AST 41, ALT 49, ALP 82 U/L, albumin 2.6, globulin 2.9 กรัม/ดล.
LDH 201 U/L
CBC: Hemoglobin 7.1 กรัม/ดล., hematocrit ร้อยละ 19.9 WBC 3,200 เซลล์/ลบ.มม., neutrophil ร้อยละ 73, lymphocyte ร้อยละ 20, Platelet 75,000/ลบ.มม.
ผลการตรวจปัสสาวะ
Urinalysis: Sp.gr. 1.013, Albumin 3+, WBC 3-5 เซลล์/HPF, RBC 5-10 เซลล์/HPF, No cast
Urine protein creatinine ration (UPCR) 4.8 กรัมต่อกรัมครีเอตินิน

WBC, white blood cell; HPF, high power field; RBC, red blood cell; LPF, low power field; BUN, blood urea nitrogen; TB, total bilirubin; ALP, alkaline phosphatase; CBC, complete blood count; LDH, lactate dehydrogenase

ผลการตรวจเพิ่มเติม

- Ultrasonography of KUB system: normal size both kidneys, mild increase echogenicity, no mass, no hydronephrosis
- HBsAg, anti-HCV, Anti-HIV: negative
- C3 95 มก./ดล. (ค่าปกติ 83-177 มก./ดล.), C4 5 มก./ดล. (ค่าปกติ 15-45 มก./ดล.)
- Serum protein electrophoresis: monoclonal spike positive
- Immunofixation: IgM kappa monoclonal gammopathy
- Serum free light chain: kappa 306.74 มก./ลิตร, lambda light chain 88.75 มก./ลิตร, Kappa: Lambda ratio 3.46
- Bone marrow biopsy: normocellular marrow, no definite abnormal lymphoid cell or any aggregate of lymphoid cell detected

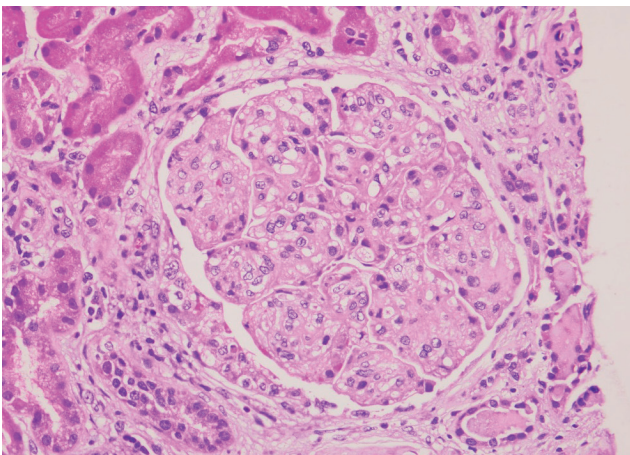
ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ pancytopenia สัมพันธ์กับยา methotrexate ตรวจพบว่ามีภาวะ monoclonal gammopathy และมีภาวะไตวายเฉียบพลันอันน่าจะเป็นจากการอักเสบของโกลเมอรูลัสเนื่องจากตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ โดยขณะนั้นยังไม่พบหลักฐานของโรคเมเรียมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ชัดเจน การติดตามการทำงานของไตในโรงพยาบาลพบว่าครีเอตินินในเลือดคงที่ประมาณ 3 มก./ดล. เนื่องจากยังมีโอกาสเป็นกลุ่มอาการ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) ได้จึงได้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติม

ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไต (รูปที่ 1-5) พบ 21 โกลเมอรูลัส โดยพบ global sclerosis 10 ลูก โกลเมอรูลัสส่วนใหญ่มีลักษณะฝ่อจากการขาดเลือด โกลเมอรูลัสที่เหลือพบมี endocapillary proliferation, double contour, และ mesangial interposition capillary wall ร่วมกับสารสีชมพูอุดกั้นใน capillary lumen บางวง มีการเพิ่มขึ้นของ mesangial cell และ matrix เล็กน้อย

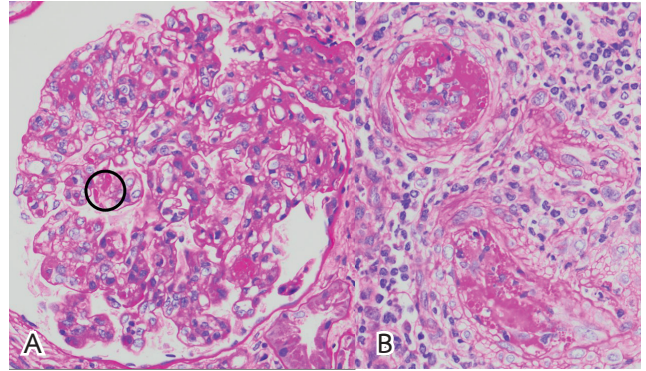
ไม่พบโกเลเมอรูลัสที่มี crescent ในส่วน tubule และ interstitium พบมี infiltration จากเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กและเซลล์พลาสมา โดยเซลล์พลาสมาส่วนใหญ่จะติดการย้อม light chain ชนิด kappa มากกว่า lambda มาก ไม่พบเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด B ขนาดใหญ่ และพบ tubular atrophy และ interstitial fibrosis ประมาณร้อยละ 60 ส่วนหลอดเลือดแดงพบมีการสะสมของสารชมพูอดักใน lumen

ชิ้นเนื้อไตที่ตรวจ immunofluorescence พบย้อมติด IgM และ kappa ที่ผนังหลอดเลือดแดง และใน lumen ไม่พบโกเลเมอรูลัส ในชิ้นเนื้อไตที่ตรวจ immunofluorescence การตรวจ electron microscopy พบ subendothelial และ mesangial deposits ที่มี curvilinear microtubular substructure ขนาด 30 นาโนเมตร

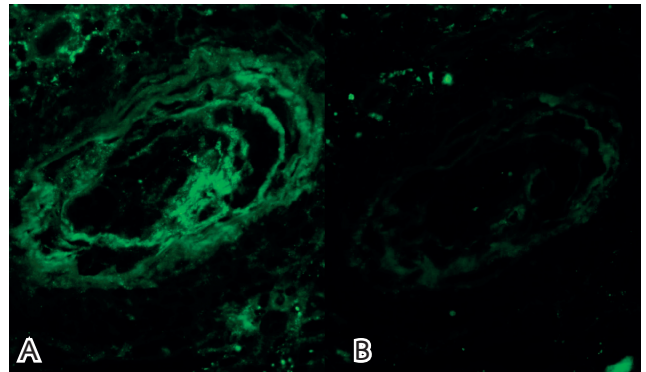
ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตให้การวินิจฉัยผู้ป่วยเป็น cryoglobulinemia type I ที่มีการเปลี่ยนแปลงของโกเลเมอรูลัสแบบ MPGN ซึ่งสัมพันธ์กับโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ร่วมกับการแทรกตัวของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มี plasmacytic differentiation เข้าไปในเนื้อไต อายุรแพทย์โรคเลือดและพยาธิแพทย์โรคเลือด คิดถึงภาวะ methotrexate associated lymphoproliferative disorder (diffuse large B cell lymphoma type) จึงได้หยุดยา methotrexate และติดตามอาการ พบว่าไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต ระดับครีเอตินินในเลือดลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 2 มก./ดล. และ eGFR 25 มล./นาที่/1.73 ตร.ม ระดับแอลบูมินในเลือด 3.1 กรัม/ดล. และตรวจปัสสาวะพบ UPCR 2 กรัมต่อกรัมครีเอตินิน อย่างไรก็ตามอายุรแพทย์โรคเลือดประเมินผลหลังหยุดยา methotrexate 3 เดือนแล้ว โรคยังไม่สงบเนื่องจากระดับครีเอตินินยังไม่ปกติ จึงได้เริ่มให้ยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP (rituximab ร่วมกับ cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) หลังจากรักษาครั้งแรก ระดับครีเอตินินผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณ 2 มก./ดล. และ eGFR 25 มล./นาที่/1.73 ตร.ม และผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษา



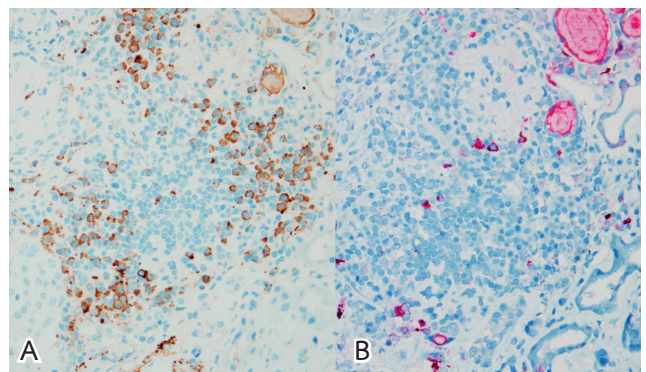
รูปที่ 1 โกเลเมอรูลัสที่มีลักษณะ MPGN pattern (H&E stain)



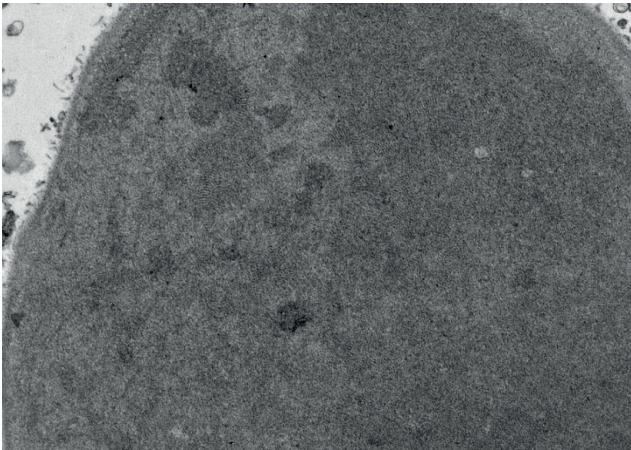
รูปที่ 2 A) โกเลเมอรูลัสที่มี endocapillary hypercellularity ร่วมกับ intracapillary material ที่ติดสี PAS(วงกลม) (PAS stain) B) การอุดตันของหลอดเลือดแดงโดย material ที่ติดสี PAS (PAS stain)



รูปที่ 3 A) Material ในหลอดเลือดแดงที่ย้อมติด kappa light chain (Immunofluorescence, kappa) B) หลอดเลือดแดงที่ย้อมไม่ติด lambda light chain (Immunofluorescence, lambda)



รูปที่ 4 A) Neoplastic plasma cells ย้อมติด kappa light chain (Immunohistochemistry, kappa) B) Plasma cells ส่วนน้อยย้อมติด lambda light chain (Immunohistochemistry, lambda)



รูปที่ 5 Subendothelial deposits with microtubular substructure (EM,x6000)

ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีความสำคัญต่อการเกิดถึงประมาณร้อยละ 30^{2,3} โดยสาเหตุส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดจากการลุกลามของโรคไตเรื้อรังโดยตรง แต่เกิดได้จากทั้ง prerenal, postrenal, และ renal cause¹ สาเหตุในกลุ่ม prerenal นั้นเป็นได้จากการขาดสารน้ำ การอาเจียนหรือถ่ายเหลวที่เกิดจากตัวโรคหรือจากผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ภาวะหลอดเลือดฝอยภายในไตตีบ (renal vasoconstriction) จากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง การได้รับยาที่รบกวนความสมดุลของระบบไหลเวียนเลือดของไต เช่น ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI หรือ ARB ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นต้น สาเหตุในกลุ่ม post renal เกิดได้จากการอุดตันทางเดินปัสสาวะจากต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงกดทับ และไตวายเฉียบพลันจากความผิดปกติในไตเอง ซึ่งอาจเกิดจากการลุกลามของโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันในไตเอง ซึ่งอาจเกิดจากการลุกลามของโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันในไตเอง ภาวะ tumor lysis syndrome หรือ โรคของไกลเมอรูลัสที่เป็นผลจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ภาวะเซลล์ท่อไตตาย (acute tubular necrosis; ATN) จากยา หรือความดันในเลือดต่ำ หรือการอักเสบของเนื้อเยื่อ interstitium รอบท่อไต (acute interstitial nephritis) ที่อาจเกิดจากการแพ้ยาทั้งแผนปัจจุบันหรือยาสมุนไพร หรือภูมิคุ้มกันผิดปกติอันเกิดจากโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันในไตเอง เป็นต้น สรุปสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 2

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เป็นอวัยวะที่พบการแพร่กระจายของโรคได้บ่อยที่สุด โดยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน Non-Hodgkin (NHL) จะแพร่กระจายมาที่ไตได้บ่อยกว่าชนิด Hodgkin (HL)⁴ อย่างไรก็ตามในทางคลินิกก็ยังพบภาวะนี้

ได้ไม่บ่อย จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 696 รายที่ได้รับการชันสูตรศพพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 34 มีลักษณะของการลุกลามของมะเร็งมาที่เนื้อไตโดยมีเพียงร้อยละ 14 ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ก่อนเสียชีวิต⁵ โดยผู้ป่วยเพียงร้อยละ 0.5 เท่านั้นที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย การวินิจฉัยภาวะนี้ในทางคลินิกจึงทำได้ยาก เนื่องจากบางครั้งผู้ป่วยไม่มีอาการหรือผลทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ลักษณะทางคลินิกที่อาจพบได้ในภาวะนี้ ได้แก่ อาการปวดบั้นเอว ปัสสาวะเป็นเลือด แน่นท้อง ความดันโลหิตสูง ตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนรั่วในปริมาณไม่มาก แต่การตรวจปัสสาวะผิดปกติในขั้นต้นสามารถพบได้ในภาวะ AIN หรือการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะได้เช่นกัน การตรวจพบขนาดไตที่โตขึ้นทั้งสองข้างจากการตรวจร่างกายหรือการตรวจทางรังสีวิทยา ทำให้สงสัยภาวะนี้มากขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Corlu L และคณะ พบขนาดไตโตขึ้นจากการตรวจทางรังสีเพียงร้อยละ 5.9⁶ การเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะนี้¹ กลไกของภาวะไตวายเฉียบพลันจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเกิดจากการกดเบียดของท่อไตฝอยและหลอดเลือดฝอยในไตจากการเซลล์ที่อัดแน่นใน interstitium จนทำให้เกิด ATN⁷ ผู้ป่วยที่รายงานนี้มีหลักฐานของการบุกรุกของเซลล์ลิมโฟไซต์ขนาดเล็กที่เป็น clone เดียวกันโดยพบ immunofluorescence ของ kappa มากกว่า lambda อย่างชัดเจน ซึ่งการแพร่ของเซลล์มะเร็งเข้ามาในเนื้อไตนี้ อาจเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

โรคที่เกิดพยาธิสภาพของไกลเมอรูลัส สามารถพบในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้หลากหลายรูปแบบ ตามชนิดเซลล์ของมะเร็ง ซึ่งอาการแสดงจะแตกต่างกันตามพยาธิสภาพของไต ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4 โดยพยาธิสภาพที่สำคัญ ได้แก่

1. ความผิดปกติของเซลล์ podocyte (podocytopathy) ได้แก่ โรค minimal change disease (MCD) หรือ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ที่ทำให้เกิดโรคไตเนฟโรติก

2. การอักเสบของไกลเมอรูลัสแบบ proliferative glomerulonephritis อันเกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ MPGN, crescentic glomerulonephritis, IgA nephropathy, immunotactoid และ fibrillary glomerulonephritis เป็นต้น

3. การสะสมของ immunoglobulin ผิดปกติในไกลเมอรูลัส (deposition disease) ได้แก่ amyloidosis, monoclonal immunoglobulin deposition disease, และ cryoglobulinemia เป็นต้น แต่โรคกลุ่มนี้ซึ่งปกติจะพบได้บ่อยในผู้ป่วย multiple myeloma นั้น พบได้น้อยมากในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin นั้นพยาธิสภาพ

ที่พบบ่อยคือ minimal change disease ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40 ของโรคของโกลเมอรูลัสที่พบทั้งหมด⁷ ส่วนในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin นั้นพบเป็น MPGN มากที่สุด โดยพบมากกว่าร้อยละ 30-55 ของโรคของโกลเมอรูลัสที่พบทั้งหมด ตามมาด้วยการพบ crescentic glomerulonephritis^{8,9}

Monoclonal gammopathy ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

โรคไตที่เกิดจาก monoclonal gammopathy พบได้ไม่บ่อย ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ภาวะนี้เกิดจากกลุ่มเซลล์พลาสมาหรือส่วนน้อยของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบีที่เป็นมะเร็งสร้าง monoclonal immunoglobulin หรือ light chain ขึ้นมาเป็นจำนวนมาก ทำให้เกิดการทํางานของไตผิดปกติ โดยกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดอันตรายของไต ได้แก่ การตกตะกอนและสะสมของสารเหล่านี้ตามโครงสร้างของไต ที่บริเวณโกลเมอรูลัส mesangium ท่อฝอยไตและเยื่อบุโดยรอบ รวมถึงหลอดเลือดขนาดเล็กภายในไต นอกจากนั้นเกิดจาก monoclonal protein บางชนิด เช่น cryoglobulin อาจมีลักษณะของการเป็น autoantibody ทำปฏิกิริยากับโกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการอักเสบตามมา¹⁰ ลักษณะทางคลินิกของภาวะนี้พบได้ตั้งแต่มีโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะไม่มากและการทำงานของไตยังปกติ จนถึงโรคไตเนฟโรติกที่รุนแรงหรือภาวะ RPGN¹¹ เซลล์ที่สร้าง immunoglobulin หลักคือเซลล์พลาสมา ดังนั้นจะพบภาวะนี้ได้บ่อยในโรค multiple myeloma ส่วนในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองสามารถพบได้ในมะเร็งของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบีที่เป็นเซลล์ต้นทางของเซลล์พลาสมา โดยมักเป็นเซลล์ที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเป็นเซลล์พลาสมาบ้างแล้ว (plasmacytic differentiation)

การได้รับยา methotrexate เป็นปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มโรค lymphoproliferative disorders (LPDs)¹² จากกลไกการกดภูมิคุ้มกัน เรียกโรคกลุ่มนี้ว่า methotrexate-associated lymphoproliferative disorders (MTX-LPD)¹³ ปัจจุบันกลุ่มโรค MTX-LPD ยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยชัดเจน โดยทั่วไปจะวินิจฉัยในผู้ป่วย lymphoproliferative disorder ที่มีประวัติใช้ออกเสบรุมมาตอยด์และได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate ระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาถึงการวินิจฉัยโรคประมาณ 4.3 ปี โดยพยาธิสภาพร้อยละ 50 พบเป็น diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ผู้ป่วยรายนี้มีอาการต่อมน้ำเหลืองโตตามร่างกาย การตรวจผลทางพยาธิวิทยาพบโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell with extensive plasmacytic differentiation

มีประวัติการรับประทานยา methotrexate เป็นระยะเวลา 6 ปี เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จึงเข้าได้กับการวินิจฉัยโรค methotrexate-induced diffuse large B cell lymphoma ลักษณะสำคัญของโรคในกลุ่ม MTX-LPD คือโรคสงบลงยังหยุดยา การตอบสนองจะแตกต่างตามพยาธิสภาพ โดยในบางการศึกษาพยาธิสภาพชนิด DLBCL จะมีอัตราการตอบสนองหลังหยุดยาประมาณร้อยละ 44¹³ โดยหากโรคไม่สงบหลังหยุดยา methotrexate การรักษาคือการให้ยาเคมีบำบัดดังเช่นผู้ป่วยรายนี้

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง^{1,5}

Prerenal	การขาดสารน้ำ อาเจียน ถ่ายเหลว (ยาเคมีบำบัด) การเสียเลือด Insensible loss (ไข้) การลดลงของเลือดไปเลี้ยงที่ไต ภาวะหลอดเลือดฝอยภายในไตตีบ (hypercalcemia) การติดเชื้อ โรคตับ ยา (ACEI/ARB ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาขับปัสสาวะ)
Intrarenal	ภาวะเซลล์ท่อไตตาย ภาวะไตขาดเลือด Lysozymuria Tumor lysis syndrome ยา (ยาฆ่าเชื้อ ยาเคมีบำบัด) Tubulointerstitial disorder การลุกลามของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองไปที่ไต มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ไตชนิดปฐมภูมิ การอักเสบของเนื้อเยื่อรอบท่อไต ความผิดปกติของโกลเมอรูลัส Renovascular disorder (renal vein thrombosis, thrombotic microangiopathy)
Postrenal	การอุดตันทางเดินปัสสาวะ การกดเบียดจากภายนอกไต (ต่อมน้ำเหลือง tumor obstruction) Retroperitoneal fibrosis การอุดตันภายในไต (นิ่วทางเดินปัสสาวะ crystalluria)

ตารางที่ 3 พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสชนิดต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วย
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง^{1,7,8}

Hodgkin's lymphoma	MCD FSGS Amyloidosis (AA) Crescentic GN
Non-Hodgkin's lymphoma	MCD FSGS MN MPGN Mesangioproliferative GN Crescentic GN Amyloidosis (AL) IgA nephropathy Immunotactoid GN Fibrillary GN Cryoglobulinemia type I, II

MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis

ภาวะ cryoglobulinemia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ภาวะ cryoglobulinemia หรือการตรวจพบมี cryoglobulin ในเลือด โดย cryoglobulin หมายถึง immunoglobulin ที่ตกตะกอนที่อุณหภูมิเย็นน้อยกว่า 37 องศาเซลเซียส และสามารถละลายได้ที่อุณหภูมิมากกว่า 37 องศาเซลเซียส¹⁵ โดยภาวะ cryoglobulinemia สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ (ตารางที่ 5)

1. Cryoglobulinemia type I คือ ภาวะที่มี monoclonal immunoglobulin เพียงชนิดเดียว เกิดจากโรคมะเร็งที่มีความผิดปกติของเซลล์พลาสมาหรือเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบี ได้แก่ multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia (WM), chronic lymphocytic leukemia (CLL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดย cryoglobulin มักเป็น IgM หรือ IgG แต่อาจพบเป็น IgA และ light chain

2. Mixed cryoglobulinemia type II คือ ภาวะที่มี monoclonal IgM ที่สามารถไปจับกับ polyclonal IgG เกิดเป็น immune complex ขึ้นมาได้ สาเหตุมักเกิดจากการติดเชื้อเรื้อรัง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ไวรัสเอชไอวี และโรค autoimmune เช่น Sjögren syndrome

3. Mixed cryoglobulinemia type III คือ ภาวะที่มีทั้ง polyclonal IgG และ IgM ซึ่งมักพบในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรค autoimmune เช่น SLE และ Sjögren syndrome

กลไกการเกิดการถ่วงกันต่อไต่เชื่อว่าผ่านทางการจับกันของ immunoglobulin กับแอนติเจนเป้าหมาย รวมทั้งความบกพร่องในการกำจัด immune complex ที่ผิดปกติเหล่านี้ ทำให้ไปเกาะตามอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะที่ไตทำให้เกิดการบาดเจ็บและความผิดปกติของไตขึ้น โดยกลไกนี้อธิบายได้ชัดเจนใน mixed cryoglobulin type II ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ส่วนกลไกในโรคอื่น ๆ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

อาการและอาการแสดงของ cryoglobulin vasculitis ได้แก่ อ่อนแรง, palpable nonpruritic purpura ปวดข้อแบบสมมาตร อาการชา หลอดเลือดไปเลี้ยงนิ้วอุดตัน และการอักเสบของไต อย่างไรก็ตามอาการแบบ systemic มักพบในผู้ป่วยที่เป็น mixed cryoglobulin type II และ III ผิดกับในผู้ป่วย cryoglobulin type I ที่มักไม่แสดงอาการ systemic แต่พบความผิดปกติของไตได้ประมาณร้อยละ 20-60 ของผู้ป่วย โดยไม่แสดงอาการอื่น ๆ ลักษณะทางคลินิกในกรณีมีการอักเสบของไตนั้นมาได้หลากหลาย ตั้งแต่การมีเม็ดเลือดแดง และโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อยไปจนถึงภาวะเนฟโรติก หรือ nephritic ที่รุนแรง

การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจพบ cryoglobulin ในเลือดระดับ complement C4 ในเลือดมักจะต่ำ โดยที่ C3 ปกติหรือต่ำเล็กน้อย การเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตร้อยละ 80 จะพบเป็นลักษณะ MPGN โดยลักษณะที่ทำให้คิดถึงภาวะนี้ได้แก่ การพบ macrophage จำนวนมากร่วมกับพบการตกตะกอนของสารที่ติดสี Periodic acid-Schiff (PAS) ชัดเจนซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ cryoglobulin ในหลอดเลือด โดยการย้อม immunofluorescence จะพบการติดสีแบบ monoclonal immunoglobulin เช่น ติด kappa หรือ lambda เด่นอย่างใดอย่างหนึ่ง และเมื่อตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะพบการสะสมของ fibril ที่มีลักษณะ microtubules, fibrillary หรือ finger prints substructure¹⁵

Cryoglobulinemia type I เป็นชนิดที่พบน้อยคือประมาณร้อยละ 10-15 ของทั้งหมด เนื่องจากอุบัติการณ์โรคที่เกิดไม่มาก จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะนี้น้อย สาเหตุส่วนใหญ่ของภาวะนี้เกิดจากโรค multiple myeloma หรือมะเร็งของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดบี ซึ่งในรายงานส่วนใหญ่จะพบในมะเร็งชนิด lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) หรือ WM และ CLL โดยพบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ไต่เป็นแบบ MPGN¹⁶⁻¹⁸ การพบภาวะนี้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ที่แม้จะเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดนั้นพบได้น้อยมาก ซึ่งโดยปกติมะเร็งชนิดนี้จะลุกลามมาที่ไตเพียงร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด¹⁹

การศึกษาในประเทศจีนโดย Zhang L และคณะ ซึ่งศึกษาผู้ป่วย cryoglobulinemia type I 45 ราย พบมีโรคมะเร็งชนิด diffuse large B cell 2 ราย, WM 9 ราย, CLL 6 ราย, follicular lymphoma 1 ราย โดยพบการลุกลามของมะเร็งมาที่ไตร้อยละ 15²⁰ สำหรับผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบหลักฐานของ cryoglobulinemia ชัดเจนจากการพบสารที่ติดสี PAS เข้มที่บริเวณต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการตรวจพบมี monoclonal gammopathy ที่เป็นชนิด IgM ที่พบได้บ่อยในภาวะ cryoglobulinemia ซึ่งน่าจะสร้างมาจากเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยที่มีลักษณะของ lymphoplasmacytic differentiation ซึ่งภาวะนี้พบได้ไม่บ่อย เป็นที่น่าสังเกตว่าการที่โรคกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยรายนี้เริ่มจากความผิดปกติที่ไตเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการทาง systemic อื่นเลย ดังนั้นการตรวจเพิ่มเติมโดยการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อหาสาเหตุจึงมีความสำคัญอย่างมากเพื่อการวินิจฉัยและรักษาก่อนที่จะลุกลามต่อไป

ตารางที่ 4 อาการแสดงทางไตของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามผลพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส^{7, 9, 11, 16, 17}

พยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส	อาการแสดง
MPGN	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria Nephritis syndrome RPGN
Cryoglobulinemia type I, II	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria Pure nephrotic syndrome Nephritis syndrome RPGN
Crescentic glomerulonephritis	ภาวะไตวาย RPGN
IgA Nephropathy	ภาวะไตวาย, Proteinuria Microscopic hematuria
MIDD	ภาวะไตวาย, Proteinuria
Amyloidosis (AA)	ภาวะไตวาย, Proteinuria Nephrotic syndrome
Immunotactoid/Fibrillary glomerulonephritis	ภาวะไตวาย, Proteinuria
MCD, FSGS	Nephrotic syndrome
MN	Nephrotic syndrome

MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition disease; RPGN, rapid progressive glomerulonephritis

ตารางที่ 5 การแบ่งชนิดของ cryoglobulin^{14,15}

Cryoglobulin type	Immunoglobulin class	Associated disease
I. Monoclonal immunoglobulins	IgM>IgG>IgA	MM, CLL, WM
II. Mixed cryoglobulins with monoclonal immunoglobulins	IgM/IgG>>IgG/IgG	Infection (hepatitis C), Sjögren syndrome CLL, lymphoma
III. Mixed polyclonal immunoglobulins	IgM/IgG	Infection (hepatitis B/C), SLE, RA, vasculitis, neoplasia

CLL, chronic lymphocytic leukemia; MM, multiple myeloma; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; WM, Waldenström macroglobulinemia

การรักษา cryoglobulinemia ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

แนวทางการรักษา cryoglobulinemia ใน lymphoproliferative disorder นั้นขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุ²² ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยโรค diffuse large B cell lymphoma จากยา methotrexate จึงได้หยุดยา methotrexate เป็นเวลา 3 เดือน และติดตามอาการพบวาระดับครีเอตินินไม่ดีขึ้น จึงให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาอื่น ๆ ได้แก่

1. การทำ plasma exchange ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperviscosity syndrome หรือ life-threatening disease เช่น RPGN, pulmonary hemorrhage และการลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น
2. การรักษาด้วยยากดภูมิ ได้แก่ rituximab cyclophosphamide และยากกลุ่มสเตียรอยด์ โดยพิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น progressive neuropathy แผลบริเวณผิวหนังที่รุนแรง และภาวะ nephritis ที่รุนแรง เป็นต้น

การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีการลุกลามที่ไตนั้นแตกต่างกันไปตามชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยพบว่า มะเร็งชนิด high grade จะมีการฟื้นตัวของการทำงานของไตมากกว่าชนิด low grade⁶ ในผู้ป่วย LPL/WM พบว่าหากการทำงานของไตลดลงหลังการรักษา อัตราการรอดชีวิตจะต่ำกว่าในผู้ป่วยที่การทำงานของไตคงที่หรือดีขึ้นหลังได้รับการรักษา²³

อย่างไรก็ตามการพบภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่ต้นในผู้ป่วยโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว²⁴ โดยปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการรอดชีวิตคือการตอบสนองต่อการรักษา ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง สำหรับการเกิดภาวะไตวายสามารถใช้การบำบัดทดแทนไตซึ่งช่วยการรอดชีวิตในระยะยาว ผู้ป่วยรายนี้ ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีพอควรเนื่องจากโรคน่าจะสัมพันธ์กับ ยา methotrexate ซึ่งเมื่อหยุดหรือลดขนาดยาโรคจะสามารถสงบ เองได้ แม้ว่าไตอาจจะไม่ฟื้นกลับมาทำงานปกติ

กล่าวโดยสรุปผู้เขียนนำเสนอผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ชนิด diffuse large B cell ที่มาด้วยภาวะไตวายเฉียบพลันร่วม กับการอักเสบของโกลเมอรูลัส โดยที่ไม่มีหลักฐานการกลับเป็น ข้ำของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง การตรวจเลือดพบ monoclonal gammopathy และการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ cryoglobulin plug ใน glomeruli ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคนี้ได้อย่างทันท่วงที ลักษณะ ทางพยาธิวิทยา cryoglobulinemic MPGN นั้นพบได้น้อยมาก ในมะเร็งชนิด diffuse large B cell และยังพบร่วมกับการบุกรุก ของมะเร็งเข้าไปในเนื้อไต การรักษาและการพยากรณ์โรคขึ้นกับ การตอบสนองของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

เอกสารอ้างอิง

- Luciano RL, Brewster UC. Kidney involvement in leukemia and lymphoma. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):27-35.
- Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2011;22(4):399-406.
- Khalil MA, Latif H, Rehman A, Kashif WU, Awan S, Khalil Z, et al. Acute kidney injury in lymphoma: a single centre experience. *Int J Nephrol*. 2014;272961.
- Obrador GT, Price B, O'Meara Y, Salant DJ. Acute renal failure due to lymphomatous infiltration of the kidneys. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(8):1348-54.
- Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med*. 1962;32:184-207.
- Corlu L, Rioux-Leclercq N, Ganard M, Decaux O, Houot R, Vigneau C. Renal Dysfunction in Patients With Direct Infiltration by B-Cell Lymphoma. *Kidney Int Rep*. 2019;4(5):688-97.
- Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD. The spectrum of kidney involvement in lymphoma: a case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(6):1191-6.
- Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(3):158-64.
- Li S-J, Chen H-P, Chen Y-H, Zhang L-h, Tu Y-M, Liu Z-h. Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *PLOS ONE*. 2014;9(4):e95190.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-30.
- Hogan JJ, Alexander MP, Leung N. Dysproteinemia and the Kidney: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):822-36.
- Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda J, Tomita Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol*. 2007;34(2):322-31.
- Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, Kato K, Imaizumi Y, Seki R, et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Sur Pathol*. 2019;43(7):869-84.
- Feehally J FJ, Tonelli M, Johnson JR. Comprehensive clinical nephrology. 6th edition. 6, editor. China: Elsevier Inc 2019.
- Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):11.
- Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremon D, Herrmann SS, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5): 770-82.
- Harel S, Mohr M, Jahn I, Aucouturier F, Galicier L, Asli B, et al. Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*. 2015;168(5):671-8.
- Sidana S, Tandon N, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi FK, Lacy MQ, et al. Clinical presentation and outcomes in

- light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains. *Leukemia*. 2018;32(3):729-35.
19. Villa D, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ. Diffuse large B-cell lymphoma with involvement of the kidney: outcome and risk of central nervous system relapse. *Haematologica*. 2011;96(7):1002-7.
20. Zhang L-L, Cao X-X, Shen K-N, Han H-X, Zhang C-L, Qiu Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of type I cryoglobulinemia in Chinese patients: a single-center study of 45 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(8):1735-40.
21. Yoo C CY, Shim SI, Lee K. IgA Nephropathy Encountered in a Patient with Hodgkin Lymphoma. *Korean J Nephrol*. 2008;27(6):720-5.
22. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289-98.
23. Vos JM, Gustine J, Rennke HG, Hunter Z, Manning RJ, Dubeau TE, et al. Renal disease related to Waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br J Haematol*. 2016;175(4):623-30.
24. Kohn M, Karras A, Zaidan M, Bénére C, de Fréminville JB, Laribi K, et al. Lymphomas with kidney involvement: the French multicenter retrospective LyKID study. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(4):887-95.

Interview



บทสัมภาษณ์

ศาสตราจารย์นายแพทย์ยี่ยง อวิหิงสานนท์

ประวัติการศึกษา

จบแพทยศาสตรบัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีพ.ศ. 2533 (รุ่น 40) และฝึกอบรมจนถึงการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทั้งหมด หลังจากนั้นบรรจุเป็นอาจารย์ 2 ปี และในปี พ.ศ. 2541 เดินทางไปศึกษาต่อ postdoctoral fellowship ที่ Division of Immunology, Beth Israel Medical Center, Harvard Medical School (เป็นเหมือนคู่ของ Massachusetts Institute of Technology: MIT ที่เน้นในแง่วิศวกรรม) เป็นเวลา 3 ปี และกลับมาเป็นอาจารย์สาขาวิชาโรคไต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยในช่วงที่ศึกษาต่อที่ต่างประเทศ ได้ร่วมในหน่วยของ Dr. Terry Strom ซึ่งเน้น basic research และ translational research ในยุคนั้นเน้น animal model ในเรื่องของ transplantation tolerance เป็นยุคที่เริ่มรู้จัก interleukin ลำดับต้น ๆ และผลจากการยับยั้งสารเหล่านั้น โดยตัวอาจารย์เน้น translational research เช่น การตรวจ mRNA ในปัสสาวะด้วย real-time PCR เพื่อวัดปริมาณสาร มาวินิจัย acute cellular rejection นอกจากนี้ที่หน่วยก็มีการค้นพบ granzyme B และ perforin ซึ่งได้ตีพิมพ์ลงใน New England Journal of Medicine ด้วย

จากที่ได้ศึกษาหรือร่วมงานกับแพทย์โรคไตจากต่างประเทศ มีความแตกต่างจากประเทศไทยอย่างไร ทั้งในแง่การเรียนการสอน การวิจัย และงานบริการ และส่วนใดที่อาจนำมาเติมเต็มช่องว่างสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไต และการเรียนการสอนในประเทศไทยได้บ้าง

การผ่าตัดปลูกถ่ายไตในประเทศไทยครั้งแรกคือปี พ.ศ. 2515 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยอาจารย์เสาวลักษณ์เป็นหัวเรือใหญ่ แต่โดยรวมแล้วในประเทศไทยยังมีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตไม่เยอะมาก และกระจุกตัวอยู่ในโรงเรียนแพทย์ใหญ่ ๆ ภายหลังจากปี พ.ศ. 2530 รวมถึงหลังจากที่อาจารย์กลับมาจากต่างประเทศ จึงมีการรื้อฟื้นและกระตุ้นให้มีการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมากขึ้น

ในแง่มุมอื่น ๆ สิ่งที่เป็นข้อดีมาก ๆ ของการไปศึกษาต่อที่ต่างประเทศคือ การได้เห็นระบบและวัฒนธรรมในการเสาะหาความรู้ที่ Harvard Medical School ไม่ว่าเราเดินไปที่ไหน เราสัมผัสได้ถึงการสร้างความรู้ ทำให้รู้สึกได้ว่าการทำวิจัยอย่างต่อเนื่องเป็นส่วนหนึ่งของการสร้างสังคมของประเทศเขาได้มาจนถึงทุกวันนี้ ฐานข้อมูลวิจัยของเขานอกจากขนาดมหาศาลแล้ว ยังสามารถนำไปสื่อสารถึงภาครัฐ ผู้กำหนดนโยบาย ภาคประชาชน สังคม และภาคส่วนอุตสาหกรรม ผู้ร่วมลงทุนได้ ถนนหลักของที่ Boston มีบริษัทมาล้อมรอบ แต่สาเหตุเพราะความรู้ที่ได้ออกมาจากมหาวิทยาลัยนั้นมีคุณค่ามากและพร้อมจะมาสานต่อให้เกิดประโยชน์ ผมมองว่าแพทย์ไทยเรา ความรู้สติปัญญาเราไม่ได้ด้อยกว่า ฝีมืออาจจะดีกว่าด้วย เราเรียนรู้ได้เกือบทุกรูปแบบ แต่การสนับสนุนและสานต่อองค์ความรู้ของเราอาจยังไม่เท่าประเทศเขา จริง ๆ แล้วแพทย์ไทยมีจุดแข็งในแง่หนึ่งคือ ตลอดการฝึกของเรา จะเห็นภาพกว้างในทุกภาคส่วน และด้วยความที่ต้องทำงานในหลากหลายหน้าที่มาก่อน ทำให้เราคิดแบบเป็นองค์รวม และหาสิ่งที่เหมาะสมกับสภาพสังคมของเราได้อย่างดี



ในแง่งานบริการ อาจารย์ได้มีโอกาสไปคลินิกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตของประเทศเขา จุดที่แตกต่างคืองานของเขาหนักน้อยกว่าเรา มีเวลาดูแลผู้ป่วย และมีการแบ่งงานกันละเอียดมาก ตัวอย่างเช่น แพทย์ที่ดูแล ป่วยอาจไม่ต้องมาคิดเรื่องการเบิกจ่ายมากนัก (มีผู้ประสานงานพิจารณาให้) หรือศัลยแพทย์ผ่าตัดปลูกถ่ายไตก็ไม่ต้องไปทำงานผ่าตัดชนิดอื่น อย่างไรก็ตามเชื่อว่าในชนบทของประเทศเขาก็อาจจะมีส่วนที่เข้าไม่ถึงการดูแลทางการแพทย์ในระดับนั้น แต่เราได้ไปเห็นจุดที่มาตรฐานสูงมากของเขา



แรงบันดาลใจที่ทำให้อาจารย์สนใจด้านการผ่าตัดปลูกถ่ายไต

จริง ๆ แล้วคนที่มาเรียน Nephrology จะมีลักษณะร่วมกันสองประการอยู่แล้ว (core value) ประการแรกคือ ชอบสิ่งที่ยอธิบายด้วยกลไก (mechanism) และอีกประการหนึ่งคือเราชอบ “Make a difference” จากการจัดการของเรา เห็นผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมาก หรือการพัฒนาในด้านต่าง ๆ โดยสองประการนี้เป็นความสุขของเราและเติมพลังงานให้กับเรา เราชอบถามคำถาม “Why” กันมาก หนึ่งในตำราที่เป็นแรงบันดาลใจของอาจารย์คือตำรา Immunology โดย Professor Abul Abbas ซึ่งมีเส้นที่ภาพการ์ตูนของเซลล์ต่าง ๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้อ่านแล้วเข้าใจอย่างมาก และชี้ให้เห็นจุดที่เราไปปรับด้วยยาได้ (ยุคนั้นยังไม่มี tacrolimus เลย ใช้ cyclosporine ซึ่งเป็นพระเอก, steroid และ azathioprine) ประกอบกับการที่ได้ไปศึกษาและเห็นสัตว์ทดลองที่เปลี่ยนไปจากการปรับระบบภูมิคุ้มกันที่ชัดเจน ทำให้ยิ่งเชื่อในการสร้างความแตกต่างที่ดีขึ้นได้

แรงบันดาลใจในแง่บุคคล คือ Dr. Terry Strom หัวหน้าทีมที่ได้ไปปฏิบัติงานด้วย นอกจากท่านจะเป็นอัจฉริยะแล้ว ยังเป็นหัวหน้าที่ใจกว้าง เคารพความคิดเห็นผู้อื่นในทีม ไม่ว่าจะตำแหน่งใดหรือมาจากประเทศอื่น ๆ ก็ตาม ด้วยนิสัยนี้อาจทำให้ท่านมีเครือข่าย

กว้างขวาง รู้จักคนมากมาย (ซึ่งคนเหล่านั้นก็เคารพ Dr. Terry) ซึ่งก็ทำให้ท่านเป็นหัวหน้าที่ให้คำแนะนำและส่งต่อผู้ที่สนใจไปหาผู้เชี่ยวชาญในด้านที่เหมาะสมได้ ท่านไม่เคยคิดว่าจะต้องเกษียณจากงาน ทำงานด้วยความสุขจนถึงอายุมาก เราสัมผัสได้ถึงความสุขเวลาท่านอธิบายกลไกทางวิทยาศาสตร์พื้นฐาน

ในการทำงานของอาจารย์ นอกจากจะพัฒนางานการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จนถึงทุกวันนี้แล้ว อาจารย์ยังดูแลเรื่องใดอีกเสบลู่กับด้วย อาจารย์มีแรงบันดาลใจในเรื่องนี้อย่างไร

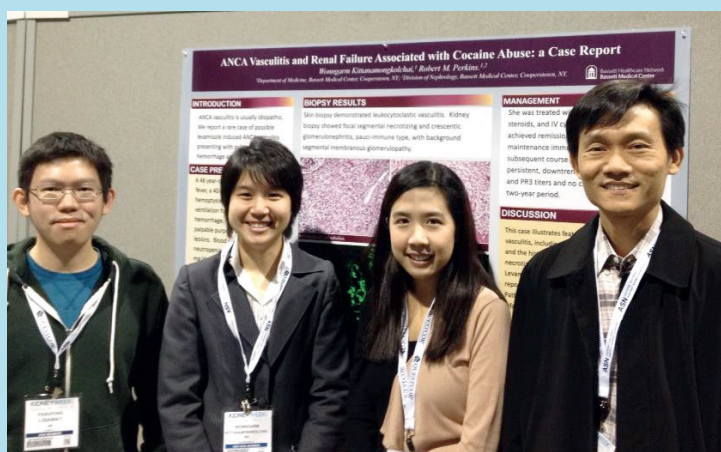
มันมีแนวคิดที่คล้ายกันระหว่างการปฏิเสธไตปลูกถ่ายกับโรคไตอักเสบเรื้อรัง หลังจากผมกลับมาจากต่างประเทศ ผมร่างแนวคิด (concept) ที่ใฝ่ฝันไว้ คือการตรวจพบแนวโน้มของโรคที่รุนแรงให้ได้ก่อนที่มันจะปรากฏให้เห็นออกมา (ซึ่งอาจรุนแรงไปแล้ว เช่น มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากแล้ว การทำงานของไตลดลงแล้ว โรคไตอักเสบเรื้อรังกลับมากำเริบใหม่ หรือเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายไปแล้ว) โดยตรวจพบให้ได้ตั้งแต่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล โดยเฉพาะการตรวจที่ไม่เจ็บปวด (non-invasive) เช่น ระดับยีนสารพันธุกรรมหรือโปรตีนบางชนิดที่หลุดออกมาในปัสสาวะ เราจะได้รีบตัดสินใจรักษาได้โดยที่ยังไม่เกิดความเสียหายมากนัก ดีกว่ามาไล่หลังความเสียหายที่เกิดขึ้นแล้ว

นอกจากนี้อีกข้อคิดหนึ่งคือ อยากดูแลโรคที่พบมากในประเทศของเรา (niche) ทั้งในแง่ช่องว่างขององค์ความรู้ และประโยชน์กับประชาชนไทย เช่น โรคไตในเขตร้อน และโรคไตอักเสบเรื้อรัง ซึ่งพอศึกษาเรื่องนี้ และตีพิมพ์งานวิจัย ก็พบว่าสนุก (ศึกษาตั้งแต่แง่มุมในสัตว์ทดลอง จนถึงทางคลินิก) และก็ได้รับการยอมรับจากต่างประเทศด้วย ผมได้ตีพิมพ์เรื่อง mRNA ในปัสสาวะ เพื่อทำนายการกำเริบของโรคไตอักเสบเรื้อรัง หลังจากนั้นก็ได้ตีพิมพ์ผลงานวิจัยลงในวารสารลำดับต้น ๆ เช่น Kidney International ร่วมกับก็ได้คำแนะนำดี ๆ ในการเขียนงานวิจัย จากเพื่อนร่วมงานที่ได้รับการแนะนำจาก Dr.Terry Strom ด้วย เรียกได้ว่าก็ศึกษาเรื่องนี้มาประมาณ 20 ปี ก็กำลังจะทำให้ตรวจกันได้แพร่หลายขึ้นในเร็ว ๆ นี้ ตอบโจทย์เป้าหมายสูงสุดที่ตั้งไว้ คือ อยากให้การค้นพบทางความรู้พื้นฐาน นำไปสู่การใช้ประโยชน์ ใช้กันทางคลินิกที่เอื้อมาถึงได้ ซึ่งอย่างทีกล่าวนั่นคือ จุดเด่นของแพทย์ไทยที่เราได้ทำงานในภาพกว้างของต่างประเทศ ผู้ที่ค้นพบอาจไม่ได้มาดูแลต่อจนถึงการนำไปใช้แบบนี้

ข้อคิดสำหรับอายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่ รวมถึงการเป็นอายุรแพทย์โรคไตที่ควรมีความสุขแบบอย่างไร

ผมเชื่อว่าน้อง ๆ ที่มาเรียนอายุรแพทย์โดยเฉพาะเรียนต่อยอดอีกคงมีความอยากเป็นแพทย์มากพอสมควรอยู่แล้ว คิดว่าคงไม่ได้เลือกมาเพียงเพราะเรื่องรายได้ในสังคม หรือบางครั้งจากเพื่อนร่วมวิชาชีพเอง จะมองอายุรแพทย์โรคไตอย่างผิด ๆ (myth) หรือตีตราเรา (stigma) ในสิ่งที่อายุรแพทย์โรคไตส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นประการแรกคือ เราชอบถูกมองว่ารวย หรือมีรายได้เข้ามาโดยง่าย ซึ่งในความเป็นจริง อยากให้พวกเราทำงานเพื่อคุณค่าของตัวเอง (core value) ที่ได้กล่าวมาข้างต้น คือการมีความสุขกับการตอบคำถาม “Why” ให้กับปัญหาต่าง ๆ ของผู้ป่วย และการ “Make a difference” ตัวผมเองมีความสุขมากที่เห็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตแล้วเหมือนมีชีวิตใหม่ (ในปัจจุบัน การ dialysis เองก็ก้าวหน้ามาก และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นมากกว่าในอดีต) สิ่งเหล่านี้ต่างหากที่ทำให้เราภาคภูมิใจและเติมพลังให้กับเรา จริงอยู่ว่าสถานการณ์ในปัจจุบันเปลี่ยนไป มีอายุรแพทย์โรคไตเยอะขึ้น โดยเฉพาะในบางพื้นที่ แต่นั่นคงไม่ใช่เหตุผลที่จะทำให้เราเปลี่ยนแปลงคุณค่าที่เรายึดถือ

ประการที่สอง ผู้คนมักมองว่าพวกเราเป็น “หมอ lab” ไม่ต้องมาดูแลผู้ป่วยจริงก็ได้ ทั้งที่ความจริงไม่ใช่เช่นนั้น อายุรแพทย์โรคไตดูแลผู้ป่วยตั้งแต่ความสมบูรณ์ของเลือด ฟังเสียงปอด เสียงหัวใจ ดูปริมาณสารน้ำ รวมถึงส่งผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตหากจำเป็น เราควรจะเป็น “holistic doctor” เสียด้วยซ้ำ จงปฏิบัติตนให้เป็นแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ด้วยเครื่องมือที่เป็นเอกลักษณ์ เราดูชั้นเนื้อไต วิเคราะห์สารหลายชนิดในเลือดและปัสสาวะ โดยใช้การคิดทางคณิตศาสตร์ที่หุรหุราได้ ขอให้ระลึกถึงจุดนี้ไว้เสมอ ขอฝากอายุรแพทย์โรคไตรุ่นใหม่ อย่าได้ทำให้สิ่งที่บุคคลภายนอกมองเราเป็นความจริง หรืออย่าทำให้เขายิงมองเราแบบนั้นต่อไปในอนาคต



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ภาพงานประชุม

งานประชุมใหญ่ประจำปี 2565

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ภาพการประกวดผลงานวิจัย
Oral Presentation (รอบตัดสิน)
วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565



กิจกรรมของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



ภาพพิธีจบการศึกษา

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ปี 2564 และ
ปี 2565

วันที่ 5-7 สิงหาคม พ.ศ. 2565



คำชี้แจงและข้อแนะนำสำหรับผู้ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์

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

วิธีการเตรียมบทความ

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

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

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



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย