



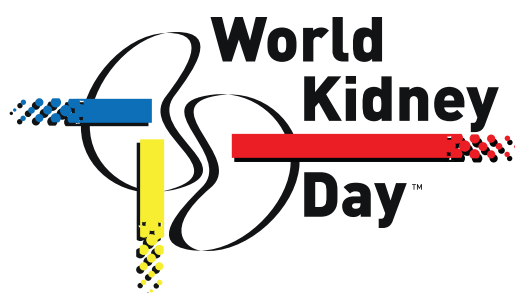
ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

KIDNEY HEALTH FOR ALL

PREPARING FOR THE UNEXPECTED,
SUPPORTING THE VULNERABLE!



#WorldKidneyDay #KidneyHealthforAll
www.worldkidneyday.org



<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JNST/index>

Vol. 29 No 1 January–March 2023
ปีที่ 29 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม–มีนาคม 2566



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 29 No 1 January-March 2023 / ปีที่ 29 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2566

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Dithabanchong Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

Sirirat Anutrakulchai Khon Kaen University, Thailand
• *Tropical renal disease*

Anutra Chittinandana Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand
• *Chronic kidney disease and hypertension*

Somchai Eiam-Ong Chulalongkorn University, Thailand
• *Hemodialysis and apheresis*

Wisit Kaewput Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

Talerngsak Kanjanabuch Chulalongkorn University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

Sookkasem Khositseth Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Nuttasith Larpparisuth Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation*

Watanyu Parapiboon Maharaj Nakhonratchasima Hospital
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

Bunyong Phakdeekitcharoen Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

Suchai Sritippayawan Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

Vasant Sumethkul Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand
• *Kidney transplantation and glomerular disease*

Prapaipim Thirakhuat Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Suthiya Anumas Thammasat University, Thailand

Piyanut Kaewdougthien Police General Hospital, Thailand

Sawinee Kongpetch Khon Kaen University, Thailand

Kornitip Phonphok Rajavithi Hospital, Thailand

Thana Thongsricome Chulalongkorn University, Thailand

Sansanee Thotsiri Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattrawan Incharoen Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

วิศิษฐ์ แก้วพุด วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุบต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

วทันย พาราพิบูลย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

บรรจง รักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนา ทองศรีคำ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรทิพย์ ผลโคก โรงพยาบาลราชวิถี

สุธิยา อนุมาศ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทรวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

Royal Golden Jubilee Building, 4th Floor, 2 Soi Soonvijai, New Petchburi Road, Bangkok 10310, Thailand Tel. +66 (0) 27166091, +66 (0) 27167450, +66 (0) 27181898

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4 เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพฯ 10310 เบอร์โทรศัพท์ : 02-7166091, 02-7167450, 02-7181898

ออกแบบรูปเล่มและภาพประกอบ บริษัท เนติกุลการพิมพ์ จำกัด โทร/แฟกซ์ : 0-2669-3131-4

1 Review Article

- 1 Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury and Related Complications

Suriyan Yupaniad, Watanyu Parapiboon

- 9 Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis

Chumphon Sirisuksakun, Bancha Satirapoj

- 22 Fluid Resuscitation in Critically Ill Patients

Suphanan Phisalwut, Bancha Satirapoj

34 Original Article

- 34 Renal outcomes in membranous nephropathy with
preexisting diabetes mellitus

*Eakchakarj Tansakul, Chitimaporn Janphram, Praopilad Srisuwarn,
Napun Sutharattanapong, Vasant Sumethkul*

- 42 The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors
on Renal Function Among Patients with Diabetic Kidney Disease

Piyanut Kaewdountient, Thanit Chirananthavat

56 Clinical Pathology

- 56 NSAIDs induced Granulomatous Interstitial Nephritis:
A Case Report and Literature Review

David Jiravijikul, Boonyarit Cheunsushon, Ratana Chawanasuntorapoj

- 68 Membranous Nephropathy in Chronic Graft Versus Host Disease
after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation:

A Case Report and Literature Review

Nopparat Sanyakeun, Phoom Narongkiatikhun

Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury and Related Complications

Suriyan Yupaniad, Watanyu Parapiboon

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

Abstract

In regions of the world where resources are limited, acute peritoneal dialysis may provide safe, effective and cheaper alternative to acute hemodialysis with comparable efficacy. Acute peritoneal dialysis can be performed quickly and conveniently, requires fewer skilled personnels and less technologies. Current evidence suggest non-inferior outcomes compared to hemodialysis in the setting of acute kidney injury. Factors that may influence adverse outcomes include patient's overall condition, the severity of underlying diseases, complications related to dialysis catheter replacement and peritoneal dialysis techniques such as intraabdominal infection, leakage of dialysis fluid, blockage of the catheter, and electrolyte abnormalities. These complications may result in switching to hemodialysis in up to 10-15 percent of the patients. Nevertheless, prevention of these complications may be achieved through thorough risk assessment prior to the procedure. Moreover, proper patient's preparation prior to the procedure including administration of antibiotics, placement of urinary catheter, using laxative, placement of peritoneal catheter by a trained personnel and prompt recognition of complications can help reduce the length of hospital stay, morbidity and mortality in this setting.

Keywords: acute renal failure; AKI; ARF; renal replacement therapy; RRT

Corresponding author: Watanyu Parapiboon

Email: watanyu.kr@cpird.in.th; watanyupara@gmail.com



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

การล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้อง

สุริยัน อยู่เพียร, วทัญญู พาราพิบูลย์

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา

บทคัดย่อ

การล้างไตทางช่องท้องเป็นการบำบัดทดแทนไตที่มีประสิทธิภาพดีไม่ด้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันโดยเฉพาะในพื้นที่ขาดแคลนทรัพยากรในการฟอกเลือด ซึ่งสามารถทำได้รวดเร็ว สะดวก ไม่จำเป็นต้องอาศัยความชำนาญของบุคลากรมาก ปัจจุบันไม่พบว่าการล้างไตทางช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันมีอัตราการเสียชีวิตที่แตกต่างกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย โรคประจำตัว ความรุนแรงของโรค และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการล้างไตทางช่องท้อง โดยอาจเกิดขึ้นได้จากขั้นตอนการใส่สายล้างไตและเทคนิคการล้างไต ได้แก่ การติดเชื้อในช่องท้อง การรั่วซึมของน้ำยาล้างไต การอุดตันในสายล้างไต และภาวะเกลือแร่ผิดปกติ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นสาเหตุของการเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตถึงร้อยละ 10-15 และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ ภาวะดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยการประเมินความเสี่ยงและการเตรียมผู้ป่วยตั้งแต่มุ่งเริ่มการล้างไตทางช่องท้อง เช่น การให้ยาปฏิชีวนะ การใส่สายสวนปัสสาวะ การให้ยาระบายก่อนวางสายล้างไต การวางสายด้วยเทคนิคที่ถูกต้อง และการวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนอย่างรวดเร็ว โดยจะทำให้การล้างไตทางช่องท้องมีประสิทธิภาพที่ดี สามารถลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ลดภาวะทุพพลภาพและลดอัตราการเสียชีวิตได้

คำสำคัญ: ไตบาดเจ็บ; การบำบัดทดแทนไต; ล้างไตทางหน้าท้อง

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันพบร้อยละ 30 ในผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันในภาวะวิกฤตที่ต้องบำบัดทดแทนไตพบได้ถึงร้อยละ 50¹ การบำบัดทดแทนไตในภาวะไตวายเฉียบพลันที่ใช้ในปัจจุบันมี 3 วิธีคือ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (conventional hemodialysis) การบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy) และการล้างไตทางช่องท้อง (acute peritoneal dialysis) โดยการล้างไตทางช่องท้องเริ่มใช้ครั้งแรกเมื่อ ค.ศ.1923² และนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพตั้งแต่ปี ค.ศ.1946³ ต่อมาเริ่มมีการพัฒนาการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องเพื่อนำมารักษาผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ทำให้วิธีการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันมีการใช้ลดลง อย่างไรก็ตามในการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ systematic review⁴ ในค.ศ.2013 พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเทียบกับอัตราการตายในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมไม่แตกต่างกันคือ ร้อยละ 58 และร้อยละ 56.1 ตามลำดับ การล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทำให้อัตราการรอดชีวิตและการทำงานของไตฟื้นคืนมากกว่าร้อยละ 60³ อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนระหว่างการล้างไตทางช่องท้องเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การล้างไตไม่มีประสิทธิภาพลดลง การล้างไตทางช่องท้องมีข้อจำกัดดังตาราง แพทย์จึงจำเป็นต้องมีความเชี่ยวชาญในการป้องกัน วินิจฉัย และแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเพื่อให้ผู้ป่วยมีการฟื้นของไตอย่างรวดเร็วและมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: วทัญญู พาราพิบูลย์

อีเมล: watanyu.kr@cpird.in.th; watanyupara@gmail.com



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

ตารางที่ 1 ข้อดีและข้อจำกัดในการล้างไตทางช่องท้อง⁵

ข้อดีการล้างไตทางช่องท้อง	ข้อจำกัดในการล้างไตทางช่องท้อง
1. เทคนิคการทำไม่ยุ่งยาก ไม่ซับซ้อน และราคาไม่สูง	1. ผู้ป่วยที่มีแผลผ่าตัดหน้าท้อง
2. สามารถทำในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่	2. ผู้ป่วยที่มีช่องระหว่างเยื่อหุ้มปอดและช่องท้อง (pleuroperitoneal communication)
3. กระบวนการอักเสบไม่มาก เพราะไม่มีการสัมผัสของเลือดกับตัวกรอง	3. ผู้ป่วยที่มีระบบหายใจล้มเหลวอย่างรุนแรง
4. เกิด disequilibrium syndrome ค่อนข้างน้อย มีการกำจัดของเสียอย่างช้าๆ	4. ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างรุนแรง (Life-threatening hyperkalemia)
5. ความเสี่ยงภาวะเลือดออกต่ำ ไม่ต้องใช้ยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulation)	5. ผู้ป่วยที่มี hypercatabolic state
6. น้ำยาล้างไตช่องท้องส่วนมากเป็นน้ำตาล ซึ่งเป็นพลังงานให้ผู้ป่วยได้	6. ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนรุนแรง
7. แนวโน้มการฟื้นคืนการทำงานของไตเร็วขึ้น เมื่อเทียบกับการฟอกเลือด	7. ผู้ป่วยที่มีติดเชื้อช่องท้อง หรือติดเชื้อที่ผิวหนังหน้าท้อง (peritonitis or abdominal wall cellulitis)
	8. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

ภาวะแทรกซ้อนของการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันพบร้อยละ 68 ซึ่งเป็นปัจจัยนำไปสู่สาเหตุการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 76 สามารถแบ่งภาวะแทรกซ้อนในการล้างไตทางช่องท้องได้ดังนี้

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ (Infectious complications)

ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis) พบได้ร้อยละ 12.4-40^{1,4} มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ เทคนิคการวางสาย คุณสมบัติการซ่อมแซมบาดแผลของผู้ป่วย การรั่วซึมน้ำยา การปนเปื้อนระหว่างการล้างไตทางช่องท้อง การมีประวัติทำหัตถการในช่องท้อง (recent invasive intervention; colonoscopy, sigmoidoscopy, cystoscopy, hysteroscopy) หัตถการทางช่องปากและฟัน (dental procedures) พาหะของเชื้อแบคทีเรีย *S.aureus* ในช่องจมูก การติดเชื้อรูเปิดทางออกและอุโมงค์ของสาย (exit-site and/or tunnel infections) ภาวะท้องผูก การสูบบุหรี่ ภาวะอ้วน ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ภาวะทุพโภชนาการซึ่งมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ซึ่งทำให้การเคลื่อนที่ของทางเดินอาหารลดลงและมีแบคทีเรียในลำไส้เคลื่อนที่ผ่านออกมาและการเลื่อนของ cuff ออกจากอุโมงค์สาย⁷ ภาวะติดเชื้อในช่องท้องส่งผลให้ล้างไตทางช่องท้องไม่มีประสิทธิภาพในดิ่งน้ำและของเสียส่วนเกิน เนื่องจากผนังเยื่อช่องท้องอาจเสื่อมคุณสมบัติจนต้องเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่จากการศึกษา Cochrane

review 2017 ยังไม่พบความแตกต่างในการติดเชื้อ การฟื้นการทำงานของไต และอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการบำบัดทดแทนไตแบบอื่น⁸ อาการแสดงที่พบได้ คือ น้ำยาล้างไตขุ่นพบร้อยละ 84 อาการปวดท้องหรือกดเจ็บพบร้อยละ 79-88 ใช้ (อุณหภูมิ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) พบร้อยละ 29-53 คลื่นไส้อาเจียนพบร้อยละ 31-51 ความดันโลหิตต่ำพบร้อยละ 18 สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อผ่านทางสายล้างไต (catheter's lumen) หรือติดเชื้อจากรอบๆสายล้างไต การเคลื่อนที่ของแบคทีเรียผ่านชั้นผนังกล้ามเนื้อกระจายตามกระแสเลือดร่วมกับมีกลไกป้องกันร่างกายลดลง ได้แก่ อิมมูโนโอบูลินและการทำงานของเม็ดเลือดขาวลดลง ระยะฟักตัว 6-48 ชั่วโมงต่างกันตามตำแหน่งที่มีการติดเชื้อและความรุนแรงเชื้อก่อโรค⁹ ในการวินิจฉัยต้องแยกจากภาวะทางศัลยกรรม เช่น การทะลุหรือแตกของอวัยวะภายใน การวินิจฉัยโดยมีอาการปวดท้อง น้ำยาล้างไตขุ่น และ ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตมากกว่า 100 เซลล์ต่อมิลลิเมตรหรือมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมากกว่าร้อยละ 50 หลังจากคั่งน้ำยาล้างไตทางช่องท้องอย่างน้อย 2 ชั่วโมง การส่งตรวจย้อมแกรมโอกาสพบเชื้อจากน้ำยาล้างไตพบร้อยละ 9-40 โอกาสเพาะเชื้อจากน้ำยาล้างไตพบได้ร้อยละ 70-90² และสัมพันธ์กับการรั่วของน้ำยาได้ถึงร้อยละ 46² เชื้อที่พบส่วนใหญ่ร้อยละ 60 เป็นแบคทีเรียแกรมบวกและร้อยละ 20 เป็นแบคทีเรียแกรมลบ โดยเชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogene*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus Spp*, *E.coli*, *Staphylococcus aureus* ตามลำดับ การติดเชื้อรา (fungus) โอกาสเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน

ผู้ป่วยอายุมาก เบาหวาน ภูมิคุ้มกันต่ำ เคยได้ยากดภูมิ และมีประวัติ ทัศนคติทางลำไส้¹⁰ แนวทางการรักษา คือ การให้ยาปฏิชีวนะ ตรงกับเชื้อก่อโรคโดยเร็วที่สุดทางช่องท้อง ให้ยาปฏิชีวนะทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้องและค้ำยานานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ถ้ายังไม่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกพิจารณาให้ยากลุ่ม first generation cephalosporin หรือ vancomycin และถ้ายังไม่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ให้ยากลุ่ม third generation cephalosporin หรือ aminoglycoside โดยก่อนทราบผลเพาะเชื้อพิจารณาให้ยาครอบคลุมเชื้อที่อาจเป็นไปได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบโดยให้ยา glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) ร่วมกับ ceftazidime หลังให้การรักษามีการติดตามอาการทางคลินิก และตรวจนับเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตที่ 3-5 วัน ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตมีโอกาสการติดเชื้อราเพิ่มขึ้น อาจพิจารณาให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อรา ระยะเวลากการให้ยาฆ่าเชื้อแตกต่างกันไปตามเชื้อก่อโรค และหากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากขึ้นหรือมีข้อบ่งชี้ควรพิจารณาสายล้างไตช่องท้องออกทันที การป้องกันที่สำคัญคือ เทคนิคปลอดเชื้อและล้างไตทางช่องท้องเท่าที่จำเป็นและเหมาะสม การให้ยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือดก่อนวางสายล้างไต¹¹ ให้ยาปฏิชีวนะแบบทา mupirocin หรือ gentamycin บริเวณทางออกของสาย ข้อบ่งชี้ให้น้ำเอาสายออก ได้แก่ ภาวะการติดเชื้อเยื่อช่องท้องบ่อยครั้ง (relapsing peritonitis) การติดเชื้อเยื่อช่องท้องและติดเชื้อภายในอุโมงค์หรือช่องออกของสายล้างไตที่ไม่ตอบสนองการรักษา (refractory peritonitis, refractory tunnel and/or exit-site infections) การติดเชื้อราที่เยื่อช่องท้อง (fungal peritonitis), การติดเชื้อภายในช่องท้อง (intra-abdominal infection)⁹

การติดเชื้อบริเวณรูเปิดทางออกของสาย (Exit site infection) คือ การติดเชื้อบริเวณผิวหนังบริเวณรอบรูเปิดทางออกของสาย รวมถึงโพรงต่อระหว่างผิวหนังไปจนถึง cuff ตัวนอก โดยที่โพรงที่ต่อระหว่างผิวหนังไปจนถึง cuff ตัวนอก เรียกว่า sinus tract อาการแสดง คือ ผิวหนังโดยรอบมีลักษณะบวม แดง ร้อน กดเจ็บ และมีหนอง อาจพบเนื้อเยื่อ granulation หากติดเชื้อเรื้อรัง อาจใช้ exit-site scoring system ≥ 4 ช่วยในการประเมินและวินิจฉัย¹²

การติดเชื้อที่บริเวณอุโมงค์สาย (Tunnel infection) คือ การติดเชื้อตลอดตามแนวอุโมงค์ของสาย (tunnel) ซึ่งอยู่ระหว่าง cuff ตัวในและ cuff ตัวนอก สามารถเห็นลักษณะการอักเสบของผิวหนังตามแนวสายมีลักษณะบวม แดง ร้อน กดเจ็บ เชื้อก่อโรคเป็นได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ การส่งตรวจย้อมเชื้อและเพาะเชื้อทำให้สามารถให้ยาปฏิชีวนะได้ตรงตามเชื้อก่อโรค โดยพิจารณาเริ่มยาตามผลย้อมเชื้อ คือ แบคทีเรียแกรมบวกพิจารณาให้ยา dicloxacillin หรือ first generation cephalosporin และแบคทีเรียแกรมลบให้ยา ciprofloxacin ต่อมาปรับยาปฏิชีวนะ

ตามผลเพาะเชื้อและประเมินการรักษาซ้ำที่ 7 วัน หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาพิจารณาเอาสายออก การติดเชื้อที่รูเปิดทางออกสาย และการติดเชื้อบริเวณอุโมงค์สาย หากวินิจฉัยล่าช้าหรือการรักษาไม่เหมาะสมอาจลุกลามเป็นการติดเชื้อภายในช่องท้องได้ การป้องกัน การติดเชื้อสามารถทำได้โดยการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนวางสาย ร่วมกับวิธีปลอดเชื้อ การใช้น้ำยาล้างไตสำเร็จรูป (commercially prepared solutions) และทำความสะอาดแผลทางออกด้วย 2% mupirocin หรือ gentamycin cream

ภาวะแทรกซ้อนทางกายวิภาค (Mechanical complications)

ภาวะแทรกซ้อนทางกายวิภาคพบได้ร้อยละ 47⁵ มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ปริมาณของน้ำยาล้างไต และสัมพันธ์กับแรงดันช่องท้องที่เพิ่มสูงขึ้น โดยแรงดันช่องท้องมีความสัมพันธ์กับท่าทางของผู้ป่วย คือ มีความดันสูงสุดในท่านั่ง ลดลงในท่านอนและต่ำสุดในท่านอน อาจพบร่วมกับความผิดปกติทางกายวิภาค ได้แก่ การบวมของผนังหน้าท้อง การรั่วของน้ำารอบสาย (abdominal wall and pericatheter leak) การรั่วของน้ำยาเข้าช่องปอด สาเหตุของภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ สายล้างไตอยู่ในตำแหน่งไม่เหมาะสม (catheter malposition) สายล้างไตอุดตันจากเนื้อเยื่อหรือลิ่มเลือด (intraluminal catheter occlusion from thrombus/fibrin) การกดทับสายล้างไตจากด้านนอกสาย (extraluminal catheter occlusion) มักเกิดจากเนื้อเยื่อไขมันในช่องท้องหรือพังผืด (omentum or adhesions) และสายคดงอ (catheter kinking) โดยมักเกิดช่วงเดือนแรก¹³ ภาวะแทรกซ้อนจากสายล้างไตทำงานไม่มีประสิทธิภาพเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องหยุดการฟอกไตทางหน้าท้องหรือเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตถึงร้อยละ 10³

การบวมของผนังช่องท้องและการรั่วของน้ำารอบสายล้างไต (abdominal wall and pericatheter leak) น้ำยารั่วซึมออกนอกช่องท้องพบร้อยละ 0-40¹⁴ มักเกิดในช่วง 4 สัปดาห์แรก (Early leaks) หลังจากใส่สายล้างไตปัจจัยเสี่ยง¹⁵ ได้แก่ การใช้ น้ำยาล้างไตปริมาณมาก กล้ามเนื้อผนังหน้าท้องอ่อนแอ เทคนิคการวางสายและตำแหน่งของสายไม่เหมาะสม มักจะเกิดลดลงในท่านอนหงาย อาการที่พบได้ คือ มีน้ำยารั่วรอบๆสาย เนื้อเยื่อรอบๆวัยะเพศบวมและน้ำยาออกลดลง การรั่วระยะหลัง (Late leaks >30 days) มักเกิดร่วมกับภาวะไส้เลื่อน การติดเชื้อของอุโมงค์ทางออกและ cuff การวินิจฉัยอาศัยการส่งตรวจระดับน้ำตาลในตำแหน่งที่น้ำยารั่วซึมหรือตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบสารทึบรังสีรั่วออกจากช่องท้อง (CT peritoneal scintigraphy)¹⁶ การรักษา ได้แก่ การซ่อมผนังหน้าท้อง การลดปริมาณน้ำยาล้างไต การใช้เครื่องล้างไตทางช่องท้องแบบอัตโนมัติ และการหยุดล้างไตทางช่องท้องชั่วคราว สามารถป้องกันได้โดยวางตำแหน่งของ cuff

ให้อยู่ตรงกลางกล้ามเนื้อ rectus การล้างไตทางหน้าท้องในท่านอนหงาย การลดปริมาณน้ำยาเหลือ 500-1000 มิลลิลิตรต่อรอบ การป้องกันไม่ให้ติดเชื้องของสายหรือทางออกสายล้างไต หลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดแรงดันในช่องท้องสูงขึ้น เช่น ไอ จาม นอนตะแคง การใช้ fibrin glue หรือ tissue adhesive ในกลุ่มเสี่ยง¹⁷ และการวางสายโดยการส่องกล้อง³

การรั่วของน้ำยาเข้าช่องปอด (Pleuroperitoneal leakage or hydrothorax) พบร้อยละ 1.6-10 พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มักเกิดในช่วงแรกของการเริ่มล้างไตทางช่องท้อง โดยเกิดจากการไหลของน้ำยาผ่านกะบังลมซึ่งมีลักษณะเป็นทางผ่านทางเดียว (one-way valve) ไม่สัมพันธ์กับปริมาณน้ำยาล้างไต สมมุติฐานเกิดจากภาวะกะบังลมหย่อน (diaphragmatic hernia) มีสารน้ำผ่านช่องว่างกะบังลมบริเวณรอบเส้นเลือดใหญ่หรือหลอดอาหาร (diaphragmatic foramina) อาจเป็นโดยกำเนิดผ่านช่องทะลุของหลอดเลือดหรือภายหลังผ่านช่องกล้ามเนื้อหรือแผ่นเอ็น (muscular and tendinous part) อาจพบร่วมกับมีความดันลบในช่องอกและมีความดันสูงในช่องท้อง จากการผ่าชันสูตรผู้เสียชีวิต พบว่ามีความไม่ต่อเนื่องของกล้ามเนื้อเส้นเอ็นบริเวณกะบังลม ผู้ป่วยจะมีการเหนื่อยหอบโดยเฉพาะช่วงใส่น้ำยาเข้าช่องท้อง พบน้ำยาล้างไตขาดทุนร้อยละ 50-90 มักเกิดด้านขวามากกว่าด้านซ้าย¹⁸ และไม่แสดงอาการหากมีการรั่วปริมาณน้อย สามารถวินิจฉัยได้โดย peritoneal scintigraphy, การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan), การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลังใส่สารทึบแสง (CT peritoneography), การตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า MRI, MR peritoneography, thoracocentesis methylene blue dye, biochemical analysis วัดระดับกลูโคสและแลคเตสในน้ำช่องปอด การรักษาขึ้นกับความรุนแรง เนื่องจากน้ำยาล้างไตไม่เป็นอันตรายต่อน้ำเยื่อช่องปอด หากอาการไม่รุนแรงให้สังเกตอาการและสามารถล้างไตทางหน้าท้องต่อได้ (intermittent peritoneal dialysis) ส่วนมากไม่จำเป็นต้องระบายน้ำออกจากช่องปอด มักจะหายได้เองด้วยการรักษาแบบประคับประคองร้อยละ 40¹⁹ อาจทำการพ่นสารเยื่อหุ้มปอด (chemical pleurodesis) หากมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดบ่อยครั้งหรืออาการไม่ดีขึ้นด้วยการรักษาแบบประคับประคอง หากอาการรุนแรงพิจารณาหยุดการล้างไตทางช่องท้องและเปลี่ยนเป็นวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแทน

การทำงานของสายล้างไตทางช่องท้องผิดปกติ (catheter malfunction) พบร้อยละ 5-20 มีสาเหตุมาจากสายไม่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม (catheter malposition) ปลายสายเลื่อนจากตำแหน่งเดิม (tip migration) การพับงอของสาย (kinking) และการอุดตันภายในและภายนอกของสายล้างไต (intraluminal and extraluminal obstruction or entrapment) มีสาเหตุ

จากการกดทับของอวัยวะภายใน เช่น ลำไส้หรือกระเพาะปัสสาวะ เนื้อเยื่อไขมันในช่องท้องตำแหน่งผิดปกติหรืออุดตันปลายสาย การพับงอของสายและการอุดตันในสายจากลิ่มเลือดมักพบร่วมกัน ทำให้เกิดการอุดตันในสายล้างไต การทำงานของสายล้างไตผิดปกติเกิดได้ทั้งขณะตอนใส่น้ำยาเข้าและปล่อยน้ำยาออกจากช่องท้อง (inflow and outflow failure) ทำให้การล้างไตทางช่องท้องไม่สามารถทำได้ต่อเนื่อง ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการบำบัดทดแทนไตลดลง²⁰ อาการที่พบได้แก่ น้ำยาล้างไตไหลเข้าและออกไม่สะดวก มีอาการปวดขณะปล่อยน้ำยา ตรวจพบลิ่มเลือดหรือเยื่อไฟบรินในน้ำยาล้างไต วินิจฉัยด้วยการทดสอบความเร็วในการไหลเข้าและออกของน้ำยาล้างไตช่องท้อง (rapid and filling test) การฉายภาพทางรังสีทางช่องท้อง ซึ่งสามารถแยกภาวะท้องผูกรุนแรงและตำแหน่งสายผิดปกติ ภาวะอุดตันจากเนื้อเยื่อหรือลิ่มเลือดรักษาโดยใช้ยาละลายลิ่มเลือด (fibrinolytic therapy) ได้แก่ tissue plasminogen activator (tPA) โดยใช้ tPA 8 มิลลิกรัมใส่สายล้างไตทิ้งไว้ 1 ชั่วโมงหลังจากนั้นล้างสายด้วยน้ำเกลือช่วยกำจัดเนื้อเยื่อหรือลิ่มเลือดที่อุดตันในสายล้างไต อาจใช้เฮปาริน (heparin) 500 ยูนิตต่อลิตรของน้ำยาล้างไตเพื่อป้องกันภาวะดังกล่าว ภาวะท้องผูก รักษาโดยการให้ยาระบายเพื่อให้ตำแหน่งสายล้างไตอยู่ในช่องเชิงกราน ภาวะกดทับของเนื้อเยื่อไขมันในช่องท้องหรือลำไส้กดทับสายล้างไต รักษาโดยใช้ส่องกล้องหน้าท้อง (fluoroscopy) และ flexible guidewire ภาวะการพับงอของสาย สายไม่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม การเคลื่อนของปลายสาย รักษาด้วยการเคลื่อนไหวเปลี่ยนอิริยาบถให้ยาระบายกลุ่ม sorbitol, polyethylene glycol, lactulose และ non-magnesium, non-phosphorus-containing stool softener และยาสวนทวาร (saline enemas) การล้างสาย catheter ด้วย 0.9% saline 20-50 มิลลิลิตร การใช้ peel-away sheath dilator ช่วยในการใส่ guidewire เพื่อเปลี่ยนสายใหม่ การผ่าตัดด้วยการส่องกล้อง และการผ่าตัดเปิดหน้าท้องถ้ารักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผล สามารถป้องกันได้โดยการเตรียมผู้ป่วยก่อนวางสาย เทคนิคการวางสายใช้อัลตราซาวด์ช่วยประเมินก่อนวางสาย¹⁹ การป้องกันภาวะท้องผูก การใช้เฮปารินเพื่อป้องกันการอุดตันของสาย และการใช้เครื่องล้างไตอัตโนมัติในโหมดที่มีการค้ำน้ำยาในช่องท้อง (Tidal automated PD)

ภาวะแทรกซ้อนทางเมตาบอลิก (Metabolic complications)

เป็นภาวะที่เกิดขึ้นจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องซึ่งมีส่วนประกอบของกลูโคส ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของน้ำตาลและเกลือแร่ รวมถึงภาวะกรดต่างได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตที่อาจมีปัญหาทางเกลือแร่อยู่แล้ว⁶

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร การล้างไตทางช่องท้องจะมีการดูดซึมกลูโคสร้อยละ 35.3 ± 10.5 ต่อรอบใส่น้ำยาและภาวะน้ำตาลในเลือดสูงพบได้ร้อยละ 8.6 โดยมีสัมพันธ์กับปริมาณความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำยาล้างไตที่สูง (high glucose concentration) โดยมีความเข้มข้นของน้ำตาลมากกว่าในเลือด 10-40 เท่า ซึ่งทำให้เกิดการดูดกลับของน้ำตาล 150-300 กรัมต่อวัน ความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างน้ำยาล้างไตกับเลือดมีผลต่อการดึงน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย ผลต่อการหลังอินซูลินและการดื้อของอินซูลินโดยสามารถเกิดได้ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานอยู่เดิม นอกจากนี้พบว่ามีการอุบัติการณ์เกิดเบาหวานรายใหม่ร้อยละ 8 หลังจากที่มีภาวะน้ำตาลสูง²¹ แนวทางการรักษา คือการใช้ความเข้มข้นของน้ำตาลในน้ำยาล้างไตอย่างเหมาะสม การใช้ยาล้างไตที่ไม่มีส่วนประกอบของกลูโคส (glucose sparing solution) ได้แก่ icodextrin หรือ amino acid และน้ำยาล้างไตที่ pH เป็นกลาง หรือน้ำยาล้างไตที่มีระดับ glucose degradation products (GDP) ต่ำ

การสูญเสียโปรตีนในน้ำยาล้างไต (peritoneal protein loss) การสูญเสียโปรตีนออกทางน้ำยาล้างไตเกิดประมาณ 6.2-12.8 กรัมต่อวัน และเพิ่มสูงขึ้นในภาวะที่มีการอักเสบของเยื่อช่องท้องได้ถึง 48 กรัมต่อวัน การสูญเสียโปรตีนไม่สัมพันธ์กับระดับแอลบูมินในเลือด แต่จะสัมพันธ์เมื่อมีการดึงน้ำส่วนเกิน (Ultrafiltration) ที่สูงขึ้น การขาดดุลของโปรตีนสัมพันธ์กับอัตราการตาย การเกิดโรคทางหัวใจและหลอดเลือดและภาวะทุพโภชนาการอย่างรุนแรง แนวทางการรักษา คือ การให้โปรตีนทดแทน 1.2-1.5 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และป้องกันไม่ให้เกิดการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง

ระดับโพแทสเซียมต่ำในเลือด (hypokalemia) มีอุบัติการณ์ร้อยละ 10.3³ พบในคนไข้อเมริกันแอฟริกันและจีนได้บ่อยระดับโพแทสเซียมต่ำที่น้อยกว่า 3-3.5 มิลลิอีควิวาเลนต์/ลิตรสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดถึงร้อยละ 49 และเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อในช่องท้อง กลไกเกิดจากโพแทสเซียมกลับเข้าเซลล์ (cellular potassium uptake) เนื่องจากระดับน้ำตาลในน้ำยาล้างไตและการหลังอินซูลินร่วมกับการเสียโพแทสเซียมทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ปัจจัยเสริม เช่น การใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม furosemide และการเสียโพแทสเซียมทางเดินอาหาร ถ้าไม่มีการและปริมาณโพแทสเซียมในเลือดต่ำเล็กน้อยสามารถให้โพแทสเซียมแบบรับประทาน หรืออาจเสริมด้วยการให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม spironolactone การใส่โพแทสเซียมทางน้ำยาล้างไตสามารถทำได้แต่อาจเพิ่มการติดเชื้อทางช่องท้อง

โซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) อุบัติการณ์ร้อยละ 15¹¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุและดื่มน้ำเองได้ยาก สาเหตุเกิดจากการสูญเสียน้ำในน้ำยาล้างไต โดยอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น

เมื่อใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลสูงมากขึ้น⁶ แนวทางการรักษา คือการรักษาที่สาเหตุ ประเมินสภาวะของน้ำในร่างกาย ให้สารน้ำและใช้น้ำยาล้างไตอย่างเหมาะสม ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในภาวะปกติ

ภาวะแทรกซ้อนอื่น

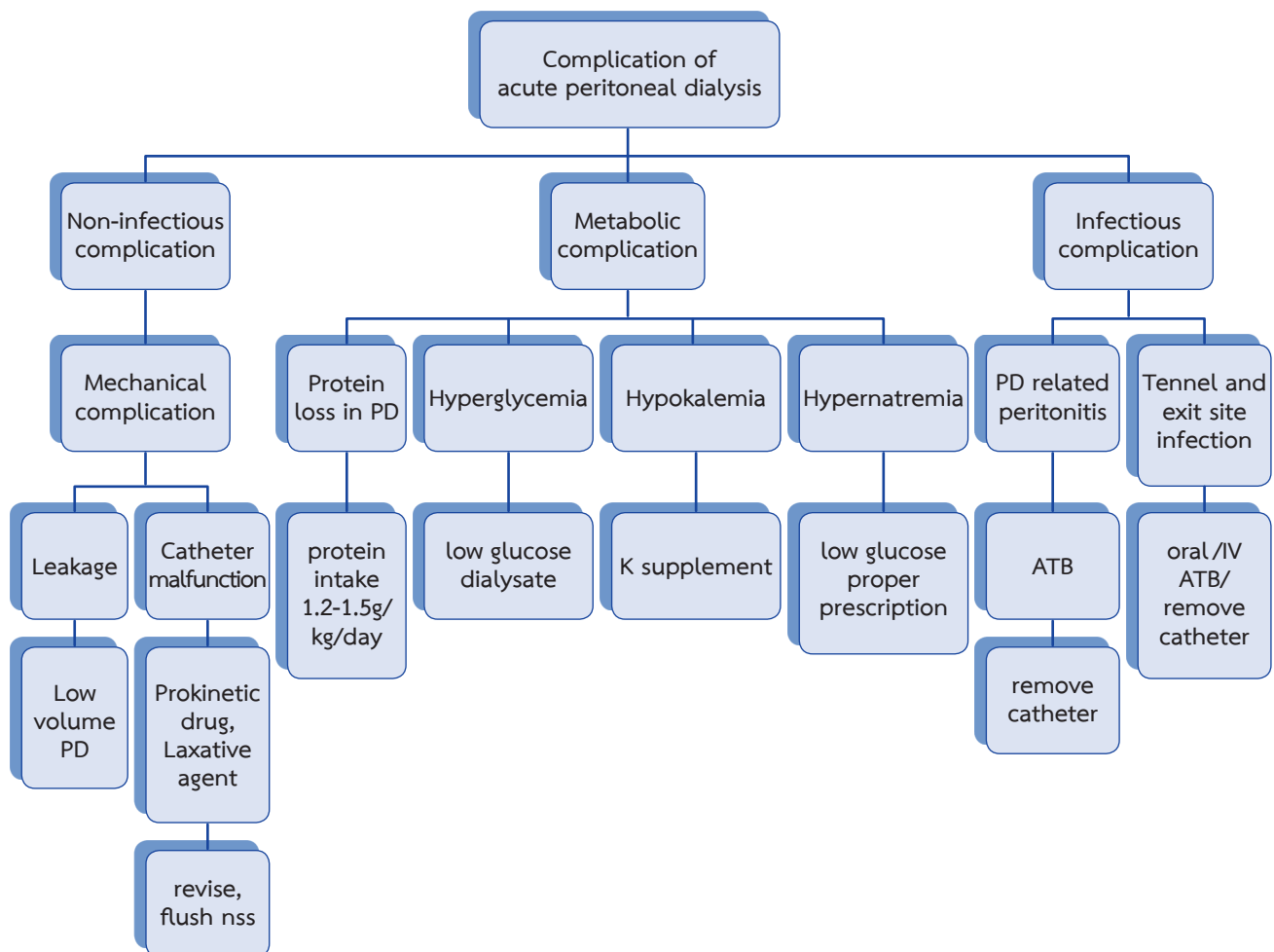
ภาวะแทรกซ้อนทางเดินหายใจ (Pulmonary complication) การมีความดันในช่องท้องสูงขึ้นระหว่างใส่น้ำยาล้างไตส่งผลต่อการหายใจ เช่น การเคลื่อนที่ของกะบังลม การไอที่ไม่เพียงพอที่จะขับเสมหะได้ การสำลักน้ำย่อยหรืออาหารในกระเพาะอาหารเข้ามาในปอด ทำให้ผู้ป่วยมีการหายใจแย่งลง ปอดแฟบลงโดยเฉพาะปอดส่วนล่าง มีการติดเชื้อและมึนน้ำในปอดได้²² การรักษาทำได้โดยจัดทำทางผู้ป่วยให้อยู่ในท่าที่มีความดันช่องท้องที่ต่ำ ใส่ยาล้างไตในปริมาณที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยต้องนอนคว่ำ (prone position) อาจต้องติดตามความดันช่องท้องหรือพิจารณาหยุดการล้างไตทางหน้าท้อง

ภาวะกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) มีอุบัติการณ์ร้อยละ 20-40 อาการแสดง คือ คลื่นไส้ อาเจียน อิ่มเร็ว ไม่สบายท้อง มีความสัมพันธ์กับ delayed gastric emptying time ร้อยละ 14 มีสาเหตุมาจากการเพิ่มความดันในช่องท้องบริเวณตำแหน่งของหลอดอาหารส่วนล่างและหลอดอาหาร ภาวะ delayed gastric emptying time และในผู้ป่วยเบาหวานพบความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การควบคุมระบบประสาทของกระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติทำให้เกิด gastric stasis ได้ นอกจากนี้ชนิดของน้ำยาล้างไตกลูโคสหรือกลีเซอรอลอาจสัมพันธ์กับ delayed gastric emptying time การรักษาคือให้ล้างไตท่านอนหงาย ปรับปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ให้อาหารช่วยในการเคลื่อนไหวของลำไส้ metoclopramide หรือ erythromycin ทั้งแบบกินและฉีดยาช่วย โดยปรับขนาดยาตามการทำงานของไต การให้ยา cisapride ช่วยลดเวลาการบีบตัวของกระเพาะอาหารแต่มีความเสี่ยงของหัวใจเต้นผิดจังหวะ

อาการปวดระหว่างการล้างไตช่องท้อง (pain on dialysate infusion) อุบัติการณ์ร้อยละ 73 ผู้ป่วยจะมีอาการปวดขณะใส่น้ำยาล้างไตทางช่องท้อง โดยเกิดจากปลายสายไปติดกับผนังช่องท้องหรืออวัยวะภายในหรืออาจเกิดจากการไหลอย่างรวดเร็วของน้ำยาล้างไต (jet effect) อาการปวดบริเวณท้อง ด้านล่างของหน้าอก ไหล่หรือหลัง อาจสัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อในช่องท้องสาเหตุอื่น เช่น การฝังตัวของสายล้างหน้าท้องในเยื่อช่องท้องหรืออวัยวะภายใน การขยายของขนาดช่องท้อง การระคายเคืองของน้ำยาล้างไตที่เป็นกรด (pH 5.2-5.5) ในน้ำยาล้างไตผสมแลคเตสและน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นสูง ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่

ตำแหน่งสายไม่เหมาะสม อุณหภูมิของน้ำยาล้างไต น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นสูง ความเค้นเชิงกลที่กระดูกสันหลังช่วงเอว (mechanical stress) ร่วมกับมีความเสื่อมของส่วนของกระดูก (degenerative disk of disc, facet joint disease, and osteoporosis) ทำให้มีอาการปวดหลัง บางรายทำให้การฟอกไตมีประสิทธิภาพลดลง ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยต้องได้รับยาแก้ปวดเพื่อบรรเทาอาการ⁶ อาการปวดสามารถลดลงได้โดยแก้ไขตามสาเหตุ การใช้สายล้างไตรูปก้นหอย (coil catheter)¹¹ ช่วยลด

อาการปวดในช่วงแรกหลังใส่สาย การใช้ทำให้น้ำยาล้างไตมีความเป็นกลาง โดยผสม sodium bicarbonate 2-5 มิลลิกรัม/ลิตร แต่มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ การใส่น้ำยาในอัตราที่ช้าลง การใช้ยาชาในน้ำยาล้างไตโดยใช้ 1% lidocaine 50 มิลลิกรัม หรือ 1-2% procaine 5-10 มิลลิกรัมต่อรอบ การทำล้างไตช่องท้องแบบอัตโนมัติแบบ Tidal automated PD ลดปริมาณน้ำยาล้างไต ล้างไตในท่านอนหงายหรือเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม



แผนที่ 1 สรุปแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตช่องท้อง

บทสรุป

การล้างไตช่องท้องในภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นการรักษาที่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างจากการฟอกเลือด แต่อาจมีความเสี่ยงที่เกิดจากภาวะแทรกซ้อนและเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตได้ การประเมินผู้ป่วยอย่างถูกต้องและล้างไตเมื่อมีข้อบ่งชี้ เทคนิคการใส่สายถูกต้อง การล้างไตโดยใช้เทคนิคปลอดภัย การเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน การใส่สายล้างไตอย่างเหมาะสมโดยไม่ใช้ความ

เข้มข้นของกลูโคสสูงโดยไม่จำเป็น การใช้ยาละลายลิ่มเลือดเพื่อป้องกันการอุดตันของสาย และการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ทั้งอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม ช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อน อีกทั้งต้องติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อการวินิจฉัยและแก้ไขปัญหาได้ทันทีจึงเป็นวิธีการที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและลดภาวะทุพพลภาพได้

เอกสารอ้างอิง

- Gabriel DP, Nascimento GVR, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. Peritoneal dialysis in acute renal failure. *Ren Fail.* 2006;28(6):451–6.
- Firmat J, Zucchini A. Peritoneal dialysis in acute renal failure. *Contrib Nephrol.* 1979;17:33–8.
- Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, McCulloch M, Niang A, Nourse P, et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2021 Jan;41(1):15–31.
- Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, Ronco C, Cruz DN. Use of Peritoneal Dialysis in AKI: A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct 7;8(10):1649–60.
- Ponce D, Gobo-Oliveira M, Balbi AL. Peritoneal Dialysis Treatment Modality Option in Acute Kidney Injury. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):173–8.
- Vaamonde CA, Michael UF, Metzger RA, Carroll KE. Complications of acute peritoneal dialysis. *J Chronic Dis.* 1975 Dec;28(11–12):637–59.
- Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016 Sep 1;36(5):481–508.
- Liu L, Zhang L, Liu GJ, Fu P. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 4;12:CD011457.
- Ricardo Correa-Rotter, Rajnish Mehrotra, Anjali Bhatt Saxena. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th Edition, Philadelphia:Elsevier; 2020. p. 2094–2117.
- Szeto C-C, Kwan BC-H, Chow K-M, Law M-C, Pang W-F, Chung K-Y, et al. Recurrent and Relapsing Peritonitis: Causative Organisms and Response to Treatment. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct 1;54(4):702–10.
- Schwartz FD, Kallmeyer J, Dunea G, Kark RM. Prevention of Infection During Peritoneal Dialysis. *JAMA.* 1967 Jan 9;199(2):79–81.
- Eriguchi M, Tsuruya K, Yoshida H, Yamada S, Tanaka S, Suehiro T, et al. Validation of the Exit-Site Scoring System Recommended by the 2005 Guidelines of the International Society for Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2011 Nov 1;31(6):698–700.
- Chadha V, Warady BA, Blowey DL, Simckes AM, Alon US. Tenckhoff catheters prove superior to cook catheters in pediatric acute peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2000 Jun;35(6):1111–6.
- Ansari N. Peritoneal Dialysis in Renal Replacement Therapy for Patients with Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol.* 2011 Jun 8;2011:e739794.
- Xu D, Liu T, Dong J. Urgent-Start Peritoneal Dialysis Complications: Prevalence and Risk Factors. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jul 1;70(1):102–10.
- Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2001 Feb;14(1):50–4.
- Sojo ET, Grosman MD, Monteverde ML, Bailez MM, Delgado N. Fibrin glue is useful in preventing early dialysate leakage in children on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2004 Apr;24(2):186–90.
- Al-Hwiesh AK. Percutaneous Peritoneal Dialysis Catheter Insertion by a Nephrologist: A New, Simple, and Safe Technique. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2014;34(2):204–11.
- Shanmugalingam R, Makris A, Hassan HC, Li Y, DeGuzman I, Nandakoban H, et al. The Utility of Sonographic Assessment in Selecting Patients for Percutaneous Insertion of Peritoneal Dialysis Catheter. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial.* 2017 Aug;37(4):434–42.
- Ash SR. Peritoneal Dialysis in Acute Renal Failure of Adults: The Under-Utilized Modality. *Sepsis Kidney Mult Organ Dysfunct.* 2004;144:239–54.
- Boyer J, Gill GN, Epstein FH. Hyperglycemia and hyperosmolality complicating peritoneal dialysis. *Ann Intern Med.* 1967 Sep;67(3):568–72.
- Berlyne GM, Lee HA, Ralston AJ, Woolcock JA. Pulmonary complications of peritoneal dialysis. *Lancet Lond Engl.* 1966 Jul 9;2(7454):75–8.

Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis

Chumphon Sirisuksakun, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Acute interstitial nephritis (AIN) is an important cause of acute kidney injury. Antibiotics, proton-pump inhibitors, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are relatively common causes of drug-induced AIN. The pathogenesis of drug-induced AIN involves an allergic response resulting in drug hypersensitivity. The typical triad of symptoms, i.e., rash, fever, and eosinophilia, is only found in 10% of the patients. AIN develops weeks or months after the initiation of the medications. Therefore, drug-induced AIN should be considered in patients with unexplained acute kidney injury and subsequent tissue diagnosis is required. The principles of treatment include the rapid removal of culprit medications and considering for initiation of immunosuppression to reduce chronic kidney disease progression. To date, the efficacy of corticosteroids for treatment of drug-induced AIN has been evaluated in only observational studies. High-dose corticosteroids should be considered in patients with high-probability of responses including the history of recent uses of the responsible drugs, and mild to moderate interstitial fibrosis from kidney biopsies. Corticosteroids should be discontinued if no meaningful improvement in renal function after 8 weeks because they may potentiate adverse reactions without adding more benefits.

Keywords: interstitial nephritis; pain killers; AKI; acute kidney injury; nephrotic syndrome

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com



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

ยากับการเกิดโรคไตอักเสบ

จุมพล สิริสุขสกุล, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรมโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ภาวะ acute interstitial nephritis (AIN) เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลัน ยาปฏิชีวนะ ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร และยาแก้ปวดชนิด non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นสาเหตุหลักของยาที่ทำให้เกิด AIN กลไกการเกิดโรคเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินต่อยา อาการแสดงของโรคหลัก 3 ข้อ คือ ผื่น ไข้ และเม็ดเลือดขาว eosinophil เพิ่มขึ้นพบเพียงร้อยละ 10 ของยาที่ทำให้เกิด AIN การเกิด AIN ใช้ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ หรือเดือนหลังได้รับยา จำเป็นต้องคิดถึงโรคนี้ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ และจำเป็นต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อการวินิจฉัยโรค หลักการรักษาโรคคือการหยุดยาที่เป็นสาเหตุของโรคให้เร็วที่สุด ร่วมกับการพิจารณาใช้ยากดภูมิในรายที่เหมาะสมเพื่อชะลอการเกิดโรคไตเรื้อรัง จากข้อมูลการรักษาในปัจจุบันส่วนใหญ่มาจากการศึกษาแบบสังเกต เพื่อดูประสิทธิภาพของการใช้สเตียรอยด์ขนาดสูง พบว่าการหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้เร็ว ร่วมกับการใช้ยาสเตียรอยด์ในรายที่เพิ่งเกิดอาการและมีลักษณะพยาธิสภาพจากชิ้นเนื้อไตเป็นพังผืดไม่รุนแรงจะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ควรหยุดยาสเตียรอยด์หากไม่มีการตอบสนองหลังการรักษามากกว่า 8 สัปดาห์ เพราะว่ายาลดจะเพิ่มความเสี่ยงจากผลข้างเคียงของการรักษา

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตวายเฉียบพลัน; ไตอักเสบ; ยาแก้ปวด; ยาแก้อักเสบ; โปรตีนรั่ว

บทนำ

โรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อฮิดเกอะ (acute interstitial nephritis, AIN) เป็นภาวะที่มีการแทรกซึมของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ก่อการอักเสบภายใน interstitium ส่งผลให้เกิดการอักเสบของท่อไต (tubulitis) การบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต (tubular injury) และมีการบวมน้ำภายในเนื้อเยื่อฮิดเกอะของไต (interstitial edema) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการฝ่อของท่อไต (tubular atrophy) และพังผืดภายในไต (interstitial fibrosis) ภายหลังจนเกิดเป็นภาวะไตเรื้อรัง โดยมีการรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลการตรวจชิ้นเนื้อไตในหลายประเทศ พบโรคไตวายเฉียบพลันจากโรค acute interstitial nephritis ประมาณร้อยละ 2-6¹ และพบโรคนี้ในผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตประมาณร้อยละ 7-19¹

ระบาดวิทยา

ยาเป็นสาเหตุหลักของ AIN (drug-induced AIN) มากกว่าร้อยละ 70 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว และเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 50

ในประเทศที่กำลังพัฒนา¹ โดยยาประเภทใดก็ได้ตามสามารถทำให้เกิดโรคได้ อย่างไรก็ตามมีกลุ่มยาบางประเภทที่เป็นสาเหตุได้บ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยาต้านไวรัส ยาแก้ปวด ยาแก้ปวดชนิดบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) และยาลดกรดกระเพาะอาหาร เป็นต้น โดยพบว่าจากการเก็บรวบรวมข้อมูลผลชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเฉียบพลันจาก AIN จำนวน 133 ราย พบว่าสาเหตุเกิดจากยาถึงร้อยละ 70² โดยกลุ่มยาที่พบเป็นสาเหตุสามอันดับแรกได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะพบเป็นสาเหตุร้อยละ 49 กลุ่มยาลดกรดกระเพาะอาหารพบเป็นสาเหตุร้อยละ 14 และกลุ่มยาแก้ปวด NSAIDs พบเป็นสาเหตุร้อยละ 11 โดยสามอันดับแรกของชนิดยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุดได้แก่ omeprazole ร้อยละ 12, amoxicillin ร้อยละ 8 และ ciprofloxacin ร้อยละ 8 ดังนั้นการทราบถึงกลไกการเกิดโรค อาการแสดงทางคลินิก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตลอดจนไปจนถึงการรักษาตามข้อมูลหลักฐานทางวิชาการล่าสุดในปัจจุบัน จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัญชา สติระพจน์

อีเมล: satirapoj@yahoo.com



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

ในการรักษา drug-induced AIN เพื่อป้องกันการเกิดโรคไตวายเรื้อรังในอนาคต

กลไกการเกิดโรค

ปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิด drug-induced AIN เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยา หรืออาจเกิดจากการเสียระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนในร่างกายของผู้ป่วยเอง³ โดยสาเหตุที่เชื่อว่าเกิดจากภาวะปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยาเนื่องจากมีลักษณะเด่นของโรคได้แก่⁴ พบอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น ผื่น ผื่นลมพิษ อาการแพ้แบบ anaphylaxis และ serum sickness ไม่พบคำอธิบายอื่นถึงสาเหตุของอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันจากคุณสมบัติของยา ระยะเวลาแสดงอาการหลังจากได้รับยาส่วนใหญ่เกิดภายใน 7-10 วัน การที่ยาสามารถทำให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดีภายหลังจากการได้รับยาประกอบไปด้วยกลไกดังนี้⁵ เนื้อเยื่อของผู้ป่วยถูกผลกระทบและเกิดเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยา ทำให้สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันภายหลังจากการได้รับยา เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อยา ซึ่งไปจับกับยาและเกิดเป็นสารเชิงซ้อนของแอนติบอดีและยา (immune complex) ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น โรคไตวายเฉียบพลันจากยาเมธิซิลลิน (methicillin) มีรายงานว่าพบสารเชิงซ้อนของแอนติบอดีและยาติดที่ตำแหน่ง tubular basement membrane เข้าได้กับลักษณะที่พบใน anti-TBM disease⁶ ตัวยาอาจมีคุณสมบัติที่ทำให้เกิดการนำเสนอแอนติเจน (antigen presentation) ได้ดีต่อ T-cell receptor หรือ major histocompatibility complex protein ที่มีลักษณะเฉพาะ โดยมีหลักฐานจากการค้นพบว่ายาบางชนิด เช่น flucloxacillin มีลักษณะจับกันได้ดี (high affinity) ต่อ HLA-B*57:01⁷ หรือยา carbamazepine มีลักษณะจับกันได้ดี (high affinity) ต่อ HLA-B*15:02⁸ ตัวยาถูกกระบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกายเปลี่ยนเป็นตัวยามีคุณสมบัติก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immunogen) แอนติเจนของยาเองโดยปกติอาจไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเองได้ เรียกแอนติเจนชนิดนี้ว่า hapten แต่เมื่อ hapten ถูกโปรตีน (carrier protein) ในร่างกายจับตัวแบบถาวรเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (complex) ซึ่งมีคุณสมบัติก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน เช่น กรณีของยา β -lactams ที่จับกับโปรตีนในร่างกายเช่น แอลบูมิน แล้วกลายเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีคุณสมบัติกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จะเห็นได้ว่ามีหลายเหตุผลสนับสนุนว่ายาสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้หลายวิธี หลังจากนั้นจะเกิดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายเพิ่มขึ้น และส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา โดยเกิดการกระตุ้นการดำเนินไปสู่ drug-induced AIN สามารถแบ่งได้เป็นสามระยะ⁵ ดังนี้

ระยะที่มีการนำเสนอแอนติเจน (antigen-recognition phase)

เป็นระยะที่มีการนำเสนอแอนติเจนให้กับเม็ดเลือดขาวชนิด Helper T-cell โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นเมื่อมีแอนติเจน หรือ hapten ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส ซึ่งในที่นี้ก็คือ โมเลกุลของยา ซึ่งจะจับกับซีรัมโปรตีนกันอย่างถาวรเป็นสารประกอบเชิงซ้อน ซึ่งจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ท่อไต และเซลล์ที่อยู่บริเวณ interstitium เช่น เซลล์ dendritics ด้วยกระบวนการ endocytosis เมื่อถูกนำเข้าสู่เซลล์จะเกิดกระบวนการภายในเซลล์ dendritics เพื่อตัดแปลงและประกอบแอนติเจนเข้ากับกลุ่มโปรตีน major histocompatibility complex class II ก่อนถูกนำเสนอบนผิวเซลล์ dendritics ซึ่งเมื่อเซลล์ dendritics เคลื่อนที่ผ่านทางระบบท่อน้ำเหลืองเพื่อมาบริเวณท่อน้ำเหลืองข้างเคียง จะนำเสนอแอนติเจนนี้ให้กับ Helper T-cell แอนติเจนของยาที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยวิธีนี้เรียกว่า hapten ซึ่งตั้งต้นแล้ว hapten จะไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน แต่เมื่อจับกับซีรัมโปรตีนที่เป็นตัวพาของยา ซึ่งเดิมก็ไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้เช่นกัน เนื่องจากคุณสมบัติ self-tolerance ของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย การจับกันของ hapten และซีรัมโปรตีนดังกล่าวจะกลายเป็นโมเลกุลใหม่ที่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ อาจกล่าวได้ว่ายาประเภทนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนของร่างกาย ในที่นี้คือซีรัมโปรตีนให้ผิดปกติไปจากเดิม นอกจากนี้ยาบางชนิดยังสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแอนติเจนของร่างกายผ่านคุณสมบัติความเป็นพิษต่อไต ซึ่งทำลายโครงสร้างเนื้อเยื่อไต ก่อให้เกิดแอนติเจนชนิดใหม่ (neo-antigen) หรือทำให้ self-antigen ที่เดิมจะไม่สัมผัสกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน สามารถสัมผัสและกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้

Integrative phase

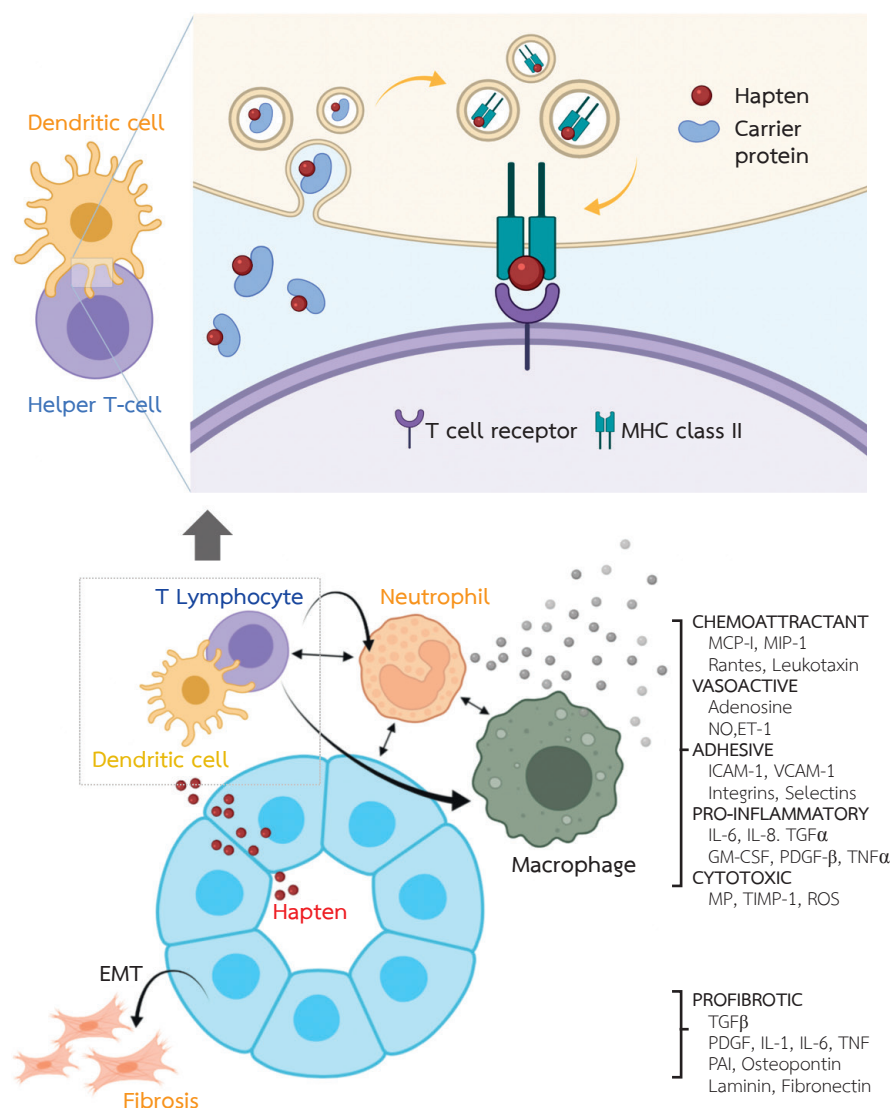
หลังจากที่เม็ดเลือดขาวชนิด Helper T-cell ถูกการกระตุ้นโดยเซลล์ dendritics แล้ว จะเกิดการขยายเพิ่มจำนวนตนเองต่อไป สามารถสร้างและหลั่งสาร cytokines กระตุ้นตนเองและเม็ดเลือดขาวข้างเคียงทั้ง lymphocyte, neutrophil, และ macrophage ให้เกิดกระบวนการอักเสบของเนื้อไตข้างเคียงโดยสาร cytokines ที่มีคุณสมบัติเป็นสารดึงดูดเม็ดเลือดขาวอื่นๆ (chemoattractant) เช่น Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1), Macrophage Inflammatory Protein 1 (MIP-1), Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES) และ Leukotaxin เป็นต้น สารที่มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือด เช่น Adenosine, Nitric oxide (NO) และ Endothelin 1 (ET-1) เป็นต้น หรือสารที่มีคุณสมบัติทำให้เม็ดเลือดขาวยึดเกาะ เช่น Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), Vascular Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) เป็นต้น หรือสารที่มีคุณสมบัติก่อการอักเสบเช่น Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8),

Transforming Growth Factor alpha (TGF- α), Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Platelet-Derived Growth Factor beta (PDGF- α) และ Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- β) เป็นต้น หรือสารที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ เช่น Microparticles (MP), Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP-1) และ Reactive Oxygen Species (ROS) ฯลฯ รวมทั้งผ่านทางการกระตุ้นการทำลายเซลล์ในเนื้อไตโดยตรง อย่างไรก็ตามผลของการทำงานเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวจะเกิดการอักเสบรุนแรง หรือไม่เกิดการอักเสบใน effector phase ขึ้นกับว่ามีการกระตุ้น Regulatory T-cell ซึ่งยับยั้งการอักเสบมากน้อยเพียงใด

Effector phase

เป็นผลลัพธ์ขั้นสุดท้ายของการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่ง

แสดงออกมาเป็นปฏิกิริยาที่เซลล์เม็ดเลือดขาวกระทำต่อเนื้อเยื่อไต ซึ่งอาจไม่มีการอักเสบ หรือเป็นการอักเสบที่มีความรุนแรงน้อยไปจนถึงการอักเสบรุนแรงมาก ซึ่งหากมีการดำเนินต่อของการอักเสบ เช่นจากการไม่ได้รับการแก้ไขสาเหตุ จะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในเนื้อไตไปเป็นเซลล์ fibroblast (epithelial-mesenchymal transition) ที่สร้างโปรตีนคอลลาเจน และเกิดเป็นพังผืดจากสารกระตุ้นการเกิดพังผืด (profibrotic substances) เช่นสาร Transforming Growth Factor beta (TGF- β), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor (TNF), Plasminogen Activator Inhibitor (PAI), Osteopontin, Laminin, Fibronectin เป็นต้น โดยสามารถสรุปกลไกการเกิดโรคดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการเกิดโรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไตเกาะที่เกิดจากยา (Drug-induced acute interstitial nephritis) ดัดแปลงจาก Raghavan, R. et al.⁵

MHC, major histocompatibility complex; EMT, epithelial-mesenchymal transition; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1, macrophage inflammatory protein 1; NO, nitric oxide; ET-1, endothelin 1; ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; VCAM-1, vascular adhesion molecule 1; IL, interleukin; TGF, transforming growth factor; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; PDG, platelet-derived growth factor; TNF, tumor necrosis factor; MP, microparticles; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase 1; ROS, reactive oxygen species; PAI, plasminogen activator inhibitor

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิกของ drug-induced AIN มีลักษณะอาการได้หลากหลาย และมีหลายระดับความรุนแรง โดยสามารถมีอาการตั้งแต่ระดับความรุนแรงต่ำหรือไม่มีอาการ โดยตรวจพบจากการตรวจเลือดหรือปัสสาวะผิดปกติเท่านั้น จนถึงระดับความรุนแรงสูงที่ทำให้มีปัสสาวะออกน้อยลง หรือจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนทางไตได้ โดยสำหรับอาการแสดง สามารถแบ่งออกได้เป็นอาการแสดงทางไต และอาการแสดงนอกไต

อาการแสดงทางไต ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ชนิดปัสสาวะออกปกติมากกว่าปัสสาวะออกน้อย อย่างไรก็ตาม ขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค ตรวจพบเม็ดเลือดขาวออกมาในปัสสาวะ (leukocyturia) อาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (microscopic hematuria) ร่วมด้วย และมักมีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบ non-nephrotic proteinuria ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่พบภาวะเลือดออกในทางเดินปัสสาวะ หรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะแบบ nephrotic-range proteinuria⁹

อาการแสดงนอกไตพบได้หลากหลาย และพบเป็นอาการร่วมของโรคแตกต่างกันในระหว่างยาแต่ละชนิด โดยอาการแสดงนอกไตประกอบด้วย ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ และ

ข้ออักเสบ เป็นต้น โดยยาแต่ละชนิดอาจมีความจำเพาะต่ออาการแสดงนอกไตแตกต่างกัน กลุ่มยา rifampicin, sulfonamide, allopurinol, phenytoin และ clometacin อาจพบภาวะข้ออักเสบร่วมด้วย ยา mefenamic acid อาจพบอาการของระบบทางเดินอาหาร ยา rifampicin, sulfonamide อาจพบภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ยา rifampicin อาจพบภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ยา allopurinol และ phenytoin อาจพบผื่นลอก (exfoliation) ยาในกลุ่ม fenoprofen, indomethacin, diclofenac, allopurinol และ thiazide อาจพบภาวะหลอดเลือดอักเสบ ยา phenytoin อาจพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบหรือต่อมน้ำเหลืองโตได้ เป็นต้น สรุปในลักษณะอาการนอกไตที่พบในยาแต่ละชนิดตามตารางที่ 1¹⁰ อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าว ไม่มีอาการใดที่จำเพาะเพียงพที่จะใช้วินิจฉัย drug-induced AIN โดยการพบอาการ 3 อาการที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ได้แก่ ไข้ ผื่น และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง ที่แสดงอาการพร้อมกันขณะเกิดภาวะไตวายพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5-10 เท่านั้น^{11,12} แต่ลักษณะอาการนอกไตที่อาจช่วยบ่งบอก drug-induced AIN คืออาการไข้ และอาการผื่นที่มีลักษณะดังนี้

ตารางที่ 1 อาการร่วมที่สัมพันธ์กับยาที่เกี่ยวข้องกับ drug-induced AIN²

Drug class	Associated clinical features
Antibiotics	
β -Lactams	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Sulfonamides	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Fluoroquinolones	Eosinophiluria and pyuria
Rifampicin	Fever and rash, eosinophilia, eosinophiluria, and pyuria
Erythromycin	Inconsistent pyuria
Vancomycin	Inconsistent pyuria
Minocycline	Not applicable
Ethambutol	Not applicable
Chloramphenicol	Not applicable
Antiviral medications	
Abacavir	Rash
Indinavir	Eosinophiluria, crystalluria
Atazanavir	Crystalluria
Aciclovir	Crystalluria

Drug class	Associated clinical features
Anticonvulsants	
Phenytoin	Rash, inconsistent pyuria
Carbamazepine	Inconsistent pyuria
Phenobarbital	Inconsistent pyuria
Analgesics	
NSAIDs	Edema and congestive heart failure, hyponatremia and hyperkalemia, nephrotic syndrome
Selective COX 2-inhibitors	Edema and congestive heart failure, hyponatremia and hyperkalemia, nephrotic syndrome
Gastrointestinal medications	
Proton pump inhibitors	Rare rash, inconsistent pyuria
H ₂ receptor antagonists	Rare rash, inconsistent pyuria
Other	
5-Aminosalicylates	Rare rash, inconsistent pyuria
Diuretics	Rare rash, inconsistent pyuria, hyponatremia, and hypokalemia
Allopurinol	Rare rash (sometimes severe), inconsistent pyuria
Captopril	Rare rash, inconsistent pyuria
Interferon	Rare rash, inconsistent pyuria, and proteinuria
Ciclosporin	Rare rash, inconsistent pyuria, and hypertension
Antiangiogenesis drugs	Rare rash, inconsistent pyuria, hypertension, and proteinuria

อาการไข้ เป็นอาการแสดงนอกไตที่อาจพบร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ โดยทั่วไปจะไม่มีอาการไข้ในกลุ่ม drug-induced AIN จากยา NSAIDs และกลุ่มยาฆ่าเชื้อชนิด non-β-lactams แต่จะพบอาการไข้ได้ถึงร้อยละ 50-100 ในกลุ่มยาฆ่าเชื้ออนุพันธ์ของเพนิซิลลิน โดยเฉพาะยาเมทิซิลลิน (methicillin)¹⁰ โดยเมื่อพิจารณาจากสาเหตุทั้งหมดที่สามารถทำให้เกิด AIN พบอาการไข้ได้ประมาณร้อยละ 30¹¹ โดยอาการไข้ที่พบส่วนใหญ่เป็นลักษณะไข้ต่ำ ๆ หรือลักษณะไข้สูงเป็นพัก ๆ และส่วนใหญ่เกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้ยา อย่างไรก็ตามอาจพบไข้เกิดได้เร็วภายในไม่กี่ชั่วโมง หรือไม่กี่วันหลังจากได้รับยา กรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยานั้นมาก่อน¹²

อาการผื่น เช่นเดียวกับอาการไข้ อาจพบเป็นหนึ่งในอาการแสดงนอกไต โดยสามารถพบได้ร้อยละ 15-50 และขึ้นกับชนิดยา โดยส่วนใหญ่พบผื่นร่วมด้วยในกลุ่มยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้ (hypersensitivity reaction) เช่นยาในกลุ่มอนุพันธ์ของเพนิซิลลิน, sulfonamides, allopurinol, และ phenytoin เป็นต้น โดยลักษณะผื่นส่วนใหญ่เป็นลักษณะ morbilliform หรือ maculopapular ขึ้นที่บริเวณลำตัว แต่สามารถพบผื่นที่รุนแรงเป็นลักษณะหลุด

ลอกของชั้นผิวหนังชนิด toxic epidermal necrolysis หรือเป็นลักษณะเป็นผื่นแดงทั่ว ๆ (diffuse erythroderma) เช่นที่พบในยา allopurinol¹³ แต่อาการผื่นไม่ไวพอที่จะใช้วินิจฉัยโรคเนื่องจากพบว่ายาลบางชนิด เช่น ยา NSAIDs หรือยาลดกรดกระเพาะอาหารอาจไม่พบอาการผื่นแม้จะเป็นโรคชนิดรุนแรง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากที่กล่าวไปข้างต้น ผู้ป่วยบางรายอาจพบลักษณะผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้กับโรคนี้ โดยสามารถแบ่งการส่งตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยเบื้องต้น¹⁰

การตรวจเลือด

พบว่าความผิดปกติของการตรวจซีรัมที่พบได้บ่อยสุดในผู้ป่วย drug-induced AIN คือการมีระดับยูเรีย และครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น โดยส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นภายใน 7-10 วันหลังจากได้รับยาที่เป็นสาเหตุ (culprit drug) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ร่วมกับภาวะความเป็นกรดในเลือดที่มีคลอไรด์สูง (hyperchloremic metabolic acidosis) ซึ่งเกิดจากพยาธิสภาพหลักบริเวณท่อไตและ tubulointerstitium ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจพบ

ลักษณะความผิดปกติของการทำงานของไตคือการดูดกลับเกลือแร่ของท่อไต ซึ่งสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคไตวายเฉียบพลัน ขึ้นกับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุของโรค โดยลักษณะความผิดปกติอาจพบเป็น salt-wasting nephropathy ความผิดปกติของการขับกรด (renal acidification) หรือการขับโพแทสเซียม ความผิดปกติของการทำงานของไตคือการดูดกลับเกลือแร่ของท่อไตส่วนต้น ซึ่งอาจดำเนินโรคเป็นลักษณะ Fanconi syndrome¹² ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ และอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 80 กรณีที่เกิดจากยาฆ่าเชื้อกลุ่ม β -lactams แต่อาจพบไม่ถึง 1 ใน 3 ของยาฆ่าเชื้อกลุ่ม non- β -lactams ความผิดปกติอื่นที่อาจพบได้เช่น ระดับซีรัมแอนติบอดีชนิดอี (serum IgE) สูงขึ้น หรือระดับ erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูงที่บ่งบอกถึงกระบวนการอักเสบหรือกระบวนการแพ้พบได้ในผู้ป่วยบางราย

การตรวจปัสสาวะ

การตรวจปัสสาวะส่วนใหญ่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะจาก urine dipstick test ในระดับ 1-2+ สัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนรั่วที่เกิดจากพยาธิสภาพบริเวณท่อไต (tubular-range proteinuria) อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 50 แต่อาจพบได้มากขึ้นถึงร้อยละ 90 กรณีเกิดจากยาบางชนิดโดยเฉพาะยาฆ่าเชื้อกลุ่ม β -lactams โดยเฉพาะ methicillin ส่วนน้อยเท่านั้นที่พบลักษณะเลือดออกในปัสสาวะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า

ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ หรือพบเป็นลักษณะตะกอนเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ โดยในกรณีที่พบตะกอนของเม็ดเลือดขาว (white blood cell cast) ในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะควรนึกถึง drug-induced AIN โดยพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ เกือบทุกรายในกรณีที่เกิดจากยา methicillin อย่างไรก็ตามอาจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากยาชนิดอื่น ลักษณะเม็ดเลือดขาวที่พบในปัสสาวะ หากเป็นชนิด eosinophil (eosinophiluria) จะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคประมาณร้อยละ 67 และ 87 ตามลำดับ¹⁴⁻¹⁷ ดังแสดงในตารางที่ 2¹⁰ การย้อมปัสสาวะชนิดพิเศษเรียกว่า Hansel stain ช่วยเพิ่มความไวในการตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในปัสสาวะ แต่ไม่มีผลต่อความไวในการวินิจฉัยโรค และต้องระมัดระวังในการแปลผล eosinophiluria เนื่องจากอาจพบได้ในโรคอื่นได้แก่ ภาวะปัสสาวะอักเสบ กรวยไตอักเสบ ต่อมลูกหมากอักเสบ โรคภูมิเลือดอุดตันในหลอดเลือดไต โรคไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากพยาธิสภาพของเซลล์ท่อไต หรือโรคการอักเสบของโกลเมอรูลัสร่วมกับการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลัน (rapidly progressive glomerulonephritis) สำหรับการตรวจทางซีรัมเคมีของปัสสาวะเช่น ปริมาณเกลือแร่ และความเข้มข้นของปัสสาวะไม่มีบทบาทสำคัญที่ช่วยการวินิจฉัยโรคนี้

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพการใช้การตรวจพบเม็ดเลือดขาว eosinophil ในปัสสาวะเพื่อวินิจฉัย drug-induced AIN¹⁰

Reference	Patients (n)	Sensitivity	Specificity	Other diagnoses
Corwin et al. (1985) ¹⁴	65	88%	52%	- Urinary tract infection - Radiocontrast-induced nephrotoxicity - Chronic kidney disease
Nolan et al. (1986) ¹⁵	92	91%	85%	- Acute tubular necrosis - Pyelonephritis - Glomerulonephritis - Rapidly progressive glomerulonephritis - Prostatitis
Corwin et al. (1989) ¹⁶	183	63%	93%	- Acute tubular necrosis - Urinary tract infection - Diabetic nephropathy
Ruffing et al. (1994) ¹⁷	199	63%	94%	- Glomerulonephritis - Chronic kidney disease - Pyelonephritis
Total	529	67%	87%	NA
Abbreviation: NA, not applicable				

พยาธิสภาพไต

การตรวจวินิจฉัยชิ้นเนื้อไตเป็นการตรวจที่จำเป็นสำหรับการวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN โดยพบลักษณะของเซลล์ท่อไตอักเสบ (tubulitis) ร่วมกับพยาธิสภาพของ interstitium ที่พบได้ทั้งการบวม (interstitial edema) การแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) หรือพังผืด (interstitial fibrosis) ขึ้นกับระยะของโรค โดยไม่พบความผิดปกติของหลอดเลือดและโกลเมอรูลัส การแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ประกอบไปด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว lymphocyte และ monocyte เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอาจมีการปะปนของเซลล์ eosinophil, plasma cell, neutrophil หรือ histiocyte ร่วมด้วย จากการศึกษาย้อนพิเศษเพื่อระบุชนิดของเซลล์ที่แทรกซึมในผู้ป่วย AIN จากยา NSAIDs และยาปฏิชีวนะชนิด β -lactams¹⁸ พบการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ชนิด T lymphocyte ร้อยละ 71.7 ประกอบไปด้วย CD4⁺ และ CD8⁺ T lymphocyte ในสัดส่วนเท่ากัน monocyte ร้อยละ 15.2 และ B lymphocyte ร้อยละ 7.4 อย่างไรก็ตามการพบเซลล์ eosinophil ปริมาณมากอาจบ่งบอกถึงสาเหตุจากยา หรือการพบเซลล์ neutrophil ปริมาณมากอาจบ่งบอกถึงการติดเชื้อจากแบคทีเรีย โดยผู้ป่วย drug-induced AIN จะพบลักษณะการแทรกซึมของเซลล์ได้ทุกชนิด โดยส่วนใหญ่ไม่พบเซลล์ eosinophil โดยเฉพาะในรายที่เกิดจากยา NSAIDs นอกจากนี้อาจพบลักษณะการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ชนิด epithelioid histiocyte ที่รวมกลุ่มเป็นลักษณะ non-caseating granuloma ซึ่งแยกไม่ได้จาก granulomatous interstitial nephritis จากสาเหตุอื่น ๆ แต่เป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ลักษณะของเซลล์ท่อไตอักเสบจะพบการอักเสบบริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) โดยการแทรกซึมของเซลล์ (interstitial infiltration) ซึ่งส่วนใหญ่ประกอบไปด้วย lymphocyte ร่วมกับพบลักษณะของการบาดเจ็บเซลล์ท่อไต เช่น luminal ectasia, cytoplasmic simplification, irregular luminal contours, prominent nucleoli, loss of brush border, และ apoptotic figures การตรวจชิ้นเนื้อโดยวิธี immunofluorescence และ electron microscopy ส่วนใหญ่เป็นปกติ จึงไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค หากพบการติดสารเรืองแสงที่บริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) ส่วนใหญ่พบในโรคภูมิคุ้มกันตนเองมากกว่า เช่น ไตอักเสบรูปัส Sjogren's syndrome หรือ IgG4 immune complex tubulointerstitial nephritis แต่ก็มีรายงานว่าพบเคสที่มีการติดสารเรืองแสงของอิมมูโนโกลบูลินที่บริเวณชั้นเยื่อใต้เซลล์ท่อไต (tubular basement membrane) ในรายที่เกิดจากยา methicillin⁶

แนวทางการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN ต้องหา ยาที่เป็นเหตุของโรค (culprit drug) โดยพิจารณาจากความถี่ของการเกิดโรคจากยานั้น ประวัติการได้รับยาก่อนหน้า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาก่อนเกิดอาการ รวมถึงอาการแสดงอื่นที่อาจบ่งชี้ถึงยาบางประเภท และพิจารณาการตรวจชิ้นเนื้อไตในรายที่มีโรคไตวายไม่ทราบสาเหตุ ในรายที่มีข้อห้ามในการเจาะไต อาจพิจารณาส่งตรวจสแกนไต Gallium scintigraphy โดยมีหลักการโดยอาศัยการตรวจการดูดซับสารรังสีชนิด gallium ของไตที่เวลา 48-72 ชั่วโมง โดยเป้าหมายหลักของการตรวจชนิดนี้ เพื่อแยกโรคไตวายเฉียบพลัน acute tubular necrosis ที่จะไม่พบการดูดซับสารรังสี ออกจากโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN

แนวทางการรักษา

การรักษาแบบอนุรักษ์

การรักษาหลักที่สำคัญที่สุดคือ การสืบค้นยาที่เป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคไตวายเฉียบพลัน เพื่อหยุดยาดังกล่าวให้เร็วที่สุด ซึ่งอาจทำได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาหลายชนิดในเวลาใกล้เคียงกัน ดังนั้นต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกอื่นเช่น ระยะเวลาเกิดอาการแสดงของโรคหลังได้รับยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ อาการแสดงทางคลินิกหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจพบได้ บ่อยจากยาที่สงสัย ซึ่งในการสืบค้นชนิดยาและหยุดยาที่ก่อให้เกิดโรคควรทำภายใน 2 สัปดาห์ เนื่องจากการรักษาโรคช้าจะนำมาสู่โรคไตเรื้อรังในระยะยาวได้ถึงร้อยละ 36¹⁹ ในทางปฏิบัติควรหยุดยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับในเวลาใกล้เคียงกันหากไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยา อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยาที่สงสัยว่าจะเป็นสาเหตุ ร่วมกับอาการไตวายอยู่ในระดับไม่รุนแรง อาจพิจารณาหยุดยาทีละตัวที่สงสัยมากที่สุดก่อน โดยพิจารณาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคของยาแต่ละชนิด นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มอื่นที่สามารถเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันข้ามได้เช่น ระหว่างกลุ่มยา cephalosporins และ penicillins ยาแต่ละชนิดในกลุ่ม NSAIDs หรือภายในกลุ่มยาที่มี sulfa ring เป็นส่วนประกอบในโครงสร้าง เช่น ยาปฏิชีวนะ sulfonamide, ยาขับปัสสาวะชนิด loop diuretic, thiazides, ยา dapsone และยาขับกรดยูริกทางปัสสาวะ sulfinpyrazone เป็นต้น

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

จากกลไกการเกิดโรค ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่มีสาเหตุจากยาทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายไวเกินต่อยา จึงมีบทบาทการใช้สเตียรอยด์ จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็กเก็บข้อมูลจากศูนย์วิจัยเพียงศูนย์เดียว ขาดการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ และวิเคราะห์ข้อมูลแบบเหมารวมโดยไม่ได้พิจารณา

ปัจจัยควบคุมที่มีผลต่อการรักษา ทำให้อาจเกิดความคลาดเคลื่อนของผลการศึกษามีข้อจำกัดของการศึกษาเช่น การพิจารณาเลือกใช้ยาสเตียรอยด์ถูกกำหนดโดยแพทย์ผู้รักษา ไม่ได้มีกฎเกณฑ์เลือกผู้ป่วยที่ชัดเจน ทำให้เกิดอคติในการเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา โดยส่วนใหญ่เลือกใช้ยาสเตียรอยด์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดสูง แต่พิจารณาไม่ใช่ว่าในกลุ่มที่โรคไม่รุนแรง อาจทำให้ผลการศึกษามีอคติไปในทางที่ทำให้ยาสเตียรอยด์ทำให้เกิดโทษได้ โดยสามารถสรุปผลการศึกษาประสิทธิภาพการใช้ยาสเตียรอยด์รวมทั้งข้อจำกัดของแต่ละการศึกษาดังนี้

การศึกษาของ Clarkson et al.¹¹ ซึ่งตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2004 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย drug-induced AIN ที่ได้รับการรักษาโดยการให้ยาสเตียรอยด์ โดยศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางไตที่ไม่ได้มีลักษณะการอักเสบที่ไกลเมอรูลัส หรือมีภาวะกรวยไตอักเสบร่วมด้วย โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดยดูจากค่าครีเอตินินในเลือดที่ 1 เดือน 6 เดือน และ 12 เดือน ไม่พบความแตกต่างของค่าครีเอตินินในเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยในการศึกษานี้ระบุว่า drug-induced AIN มีสาเหตุเป็นสาเหตุชัดเจนมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามในการศึกษาไม่ได้ระบุว่าได้หยุดยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุหรือไม่ที่เวลาใด รวมทั้งระยะเวลานับตั้งแต่มีอาการของโรคจนถึงการได้รับตรวจชิ้นเนื้อทางไตก็กระยะเวลานานตั้งแต่ 2-6 สัปดาห์หลังมีอาการ

ต่อมา Gonzalez et al.⁹ ได้ตีพิมพ์ผลการรักษาซึ่งตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Clarkson et al.¹¹ ถึงประสิทธิภาพของยาสเตียรอยด์ในปี ค.ศ. 2008 โดยการศึกษาได้มีการระบุยาที่เป็นสาเหตุ และระยะเวลาหยุดยาดังกล่าวชัดเจน โดยยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่เป็นยาปฏิชีวนะร้อยละ 54 ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ และร้อยละ 67 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ และยา NSAIDs ร้อยละ 35 ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์ และร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ พบว่าการที่ได้รับยาสเตียรอยด์ลดระดับครีเอตินินในเลือดหลังสิ้นสุดการรักษาและอัตราการได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยวิธีฟอกเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาได้พบปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์หลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ คือระยะเวลาการเริ่มรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ควรได้รับภายใน 1-2 สัปดาห์ถึงจะมีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าการไม่ใช้ยา ขณะเดียวกันหากได้รับยาสเตียรอยด์ ช้ากว่า 34 วัน หรือประมาณ 5 สัปดาห์ จะทำให้การทำงานของไตไม่กลับสู่ใกล้เคียงก่อนการเกิดเป็นโรค นอกจากนี้การศึกษายังเพิ่มเติมในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์และมีการตอบสนองที่ดีคือค่าการทำงานของไตดีขึ้นเท่ากับช่วงก่อนเกิดโรค ระดับความรุนแรงของการเกิดพังผืด (interstitial fibrosis) น้อย เทียบกับกลุ่มตอบสนองต่อยา

สเตียรอยด์ไม่สมบูรณ์ คือค่าการทำงานของไตดีขึ้น แต่ยังต่ำกว่าช่วงก่อนเกิดโรค ความรุนแรงของการเกิดพังผืด (interstitial fibrosis) สูงกว่า ซึ่งการเกิดพังผืดของเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) เป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงระยะเวลาการเกิดโรคสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า การให้ยาสเตียรอยด์เร็วทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า

ต่อมาอีกหลายการศึกษาที่สนับสนุนประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดย Raza et al.²⁰ พบว่า การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ทำให้อัตราการของไตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการของไตที่ดีขึ้นกับการพิจารณาเริ่มใช้ยาสเตียรอยด์ล่าช้า ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Muriithi et al.² ซึ่งพบว่า ยาสเตียรอยด์มีประโยชน์ในการรักษาและการรักษาโดยหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และเริ่มใช้ยาสเตียรอยด์ล่าช้าจะทำให้ผลการรักษาลดลง โดยพบว่าการเริ่มยาสเตียรอยด์ภายใน 15 วัน 30 วัน และ 130 วัน จะสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาแบบสมบูรณ์ การตอบสนองต่อยาแบบไม่สมบูรณ์ และไม่ตอบสนองต่อยาตามลำดับ สอดคล้องไปกับผลการศึกษาของ Gonzalez et al.⁹ โดยยังพบว่า การตรวจพบพยาธิสภาพแบบ granuloma ในชิ้นเนื้อไตสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาที่ไม่ดี

นอกจากนี้ ผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในระยะยาวก็พบว่ามีประสิทธิภาพ โดย Predecki et al.²² พบว่าผู้ป่วย drug-induced AIN ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ มีค่าอัตราการของไตที่ 2 ปีเพิ่มขึ้น และอัตราการบำบัดทดแทนทางไตลดลง ซึ่งระยะเวลาการได้รับยาสเตียรอยด์มีความหลากหลายตั้งแต่ 1 สัปดาห์จนถึง 5 ปี โดยมีค่ากลางของระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ คือ 6 เดือน อย่างไรก็ตาม Valluri et al.²¹ ได้ตีพิมพ์ผลการรักษาถึงประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขัดแย้งกับการศึกษาส่วนใหญ่ กล่าวคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์มีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ยาสเตียรอยด์ โดยข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์มีค่าครีเอตินินในเลือดตั้งต้นที่สูงกว่ากลุ่มไม่ได้ยา และผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 86 มีภาวะไตวายมานานกว่า 3 สัปดาห์ขึ้นไป

การศึกษาล่าสุดตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2018 โดย Fernandez-Juarez et al.²³ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 182 ราย ถือว่ามีจำนวนมากที่สุดเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยผู้ป่วยในการศึกษามีค่าครีเอตินินในเลือดที่สูงที่สุดตั้งต้นเฉลี่ยที่ 5.7 มก./ดล.และมีสัดส่วนผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตร้อยละ 19 ผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่มีอาการแสดงของการแพ้ ตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ขึ้นในเลือดประมาณ 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 4 ตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะประมาณ 3 ใน 4 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะประมาณครึ่งหนึ่ง ผลชิ้นเนื้อไตส่วนใหญ่คือ ประมาณ

ครึ่งหนึ่งมีลักษณะพังผืดในเนื้อเยื่อไตไม่รุนแรงคือน้อยกว่าร้อยละ 25 ประมาณร้อยละ 30 ไม่สามารถระบุชนิดยาที่เป็นสาเหตุได้มีค่ากลางของการหยุดยาที่เป็นสาเหตุที่ 11 วัน ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ได้รับยาสเตียรอยด์ โดยได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนปรับลดขนาด พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 87 ตอบสนองต่อยาทั้งแบบสมบูรณ์และแบบไม่สมบูรณ์ มีเพียงร้อยละ 13 ที่ไม่ตอบสนองต่อยา โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองแบบสมบูรณ์มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ภายใน 15 วันหลังได้รับการวินิจฉัยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา คือร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 29 ตามลำดับ การได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงหรือได้รับยานานเกินกว่า 8 สัปดาห์ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองที่มากขึ้น และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่าการเริ่มยาสเตียรอยด์ล่าช้า และการตรวจพบพังผืดในเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) มากกว่าร้อยละ 50 เพิ่มความเสี่ยงของการรักษาต่อการไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ 1.02 เท่า และ 8.7 เท่าตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษาทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพการรักษา drug-induced AIN โดยใช้ยาสเตียรอยด์สามารถสรุปและเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละงานวิจัยดังตารางที่ 3 นอกจากยาสเตียรอยด์ยังมีข้อมูลการรักษาด้วยยากดภูมิชนิดอื่นเช่น mycophenolate mofetil²⁴ ซึ่งมีข้อมูลการใช้ยานี้รักษาโรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN จากหลายสาเหตุรวมถึงสาเหตุจากยา โดยอาจพิจารณาในรายที่ต้องการเลี่ยงผลข้างเคียงจากการใช้ยาสเตียรอยด์ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ โดยขนาดยา mycophenolate mofetil ที่ใช้ในการศึกษาคือ 500-1000 มิลลิกรัม รับประทานวันละสองเวลา พบว่าผู้ป่วยในการศึกษามีการทำงานของไตที่ดีขึ้นหรือคงที่

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน แม้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมถึงประสิทธิภาพการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่ผลการศึกษาในปัจจุบันสามารถสรุปเป็นแนวทางการรักษาได้ดังนี้ โรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN

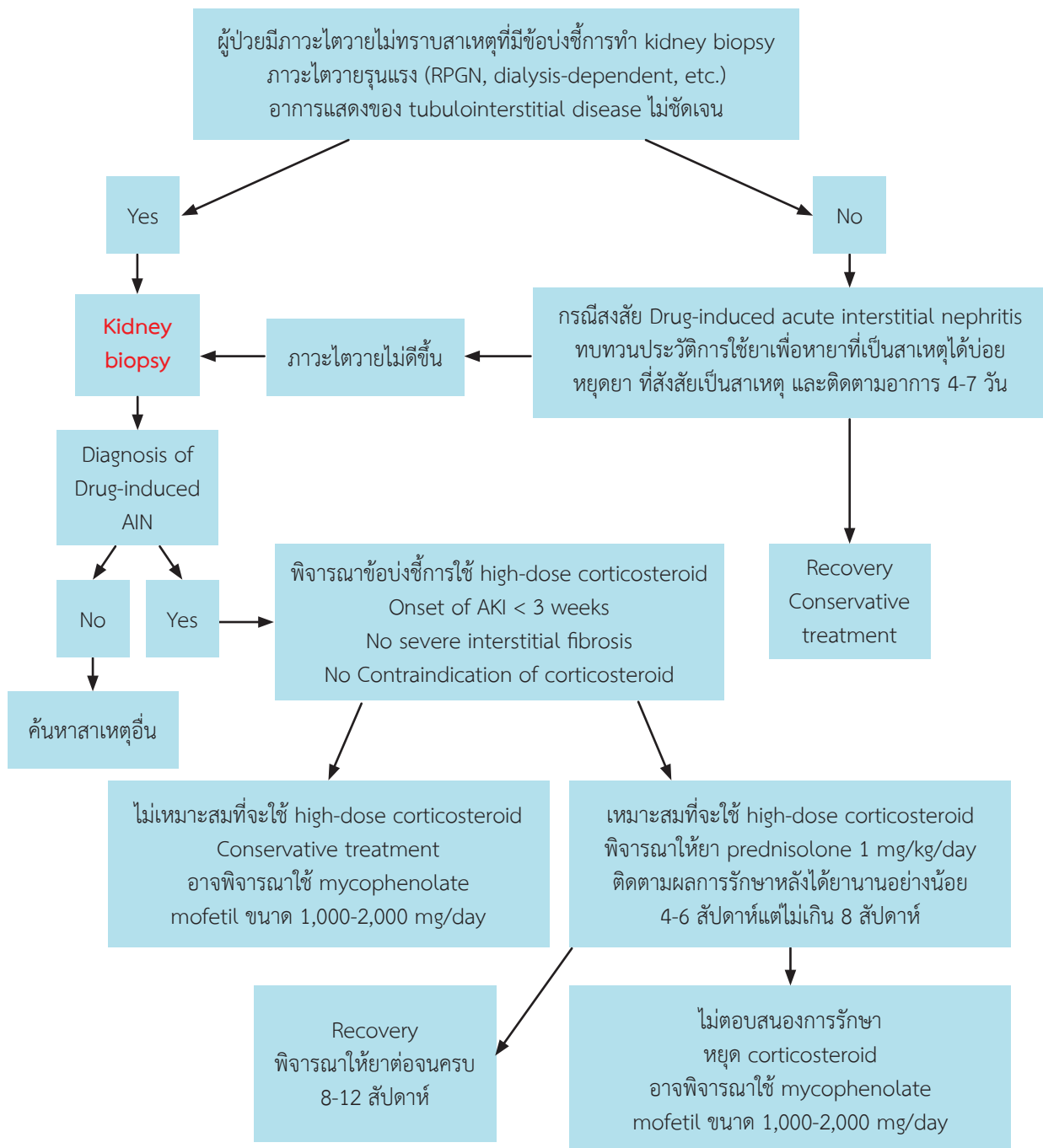
ควรเป็นหนึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายไม่ทราบสาเหตุ ภายหลังจากการรักษาเบื้องต้นภายใน 5-7 วัน ด้วยการหยุดยาที่ไม่จำเป็นหรืออาจเป็นสาเหตุของโรค หากไม่ตอบสนองควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและรวดเร็ว หากได้รับการวินิจฉัยโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN จากการตรวจชิ้นเนื้อไต ควรรีบให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ถ้าพิจารณาระยะเวลาการดำเนินโรคแล้วไม่เกิน 3 สัปดาห์ และไม่มีภาวะพังผืดในเนื้อเยื่อไตรุนแรงพิจารณาใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง และคงยาไว้อย่างน้อยประมาณ 4-6 สัปดาห์ แต่ไม่เกิน 8 สัปดาห์หากมีการตอบสนอง และค่อยพิจารณาลดยาตามลำดับ ควรพิจารณาหยุดยาสเตียรอยด์ หรือพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น การใช้ยา mycophenolate mofetil ขนาด 1-2 กรัมต่อวัน หากไม่พบการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ขนาดสูงภายหลังการรักษาที่ 4-6 สัปดาห์หลังได้รับยา โดยสามารถสรุปเป็นแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะโรคไตวายเฉียบพลันจาก drug-induced AIN ดังแผนภูมิที่ 1

บทสรุป

โรคไตวายเฉียบพลันจาก AIN มีสาเหตุหลักของโรคโดยมีกลไกการเกิดโรคหลักจากกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันไวเกินทำให้มีอาการแสดงทางไตและอาการแสดงนอกไต โรคนี้ควรอยู่ในการวินิจฉัยแยกโรคเสมอในผู้ป่วยไตวายไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันพบว่า การพิจารณาหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้เร็ว และการเลือกใช้ยากดภูมิชนิดสเตียรอยด์ในรายที่เพิ่งเกิดอาการ อาจช่วยป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังในภายหลังได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลประสิทธิภาพการรักษาด้วยยากดภูมิชนิดสเตียรอยด์มาจากการศึกษาแบบสังเกตเท่านั้น ซึ่งอาจมีข้อจำกัดในการแปลผล การศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมมีความจำเป็นอย่างมากเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีหลักฐานทางวิชาการน่าเชื่อถือเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วยต่อไป

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในโรค drug-induced AIN โดยเปรียบเทียบจาก Moledina et al.³ และ Prendecki et al.²²

Author, Year	Cases	Drug-induced etiology (%)	Treatment	Severity of AKI % RRT, Cr or eGFR	CS treated (%)	Follow-Up (months)	Comment
Clarkson et al., 2004 ¹¹	60	92	Methylprednisolone 500 mg IV 2-4 days, oral prednisolone 0.75 mg/kg tapered over 3-6 weeks	58% RRT, median peak Cr 7.6 mg/dL	60	12	No difference in Cr at 1 year, patient received CS late (median delay >3 wk)
Gonzalez et al., 2008 ⁹	61	100	Methylprednisolone 250-500 mg IV 3-4 days, oral prednisolone 1 mg/kg tapered over 8-12 weeks	23% RRT, median peak Cr 5.7 mg/dL	85	19	Higher Cr at last follow-up and more RRT dependent in those not steroid treated (44.4% versus 3.8%)
Raza et al., 2012 ²⁰	49	67	Oral prednisolone 1mg/kg to maximum 60 mg/day	22% RRT, median peak Cr 6.2 mg/dL	75	19	Greater improvement in Cr in CS-treated (3.4 fold versus 2.1 fold)
Muriithi et al., 2014 ²⁰	133	70	21% received initial IV Methylprednisolone, median starting dose of oral prednisolone 60 mg for median 7.5 weeks	24% RRT, median peak Cr 4.3 mg/dL	86	6	CS-treated patients had better kidney outcomes with early versus late CS therapy
Valluri et al., 2015 ²¹	171	73	Prednisolone dose not stated, median duration of treatment 3 months	19% RRT, median peak Cr 3.7 mg/dL	63	12	No difference in Cr at 1, 3, 6 months, no difference in % complete recovery, higher initial Cr in CS-treated
Prendecki et al., 2017 ²²	187	25% (unknown cause 48%)	Most patients received prednisolone 40 or 60 mg/day	12% RRT, eGFR 21 mL/min in steroid group, 25 mL/min in no steroid group	85%	24	CS-treated had better eGFR at 2 year and less dialysis (5% versus 24%)
Fernandez-Juarez et al., 2018 ²³	182	70% (unknown cause 30%)	48% received IV pulse corticosteroids, median starting dose of oral prednisolone 0.8 mg/kg/d	19% RRT, median peak Cr 5.7 mg/dL	100%	6	Shorter interval between diagnosis and CS initiation not duration of CS was associated with greater recovery at 6 Mo



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไตที่เกิดจากยา (Drug-induced acute interstitial nephritis)

เอกสารอ้างอิง

- Perazella MA, Rosner MH. Tubulointerstitial diseases. In: YU ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the kidney. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1196-222.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014;64(4):558-66.
- Moledina DG, Perazella MA. Treatment of drug-induced acute tubulointerstitial nephritis: the search for better evidence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(12):1785-7.
- Thong BYH, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(5):684-700.
- Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(2):64-71.
- Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB. Antitubular basement-membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974;291(8):381-4.
- Wuillemin N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J Immunol* 2013;190(10):4956-64.
- Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1266-76.e11.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73(8):940-6.
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):461-70.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(11):2778-83.
- Rosser J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60(2):804-17.
- Mills RM. Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 1971;216(5):799-802.
- Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM. Clinical correlates of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 1985;145(6):1097-9.
- Nolan CR, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986;315(24):1516-9.
- Corwin HL, Bray RA, Haber MH. The detection and interpretation of urinary eosinophils. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(11):1256-8.
- Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, Cugino A, Jarjoura D, Whittier FC. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994;41(3):163-6.
- D'Agati VD, Theise ND, Pirani CL, Knowles DM, Appel GB. Interstitial nephritis related to nonsteroidal anti-inflammatory agents and beta-lactam antibiotics: a comparative study of the interstitial infiltrates using monoclonal antibodies. *Mod Pathol* 1989;2(4):390-6.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):8-11.
- Raza MN, Hadid M, Keen CE, Bingham C, Salmon AH. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(8):748-53.
- Valluri A, Hetherington L, McQuarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM* 2015;108(7):527-32.
- Prendecki M, Tanna A, Salama AD, Tam FW, Cairns T, Taube D, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J* 2017;10(2):233-9.
- Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(12):1851-8.
- Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):718-22.

Fluid Resuscitation in Critically Ill Patients

Suphanan Phisalwut, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Fluid resuscitation is widely used in the emergency department and critical care unit. To prevent acute kidney injury, intravenous fluid administration restores effective circulating volume and maintains renal perfusion. Conversely, fluid overload strongly associates with adverse outcomes in critical illness. Therefore, the etiology of acute kidney injury, volume status, the type and amount of fluid should all be taken into consideration when fluid treatment is considered. There are ongoing trials on different types of fluid therapy and their results may influence future management. This review addresses various aspects of fluid administration in critically ill patients including the type of fluids as well as the potentially deleterious effects of fluid overload on kidney function and patient outcomes.

Keywords: IV fluid; AKI; volume overload; congestive heart failure; CHF; ICU

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com



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

การบริหารสารน้ำทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤต

ศุภานัน พิศาลวุฒิ, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

การบริหารสารน้ำทางหลอดเลือดดำเป็นหนึ่งใน การรักษาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งผู้ป่วยในแผนกฉุกเฉินและหอผู้ป่วยวิกฤต ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน หลายครั้งการให้สารน้ำมีความจำเป็นเพื่อป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากสามารถช่วยเพิ่มปริมาตรในระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อให้ไตได้รับเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ ในทางกลับกันการได้รับสารน้ำมากเกินไป อาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยภาวะวิกฤตได้โดยเฉพาะทำให้เกิดภาวะน้ำเกินหรือน้ำท่วมปอด ในการให้สารน้ำต้องคำนึงถึงสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน สมดุลสารน้ำในร่างกายผู้ป่วย ชนิดของสารน้ำ และปริมาตรสารน้ำ ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้สารน้ำชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งผลลัพธ์ที่ได้อาจนำมาสู่การเปลี่ยนแปลงการบริหารสารน้ำในอนาคต บทความนี้ได้รวบรวมถึงวิธีการบริหารสารน้ำในผู้ป่วยภาวะวิกฤต และผลกระทบของสารน้ำแต่ละชนิด รวมถึงผลเสียจากการได้รับสารน้ำมากเกินไปต่อผลลัพธ์ทางคลินิก

คำสำคัญ: ไตบาดเจ็บ; หัวใจวาย; น้ำท่วมปอด; น้ำเกลือ

บทนำ

การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำมีมาเกือบ 200 ปีก่อน เป็นการ รักษาเพื่อช่วยชีวิตและลดอัตราการเสียชีวิตทั้งผู้ป่วยทางศัลยกรรมหรืออายุรกรรมที่ประสบภาวะขาดสารน้ำ เกลือแร่ผิดปกติ ภาวะเสียสมดุลความเป็นกรด-ด่าง โดยสารน้ำที่ใช้ประกอบไปด้วยเกลือแร่และสารอาหาร การใช้สารน้ำเพื่อการรักษาโรคครั้งแรกได้ถูกรายงานไว้ในปี ค.ศ. 1832 ในช่วงที่มีอหิวาตกโรคระบาดที่กรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ¹ ซึ่งสามารถช่วยรักษาชีวิตผู้ป่วยได้จำนวนมาก อย่างไรก็ตาม 100 ปีหลังจากนั้น การรักษาด้วยสารน้ำทางหลอดเลือดดำไม่ได้เป็นที่นิยมนัก แต่ในปัจจุบันการรักษานี้ได้กลับมาใช้มากขึ้น และมีการศึกษาออกมาอย่างต่อเนื่องโดยเฉพาะการศึกษาเกี่ยวกับการเลือกชนิดของสารน้ำและปริมาณสารน้ำ ในหอผู้ป่วยวิกฤตพบภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าร้อยละ 50² ซึ่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนำมาสู่การเพิ่มอัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิต รวมถึงเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา ดังนั้นการพิจารณาเลือกให้สารน้ำทั้งชนิด และปริมาณจึงมีความสำคัญมาก เพราะมีผลต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน รวมถึงการเพิ่มหรือลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

จุดประสงค์ของการให้สารน้ำ

การรักษาโดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ โดยทั่วไปมี 3 ข้อบ่งชี้หลัก ได้แก่ เพื่อช่วยชีวิต เพื่อคงสถานะสารน้ำในร่างกายให้เพียงพอต่อความต้องการสารน้ำที่ร่างกายได้รับในแต่ละวัน และเพื่อทดแทนในภาวะที่ร่างกายมีการขาดสารน้ำ การให้สารน้ำเพื่อการช่วยชีวิต (resuscitation fluid) เป็นการให้เพื่อรักษาปริมาตรของเหลวในระบบหมุนเวียนโลหิตที่สูญเสียไปเพื่อให้ระบบไหลเวียนโลหิตยังคงทำงานต่อไปได้ เช่น ภาวะร่างกายสูญเสียสารน้ำอย่างฉับพลัน การให้สารน้ำเพื่อคงสถานะสารน้ำในร่างกายให้เพียงพอต่อความต้องการสารน้ำที่ร่างกายได้รับในแต่ละวัน (maintenance fluid) เป็นการให้สารน้ำในผู้ป่วยที่ระบบไหลเวียนโลหิตยังคงปกติ แต่ผู้ป่วยไม่สามารถดื่มหรือได้รับสารน้ำหรือเกลือแร่อย่างเพียงพอต่อความต้องการสารน้ำ และเกลือแร่ในแต่ละวัน การให้สารน้ำเพื่อทดแทนในภาวะร่างกายมีการขาดสารน้ำ (replacement fluid) เป็นการให้สารน้ำทดแทนควรมีคุณสมบัติคล้ายหรือเหมือนกับสารน้ำที่ร่างกายสูญเสียไป

พยาธิสรีรวิทยาเมื่อร่างกายเกิดภาวะขาดสารน้ำ

เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะขาดสารน้ำ ร่างกายจะมีกลไกชดเชย

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัญชา สติระพจน์

อีเมล: satirapoj@yahoo.com



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

สภาวะดังกล่าวโดยการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก เกิดการหลั่งฮอร์โมนกลุ่มแคทีโคลามีน ซึ่งส่งผลเพิ่มความตึงตัวของหลอดเลือด เพื่อให้ปริมาตรในระบบไหลเวียนโลหิตยังคงสภาพเพื่อเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายได้ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและยังกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-แอลโดสเตอโรนและระบบบะดรีโนคอร์ติคอยด์ เพื่อลดการขับน้ำออกจากร่างกายทางไต จากการตอบสนองดังกล่าวส่งผลให้เลือดดำกลับสู่หัวใจได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามกลไกดังกล่าวอาจจะไม่สามารถแก้ไขภาวะขาดสารน้ำได้เพียงพอถ้าร่างกายมีภาวะขาดสารน้ำอย่างต่อเนื่องหรือรุนแรง การให้สารน้ำทดแทนจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อรักษาชีวิตผู้ป่วยในระหว่างที่ทำการกำจัดสาเหตุของภาวะการขาดสารน้ำต่อไป¹

ภาวะช็อก เป็นกลุ่มอาการของภาวะที่เลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ไม่เพียงพอ ส่งผลทำให้เนื้อเยื่อเหล่านั้นได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอ จนทำให้อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายล้มเหลว เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือดทำให้ความดันโลหิตต่ำลง ภาวะช็อกพบได้บ่อยในผู้ป่วยวิกฤต แบ่งออกเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ ช็อกจากการสูญเสียเลือดหรือสารน้ำ (hypovolemic shock) ช็อกจากหัวใจทำงานผิดปกติ (cardiogenic shock) ช็อกจากการที่เลือดไม่สามารถไปเลี้ยงระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายได้ (obstructive shock) และช็อกที่เกิดจากปริมาณเลือดลดลงจากการขยายตัวของหลอดเลือด (distributive shock) และช็อกผสมแบบหลายประเภท (mixed type)¹

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) จะเกิดช็อกจากปริมาณเลือดลดลงจากการขยายตัวของหลอดเลือด (distributive shock) การตอบสนองแรกของร่างกายเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันแรก (innate immunity) จัดจำโมเลกุลของสิ่งแปลกปลอมต่าง ๆ ทั้งเชื้อและไม่ใช่อุจลินท์ก่อโรค เกิดเป็น microbe- or pathogen-associated molecular patterns (MAMPs) ขึ้นมา โดยจะจับกับรูปแบบจำเพาะที่ถูกจดจำโดยเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายที่สำคัญ ได้แก่ toll-like receptors (TLR) หลังมีการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ต่าง ๆ จนกระตุ้น TLR จะมีการเคลื่อนย้ายของ nuclear factor- κ B (NF- κ B) ซึ่งเป็นปัจจัยควบคุมสำคัญของสารพันธุกรรมในการสร้างสารก่อความอักเสบ (pro-inflammatory cytokine) ต่าง ๆ ได้แก่ tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin-1 (IL-1) สารต่าง ๆ เหล่านี้ต่อมาจะกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาว การเคลื่อนย้ายตำแหน่งของเม็ดเลือดขาวมายังจุดส่งสัญญาณ การทำให้เซลล์บุหลอดเลือดถูกทำลาย และเสียคุณสมบัติ เพิ่มความซึมผ่านของหลอดเลือดฝอย (capillary permeability) ทำให้มีสารน้ำออกจากระบบไหลเวียน³ จากความผิดปกติดังกล่าวทำให้หลักการบริหารสารน้ำเปลี่ยนไปจากในอดีต

หลักการให้สารน้ำสำหรับผู้ป่วยช็อก

แบ่งเป็นออกเป็น 4 ระยะ คือ ระยะกู้ชีพ (salvage) ระยะให้

อย่างเหมาะสม (optimization) ระยะเสถียรภาพ (stabilization) และระยะลดสารน้ำในร่างกาย (de-escalation)⁴⁻⁵

ระยะกู้ชีพ (salvage phase)

เป็นระยะแรกในการให้สารน้ำเพื่อกู้ชีพผู้ป่วย เป้าหมายเพื่อให้เกิดการไหลเวียนไปยังอวัยวะต่าง ๆ อย่างเพียงพอ โดยเป็นการให้สารน้ำอย่างรวดเร็ว ซึ่งอาจเริ่มด้วยสารละลาย crystalloid 500 มล. สำหรับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่รุนแรงจนเกิดภาวะช็อก ตาม Surviving sepsis campaign 2021 แนะนำให้สารน้ำปริมาณ 30 มล./กก. ใน 3 ชั่วโมงแรก⁶ ในภาวะที่มีการสูญเสียเลือดปริมาณมากอาจพิจารณาเป็นการให้เลือด หรือส่วนประกอบของเลือด ความสมดุลของสารน้ำในระยะนี้ส่วนใหญ่เป็นบวก (positive fluid balance) ผู้ป่วยแต่ละรายจำเป็นต้องได้รับการประเมินถึงความจำเป็นในการได้รับปริมาณสารน้ำเป็นราย ๆ ไป และสามารถเริ่มการรักษาโดยการให้ยากระตุ้นหลอดเลือด หรือยากระตุ้นความตึงตัวของหลอดเลือดเพื่อเพิ่มความดันโลหิตรวมด้วยเพื่อไม่ให้มีการให้ปริมาณสารน้ำมากเกินไป ซึ่งในผู้ใหญ่ต้องการเป้าหมายค่าเฉลี่ยและความกว้างของความดันโลหิตที่ 60-65 มม.ปรอท² หรือ 80-85 มม.ปรอท เพื่อลดอัตราการบำบัดแทนไตในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง⁷

ระยะให้อย่างเหมาะสม (optimization)

เป็นระยะที่ผู้ป่วยไม่เกิดภาวะขาดสารน้ำที่เป็นอันตรายต่อชีวิตแล้ว แต่ยังคงมีความผิดปกติของระบบหมุนเวียนโลหิต เป้าหมายในการให้สารน้ำในระยะนี้ คือ ต้องการคงการไหลเวียน และการนำออกซิเจนที่ไปหล่อเลี้ยงยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ให้เพียงพอเพื่อป้องกันอวัยวะได้รับอันตราย ระยะนี้จำเป็นต้องได้รับการเฝ้าสังเกตอย่างใกล้ชิด เช่น ค่าความดันเลือดส่วนกลาง (central venous pressure) การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) วัดความดันของคลื่นความดันเลือดแดง (pulse wave velocity) และตัวแทนของการไหลเวียนระดับหลอดเลือดฝอย (microcirculatory) เช่น ค่าเล็กเทปในเลือด การให้สารน้ำขึ้นกับความจำเป็นของผู้ป่วยแต่ละรายโดยการประเมินการตอบสนองต่อสารน้ำ ซึ่งต้องพิจารณาทั้งชนิดของสารน้ำ อัตราการให้สารน้ำ เป้าหมายหลังการให้สารน้ำ และขีดจำกัดในการสิ้นสุดการให้สารน้ำ

ระยะเสถียรภาพ (stabilization)

หลังจากผู้ป่วยมีระบบไหลเวียนโลหิตที่คงที่แล้ว จะเริ่มเข้าสู่ระยะเสถียรภาพ ซึ่งส่วนใหญ่เข้าสู่ระยะนี้ใช้เวลาเป็นวัน เป้าหมายในการให้สารน้ำและเกลือแร่ในระยะนี้เพื่อทดแทนสารน้ำที่ยังคงสูญเสียต่อเนื่อง ผลรวมความสมดุลของสารน้ำในระยะนี้ควรเป็นศูนย์หรือติดลบเล็กน้อย (zero to slightly negative fluid balance)

ระยะลดสารน้ำในร่างกาย (de-escalation)

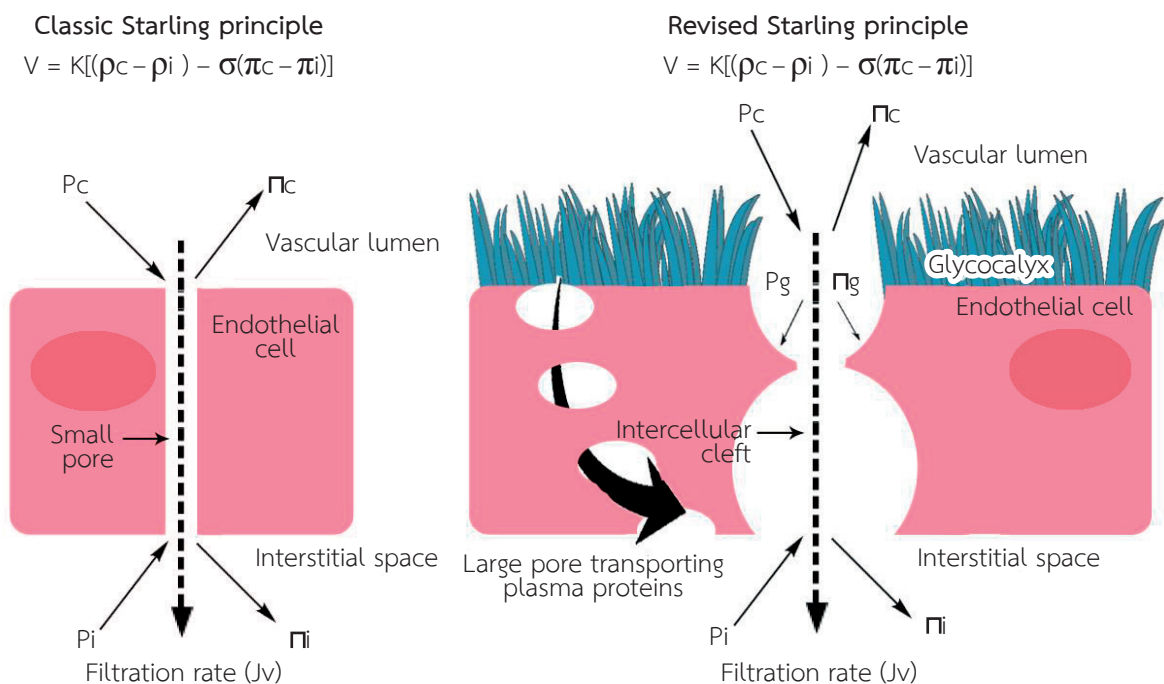
ระยะสุดท้ายนี้เป้าหมายเพื่อกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย

หลังจากที่อวัยวะต่าง ๆ หายจากการบาดเจ็บ และกำลังฟื้นฟูสู่ภาวะปกติ ร่างกายขับสารน้ำส่วนเกินนี้ในรูปแบบปัสสาวะ หรือการใช้เครื่องฟอกเลือดเพื่อดึงน้ำออกจากร่างกาย

การเลือกชนิดของสารน้ำ

ชนิดของสารน้ำแบ่งได้ 2 กลุ่ม ได้แก่ สารละลาย crystalloids และสารละลาย colloids เมื่อประมาณ 75 ปีก่อน การรักษาโดยการให้สารน้ำทดแทนอิงตามหลักการของ Starling Model ดังนั้นเมื่อสารน้ำออกจากจุดปลายของหลอดเลือดแดงเล็ก จะมีค่าความดันของน้ำออกนอกหลอดเลือด (hydrostatic pressure) ที่สูงกว่าค่าแรงดึงในหลอดเลือด (oncotic pressure) ทำให้สารน้ำรั่วออกจากหลอดเลือด จากนั้นสารน้ำจะกลับเข้าสู่บริเวณปลายของหลอดเลือดฝอยต่อกับหลอดเลือดดำขนาดเล็กเนื่องจากความดันของน้ำออกนอกหลอดเลือดลดลง ทำให้ค่าแรงดึงในหลอดเลือดสูงกว่า อย่างไรก็ตามในภายหลังได้มีการค้นพบชั้นไกลโคคาลิกซ์ (glycocalyx) บนผนังหลอดเลือดเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดความสามารถในการซึมผ่านของหลอดเลือด ซึ่งในสมการ Starling equation คือค่าสัมประสิทธิ์คงที่ σ^8 ไกลโคคาลิกซ์ วางตัว

ที่ผนังหลอดเลือดฝอย โปร่งหลอดเลือด ซึ่งมีคุณสมบัติในการยอมให้เกิดการผ่านของสารน้ำระหว่างหลอดเลือด (membrane permeability) (รูปที่ 1) ซึ่งประกอบด้วยไกลโคโปรตีน และโปรตีนไกลแคน มีความหนาประมาณ 200-300 นาโนเมตร เป็นตัวกันไม่ให้สารโมเลกุลใหญ่ออกนอกหลอดเลือด และยังมีโครงสร้างที่ยื่นไปยังโพรงหลอดเลือดช่วยในการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดแดงภายใต้ชั้นไกลโคคาลิกซ์ที่มีคุณสมบัติเป็นสาร colloids ที่สร้างแรงดึงในหลอดเลือด (colloid oncotic pressure) ซึ่งเป็นตัวกำหนดการไหลผ่านของสารน้ำผ่านหลอดเลือดฝอย ทำให้สารน้ำแทรก(interstitial fluid)เข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตได้ ในภาวะที่มีความผิดปกติเกิดขึ้นกับร่างกาย โดยเฉพาะภาวะติดเชื้อ จะมีการหลั่งสารต้านการอักเสบต่าง ๆ เช่น sphingosine-1-phosphate and angiopoietin1 ส่งผลให้คุณสมบัติของไกลโคคาลิกซ์เสียไปเกิดการรั่วไหลของสารน้ำออกสู่เนื้อเยื่อที่เป็นช่องว่างระหว่างเซลล์ ส่งผลให้เกิดการบวมนอกเซลล์ (interstitial edema) จากหลักการนี้จึงเป็นที่มาของแนวคิด volume-sparing effect โดยการนำสารน้ำ colloids มาใช้นั่นเอง



รูปที่ 1 แสดงการผ่านของสารน้ำจากช่องว่างโพรงหลอดเลือดสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ตาม Starling principle ดัดแปลงจาก Finfer S, Myburgh J¹

สารละลาย colloids

คือสารละลายที่ประกอบด้วยสารโมเลกุลใหญ่ ที่มีคุณสมบัติดึงน้ำสู่หลอดเลือด (oncotic macromolecules) เช่น เจลาติน แอลบูมิน สตาร์ช เด็กซ์ทริน ปรากฏการณ์นำ colloids มาใช้เพื่อจะคงสารน้ำไว้ในระบบไหลเวียนโลหิตได้มีประสิทธิภาพและ

นานกว่าการใช้ crystalloids เรียกว่า volume-sparing effect แต่ในปัจจุบันพบว่าสัดส่วน colloids ต่อ crystalloids คงสารน้ำไว้ในหลอดเลือด คือ 1:1.1 ถึง 1:1.4⁹ ขณะที่สารละลาย colloids บางประเภทก่อให้เกิดผลเสียต่อไต โดยเฉพาะไฮดรอกซีเอทิลสตาร์ช (hydroxyethyl starch) ก่อให้เกิดไตวายเฉียบพลัน และ

จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต10-12 ซึ่งการบาดเจ็บต่อไตจากการใช้ไฮดรอกซีเอทิล สตารซ์ เกิดจากภาวะเซลล์ไตอักเสบจากการอุม้่น้ำมาก (osmotic nephrosis) ส่วนการใช้เจลลาตินเองก็เช่นกัน มีรายงานว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันได้ และมีรายงานการเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรง¹

ในช่วงสงครามการโจมตีที่เกาะ Pearl (Pearl Harbor) มีการนำแอลบูมินมาใช้เป็นสารน้ำในการกู้ชีพครั้งแรก และนำมาใช้อย่างแพร่หลายในสงครามโลกครั้งที่สอง¹³ ต่อมาองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้อนุมัติแอลบูมิน มาใช้เป็นสารน้ำในการให้พื่อกู้ชีพค่าครึ่งชีวิตแอลบูมินอยู่ที่ 15 วัน นอกจากแอลบูมินจะเป็นสารละลาย colloids ที่อยู่ในร่างกายตามธรรมชาติของมนุษย์เองแล้ว ยังเป็นโปรตีนที่ช่วยลำเลียงสารต่าง ๆ เช่น ยาหรือฮอร์โมนในร่างกาย มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และเสริมความแข็งแรงของผนังหลอดเลือด เพราะแอลบูมินเกาะกับไกลโคคาลิกซ์ แต่ข้อเสีย คือ มีราคาแพง มีความเสี่ยงในการเกิดการพาเชื้อโรค และผู้ป่วยบางรายอาจแพ้ได้ โดยสารละลายแอลบูมินแบ่งเป็นสารละลายแอลบูมินร้อยละ 4-5 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นไอโซโองโคติก และ สารละลายแอลบูมินร้อยละ 20-25 จัดเป็นไฮเปอร์โองโคติก

การศึกษาเรื่องการนำสารละลายแอลบูมินมาใช้เป็นสารน้ำในการกู้ชีพมี 2 การศึกษาใหญ่ ๆ ในปี พ.ศ. 2547 คือ A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit (SAFE study)¹⁴ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มใน ผู้ป่วยทั้งหมด 6,997 ราย จาก 16 หอผู้ป่วยวิกฤตในประเทศออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ เปรียบเทียบกันระหว่างการให้สารละลายแอลบูมินร้อยละ 4 กับสารละลายนอร์มัลซาลินร้อยละ 0.9 ผลการศึกษาหลักคืออัตราเสียชีวิตที่ 28 วัน พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรงหลังได้รับแอลบูมินมีอัตราเสียชีวิตลดลง แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บทางสมอง หลังได้รับแอลบูมินมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การศึกษาต่อมา คือ Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock (ALBIOS study)¹⁵ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มที่ประเทศอิตาลี ในผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด หรือภาวะช็อกจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด จำนวน 1,818 ราย เปรียบเทียบระหว่างสารละลายแอลบูมินร้อยละ 20 ร่วมกับสารละลาย crystalloids เพื่อให้ได้เป้าหมายของค่าแอลบูมินในเลือดที่ 30 กรัม/ลิตร และการให้เพียงสารละลาย crystalloids ผลการศึกษาหลักพบว่าอัตราเสียชีวิตที่ 28 วัน ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่หากดูเฉพาะในผู้ป่วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด กลุ่มที่ได้รับแอลบูมินมีอัตราเสียชีวิตที่ 90 วันน้อยกว่ากลุ่มที่ได้เพียงสารละลาย crystalloids และในกลุ่มที่ได้แอลบูมินพบว่า ผู้ป่วยเข้าสู่ค่าเฉลี่ย

ของความดันโลหิต (target mean arterial blood pressure) ภายใน 6 ชั่วโมง ได้มากกว่า และผลรวมความสมดุลของสารน้ำน้อยกว่ากลุ่มได้เพียงสารละลาย crystalloids (ตารางที่ 1)

ปัจจุบันใน Surviving Sepsis Campaign (SSC) ได้ให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือภาวะช็อกจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด แนะนำให้สารละลายแอลบูมินเมื่อผู้ป่วยได้รับสารละลาย crystalloids ปริมาณมาก ซึ่งหลักฐานยังเป็นเพียงคำแนะนำระดับอ่อน (weak recommendation, moderate quality of evidence⁶ สำหรับการศึกษาการให้แอลบูมินยังอยู่ในระหว่างการศึกษาซึ่งข้อมูลใหม่ ๆ อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการรักษาในอนาคต

สารละลาย crystalloids

แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือสารละลายนอร์มัลซาลินร้อยละ 0.9 และสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล(balanced salt solutions) (ตารางที่ 2)

สารละลายนอร์มัลซาลินร้อยละ 0.9 เป็นไอโซโตนิก crystalloids ประกอบด้วย โซเดียม 154 มิลลิโอง/ลิตร และคลอไรด์ 154 มิลลิโอง/ลิตร ซึ่งมีปริมาณมากกว่าค่าปกติของคลอไรด์ในเลือด ทำให้ร่างกายได้รับคลอไรด์ในปริมาณสูง ซึ่งส่งผลต่อระบบต่าง ๆ ได้แก่ ระบบความดันโลหิต โดยคลอไรด์จะเพิ่มการหลั่งฮอร์โมนเรนิน และกระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อเรียบส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อการแลกเปลี่ยนแก๊ส โดยการเคลื่อนย้ายคลอไรด์เข้าสู่เซลล์จะช่วยให้การปลดปล่อยออกซิเจน ระบบทางเดินอาหาร คลอไรด์เป็นตัวหลักในกำหนดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารและการหลั่งน้ำย่อย ผลต่อสมดุลกรด-ด่าง การได้รับคลอไรด์ปริมาณมากจะส่งผลเสียให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดชนิดคลอไรด์สูงได้ (hyperchloremic metabolic acidosis) ผลต่อไตเมื่อร่างกายได้รับคลอไรด์ปริมาณมาก จะทำให้ท่อไตฝอยส่วนต้น (proximal tubule) มีการดูดกลับของคลอไรด์ลดลง มีการคั่งของคลอไรด์ที่ท่อไตฝอยมากขึ้น หลังจากคลอไรด์ถูกลำเลียงไปยัง macula densa จะเกิดการลดขั้ว (depolarization) ที่เซลล์ท่อไตฝอยและเกิดการหลั่งอะดีโนซีน ทำให้มีการกระตุ้นตัวรับอะดีโนซีนเอ 1 (adenosine A1 receptor) เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงเล็กขาเข้าไต (afferent arteriole) เมื่อความต้านทานของหลอดเลือดแดงเล็กนี้เพิ่มขึ้น ทำให้เลือดไปยังไตลดลง อัตราการกรองของไตลดลง ส่งผลลดการขับปัสสาวะและโซเดียมออกจากร่างกาย¹⁶ มีการศึกษาเชิงสังเกตพบว่าการให้สารละลายนอร์มัลซาลิน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน และบางการศึกษาพบว่าการได้รับคลอไรด์จากสารละลายนอร์มัลซาลินปริมาณมาก โดยเฉพาะมากกว่า 60 มล./กก. ใน 24 ชั่วโมง เพิ่มการเกิดไตวายเฉียบพลันและอัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้¹⁷

ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาที่ใช้สารน้ำผู้ป่วยภาวะวิกฤตเทียบระหว่างการใช้สารละลาย colloids และสารละลาย crystalloids

Author (year)	Design	N	Population	Study fluid	Controlled fluid	Primary outcome	Note
Finfe. et al. ¹⁴ (2004)	multi-center, RCT, double-blind	6997	adults in mixed medical, surgical and specialty ICUs	4% albumin	0.9% sodium chloride	No diff. in 28-day all-cause mortality	Post-hoc analysis: mortality at 28 days in patients with brain injury (P=0009)
Brunkhorst et al. ¹⁰ (2008)	multi-center, RCT, open-label	537	Patients with severe sepsis or septic shock	10% HES(200/0.5)	Modified Ringer's lactate	No diff. in 28-day mortality or mean SOFA score	HES associated with increased SCr and RRT
Myburgh et al. ¹¹ (2012)	multi-center, RCT, double blind	7000	Critically ill patients in medical and surgical ICU	6% HES	0.9% sodium chloride	No diff. in 90-day mortality	HES increased SCr and RRT
Perner et al. ¹² (2012)	multi-center, blinded, stratified, parallel-group clinical trial	800	Critically ill adults with severe sepsis	6% HES	Ringer's acetate	Composite outcome: death or ESRD at 90 days after randomization, need for RRT increased in HES	
Anname et al. ²⁹ (2013)	multi-center, RCT, open-label	2857	ICU patients with hypovolemic shock	colloids	crystalloids	No diff. in 28-day all-cause mortality	secondary outcomes (measures of organ dysfunction and 90-day mortality) favored colloids
Caironi et al. ¹⁵ (2014)	multi-center, RCT, open-label	1818	adults with severe sepsis or septic shock	Crystalloid plus 20% albumin to maintain serum albumin concentration $\geq 30\text{g/l}$	crystalloid alone	No diff. in 28-day all-cause mortality	albumin administration associated with reduced mortality in patients with septic shock only

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบส่วประกอบของสารละลาย crystalloids แต่ละประเภท

Variables /Solutions	Human plasma	0.9%Normal saline	Lactated Ringer's	Actated Ringer's	Multiple electrolyte injection (PlasmaLyte-148)	Isotonic electrolyte solution (Stereofundin)
Sodium (mmol/L)	135-144	154	130	130	140	145
Chloride (mmol/L)	95-105	154	109	109	98	127
Potassium (mmol/L)	3.5-5.3	-	4	4	5	4
Buffer (mmol/L)	Bicarbonate 23-30	-	Lactate28	Acetate28	Acetate27 Gluconate23	Acetate24 Malate5
Calcium (mmol/L)	2.2-2.6	-	1.35	1.35	0	2.5
Magnesium (mmol/L)	0.8-1.2	-	0	0	1.5	1
Osmolality (mOsm/Kg)	288	286	256	256	271	287
Osmolarity (mOsm/L)	308	308	273	273	294	304
pH	7.35-7.45	4.5-7	6-7.5	6-8	4-6.5	4.6-5.4

สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุเป็นสารละลาย crystalloids ที่ใช้ไอออนลบชนิดอื่นมาเพื่อลดปริมาณคลอไรด์ในสารละลายให้น้อยลง ไอออนลบที่นำมาใช้แทน ได้แก่ แล็กเตท ในสารละลายชื่อ Ringer lactate solution หรือ Hartmann solution แอซิเตท ในสารละลายชื่อ Ringer acetate solution, PlasmaLyte, Stereofundin กลูโคเนต ในสารละลายชื่อ Plasmalyte และเมเลท ในสารละลายชื่อ Stereofundin ส่วนไอออนลบโพคาร์บอเนตไม่ได้นำมาใช้เนื่องจากไม่คงตัวในบรรจุภัณฑ์ที่เป็นพลาสติก¹

เมแทบอลิซึมบัฟเฟอร์ของแล็กเตท (Metabolic of buffering agent: lactate) สารแล็กเตทเป็นคอนจูเกตเบส ซึ่งเมื่อรวมกับไฮโดรเจนไอออน จะได้กรดแล็กติก ในภาวะการหายใจระดับเซลล์แบบใช้ออกซิเจน การเมแทบอลิซึมของกลูโคสจะได้ไพรูเวท ต่อมาไพรูเวทนี้จะเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ต่อไปเพื่อให้เซลล์ได้พลังงาน อย่างไรก็ตามถ้ามีการหายใจระดับเซลล์แบบไม่ใช้ออกซิเจนไพรูเวทจะถูกเอนไซม์แล็กเตทไดไฮโดรจีเนสได้เป็นแล็กเตทในกระบวนการนี้จะได้อิโตรเจนไอออนออกมาด้วย เมื่อร่างกายอยู่ในภาวะขาดออกซิเจนเป็นเวลานานจะเกิดภาวะการหายใจระดับเซลล์

แบบไม่ใช้ออกซิเจนเกิดขึ้นทำให้อิโตรเจนไอออนเพิ่มขึ้น สุดท้ายส่งผลให้เลือดมีความเป็นกรด เมื่อได้รับสารละลายแล็กเตทจะรวมกับไฮโดรเจนไอออนเพื่อเข้าสู่กระบวนการสร้างกลูโคสได้ต่อไป (gluconeogenesis) โดยไฮโดรเจนไอออนที่ถูกใช้ไปนี้จะได้อิโตรเจนไดออกไซด์กับโพคาร์บอเนตมา ส่งผลให้โพคาร์บอเนตในร่างกายเพิ่มขึ้น การสร้างกลูโคสลักษณะนี้เกิดที่ตับร้อยละ 70 และที่ไตร้อยละ 25-30 จะเห็นได้ว่าตับเป็นอวัยวะสำคัญในการกำจัดแล็กเตท ดังนั้นในผู้ป่วยที่การทำงานของตับผิดปกติรุนแรงจะทำให้เกิดการคั่งของแล็กเตทได้ จึงไม่ควรใช้สารละลายแล็กเตทนี้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว สามารถหลีกเลี่ยงไปใช้สารละลายบัฟเฟอร์ อื่น ๆ แทน เช่น สารละลายแอซิเตท

เมแทบอลิซึมบัฟเฟอร์ของแอซิเตท (Metabolic of buffering agent: acetate) หลังร่างกายได้รับแอซิเตทจะเปลี่ยนเป็นแอซิติลโคเอนไซม์เอ (acetyl-CoA) จากนั้น แอซิติลโคเอนไซม์เอจะเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ต่อไปเพื่อให้พลังงาน กระบวนการนี้ไม่เกิดการสร้างน้ำตาล กระบวนการนี้พบได้ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะอวัยวะที่มีอัตราเมแทบอลิซึมสูง เช่น หัวใจ ตับ กล้ามเนื้อลาย และไต

การคั่งของแอซิเตทอาจเกิดขึ้นเมื่อได้รับแอซิเตทมากเกินไปจนทำให้เกิดการอัมตั่วของเอนไซม์ในปฏิกิริยาเมแทบอลิซึม คือการได้แอซิเตท 9-10 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งไม่เคยเกิดขึ้นเลยในทางการรักษา¹⁸

การศึกษาเกี่ยวกับการเลือกใช้สารละลายนอร์มัลซาลินและสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล

การศึกษาเชิงสังเกต รายงานว่าการให้สารละลายนอร์มัลซาลินเทียบกับสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลในผู้ป่วยศัลยกรรมที่ได้รับการผ่าตัดช่องท้อง พบว่าในกลุ่มที่ได้สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มได้สารละลายนอร์มัลซาลิน¹⁹ ปี พ.ศ.2558 มีการศึกษาชื่อ Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial²⁰ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการให้สารละลายนอร์มัลซาลิน กับการให้สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลในผู้ป่วยวิกฤต พบว่าการเกิดไตวายเฉียบพลันของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลมีแนวโน้มลดอัตราการเสียชีวิตและการบำบัดทดแทนไต การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัด คือ ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ได้รับสารน้ำมาก่อนเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลปริมาณ 2 ลิตรต่อวัน และผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งของ

ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ

อีก 2 การศึกษาหลักที่มีหลักฐานชัดเจนในทางเวชปฏิบัติ ได้แก่ The Saline Against Lactated Ringer's or PlasmaLyte in the Emergency Department (SALT-ED) trial²¹ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มในประเทศสหรัฐอเมริกา เปรียบเทียบการใช้สารละลายนอร์มัลซาลินกับสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลในผู้ป่วยฉุกเฉินที่ไม่ใช่ภาวะวิกฤต โดยชนิดของสารน้ำที่ได้รับเป็นชนิดเดียวกันตลอด 1 เดือน หลังจากนั้นจะสลับชนิดของสารน้ำในแต่ละเดือน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีระยะเวลารอดในโรงพยาบาลไม่มีความแตกต่างกัน ผลการศึกษารองคือ MAKE30 ซึ่งประกอบด้วย การเสียชีวิต การเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน และได้รับการบำบัดทดแทนไต ในระยะเวลา 30 วัน พบว่าสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลมีอัตราการเกิด MAKE30 น้อยกว่ากลุ่มได้สารละลายนอร์มัลซาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ลดอัตราการเกิด MAKE30 ได้มากที่สุด คือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม ร่วมกับมีค่าคลอไรด์ในเลือดมากกว่า 110 มิลลิโมล/ลิตร และการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลสามารถลด MAKE30 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันโดย AKIN ระยะที่ 2 ขึ้นไปตามเกณฑ์ KDIGO (ตารางที่ 3) ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาที่จัดทำในศูนย์เดียว (single center) และเป็นแบบไม่อำพราง (open-label)

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การแบ่งระยะในภาวะไตวายเฉียบพลัน AKIN ตามแนวทางปฏิบัติของ 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline

ระยะ	ค่าครีเอตินิน	ปริมาณปัสสาวะ
1	1.5-1.9 เท่าขึ้นจากค่าพื้นฐาน หรือ เพิ่มมากกว่าเท่ากับ 0.3 มก./ดล.	น้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 6-12 ชั่วโมง
2	2-2.9 เท่าจากค่าพื้นฐาน	น้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่าเท่ากับ 12 ชั่วโมง
3	3 เท่าจากค่าพื้นฐาน หรือ ค่ามากกว่าเท่ากับ 4 มก./ดล. หรือ เริ่มการบำบัดทดแทนไต	น้อยกว่า 0.3 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมง หรือ ไม่มีปัสสาวะเป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง

การศึกษาต่อมาคือ Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults (SMART)²² เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่ม ในหอผู้ป่วยวิกฤตเปรียบเทียบการใช้ สารละลายนอร์มัลซาลิน กับ สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล โดยได้รับสารน้ำชนิดเดียวกันตลอดทั้งเดือน และจะสลับเปลี่ยนสารน้ำในเดือนถัดไป ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษา SALT-ED คือสารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล มีอัตราการเกิด MAKE30 น้อยกว่ากลุ่มได้สารละลายนอร์มัลซาลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดพบว่ากลุ่มที่ได้รับ

สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มที่ได้สารละลายนอร์มัลซาลิน

จากทั้งสองการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุลน่าจะได้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยมากกว่าการให้สารละลายนอร์มัลซาลิน ต่อมาเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งการศึกษาหลายศูนย์ (multi-center) และเป็นรูปแบบอำพรางสองฝั่ง(double blinded) ได้แก่ การศึกษา Balanced Solution Versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS)²³ และ Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in

Critically Ill Adults (PLUS study)²⁴ ซึ่งมีผลการศึกษาแตกต่างจากการศึกษาข้างต้น

BaSICS trial²³ เป็นการศึกษาแบบทดลองสุ่มในหอผู้ป่วยวิกฤต แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบชนิดสารน้ำ ได้แก่ สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์กับสารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุล และอัตราการให้สารน้ำ ได้แก่ แบบเร็ว 999 มล./ชั่วโมง กับอัตราการให้สารน้ำแบบช้า 333 มล./ชั่วโมง ในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต โดยสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับจะเป็นชนิดเดิม ผลการศึกษาหลักพบว่า อัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน ของสารน้ำทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน และอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ 90 วัน ต่อ 1000 วัน ของผู้ป่วย (90/1000 patient days) ก็ไม่มีความแตกต่างเช่นเดียวกัน แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับบาดเจ็บทางสมองกลับพบว่ากลุ่มที่ได้สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์มีอัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน น้อยกว่ากลุ่มได้ สารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จุดเด่นของการศึกษานี้ นอกจากเป็นการศึกษาหลายศูนย์ และอำพรางสองฝ่ายแล้วยังมีจำนวนประชากรศึกษาขนาดใหญ่ถึง 11,000 ราย แต่ก็ยังมีข้อจำกัด คือไม่ได้จำกัดชนิดของสารน้ำก่อนเข้าหอผู้ป่วยวิกฤต โดยพบว่าร้อยละ 68 ของผู้ป่วยได้รับสารน้ำก่อนเข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยวิกฤต มีผู้ป่วยร้อยละ 32 ถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มได้รับสารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ แต่มีประวัติได้รับสารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุลปริมาณมากกว่า 1 ลิตรมาก่อน และร้อยละ 18 เป็นกลุ่มที่สุ่มให้อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุล แต่ได้รับสารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ ปริมาณมากกว่า 1 ลิตร ก่อนเข้าสู่หอผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในกลุ่มสารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุล มีค่าคลอโรไต์ในเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มสารละลายยอนอร์มัลชาไลน์อย่างมีนัยสำคัญ เกือบครึ่งของผู้เข้ารับการการศึกษาของทั้งสองกลุ่มเป็นผู้ป่วยนัดมาผ่าตัด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยไม่รุนแรงจึงอาจทำให้อัตราเสียชีวิตน้อยกว่าการศึกษาอื่น และปริมาณเฉลี่ยสารน้ำต่อวันที่ได้รับมีจำนวนน้อยกว่า 1 ลิตร และผลการศึกษาจาก BaSICS ยังได้ข้อมูลสนับสนุนว่าการให้สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บทางสมองนั้นปลอดภัยกว่า

อีกการศึกษาคือ PLUS study²⁴ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ และ พลาสมาไลต์ 148 (PlasmaLyte 148) ในผู้ป่วยวิกฤต กลุ่มประชากรในการศึกษานี้ มีสัดส่วนของผู้ป่วยอาการรุนแรงและได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจมากกว่า และสัดส่วนของผู้ป่วยที่นัดมาผ่าตัดมีจำนวนน้อยกว่า การศึกษาที่ผ่านมา โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วยจะได้รับสารน้ำเพียงชนิดเดียวขณะอยู่หอผู้ป่วยวิกฤตในเวลา 90 วัน ผลการศึกษาหลักคืออัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ผลการศึกษารองคือการบำบัดทดแทนไต และการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งจะเห็นได้ว่าผลการศึกษาสอดคล้องไปกับการศึกษา BaSICS จุดเด่นของการศึกษานี้ นอกจากการมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา สารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับก็ยังมีปริมาณมาก (4 ลิตร ใน 6 วัน) ข้อจำกัดคือในผู้ป่วยกลุ่มได้รับสารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุล เกินครึ่งหนึ่งได้รับสารละลายยอนอร์มัลชาไลน์มาปะปนด้วย เช่นเดียวกับการศึกษา BaSICS

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของ SPLIT และ SMART-trial สนับสนุนการให้สารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุลมากกว่า สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ ส่วน BaSICS และ PLUS study กลับได้ผลการศึกษาของสารละลายทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกันอาจเป็นผลมาจากลักษณะของกลุ่มประชากรที่มีความรุนแรงแตกต่างกัน และให้สารน้ำปริมาณที่ต่างกันส่งผลให้ได้ผลการศึกษาที่ต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามทุกการศึกษามีข้อเด่น และข้อจำกัดที่ต่างกัน (ตารางที่ 4)

จากข้อมูลการทบทวนอย่างเป็นระบบ²⁵ ได้รวบรวมการศึกษารูปแบบสุ่มซึ่งได้รวมการศึกษาที่กล่าวมาได้แล้ว SPLIT SMART-trial BaSICS PLUS และยังมีอีก 9 การศึกษา รวมทั้งหมด 13 การศึกษามีประชากรทั้งหมด 35,884 ราย ผลการศึกษาหลักคืออัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน พบว่าการใช้สารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุล มีอัตราเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้สารละลายยอนอร์มัลชาไลน์ โดยมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ร้อยละ 0.96 (95% confidence interval [CI], 0.91 – 1.01; $I_2 = 12.1\%$) อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ 0.96 (95% CI, 0.89 – 1.02) และการได้รับการบำบัดทดแทนไตมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ 0.95 (95% CI, 0.81 – 1.11) ในกลุ่มได้สารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุลเกิดน้อยกว่าอีกกลุ่มระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจและระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นหลอดเลือด จนถึง 28 วัน นั้นไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ข้อจำกัดคือแต่ละการศึกษามีการวัดอัตราเสียชีวิต ณ ช่วงเวลาต่างกัน และมีการนิยามเกณฑ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันต่างกัน และมีการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มย่อยเฉพาะไม่เหมือนกัน

คำแนะนำในการให้สารน้ำในผู้ป่วยวิกฤต

French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF)²⁶ ให้สารน้ำเพื่อป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัด และผู้ป่วยภาวะวิกฤต แนะนำให้สารละลายโซลูชันเกลือบแบบสมดุลในกรณีที่ต้องใช้สารน้ำปริมาณมากทางหลอดเลือด

European society of intensive care medicine²⁷ ให้สารน้ำเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต เมื่อใช้สารละลายที่มีคลอไรด์สูงควรเฝ้าสังเกตและติดตามระดับคลอไรด์ และสถานะกรด-ด่าง ในการให้สารน้ำเพื่อกู้ชีพปริมาณมากแนะนำให้ใช้สารละลายเกลือบแบบสมดุล

ตารางที่ 4 แสดงผลการศึกษาการใช้สารน้ำในผู้ป่วยภาวะวิกฤตเทียบระหว่างการใช้สารละลาย colloids และสารละลาย crystalloids

Study/Author	Design	N	Population	Study fluid	Controlled fluid	Primary outcome	Note
NM Yunos et al	Open-label, pilot study, single center	1543	Adult critical patients admitted to ICU	Chloride-restrictive strategy	Chloride-liberal strategy	Chloride-liberal period increased RIFLE-defined AKI(P<0.001)	Chloride-liberal period increased RRT (P=0.004), no diff. in hospital mortality, hospital or ICU length of stay
SPLIT ²¹	RCT, double-blind, crossover trial	2278	all ICU patients requiring crystalloid fluid therapy	PlasmaLyte-148	0.9%sodium chloride	No diff. in AKI based on RIFLE	No diff. in RRT, Length of stay
SMART trial ²³	Pragmatic, cluster-RCT, multiple-crossover trial, single center	15802	Adult critical patients admitted to ICU	PlasmaLyte A or RLS	0.9%sodium chloride	MAKE 30-greater in saline group (p=0.04), NNT 94	Subgroup of patients with sepsis: Lesser in-hospital mortality in balanced crystalloid group (p=0.02)
PLUS trial ²⁵	multi-center, blinded, RCT	5037	Adult critical patients admitted to ICU	PlasmaLyte-148	0.9%sodium chloride	No diff. in 90-day mortality	No diff. in RRT, receipt of vasoactive drugs, maximum SCr or increase in SCr
BaSICS trial ²⁴	multi-center, blinded, 2x2 factorial RCT	11052	Adult critical patients admitted to ICU	Plasma-Lyte	0.9%sodium chloride	No diff. in 90-day mortality	No diff. in AKI, RRT 90-day mortality in TBI lesser in normal saline group (P=0.02)

International fluid academy²⁸ ให้สารน้ำในผู้ป่วยระหว่าง การผ่าตัด และผู้ป่วยวิกฤต สารละลายโซลูชันเกลือแบบสมดุล เป็นตัวเลือกในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับสารน้ำปริมาณมาก สารละลาย นอร์มัลซาลินอาจให้เป็นตัวเลือกในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำร่วมกับ มีค่าโซเดียมในเลือดต่ำ หรือภาวะร่างกายเป็นด่าง ค่าคลอไรด์ต่ำ (hypochloremic metabolic alkalosis)

Surviving Sepsis Campaign 2021⁶ การให้สารน้ำในผู้ป่วย ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ควรได้รับสารละลาย crystalloids เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาเพื่อกู้ชีพ แนะนำสารละลายโซลูชัน เกลือแบบสมดุลแทนการใช้สารละลายนอร์มัลซาลินในการกู้ชีพ แนะนำให้สารละลายแอลบูมินร่วมด้วยเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับ สารน้ำปริมาณมาก แทนการให้สารละลาย crystalloid เพียง อย่างเดียว ไม่ควรให้สารละลายสตาร์ชในการกู้ชีพ และไม่แนะนำให้ ใช้สารละลายเจลาตินในการกู้ชีพ

สรุป

การบริหารสารน้ำทางหลอดเลือดดำเป็นหนึ่งใน การรักษาที่ใช้ กันอย่างยาวนาน ปัจจุบันมีการศึกษาใหม่ ๆ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เกี่ยวกับชนิดของการให้สารน้ำโดยแต่ละประเภทอาจส่งผลต่ออัตรา การเสียชีวิต และภาวะไตวายเฉียบพลันที่แตกต่างกัน นอกจาก ชนิดของสารน้ำยังควรคำนึงถึงปริมาณของสารน้ำที่จะให้ผู้ป่วย ตามระยะของโรค และตามความจำเป็นของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป การบริหารสารน้ำมีหลักการคล้ายการบริหารยาซึ่งควรคำนึง ถึงขนาด ระยะเวลา และผลข้างเคียง การบริหารสารน้ำที่ดีมี ประสิทธิภาพจะเกิดความปลอดภัยต่อผู้ป่วยและอาจลดอัตราการ เสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(9):541–57.
2. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411–23.
3. McConnell KW, Coopersmith CM. Pathophysiology of Septic Shock: From Bench to Bedside. *Presse Med*. 2016;45 (4 Pt 2):e93–8.
4. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent J-L, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):740–7.
5. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1243–51.

6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181–247.
7. Asfar P, Teboul J-L, Radermacher P. High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(3):283–4.
8. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384–94.
9. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):807–15.
10. Brunkhorst FM, Meier-Hellmann A, Moerer O, Grond S, Rossaint R, Kuhnt E, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125–39.
11. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901–11.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124–34.
13. Caironi P, Gattinoni L. The clinical use of albumin: the point of view of a specialist in intensive care. *Blood Transfuse*. 2009;7(4):259–67.
14. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–56.
15. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1412–21.
16. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent “pre-renal” acute kidney injury?: con. *Kidney Int*. 2014;86(6):1096–105.
17. Sen A, Keener CM, Sileanu FE, Foldes E, Clermont G, Murugan R, et al. Chloride content of fluids used for large volume resuscitation is associated with reduced survival. *Crit Care Med*. 2017;45(2):e146–53.
18. Pfortmueller CA, Fleischmann E. Acetate-buffered crystalloid fluids: Current knowledge, a systematic review. *J Crit Care*. 2016;35:96–104.
19. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M,

- Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg.* 2012;255(5):821–9.
20. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(16):1701–10.
 21. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819–28.
 22. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829–39.
 23. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Slower vs Faster Intravenous Fluid Bolus Rates on Mortality in Critically Ill Patients: The BaSICS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(9):830–8.
 24. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2022;
 25. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, Smith MN, Westrick J, Trivedi AP, et al. Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(1):5–13.
 26. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care.* 2016;35(2):151–65.
 27. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):730–49.
 28. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 2020;10:64.
 29. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310(17):1809–17.

Renal outcomes in membranous nephropathy with preexisting diabetes mellitus

Eakchakarj Tansakul, Chitimaporn Janphram, Praopilad Srisuwarn,
Napun Sutharattanapong, Vasant Sumethkul

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

Abstract

Background: Previous studies have described prognostic factors for worse renal outcomes in membranous nephropathy (MN). The impact of preexisting diabetes mellitus (DM) on renal outcomes in membranous nephropathy is less well characterized. The present study explored the influence of preexisting DM on renal outcomes in patients with MN.

Methods: This is a single-center retrospective cohort study that included all adult patients with biopsy proven MN between 1 January 2001 to 31 December 2020. Patients were categorized into 2 groups according to the presence or the absence of DM. The composite outcomes of end-stage kidney disease, the decline in estimated glomerular filtration rate $\geq 40\%$ and death due to renal causes were compared between the 2 groups.

Results: A total of 114 patients with biopsy proven MN were identified. Most patients (70%) were diagnosed with idiopathic MN. Sixteen patients (14%) had preexisting DM. Diabetic patients were older (60.6 ± 10.5 years vs. 51.1 ± 16.2 years, $P=0.025$) and had lower prevalence of hypertension (2% vs 50%, $P=0.005$). At baseline, the amount of urine protein, pathological findings, and the rate of remission were not significantly different between the two groups. The median follow-up time was 2.9 years. The composite renal outcomes occurred in 27 patients (18.8%). Univariate cox proportional hazards regression analysis revealed pre-existing DM as a predictor of higher composite renal outcomes (Hazard Ratio: 2.60; 95% CI: 1.09-6.22; $P=0.032$). The association between preexisting DM and outcome was lost after adjustments for age, sex, hypertension and renal remission status (Hazard Ratio: 2.24; 95% CI: 0.89–5.67; $P=0.09$). Subgroup analysis according to the etiologies of MN demonstrated that pre-existing DM was a predictor of poor renal outcome among idiopathic MN (Hazard Ratio: 3.27; 95% CI: 1.22 – 8.78; $P=0.019$) but not in secondary MN.

Conclusion: Preexisting DM in patients with MN might be associated with worse long-term renal outcomes. A larger population-based study is required to ascertain these findings.

Keywords: nephrotic syndrome; kidney failure; renal failure; CKD; proteinuria; glomerular disease

Corresponding author: Vasant Sumethkul

Email: vasant.sum@mahidol.ac.th

Received: 2 January 2023; Revised: 28 January 2023; Accepted: 8 February 2023



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

ผลลัพธ์ทางไตของผู้ป่วย membranous nephropathy ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย

เอกฉกาจ ต้นสกุล, ชิตติมาภรณ์ จันทร์พราหมณ์, เพราพิลาศ ศรีสุวรรณ,
นันทน์ สุธารัตนพงศ์, วสันต์ สุเมธกุล

สาขาวิชาอายุศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากที่รายงานปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของโรคไตชนิด membranous nephropathy (MN) อย่างไรก็ตามปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคของผู้ป่วย MN ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยยังมีการรายงานน้อย การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการมีโรคเบาหวานร่วมด้วยต่อผลลัพธ์ทางไตของผู้ป่วยโรคไตชนิด MN

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังที่รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลเดียวที่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2554 ถึง 31 ธ.ค. 2563 และมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับโรค MN ผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามการมีโรคเบาหวานร่วมด้วย ผลลัพธ์ที่สนใจ ได้แก่ การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การทำงานของไตลดลงอย่างน้อยร้อยละ 40 และการเสียชีวิตจากโรคไต

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับโรคไตชนิด MN มีทั้งหมด 114 ราย โดยร้อยละ 70 ได้รับการวินิจฉัยเป็น idiopathic MN มีผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วยจำนวนทั้งหมด 16 ราย (14%) ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีอายุมากกว่า (60.6 ± 10.5 ปี vs. 51.1 ± 16.2 ปี, $P=0.025$) และมีความดันโลหิตสูงน้อยกว่า (2% vs. 50%, $P=0.005$) ในขณะที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ อัตราการเข้าสู่ภาวะสงบของโรค รวมถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มี และ ไม่มีเบาหวาน ระยะเวลาการติดตาม ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐาน 2.9 ปี พบการเกิดผลลัพธ์รวมทางไตทั้งหมด 27 ราย (18.8 %) โดยผู้ที่เป็นเบาหวานเกิดผลลัพธ์รวมทางไตมากกว่า ผู้ที่ไม่ได้เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญ (Hazard Ratio: 2.60; 95% CI: 1.09-6.22; $P=0.032$) เมื่อนำปัจจัยที่เกี่ยวข้องเข้ามาปรับในการวิเคราะห์ ได้แก่ อายุ เพศ ความดันโลหิตสูง และภาวะสงบของตัวโรค พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานกับผลลัพธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard Ratio: 2.24; 95% CI: 0.89-5.67; $P=0.09$) การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตชนิด idiopathic MN พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยเกิดผลลัพธ์ทางไตมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (Hazard Ratio: 3.27; 95% CI: 1.22-8.78; $P=0.019$) ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไตชนิด secondary MN

สรุป: ผู้ป่วยที่มีโรคไตชนิด MN และมีโรคเบาหวานร่วมด้วยอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดผลลัพธ์รวมทางไต การศึกษาในประชากรจำนวนมากในอนาคตจะสามารถช่วยยืนยันผลลัพธ์ที่พบในการศึกษานี้

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; บวม; ไตวายเรื้อรัง; ไตวาย; ไตเสื่อม

Introduction

Membranous nephropathy (MN) is a common cause of nephrotic syndrome in an adult. The incidence of MN is increasing for the time being and represents about

30% of nephrotic syndrome patients second to only IgA nephropathy¹. In Thailand, native kidney biopsies of 3,555 Thai kidney patients revealed that 15.8% was MN². The breakthrough anti phospholipase A2 receptor (PLA2R)

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: วสันต์ สุเมธกุล
อีเมล: vasant.sum@mahidol.ac.th

รับบทความ: 2 มกราคม 2566 **ปรับปรุงแก้ไข:** 28 มกราคม 2566 **รับตีพิมพ์:** 8 กุมภาพันธ์ 2566



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

discovery by Beck and colleagues turned the page on MN diagnosis. Not only does this marker help us understand the autoimmune natures of primary MN³ but it is also used as a diagnostic tool instead of a kidney biopsy due to its less invasive nature and high positive results at 70-80%. Although nearly 30% of untreated MN patients could have become spontaneous complete or partial remissions of proteinuria over a 10-year follow-up period, approximately 20 – 30% had remained persistent nephrotic range proteinuria and progressed to end-stage kidney disease (ESKD) thereafter⁴. Therefore, it is essential to identify groups at substantial risk of developing poor renal outcomes. Nowadays, many factors were identified as prognostic markers of disease progression, for example, age, baseline serum creatinine, and remission rate⁵⁻⁷. However, Diabetes mellitus (DM), one of the prevailing causes of chronic kidney disease (CKD) and ESKD world-wide⁸⁻¹⁰, was less to be known in terms of its effects on kidney outcomes in patients simultaneous MN. Additionally, MN in the diabetic population is not uncommon. A retrospective study of kidney biopsies in 1,604 Chinese patients with diabetes found that MN was the most common kidney disease other than diabetic nephropathy¹¹. This condition might pose a therapeutic challenge regarding glucocorticoid administration due to the risks of hyperglycemia and infection. In Thailand, diabetic nephropathy was the second most common cause of ESKD and hemodialysis¹². The findings raised concern that MN patients with DM may have a greater detrimental effect on renal survival than MN alone.

Therefore, we conducted a retrospective cohort study to demonstrate clinical profile and compare adverse renal outcomes between MN with preexisting DM and MN without DM in Thai population.

Methods

Study participants

This is a single-center retrospective cohort study in a tertiary care center, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. The study included adult patients aged 18 years old or above with biopsy-proven MN performed between January 2011 and December

2020. The biopsy results were confirmed by the renal pathologist. Patients who had secondary MN from lupus nephritis, underwent a kidney transplant, or a follow-up period of fewer than 3 months were excluded from this study. The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, approved the study protocol (approval number: MURA2021/315) and the study was performed following the principles in the declaration of Helsinki.

Outcomes

Primary outcome of the present study was the difference in the composite renal outcomes of ESKD, eGFR decline $\geq 40\%$, and death from renal causes between patients with and without preexisting DM.

Data collection

Baseline clinical profiles and the pathological result were collected manually from electronic medical records. The clinical profile included age, sex, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, cause of MN, and clinical manifestations. Laboratory data also collected, including serum fasting glucose, HbA1c, serum creatinine, estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) calculated by using the 2009 chronic kidney disease-EPI creatinine equation, glomerular hematuria defined as red blood cell in urine $\geq 3/\text{HPF}$, 24 hours urine protein, urine protein creatinine ratio (UPCR), serum cholesterol, serum total protein, serum albumin and anti-PLA2R antibody (aPLA2Rab) at baseline. Serum thrombospondin type I domain-containing 7A (THSD7A) antigen was tested in patients who still had been followed up at the hospital.

DM was defined as fasting blood glucose more than or equal to 126 mg/dL, or HbA1c above or equal to 6.5%, or treated with the hypoglycemic agents. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or treated with the antihypertensive agents. Complete remission was defined urine protein less than 0.3 grams a day and a serum albumin level over 3.5 g/dL. Partial remission was defined as a decline of urine protein more than 50% from baseline and the amount of urine protein does not fall between

0.3 and 3.5 g/day regardless of serum albumin level. ESKD was defined as eGFR < 15 mL/min per 1.73m² or requiring renal replacement therapy.

Pathological data included light microscopy, immunofluorescence, and electron microscopy. Characteristic pathology of MN, including glomerular sclerosis (global sclerosis and segmental sclerosis), as well as mesangial or endocapillary hypercellularity, was collected. Glomerulosclerosis was defined as the presence of global or segmental glomerulosclerosis in the pathological section. Mesangial hypercellularity was defined as the number of cells in the mesangial area greater than or equal to 4. Endocapillary hypercellularity was defined as cell proliferation within the glomerular capillary lumina, which caused lumen narrowing.

Statistical Analysis

The descriptive data with normal distribution were presented as mean and standard deviation (SD) while non-normal distribution data were presented as the median and interquartile range (IQR, 25th, 75th percentiles). Continuous variables were to be compared by independent samples t-test or Wilcoxon signed-rank sum test for normal and non-normal distribution respectively. Categorical variables were presented as numbers and percentages in which were to be compared by Fisher's exact test or Chi-square test. Time to composite renal outcomes was analyzed using the Kaplan-Meier curve. The primary objective of this study was to determine the effect of DM on composite renal outcomes among MN patients. If patients experience more than one event in composite endpoint, only one outcome was counted for that patient. This objective was tested by using Cox proportional hazards model. Three covariates, including age, hypertension^{13,14}, and remission status⁵, were a priori decisions made based on literature review to adjusting in the final model¹⁵. The proportional hazard assumption was tested by time-dependent coefficients. Results were reported as hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) and two-sided p-values.

Statistically significant differences were indicated if $P < 0.05$ for all analyses. All measurements were analyzed using Stata version 16 (StataCorp, LLC, College Station, TX, USA).

Results

There were 151 cases with kidney biopsy-proven MN during a ten-year period at Ramathibodi Hospital. After excluding 25 cases with systemic lupus erythematosus, 10 with a follow-up period of fewer than 3 months, one with unable to access electronic medical records and one with kidney transplant status, therefore, 114 cases were left to be analyzed. Baseline clinical characteristic was summarized as shown in **Table 1**. There are 16 MN cases with preexisting DM and 98 cases without preexisting DM. The mean age was 52. MN cases with preexisting DM were older than non-DM, with the mean age of 60.6 ± 10.5 and 51.1 ± 16.2 , $P = 0.025$, respectively. HT at baseline was 45%. Although the number was higher in MN without preexisting DM, systolic and diastolic blood pressure did not significantly differ between two groups. Serum fasting glucose and serum HbA1c were higher in the preexisting DM group than non-DM as expected (125 vs 95 mg/dL and 6.9 vs 5.5% respectively). Primary or idiopathic membranous nephropathy was a majority in this cohort, accounting for 70% of this population. The rest were secondary MN, which is 30%. The number of primary and secondary MN cases were equally distributed between two groups. Baseline urine protein as well as kidney function did not significantly differ between two groups. There were no statistical differences between two groups in terms of clinical presentation (edema, foamy urine, acute kidney injury), other laboratory results (total cholesterol, total protein, baseline serum albumin, baseline aPLA2Rab, and treatment strategies) or pathological finding. The results of the THSD7A antigen that had been performed in patients, who still had been followed up at the Ramathibodi Hospital, were negative in all 29 patients.

Table 1 Baseline characteristics of all patients

Characteristic	Total (N = 114)	Patients with diabetes mellitus (n = 16)	Patients without diabetes mellitus (n = 98)	P-value
Age, mean (SD), years	52.0 (15.9)	60.6 (10.5)	51.1 (16.2)	0.025
Male	69 (60%)	9 (56%)	60 (61%)	0.71
BMI, mean (SD)	24.2 (4.0)	25.2 (3.9)	24.0 (4.0)	0.31
Underlying disease				
Hypertension	51 (45%)	2 (12%)	49 (50%)	0.005
SBP, mean (SD), mmHg	138.9 (22.4)	141.9 (21.9)	138.4 (22.5)	0.57
DBP, mean (SD), mmHg	81.7 (11.6)	80.9 (9.6)	81.8 (12.0)	0.78
Cause of membranous nephropathy				1.00
Idiopathic membranous nephropathy	83 (73%)	12 (75%)	71 (73%)	
Secondary membranous nephropathy	30 (27%)	4 (25%)	26 (27%)	
• Biopsy	12 (40.0%)			
• Cancer	7 (23.3%)			
• Hepatitis B	6 (20.0%)			
• Autoimmune disease	4 (13.0%)			
• Other	1 (3.3%)			
Clinical at first presentation				
Edema	80 (71%)	13 (81%)	67 (69%)	0.39
Foamy urine	80 (71%)	14 (88%)	66 (68%)	0.14
AKI	6 (5%)	2 (13%)	4 (4%)	0.18
Laboratories result on the first visit				
Serum fasting glucose, median (IQR), mg/dL	97.0 (88, 113)	125 (105,147)	95.0 (88, 105)	0.005
Serum HbA1c, median (IQR), mg%	5.64 (5.2, 6.4)	6.9 (6.4, 7.7)	5.5 (5.1, 5.8)	<0.001
Serum creatinine, median (IQR), mg/dL	1.02 (0.8, 1.4)	1.1 (0.8, 1.6)	1.0 (0.8, 1.3)	0.32
eGFR, mean (SD), mg/dL	76.4 (30.0)	65.2 (25.0)	78.2 (30.4)	0.11
Glomerular hematuria	60 (53.1%)	5 (31%)	55 (57%)	0.059
Urine protein, median (IQR), g/24h	5.57 (3.1, 9.0)	8.5 (4.5, 10.4)	5.4 (2.9, 8.3)	0.10
Total cholesterol, median (IQR), mg/dL	316 (239,405)	303 (227,381)	321 (240,406)	0.57
Serum total protein, median (IQR), mg/dL	53.9 (46.3, 61.1)	51.1 (44.5, 60.6)	54.2 (47.2, 61.0)	0.48
Serum albumin, mean (SD), mg/dL	21.5 (7.8)	20.5 (6.8)	21.7 (8.0)	0.63
Positive aPLA2Rab (n=27)	12 (44.4%)	3 (50%)	9 (43%)	1.00

BMI = body mass index, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, aPLA2Rab = anti-PLA2 receptor antibody, SD = standard deviation, IQR = interquartile range, mg = milligram, dL = deciliter

During a median follow-up period of 2.9 years, seventy-nine cases achieved clinical remission (**Figure 1**). Twenty-six cases had reached renal composite endpoints which were ESKD (3 cases), a decline of eGFR more than 40% (18 cases), and renal death (5 cases). These composite outcomes were commonly occurred in MN with preexisting than non-DM, 7 cases (43.8%) and 19 cases (19.4%), respectively. Cox proportional hazards model showed that DM was a predictive factor of composite renal outcomes (Hazard Ratio: 2.60; 95% CI:

1.09 - 6.22; $P = 0.032$) (**Figure 2a**). However, after adjusting with age in Model 2 (**Figure 2b**) and age, hypertension, and remission status in Model 3 (**Figure 2c**), the results did not reach a statistically significant, (Hazard Ratio: 2.42; 95% CI: 1.00 - 5.87; $P = 0.05$) and (Hazard Ratio: 2.24; 95% CI: 0.89 - 5.67; $P = 0.09$), respectively. Further subgroup analysis showed that the effect of DM on the renal outcomes was significant (Hazard Ratio: 3.27; 95% CI: 1.22 - 8.78; $P = 0.019$) in idiopathic MN (**Figure 3a**) but not secondary MN (**Figure 3b**)

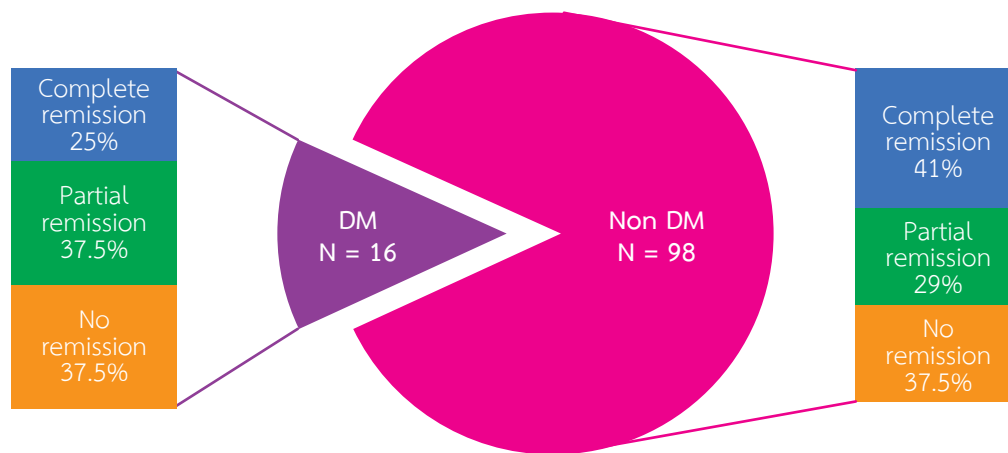
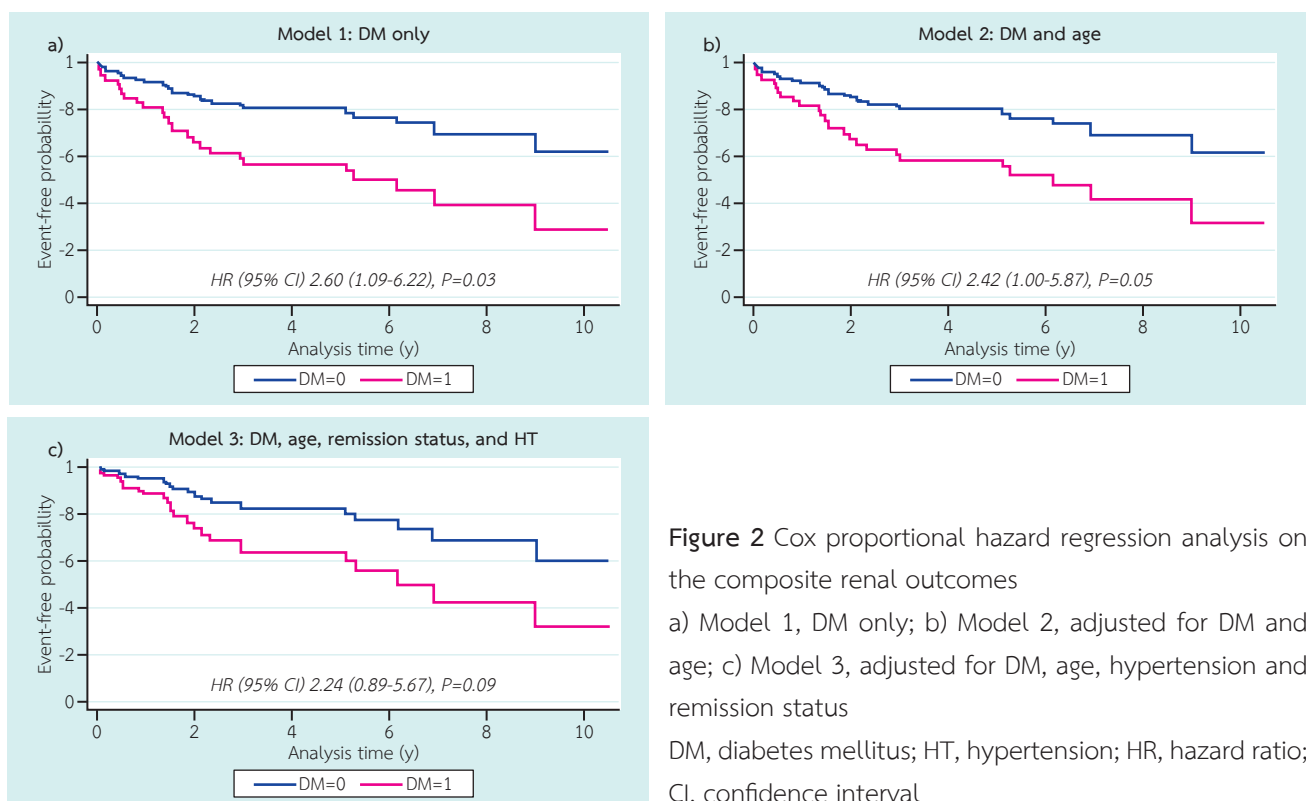


Figure 1 Characteristics of clinical remission during follow-up



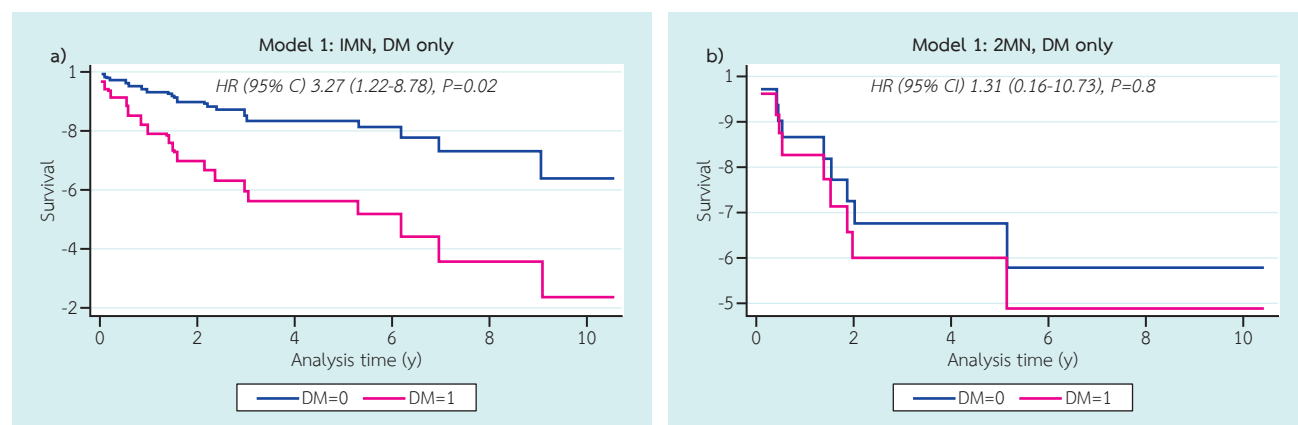


Figure 3 Cox proportional hazard regression analysis on the effect on DM on the composite renal outcomes in subgroup of patients

a) Idiopathic membranous nephropathy; b) secondary membranous nephropathy

DM, diabetes mellitus; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; IMN = idiopathic membranous nephropathy; 2MN = secondary membranous nephropathy, DM = diabetes mellitus

Discussion

In our study, membranous nephropathy (MN) with preexisting diabetes mellitus (DM) patients were older and lower incidence of hypertension. Preexisting DM correlates with higher renal composite outcomes and similar trends were observed across three adjusted models in this study. However, the small study population and event rates may hamper the statistical power to demonstrate significant findings. These findings similar to the previous study, a retrospective observational in China by Zhiyong Xie and colleague¹⁶, investigated clinical outcomes in 42 idiopathic MN coexisting with DM patients. Their result was shown that coexisting DM was an independent risk factor for renal function deterioration but did not affect the remission rate.

DM is a well-recognized independent risk factor for developing CKD and ESKD⁸⁻¹⁰. Pathogenesis of kidney disease in DM, which was hemodynamic and metabolic pathway¹⁷, may negatively affected clinical outcomes of MN. In terms of hemodynamic pathways, impaired renal vasoregulation was one of the key roles. The elevation of Endothelin-1 as well as the activation of the renin-angiotensin system leading to an increase of angiotensin II levels, caused efferent arteriolar vasoconstriction and endothelial dysfunction. Regarding metabolic pathways, hyperglycemia resulted in an

increased risk of renal ischemic-reperfusion injury and the activation of four pathways which were the polyol pathway, hexosamine pathway, production of advanced glycation end products, and activation of protein kinase C. Moreover, data from previous study found that DM patients had less responsive the Modified Ponticelli regimen¹⁸. These proposed hypotheses may partly explain the effect of pre-existing DM contributing to poor composite renal outcomes in MN patients.

Interestingly, in subgroup analysis for the cause of MN, preexisting DM was found to be a predictive factor of composite renal outcomes only in idiopathic MN but not secondary MN. This result may be explained by the higher disease severity in secondary membranous nephropathy (especially, cancer) and specific treatments in idiopathic MN which reduce the likelihood of composite renal outcomes.

For strengths and limitations, this study is a large cohort over a ten-year period in tertiary care center. In addition, this is the first study that investigates the clinical impact of DM and MN patients in Thailand. All MN diagnosis were confirmed by renal pathology and results were approved by a renal pathologist. In terms of limitation, this study had small sample sizes in MN with preexisting DM groups, as a consequence, limited a power of detection in terms of statistical finding in this study. Lastly, missing data of

some important marker such as aPLA2Rab, is a common feature of a retrospective dataset.

Conclusion

Preexisting DM may predict adverse renal outcomes in MN patients. Large clinical study was required to confirm the finding.

References

1. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int.* 2017; 91(3):566-74.
2. Parichatikanond P, Chawanasantorapoj R, Shayakul C, Choensuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89 Suppl 2:S106-11.
3. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009; 361(1):11-21.
4. Glassock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003; 23(4):324-32.
5. Cattran DC, Kim ED, Reich H, Hladunewich M, Kim SJ. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(3):995-1003.
6. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(1):1-11.
7. Sprangers B, Bombach AS, Cohen SD, Radhakrishnan J, Valeri A, Markowitz GS, et al. Idiopathic membranous nephropathy: clinical and histologic prognostic features and treatment patterns over time at a tertiary referral center. *Am J Nephrol.* 2012; 36(1):78-89.
8. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of End-stage Renal Disease in Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Men Screened for MRFIT. *JAMA.* 1997; 278(23):2069-74.
9. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med.* 2017; 34(7):887-901.
10. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc.* 2002; 94(8 Suppl):7S-15S.
11. Liu D, Huang T, Chen N, Xu G, Zhang P, Luo Y, et al. The modern spectrum of biopsy-proven renal disease in Chinese diabetic patients-a retrospective descriptive study. *PeerJ.* 2018; 6:e4522-e.
12. <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-2020.pdf>
13. Huh H, Lee H, Lee JP, Kim DK, Oh S, Oh YK, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):104.
14. Wehrmann M, Bohle A, Bogenschütz O, Eissele R, Freisleder A, Ohlschlegel C, et al. Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol.* 1989; 31(2):67-76.
15. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(6):710-8.
16. Xie Z, Li Z, Dong W, Chen Y, Li R, Wu Y, et al. The impact of coexisting diabetes mellitus on clinical outcomes in patients with idiopathic membranous nephropathy: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1):224.
17. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:697010.
18. Bhadauria D, Chellappan A, Kaul A, Etta P, Badri V, Kumar Sharma R, et al. Idiopathic membranous nephropathy in patients with diabetes mellitus: a diagnostic and therapeutic quandary! *Clin Kidney J.* 2018; 11(1):46-50.

The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Renal Function Among Patients with Diabetic Kidney Disease

Piyanut Kaewdountient, Thanit Chirananthavat

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Diabetic kidney disease (DKD) is the leading cause of chronic kidney diseases worldwide. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) is a new class of antidiabetic agent that has renoprotective action beyond glycemic control. However, the efficacy of SGLT2i on renal function in DKD varies in different regions of the world. There has never been any study on the effect of SGLT2i on renal function in Thai population.

Methods: This is a retrospective matched-pair case control study of patients with DKD between 1 January 2015 to 31 December 2020. Patients who were treated with SGLT2i were matched to those who were not according to age, kidney function, albuminuria and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) usage. The primary outcome was the difference in estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 96 weeks. The secondary outcome was the change in eGFR, albuminuria and adverse effects.

Results: A total of 180 matched pairs were included in the analysis. They were equivalent in age, sex, the number of RAASi usage, baseline eGFR and albuminuria. Estimated glomerular filtration rate at 96 weeks was significantly higher among SGLT2i-users compared to non-users (72.31 vs. 65.37 mL/min/1.73 m², $p = 0.031$). The decline in eGFR over 96 weeks was observed in both groups but to a lesser degree among SGLT2i-users (-4.76 vs. -8.46 mL/min/1.73 m², $p = 0.001$). Albuminuria at 72 and 96 weeks was also significantly lower among SGLT2i users compared to non-users. Subgroup analysis revealed the higher eGFR among SGLT2i users at 96 weeks was significant only in subgroup of patients with baseline eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m². SGLT2i users had higher incidence of urinary tract infection. No serious adverse effects were observed in either group.

Conclusion: The use of SGLT2i was associated with slower decline in eGFR and attenuation of albuminuria among patients with DKD. The use of SGLT2i was associated with increased incidence of urinary tract infection. Serious adverse events were not observed in either group.

Keywords: DM; diabetic nephropathy; diabetes mellitus; CKD; chronic kidney disease; proteinuria

Corresponding author: Thanit Chirananthavat

Email: thanitnet@gmail.com

Received: 11 January 2023; Revised: 31 January 2023; Accepted 1 February 2023



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

การศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านการทำงานของ Sodium-Glucose Co-transporter 2 ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน, ธนิต จิรนนท์ธวัช

หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ : โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของโรคไตเรื้อรังในประชากรทั่วโลก ยากลุ่ม sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยาเบาหวานกลุ่มใหม่ที่นอกจากการจะลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ยังสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามพบว่าประสิทธิภาพในการชะลอการเสื่อมของไตมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา SGLT2i ในประชากรไทยที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลังโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบของผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 ผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา SGLT2i และ กลุ่มที่ไม่ได้รับยา ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการจับคู่ตาม อายุ, เพศ, การทำงานไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR), ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และการได้รับยาในกลุ่ม renin angiotensin aldosterone inhibitors (RAASI) โดยมีผลลัพธ์หลักที่สนใจ คือ ความแตกต่างของ eGFR ที่ 96 สัปดาห์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา และ ผลลัพธ์รอง คือ การเปลี่ยนแปลงของ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ รวมไปถึงอาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวน 180 คน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ eGFR และอัลบูมินในปัสสาวะแรกเริ่มเท่าเทียมกัน จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ RAASI ไม่แตกต่างกัน ผลการศึกษาหลักพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.31 และ 65.37 มล./นาที่/1.73 ตรม., $P=0.031$) และพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีการลดลงของ eGFR ที่ 96 สัปดาห์น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (-4.76 vs -8.46 มล./นาที่/1.73 ตรม., $p = 0.001$) นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะที่ 72 และ 96 สัปดาห์ ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา การวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i ที่มีระดับ eGFR สูงกว่าที่ 96 สัปดาห์ เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ตั้งต้น ≥ 90 มล./นาที่/1.73 ตรม. เท่านั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2i มีอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะสูงกว่า ($P = 0.003$) และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป : การใช้ยา SGLT2i มีความสัมพันธ์กับการชะลอการเสื่อมของไตและการเพิ่มขึ้นปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน การใช้ยา SGLT2i มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะที่สูงขึ้น ในขณะที่ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงอื่น

คำสำคัญ : ยาเบาหวาน; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; โปรตีนรั่ว; ปัสสาวะเป็นฟอง

บทนำ

จากรายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 4¹ พบว่ามีความชุกของผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ

6.91 พบว่าภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังที่มากที่สุดคือ ภาวะแทรกซ้อนทางไตคิดเป็นร้อยละ 38.31 และมีอุบัติการณ์ใหม่ในเวลา 4 ปี ร้อยละ 24.62 เมื่อรวมกับปัจจัยเสี่ยงทางสุขภาพที่เพิ่มขึ้น

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิต จิรนนท์ธวัช

อีเมล: thanitnet@gmail.com

รับบทความ: 11 มกราคม 2566 **ปรับปรุงแก้ไข:** 31 มกราคม 2566 **รับตีพิมพ์:** 1 กุมภาพันธ์ 2566



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

ในปัจจุบัน พบว่ามีแนวโน้มที่ประชาชนจะเป็นโรคเบาหวานและ มีภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้น² โรคเบาหวานส่งผลให้น้ำตาล ในเลือดสูงขึ้น เกิดความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมและ ระบบไหลเวียนโลหิตและกระบวนการอักเสบมีการกระตุ้นไซโตไคน์ เกิดการอักเสบและนำไปสู่การเกิดพังผืดในไต มีอัลบูมินในปัสสาวะ เป็นเหตุของการเกิดไตวายเรื้อรัง³⁻⁴ เกณฑ์การวินิจฉัย โรคไต เบาหวาน (Diabetic kidney disease, DKD) ประกอบด้วยเกณฑ์ การวินิจฉัยโดยมีอัลบูมินในปัสสาวะ (มากกว่า 300 มิลลิกรัม/ กรัมครีเอตินิน) หรืออัลบูมินในปัสสาวะ (มากกว่า 30-300 มิลลิกรัม/ กรัมครีเอตินิน ร่วมกับ การตรวจพบเบาหวานจอประสาทตา หรือ เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 อย่างน้อย 10 ปี)⁵⁻⁶ จากการศึกษา UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁷ พบว่าการมีภาวะ microalbuminuria หรือ macroalbuminuria ส่งผลเพิ่มอัตรา ตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 3.0, 4.6 ต่อปีตามลำดับ ในปัจจุบันการลดหรือชะลอความรุนแรงภาวะแทรกซ้อนทางไต จากโรคเบาหวานจึงมีความสำคัญมากขึ้น ประกอบด้วย การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับความดันโลหิต เพื่อชะลออัตราการ ลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเบาหวาน เป็นการป้องกันในระยะหลังเกิดโรคแล้ว (secondary prevention) ที่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดการสูญเสียโอกาสของผู้ป่วย, ลดความเสี่ยงของกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจ, ลดจำนวนผู้ป่วยไตวาย ระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการล้างไตชนิดถาวรหรือ การปลูกถ่ายไต⁸⁻⁹ ที่ยังมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง เพิ่มโอกาสการ เกิดผลแทรกซ้อนทั้งจากโรคไตเบาหวาน หรือจากการรักษาตาม¹⁰

การใช้ยาในกลุ่ม Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) ได้แก่ ACE inhibitors (angiotensin converting enzyme inhibitors) หรือ ARBs (angiotensin-receptor blockers) เป็นยาหลักที่มีการศึกษาผลสัมฤทธิ์ ในการลดโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ จากการทบทวนวรรณกรรม อย่างเป็นระบบพบว่า ยา ACEi สามารถลดการเปลี่ยน microalbuminuria เป็น macroalbuminuria โดยมี relative risk 0.45 (95% CI 0.29-0.69) หรือเพิ่มโอกาสการเปลี่ยน microalbuminuria เป็น normoalbuminuria ได้ 3.06 เท่า (95% CI 1.76-5.35)¹¹⁻¹³ อย่างไรก็ตามหลังการรักษาด้วยยา RAASi ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ ยังมีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเหลืออยู่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว มีความเสี่ยงและไม่สามารถชะลอความรุนแรงของโรคไตเบาหวาน ได้อย่างสมบูรณ์ การศึกษาของ Brenner BM และคณะ¹⁴ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะยังมีการทำงานของไตลดลงจนนำไปสู่โรคไตวาย เรื้อรังระยะสุดท้ายภายใน 4 ปีที่ร้อยละ 19.6 และอัตราการ เสียชีวิตร้อยละ 21 จึงนำไปสู่การหาวิธีช่วยชะลอการทำงานของ ไตที่ลดลงให้มากยิ่งขึ้น

ยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม sodium-

Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยารักษาโรค เบาหวานกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงาน sodium-Glucose Co-transporter 2 ที่บริเวณ S1 ของท่อไตส่วนต้น ส่งผลให้ร่างกาย ดูดกลับน้ำตาลลดลง ผลสุทธิเกิดการขับน้ำตาลและโซเดียมเพิ่มขึ้น ในปัสสาวะ จากการศึกษาของ Anja และคณะ¹⁵⁻¹⁶ พบว่า การให้ Empagliflozin หรือ Dapagliflozin เป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง และน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 2.6 กิโลกรัม จากการศึกษาความปลอดภัยของยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือด หัวใจและหลอดเลือด¹⁷⁻¹⁹ พบว่าสามารถลดความเสี่ยงผลลัพธ์ รวมทางไตได้ร้อยละ 24 ถึง 40 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึง ได้มีการศึกษาของ Zhang XL²⁰ ที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็น ระบบ สรุปว่าการใช้ยา SGLT2 inhibitors สามารถลดความเสี่ยง ของการเกิดอัตราการตายในผู้ป่วยเบาหวานจากโรคหัวใจและ หลอดเลือดได้น้อยลงร้อยละ 23 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีค่าการทำงานของไต น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตรม.¹⁶⁻¹⁷ ความสามารถในการลดน้ำตาล ในเลือดของยาลดลง

จากการศึกษา CREDESCENCE study²¹ ในประชากรเบาหวาน ที่มีการทำงานของไตลดลง (ค่าการทำงานของไต 30 ถึง 90 มล./นาที่/ 1.73 ตรม.) ที่มีภาวะโรคไตเบาหวาน ผลการศึกษาหลักพบว่า ยา Canagliflozin 100 มิลลิกรัม ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม RAASi สามารถลดโอกาสการเกิดผลแทรกซ้อนทางไต (อุบัติการณ์ของ การเกิดไตวายระยะสุดท้าย การเพิ่มขึ้น 2 เท่าของค่าครีเอตินิน การบำบัดทดแทนไตและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษา Perkovic และคณะ²² พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการศึกษาพบว่า ยา SGLT2i สัมพันธ์ กับการลดลงของค่าการทำงานของไตในช่วง 3 ถึง 6 สัปดาห์หลังเริ่มยา โดยค่าการทำงานของไตลดลง 1.2 ถึง 5.8 มล./นาที่/1.73 ตรม.หลังจาก นั้นจะคงที่และมีการทำงานของไตที่ดีขึ้นที่ 52 จนถึง 102 สัปดาห์ และผลข้างเคียงอื่นที่อาจพบ ได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดิน ปัสสาวะ, การขาดสารน้ำและเกลือแร่, การเกิดเลือดเป็นกรด จากคีโตนชนิดน้ำตาลในเลือดปกติ, กระดูกหัก และ การสูญเสีย อวัยวะส่วนปลาย²³⁻²⁵ การศึกษา CVD real 3 study²⁶ ซึ่งเป็ นการศึกษาที่มีประชากรหลายเชื้อชาติ ได้แก่ อิสราเอล, อิตาลี, ญี่ปุ่น, ไต้หวัน และ อังกฤษ และ ตรวจสอบติดตามการใช้ยา SGLT2i ในเวชปฏิบัติ เป็นเวลาเฉลี่ย 14.9 เดือน พบว่าเมื่อนำผู้ป่วยมาปรับ ข้อมูลเข้าด้วยกันพบว่ายา SGLT2i สามารถลดการเสื่อมของไต รวมถึงผลแทรกซ้อนทางไตได้ร้อยละ 51 อย่างมีนัยสำคัญเมื่อ เทียบกับยาเบาหวานกลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามในกลุ่มประชากรไต้หวัน, อิสราเอล, อังกฤษ พบว่าการใช้ยา SGLT2i มีแนวโน้มที่สามารถ ลดการเสื่อมของไตได้แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นไปได้ว่า

ในเวชปฏิบัติแต่ละประเทศอาจมีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา SGLT2i

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ SGLT2i ในเวชปฏิบัติ กับการทำงานของไตในคนไทยที่เป็นโรคเบาหวานมีอัลบูมินในปัสสาวะมาก่อน จากเหตุผลดังกล่าว จึงเป็นที่มาการศึกษาวิจัยนี้ โดยผู้วิจัยมีจุดสนใจในการศึกษาครั้งนี้ โดยศึกษาประสิทธิภาพของยา SGLT2i ต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานในประเทศไทย โดยเทียบกับยาเบาหวานกลุ่มอื่น

วิธีการศึกษา

ประชากร

เป็นการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลตำรวจตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวาน ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ตรวจพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน (หรือการตรวจปัสสาวะรายงานโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบมากกว่า Trace แต่ไม่เกิน 2+) ร่วมกับพบว่าเป็นเบาหวานเข้าจอประสาทตาเบาหวาน หรือตรวจพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน (หรือการตรวจปัสสาวะรายงานโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบมากกว่า 2+) และเกณฑ์การคัดเลือกรับเข้าได้แก่ สงสัยภาวะโรคไตอื่นที่ไม่ใช่โรคไตเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันจากโรคไตและผู้ป่วยมีประวัติการบำบัดทดแทนไต หรือ การปลูกถ่ายไต จากการศึกษาก่อนหน้านี้ เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้ยา Dapagliflozin เทียบกับยาหลอก²⁷ พบว่ากลุ่มผู้ใช้ Dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 104 สัปดาห์ มีระดับการทำงานของไต (eGFR) 45.60 มล./นาที่/1.73 ตรม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.0) ผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานการใช้ยา SGLT2i จะมีการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ที่มีความแตกต่างอย่างน้อยเป็น 42.5 มล./นาที่/1.73 ตรม. ที่ความเชื่อมั่นของการทดสอบ (Alpha 0.05) และอำนาจทดสอบ 90% (Beta 0.2) จึงประมาณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการในการศึกษาคืออย่างน้อย 164 คน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ความแตกต่างของการทำงานของไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา SGLT2i เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ยา SGLT2i หลังใช้ยาเป็นเวลา 96 สัปดาห์ ผลลัพธ์รอง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของระดับ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ที่ 4, 12, 24, 48, 72 และ 96 สัปดาห์รวมถึงผลไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้อย่างปลอดภัย

เวลา 96 สัปดาห์

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยค้นหาผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและนอกของระบบโรงพยาบาลตำรวจ ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวาน (ขอบเขตการค้นหาข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563) โดยแยกผู้ป่วยที่ได้รับการจ่ายยากกลุ่ม SGLT2i (Dapagliflozin, Empagliflozin) จากแผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกก่อนพิจารณาผู้ป่วยตามเกณฑ์ของการศึกษา โดยทำการจับคู่ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวานที่ได้ยาเบาหวานยกเว้นยา SGLT2i โดยจับคู่ลักษณะได้แก่ อายุ เพศ ค่าการทำงานของไต ระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะและการใช้ยากกลุ่ม RAASi กำหนดเงื่อนไขการจับคู่ โดยกำหนดให้ ผู้ป่วย 2 กลุ่ม มีอายุต่างกันไม่เกิน 5 ปี, เพศเดียวกัน, ค่าการทำงานของไตในระยะเดียวกัน, มีระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะก่อนการเก็บข้อมูลในช่วงเดียวกัน (โดยแบ่งเป็น 3 ช่วง ได้แก่ 30-300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน, 301-500 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน และมากกว่า 501 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน)

การเก็บข้อมูล

การเก็บรวบรวมและบันทึกข้อมูลในผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ทุกราย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา/อาหาร ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อน/ระหว่างการใช้ยา ได้แก่ eGFR, อัลบูมินในปัสสาวะ, HbA1C สาเหตุของการหยุดยา ผลข้างเคียงในแง่คลินิกตั้งแต่วันที่เริ่มใช้ยาที่ 4, 12, 24, 48, 72 และ 96 สัปดาห์

การวิเคราะห์ข้อมูล

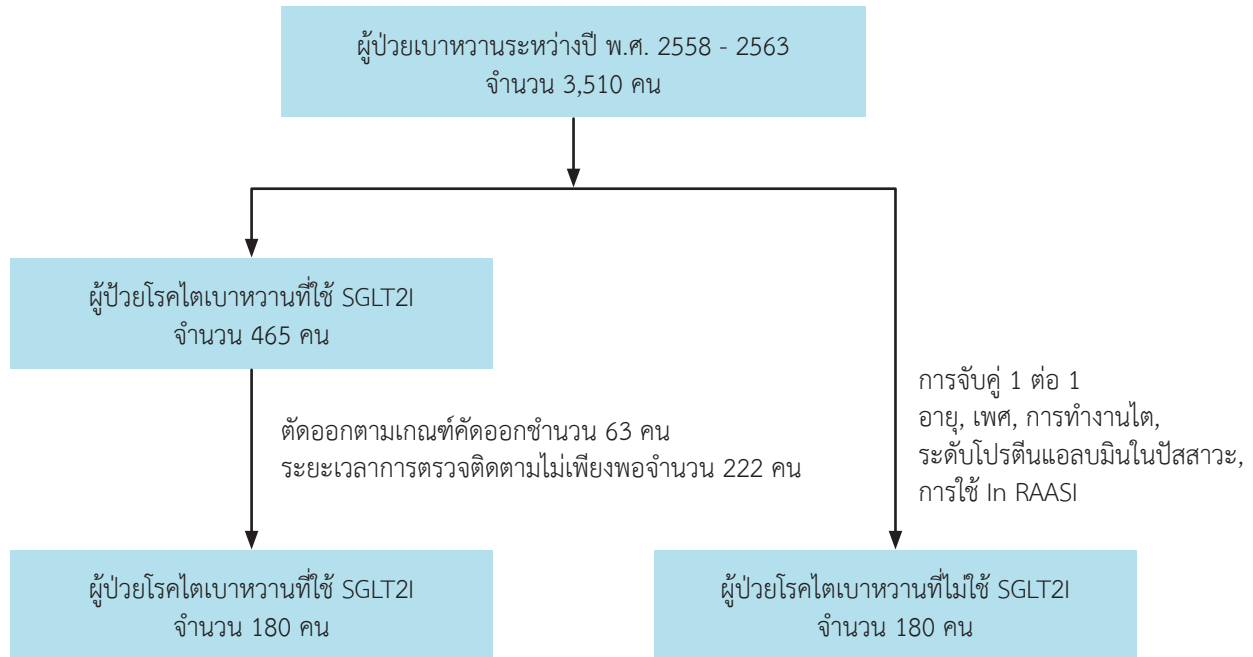
การวิเคราะห์ผลสัมฤทธิ์ของการใช้ยาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i กับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และผลไม่พึงประสงค์ของ SGLT2i โดยข้อมูลทั่วไป แสดงผลโดยใช้จำนวน/ร้อยละ การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test ระดับ eGFR, อัลบูมินในปัสสาวะ, HbA1C ก่อนและหลังได้รับยา 96 สัปดาห์ เปรียบเทียบโดยใช้ paired T-test โดยนำเสนอข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation) ในกรณีข้อมูลไม่ใช่การกระจายแบบปกติวางแผนวิเคราะห์โดยใช้ Wilcoxon matched pairs test โดยนำเสนอข้อมูลเป็นค่ามัธยฐาน (Median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range, IQR) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรร่วมด้วยวิธี Pearson correlation การศึกษานี้กำหนดค่า P-value <0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 26.0

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2563 พบว่ามีผู้ป่วยเบาหวานที่มีแนวโน้มเข้าเกณฑ์การศึกษา 3,510 คน เมื่อแยกผู้ป่วยที่ได้การวินิจฉัยเป็นโรคไตเบาหวาน

ที่รับยา SGLT2i จำนวน 465 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา 63 คน และมีผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการตรวจติดตามน้อยกว่า 96 สัปดาห์จำนวน 222 คน เมื่อทำการจับคู่ผู้ป่วย

กลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i แบบ 1 ต่อ 1 จำนวนผู้ใช้ SGLT2i และผู้ที่ไม่ใช้ SGLT2i กลุ่มละ 180 คน ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผังการศึกษา

ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 37 ถึง 90 ปี อายุเฉลี่ย 64.67 ± 10.71 ปี มี eGFR 75.98 ± 5.95 มล./นาที่/1.73 ตรม., อัลบูมินในปัสสาวะ 390.5 (250.6 - 452.6) มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานก่อนการใช้ยา SGLT2i ได้แก่โรคประจำตัวขณะเริ่มใช้ยาใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการใช้ยา Sulfonylurea, Thiazolidinediones ที่น้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่มีการใช้ยา DPP4 inhibitors ที่มากกว่าใน

กลุ่มที่ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ยาลดความดันโลหิตสูงไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยทั้ง 2 กลุ่มมีการใช้ RAASI ร้อยละ 63.8 ชนิดของ SGLT2i ในการศึกษาประกอบด้วยยา Dapagliflozin จำนวน 112 คน (ร้อยละ 62) และ Empagliflozin จำนวน 68 คน (ร้อยละ 38) ข้อมูลพื้นฐานก่อนการใช้ยา SGLT2i แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	ทั้งหมด (n =360)	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i (n =180)	กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i (n=180)	P-value
เพศชาย	210 (58.3%)	105 (58.3%)	105 (58.3%)	1.000
อายุ (ปี)	64.67±10.71	64.66±10.48	64.67±10.97	0.881
BMI (กิโลกรัม/ตรม.)	22.45±3.19	23.08±3.10	21.82±3.16	0.063
eGFR (มล./นาที/1.73ตรม.)	75.98±5.95	75.82±5.35	76.78±6.03	0.627
HbA1C (%)	8.65±0.77	8.70±0.79	8.52±0.65	0.056
ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน)	390.5 (250.6-452.6)	350.6 (275.2-436.5)	360.2 (280.0-465.8)	0.584
SBP (มม.ปรอท)	134.0±7.1	134.5±6.5	133.7±7.3	0.161
DBP (มม.ปรอท)	94.5±8.3	93.7±9.5	95.3±6.8	0.092
โรคประจำตัวอื่นๆ				
ความดันโลหิตสูง	285 (79.2%)	145 (80.5%)	140 (77.7%)	0.315
ไขมันในเลือดสูง	186 (51.7%)	96 (53.3%)	90 (50.0%)	0.527
เบาหวานจอประสาทตา	239 (66.4%)	124 (68.9%)	115 (63.9%)	0.346
โรคหลอดเลือดส่วนปลาย	19 (5.3%)	10 (5.6%)	9 (5.0%)	0.814
โรคหลอดเลือดหัวใจ	43 (11.9%)	25 (13.9%)	18 (10.0%)	0.255
โรคหลอดเลือดสมอง	14 (3.9%)	8 (4.4%)	6 (3.3%)	0.586
การรับประทานยาอื่นๆ				
ACE inhibitor	160 (44.4%)	79 (43.9%)	81 (45.0%)	0.832
Angiotensin-II receptor	70 (19.4%)	36 (20.0%)	34 (18.9%)	0.790
Metformin	359 (99.7%)	180 (100%)	179 (99.4%)	1.000
Sulfonylurea	76 (21.1%)	29 (16.1%)	47 (26.1%)	0.020*
Thiazolidinediones	49 (13.6%)	12 (6.7%)	37 (20.6%)	<0.001*
DPP-4 inhibitors	58 (16.1%)	36 (20.0%)	22 (12.2%)	0.045*
GLP-1 receptor agonists	4 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1.000
Insulin	28 (7.8%)	11 (6.1%)	17 (9.4%)	0.238
Calcium channel blocker	157 (43.6%)	82 (45.6%)	75 (41.7%)	0.457
Alpha blocker	47 (13.1%)	24 (13.3%)	23 (12.8%)	0.876
Beta blocker	53 (14.7%)	28 (15.6%)	25 (13.9%)	0.655

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ), ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่ามัธยฐาน (Median) (IQR₁-IQR₃); BMI, Body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SBP; Systolic blood pressure, DBP; Diastolic blood pressure; DPP-4 inhibitors, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1 receptor agonists, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists; *P<0.05

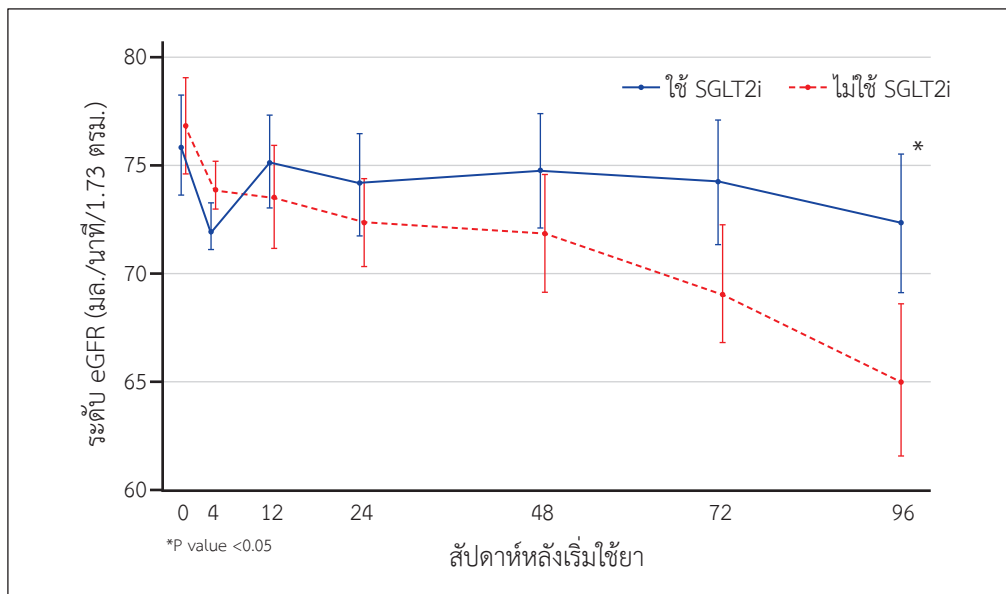
ผลการศึกษาลึกในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.31 ± 5.23 และ 65.37 ± 4.48 มล./นาที่/1.73 ตรม., $P=0.031$) โดยคิดเป็นอัตราการลดลงของ eGFR ใน

กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i น้อยกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ที่ 3.43 และ 5.42 มล./นาที่/1.73 ตรม.ต่อปี ตามลำดับ ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ตลอดเวลาและรูปแบบแสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาดังรูปที่ 2 และ ตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับการทำงานของไต

ตัวแปรศึกษา	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		P-value
	จำนวน	ผลการตรวจ	จำนวน	ผลการตรวจ	
eGFR (มล./นาที่/1.73 ตรม.)					
ก่อนการเข้ายา SGLT2i	180	75.82 ± 5.35	180	76.78 ± 6.03	0.627
ที่ 4 สัปดาห์	126	71.92 ± 8.93	99	73.82 ± 5.93	0.499
ที่ 12 สัปดาห์	168	75.09 ± 6.39	164	73.50 ± 6.98	0.504
ที่ 24 สัปดาห์	149	74.11 ± 5.41	143	72.32 ± 4.42	0.489
ที่ 48 สัปดาห์	143	74.73 ± 6.72	149	71.84 ± 5.93	0.259
ที่ 72 สัปดาห์	149	74.18 ± 4.32	143	69.06 ± 6.62	0.056
ที่ 96 สัปดาห์	169	72.31 ± 5.23	161	65.37 ± 4.48	0.031*

ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean) $\pm$ SD; eGFR, estimated glomerular filtration rate; * $P<0.05$



รูปที่ 2 การทำงานของไตที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการศึกษา

ผลการศึกษารองพบว่าการใช้ SGLT2i มีผลทำให้ eGFR ลดลงมากกว่าในช่วงเริ่มต้นที่ 4 สัปดาห์ และ eGFR จะเริ่มเพิ่มขึ้นที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติตั้งแต่หลังเริ่มยาจนถึง 72 สัปดาห์โดยอัตรา

การลดลงสุทธิที่ 96 สัปดาห์พบว่า กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการลดลงที่น้อยกว่ากลุ่ม SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-4.76 ± 9.45 และ -8.46 ± 9.68 มล./นาที่/1.73 ตรม. ตามลำดับ, $P 0.001$) กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i ที่ 72 และ 96 สัปดาห์ ระดับ HbA1c ในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ต่ำกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i ตั้งแต่ที่ 48 สัปดาห์จนถึง 96 สัปดาห์ ผลการศึกษารองแสดงดัง

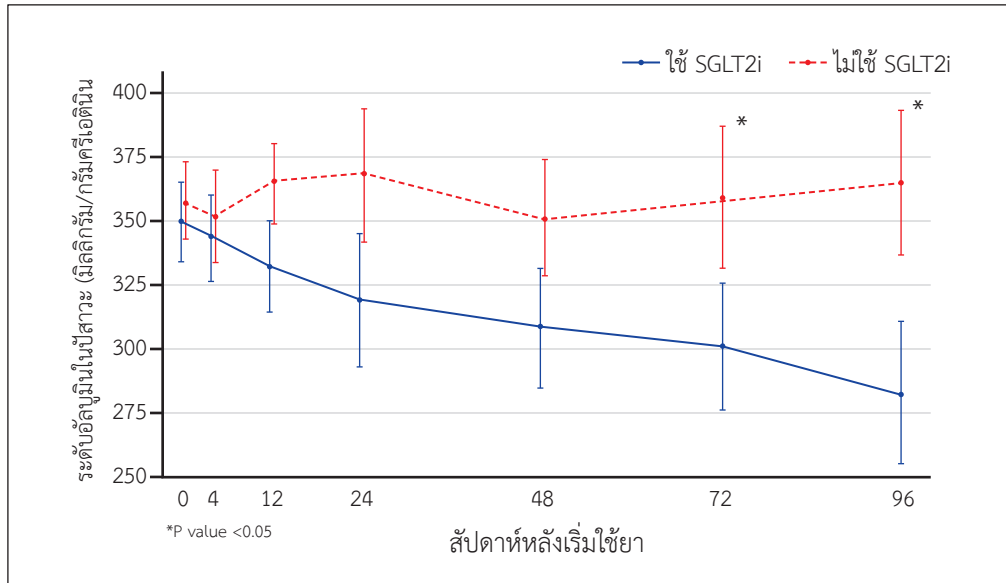
ตารางที่ 3 และรูปแสดงแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงตามเวลาดังรูปที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงระดับ eGFR, ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และระดับ HbA1C

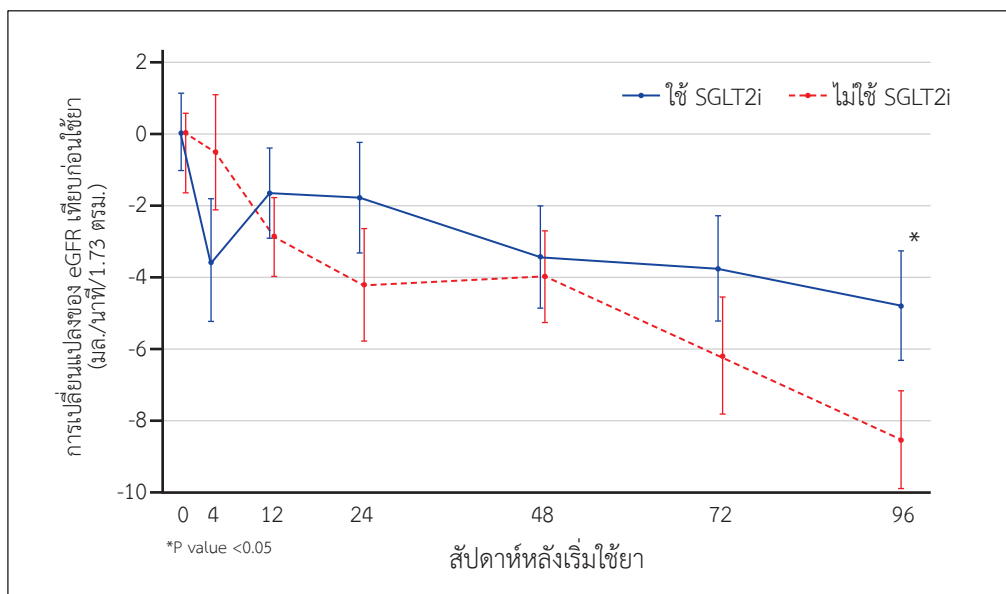
ตัวแปรศึกษา	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P-value
	จำนวน	ผลการตรวจ	จำนวน	ผลการตรวจ	
การเปลี่ยนแปลง eGFR (มล./นาที/1.73 ตรม.)					
การเปลี่ยนแปลงที่ 4 สัปดาห์	126	-3.56 ±10.29	99	-0.48 ± 9.44	0.054
การเปลี่ยนแปลงที่ 12 สัปดาห์	168	-1.64 ±10.25	164	-2.85 ±10.73	0.421
การเปลี่ยนแปลงที่ 24 สัปดาห์	149	-1.79 ± 9.95	143	-4.18 ±10.09	0.434
การเปลี่ยนแปลงที่ 48 สัปดาห์	143	-3.43 ±10.36	149	-3.96 ±10.22	0.684
การเปลี่ยนแปลงที่ 72 สัปดาห์	149	-3.74 ±10.77	143	-6.15 ± 9.54	0.054
การเปลี่ยนแปลงที่ 96 สัปดาห์	169	-4.76 ± 9.45	161	-8.46 ± 9.68	0.001*
ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน)					
ก่อนการใช้ยา SGLT2i	75	350.6 (275.2-436.5)	35	360.2 (280.0-465.8)	0.584
ที่ 4 สัปดาห์	60	350.7 (285.5,405.6)	12	351.8 (295.6,480.5)	0.554
ที่ 12 สัปดาห์	42	332.5 (260.4,424.5)	23	365.7 (305.6,435.5)	0.364
ที่ 24 สัปดาห์	30	319.1 (242.6,389.1)	30	368.2 (280.9,436.4)	0.435
ที่ 48 สัปดาห์	62	308.9 (287.6,400.6)	25	350.9 (275.8,462.5)	0.352
ที่ 72 สัปดาห์	59	301.1 (246.2,420.4)	34	358.9 (290.5,420.5)	0.048*
ที่ 96 สัปดาห์	70	292.7 (223.3-382.0)	60	365.2 (277.0-435.4)	0.045*
HbA1C (%)					
ก่อนการใช้ยา SGLT2i	162	8.72 ± 0.79	165	8.52 ± 0.65	0.056
ที่ 12 สัปดาห์	155	8.23 ± 0.81	143	8.31 ± 0.79	0.354
ที่ 24 สัปดาห์	144	7.64 ± 0.81	161	7.75 ± 0.91	0.625
ที่ 48 สัปดาห์	151	7.70 ± 0.79	159	8.23 ± 0.82	0.046*
ที่ 72 สัปดาห์	162	7.60 ± 0.80	164	8.14 ± 0.85	0.035*
ที่ 96 สัปดาห์	161	7.59 ± 0.81	164	8.35 ± 0.91	0.001*

ข้อมูลแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่ามัธยฐาน (Median)(IQR₁-IQR₃); eGFR, estimated glomerular filtration rate;

*P<0.05



รูปที่ 3 ระดับอัลบูมินในปัสสาวะที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการศึกษา



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต

เมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเพื่อประเมินการตอบสนองของยา SGLT2i ตามระดับ eGFR และ ระดับอัลบูมินในปัสสาวะก่อนเริ่มการใช้ยา พบว่า เฉพาะกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ที่มี eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที/1.73 ตรม. มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่า กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน ระดับอัลบูมิน

ในปัสสาวะก่อนเริ่มใช้ SGLT2i ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของยา SGLT2i ดังตารางที่ 4 นอกจากนี้ การวิเคราะห์ผลของระดับ HbA1C ต่อระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์ กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i เทียบกับกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงของระดับ HbA1C ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยแบ่งกลุ่มตามระดับ eGFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ

วิเคราะห์กลุ่มย่อย	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P Value
		eGFR ที่ 96 สัปดาห์		eGFR ที่ 96 สัปดาห์	
พื้นฐาน eGFR	จำนวน 169 คน		จำนวน 161 คน		
≥90 มล./นาที่/1.73 ตรม.	21 (12%)	98.34 ± 6.03	21 (13%)	93.62 ± 8.58	0.046*
61-<90 มล./นาที่/1.73 ตรม.	106 (63%)	70.50 ± 5.67	100 (62%)	68.64 ± 4.97	0.352
45-60 มล./นาที่/1.73 ตรม.	35 (21%)	48.16 ± 6.37	30 (19%)	50.23 ± 5.07	0.577
30-<45 มล./นาที่/1.73 ตรม.	7 (4%)	42.16 ± 8.82	10 (6%)	39.68 ± 6.72	0.745
พื้นฐานระดับอัลบูมินในปัสสาวะ	จำนวน 75 คน		จำนวน 35 คน		
30-<300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน	51 (68%)	73.48 ± 8.95	23 (66%)	68.75 ± 5.76	0.163
≥300 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินีน	24 (32%)	72.83 ± 6.66	12 (34%)	67.80 ± 8.65	0.242

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%), ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD, ค่าย่อ eGFR, estimated glomerular filtration rate; *P<0.05

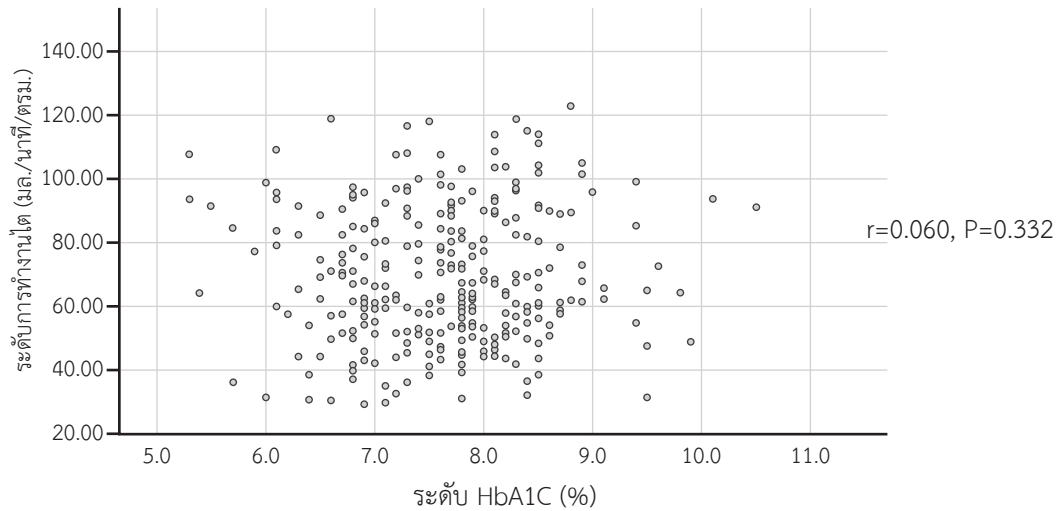
ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ผลของระดับ HbA1C ต่อระดับ eGFR

วิเคราะห์กลุ่มย่อย	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i		กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i		P Value
		eGFR ที่ 96 สัปดาห์		eGFR ที่ 96 สัปดาห์	
HbA1C ที่ 96 สัปดาห์	จำนวน 151 คน		จำนวน 149 คน		
≥ 9.0 %	5 (3%)	62.20 ± 8.58	18 (12%)	58.06 ± 9.12	0.284
8.5 to < 9.0 %	11 (7%)	84.68 ± 9.62	13 (8%)	82.40 ± 8.36	0.076
8.0 to < 8.5 %	20 (13%)	72.34 ± 5.51	41 (28%)	66.19 ± 5.97	0.897
7.5 to < 8.0 %	46 (31%)	68.37 ± 7.12	31 (21%)	70.40 ± 9.45	0.613
7.0 to < 7.5 %	27 (18%)	72.64±5.58	22 (15%)	68.51 ± 7.07	0.144
< 7.0%	42 (28%)	75.67 ± 6.31	24 (16%)	70.50 ± 5.77	0.074

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%); ค่าเฉลี่ย (Mean)±SD; eGFR, estimated glomerular filtration rate; *P<0.05

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรร่วมโดย Pearson correlation พบว่าระดับอัลบูมินในปัสสาวะมีความสัมพันธ์ในเชิงลบกับระดับ eGFR (r=-0.035, P=0.048), สำหรับ HbA1C

พบว่าระดับ HbA1C ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ eGFR (r=-0.060, P=0.332) ดังแสดงรูปที่ 5 และ ระดับ HbA1C ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (r=0.064., P=0.253)



รูปที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของไตกับ HbA1C

ภาวะแทรกซ้อนของ SGLT2i จากการศึกษาพบผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาทั้งหมด 20 คน (ร้อยละ 11.1) ในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และ 8 คน (ร้อยละ 4.4) ดังตารางที่ 6 โดยมีผู้ป่วย 16 คน (ร้อยละ 8.9) เกิด Urinary tract infection ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.003$) มีผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i จำนวน 3 คน (ร้อยละ 3) มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนอ่อนเพลีย ทั้งนี้เมื่อติดตามอาการผู้ป่วยอาการดีขึ้น โดยไม่ได้หยุดยา, ผู้ใช้ยา SGLT2i 1 คน มีอาการผื่นแพ้ยา SGLT2i

ในการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาเช่นรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนชนิดน้ำตาลในเลือดปกติ (euglycemic diabetic ketoacidosis), การขาดสารน้ำและเกลือแร่ กระดูกหัก และการสูญเสียอวัยวะส่วนปลาย สาเหตุของการหยุดยา SGLT2i ก่อน 96 สัปดาห์ ประกอบด้วย 4 คน หยุดยาเนื่องจากมี Urinary tract infection และผู้ใช้ยา 1 คน เนื่องจากแพ้ยา SGLT2i

ตารางที่ 6 ผลแทรกซ้อน

	กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i (n=180)	กลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i (n=180)	P-value
ผลแทรกซ้อนรุนแรง	0	0	
ผลแทรกซ้อน			
ผื่นคัน	1 (0.5%)	0	0.317
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	16 (8.9%)	4 (2.2%)	0.003*
คลื่นไส้ อาเจียน	3 (1.6%)	4 (2.2%)	0.705

ข้อมูลแสดงเป็น จำนวน (ร้อยละ,%); * $P < 0.05$

อภิปรายผลการศึกษา

การวิจัยชิ้นนี้เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไต (estimate glomerular filtration rate, eGFR) ของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ยา SGLT2i เป็นเวลาอย่างน้อย 96 สัปดาห์ ในเวชปฏิบัติ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีระดับ eGFR ที่ 96 สัปดาห์สูงกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาพบว่าอายุค่อนข้างมาก มีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีอัตราการการทำงานของไตอยู่ในระยะ 1-2 เป็นส่วนใหญ่ ก่อนเริ่มใช้ยา SGLT2i ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานก่อนเริ่มเก็บข้อมูลใกล้เคียงกัน เป็นโรคเบาหวานที่มีโรคไตและส่วนใหญ่มีโรคร่วมอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือ หลายอย่างร่วมกัน ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มประชากรที่ไม่ใช้ SGLT2i มีการใช้ยาเบาหวานกลุ่ม

sulfonylurea, thiazolidinediones ที่มากกว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i ในขณะที่กลุ่มผู้ใช้ SGLT2i พบการใช้ยา DPP-4 inhibitors ที่มากกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้พบว่ามีการใช้ RAASI ร้อยละ 63.8 ซึ่งน้อยกว่ามาตรฐาน มีผู้ป่วยบางคนไม่ได้ใช้ RAASI ทั้งที่ยังมีโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่²¹ พบว่าการให้ยา Canagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดตามเป็นเวลา 2.6 ปี โดยมี Macroalbuminuria (300-500 มิลลิกรัม/กรัมครีเอตินิน) ในผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 30 มล./นาที่/1.73 ตรม.และได้ยา RAASI แล้ว พบว่ายา Canagliflozin มีประโยชน์สามารถลดผลลัพธ์ทางไตได้ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีอัตราการลดลงของ eGFR เปลี่ยนแปลงลดลง 1.96 มล./นาที่/1.73 ตรม.ต่อปี ซึ่งมากกว่าการศึกษาในเวชปฏิบัติทั่วไปขนาดใหญ่ในหลายๆประเทศ²⁶ ที่พบว่ามีการลดลงของ eGFR เปลี่ยนแปลงลดลง 1.53 มล./นาที่/1.73 ตรม.ต่อปี สาเหตุอาจเกิดจาก eGFR เฉลี่ยในการศึกษานี้ น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ แสดงให้เห็นว่าการเริ่มใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยโรคไตเบาหวานที่มีระดับการทำงานของไตน้อยกว่าการศึกษาของประเทศอื่นๆ ทำให้อัตราการลดลงของ eGFR ในการศึกษานี้ มีการลดลงได้รวดเร็วมากกว่า จากการศึกษาก่อนหน้านี้²⁸ พบว่าการใช้ยา SGLT2i มีการลดลงของ eGFR หลังเริ่มใช้ยาในช่วง 4 สัปดาห์แรก ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของความดันในหน่วยไต (Intraglomerular pressure) ผ่านกระบวนการ tubular-glomerular feedback โดยในการศึกษานี้พบว่าเมื่อติดตามระดับ eGFR ในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังใช้ SGLT2i พบว่า eGFR มีแนวโน้มที่ลดลงมากกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i ที่ 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาที่เริ่มเห็นความแตกต่างของ eGFR ที่มีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และกลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i พบว่าเห็นความแตกต่างที่ 96 สัปดาห์ ซึ่งช้ากว่าการศึกษาก่อนหน้านี้^{17-19,21}

การศึกษานี้พบว่าทั้งผู้ป่วยกลุ่มผู้ใช้ SGLT2i และไม่ใช้ยา SGLT2i มีผลการรักษาไม่ถึงเป้าหมายได้แก่ ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และ HbA1C ทำให้การตอบสนองของยา SGLT2i ใช้เวลานานกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ใช้ SGLT2i มีการลดลงของระดับอัลบูมินในปัสสาวะและ HbA1C มากกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ 72 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อตรวจสอบความสัมพันธ์พบว่า การลดลงของการทำงานของไตมีความสัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ HbA1C

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยในการศึกษานี้พบว่า ผู้ที่มี eGFR ที่มากกว่า 90 มล./นาที่/1.73 ตรม. มีการตอบสนองต่อการลดลงของ eGFR ได้ดีกว่าที่ 96 สัปดาห์เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i

เป็นผลจากการที่ยา SGLT2i สามารถชะลอการลดลงของไตได้ดี ในขณะที่ eGFR ยังสูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้²⁷ ที่พบว่า การตอบสนองต่อ SGLT2i จะลดลงเมื่อผู้ป่วยมี eGFR มากขึ้น จากข้อมูลดังกล่าวเห็นได้ว่ายา SGLT2i เมื่อนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ พบว่ายามีประสิทธิภาพดีและมีประโยชน์ในการชะลอการเสื่อมของไตเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช้ยา SGLT2i ไปด้วยกันกับข้อมูลคำแนะนำในเวชปฏิบัติ KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline สำหรับการดูแลเบาหวานในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง²⁹ ได้แนะนำผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 20 มล./นาที่/1.73ตรม. ควรได้รับการรักษาด้วยยา SGLT2i (ระดับหลักฐาน 1A) โดยกำหนดเป้าหมาย HbA1C ตามความเหมาะสมในแต่ละบุคคลตั้งแต่ <6.5% ถึง <8.0% นอกจากนี้ยังแนะนำการใช้ยากกลุ่ม RAASI ในผู้ป่วยที่มีเบาหวาน, ความดันโลหิตสูงและมีโปรตีนในปัสสาวะ (ระดับหลักฐาน 1B)

การศึกษานี้รายงานผลข้างเคียงพบว่ายา SGLT2i มีอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ มากกว่ากลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบผลการศึกษาพบว่ามียาบางผลข้างเคียงที่น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา¹⁷⁻¹⁹ อาจจะเป็นผลจากการเฝ้าระวังของแพทย์ผู้รักษา การให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวจึงทำให้พบความรุนแรงและอุบัติการณ์การเกิดผลแทรกซ้อนในเกณฑ์ต่ำ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกของประเทศไทยที่ทำในผู้ป่วยไตเบาหวานที่ได้รับยา SGLT2i โดยมีการเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ไม่ใช้ SGLT2i, มีการจับคู่กลุ่มเปรียบเทียบทำให้มีกลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบที่มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันอย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดได้แก่ การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง 1 สถาบันที่ยังมีขนาดประชากรค่อนข้างน้อย การออกแบบการทดลองไม่สามารถกำหนดมาตรฐานการใช้ยาและการติดตามผลการรักษาอย่างเป็นระบบได้ การติดตามผลการรักษาแปรปรวนตามแพทย์ผู้ดูแลและบริบทของผู้ป่วย ส่งผลให้การพิจารณาผลการรักษามีความแปรปรวนได้มากขึ้น ในการศึกษาที่ยังพบข้อมูลสูญหายซึ่งอาจทำให้มีผลต่อการรักษาหรือข้อมูลอื่นๆ ที่ไม่ได้ถูกบันทึกในเวชระเบียน โดยเฉพาะเรื่องของรายงานผลแทรกซ้อนของการใช้ยา ดังนั้นทางผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะการศึกษาในอนาคตควรทำในประชากรที่มีจำนวนมากขึ้นโดยเป็นการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในประชากรไทย

สรุป

การใช้ยา sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของการทำงานของไตในโรคไตเบาหวาน นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะได้ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Sangthong R, Inthawong R, Putwatana P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV, 2009: The Thai national health examination survey IV, 2009. *Diabetes Care*. 2011;34(9):1980–5.
2. Dall TM, Yang W, Gillespie K, Mocarski M, Byrne E, Cintina I, et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2017: Diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1661–8.
3. Cao Z, Cooper ME. Pathogenesis of diabetic nephropathy: Pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig*. 2011;2(4):243–7.
4. Karalliedde J, Gnudi L. Endothelial factors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2011;34:S291–6.
5. KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12–154.
6. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, Nelson RG, So W-Y, Wanner C, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2015;87(1):20–30.
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225–32.
8. Bretzel RG. Prevention and slowing down the progression of the diabetic nephropathy through antihypertensive therapy. *J Diabetes Complications*. 1997;11(2):112–22.
9. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int*. 2001;60(5):2041–55.
10. Dasgupta I. Cost of treating diabetic kidney disease. *Indian J Nephrol*. 2014;24(3):139–40.
11. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006257.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456–62.
13. Deerochanawong C, Kornthong P, Phongwiratchai S, Serirat S. Effects on urinary albumin excretion and renal function changes by delapril and manidipine in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(2):234–41.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–9.
15. Novikov A, Vallon V. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update: An update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):50–8.
16. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz BA, Heyne N, Peter A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):46.
17. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–57.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
20. Zhang X-L, Zhu Q-Q, Chen Y-H, Li X-L, Chen F, Huang J-A, et al. Cardiovascular safety, long-term noncardiovascular safety, and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systemic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2).
21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–306.
22. Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2219–31.

23. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73–9.
24. Khouri C, Cracowski J-L, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1531–4.
25. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier gangrene associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: A review of spontaneous postmarketing cases. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):764–9.
26. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):27–35.
27. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962–71.
28. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587–97.
29. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1–127.

NSAIDs induced Granulomatous Interstitial Nephritis: A Case Report and Literature Review

David Jiravijikul*, Boonyarit Cheunsushon**, Ratana Chawanasuntorapoj*

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

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

Abstract

Acute interstitial nephritis (AIN) affects 15% to 27% of patients with acute kidney injury. Granulomatous interstitial nephritis (GIN) is a type of AIN which has been observed in approximately 0.5–0.9 % of the kidney biopsy specimen. Etiologies of GIN include infection such as tuberculosis, sarcoidosis and medications such as antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), proton pump inhibitor, and uric lowering agents. Removing the cause including treatment of infection and discontinuation of offending drugs is an important part of the management strategy. However, when the recovery of renal function was not satisfactory, moderate to high dose steroid may be helpful in this situation. Here, we reported a 63-year-old man who presented with back pain for four months. He was prescribed two doses of parecoxib injections within a 2-month period. Two months later, his serum creatinine was found to be markedly elevated. Kidney biopsy was performed, and the pathology was consistent with GIN. The diagnosis of NSAIDs induced GIN was entertained. He received high dose oral prednisolone which has resulted in a considerable improvement in kidney function.

Keyword: AKI; pyuria; granuloma; kidney failure; CKD

Corresponding author: Ratana Chawanasuntorapoj

Email: ratana99@googlemail.com



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

NSAIDs induced Granulomatous Interstitial Nephritis: A Case Report and Literature Review

ดวิษ จิระวิจิตรกุล*, บุญยฤทธิ์ ชื่นสุขชน**, รัตนา ขวณะสุนทรพจน์*

*สาขาวิภะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบเฉียบพลันแบบ acute interstitial nephritis (AIN) พบได้ร้อยละ 15-27 ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันทั้งหมด ภาวะ granulomatous interstitial nephritis (GIN) จัดเป็น AIN ชนิดหนึ่งซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 0.5-0.9 จากการตรวจชิ้นเนื้อไต GIN เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อวัณโรค โรคซาร์คอยโดซิส และ ยาต่างๆ เช่น ยาปฏิชีวนะ ยาด้านอักเสบ ชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาลดกรดในกระเพาะ ยาลดกรดยूरิก เป็นต้น การรักษาหลัก คือ การรักษาสาเหตุ ได้แก่ การรักษาโรคติดเชื้อ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ อย่างไรก็ตาม หากการรักษาที่ต้นเหตุไม่ได้ผล การให้ยาสเตียรอยด์ในขนาดปานกลางถึงสูง อาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะ GIN จากทุกสาเหตุ โดยเฉพาะ GIN ที่มีสาเหตุมาจากยา NSAIDs บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยชายอายุ 63 ปี ที่มีอาการปวดหลังมานาน 4 เดือน แล้วได้รับการรักษาด้วยยาฉีด parecoxib 2 ครั้งภายในระยะเวลาสองเดือน หลังจากหยุดยาไปแล้ว 2 เดือนพบว่ามีการทำงานของไตแย่ลง ระดับซีรัมครีเอตินินสูงขึ้น โดยไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน ผู้ป่วยได้รับการเจาะไตเพื่อตรวจชิ้นเนื้อ ซึ่งผลตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับภาวะไตอักเสบชนิด GIN ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIN จากยา NSAIDs และได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนในขนาด 40 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งส่งผลให้ค่าซีรัมครีเอตินินลดลงและการทำงานของไตดีขึ้นเป็นลำดับ

คำสำคัญ : ไตอักเสบ; แกรนูโลมา; ไตวายเฉียบพลัน; ไตวาย; ยาแก้ปวด

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลันชนิด granulomatous interstitial nephritis (GIN) เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากยาที่รับประทาน โรคซาร์คอยโดซิส วัณโรค และ โรคเส้นเลือดขนาดเล็กอักเสบ โดยจะพบการทำงานของไตผิดปกติแบบเฉียบพลัน มีเม็ดเลือดขาวหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การวินิจฉัยภาวะ GIN ต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา การรักษามุ่งเน้นการแก้ไขสาเหตุ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุของ GIN ร่วมกับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 63 ปี มีโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงมานาน 10 ปี ความดันซิสโตลิกเฉลี่ยอยู่ที่ 120-130 มิลลิเมตรปรอท ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine 5 มิลลิกรัม และ simvastatin 20 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ เคยได้รับการตรวจซีรัมครีเอตินินเมื่อ 6 เดือนก่อน มีค่า 1.01 มก./ดล. ผู้ป่วยมีอาการปวดหลังบริเวณบั้นเอวเป็นๆ หายๆ ปวดร้าวลงขา ไม่มีอาการอ่อนแรง ซั้อยาแก้ปวด etoricoxib รับประทานเอง 2 ครั้ง ไปพบแพทย์ที่คลินิกได้รับยาฉีด parecoxib 2 ครั้งในช่วง 4 เดือน ต่อมาผู้ป่วยไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: รัตนา ขวณะสุนทรพจน์

อีเมล: ratana99@googlemail.com



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

ด้วยอาการปวดหลังเท้าๆ เดิม ตรวจเลือดพบค่าซีรั่มครีเอตินินสูงผิดปกติ แพทย์จึงรับไว้ในโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีอาการบวม ปัสสาวะออกปกติ ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง หรือปัสสาวะเป็นเลือด ความดันโลหิตไม่สูงกว่าเดิม น้ำหนักตัวเท่าเดิม ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลอยู่ 2 วัน ก่อนออกจากโรงพยาบาล แพทย์แจ้งว่าค่าไตดีขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วยจึงมาปรึกษาแพทย์โรคเฉพาะทางโรคไต

ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย ผู้ป่วยไม่มีอาการเจ็บคอหรือแผลติดเชื้อที่ผิวหนังมาก่อน ไม่มีผื่นตามใบหน้าหรือลำตัว ไม่ปวดข้อ ไม่มีไข้ ไม่ไอ ไม่อาเจียนหรือท้องเสีย ไม่มีอาการปวดกระดูก ถ่ายอุจจาระปกติ ไม่เบื่ออาหาร น้ำหนักเท่าเดิม ปฏิเสธการรับประทานยาสมุนไพร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วันที่	9 เดือนก่อน	2 เดือนก่อน (วันที่เข้ารับการรักษาที่ รพ.เอกชน)	2 เดือนก่อน (วันที่ออกจาก รพ.เอกชน)	1 เดือนก่อน	วันนี้
BUN (มก./ดล.)		55.4		42.3	44.3
Cr (มก./ดล.)	1.01	4.69	4.52	3.62	4.4

มก./ดล.; มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ตรวจร่างกาย

Vital signs: T 36.5 °C, BP 126/77 mmHg, P 75 beats/min

General appearance: mildly pale, no jaundice, no edema, no respiratory distress, no signs of chronic liver disease

Cardiovascular system: JVP 3 cm above the sternal angle, PMI at 5th Lt ICS MCL, no heaving, normal S1, S2, no murmur

Abdomen: soft, no hepatosplenomegaly, no ascites, bimanual palpation-negative

Spine: tenderness at lower back, straight leg raising test-positive left leg

Lymph Nodes: No superficial lymphadenopathy

Nervous system: Unremarkable

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 10 g/dL, Hct 27.8%, WBC 6,250 cells/cu.mm., platelet 246,000 cells/cu.mm.
BUN 31.7 mg/dL, creatinine 4.41 mg/dL, eGFR 13.7 mL/min/1.73 m²
Na 134 mmol/L, K 3.5 mmol/L, Cl 95 mmol/L, CO₂ 25 mmol/L, Ca 9.3 mg/dL, P 4.3 mg/dL
Total bilirubin 0.4 mg/dL, direct bilirubin 0.16 mg/dL, ALT 22 U/L, AST 11 U/L, albumin 4.5 g/dL, globulin 3.4 g/dL, ALP 82 U/L

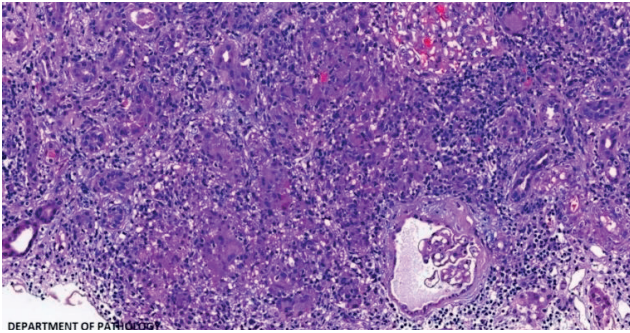
Urine: pH 6, Sp.Gr 1.003, protein-negative, WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF
Spot urine protein/creatinine ratio (UPCR) 0.1 g/g Cr
Complements C3 114.8 mg/dL (83-177), C4 32.5 mg/dL (15-45)

HBs Ag, anti HCV, anti-HIV: negative

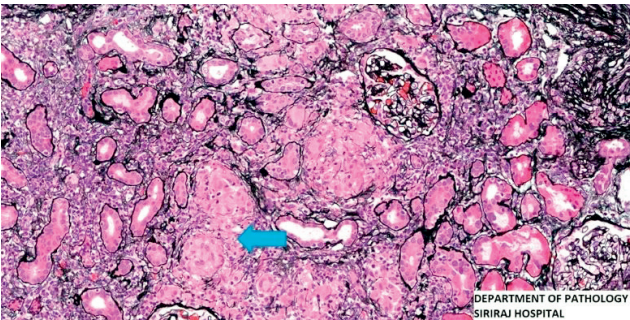
Serum protein electrophoresis: no monoclonal gammopathy
Serum free light chain ratio 1.96 (0.72-4.50)

Ultrasound KUB: normal sized kidneys, no stone, no hydronephrosis

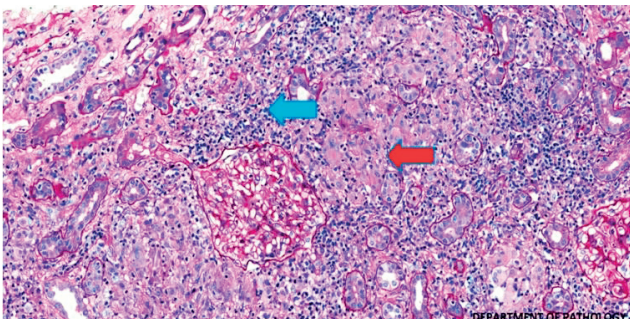
เนื่องจากผู้ป่วยหยุดยา NSAIDs ทุกชนิดไปแล้ว 3 เดือน ยังคงพบค่าซีรั่มครีเอตินินสูงขึ้นจึงเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจชิ้นเนื้อไต ผลทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตดังแสดงในรูป 1-5 พบว่า โกลเมอรูลัสทั้ง 20 โกลเมอรูลัส มีลักษณะปกติ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเซลล์ glomerular capillary wall ปกติ ไม่พบ crescent บริเวณหลอดฝอยไต (tubule) และเนื้อเยื่อไต (interstitium) พบรอยโรคลักษณะเป็นแกรนูโลมาประกอบด้วย activated histiocytes และ multinucleated giant cells ล้อมรอบด้วยเซลล์อักเสบเม็ดเลือดขาว (รูปที่ 1) ไม่พบ caseous necrosis พบ tubulitis, tubular atrophy และ interstitial fibrosis ประมาณร้อยละ 10 ของเนื้อไต โดยรวมไม่พบเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิฟิล ย้อม immunofluorescence ไม่พบ immune complex deposit และ ย้อมไม่พบการติดเชื้อวัณโรคและเชื้อรา



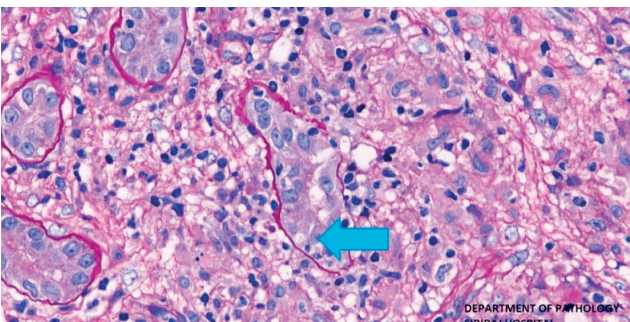
รูปที่ 1 Non-caseating granuloma ล้อมรอบด้วย mononuclear cell infiltration ใน interstitium (H&E)



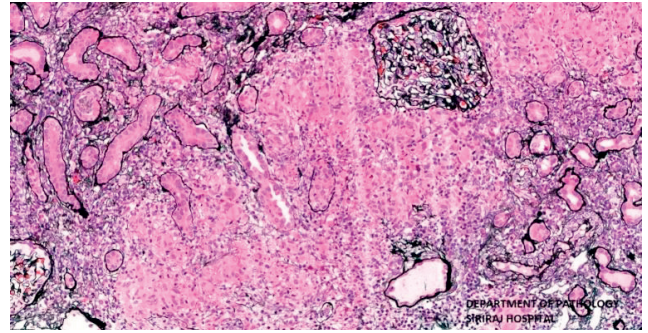
รูปที่ 2 ลูกศรสีฟ้าแสดง mononuclear inflammatory cell infiltration ใน interstitium ลูกศรสีแดงแสดง non-caseating granulomas with multinucleated giant cells (PAS)



รูปที่ 3 แสดงการอักเสบของหลอดไตฝอย (tubulitis) และ tubular cell injury (loss of brush border and prominent nucleoli with vacuolization) (PAS)



รูปที่ 4 Non-caseating granuloma ล้อมรอบด้วย mononuclear cell infiltrate ใน interstitium



รูปที่ 5 แกรนูโลมาประกอบด้วยเซลล์ epithelioid (activated histiocyte) ร่วมกับ multinucleated giant cell ล้อมรอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนนิวเคลียร์ (Jones methenamine silver)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น NSAIDs induced granulomatous interstitial nephritis จากยา parecoxib เนื่องจากผู้ป่วยหยุดยามานานแล้ว ค่าครีเอตินินยังเพิ่มขึ้นเป็น 5.57 มก./ดล. และอัตราการกรองของไตลดลงเหลือ 9.93 มล./นาที/1.73 ตรม. จึงให้ยาเพรดนิโซโลนรับประทานวันละ 40 มิลลิกรัม หลังได้รับยา 2 สัปดาห์ ค่าครีเอตินินในเลือดลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 2.8 มก./ดล. หลังจากนั้นค่าครีเอตินินลดลงเหลือ 2.09 มก./ดล. ภายหลังได้รับยา 4 เดือน โดยค่อยๆ ลดขนาดยาเพรดนิโซโลนและเพิ่มยา azathioprine วันละ 50 มิลลิกรัมร่วมด้วย

บททวนวรรณกรรม

ภาวะ acute interstitial nephritis เกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะภูมิไวเกินต่อยา เช่น ยากลุ่ม beta-lactams, sulfonamide, ยาด้านไวรัส, ยาขับปัสสาวะ และ ยาแก้ปวด ภาวะภูมิต้านทานตัวเอง เช่น systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมและ การติดเชื้อ^{1,2} ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาที่พบลักษณะ ภาวะ AIN ที่มีแกรนูโลมาซึ่งประกอบด้วย epithelioid histocytes เรียกว่า ภาวะ granulomatous interstitial nephritis (GIN)^{3,4} โดยสาเหตุที่พบ ได้แก่ การรับประทานยา ชาร์คคอยโดซิส วัณโรค และ TINU^{5,6}

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

รายงานเคสผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตพบภาวะ GIN ประมาณร้อยละ 0.5-0.9^{1,5} จากการทบทวนวรรณกรรม การรายงานส่วนใหญ่เป็น case report/case series Mignon และคณะ⁷ รายงานผู้ป่วย 32 ราย ในปี ค.ศ. 1984 ที่ผลชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN มีสาเหตุมาจากการรับประทานยาร้อยละ 28 จากโรค

granulomatosis with polyangiitis (GPA) ร้อยละ 26 จากการติดเชื้อวัณโรคและซาร์คอยโดซิสร้อยละ 18 และ ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 26 Schwarz และคณะ⁸ รายงานผู้ป่วย 2 รายในปี ค.ศ. 1988 ที่มีประวัติการใช้ยา NSAIDs นานกว่า 3 เดือน Viero and Cavallo และคณะ⁹ รายงานสาเหตุการเกิด GIN ในปี ค.ศ. 1995 ร้อยละ 25 เกิดจากการรับประทานยา ร้อยละ 25 จากโรคซาร์คอยโดซิส และ ร้อยละ 25 จากการติดเชื้อ Bijol และคณะ¹ รายงานผู้ป่วย GIN 46 ราย ในปี ค.ศ.2006 สาเหตุที่พบมากที่สุดเกิดจากการรับประทานยาร้อยละ 37 สาเหตุที่พบรองลงมาร้อยละ 24 เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิส และ 2 รายจาก GPA Javaud และคณะ¹⁰ รายงานผู้ป่วย 40 รายในปี ค.ศ. 2007 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิสร้อยละ 50 จากการรับ

ประทานยาร้อยละ 17.5 และจากการติดเชื้อวัณโรคร้อยละ 7.5 Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย 18 ราย ในปี ค.ศ. 2007 ร้อยละ 27 เกิดจากโรคซาร์คอยโดซิส ร้อยละ 11 เกิดจากการรับประทานยาร้อยละ 11 เกิดจากโรค TINU ร้อยละ 50 ไม่ทราบสาเหตุ Naidu และคณะ¹¹ รายงานผู้ป่วย GIN 14 ราย ในปี 2013 ร้อยละ 64 เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค ร้อยละ 14 เกิดจากการรับประทานยา Gupta และคณะ¹² รายงานผู้ป่วย GIN 14 ราย ในปี ค.ศ. 2014 ร้อยละ 64 เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค และ รองลงมาร้อยละ 14 เกิดจากยากลุ่ม NSAIDs นอกจากนี้ ยังมี รายงานประปรายจาก Jung และคณะ², Ahmad และคณะ¹³, Figueiredo 2019¹⁴ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับ Granulomatous interstitial nephritis (GIN)

วรรณกรรม	สาเหตุ	อาการทางคลินิก	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา	ผลการรักษา
Mignon 1984 ⁷	32 ราย • ยา 10 ราย • GPA 8 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • TB 3 ราย • Unknown 8 ราย	55% ไตวายเฉียบพลัน 45% ไตเรื้อรัง		ไม่มีข้อมูล	10 ราย ค่าไตดีขึ้น 12 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย RRT 5 ราย เสียชีวิต 4 ราย ไม่มีข้อมูล
Viero 1995 ⁹	12 ราย • ยา 3 ราย • Infection 3 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • GPA 1 ราย • Oxalosis 1 ราย • Unknown 1 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 4.1 มก./ดล. (1.5-12.8) ในผู้ป่วย GPA พบ เกรนูลอมาที่มีเนื้อเยื่อ ตายรวมด้วย	Steroid	2 ราย ค่าไตดีขึ้น 3 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย เสียชีวิต 6 ราย ไม่มีข้อมูล
Bijol 2006 ¹	46 ราย • ยา 17 ราย (NSAIDs, ATB) • Sarcoidosis 11 ราย • GPA 2 ราย • BCG 1 ราย • FBGCR 2 ราย • XPN 1 ราย • Unknown 12 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ	SCr 4.1 มก./ดล. (1.5-12.8)	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
Joss 2007 ⁵	18 ราย • Sarcoidosis 5 ราย • TINU 2 ราย • NSAIDs 2 ราย • Unknown 9 ราย	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 4.23 มก./ดล. (1.1-15)	Prednisolone 0.56 มก./กก./วัน (3 เดือนแรก) 0.33 มก./กก./วัน ระยะเวลาเฉลี่ย 20 เดือน	ร้อยละ 77 ของผู้ป่วย ค่าไตดีขึ้น SCr ลดลง 6.1 → 2.15 มก./ดล. CrCl ดีขึ้น 17 → 51 มล./นาที 4 ราย-Relapse (3-Sarcoidosis, 1-TINU)

วรรณกรรม	สาเหตุ	อาการทางคลินิก	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา	ผลการรักษา
Javaud 2007 ¹⁰	40 ราย • Sarcoidosis 20 ราย • Drug 7 (NSAIDs 2) • TB 3, MAC 1 ราย • GPA 2, Chron's 1 • Unknown 5 ราย	ไตวายเฉียบพลันรุนแรง โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย 15% เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ 22% เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ	CrCl 26.2 มล./นาที Proteinuria 0.6 กรัม/วัน (0.08-3)	Prednisolone 1 มก./กก./วัน นาน 30 วัน (7-45 วัน) รวมระยะเวลาเฉลี่ย 3.5 เดือน (0.5-19 เดือน)	CrCl ดีขึ้น 26.2 → 46.5 มล./นาที
Naidu 2013 ¹¹	14 ราย • TB 9 ราย • Drug 2 ราย • GPA 1 ราย • SLE 1 ราย • IGA 1 ราย	ไตวายเฉียบพลัน ขนาดโตปกติ	SCr 6.7 ± 3.8 มก./ดล. (2.3-14.7)	Steroid Cyclophosphamide Azathioprine	9 ราย ค่าไตดีขึ้น (2 รายจากยา) 5 ราย ไตเรื้อรัง 1 ราย เสียชีวิต 6 ราย ไม่มีข้อมูล SCr ลดลง 12.8 → 2.1 มก./ดล. SCr ลดลง 4.3 → 1.7 มก./ดล.
Leeaporn 2013 ⁶⁰	NSAIDs 1 ราย onset 10 years	ไตวายเฉียบพลัน	SCr 3.7 มก./ดล. UACr 47 มก./กรัม Cr	Methylprednisolone + Mycophenolate 3.5 ปี	SCr ลดลง 1.5-1.9 มก./ดล.
Gupta 2014 ¹²	14 ราย • TB 7 ราย • ANCA GN 2 ราย • NSAIDs 2 ราย • UTI 1 ราย • Unknown 2 ราย	ไตวายเฉียบพลันรุนแรง	SCr 6.3 ± 3.5 มก./ดล. Proteinuria 0.6 กรัม/วัน (0.327 - 3.5)	Steroid 5-12 เดือน	SCr ลดลง 6.7 → 2.3 มก./ดล. SCr ลดลง 4.1 → 1.4 มก./ดล. ผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก NSAIDs ค่าไตดีขึ้น
Agrawal 2015 ¹⁵	17 ราย • TB 9 ราย • Sarcoidosis 3 ราย • Fungus 1 ราย • Unknown 4 ราย	60% ไตวายเฉียบพลัน 40% ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	SCr 6 + 2.3 มก./ดล. Proteinuria 1.7 + 0.4 กรัม/วัน	Steroid	8 ราย ค่าไตดีขึ้น 4 ราย ไตเรื้อรัง 5 ราย ไม่มีข้อมูล
Jung 2015 ²	NSAIDs 1 ราย onset 2 weeks	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 7.4 มก./ดล. Proteinuria 4+	Prednisolone 30 มก./วัน	SCr ลดลง 7.4 → 2.4 มก./ดล.
Ahmad 2018 ¹³	NSAIDs 1 ราย onset 1 month	ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย	SCr 5.94 มก./ดล. Proteinuria 1+	Methylpred 500 มก. to prednisolone 30 มก./วัน	SCr ลดลงมาที่ 1.1 มก./ดล. ภายใน 2 เดือน
Figueiredo 2019 ¹⁴	NSAIDs 1 ราย onset 20 year	ไตวายเฉียบพลัน	SCr 3.6 มก./ดล.	Prednisolone 1 มก./กก./วัน	SCr ลดลง มาที่ 1.5 มก./ดล. ภายใน 1 เดือน

GIN, Granulomatous interstitial nephritis; SCr, serum creatinine; mg/dL, milligram/deciliter; mg/d, milligram/day; CrCl, ครีเอทีนีน clearance; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; MKD, milligram/kilogram/day; TINU, Tubulointerstitial nephritis and uveitis; TB, tuberculosis; MAC, Mycobacterium avium complex; ATB, antibiotic; GPA, Granulomatous Polyangiitis; BCG, Bacille Calmette-Guerin; FBGCR, Foreign body giant cell reaction; XPN, xanthogranulomatous pyelonephritis; มก., มิลลิกรัม; ดล., เดซิลิตร; กก, กิโลกรัม

จากรายงานดังกล่าว สาเหตุส่วนใหญ่คล้ายกันแต่พบมากหรือน้อยต่างกันบ้าง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับโรคซาร์คอยโดซิสมากขึ้น^{15,16} สำหรับอาการแสดงของผู้ป่วย ร้อยละ 50 มีภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ส่วนใหญ่ไม่พบโปรตีนในปัสสาวะหรือพบโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย (subnephrotic range proteinuria)⁷⁻⁸ อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวได้เล็กน้อยในปัสสาวะ พบภาวะบวมหรือความดันโลหิตสูงได้น้อย^{2,5,11,12,14,15} granulomatous tubulointerstitial nephritis จากโรคซาร์คอยโดซิสพบภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ร้อยละ 15-40 หรืออาจพบภาวะไตเรื้อรังได้¹⁶ ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของแกรนูโลมาอาจทำให้วินิจฉัยภาวะ GIN ไม่ได้ ควรสงสัยโรคร่วมที่อาจเกิดพร้อมภาวะ GIN

ได้แก่ nephrocalcinosis, membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), pauci-immune glomerulonephritis, collapsing focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) และ IgA nephropathy เป็นต้น¹⁶⁻¹⁹ จากรายงานผู้ป่วยของ Bijol และคณะ¹ พบโรคร่วมในผู้ป่วย GIN 14 รายจาก 46 ราย ดังนี้ 11 ราย เป็นโรคของไกลเมอรูลัส ได้แก่ IgA nephropathy 3 ราย, advanced diabetic nephropathy 2 ราย, thin basement membrane 2 ราย, fibrillary glomerulonephritis 1 ราย, collapsing FSGS 1 ราย, MPGN 1 ราย และ minimal change disease 1 ราย (ตารางที่ 2) สรุปสาเหตุที่พบบ่อยของ GIN ได้แก่ โรคซาร์คอยโดซิส ยา (ยาปฏิชีวนะ NSAIDs ยาขับปัสสาวะ) การติดเชื้อวัณโรค และหาสาเหตุไม่พบ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 สาเหตุของภาวะ Granulomatous interstitial nephritis (GIN)

สาเหตุ	ระบาดวิทยา	อาการทางคลินิก	พยาธิวิทยาทางไต
ยาปฏิชีวนะ (Penicillin, Quinolone, Macrolide, Rifampicin, Vancomycin)	วัยกลางคน 2-3 สัปดาห์หลังได้รับยา	Hypersensitivity การทำงานของไตลดลงเล็กน้อยถึงมาก โปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะเล็กน้อย	Ill-defined non caseating granulomas
ยาแก้ปวด (Ibuprofen, Indomethacin, Diclofenac, Clometacin)	วัยกลางคน หลายเดือนหลังได้รับยา	Nephrotic syndrome	Ill-defined non caseating granulomas
ยาอื่นๆ (Allopurinol, Omeprazole, Albendazole, Diuretics, Captopril)	วัยกลางคน ยาขับปัสสาวะมักเกิดหลังรับยา > 4 สัปดาห์	Hypersensitivity การทำงานของไตลดลงเล็กน้อยถึงมาก อาจต้องรักษาบำบัดทดแทนไต	Ill-defined non caseating granulomas
Infection (Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, M. kansasii, Epstein-Barr virus, Fungus; Candida, Cryptococcus, Histoplasmosis, Toxoplasmosis)	- TB อาจพบอายุในอายุไม่มาก - Post KT พบ GIN จากการติดเชื้อวัณโรคและเชื้อราได้	TB อาการค่อยเป็นค่อยไป อาการในระบบอื่นนอกไตขึ้นกับเชื้อที่เป็นสาเหตุ	Necrotizing granulomas
Inflammatory/Rheumatologic (Sarcoidosis, TINU syndrome, Crohn's disease, Oxalosis, Vasculitis; GPA)	- TINU มักพบในผู้หญิงอายุน้อย - Sarcoidosis มักพบในชาวแอฟริกันอเมริกัน - GPA เป็น bimodal age	- Sarcoidosis อาการทางระบบ เกิดก่อนหรือหลังอาการทางไตก็ได้ - TINU อาการ uveitis มักเกิดหลังอาการทางไตวาย	- GPA: Necrotizing, well-formed granulomas in - Sarcoidosis, TINU, Crohn's disease: Non caseating, well-formed granulomas

TINU, Tubulointerstitial nephritis and uveitis; GPA, Granulomatous Polyangiitis; TB, tuberculosis; KT, kidney transplantation

สาเหตุ

ซาร์คอยโดซิส (Sarcoidosis)

ภาวะไตวายจากซาร์คอยโดซิสมักเกิดจากภาวะ nephrocalcinosis และ ภาวะ hypercalciuria ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ 1,25 dihydroxyvitamin D3 ที่ถูกกระตุ้นจาก macrophage ในบริเวณที่มีการอักเสบ^{18, 20-21} ร้อยละ 7-27 ของผู้ป่วยที่เป็นซาร์คอยโดซิสพบหลักฐานของการมี GIN จากการชันสูตรศพ แม้ว่าอาจไม่มีอาการทางคลินิกของไต^{22,23} ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นซาร์คอยโดซิสมักมีอาการของทางเดินหายใจ ผิวหนัง หรือตาาร่วมด้วย^{21, 24-26} GIN จากซาร์คอยโดซิส ร้อยละ 50-80 เป็น systemic sarcoidosis ร้อยละ 20-50 พบใน renal limited sarcoidosis จากการศึกษที่ผ่านมา ผู้ป่วย renal limited sarcoidosis พบไม่มาก ภาวะ GIN มาด้วยภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันร้อยละ 10-40 และเนื่องจากไม่มีอาการในระบบอื่น ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการทางไตจะทำให้วินิจฉัยโรคซาร์คอยโดซิสไม่ได้²⁵⁻²⁷

สำหรับโรคไตอื่นที่พบร่วมกับซาร์คอยโดซิส ได้แก่ membranous nephropathy (MN) มีรายงานผู้ป่วย 3 รายที่มาด้วยอาการ nephrotic syndrome ผลการตรวจเนื้อไตพบรอยโรคซาร์คอยโดซิสและ MN²⁸ การรักษาซาร์คอยโดซิสที่มี GIN เป็นการรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นหลัก จากรายงาน Joss และคณะ ให้เพรดนิโซโลนในขนาดเริ่มต้น 0.56 มก./กก./วัน ค่าเฉลี่ยขนาดยาใน 3 เดือนแรกคือ 0.33 มก./กก./วัน การรักษา GIN จากซาร์คอยโดซิสจะให้เพรดนิโซโลนนานกว่าการเกิด GIN จากสาเหตุอื่นโดยระยะเวลาการให้สเตียรอยด์ประมาณ 33-86 เดือน ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาดี⁵ Javaud และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วย GIN จากซาร์คอยโดซิสได้รับสเตียรอยด์ทุกรายเฉลี่ย 18 เดือน (3-240 เดือน) โดยให้เพรดนิโซโลน 1 มก./กก./วัน นาน 1-5 เดือน แล้วลดขนาดลงพบว่าค่าไตดีขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 60 (ตารางที่ 1)

การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับ GIN

วัณโรคเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ GIN ที่พบบ่อยที่สุด²⁹ จากรายงานผู้ป่วยพบได้บ่อยในกลุ่มชาวอินเดียและแอฟริกัน เพราะมีการติดเชื้อมากในประชากรกลุ่มนี้^{11,29} พยาธิสภาพที่ไตเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป ไม่แสดงอาการได้ถึง 20 ปี โดยตรวจพบจากการชันสูตรศพ^{30,31} Mallinson และคณะ³² รายงานผู้ป่วย 3 คน ในปีค.ศ.1981 ที่เป็นวัณโรคปอด ร่วมกับตรวจพบ chronic tubulointerstitial nephritis with granulomas โดยผู้ป่วย 1 รายหลังจากรักษาวัณโรค การดำเนินโรคของไตเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และผู้ป่วย 2 รายหลังจากรักษาวัณโรคภาวะไตเข้าสู่โรคไตเรื้อรัง ต่อมา ปี ค.ศ. 2000 ถึง 2012 มีการทบทวนรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต 2,798 ราย พบผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการวินิจฉัย GIN11 โดย 9 ใน 14 รายเกิดจากการติดเชื้อวัณโรค อายุผู้ป่วยเฉลี่ยประมาณ 35 ปี และพบวัณโรคปอดร่วมด้วย

ร้อยละ 60 ค่าครีเอตินีนเฉลี่ย 6.7 มก./ดล. ผู้ป่วย 6 ราย ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตตั้งแต่แรกวินิจฉัย หลังการรักษาผู้ป่วย 2 ราย สามารถหยุดการรักษาบำบัดทดแทนไตได้ อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่เข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังและดำเนินโรคสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย มีรายงาน 1 รายงาน³³ พบความสัมพันธ์ระหว่าง disseminated *Mycobacterium Kansasii* ที่มีแกรนูโลมาในตับ กับภาวะ GIN Ogura และคณะ³⁴ รายงานผู้ป่วย 2 รายที่วินิจฉัยเป็น GIN จากเชื้อรา *Trichosporon laibachii* และ *Candida albicans* นอกจากนี้มีรายงานการเกิด GIN จากเชื้อ *Cryptococcus*³⁵ ในผู้ป่วยที่มีโรคแพ้ภูมิตัวเองที่ไม่ได้รับการรักษาและมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ Nasr และคณะ³⁶ รายงาน GIN ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ติดเชื้อ disseminated histoplasmosis เป็นต้น

สาเหตุอื่นๆ

Tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) เป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะ GIN พบได้ไม่บ่อย และไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่เชื่อว่าอาจมีความสัมพันธ์กับสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคภูมิต้านทานผิดปกติ ต่อมามีความเข้าใจมากขึ้นว่าโรคนี้เกี่ยวข้องกับโรคภูมิต้านทานผิดปกติ³⁷⁻³⁹ Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย GIN 2 รายที่เป็น TINU โดยผู้ป่วยทั้งสองรายเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม มีเพียง 1 ราย ที่พบภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis) ตั้งแต่แรกเริ่ม อีกรายมาพบหลังการรักษา TINU อาการทางไต ได้แก่ ภาวะ salt wasting nephropathy⁴⁰ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์และตอบสนองดีต่อการรักษา ค่าครีเอตินีนของผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้น^{1,5,37} GIN อาจพบมีความสัมพันธ์กับโรค granulomatosis with polyangiitis ได้ร้อยละ 5 ถึง 25^{1,7,9,11} ผู้ป่วยมาด้วยอาการทางปอดร่วมกับมีภาวะไตวาย ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผลชิ้นเนื้อไตพบ necrosis ร่วมด้วยนอกจากการพบแกรนูโลมา และในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีรายงานการเกิด GIN โดยอุบัติการณ์การเกิดและสาเหตุไม่ต่างกับประชากรทั่วไป^{41,42}

ยาที่เกี่ยวข้อง

ยาปฏิชีวนะ เป็นยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด GIN และ ชนิดของยาที่ทำให้เกิด GIN มีรายงานมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยยาที่พบในรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ.1946 คือ sulfonamide⁴³ โดยพบ GIN จากผลชิ้นเนื้อไต 8 ใน 22 รายในการชันสูตรศพ พยาธิสภาพที่พบ คือ แกรนูโลมากระจายในลักษณะ interstitial infiltration พบในบริเวณ cortex มากกว่า medulla ยาที่มีรายงานต่อมา ได้แก่ penicillin, ampicillin, oxacillin, methicillin และ cephalosporin^{7,16,44-47} ยาในกลุ่ม fluoroquinolone ทำให้ไตวายเฉียบพลันได้จาก acute interstitial nephritis, acute tubular necrosis หรือการตกผลึกเป็น crystal ในปัสสาวะ และ มีรายงานการเกิด GIN จากยา levofloxacin⁴⁸ ผู้ป่วยมี

ตัวอักษรร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน และยา ciprofloxacin⁴⁹ ยา nitrofurantoin มีรายงานการเกิด GIN 2 ราย ผู้ป่วยสองรายนี้ ค่าครีเอตินินดีขึ้นหลังหยุดยา^{50,51} นอกจากนี้ มีรายงานการเกิด GIN จากยา doxycycline⁵² และ พบการเกิด DRESS และ GIN จากยา vancomycin ได้^{52,53} ช่วงระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะจนเกิดภาวะ GIN มักสั้นกว่าการเกิด GIN จากสาเหตุอื่น มักเกิดในช่วง 3 สัปดาห์แรกหลังใช้ยาปฏิชีวนะ^{53,54} ซึ่งสั้นกว่าการใช้ยา NSAIDs

ยาขับปัสสาวะ มีรายงานการเกิด GIN Cobat และคณะ⁵⁵ รายงานผู้ป่วยในปี ค.ศ.1983 ที่ได้รับยา hydrochlorothiazide และ triamterene ที่มาด้วยอาการ ใช้ตรวจเลือดพบค่าครีเอตินินสูงร่วมกับพบอีโอซิโนฟิลในปัสสาวะ Magil และคณะ⁵⁶ รายงานผู้ป่วย GIN 9 ราย ในระหว่างปี 1977 และ 1981 ที่ได้รับยา hydrochlorothiazide, triamterene, fenoprofen และ furosemide ผู้ป่วยทุกรายไม่มีประวัติโรคไตมาก่อน ไม่มีวัณโรค หรือ ชาร์คคอตติส ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดในช่วง 4 ถึง 10 สัปดาห์หลังได้รับยาดังกล่าว ซึ่งนานกว่ารายงานจากยาปฏิชีวนะ allopurinol มีความสัมพันธ์กับการเกิด GIN รายงานในปี ค.ศ.1986 ผู้ป่วยได้รับยา allopurinol ประมาณ 5 ปี เกิดภาวะโรคไตเรื้อรัง ผลตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN ภายหลังหยุดยา allopurinol ร่วมกับได้ยา prednisolone ค่าครีเอตินินดีขึ้นจาก 10.7 เหลือ 3.4 มก./ดล.⁵⁷ ยาอื่นที่มีรายงานการเกิด GIN ได้แก่ ยาแก้ชัก เช่น carbamazepine, phenytoin และ levetiracetam^{9,58,59} สำหรับยาที่ทำให้เกิด GIN ได้บ่อยอีกกลุ่มหนึ่ง คือ NSAIDs จะแยกกล่าวต่อไปภายหลัง

สมมติฐานยาที่กระตุ้นการเกิด AIN อาจเกิดจากปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน โดยจากการศึกษาเชื่อว่าการเกิดปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันนั้น ไม่ขึ้นกับขนาดของยา และสามารถเกิดจากภาวะภูมิไวเกิน AIN อาจเกิดจากปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันจากอิมมูโนคอมเพล็กซ์สะสมที่ไต โดยยาสามารถจับที่ tubular basement membrane และออกฤทธิ์ในรูปแบบของแฮปเทน (Hapten) โดย GIN มีการตอบสนองส่วนใหญ่เป็นลักษณะการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบเซลล์ (cell mediated) มีเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) สะสม โดยเห็นเป็นลักษณะแกรนูโลมาและโมโนนิวเคลียร์เซลล์จำนวนมากในกล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง และอาจพบภูมิคุ้มกันสะสมที่เห็นได้จากการย้อมอิมมูโนฟลูออเรสเซนส์ในบางภาวะ⁴⁰

อาการแสดง

GIN สามารถพบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่พบในอายุ 50-60 ปี^{1,5,9,10} มักมาด้วยอาการไตวายเฉียบพลันมากที่สุด จากรายงานต่างๆ พบว่าค่าครีเอตินินแรกเริ่มมีได้ตั้งแต่ 3.7-7.4 มก./ดล.^{1,5,8,10,60} อัตราการกรองไตเฉลี่ย 17-26 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตรวจพบ

โปรตีนในปัสสาวะได้เล็กน้อยไม่เกิน 3 กรัม/วัน อาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ร้อยละ 15^{1,10} พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ร้อยละ 20 และ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีอาการแสดงของ ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกิน ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ พบอีโอซิโนฟิลในเลือดสูงขึ้น เป็นต้น¹⁰

พยาธิวิทยาทางไต

ผลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อไตใน GIN ที่เกิดจากยาและ ชาร์คคอตติส มักไม่พบพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส รอยโรคส่วนใหญ่อยู่ที่เนื้อเยื่อในไต พบแกรนูโลมาที่ประกอบด้วย epithelioid cells ร่วมกับ multinucleated giant cell ล้อมรอบด้วย mononuclear cells ย้อม immunofluorescence ไม่พบการสะสมของ immune complex อาจพบภาวะการเสื่อมของหลอดฝอยไต (tubular atrophy) และพังผืดในเนื้อเยื่อไต (interstitial fibrosis) ได้ร้อยละ 30-40^{1,2,5,10,14-15} โดยปกติจะไม่พบเนื้อเยื่อตาย แต่อาจพบ necrotizing granuloma ในโรค GPA และการติดเชื้อราหรือวัณโรค^{1,11} สำหรับ GIN ที่เกิดจากยามักพบปริมาณของ epithelioid histiocyte มากกว่า GIN จากสาเหตุอื่น และ ในชาร์คคอตติสแกรนูโลมามักจะมีขอบเขตที่ชัดเจนกว่า¹ อย่างไรก็ตาม พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างสาเหตุการก่อโรค GIN และความรุนแรงที่พบได้จากพยาธิวิทยาทางไต อาจไม่ไปด้วยกันได้ จากรายงานของ Bijol และคณะ พบว่าการเพิ่มขึ้นของ eosinophil ไม่สามารถบอกถึงสาเหตุของโรคได้ ดังนั้นการแยกสาเหตุของโรคที่ทำให้เกิด GIN จึงต้องใช้ประวัติอาการและอาการแสดงทางคลินิกมาประกอบการวินิจฉัย การย้อม immunofluorescence ธรรมดาอาจไม่พบความผิดปกติ การย้อมสีพิเศษที่ช่วยสนับสนุนว่ามี macrophage มากขึ้น เช่น การย้อมสี CD68 ช่วยสนับสนุนภาวะ GIN¹⁴

การรักษา

การรักษาขึ้นกับสาเหตุของการเกิด GIN เป็นหลัก หากสาเหตุเป็นจากยาให้หยุดยาที่สงสัยเป็นการรักษาเริ่มต้น จากรายงานผู้ป่วยในหลายรายงานพบว่าค่าครีเอตินินดีขึ้นภายหลังการหยุดยา⁴² นอกจากนั้น สาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อ เช่น วัณโรค มีรายงานจาก Naidu และคณะ¹¹ พบ GIN จากวัณโรค 9 ราย ทั้ง 9 รายได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคพบว่า 4 รายค่าครีเอตินินดีขึ้น แต่อีก 5 รายต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต การรักษา GIN จากสาเหตุอื่น เช่น ชาร์คคอตติส และ TINU ให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ได้ผลดี แต่จากรายงานผู้ป่วย Joss และคณะ⁵ พบว่าการรักษาผู้ป่วยชาร์คคอตติส และ TINU ด้วย prednisolone ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาอยู่ที่ 25 เดือน (2-82) พบว่าค่าครีเอตินินดีขึ้น แต่เมื่อหยุดหรือลดขนาดยา พบว่า 5 ใน 7 ราย มี

อาการกำเริบของภาวะ GIN ทำให้ไม่สามารถหยุดการใช้เพรดนิโซโลนได้ใน 62 เดือน โดย 3 ใน 5 รายต้องให้ยา azathioprine ร่วมด้วยการให้ยา prednisolone ซึ่งไปในทิศทางเดียวกันกับการรักษาของ Javud และคณะ¹⁰ ซึ่งรักษาผู้ป่วยชาร์คคอยโดซิส 20 รายด้วยยา prednisolone นาน 21 เดือน (3-240) ร้อยละ 60 ค่าครีเอตินินดีขึ้น และ ร้อยละ 40 ค่าครีเอตินินคงที่ จาก 2 การศึกษานี้ จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่เกิด GIN จากชาร์คคอยโดซิส และ TINU ตอบสนองดีต่อการได้รับยาสเตียรอยด์ แต่มักมีอาการกำเริบหลังหยุดยา จึงควรใช้ยาต่อเนื่องเพื่อให้อาการคงที่นานกว่าการรักษา GIN ที่เกิดจากยา การใช้ยาอื่นที่ทดแทนสเตียรอยด์จึงมีบทบาทมากขึ้นในภาวะนี้ ได้แก่ ยา azathioprine^{5,10}

NSAIDs induced GIN

ระบาดวิทยาและอาการทางคลินิก

ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) มีรายงานการเกิดภาวะ GIN จาก NSAIDs จาก 4 รายงาน ที่เป็น case series^{1,5,10,12} และ 6 รายงานที่เป็น case report^{2,8,11,14,19,60} (ตารางที่ 1) ปี ค.ศ.1988 Schwarz และคณะ⁸ รายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่มาด้วยอาการไตวายและผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ GIN โดยผู้ป่วยรายแรกให้ยา ketoprofen 7 เดือน และ indomethacin 3 เดือน ผู้ป่วยรายที่สองใช้ diclofenac 6 เดือน และ indomethacin 7 สัปดาห์ ในปี ค.ศ.1995 Viero และ Cavallo⁹ พบ GIN 2 รายจากยา naproxen และ aspirin ปี 2007 Joss และคณะ⁵ รายงานผู้ป่วย GIN 2 ใน 7 ราย เกิดจากการใช้ยา diclofenac, indomethacin, omeprazole และ sulfasalazine Javud และคณะ¹⁰ รายงานผู้ป่วย 2 ราย ในปีเดียวกันว่าเกิดจากยา ibuprofen และ tenoxicam ปี ค.ศ.2013 Leaporn และคณะ⁶⁰ รายงานเคส GIN 1 ราย ที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยา ibuprofen และ ปี ค.ศ.2014 Gupta และคณะ¹² รายงานผู้ป่วย GIN โดยมี 2 ใน 14 ราย ที่ใช้ยา NSAIDs ปี ค.ศ.2015 Jung และคณะ² รายงานการเกิด GIN ในผู้ป่วยรายหนึ่งที่ให้ยา NSAIDs เพียง 2 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยมาด้วยอาการไตวายเฉียบพลัน ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย และ ในปี ค.ศ.2019 Figueiredo และคณะ¹⁴ รายงานการเกิด GIN ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs นาน 20 ปี โดยสรุปจากรายงานที่ผ่านมาระยะเวลาการเกิด GIN จากยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ พบตั้งแต่ 2 สัปดาห์ ถึง 20 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6 เดือน

การรักษา

สำหรับการรักษาภาวะ GIN จากยา NSAIDs นอกจากหยุดยา NSAIDs มีหลายรายงานกล่าวตรงกัน คือ มักต้องให้ยาสเตียรอยด์ (ตารางที่ 1) ร่วมด้วย โดยการศึกษาส่วนใหญ่

ใช้ prednisolone เป็นหลัก และให้ในขนาด 0.5 -1 มก./กก./วัน ระยะเวลาการให้ยาในขนาดค่อนข้างสูงมักไม่เกิน 3 เดือน และระยะเวลาการให้สเตียรอยด์ตลอดการรักษาอยู่ที่ 1-12 เดือน^{2,5,10-12,14,15} มีเพียง 1 รายงานที่ให้ methylprednisolone 3-6 เดือน ค่าครีเอตินินดีขึ้น ต่อมาหลังหยุดสเตียรอยด์พบว่าโรคกลับมาเป็นซ้ำ จึงให้ยา mycophenolate mofetil ร่วมด้วยเป็นเวลา 3.5 ปี⁶⁰ การที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาสเตียรอยด์นาน การใช้ยาอื่นที่ทดแทนสเตียรอยด์อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา

พยากรณ์โรค

จากรายงานผู้ป่วยตารางที่ 1 พบว่าการรักษา GIN ที่เกิดจาก NSAIDs ให้การตอบสนองดี ผู้ป่วยร้อยละ 90 ค่าครีเอตินินดีขึ้น โดยระยะเวลาการดีขึ้นของไตภายหลังการรักษาอยู่ที่ 1 ถึง 3 เดือน^{2,5,10,11,12,14,15} อย่างไรก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยที่บ่งบอกว่าการเกิด tubular atrophy และ interstitial fibrosis ในสัดส่วนที่มากขึ้นสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคของไตที่ไม่ดี^{8,10} สำหรับ GIN จากสาเหตุอื่น เช่น tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU) และ ชาร์คคอยโดซิส ให้การตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่า GIN จากยา พบว่าครีเอตินินดีขึ้นร้อยละ 60 และต้องได้รับการรักษาโดยเฉลี่ยนานกว่า GIN จากยา^{5,10}

สำหรับผู้ป่วยในรายงานฉบับนี้ ภายหลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone พบว่า ค่าครีเอตินินดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ในสองสัปดาห์ ต่อมาเมื่อลดขนาดยาเพรดนิโซโลนจึงเพิ่มยา azathioprine ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยพบว่า การฟื้นคืนของไตไม่กลับไปสู่ค่าพื้นฐานเดิมอาจเนื่องมาจากการอักเสบที่รุนแรง

บทสรุป

ภาวะ GIN เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่อาการค่อนข้างรุนแรง มีได้หลายสาเหตุ การวินิจฉัยยืนยันจากการตรวจชิ้นเนื้อไต การรู้สาเหตุจะนำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและให้ผลการรักษาที่ดี การใช้ยาสเตียรอยด์ และการใช้ยาทดแทนการใช้สเตียรอยด์ ในภาวะ GIN ที่เกิดจาก NSAIDs ให้ผลการรักษาที่ดีและใช้เวลาในการรักษาไม่นาน โดยรายงานนี้ได้นำเสนอผู้ป่วย GIN ที่เกิดจากการใช้ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (parecoxib) ที่มาด้วยอาการไตวายเฉียบพลันไม่ทราบสาเหตุ ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ non caseous granuloma ล้อมรอบด้วย multinucleated giant cells ตรวจเพิ่มเติม ไม่พบการติดเชื้ออื่นๆ โดยเฉพาะวัณโรค และเชื้อรา การรักษาภาวะนี้ด้วยการหยุดยาที่เป็นสาเหตุร่วมกับการให้เพรดนิโซโลนและ azathioprine ผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษา ค่าครีเอตินินและอัตราการกรองไตดีขึ้นเป็นลำดับ รวมถึงสามารถลดขนาดยาได้อย่างรวดเร็วใน 6 เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Bijol V, Mendez GP, Nose V, and Rennke HG. Granulomatous interstitialnephritis: A clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006; 14: 57-63.
2. Jung JH, Kang KP, Kim W, Park SK, and Lee S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced acute granulomatous interstitial Nephritis. *BMC Res Notes* 2015; 8: 793
3. Praga M, and Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-61.
4. Krishnan N, and Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 3-13.
5. Joss N, Morris S, Young B, and Geddes C. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 222-30.
6. O’Riordan E, Willert RP, Reeve R et al. Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis: review of five cases at onecenter. *Clin Nephrol* 2001; 55: 297-302.
7. Mignon F, Mery JP, Mougenot B et al. Granulomatous interstitialnephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984; 13: 219-245.
8. Schwarz A, Krause PH, Keller F, Offermann G, and Mihatsch MJ. Granulomatous interstitial nephritis after nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J nephro* 1988; 8: 410-6.
9. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 1995; 26: 1347-53.
10. Javaud N, Belenfant X, Stimemann J, et al. Renal granulomatoses: A retrospective study of 40 cases andreview of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 170-80.
11. Naidu GD, Ram R, Swarnalatha G et al. Granulomatous interstitialnephritis: our experience of 14 patients. *Indian J Nephrol* 2013; 23: 415-8.
12. Gupta P, Rana DS, Bhalla AK, et al. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis in native and allograft renal biopsies: Experience from a tertiary care hospital. *Ren Fail* 2014; 36: 146870
13. Ahmad S, Anees M, Akbar H, Akhtar N. Granulomatous Interstitial Nephritis: A Rare Cause of Acute Kidney Injury. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018; 28: 885-7.
14. Figueiredo AC, Rodrigues L, Sousa V, Alves R. Granulomatous interstitial nephritis: a rare diagnosis with an overlooked culprit. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e229159.
15. Agrawal V, Kaul A, Prasad N, Sharma K, Agarwal V. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin Kidney J* 2015; 8: 524-30.
16. Meyrier A. Sarcoidosis: the nephrologist’s view. *Ann Med Interne* 2001; 152: 45-50.
17. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 126-32.
18. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int.* 2006; 70: 165-9.
19. Toda T, Kimoto S, Nishio Y, Ehara T, Sasaki S. Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38: 882- 4.
20. Utas C, Dogukan A, Patisroglu TE et al. Granulomatous interstitial nephritis in extrapulmonary sarcoidosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 252-254.
21. Ikeda A, Nagai S, Kitaichi M, Hayashi M, Hamada K, Shigematsu M, et al. Sarcoidosis with granulomatous interstitial nephritis: report of three cases. *Intern Med* 2001; 40: 241-5.
22. Longcope WT, Freiman DG. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1952; 31: 1-132.
23. Ricker W, Clark M. Sarcoidosis; a clinicopathologic review of 300 cases, including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 1949; 19:725-49.
24. Göbel U, Kettritz R, Schneider W, Luft FC. The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 616-23.
25. Robson MG, Banerjee D, Hopster D, Cairns HS. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 280-4.
26. van Dorp WT, Jie K, Lobatto S, Weening JJ, Valentijn RM. Renal failure due to granulomatous interstitial nephritis after pulmonary sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2:573-5.
27. Hannedouche T, Grateau G, Noël LH, Godin M, Fillastre JP, Grünfeld JP, et al. Renal granulomatous sarcoidosis: report of six cases. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 18-24.
28. Khan IH, Simpson JG, Catto GR, MacLeod AM. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66: 459-61.
29. Ram R, Swarnalatha G, Desai M, Rakesh Y, Uppin M, Prayaga A, et al. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis. *Clin Nephrol.* 2011; 76: 487-91.
30. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63: 410-20.

31. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc nephrol* 2001; 12: 1307–14.
32. Mallinson WJ, Fuller RW, Levison DA, Baker LR, Cattell WR. Diffuse interstitial renal tuberculosis—an unusual cause of renal failure. *Q J Med* 1981; 50: 137–48.
33. Listwan WJ, Roth DA, Tsung SH, Rose HD. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection with pancytopenia and interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 70–3.
34. Ogura M, Kagami S, Nakao M, Kono M, Kanetsuna Y, Hosoya T. Fungal granulomatous interstitial nephritis presenting as acute kidney injury diagnosed by renal histology including PCR assay. *Clin Kidney J* 2012; 5: 459–62.
35. David VG, Korula A, Choudhrie L, Michael JS, Jacob S, Jacob CK, et al. Cryptococcal granulomatous interstitial nephritis and dissemination in a patient with untreated lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3243–5.
36. Nasr SH, Koscica J, Markowitz GS, D'Agati VD. Granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 714–9.
37. Li C, Su T, Chu R, Li X, Yang L. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in Chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 21–8.
38. Suzuki H, Yoshioka K, Miyano M, Maeda I, Yamagami K, Morikawa T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome caused by the Chinese herb “Goreisan.” *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 73–6.
39. Koeppen-Hagemann I, Binkele-Uihlein U, Waldherr R, et al. Acute granulomatous interstitial nephritis with iritis. possible induction by non-steroidal antiphlogistics. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 259–261.
40. Nzerue C, Schlanger L, Jena M, Hewan-Lowe K, Mitch WE. Granulomatous interstitial nephritis and uveitis presenting as salt-losing nephropathy. *Am J Nephrol* 1997; 17: 462–5.
41. Hotta K, Fukasawa Y, Sasaki H, Seki T, Togashi M, Harada H. Granulomatous tubulointerstitial nephritis in a renal allograft: three cases report and review of literature. *Clin Transplant* 2012; 26 Suppl 24: 70–5.
42. Ozdemir BH, Sar A, Uyar P, Suren D, et al. Posttransplant tubulointerstitial nephritis: clinicopathological correlation. *Transplant Proc* 2006; 38: 466–9.
43. More RH, McMillan GC, Duff GL. The Pathology of Sulfonamide Allergy in Man. *Am J Pathol* 1946; 22: 703–35.
44. Olsen S, Asklund M. Interstitial nephritis with acute renal failure following cardiac surgery and treatment with methicillin. *Acta Med Scand* 1976; 199: 305–10.
45. Burton JR, Lichtenstein NS, Colvin RB, Hyslop NE. Acute interstitial nephritis from oxacillin. *Johns Hopkins Med J* 1974; 134: 58–61.
46. Milman N. Acute interstitial nephritis during treatment with penicillin and cephalothin. *Acta Med Scand* 1978; 203: 227–30.
47. Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turnbull DI, Lindsay RM. Acute interstitial nephritis due to drugs: Review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 1980; 93: 735–41.
48. Ramalakshmi S, Bastacky S, Johnson JP. Levofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: E7.
49. Lien YH, Hansen R, Kern WF, Bangert J, Nagle RB, Ko M, et al. Ciprofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 598–602.
50. Korzets Z, Elis A, Bernheim J, Bernheim J. Acute granulomatous interstitial nephritis due to nitrofurantoin. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 713–5.
51. Namagondlu G, Low SE, Seneviratne R, Banerjee A. Acute renal failure from nitrofurantoin-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *QJM* 2010; 103: 49–5.
52. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8: 516–23.
53. Hong S, Valderrama E, Mattana J, Shah HH, Wagner JD, Esposito M, et al. Vancomycin-induced acute granulomatous interstitial nephritis: therapeutic options. *Am J Med Sci* 2007; 334:296–300.
54. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817.
55. Cabot RC, Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 42-1983. Progressive azotemia in an elderly hypertensive man. *N Engl J Med*. 1983; 309: 970–8.
56. Magil AB. Drug-induced acute interstitial nephritis with granulomas. *Hum Pathol*. 1983; 14: 36–41.
56. Magner P, Sweet J, Bear RA. Granulomatous interstitial nephritis associated with allopurinol therapy. *CMAJ* 1986; 135: 496–7.
58. Hegarty J, Picton M, Agarwal G, Pramanik A, Kalra PA. Carbamazepine-induced acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 310–3.
59. Chau K, Yong J, Ismail K, Griffith N, Liu M, Makris A. Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J* 2012; 5: 234–6.
60. Leeaphorn N, Stokes MB, Ungprasert P, Lecates W. Idiopathic granulomatous interstitial nephritis responsive to mycophenolate mofetil therapy. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 696–9

Membranous Nephropathy in Chronic Graft Versus Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review

Nopparat Sanyakeun, Phoom Narongkiatikhun

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

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the most effective therapeutic modalities for malignant and non-malignant hematologic diseases. Although HSCT can result in satisfactory patient outcomes, complications during the procedure are not uncommon. Graft versus host disease (GVHD) is a serious complication in HSCT that may result in death of the recipients. GVHD is categorized into acute and chronic variants depending on the time of onset. The acute presentation occurs during the first 7-100 days and the chronic presentation occurs after 100 days of HSCT. GVHD may affect several organs including the kidneys. Most patients present with nephritic or nephrotic syndrome. Although the incidence of membranous nephropathy is low, it is the most common cause of glomerular disease after HSCT and is associated with chronic GVHD. A proposed mechanism of membranous nephropathy in this setting is immune dysregulation from B-cells and T-cells. Autoantibodies induced by donor immune cells can target podocyte antigens of the recipients. Treatment decision normally depends on the severity of the disease. Rituximab has become the initial immunosuppressive therapy of choice among those with severe presentation. Cyclosporine or tacrolimus with steroid is another alternative treatment regimen.

Keywords: glomerular disease; nephrotic syndrome; membranous nephropathy; proteinuria; hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease

Corresponding author: Phoom Narongkiatikhun

Email: phoom.n@cmu.ac.th



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

กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิด membranous Nephropathy ในผู้ป่วยที่มีภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเรื้อรังภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเม็ดเลือดของผู้อื่น: รายงานผู้ป่วยและการทบทวนวรรณกรรม

นพรัตน์ สัญญาเชื่อน, ภูมิ ณรงค์เกียรติคุณ

หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplant; HSCT) ปัจจุบันเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีการใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นทั้งในโรคเลือดที่เกิดจากมะเร็งและโรคเลือดอื่นๆ แม้ว่าวิธีการรักษาดังกล่าวจะให้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีต่อผู้ป่วย แต่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนหลากหลายเกิดขึ้นได้ระหว่างการทำให้ HSCT โดยภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่มีความรุนแรงและอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ คือ ภาวะเซลล์ของผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อเซลล์ร่างกายของผู้ป่วย (graft versus host disease; GVHD) ภาวะ GVHD นี้สามารถเกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยแบบเฉียบพลันมักเกิดภายใน 7-100 วันแรก และแบบเรื้อรังมักเกิดภายหลัง 100 วันหลังการทำ HSCT ภาวะดังกล่าวมีผลกระทบต่อหลายระบบในร่างกายรวมถึงไต ผู้ป่วยมักจะมีอาการแสดงแบบไตอักเสบ (nephritis) หรือแบบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic) เป็นที่น่าสนใจว่าแม้ว่า membranous nephropathy จะมีอุบัติการณ์ของโรคค่อนข้างต่ำ แต่พบว่าเป็นโรคในกลุ่มโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้มากที่สุดหลังการทำ HSCT นอกจากนี้ การเกิด membranous nephropathy ยังสัมพันธ์กับภาวะ GVHD สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันทั้ง B cell และ T cell ทำให้เกิดการสร้าง autoantibodies ต่อโกลเมอรูลัสของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค หากโรคมีความรุนแรงมากแนะนำให้ใช้ยา rituximab เป็นยาตัวแรก และใช้ cyclosporine หรือ tacrolimus ร่วมกับการให้สเตียรอยด์เป็นยาในลำดับถัดไป

คำสำคัญ: โรคโกลเมอรูลัส; โปรตีนรั่วในปัสสาวะ; การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด; ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ต่อต้านร่างกาย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 46 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (Acute lymphoblastic leukemia; ALL) มาได้ประมาณ 1 ปีครึ่ง ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone) จนครบและพบว่าโรคสงบดี ต่อมา 1 ปี ก่อน ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่ชาย และได้รับยา cyclosporine ร่วมกับ prednisolone เพื่อป้องกันภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host

disease; GVHD) ภายหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ 2 สัปดาห์ผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวมีมูกเลือดปน ได้รับยาปฏิชีวนะ และได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งพบลักษณะของภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease; aGVHD) แพทย์ผู้รักษาพิจารณาให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน ร่วมกับ cyclosporine และ prednisolone ต่อเนื่อง จนกระทั่งสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้เมื่อ 6 เดือนก่อน ต่อมาผู้ป่วยมีผื่นแบบ lichen planus ที่ลำตัว

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ภูมิ ณรงค์เกียรติคุณ

อีเมล: phoom.n@cmu.ac.th

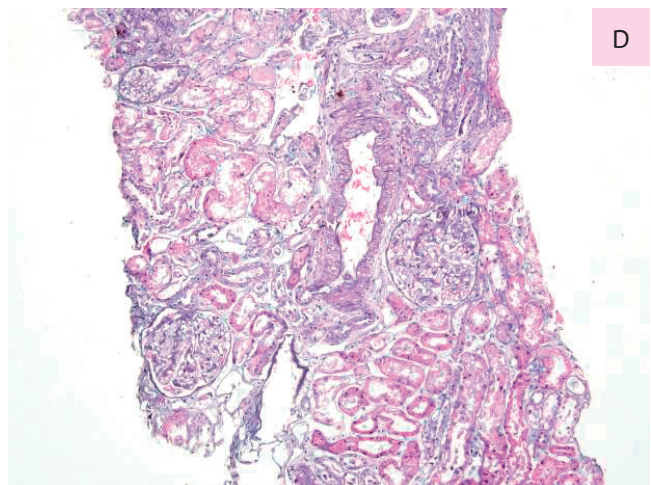
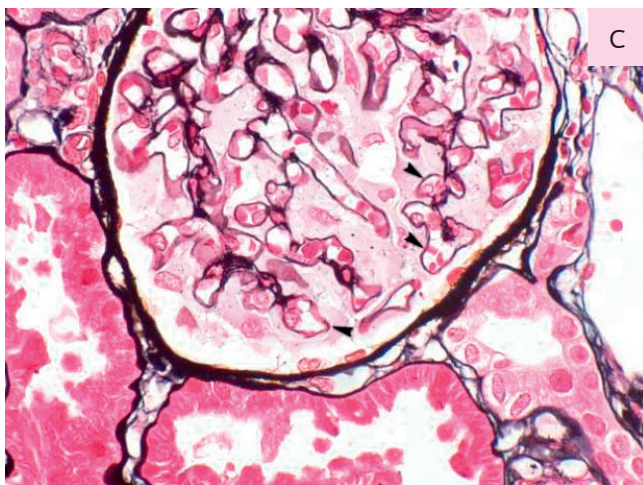
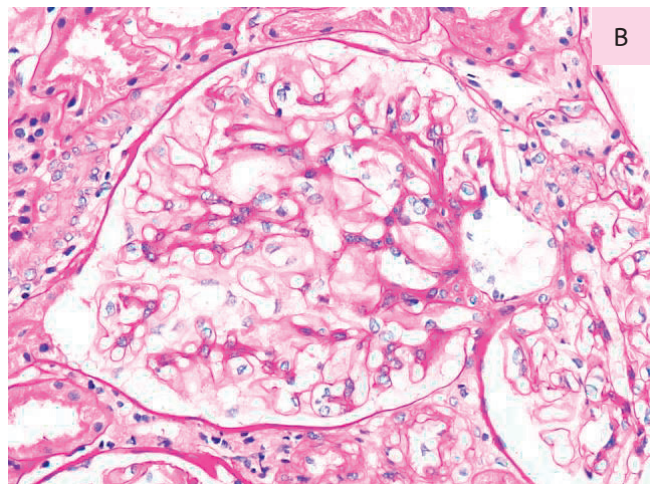
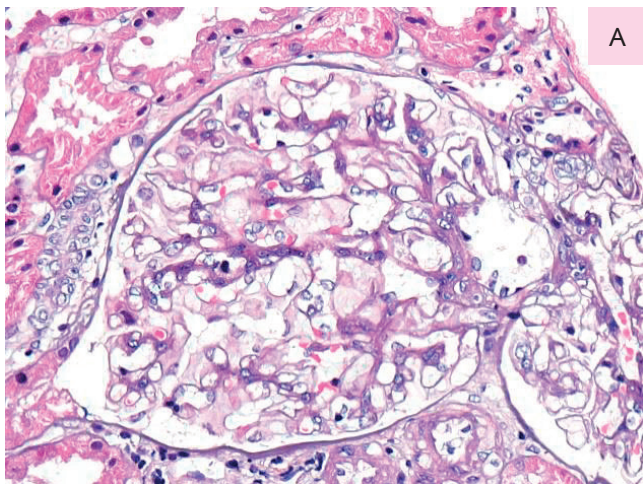


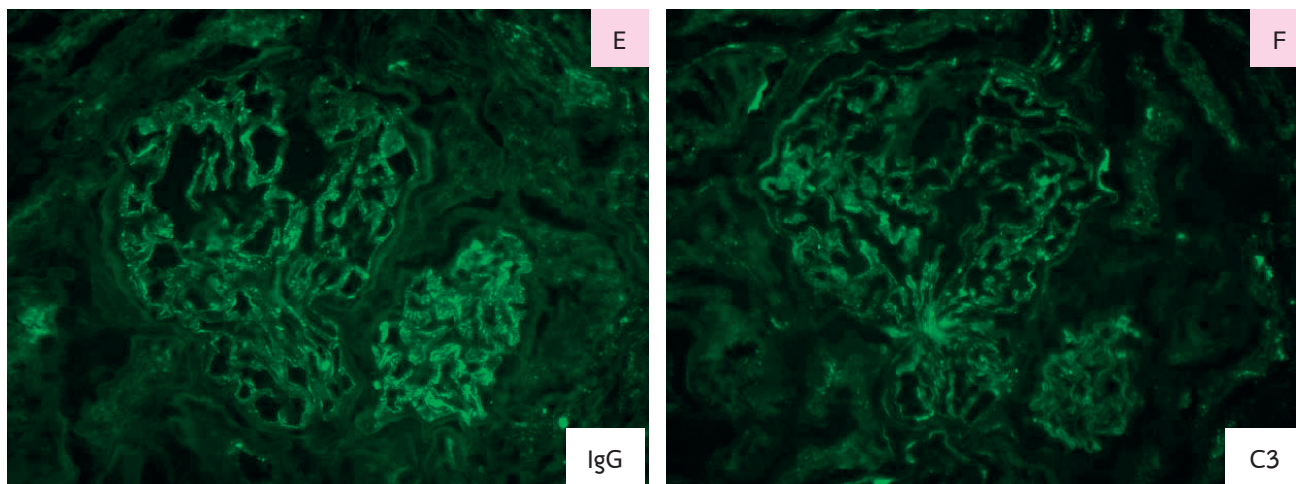
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

แขนขา ร่วมกับมี sclerotic mouth และมีอาการตาแห้งหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ 2 เดือน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host disease; cGVHD) แต่ผู้ป่วยไม่ได้ติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง

2 เดือนต่อมาผู้ป่วยมีอาการบวมบริเวณใบหน้า แขนและขา ร่วมกับมีปัสสาวะเป็นฟอง อาการบวมเพิ่มมากขึ้นในระยะเวลา 3 สัปดาห์ แรกได้รับตรวจพบความดันโลหิต 120/80 มม.ปรอท ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) 9 มก./ดล. ระดับครีเอตินิน (creatinine; Cr) ในเลือด 0.86 มก./ดล. ระดับแอลบูมินในเลือด 2.6 กรัม/ดล. ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด 337 มก./ดล. และค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) 13 กรัม/ดล. การตรวจปัสสาวะด้วยแผ่นทดสอบสำเร็จรูปพบแอลบูมินระดับ 3+ พบเม็ดเลือดแดง 20-30 เซลล์ต่อ high power field (HPF) เม็ดเลือดขาว 1-2 เซลล์ต่อ HPF รวมทั้งพบ oval fat bodies และ fatty cast จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ ระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินิน

ในปัสสาวะเท่ากับ 9 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน เนื่องจากภาพรังสีวิทยาทรวงอกไม่พบภาวะน้ำเกินหรือก้อนเนื้อที่ผิดปกติ ดังนั้นสาเหตุของอาการบวมของผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะเกิดจากกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) มากที่สุด ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุที่เป็นไปได้ โดยพบว่าผลตรวจไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี และเอชไอวี เป็นลบทั้งหมด ผล antinuclear antibody (ANA) เป็นบวก (nucleolar 1:1,280, fine speckle 1:320), anti-dsDNA <10 ยูนิต/มล. (ค่าปกติ <100 ยูนิต/มล.), complement C3 1,480 ไมโครกรัม/มล. (ค่าปกติ 550-1,200 ไมโครกรัม/มล.), complement C4 274 ไมโครกรัม/มล. (ค่าปกติ 100 - 400 ไมโครกรัม/มล.), anti PLA2R antibody เป็นลบ ระดับน้ำตาลในเลือด 83 มก./ดล. และการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเป็นลบ นอกจากนี้ผู้ป่วยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค โดยมีลักษณะทางพยาธิวิทยาดังแสดงในรูปที่ 1





รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วย

- A. (H&E) และ B. (PAS): พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดไตฝอยในโกลเมอรูลัส โดยไม่พบลักษณะของ segmental sclerosis, crescent หรือ endocapillary proliferation และจำนวน mesangial cell และ ปริมาณ mesangial matrix ไม่เพิ่มขึ้น
- C. Jones methenamine silver: พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดไตฝอย ในโกลเมอรูลัส และที่ลูกศรชี้พบ subepithelial protein deposits
- D. ย้อม H&E: พบ tubular atrophy 30%, interstitial fibrosis 10%, interstitial inflammatory cell infiltration 5% โดยที่ไม่พบ arteriolar hyalinosis
- E. และ F. Immunofluorescence study พบการติด IgG (2+) และ C3 (1+) เป็นแบบ global granular บริเวณ capillary loop ไม่พบการติดของ IgA, IgM, C1q

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะชนิด membranous nephropathy ที่เกิดจากภาวะ cGVHD และได้รับการรักษาด้วย prednisolone 15 มก./วัน และ cyclosporine 200 มก./วัน (4 มก./กก./วัน) ร่วมกับได้ enalapril 10 มก./วัน และ atorvastatin 40 มก./วัน ภายหลังการรักษา 1 เดือนพบว่าอัตราส่วนระดับโปรตีนต่อระดับครีเอตินินในปัสสาวะลดลงเหลือ 4 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน และลดลงเหลือน้อยกว่า 3 มก.โปรตีน/มก.ครีเอตินิน ภายหลังรักษาได้ 3 เดือน

บทนำ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) เป็นการรักษาภาวะผิดปกติของระบบโลหิตโดยเฉพาะในโรคมะเร็งเม็ดเลือด (malignant hematologic disease) ที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการทำ HSCT ร้อยละ 9 – 50 จะเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host disease; GVHD)^{1,2} ซึ่งสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าภาวะดังกล่าวเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้ถึง

ร้อยละ 45.8 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด³ ภาวะนี้สามารถเกิดได้แบบเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยแบบเฉียบพลัน (acute graft versus host disease; aGVHD) มักเกิดภายใน 7-100 วัน ภายหลังการทำ HSCT ซึ่งอาการผิดปกติมักเกิดขึ้นกับ 3 อวัยวะหลัก ได้แก่ ผิวหนัง ลำไส้ และตับ ผู้ป่วยจะมีผื่นแดงที่ผิวหนัง ร่วมกับถ่ายอุจจาระเหลว และตัวเหลือง สำหรับแบบเรื้อรัง (chronic graft versus host disease; cGVHD) มักเกิดภายหลัง 100 วันหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิด โดยอาจเกิดขึ้นโดยที่มีหรือไม่มี aGVHD นำมาก่อนก็ได้ และสามารถเกิดได้กับหลายอวัยวะ ได้แก่ ผิวหนัง ตับ ปอด รวมถึงระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังพบภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดตามหลัง การทำ HSCT ได้แก่ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) จากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เคมีบำบัด หรือยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors เป็นต้น โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) จากการได้รับยาในกลุ่ม calcineurin inhibitors เป็นระยะเวลานาน หรือจากกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) เป็นต้น⁴ โดยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เกิดตามหลังการทำ HSCT พบได้ประมาณร้อยละ 4.3⁵ มักเกิดตามหลัง cGVHD ทำให้มีสมมุติฐานว่ากลุ่มอาการโปรตีนรั่ว

ในปัสสาวะอาจจะเป็นหนึ่งในอาการของ cGVHD จากการทบทวนวรรณกรรมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะภายหลังการทำ HSCT 116 คนที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต พบลักษณะพยาธิวิทยาแบบ membranous nephropathy มากที่สุด (ร้อยละ 66) รองลงมาเป็น minimal change disease (ร้อยละ 19) ส่วนที่เหลือเป็น focal segmental glomerulosclerosis, immunoglobulin A (IgA) nephropathy, และ mesangial proliferative disease⁶

ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (graft versus host disease; GVHD)

เป็นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการที่เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ของผู้บริจาคเพิ่มปริมาณและทำปฏิกิริยาต่อต้านต่อเนื้อเยื่อของผู้รับ โดยสามารถจำแนก GVHD เป็น 3 รูปแบบ ได้แก่ แบบเฉียบพลัน (acute GVHD: aGVHD) แบบเรื้อรัง (chronic GVHD: cGVHD) และแบบผสม (overlapped syndrome) ตามลักษณะอาการ และระยะเวลาของการเกิดโรคภายหลังการได้รับเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 classification ของ graft versus host disease ตาม NIH consensus 2005

Category	Time of symptoms after HSCT or DLI	Presence of aGVHD features	Presence of cGVHD features
aGVHD • Classic • Persistent, recurrent or late onset	≤ 100 days	Yes	No
	> 100 days	Yes	No
cGVHD: Classic	No time limit	No	Yes
Overlapped syndrome	No time limit	Yes	Yes

HSCT, hematopoietic stem cell transplant; DLI, donor lymphocyte infusion; aGVHD, acute graft versus host disease; cGVHD, chronic graft versus host disease

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ aGVHD ได้แก่ ความไม่เข้ากันของเนื้อเยื่อ (HLA incompatibility) จำนวนของ donor cell การได้รับยาป้องกันการเกิด GVHD ผู้ป่วยอายุน้อย การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทนไขกระดูก และการใช้สูตรปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ cGVHD ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิด aGVHD การใช้ peripheral blood เป็นแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้ป่วยอายุน้อย และระยะเวลาของการให้ยากดภูมิคุ้มกันที่สั้นเกินไป

พยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย

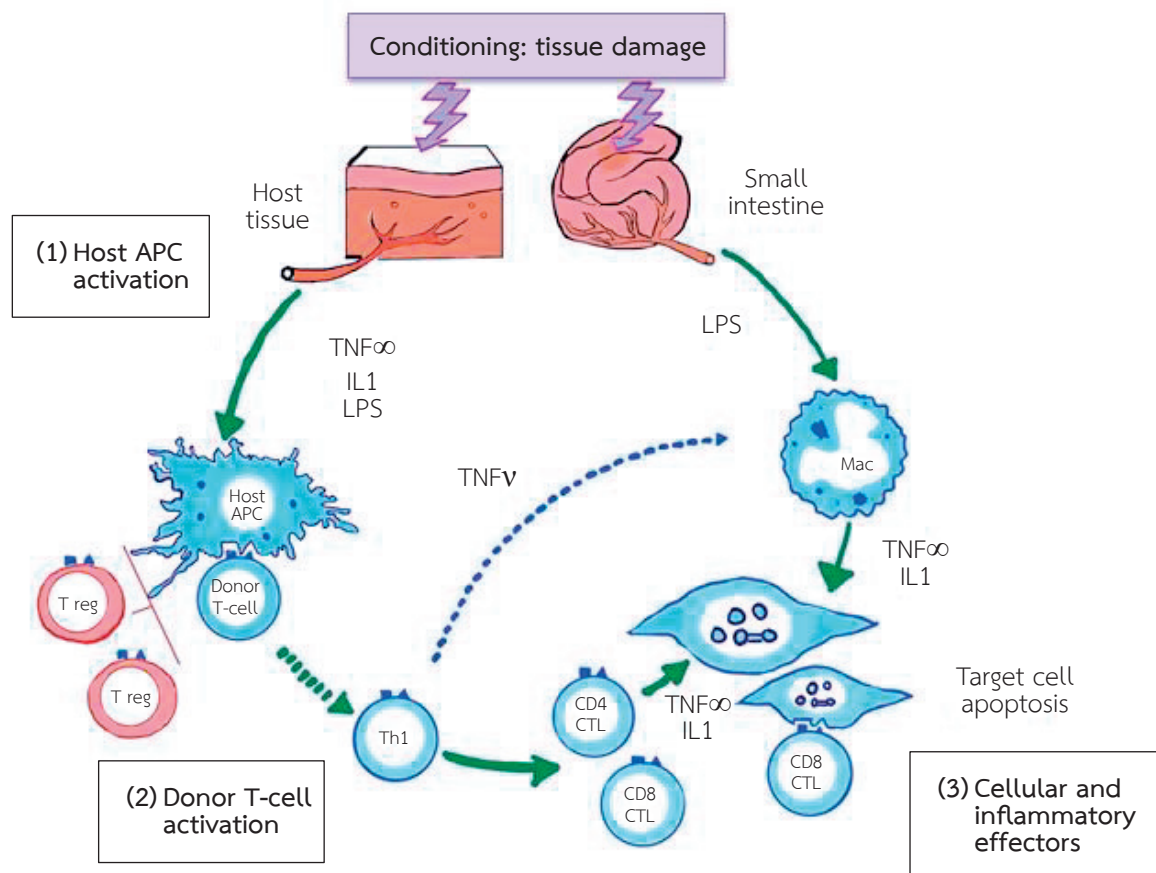
การเกิดภาวะ aGVHD แบ่งออกเป็น 3 ระยะ (รูปที่ 2) คือ

ระยะที่ 1: Host antigen-presenting cell activation เริ่มจากที่มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (tissue injuries) จากการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ที่รวมถึงยาเคมี

บำบัดขนาดสูงและการฉายรังสี ซึ่งมีผลต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ผิวหนัง เยื่อบุลำไส้เล็ก ตับ ก่อให้เกิดการหลั่งสารก่อการอักเสบ (inflammatory cytokines) เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1 (IL-1) เป็นผลให้มีการ upregulate MHC molecule และ adhesion molecule บริเวณนั้นออกมา ดังนั้นเนื้อเยื่อที่บริเวณดังกล่าวจึงมีโอกาสดูงที่จะเกิดปฏิกิริยาต่อ donor lymphocytes

ระยะที่ 2: Donor T cell activation เนื่องจากระยะแรก host antigen ที่ได้ถูกเพิ่มจำนวนจะถูกนำเสนอต่อ donor T cell ที่ให้เข้าไป โดย antigen presenting cell (APC) ผ่านทาง HLA complex ไปยัง donor T cell ที่เป็น T-helper 1 (Th1) ต่อมาเซลล์นี้จะมีการหลั่ง IL-2 เพื่อไปกระตุ้นทั้ง cytotoxic T cells และ NK cell ทำให้เซลล์เหล่านี้ซึ่งมีความจำเพาะต่อ host cell เพิ่มจำนวนมากขึ้น

ระยะที่ 3: Cellular and Inflammatory effectors เป็นระยะที่ effector cells มีความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อเป้าหมาย และก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายโดยผ่าน cytokine, effector cell และ NK cell

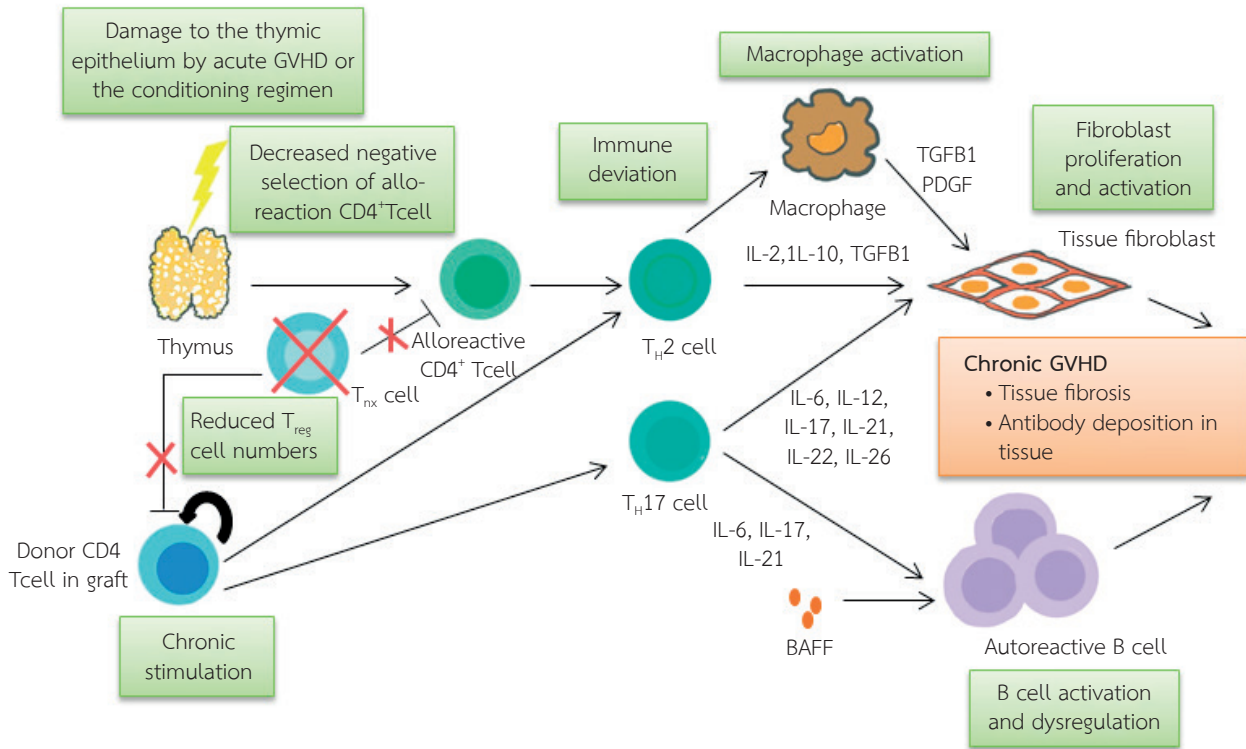


รูปที่ 2 การเกิด Acute graft versus host disease (aGVHD)⁷

APC, antigen presenting cell; LPS, lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; T reg, regulatory T cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; Th1, T helper 1 cell

การเกิด cGVHD เป็นผลสืบเนื่องมาจากการบาดเจ็บของต่อมไทม์สจากผลของภาวะ aGVHD หรือระหว่างที่ได้รับการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ทำให้กระบวนการ negative selection ของ alloreactive CD4⁺ T cell ของผู้ป่วยทำงานได้ไม่ดี ทำให้เกิด immune deviation ของ Th2 cytokine response ที่จะสามารถหลั่ง IL-2, IL-10, transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) และสามารถกระตุ้น macrophage เพื่อหลั่ง TGF- β 1 และ platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งจะมีผลต่อ tissue fibroblast นอกจากนั้นการบาดเจ็บต่อม

ไทม์สยังมีส่วนต่อการลดลงของ regulatory T cell ทำให้มีตัวยับยั้งการทำงานของ alloreactive CD4⁺ T cell, donor CD4⁺ T cell ลดลง ส่งผลให้ Th2 cell และ Th17 cell ถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวน หลั่ง cytokine ออกมาเพื่อกระตุ้น tissue fibroblast หรือกระตุ้น autoreactive B cell สร้าง autoreactive antibodies เกิดลักษณะที่คล้าย autoimmune เกิดการสะสม collagen ตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตา ผิวหนัง ปอด ตับ และไต เป็นต้น ซึ่งก่อให้เกิด cGVHD (รูปที่3)⁸



รูปที่ 3 การเกิด chronic graft versus host disease (cGVHD)⁸

BAFF, B cell activating factor; T reg, regulatory T cell; Th cell, T helper cell; IL, interleukin; PDGF, platelet derived growth factor; TGFβ1, transforming growth factor beta¹

อาการนอกไตของภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ ต่อต้านร่างกาย

ลักษณะทางคลินิกของ aGVHD มักพบได้ใน 3 ระบบ คือ

1. ผิวหนัง จะพบผื่นลักษณะเป็น maculopapular rash ที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ไหล่ คอ หลัง และบางครั้งมีอาการคันร่วมด้วย
2. ตับและทางเดินน้ำดี ผู้ป่วยมักจะมีอาการดีซ่าน และผลการทำงานของตับ จะพบลักษณะ cholestasis และ hepatocellular injury pattern โดยส่วนใหญ่จะพบลักษณะ cholestasis
3. ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยมักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้น้อย ปวดท้อง และ ถ่ายอุจจาระเหลว โดยมักจะเป็นแบบ watery diarrhea

เนื่องจากอาการและการแสดงของภาวะ aGVHD มีความไม่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นเมื่อสงสัยภาวะ aGVHD จึงควรทำการสืบค้นเพื่อคัดกรองสาเหตุอื่นที่มีความเป็นไปได้ก่อน แล้วพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อในตำแหน่งรอยโรคหากยังสงสัยภาวะ aGVHD เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

สำหรับภาวะ cGVHD พบอาการได้ในหลายระบบ ซึ่งอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่นลักษณะ sclerotic features หรือ lichen planus-like features อาการในช่องปากที่มีลักษณะ lichen-type

features และ sclerotic mouth ตาแห้ง การทำงานของตับผิดปกติ ภาวะหลอดอาหารตีบ ข้อติด และ bronchiolitis obliterans⁹

อาการทางไต และพยาธิสรีรวิทยาของโรค

ความผิดปกติของไตที่พบได้มากที่สุดภายหลังการเกิด GVHD คือ กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) ขณะที่ภาวะไตอักเสบ (nephritic syndrome) และไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) พบได้น้อย กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะมักเกิดขึ้นภายใน 5 เดือนตามหลัง cGVHD¹⁰ ซึ่งสัมพันธ์กับการลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน โดยพบว่า ร้อยละ 63 ของผู้ป่วยที่ทำ HSCT เกิดความผิดปกติที่เข้าได้กับกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะภายใน 9 เดือนหลังลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน¹¹ สำหรับสัดส่วนของโรคในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะพบว่าเกิดจาก membranous nephropathy (MN) มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 66 รองลงมาเป็น minimal change disease (MCD) คิดเป็นร้อยละ 19 และโรคอื่นที่อาจพบได้ คือ focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy และ mesangial proliferative disease⁶ โดยความแตกต่างของ MN และ MCD ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบระหว่าง MN และ MCD ภายหลังการเกิด GVHD¹⁰

	MN	MCD
ปริมาณเฉลี่ยของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ	< 7.6 กรัม/วัน	13 กรัม/วัน
ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดโรคหลังการทำ HSCT	14 เดือน	8 เดือน
ระยะเวลาเฉลี่ยหลังลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน	5 เดือน	1 เดือน

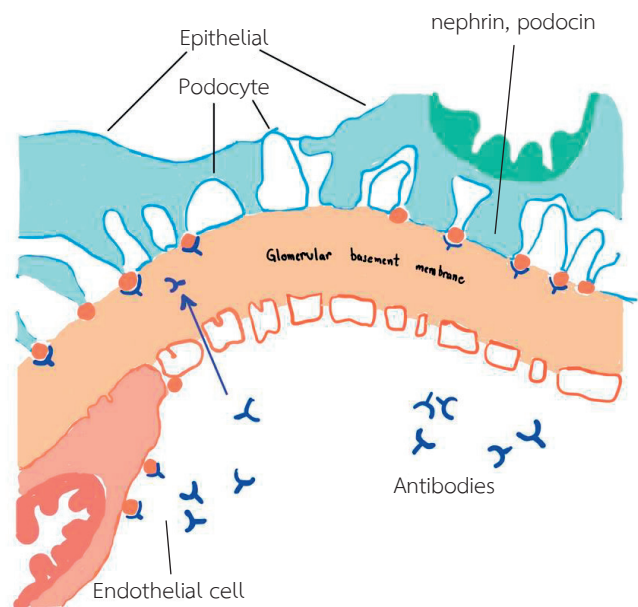
MN, membranous nephropathy; MCD, minimal change disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation

Membranous nephropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

Membranous nephropathy พบได้ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตั้งแต่ 3 เดือนถึง 134 เดือน (เฉลี่ย 17 เดือน) พบได้ตั้งแต่อายุ 5 - 68 ปี (เฉลี่ย 43 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 70 มักมีประวัติของ aGVHD นำมาก่อน และร้อยละ 84 - 93 มีประวัติ cGVHD นำมาก่อน และมักตรวจไม่พบ anti-phospholipase A2 receptor (anti PLA2R) antibody ในเลือด¹² การเกิด MN ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด มีปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกันกับการเกิด GVHD¹¹ ได้แก่ มีประวัติ หรืออยู่ในภาวะ cGVHD มีการลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ได้รับการปรับสภาพไขกระดูก (conditioning regimen) ความรุนแรงของ mixed hematopoietic chimerism

พยาธิสรีรวิทยาของโรค membranous nephropathy ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรค MN ที่พบหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากกลไกของ cGVHD ทำให้การควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันมีความผิดปกติ และส่งผลต่อทั้งเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell และ T-cell โดยที่ autoreactive B-cell จะสร้าง autoantibodies ไปจับกับแอนติเจนเป้าหมาย เช่น neutral endopeptidase ที่เป็นแอนติเจนเป้าหมายใน human antenatal membranous nephropathy, nephrin และ podocin ที่เป็นโปรตีนของ slit diaphragm ก่อให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ⁴ ส่วน Th cell ที่เกิดจากการกระตุ้นของ alloreactive CD4⁺ T-cell และ donor CD4⁺ T-cell สามารถกระตุ้น effector cell หรือ Th cell ให้หลั่ง cytokine หลายชนิดออกมา เช่น IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, และ TGF- β 1 ร่วมกับการสร้าง autoantibodies ทำให้เนื้อเยื่อทั้ง endothelial cell, mesangial matrix, tubular basement membrane เกิดการบาดเจ็บ และก่อให้เกิดโรคตามมา¹² (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 พยาธิสรีรวิทยาของโรค membranous nephropathy HSCT จากรูปแสดง autoantibodies ที่สร้างมาจาก autoreactive B-cell ไปจับกับแอนติเจนเป้าหมายได้แก่ nephrin และ podocin ที่เป็นโปรตีนของ slit diaphragm และ endothelial cell เกิดการบาดเจ็บ และก่อให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

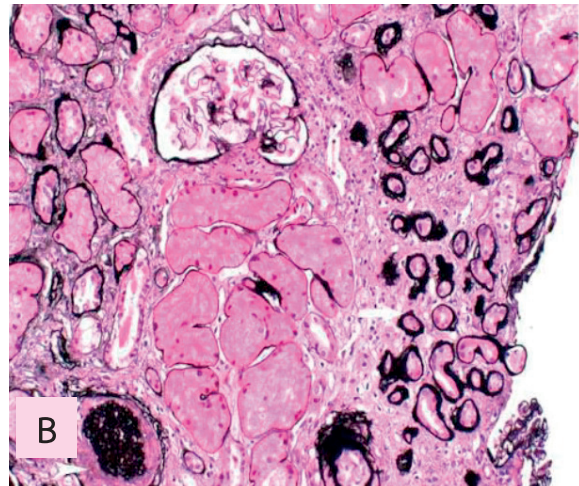
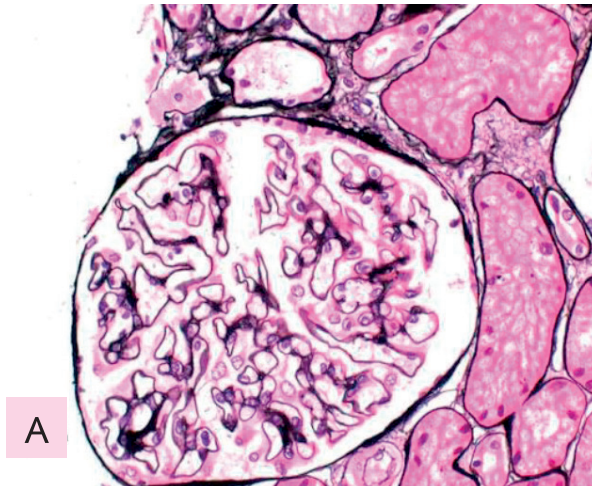
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) พบ urine sediment ที่พบได้ในกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ได้แก่ oval fat bodies, lipid droplets และ fatty casts รวมทั้งอาจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (microscopic hematuria) ได้ สำหรับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) สามารถพบได้ตั้งแต่ subnephrotic range ถึง nephrotic range¹² การตรวจเลือด พบระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ร่วมกับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง โดยมีรายงานพบว่าระดับแอลบูมินในเลือดที่น้อยกว่า 2.8 กรัมต่อดล. จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) นอกจากนี้การตรวจทาง serology อาจพบ antinuclear antibody

ในเลือดได้ เนื่องจากกลไกการเกิดโรคเป็น autoimmunity แต่ไม่พบ anti-PLA2R antibody ในเลือด

พยาธิสภาพของไต

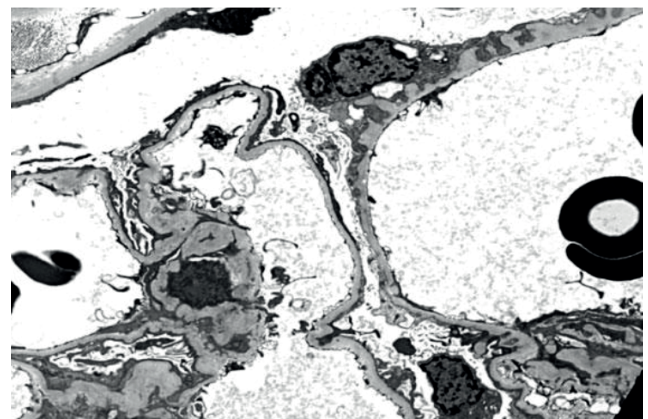
ในระยะแรกของโรคอาจไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไต จากการตรวจด้วย light microscopy (LM) และ immunofluorescence (IF) เมื่อมีการดำเนินโรคจะพบลักษณะทางพยาธิวิทยา^{11,12,13,18} ดังนี้



รูปที่ 5 ลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตใน Jones methenamine silver stain พบการหนาตัวของผนังหลอดเลือดฝอย จาก PAS ยังไม่พบ holes และ spikes (รูป 5A) และพบ tubular atrophy, interstitial fibrosis, และ global sclerosis ในบางส่วนของโกลเมอรูลัส (รูป 5B)

Immunofluorescence (IF) พบการติดสีของ polyclonal IgG (IgG1 และ IgG4)⁴ และ C3 รูปแบบ fine granular ที่ตำแหน่ง capillary loop, mesangium, subepithelium, subendothelium และ tubular basement membrane

Electron microscopy (EM) พบ electron dense deposit บริเวณ subepithelium และบริเวณ intramembranous เป็นหลัก แต่อาจพบบริเวณ mesangium และ subendothelium ร่วมด้วยได้ (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 ลักษณะทาง Electron microscope (EM) พบ electron dense deposits บริเวณ subendothelium และ mesangium

ความแตกต่างของพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตระหว่าง membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) และชนิดทุติยภูมิ (secondary MN) ที่เกิดขึ้นหลังการทำ HSCT ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพในไตระหว่าง primary MN และ secondary MN ที่เกิดขึ้นภายหลัง HSCT

	Primary MN	Secondary MN after HSCT
Light Microscopy	GBM thickening (H&E/PAS) Holes and spikes (Silver stain)	Proliferative features in mesangial and / or endocapillary area
Immunofluorescence staining	Subepithelial area	Subepithelial, mesangial, subendothelial, and extraglomerular area
Subclass of immunoglobulins	Mostly IgG4, variable amounts of IgG1	IgG1, IgG4
Complement	C3, C4, and rarely C1q	C3, C4, and C1q
Electron microscopy: Location of electron dense deposits	Subepithelial and intramembranous area	Subepithelial, Intramembranous, mesangial and subendothelial area

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IC, immune complex; Ig, immunoglobulin

การรักษา membranous nephropathy ที่พบหลังการทำ HSCT

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่มีคำแนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย MN จากการตรวจชิ้นเนื้อไตและตรวจพบ anti-PLA2R antibody ควรให้การรักษาแบบ primary MN ขณะที่ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ anti-PLA2R antibody แนะนำให้พิจารณาการรักษาตามความรุนแรงของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่มี sub-nephrotic ranged proteinuria พิจารณาให้การรักษาประคับประคองตามอาการ (supportive treatment) ของโรคไตไกลเมอรูลัส¹² ได้แก่ จำกัดเกลือโซเดียม น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน เพื่อลดอาการบวม และเพื่อควบคุมความดันโลหิต ควบคุมความดันโลหิตโดยมีเป้าหมาย คือน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ จำกัดโปรตีน 0.6 - 0.8 กรัม/กก./วัน เพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ควรได้รับแคลอรี 30 - 35 กิโลแคลอรี/กก./วัน จำกัดอาหารที่มีไขมันสูงในผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง ให้ยาขับปัสสาวะหากมีอาการบวม และน้ำเกิน

ผู้ป่วยที่มี nephrotic ranged proteinuria พิจารณาให้การรักษาจำเพาะด้วยการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agent) ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการ ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ rituximab ซึ่งเป็น anti-CD20 เป็นยาตัวแรก (first line drug) ในการรักษาผู้ป่วย MN ที่พบภายหลังการทำ HSCT หรือมีภาวะ cGVHD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น (refractory cGVHD) สำหรับขนาดของยา rituximab ที่ใช้ คือ 375 มก./ตร.ม. ทุก 1 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถให้ต่อเนื่อง 6 - 12 เดือน หลังจากนั้นให้ติดตามระดับครีเอตินิน

และระดับแอลบูมินในเลือด รวมถึงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงทุกเดือน พบว่าผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นภายใน 2 - 3 เดือนหลังการรักษา หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังให้ยารานาน 6 เดือนสามารถให้ยา rituximab ได้อีกเป็นครั้งที่ 2 ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงยา rituximab หรือผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาให้พิจารณาเปลี่ยนยาเป็นกลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น cyclosporine ขนาด 3.5 - 5 มก./กก./วัน หรือ tacrolimus ขนาด 0.05 - 0.075 มก./กก./วัน นาน 6 เดือน^{14,15,16,17}

สรุป

ความผิดปกติของไตที่พบได้มากที่สุดภายหลังการเกิด GVHD คือ กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เกิดจากโรค membranous nephropathy ภาวะดังกล่าวมักสัมพันธ์กับการลดหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือได้รับสูตรปรับสภาพไขกระดูก พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากกลไกของ cGVHD ทำให้การควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันมีความผิดปกติ และส่งผลต่อทั้ง B-cell และ T-cell ก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายในไต ไกลเมอรูลัส ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน โดยการศึกษาที่ผ่านมาแนะนำให้รักษาตามความรุนแรงของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ หากมีความรุนแรงของโรคมากแนะนำให้ rituximab เป็นยาตัวแรก และให้ติดตามระดับครีเอตินินและระดับแอลบูมินในเลือด รวมถึงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังการรักษา กรณีที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถเข้าถึงยา rituximab อาจพิจารณาใช้กลุ่ม calcineurin inhibitors ในลำดับถัดไป

เอกสารอ้างอิง

1. Jagasia M, Arora M, Flower ME, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
2. Lee SE, Cho BS, Kim JH, Yoon JH, Shin SH, Yahng SA, et al. Risk and prognosis factors for acute GVHD base on NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):587-92.
3. Styczynski J, Tridello G, Kosler L, Iacobelli S, von Biezen A, von der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:126-36.
4. Terrier B, Delmas Y, Hummel A, Presne C, Glowacki F, Knebelmann B, et al. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: clinical presentation, outcome and pathogenic aspects. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1369-76.
5. Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundquist A, Igarashi T, Takahashi Y, et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005;131(1):74-9.
6. Beyar-Katz O, Davila EK, Zuckerman T, Fineman R, Haddad N, Okasha D, et al. Adult nephrotic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: renal pathology is the best predictor of response to therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):975-81.
7. Ferrara JLM, Levine JE. A new approach to therapy for acute GVHD. *Cell Ther Transplant* 2008;1:25-27.
8. Blazer BR, Murphy W, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12(6):443-58.
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowan EW, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft versus host disease: the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.
10. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B, et al. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):685-94.
11. Abudayyeh A, Truong LD, Beck LH, Weber DM, Rezvani K, Abdelrahim M, et al. Membranous nephropathy in autologous hematopoietic stem cell transplant: autologous graft-versus-host disease or autoimmunity induction. *Clin Kidney J* 2015;8(4):440-4.
12. Nicola P, Tendas A, Luo X, Catalans G, Scaramucci L, Cupelli L, et al. The management of membranous glomerulopathy in allogeneic stem cells transplantation: updated literature. *Cardiovas Hematol Agents Med Chem* 2013;11(1):67-76.
13. Nasr SH, Leung N, Said SM, Alkhateeb H, Madden BJ, Charlesworth MC, et al. Membranous nephropathy with extensive tubular basement membrane deposits following allogeneic hematopoietic cell transplant: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2021 Sep 8;S0272-6386(21):840-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.021.
14. Wong E, Lasica M, He SZ, Bajel A, Robert AW, Mason KD, et al. Nephrotic syndrome as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J* 2016;46(6):737-41.
15. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(8):505-11.
16. Vischini G, Cudillo L, Ferrannini M, Daniele ND, Cerretti R, Becker M, et al. Rituximab in post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy: a case report. *J Nephrol* 2009;22(1):160-3.
17. Mattei D, Sorasio R, Guarnieri A, Marazzi F, Formica M, Fortunato M, et al. Long-term results of rituximab treatment for membranous nephropathy after allogeneic hematopoietic SCT: a case report. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(6):1111-2.
18. Stylianou K, Stratakis S, Mavroei V, Petrakis I, Xydakis D, Vardaki E, et al. Membranous nephropathy and lupus-like syndrome after hematopoietic cell transplantation: a case report. *J Med Care Rep* 2010;4:303. doi: 10.1186/1752-1947-4-303.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย