



ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



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

Vol. 29 No 2 April-June 2023
ปีที่ 29 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2566



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 29 No 2 April-June 2023 / ปีที่ 29 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 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 Maharat 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 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุปต์ 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 ลาภปริสุทธิ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณ ศิริราชพยาบาล 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

สุทธียา 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

79 Review Article

79 Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease

Nuntanutch Chanlerdafa, Bancha Satirapoj

95 Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Diabetic Kidney Disease

Nilobon Puntuwun, Kittrawee Kritmetapak

107 Oxalate Nephropathy

Sutatip Chinpraditsuk, Aphichat Chatkralert

116 Original Article

116 Prediction of Dialysate Volume to Achieve the Adequacy Target of Small Solute Clearance in Chronic Peritoneal Dialysis Patients

Waraporn Natikarn, Thatsaphan Srithongkul, Suchai Sritippayawan

127 The Association Between Urine TIMP2*IGFBP7 and Successful Discontinuation of Renal Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Study

Teeraporn Suttayamook, Pongsathorn Gojaseni

135 Clinical Pathology

135 Cholesterol Embolism after Cardiac Catheterization: A Case Report and Literature Review

Salinthip Tiaochoktrakul, Suchai Sritippayawan, Panitta Sitthinamsuwan

Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease

Nuntanutch Chanlerdfa, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Dyslipidemia is a well-known traditional risk factor for cardiovascular disease that leads to an increase in morbidity and mortality among the general population and patients with kidney diseases. High prevalence of dyslipidemia is observed in patients with chronic kidney disease (CKD) and the degree of abnormality is highly related to the severity of CKD. In addition to diabetes, obesity and smoking, other factors that may influence dyslipidemia in CKD include uremic toxins, oxidative stress, endothelial dysfunction and renal replacement therapy. In addition to heightening the risk of cardiovascular disease, dyslipidemia may also increase the rate of progression of CKD. The levels of low-density lipoprotein (LDL) and other types of lipids including lipoprotein (a) and oxidized LDL are highly associated with cardiovascular disease. The mainstay for management of dyslipidemia in CKD includes modification of risk factors and the use of lipid lowering agents especially statins.

Keywords: DLP; renal failure; kidney failure; statin; hyperlipidemia; ESRD; ESKD; CVD

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.

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

นันทนัช จันทร์เลิศฟ้า, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของไขมันในเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเสียชีวิต อุบัติการณ์และความรุนแรงของความผิดปกติของไขมันในเลือดมีความแปรผันตามการทำงานของไตที่เสื่อมลง นอกเหนือไปจากโรคเบาหวาน ภาวะอ้วนลงพุง และการสูบบุหรี่แล้ว ปัจจัยที่พบว่าจะสามารถส่งผลต่อความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การคั่งของของเสีย ภาวะ oxidative stress เซลล์ผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ และการบำบัดทดแทนไต ผลกระทบอื่นที่อาจเกิดขึ้นจากความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือการเพิ่มอัตราการเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง การเพิ่มขึ้นของไขมันชนิด low-density lipoprotein cholesterol (LDL) lipoprotein(a) และ oxidized LDL พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างเห็นได้ชัด ในการดูแลรักษาอาศัยการพยายามกำจัดปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการใช้ยาลดไขมัน โดยเฉพาะยาในกลุ่ม statins

คำสำคัญ : ไขมันในเลือดสูง; ไตวาย; ไตเสื่อม; หัวใจขาดเลือด; เส้นเลือดตีบ

โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุการเสียชีวิตและการเกิดภาวะทุพพลภาพ ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการกรองไตที่ลดลง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในประชากรทั่วไปและในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะแรกจนถึงระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ชนิดของไขมันที่ผิดปกติและความรุนแรงจะแตกต่างกันไปขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง และวิธีการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตเรื้อรัง การเข้าใจสาเหตุ และแนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ รวมถึงหลักการทางเภสัชศาสตร์ จึงมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้

เมแทบอลิซึมของไขมันในร่างกาย

ไขมันที่อยู่ในเลือดมีหลายชนิด ชนิดที่มีความสำคัญ ได้แก่ 1) กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ซึ่งจะจับกับแอลบูมินในเลือด 2) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ซึ่งประกอบด้วยกลีเซอรอลและกรดไขมันอิสระจำนวน 3 โมเลกุล 3) คอเลสเตอรอล (cholesterol) ซึ่งทั้งไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลไม่สามารถละลายน้ำได้ จึงจะถูกลำเลียงในกระแสเลือดในรูปที่รวมตัวกับโปรตีนชนิดไลโปโปรตีน (lipoprotein) เพื่อให้มีความสามารถในการละลายน้ำได้ ซึ่งมีหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดของ lipoprotein ไขมันและโปรตีนส่วนประกอบ

ชนิดของ Lipoprotein	ความหนาแน่น (g/ml)	ไขมันหลัก	โปรตีนส่วนประกอบหลัก
Chylomicrons	0.95	Triglyceride	Apolipoprotein B-48
Very Low Density Lipoprotein (VLDL)	0.95-1.006	Triglyceride	Apolipoprotein B-100
Intermediate density lipoprotein (IDL)	1.006-1.019	Cholesterol, Triglyceride	Apolipoprotein B-100
Low density lipoprotein (LDL)	1.019-1.063	Cholesterol	Apolipoprotein B-100
High density lipoprotein (HDL)	> 1.063	Cholesterol, Phospholipid	Apolipoprotein A-1

g/ml = grams/milliliter

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัณฑิตา 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.

เมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 ขบวนการ ดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่

1. ขบวนการเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนจากนอกร่างกาย (exogenous pathway)

ไขมันที่ดูดซึมได้จากอาหารจะถูกลำเลียงในรูปของไคโลไมครอน (chylomicron) จากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือด ต่อมาจะถูกเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) เปลี่ยนแปลงเป็นกรดไขมันอิสระ ซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ตับ เซลล์กล้ามเนื้อ และเซลล์ไขมัน ตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย ส่วนที่เหลือจะเรียกว่า chylomicron remnants ซึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ตับเพื่อนำไปสร้างเป็นส่วนประกอบของน้ำดี และคอเลสเตอรอลต่อไป

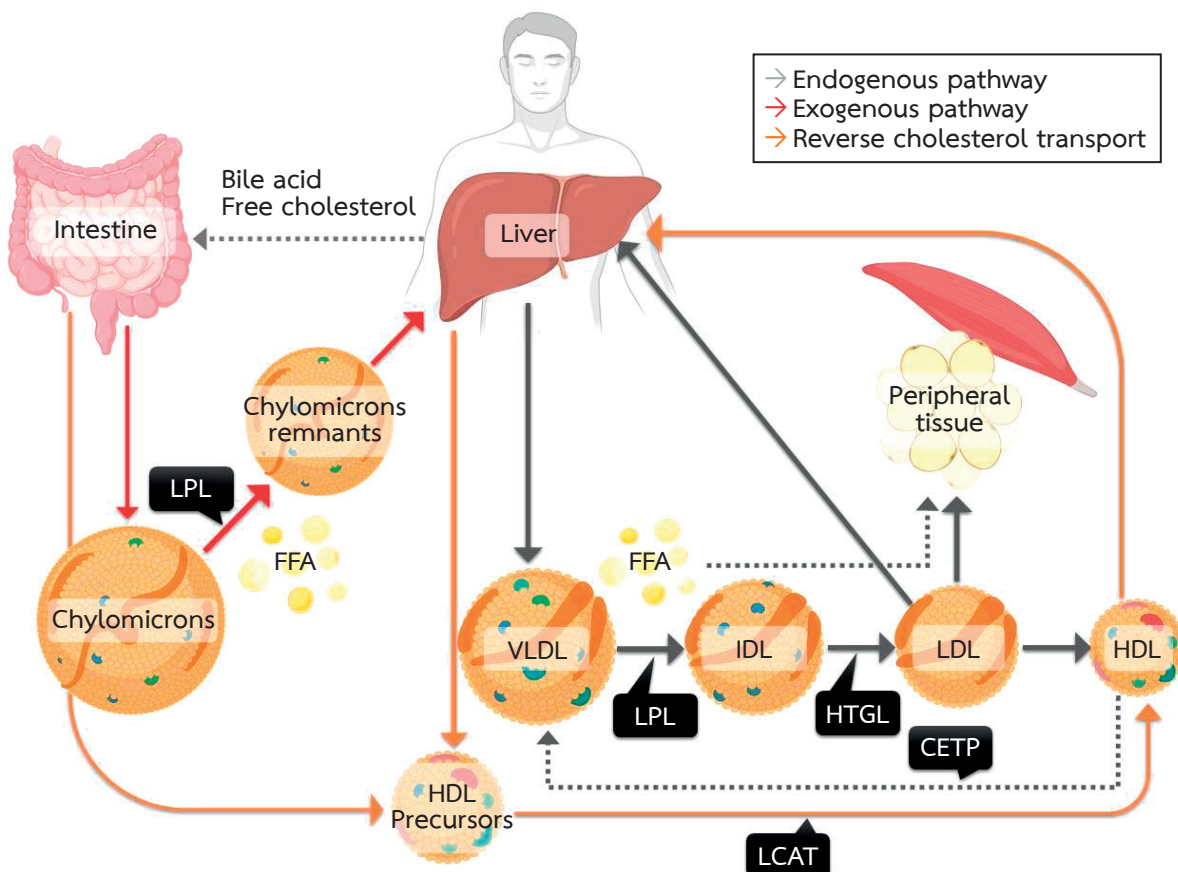
2. ขบวนการเมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนภายในร่างกาย (endogenous pathway)

ตับจะมีการสร้างไขมันชนิด very low-density lipoprotein (VLDL) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักเป็นไตรกลีเซอไรด์ และปล่อยออกมาสู่กระแสเลือด ต่อมาจะถูกเอนไซม์ lipoprotein lipase เปลี่ยน

เป็น intermediate-density lipoprotein (IDL) ซึ่งสามารถถูกดูดกลับไปยังตับ หรือถูกเปลี่ยนเป็น low-density lipoprotein (LDL) ต่อไป ซึ่ง LDL จะมีหน้าที่นำพาคอเลสเตอรอลกลับไปยังตับ และเนื้อเยื่อต่างๆ เพื่อลดปริมาณคอเลสเตอรอลในเลือด โดยคิดเป็นสัดส่วน ประมาณร้อยละ 60-80 ส่วน LDL ที่เหลือจะถูกจับกินโดยเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจ¹

3. ขบวนการลำเลียงไขมันกลับไปยังตับ (reverse cholesterol transport)

ไขมันหลักในกลไกนี้ คือไขมันชนิด high-density lipoprotein (HDL) ซึ่งมีหน้าที่นำพาคอเลสเตอรอลจากเซลล์ของร่างกายกลับไปยังตับ เพื่อลดปริมาณคอเลสเตอรอลที่สะสมในเซลล์ โดยเอนไซม์ lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) ในการบรรจุคอเลสเตอรอลใน HDL ให้มีขนาดใหญ่อขึ้น และดูดซึมกลับเข้าสู่ตับผ่านทาง LDL receptor เพื่อสลายเป็นกรดน้ำดี และถูกขับทิ้งออกจากร่างกาย



รูปที่ 1 เมแทบอลิซึมของไขมัน

LPL= Lipoprotein lipase, FFA= Free fatty acid, VLDL= Very low density lipoprotein, IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, LCAT= Lecithin cholesterol acyltransferase, CETP= Cholesteryl ester transfer protein, HTGL= Hepatic triglyceride lipase

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2)

Low-density lipoprotein

แม้ระดับ LDL ในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่จากการที่มีของเสียคั่งจากโรคไตเรื้อรัง (uremic toxin) จะทำให้ปริมาณ small dense LDL และ carbamylated LDL เพิ่มขึ้น ซึ่งไขมันชนิดดังกล่าวมีคุณสมบัติสามารถผ่านเข้าไปสะสมภายในเซลล์ผนังหลอดเลือดก่อให้เกิดการอักเสบ กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจให้มีการจับทำลายสารดังกล่าว และกลายเป็นเซลล์ที่เรียกว่า foam cell และสามารถเปลี่ยนรูปแบบเป็น oxidized LDL ซึ่งเป็น LDL ชนิดที่กระตุ้นการอักเสบของหลอดเลือดได้มากเช่นกัน

High-density lipoprotein

เป็นไขมันชนิดที่ช่วยป้องกันการอุดตันของไขมันในหลอดเลือด โดยจะมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยไตเรื้อรัง เนื่องจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของของเสียทำให้ 1) มีการลดลงของโปรตีน apolipoprotein A-1 ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ HDL 2) เอนไซม์ LCAT ทำงานลดลง จึงไม่สามารถเปลี่ยน HDL precursor เป็น matured HDL 3) เอนไซม์ paraoxonase1 (PON1) และ nitric oxide synthase ลดลง ซึ่งปกติมีหน้าที่ยับยั้งขบวนการ oxidation ผลลัพธ์จึงทำให้เกิดการ oxidation ของ LDL และ HDL เพิ่มขึ้น 4) ภาวะอักเสบในร่างกาย ทำให้มีการหลั่งเอนไซม์ myeloperoxidase (MPO) จากเม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจที่บริเวณผนังหลอดเลือด ซึ่งสามารถกระตุ้น HDL ที่มีฤทธิ์ antioxidant ให้กลายเป็นรูป pro-oxidant ได้ มีผลทำให้เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือดมากขึ้น โดยสรุปคือ มีกลไก reverse cholesterol transport ที่ผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถทำลายและกำจัดคอเลสเตอรอลออกจากร่างกายได้

Triglyceride

ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดจะเพิ่มขึ้นตั้งแต่เข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะแรกและเพิ่มมากขึ้นเมื่อเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยมีกลไกเกิดจาก 1) มีการสร้าง VLDL และ chylomicrons ซึ่งมีส่วนประกอบเป็นไตรกลีเซอไรด์ปริมาณมาก ซึ่งเกิดจาก carbohydrate intolerance และการ

สร้าง VLDL โดยตับที่มากขึ้น 2) การกำจัดไตรกลีเซอไรด์ลดลงจากการที่เอนไซม์ที่มีหน้าที่ย่อยไตรกลีเซอไรด์ อันได้แก่ lipoprotein lipase (LPL) และ hepatic triglyceride lipase (HTGL) มีการทำงานลดลง 3) ปริมาณ apolipoprotein C-II ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ LPL ลดลงและ apolipoprotein C-III ซึ่งปกติมีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ LPL มีปริมาณเพิ่มขึ้น

Lipoprotein(a)

ประกอบไปด้วย apolipoprotein A (Apo(a)) และ apolipoprotein B-100 มีลักษณะคล้าย LDL (LDL-like lipoprotein) ซึ่งพบว่า lipoprotein(a) มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมาก เกิดจากส่วนประกอบที่เป็น Apo(a) มีโครงสร้างคล้ายโปรตีน plasminogen ทำให้สามารถแย่งจับกับ plasminogen receptor และขัดขวางการเกิด fibrinolysis ได้

Free fatty acid

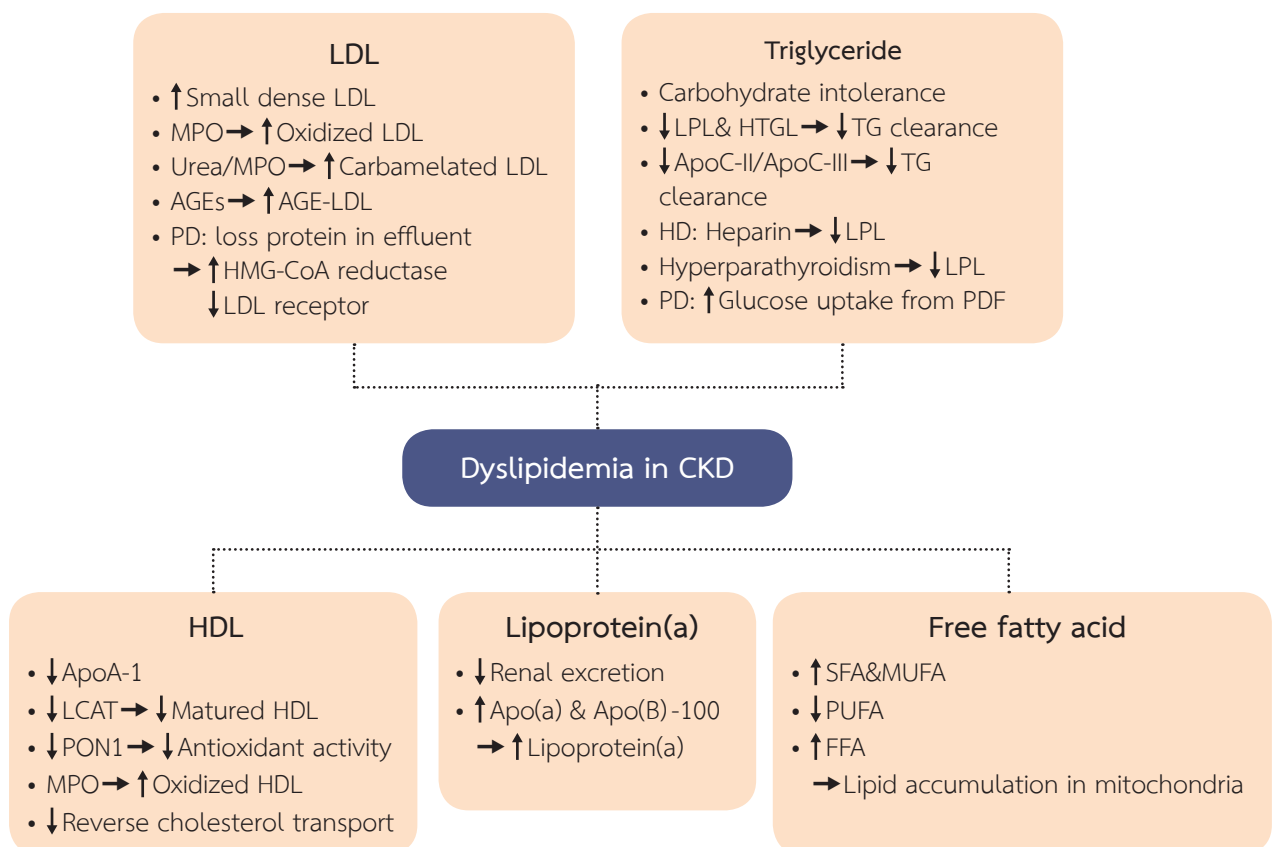
สามารถจำแนกได้เป็น 3 ชนิดได้แก่ กรดไขมันอิ่มตัว หรือ saturated fatty acid (SFA) และกรดไขมันไม่อิ่มตัวอีก 2 ชนิด คือ monounsaturated fatty acid (MUFA), polyunsaturated fatty acid (PUFA) ในสภาวะปกติกรดไขมันอิสระจะเป็นแหล่งพลังงานหลักของไต โดยเฉพาะเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีไมโทคอนเดรียปริมาณมาก โดยกรดไขมันอิสระจะเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง การจับกับ CD36-fatty acid binding protein จากนั้นเกิดขบวนการ endocytosis เข้าไปภายในเซลล์ และถูกนำไปใช้สร้างพลังงานในไมโทคอนเดรีย ผ่านขบวนการ β -oxidation ทำให้เกิดการสร้างพลังงาน ATP จาก citric acid cycle และ oxidative phosphorylation ตามมา

พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีระดับของกรดไขมันอิสระในเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไป เมื่อจำแนกตามชนิดพบว่า มีระดับ SFA และ MUFA ในเลือดสูงกว่า แต่มีระดับ PUFA ในเลือดต่ำกว่าปกติ ซึ่งการมีกรดไขมันอิสระสูงจะทำให้เกิดการสะสมของกรดไขมันในเซลล์ โดยเฉพาะในไมโทคอนเดรียมากขึ้น ส่งผลทำให้ไม่สามารถเกิด fatty acid β -oxidation จึงเกิดภาวะ oxidative stress กระตุ้นการอักเสบและพังผืดในไตตามมา

ตารางที่ 2 ชนิดของ lipoprotein ไขมันและโปรตีนส่วนประกอบ

ชนิดของไขมัน	Nephrotic syndrome	CKD stage 5	Hemodialysis	Peritoneal dialysis	Kidney transplantation
Cholesterol	↑↑	↔	↔	↑↑	↑
Triglyceride	↑↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑
IDL	↑	↑	↑	↑	↑
LDL	↑↑	↔ / ↑	↔ / ↑	↑	↑
Small dense LDL	↑	↑	↑	↑	-
HDL	↓	↓	↓	↓	↔

IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, CKD= Chronic kidney disease



รูปที่ 2 ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

LPL= Lipoprotein lipase, FFA= Free fatty acid, VLDL= Very low density lipoprotein, IDL= Intermediate density lipoprotein, LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein, TG= Triglyceride, LCAT= Lecithin cholesterol acyltransferase, CETP= Cholesteryl ester transfer protein, HTGL= Hepatic triglyceride lipase, MPO= Myeloperoxidase, AGEs= Advanced glycation end products, PD=peritoneal dialysis, HD= Hemodialysis, PDF= Peritoneal dialysis fluid, HMG-CoA= 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, Apo= Apolipoprotein, PON1= Paraoxonase1, SFA= Saturated fatty acid, MUFA= Monounsaturated fatty acid, PUFA= Polyunsaturated fatty acid

ผลจากของเสียยูเรีย (uremic toxin) ต่อระดับไขมันในเลือด

1. การสะสมของ Indoxyl sulfate ที่เกิดจากการเมแทบอลิซึมของโปรตีนที่รับประทานโดยแบคทีเรียในลำไส้ และจากการกำจัดผ่านการขับถ่ายที่ลดลง จะกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species) และทำให้เกิดภาวะ oxidative stress
2. Malondialdehyde ที่เกิดจากการ peroxidation ของไขมัน PUFA ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้างของ LDL ให้เป็น malondialdehyde-modified LDL ซึ่งมีคุณสมบัติกระตุ้นการอักเสบของเซลล์หลอดเลือด
3. Cyanate ซึ่งมากจากการสลายของยูเรีย หรือ thiocyanate ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง LDL เป็น carbamylated LDL ซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างสารอนุมูลอิสระออกซิเจน และเกิดความผิดปกติของเซลล์หลอดเลือดได้
4. Advanced glycation end products (AGEs) ที่เพิ่มขึ้น ทำให้ LDL เปลี่ยนเป็น AGE-modified LDL ซึ่งสามารถกระตุ้นการอักเสบ ผ่านทาง Toll-like receptor4 (TLR4), CD36, AGE-product-specific receptor (RAGE)

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม

มีกลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงเช่นเดียวกับในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั่วไป และมีกลไกเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงอาจมีผลมาจากการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดเฮพาริน ขณะทำการฟอกเลือด ซึ่งมีผลลดปริมาณเอนไซม์ lipoprotein lipase โดยการทำให้เกิดการหลุดลอกของ เอนไซม์ส่วนที่จับกับเซลล์หลอดเลือด ซึ่งต่อมาจะถูกทำลายที่ตับ
2. ลดการสร้าง lipoprotein lipase จากการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์
3. Apolipoprotein(a) และ apolipoprotein B ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ lipoprotein(a) สูงขึ้น จากอัตราการกำจัด apolipoprotein ที่ลดลงตามการกรองไตที่ลดลง

ความผิดปกติของไขมันในเลือดในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมีระดับคอเลสเตอรอล ไทรกลีเซอไรด์ และ LDL ที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วไปและผู้ป่วยฟอกเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยกลไกเกิดจาก

1. การสูญเสียโปรตีนจากการล้างไตทางช่องท้อง ทำให้มีการเพิ่มขึ้นการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์

3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase และลดปริมาณของ LDL receptor ที่ตับ ทำให้ LDL ในเลือดสูง และตรวจพบไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นได้คล้ายผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วทางปัสสาวะ หรือเนฟโรติกซินโดรม

2. การสูญเสียโปรตีนทางการล้างไตทางช่องท้องทำให้ตับสร้าง lipoprotein(a) มากขึ้น

3. การดูดซึมน้ำตาลกลูโคสจากน้ำยาล้างไต ทำให้มีการสร้าง lipoprotein จากตับเช่น VLDL มากขึ้น จึงพบไตรกลีเซอไรด์สูง

ภาวะแทรกซ้อนจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ผลต่อการทำงานของไต

ภาวะไขมันในเลือดสูงสามารถเร่งการเสื่อมการทำงานของไตจากหลายกลไก ได้แก่

1. การดูดกลับกรดไขมันอิสระ ฟอสโฟลิพิด (phospholipid) และ lipoprotein ที่กรองผ่านมาที่เซลล์ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น ทำให้กระตุ้นการอักเสบของท่อไตและเนื้อเยื่อข้างเคียง
2. การสะสมของ lipoprotein ในบริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส ซึ่งจะกระตุ้นการสร้าง matrix และเกิด glomerulosclerosis ตามมา
3. Oxidized lipoprotein โดยเฉพาะ oxidized LDL สามารถกระตุ้นการสร้าง matrix และกระตุ้นการอักเสบทำให้มีการหลั่งสารไซโตไคน์มาเหนี่ยวนำเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมคโครฟาจมารวมตัวกันและทำงานมากขึ้น
4. ระดับ HDL ในเลือดต่ำ ทำให้สูญเสียความสามารถในการเกิด reverse cholesterol transport ส่งผลให้มีคอเลสเตอรอลสะสมในเซลล์มากขึ้น จนเกิดการบาดเจ็บของเซลล์

การศึกษาในสัตว์ทดลองหลายการศึกษาพบว่า การรับประทานอาหารที่ไขมันสูง มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตเป็น glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis ได้² สำหรับข้อมูลในมนุษย์ จากการศึกษา Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังพบวาระดับ HDL ในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตที่เร็วขึ้น³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาติดตามไปข้างหน้าพบว่า ระดับคอเลสเตอรอล LDL และ apolipoprotein B มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตอย่างมีนัยสำคัญ⁴ การศึกษาของ Chen และคณะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 จำนวน 3,303 ราย พบวาระดับคอเลสเตอรอลรวมที่สูง สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองไตและการต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างมีนัยสำคัญ⁵

ผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยไตเรื้อรังมีอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป โดยจากการศึกษาพบว่า อุตบัติการณ์ของ

การเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) สัมพันธ์กับอัตราการกรองไตที่ลดลง โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต^๕ แม้ในประชากรทั่วไปพบว่า อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสัมพันธ์กับระดับ LDL ที่สูง ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูง และระดับ HDL ในเลือดที่ต่ำ แต่การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม กลับพบว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดที่ต่ำสัมพันธ์กับอัตรา

เสียชีวิตที่สูงขึ้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า cholesterol paradox ซึ่งอธิบายภาวะดังกล่าวจากการที่ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ จากภาวะทุพโภชนาการ และการอักเสบเรื้อรังในร่างกาย อย่างไรก็ตาม การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังอาจขึ้นกับปัจจัยอื่นหลายอย่างนอกเหนือจากระดับไขมันในเลือดที่วัดทั่วไป ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Traditional risk factors	Uremia-related risk factors
• Older age • Male sex • Hypertension • Diabetes • Obesity • Smoking • High LDL • Low HDL • Physical inactivity • Genetic	• Uremic milieu • Anemia • Abnormal mineral metabolism (elevated PTH, hyperphosphatemia, Calcium load) • Dialysis vintage • Fluid overload • Oxidative stress • Malnutrition • Chronic inflammation (C-reactive protein, interleukin-6) • Increased asymmetric dimethylarginine (ADMA)

LDL= Low density lipoprotein, HDL= High density lipoprotein

การรักษาภาวะไขมันผิดปกติในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

ปัจจุบันยาลดระดับไขมันในเลือดที่มีข้อมูลมีหลายชนิด ได้แก่ Statins

Statins หรือ HMG-CoA reductase inhibitors ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญของขบวนการสร้างคอเลสเตอรอลจากตับ สามารถลดได้ทั้งระดับ

LDL ไตรกลีเซอไรด์ และสามารถเพิ่มระดับ HDL ในเลือดได้นอกจากนี้จากการศึกษาายังพบว่า สามารถลดระดับ oxidized LDL ที่เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ ปัจจุบันยา statins มีหลายชนิด คุณสมบัติ และความสามารถในการลดระดับ LDL มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 และ ตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ชนิดยาในกลุ่ม statins ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา

Statin	Bioavailability	Solubility	Half-life (hours)	CYP metabolism	Renal excretion
Pitavastatin	80 %	Lipophilic	11	CYP2C9	< 2 %
Pravastatin	18 %	Hydrophilic	1.8	No	20 %
Rosuvastatin	20 %	Hydrophilic	19	CYP2C9	10 %
Atorvastatin	12 %	Lipophilic	14	CYP3A4	< 5 %
Simvastatin	5 %	Lipophilic	2	CYP3A4	13 %
Fluvastatin	24 %	Lipophilic	1.2	CYP2C9	6 %

CYP = Cytochrome P

ตารางที่ 5 ชนิดของ statins และความสามารถในการลดระดับ LDL ในเลือด

High intensity	Moderate intensity	Low intensity
Lower LDL $\geq$ 50%	Lower LDL 30-49%	Lower LDL < 30%
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 1-4 mg	

LDL= Low density lipoprotein, mg= miligrams, bid= twice daily

Stains ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ซึ่งเป็นกลไกหลักในการกระตุ้นการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง จากการศึกษา JUPITER study โดย Ridker และคณะ พบว่า statins สามารถลดระดับ high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะอักเสบในร่างกาย อย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับพบว่าสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 44 ในผู้ป่วยที่มีระดับ hsCRP และ LDL ในเลือดสูง⁷ ปัจจุบัน statins จึงเป็นยาหลักที่ใช้ลดไขมันในเลือดจากทุกแนวทางเวชปฏิบัติ การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่พบว่า statins สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีข้อมูลชัดเจนในกลุ่มประชากรทั่วไป แต่สำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ขาดการศึกษาแบบทดลองสุ่มขนาดใหญ่ที่ศึกษาจำเพาะกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว โดยจากการศึกษาที่ปรากฏในปัจจุบันพบว่ามีประโยชน์เป็นไปในทางเดียวกับประชากรทั่วไป จาก post hoc analysis ของการศึกษา Pravastatin Pooling Project เมื่อศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 พบว่า pravastatin สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้ร้อยละ 23⁸ และจากการศึกษา meta-analysis ก็พบประโยชน์จาก statins ช่วยลดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20-28 และลดอัตราการเสียชีวิตได้ประมาณร้อยละ 15-20⁹⁻¹¹ นอกจากนี้ยังพบว่าอาจมีประโยชน์ต่อการทำงานของไตโดยสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ประมาณ 0.47 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับยาหลอก¹¹

สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีการศึกษาขนาดใหญ่ 3 การศึกษาหลัก ได้แก่ 4D, AURORA และ SHARP study ดังสรุปในตารางที่ 6 ซึ่งจากการศึกษา 4D และ AURORA ไม่พบประโยชน์จากการได้รับ statins ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด หรืออัตราการเสียชีวิต แม้จะสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ถึงร้อยละ 40^{12,13} โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับ LDL ในเลือดมากกว่า 145 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร¹⁴ แต่ในการศึกษา SHARP study ที่ศึกษาในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 3,023 ราย และไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 6,274 ราย พบว่าการให้ simvastatin ร่วมกับ ezetimibe สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 17 แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตกลับไม่พบประโยชน์ดังกล่าว¹⁵ ซึ่งผลจากการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตของ Palmer และคณะ ก็ให้ผลไปในทางเดียวกัน คือ statins ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบ หรืออัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁶

ผลข้างเคียงจาก statins ที่มีรายงานได้แก่ กล้ามเนื้ออักเสบ การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine kinase ในเลือด ค่าเอนไซม์ตัวสูงขึ้นซึ่งพบได้น้อย ส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดของยา statins ที่ได้รับ และระดับยาในเลือด ยา statins บางชนิดที่มีการขับทางไต จึงต้องได้รับการปรับยาตามอัตราการกรองไตดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 การศึกษาผลของการใช้ statins ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Study/ Author/ Year	Study design	Patient characteristics	Number of patients	Follow up	Drugs	Main results HR (95% CI)	Risk of stroke HR (95% CI)	Adverse events
4D Wanner et al./ 2005 ^[12]	RCT	Type 2 DM, ESRD on HD < 2 years	1,255	4 years	Atorvastatin 20 mg/day VS placebo	Composite of cardiac death, non-fatal MI, non-fatal stroke HR 0.92 (0.77-1.10), P = 0.37	Increased risk of fatal stroke in atorvastatin group HR 2.03 (1.05-3.93), P = 0.04	No increase in rhabdomyolysis or severe liver disease
AURORA Fellström et al./ 2009 ^[13]	RCT	ESRD	2,776	3.8 years	Rosuvastatin 20 mg/day VS placebo	Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke HR 0.96 (0.84-1.11), P = 0.59	Not increased risk of stroke HR 1.17 (0.79-1.75), P = 0.42	No increase in rhabdomyolysis or severe liver disease
SHARP Baigent et al./ 2011 ^[15]	RCT	On HD, PD 2,023 Not on HD 6,247	9,270	4.9 years	Simvastatin 20 mg/day plus Ezetimibe 10 mg/day VS placebo	- Lower 1st major atherosclerotic events HR 0.83 (0.74-0.94), P = 0.0021 - Subgroup : on dialysis no difference on CV outcome	Decreased risk of non-hemorrhagic stroke HR 0.75 (0.60-0.94), P = 0.01	No significant increase in myalgia, rhabdomyolysis, or hepatitis
Post hoc 4D März et al./ 2011 ^[14]	Post hoc study of RCT	Type 2 DM, ESRD on HD < 2 years	1,255	4 years	Atorvastatin 20 mg/day VS placebo	- Significantly reduced adverse outcomes in the highest quartile of LDL (≥ 145 mg/dl) - Cardiac death HR 0.58 (0.34-0.99), P=0.044 - Non-fatal MI HR 0.50 (0.27-0.91), P= 0.024		
Palmer et al./ 2014 ^[16]	Systematic review and meta- analyses	ESRD on HD, PD	8,289	2-29 months	Statins VS placebo	- Major cardiovascular events RR 0.95 (0.88-1.03) - All-cause mortality RR 0.96 (0.90-1.02) - CV mortality RR 0.94 (0.84-1.06)	Fatal and non-fatal stroke RR 1.29 (0.96-1.72)	- Elevated creatine kinase RR 1.25 (0.55-2.83) - Elevated liver enzyme RR 1.09 (0.41-2.91)

ตารางที่ 7 คำแนะนำการปรับขนาดยา statins ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตาม KDIGO 2013

Statin	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5 including dialysis or kidney transplantation (mg)	Clinical study
Lovastatin	GP	Not studied	
Fluvastatin	GP	80	
Atorvastatin	GP	20	4D ^[12]
Rosuvastatin	GP	10	AURORA ^[13]
Simvastatin/Ezetimibe	GP	20/10	SHARP ^[15]
Pravastatin	GP	40	
Simvastatin	GP	40	
Pitavastatin	GP	2	

Adapt from KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in Chronic kidney disease 2013^[25]

GP= General population, eGFR= Estimated glomerular filtration rate, mg= milligrams

Fibrates

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม fibrates คือ กระตุ้นการสร้าง peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR α) ที่ตับ มีผลทำให้ยีนที่ควบคุมการสร้าง ApoC-III ทำงานลดลง และ ยีนควบคุม ApoA-I กรดไขมันอิสระ และ lipoprotein lipase ทำงานเพิ่มมากขึ้น โดยรวมจึงทำให้สามารถลดไตรกลีเซอไรด์ ในเลือด ซึ่งเป็นความผิดปกติของไขมันที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเพิ่มปริมาณ HDL ในเลือดได้ ชนิดของยากลุ่มนี้ได้แก่ fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, ciprofibrate และ pemafibrate เป็นต้น ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน มีปฏิกิริยากับยาหลายชนิด และเมื่อระดับยาในเลือดที่สูง อาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบ หรือรุนแรงจนเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) โดยยา gemfibrozil มีโอกาสเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลายมากกว่าชนิดอื่น ๆ โดยเฉพาะเมื่อใช้ควบคู่กับยากลุ่ม statins เนื่องจากมีผลลด glucuronidation จากการที่ยา gemfibrozil ยับยั้งเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyl transferase ทำให้การกำจัด statins ในเลือดลดลง เมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ fenofibrate จะถูกกำจัดผ่านทางไตมากกว่า gemfibrozil ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงมีโอกาสเกิดการคั่งของยาได้มากกว่า แนวทางปฏิบัติของ KDOQI จึงมีคำแนะนำในการปรับขนาดยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 8 และควรหลีกเลี่ยงการใช้ fibrates ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

ตารางที่ 8 คำแนะนำการปรับขนาดยา fenofibrate ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

อัตราการกรองไต (มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร)	ปรับขนาดยา
60-90	↓ 50%
15-59	↓ 75%
< 15	Avoid

จากการศึกษาในประชากรทั่วไป พบว่าการใช้ fibrates สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ประโยชน์พบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมากกว่าระดับ HDL ในเลือดต่ำมากเท่านั้น¹⁷ สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาค้นคว้าของ Tonelli และคณะในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีระดับ HDL ในเลือดต่ำ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่าอัตราการกรองไตในช่วง 30-75 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร การได้รับยา gemfibrozil สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 27¹⁸ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่าในผู้ป่วยที่มีค่าอัตราการกรองไต 30-59.9 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หลังการได้รับยาในกลุ่ม fibrates สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 30 และลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 40¹⁹

Ezetimibe

ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของโปรตีน Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) ที่ผิวเซลล์ลำไส้เล็ก มีผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเตอรอล และลดระดับ LDL ในเลือดได้ โดย ezetimibe จะถูกขับออกทางน้ำดีร้อยละ 80 จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สำหรับข้อมูลของ ezetimibe ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่าการให้ยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ไปเป็นระยะเวลา 6 เดือนพบว่าสามารถลดระดับ LDL ในเลือดได้ร้อยละ 21 โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง²⁰ และผลการศึกษาจากการศึกษา SHARP study ดังกล่าวข้างต้นพบว่าการให้ยา simvastatin ร่วมกับ ezetimibe สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 17

Bile acid sequestrants

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cholestyramine ออกฤทธิ์โดยจับกับกรดน้ำดี (bile acid) และลดการดูดกลับผ่านทาง enterohepatic recirculation ทำให้เพิ่มการขับคอเลสเตอรอลทางน้ำดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังเพิ่มปริมาณ LDL receptor ที่ตับทำให้ระดับ LDL ในเลือดลดลง ข้อดีคือยาในกลุ่มนี้ไม่ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย ทำให้ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต แต่ข้อพึงระวังคืออาจมีผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด และอาจมีปฏิกิริยา

ลดการดูดซึมยาอื่นหากบริหารยาพร้อมกัน นอกจากนี้ยังเพิ่มการสร้าง VLDL จากตับผ่าน endogenous pathway มากขึ้น จึงอาจทำให้ค่าไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นได้ ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Nicotinic acid

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง VLDL และ apolipoprotein B จากตับ มีผลทำให้ลดไขมันคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ กรดไขมันอิสระ LDL และ small-dense LDL รวมทั้งสามารถเพิ่มระดับ HDL ในเลือดได้ เป็นยาในกลุ่มเดียวในปัจจุบันที่สามารถลดระดับ Lipoprotein(a) ในเลือดได้ แต่ยังไม่นิยมใช้ในทางคลินิกเนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ น้ำตาลและกรดยูริกในเลือดสูง

PCSK9 inhibitor

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย LDL receptor ที่ตับ ทำให้ LDL receptor ที่ผิวเซลล์เหลือมากขึ้นจึงสามารถจับกับ LDL และลดระดับ LDL ในเลือดได้ การศึกษา meta-analysis ในประชากรทั่วไปพบว่า PCSK9 inhibitor สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 17 เมื่อเทียบกับยาหลอก²¹ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกัน²² ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การศึกษาผลของการใช้ยาลดไขมันกลุ่มอื่นๆ

Study/ Author/ Year	Study design	Patient characteristics	Number of patients	Follow up	Drugs	Main results HR (95% CI)	Adverse events
Fibrate							
Post hoc VA-HIT Tonelli et al./ 2004 ^[18]	Post hoc of RCT	Established CAD with HDL $\leq$ 40 mg/dL with LDL $\leq$ 140 mg/dL Subgroup analysis of patient with CrCl $\leq$ 75 mL/min but Cr $<$ 2 mg/dL	1,046	5.3 years	Gemfibrozil 1200 mg/day VS placebo	- Major cardiovascular events HR 0.73 (0.56-0.96), P=0.02 - All-cause mortality HR 1.03 (0.78-1.35), P=0.85	No significant difference of overall adverse event
Jun et al./ 2012 ^[19]	Systematic review and meta- analyses	CKD eGFR 30-59.9 mL/min/1.73 m ²	16,869		Fibrate VS placebo	- Major cardiovascular events HR 0.7 (0.54-0.89), P=0.004 - Cardiovascular death HR 0.6 (0.38-0.96), P=0.03	
Ezetimibe							
UK-HARP-II Landray et al./ 2006 ^[20]	RCT	CKD non dialysis = 152 PD= 18, HD=33	203	6 months	Ezetimibe & simvastatin VS simvastatin alone	Additional decrease LDL 21% P<0.0001	No significant serious adverse event
PCSK9 inhibitor							
Post hoc FOURIER Charytan et al./ 2019 ^[22]	Post hoc of RCT	CKD with eGFR $\geq$ 30 mL/min/1.73 m ² CKD stage 2 = 15,034 $\geq$ CKD stage 3 = 4,443	19,477	2.2 years	Evolocumab VS placebo	- Major cardiovascular events CKD stage 2 HR 0.85 (0.77-0.94) CKD stage $\geq$ 3 HR 0.89 (0.76-1.05) ↓ Key secondary end point greater with more advanced CKD (CV death, MI, Stroke)	
Post hoc ODYSEY/ Tuñón et al./ 2020 ^[30]	Post hoc of RCT	Recent acute coronary syndrome eGFR $\geq$ 30 mL/min/1.73 m ²	18,918	2.8 years	Alirocumab VS placebo	Fewer CV events and deaths across the range of renal function	

RCT= Randomized controlled trial, CKD = chronic kidney disease, HR = hazard ratio, RR= relative risk, CI = confidence interval, P= P value, Cr = Creatinine, CrCl = Creatinine clearance, mL/min = Milliliter/minute, LDL= Low density lipoprotein, eGFR= glomerular filtration rate, CV= Cardiovascular, HD= Hemodialysis, PD= Peritoneal dialysis, ESRD= End stage renal disease, MI= myocardial infarction

Sevelamer hydrochloride

เป็น non-absorbable calcium free cationic polymer ที่ถูกนำมาใช้จับฟอสเฟตในอาหารในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งนอกจากจะลดระดับฟอสเฟตในเลือดแล้ว ยังพบว่าสามารถลดระดับ LDL และคลอเลสเตอรอลในเลือดได้²³ ซึ่งกลไกอาจเกิดจาก sevelamer สามารถจับกับกรดน้ำดีได้ทำให้ออกฤทธิ์คล้ายยากกลุ่มใน bile acid sequestrants

Omega-3 fatty acid

การให้ omega-3 fatty acid ที่อยู่ในน้ำมันตับปลา ขนาด

2-4 กรัมต่อวัน สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่า นอกจากสามารถลดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดแล้ว ยังสามารถลดระดับ C-reactive protein (CRP) อาการคัน และการอุดตันของหลอดเลือดเทียมได้²⁴ แต่ไม่มีผลต่อการลดการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด

ข้อควรระวังและแนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไขมันดังสรุปในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ข้อควรระวังและแนวทางการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาไขมัน

ชนิดยาลดไขมัน	ภาวะแทรกซ้อน	การป้องกัน
Statin	กล้ามเนื้ออักเสบ ค่า creatine kinase สูง ตับอักเสบ	ปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สังเกตอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี drug interaction
Fibrate	กล้ามเนื้ออักเสบ	ปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มี drug interaction
Ezetimibe	ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต สังเกตอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง เมื่อใช้ยาควบคู่กับยากกลุ่ม Statin
Bile acid sequestrants	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ลดการดูดซึมยาอื่น ไทรอยด์ฮอร์โมนสูง	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต หลีกเลี่ยงการรับประทานยาพร้อมกับยาชนิดอื่น หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีไทรอยด์ฮอร์โมนสูง
Nicotinic acid	ร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง กรดยูริกสูง	ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไต น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร
PCSK9 inhibitor	อาการแพ้ กล้ามเนื้ออักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง	ไม่ต้องปรับขนาดยาตามอัตราการกรองไต

แนวทางปฏิบัติในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำของ KDIGO ปี 2013²⁵

- ควรตรวจและประเมินภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังทุกราย
- ข้อบ่งชี้ ชนิดของยา และระดับคำแนะนำในการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 11 แต่สำหรับในส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว แนะนำว่าหากไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม statins หรือ ezetimibe มาก่อน ไม่แนะนำให้เริ่ม แต่หากเคยได้รับยาในกลุ่มดังกล่าวอยู่ตั้งแต่ก่อนเริ่มบำบัดทดแทนไต สามารถใช้ยาดังกล่าวต่อไปได้
- ไม่จำเป็นต้องตรวจติดตามระดับไขมันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังภายหลังการรักษา

คำแนะนำของ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ปี 2018²⁶

- ผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ที่มีระดับ LDL 70-189 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตในช่วง 15-59 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้เริ่มยา statins ที่มีความสามารถลดระดับ LDL ในเลือดระดับปานกลาง หรือให้ควบคู่กับ ezetimibe
- สำหรับผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว แนะนำว่าหากผู้ป่วยได้รับ statins อยู่ตั้งแต่ก่อนการบำบัดทดแทนไตสามารถใช้ยาเดิมต่อ แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาดังกล่าวมาก่อนการบำบัดทดแทนไต ไม่แนะนำให้เริ่มยากกลุ่ม statins

คำแนะนำของ European Society of Cardiology (ESC/EAS) ปี 2019²⁷

- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตในช่วง 30-59 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง (High risk) ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรได้รับการรักษา โดยมีเป้าหมายคือลดระดับ LDL ในเลือดให้ต่ำกว่า 70 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร และลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากระดับ LDL ในเลือดตั้งต้น
- สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูงมาก (very high risk) ควรได้รับการรักษา โดยมีเป้าหมาย

คือลดระดับ LDL ในเลือดให้ต่ำกว่า 55 มิลลิลิตรต่อเดซิลิตร และลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากระดับ LDL ในเลือดตั้งต้น

- การรักษาในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต สามารถเลือกได้ทั้งยากกลุ่ม statins หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe
- สำหรับผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วแนะนำว่า หากผู้ป่วยได้รับยากกลุ่ม statins, ezetimibe หรือ statins ร่วมกับ ezetimibe อยู่ตั้งแต่ก่อนทำการบำบัดทดแทนไตสามารถใช้ยาเดิมต่อตามความเสี่ยงเดิม แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาดังกล่าวมาก่อนการบำบัดทดแทนไตและไม่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่แนะนำให้เริ่มยากกลุ่ม statins

ตารางที่ 11 ข้อบ่งชี้การให้ยาลดระดับไขมันในเลือด ตาม KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in Chronic kidney disease 2013 โดยแยกตามระยะของโรคไตเรื้อรัง

ระยะ	อายุ	ยา	ระดับคำแนะนำ
G1-G2	> 50 ปี	Statin	1B
G3a-G5	> 50 ปี	Statin or Statin/Ezetimibe	1A
	18-49 ปี ร่วมกับ • Known coronary disease • Diabetes mellitus • Prior ischemic stroke • Estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal MI > 10%	Statin	2A
G5 Dialysis	ทุกอายุ	Statin or Statin/Ezetimibe แต่ไม่เริ่มในคนไม่เคยได้ยามาก่อน	2C 2A
KT	ทุกอายุ	Statin	2B

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้สามารถพบได้บ่อย โดยมีอุบัติการณ์และความรุนแรงเพิ่มขึ้นสัมพันธ์อัตราการกรองไตที่ลดลง กลไกการเกิดไขมันในเลือดผิดปกติมีความแตกต่างจากในประชากรทั่วไป ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดทำให้เกิดผลแทรกซ้อนคือ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีความเสื่อมของไตที่เร็วขึ้น แนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ ในปัจจุบันยังคงแนะนำการใช้ยากกลุ่ม statins เป็นยาหลัก โดยประโยชน์ของ statins ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดพบเด่นชัดในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แต่ยังไม่พบประโยชน์ที่แน่ชัดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney

disease. Nat Rev Nephrol 2018;14(12):727-49.

2. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y, Keane WF. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. Kidney Int 1990;37(3):880-91.
3. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51(6):1908-19.
4. Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. Kidney Int 2005;68:S87-93.
5. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. PLoS One 2013;8(2):e55643.

6. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76(6):652–8.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–207.
8. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110(12):1557–63.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):829–39.
10. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM Int J Med* 2017;110(8):493–500.
11. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007784.
12. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353(3):238–48.
13. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–407.
14. März W, Genser B, Drechsler C, Krane V, Grammer TB, Ritz E, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1316–25.
15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2011;377(9784):2181–92.
16. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Nigwekar SU, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD004289.
17. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(12):1585–91.
18. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC, Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66(3):1123–30.
19. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(20):2061–71.
20. Landray M, Baigent C, Leaper C, Adu D, Altmann P, Armitage J, et al. The Second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: A Randomized Controlled Study of the Biochemical Safety and Efficacy of Adding Ezetimibe to Simvastatin as Initial Therapy Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(3):385–95.
21. Casula M, Olmastroni E, Boccari MT, Tragni E, Pirillo A, Catapano AL. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 2019;143:143–50.
22. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(23):2961–70.
23. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(12):2907–14.
24. Tam K, Wu M, Siddiqui FJ, Chan ES, Zhu Y, Jafar TH. Omega-3 fatty acids for dialysis vascular access outcomes in patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018(11):CD011353.
25. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85(6):1303–9.

26. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):3168–209.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–88.
28. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease: The TNT (Treating to New Targets) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448–54.
29. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(12):1266–73.
30. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41(42):4114–23.

Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Diabetic Kidney Disease

Nilobon Puntuwun, Kittrawee Kritmetapak

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

Abstract

Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have become the standard treatment of diabetic kidney disease (DKD). Despite the efficacy of newer drugs, the risk of progression of kidney disease, and cardiovascular morbidity and mortality remain substantial. Overactivation of mineralocorticoid receptor has been reported to play an important role in the progression of DKD and cardiovascular dysfunction through inflammation and fibrosis. Finerenone, a nonsteroidal selective mineralocorticoid receptor antagonist, may contribute to cardiorenal protection with decreased risk of hyperkalemia. Combining with the standard treatment, mineralocorticoid receptor antagonist has emerged as a promising strategy in slowing the progression of kidney disease and lowering the risk of cardiovascular disease in patients with DKD.

Keywords: CKD; diabetes mellitus; kidney failure; renal failure; hypertension

Corresponding author: Nilobon Puntuwun

Email: obab_31@hotmail.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.

บทบาทของยาต้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ ในโรคไตจากเบาหวาน

นิโบล พันธวรรณ, กิตติวี ฤกษ์เมธากาญจน์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการใช้ยาต้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoid receptor antagonists) เช่น ยานาตอร์เวดิล และยาลิซนเปปรีด เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีหลายชนิดที่มีประสิทธิภาพที่ดีแต่ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเสื่อมของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงสูงอยู่ มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์มีส่วนเกี่ยวข้องในพยาธิกำเนิดของโรคไตจากเบาหวานและโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งผ่านกระบวนการอักเสบและการเกิดพังผืด ยาไฟนิรโรนเป็นยาต้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งมีผลในการชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมีความเสี่ยงต่ำต่อการเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียมในเลือด การใช้ยาต้านตัวรับมิเนอร์าโลคอร์ติคอยด์ร่วมกับการรักษามาตรฐานอาจเป็นกลยุทธ์ที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานได้

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเรื้อรัง; เบาหวานลงไต; เบาหวาน; ความดันโลหิตสูง

โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease) พบได้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ความชุกของโรคเบาหวานในปัจจุบันมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยผลการสำรวจในปี พ.ศ. 2561 พบความชุกร้อยละ 11.6 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 4¹ จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563 พบว่าโรคเบาหวานเป็นสาเหตุหลักของการบำบัดทดแทนไตถึงร้อยละ 41.50² ในปัจจุบัน angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin II receptor blocker (ARB) เป็นยาหลักที่ใช้ชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน แต่ยาเหล่านี้มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง นอกจากนี้ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor มีข้อมูลว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไตจากโรคเบาหวานและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้โดยไม่ขึ้นกับระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่าจะมีการใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ SGLT2 inhibitor แล้วผู้ป่วยโรคเบาหวานก็ยังคงมีความเสี่ยงต่อการ

เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage kidney disease) เป็นที่ทราบกันดีว่าเมื่อฮอร์โมน aldosterone จับกับ mineralocorticoid receptor (MR) จะกระตุ้นให้เกิดการดูดกลับน้ำและเกลือแร่ที่ไตและลำไส้ นอกจากนี้ยังพบ MR ในเซลล์ชนิดอื่นหลายชนิด ได้แก่ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด เซลล์บุผนังหลอดเลือด เซลล์ไขมัน และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งการกระตุ้น MR ในเซลล์เหล่านี้จะทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นซึ่งส่งผลเสียต่อไต หัวใจ และหลอดเลือด ดังนั้นจึงมีการศึกษายากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) เพื่อใช้ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน โดยยากลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ เช่น spironolactone ถูกใช้มาเป็นเวลานานเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และโรคตับแข็ง และปัจจุบันมียากลุ่มใหม่ชนิด MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น finerenone ซึ่งมีความจำเพาะต่อ MR มากขึ้น และเมื่อใช้ร่วมกับการรักษามาตรฐานแล้วอาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: นิโบล พันธวรรณ

อีเมล: obab_31@hotmail.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.

คำจำกัดความของโรคไตจากเบาหวาน

จากการศึกษาชื่อ UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) พบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นมานานประมาณ 15 ปีจะพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria) และร้อยละ 30 มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่เคยตรวจพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ จากการศึกษานี้ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ติดตามไปนาน 7.8 ปี พบการเปลี่ยนแปลงจากภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (microalbuminuria) กลายเป็นภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย (macroalbuminuria) ร้อยละ 31, กลับเป็นปกติ (normoalbuminuria) ร้อยละ 31 และยังคงมีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย ร้อยละ 38³

การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคไตจากเบาหวาน มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ ตรวจพบภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย (urine albumin/creatinine ratio ≥ 300 มิลลิกรัมต่อกรัมของครีเอตินีน) หรือตรวจพบภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (urine albumin/creatinine ratio ≥ 30 มิลลิกรัมต่อกรัมของครีเอตินีน) ร่วมกับ โรคเบาหวานเข้าจอประสาทตา (diabetic retinopathy) เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 มานานอย่างน้อย 10 ปี⁴

ปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดโรคไตจากเบาหวาน ได้แก่ เชื้อชาติ ประวัติโรคไตจากเบาหวานในครอบครัว โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ดัชนีมวลกายสูง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) นอกจากนี้มีปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการดำเนินโรค เช่น ระดับน้ำตาลสะสมสูง ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และการสูบบุหรี่⁵ โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและความดันโลหิตสูง

การตรวจคัดกรองโรคไตจากเบาหวาน แนะนำให้เริ่มตรวจหลังจากวินิจฉัย 5 ปี ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และตรวจตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากนั้นควรตรวจติดตามทุกปี⁴ หากตรวจพบภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะร่วมกับเบาหวานเข้าจอประสาทตาจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวาน โดยการตรวจต้องพบความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 3 ครั้งหลังจากติดตามผู้ป่วยนานอย่างน้อย 3-6 เดือน และควรเก็บปัสสาวะในช่วงเช้าเพื่อประเมินภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ การตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจะพบการหนาตัวของ glomerular basement membrane ตั้งแต่ในระยะแรก ร่วมกับพบ mesangial expansion และ hyaline deposit ในผนังหลอดเลือดและโกลเมอรูลัส³ ควรคำนึงถึงภาวะที่ไม่ใช่โรคไตจากเบาหวานเมื่อพบลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้ ได้แก่ มีอาการและอาการแสดงของโรคตามระบบชนิดอื่น, ไม่พบเบาหวานเข้าจอประสาทตาในผู้ป่วยโรคเบาหวาน

ชนิดที่ 1, มีอัตราการกรองของไตลดลงเร็วผิดปกติ, มีภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว, มีความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา, มี active urinary sediment หรือมีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ภายในเวลา 2-3 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB⁴

Renin-angiotensin-aldosterone system ในโรคไตจากเบาหวาน

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เริ่มต้นจาก angiotensinogen ที่สร้างจากตับถูกเอนไซม์ renin เปลี่ยนเป็น angiotensin I หลังจากนั้นเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme จะทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II ซึ่งไปจับกับ AT1 receptor ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือดและหลอดเลือดฝอย ทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัวและกระตุ้นการดูดกลับโซเดียมที่ไต ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น นอกจากนี้ angiotensin II ยังไปกระตุ้นการสร้าง aldosterone จากต่อมหมวกไตชั้นนอก และ aldosterone จะไปจับกับ MR ในไตเพื่อเพิ่มการดูดกลับน้ำและโซเดียมในไต แล้วถูกขนส่งเข้าไปภายในนิวเคลียสเพื่อกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนในเซลล์เป้าหมาย (genomic pathway) นอกจากนี้ aldosterone ยังสามารถกระตุ้นการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดยอาจไม่จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้น MR ร่วมด้วย (nongenomic pathway)

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นให้มีการสร้าง angiotensinogen และ angiotensin II ในไตเพิ่มขึ้น เมื่อ angiotensin II จับกับ AT1 receptor ที่ต่อมหมวกไตชั้นนอกแล้วจะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ aldosterone synthase (CYP11B2) และกระตุ้นการสร้าง aldosterone ส่งผลให้ aldosterone สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และการเพิ่มขึ้นของ angiotensin II จะกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบ และการสร้าง growth factor บางชนิด (transforming growth factor- β , vascular endothelial growth factor) ซึ่ง AT1 receptor จะทำหน้าที่กระตุ้นการอักเสบ ในขณะที่ AT2 receptor จะทำหน้าที่ป้องกันการบาดเจ็บของไตโดยการยับยั้งภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน การอักเสบ และอะพอพโทซิส (apoptosis) การกระตุ้น RAAS และ MR มากผิดปกติเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและพังผืดในไต ซึ่งนำไปสู่การเสื่อมของไตในโรคเบาหวาน⁶

จากการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไตได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวานในปี พ.ศ. 2524 เริ่มมีการพบปรากฏการณ์ aldosterone

breakthrough⁷ ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ใช้อยากลุ่ม ACEI โดยยา captopril ขนาดสูงสามารถลดระดับ aldosterone ในพลาสมาจาก 74 พิโคกรัม/มิลลิตร เป็น 21 พิโคกรัม/มิลลิตร ในระยะเวลา 1 เดือน แต่เมื่อติดตามต่อไปอีก 1 ปี พบว่าระดับ aldosterone ในพลาสมากลับเพิ่มขึ้นเป็น 165 พิโคกรัม/มิลลิตร โดยที่ระดับ angiotensin II ไม่ได้เพิ่มขึ้น มีรายงานพบภาวะ aldosterone breakthrough ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากได้รับยา trandolapril นาน 40 สัปดาห์ (ระดับ aldosterone 112.0 ± 18.7 และ 53.2 ± 15.1 พิโคกรัม/มิลลิตร ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ aldosterone breakthrough ตามลำดับ) ทำให้ความสามารถในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะสูญเสียไปในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ aldosterone breakthrough จึงทำให้เริ่มมีการศึกษาที่ช่วยลดภาวะดังกล่าว มีการทดลองให้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว เมื่อติดตามไปนาน 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมด้วยมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีการลดลงของอัตราการกรองของไตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา spironolactone ร่วมด้วยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นด้วย ในการศึกษาที่พบว่าค่าพื้นฐานของระดับ aldosterone ในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและสามารถทำนายการลดลงของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะหลังจากใช้ยา spironolactone ได้⁸

หน้าที่ของ aldosterone และ mineralocorticoid receptor

Aldosterone เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนชนิดหนึ่งในกลุ่ม mineralocorticoid ซึ่งสร้างจากชั้น zona glomerulosa ของต่อมหมวกไตชั้นนอก และยังสร้างจากเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ด้วย การหลั่ง aldosterone ถูกกระตุ้นโดยภาวะโพแทสเซียมสูงหรือ angiotensin II ผ่านทาง RAAS ในภาวะขาดน้ำ aldosterone ทำหน้าที่กระตุ้นการขับโพแทสเซียมและดูดกลับโซเดียมที่หลอดไตฝอยบริเวณ distal tubule, connecting tubule และ collecting duct (“aldosterone-sensitive distal nephron”) aldosterone จึงทำหน้าที่หลักในการควบคุมความดันโลหิตและสมดุลน้ำนอกเซลล์ เมื่อ aldosterone จับกับ MR ภายในเซลล์ จะเกิด aldosterone-receptor complex และเคลื่อนย้ายเข้าไปในนิวเคลียสไปจับกับดีเอ็นเอส่วนที่เรียกว่า glucocorticoid response element แล้วกระตุ้นกระบวนการ transcription ส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้าง transporter หรือ channel ในหลอดไตฝอย โดยที่ principal cell ของ collecting duct โซเดียมจะผ่านเข้าเซลล์ทาง amiloride-sensitive

epithelial sodium channel (ENaC) และโพแทสเซียมจะถูกขนส่งออกนอกเซลล์ทาง renal outer medullary potassium channel (ROMK) ที่ด้าน apical membrane โซเดียมจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดย Na^+/K^+ -ATPase ที่ด้าน basolateral membrane การทำงานของ ENaC, ROMK และ Na^+/K^+ -ATPase มีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน และถูกกระตุ้นโดย aldosterone⁹ นอกจากนี้ aldosterone ยังสามารถกระตุ้นการสร้างโซโทโคโรนที่ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไต หัวใจ และหลอดเลือดได้ ในผู้ป่วย CKD พบว่า aldosterone สามารถกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกที่ลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนเพื่อช่วยรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่

ระดับ aldosterone ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจวายเรื้อรังและโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในผู้ป่วย CKD ที่มีการทำงานของไตลดลง ร้อยละ 50 พบว่าระดับ aldosterone สูงขึ้นโดยที่ระดับโพแทสเซียมและ renin ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดพังผืดในไตจากการศึกษาผลของ aldosterone ต่อการบาดเจ็บของโพโดไซต์ (podocyte) เชื่อว่าอาจเกิดจาก aldosterone กระตุ้นให้เกิดความดันโลหิตที่สูง ส่งผลให้ความดันในโกลเมอรูลัสสูง และเกิดการบาดเจ็บของโกลเมอรูลัส นอกจากนี้ aldosterone สามารถกระตุ้น MR ในโพโดไซต์ได้โดยตรง ส่งผลให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และพังผืดในไตเพิ่มขึ้น ดังนั้นการกระตุ้น MR โดย aldosterone จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดภาวะไตเสื่อมเร็วขึ้น⁷

MR มีความสามารถในการจับกับ aldosterone และ cortisol คล้ายคลึงกันแต่เนื่องจากในกระแสเลือดมีปริมาณ cortisol มากกว่า aldosterone 100-1,000 เท่า ทำให้ cortisol จับกับ MR ได้มากกว่า aldosterone อย่างไรก็ตามภายในไตมีเอนไซม์ 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) ทำหน้าที่เปลี่ยน cortisol ให้กลายเป็น cortisone ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ¹⁰ นอกจากหลอดไตฝอยแล้ว MR ยังพบในเซลล์บุผนังหลอดเลือด โพโดไซต์ ไฟโบรบลาสต์ และเซลล์เม็ดเลือดขาว ซึ่งเซลล์เหล่านี้มี MR แต่ไม่มีเอนไซม์ 11 β HSD2 ทำให้เซลล์ไม่สามารถเปลี่ยน cortisol ให้กลายเป็น cortisone ส่งผลให้ cortisol สามารถกระตุ้นการทำงานของ MR ในเซลล์ดังกล่าวได้ ภาวะ aldosterone สูงและการกระตุ้น MR มากผิดปกติจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังและพังผืดในไต ส่งผลให้การดำเนินโรคไตจากเบาหวานมีความรุนแรงเพิ่มขึ้น¹⁰

การแสดงออกของ MR ในไตแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ classical tissue expression of MR พบใน aldosterone-sensitive distal nephron โดยพบร่วมกับเอนไซม์ 11 β HSD2 และ non-classical tissue expression of MR พบใน mesangial

cell, โฟโตไซด์ และเซลล์บุผิวภายในโกลเมอรูลัส แต่ไม่พบเอนไซม์ 11 β HSD2 ร่วมด้วย⁶

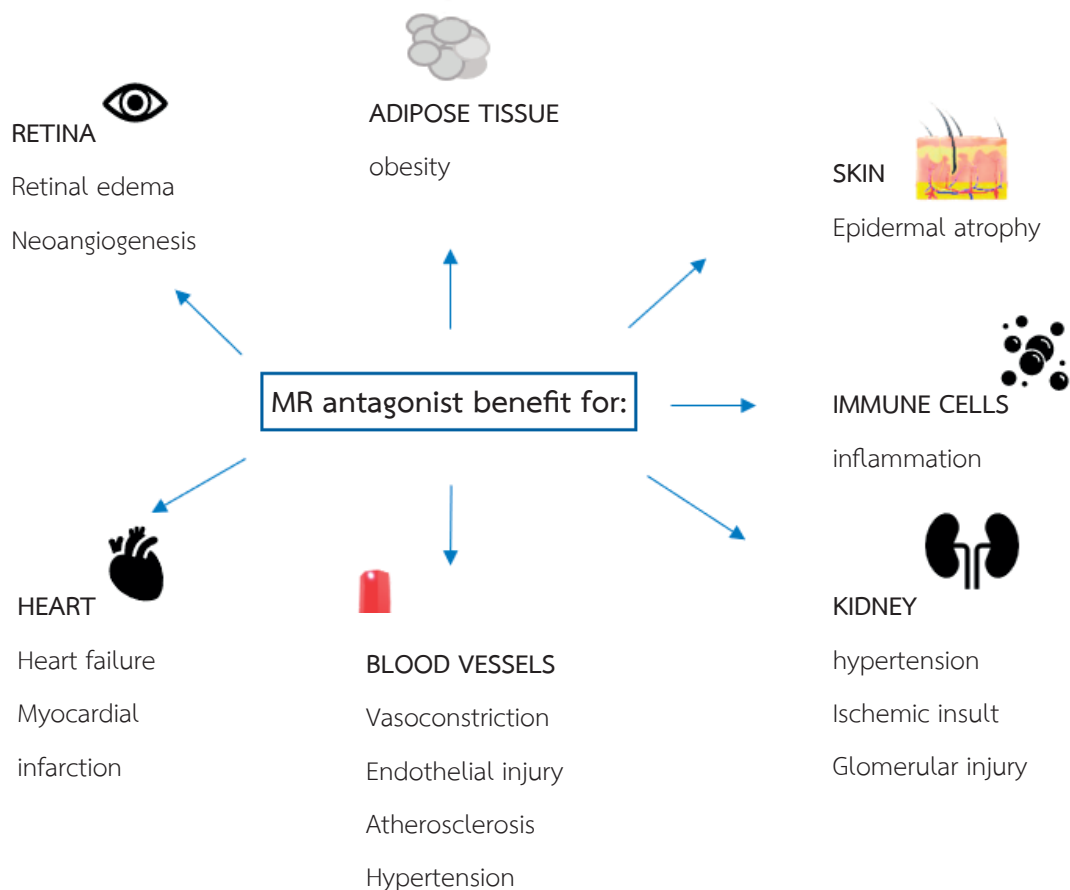
การกระตุ้น mineralocorticoid receptor มากผิดปกติในโรคไตจากเบาหวาน⁶

MR เป็นตัวรับของ aldosterone, cortisol และ progesterone ซึ่งฮอร์โมนเหล่านี้สามารถจับกับ MR ได้ใกล้เคียงกัน และ progesterone ยังสามารถต้านการทำงานของ MR ได้บางส่วนด้วย MR ที่ไม่ได้จับกับฮอร์โมนจะอยู่ภายในไซโทพลาซึมโดยรวมตัวกับ heat shock protein 90 เพื่อเพิ่มความเสถียร ส่วน MR ที่จับกับฮอร์โมนแล้วจะถูกกระตุ้นให้เคลื่อนย้ายจากไซโทพลาซึมเข้าไปในนิวเคลียสเพื่อไปจับกับ glucocorticoid response element แล้วกระตุ้นกระบวนการ transcription ต่อไป (รูปที่ 1 และ 2)

หนูทดลองที่มีภาวะพร่อง MR จะเกิดภาวะสูญเสียเกลือแร่ปริมาณมากออกทางปัสสาวะ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับ renin/aldosterone ในพลาสมาเพิ่มขึ้น และเสียชีวิตภายใน 1-2 สัปดาห์หลังคลอด¹¹ ซึ่งการกระตุ้น MR ส่วนใหญ่มีผลต่อ ENaC

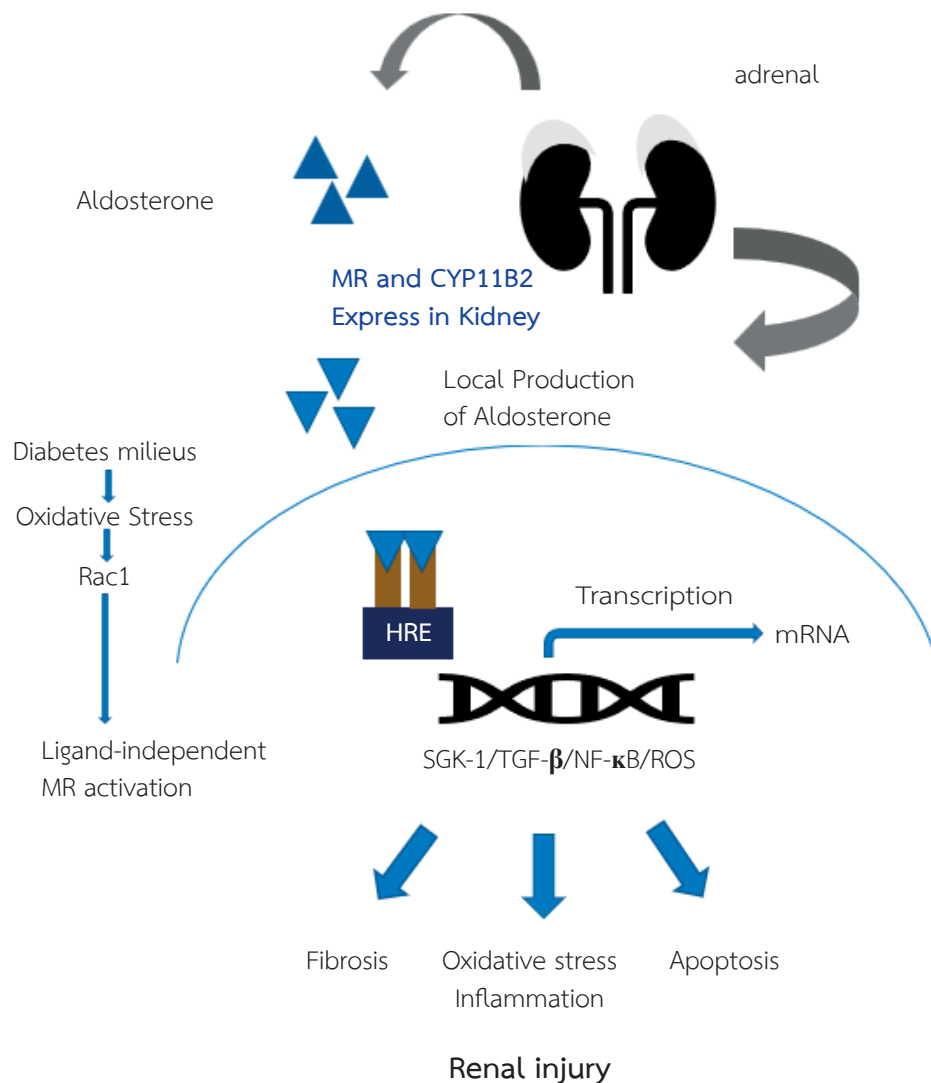
ที่ cortical collecting duct โดยควบคุมผ่านการกระตุ้น serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) ซึ่ง TGF- β /SGK1 pathway มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพังผืดในไต

มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) และ MR โดย Rac1 เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม GTPase ที่สามารถกระตุ้นการทำงานของ MR ได้โดยไม่ต้องอาศัย aldosterone การกระตุ้น Rac1 ผ่านทาง Rac1/PAK1/p38/ β -catenin pathway ในโฟโตไซด์ทำให้เกิดความผิดปกติของ actin cytoskeleton และ slit diaphragm รวมถึงเพิ่มภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและพังผืดในไต¹² ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงสามารถกระตุ้นการทำงานของ Rac1 ในโฟโตไซด์และ mesangial cell นอกจากนี้การให้สารยับยั้ง Rac1 ในสัตว์ทดลองสามารถลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและบรรเทาพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสได้¹³ อย่างไรก็ตามต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์เพื่อยืนยันบทบาทของการกระตุ้น Rac1 ในเซลล์ไต โดยเชื่อว่าการยับยั้ง Rac1 จะช่วยลดการกระตุ้น MR และชะลอการเกิดโรคไตจากเบาหวานได้



รูปที่ 1 ภาวะที่อาจได้ประโยชน์จากการใช้ mineralocorticoid receptor antagonist

ที่มา: ดัดแปลงจาก Jaisser F, et al. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68:49-75.⁹



รูปที่ 2 กลไกการกระตุ้น MR ในโรคไตจากเบาหวาน

เมื่อ aldosterone จับกับ MR ในไซโทพลาซึมแล้วจะถูกขนส่งเข้าไปในนิวเคลียสและรวมตัวกับ HRE ที่ยื่นเป้าหมาย ทำให้เกิดกระบวนการ transcription นอกจากนี้ยังมี CYP11B2 ซึ่งกระตุ้นการสร้าง aldosterone ส่งผลให้ MR ถูกกระตุ้นมากผิดปกติและทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในไต นอกจากนี้ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะกระตุ้นการทำงานของ Rac1 ซึ่งสามารถกระตุ้น MR ได้โดยไม่ต้องอาศัย aldosterone คำย่อ HRE, hormone response element; MR, mineralocorticoid receptor; NF- β B, nuclear factor kappa B; Rac1, Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1; ROS, reactive oxygen species; SGK1, serum and glucocorticoid-regulated kinase 1, TGF- β : transforming growth factor-beta

ที่มา: ดัดแปลงจาก Kawanami D, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.⁶

การใช้ mineralocorticoid receptor antagonist ในโรคไตจากเบาหวาน

มีรายงานในปี พ.ศ. 2544 พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม MRA ช่วยป้องกันโรคไตจากเบาหวานในสัตว์ทดลองได้ หลังจากนั้นมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับบทบาทของ MRA ในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของไต ในปัจจุบัน

มีการจำแนก MRA ออกเป็น 2 ชนิด (ตารางที่ 1) ได้แก่ MRA ชนิดสเตียรอยด์ (steroidal MRA) ได้แก่ spironolactone และ eplerenone และ MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal MRA) ได้แก่ finerenone, esaxerenone และ apararenone¹⁰

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อแตกต่างของยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์และไม่ใช่สเตียรอยด์

	Spironolactone	Eplerenone	Esaxerenone	Finerenone
กลุ่ม ค่าครึ่งชีวิต	สเตียรอยด์ 14-16 ชั่วโมง	สเตียรอยด์ 4-6 ชั่วโมง	ไม่ใช่สเตียรอยด์ 18-25 ชั่วโมง	ไม่ใช่สเตียรอยด์ 2 ชั่วโมง
การกระจายตัว	ไต > หัวใจ	ไต > หัวใจ	ไต = หัวใจ	ไต = หัวใจ
ผลข้างเคียง	ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะไตเสื่อมในเพศชาย ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ภาวะประจำเดือนผิดปกติ	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง*	ภาวะโพแทสเซียม ในเลือดสูง*

*อุบัติการณ์ต่ำกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์

ที่มา: ดัดแปลงจาก Kawanami D, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.⁶

Mineralocorticoid receptor antagonist ชนิดสเตียรอยด์

มีการศึกษาพบว่า MRA สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของไตในหนูทดลองที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ได้ แต่ในทางคลินิกมีผลข้างเคียงที่ต้องพึงระวังคือ ภาวะโพแทสเซียมสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และผู้ป่วยโรคเบาหวานเนื่องจากมีภาวะขาดอินซูลินและ hypo-reninemic hypoaldosteronism อยู่แล้ว¹⁴ MRA ชนิดสเตียรอยด์ที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ spironolactone และ eplerenone โดย spironolactone ถูกค้นพบเป็นชนิดแรกโดยมีโครงสร้างพื้นฐานมาจาก progesterone ยา spironolactone แย่งจับกับ MR ที่ตำแหน่งเดียวกับ aldosterone และยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ progesterone receptor และต้านการทำงานของ androgen receptor ได้ด้วย ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ ภาวะไตเสื่อมในเพศชาย ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ และภาวะประจำเดือนผิดปกติ ยา spironolactone ออกฤทธิ์ผ่านกลไกหลายประการ ได้แก่ ลดการตายของ mesangial cell ผ่านทาง Wnt pathway, ลด plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), ป้องกันการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์ผ่านการลด SGK1 และ NAPDH oxidase, ลดการแสดงออกของ CYP11B2 mRNA, ลด integrin β 1 และเพิ่ม integrin β 3 เพื่อป้องกันการทำลายโครงสร้างของโพโดไซต์, กระตุ้นกระบวนการ autophagy โดยการยับยั้ง PI3K/AKT/mTOR pathway⁶ รวมถึงป้องกันการกระตุ้นไฟโบรบลาสต์ในไตผ่านทาง platelet-derived growth factor และ connective tissue growth factor¹⁰ มีการศึกษาในหนูที่ถูกกระตุ้นให้เกิดโรคเบาหวานด้วยยา streptozotocin พบว่าการให้ยา spironolactone นาน 4 สัปดาห์ สามารถลดการสะสม

ของคอลลาเจนและไฟโบรเนกติน (fibronectin) ในหัวใจและไต¹⁵ รวมถึงลดปริมาณ macrophage infiltration, PAI-1 และ TGF- β ในเนื้อเยื่อไตได้¹⁶ และมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของงานวิจัยจำนวน 16 การศึกษา เกี่ยวกับผลของยา spironolactone ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว พบว่ายา spironolactone สามารถลดความดันโลหิตและภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง¹⁷

สำหรับยา eplerenone ที่ถูกค้นพบทีหลังมีความจำเพาะต่อ MR มากกว่า spironolactone ซึ่งนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจวาย นอกจากนี้ ยา eplerenone ยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตหลังจากที่เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดซึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ของยาในการลดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ การให้ยา eplerenone ในหนูสามารถลดการเกิดพังผืดในไตผ่านการยับยั้งการทำงานของ TGF- β , ลดการเกิดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยป้องกันการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์,¹⁸ การศึกษาในหนูที่ได้รับการตัดไตไป 1 ข้างแล้วได้รับการฉีด aldosterone หลังจากนั้นให้ยา eplerenone พบว่าสามารถลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยลดการทำงานของ SGK1 ในโพโดไซต์,⁶ การศึกษาในหนูพบว่า การให้ยา eplerenone ร่วมกับ ARB สามารถยับยั้งการบาดเจ็บต่อโพโดไซต์ และลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะโดยไม่ขึ้นกับการลดความดันโลหิต¹⁹ และมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับความดันโลหิตสูงจำนวน 75 ราย โดยพบว่าการให้ยา eplerenone ขนาด 50 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับ ramipril ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะและความดันโลหิตได้มากกว่าการให้ยา ramipril หรือ eplerenone อย่างเดียวเมื่อติดตามไปนาน 24 สัปดาห์²⁰

Mineralocorticoid receptor antagonist ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์มีผลดีต่อไตและหัวใจแต่ยังมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย จึงมีการพัฒนายากลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ซึ่งมีความเฉพาะในการออกฤทธิ์มากขึ้น ได้แก่ Finerenone, Apararenone และ Esaxerenone ที่มีผลข้างเคียงลดลง ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมสูง โดยยามีการกระจายในเนื้อเยื่อไตและหัวใจใกล้เคียงกัน¹⁴ ในขณะที่ยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์มีการกระจายในเนื้อเยื่อไตมากกว่าหัวใจ (6 เท่าสำหรับยา spironolactone, 3 เท่าสำหรับยา eplerenone) MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิก คือ Finerenone⁶

Finerenone

ในภาวะปกติ MR จะทำงานร่วมกับโคแฟกเตอร์แล้วมีผลต่อกระบวนการ transcription ในนิวเคลียส โดยยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์สามารถจับกับโคแฟกเตอร์และยังมีการกระตุ้น MR ได้บางส่วน ในขณะที่ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จะจับกับ MR และยับยั้งการทำงานของ MR โดยยา finerenone นั้นออกฤทธิ์ได้ดี มีความจำเพาะ และสามารถยับยั้งการจับกันระหว่างโคแฟกเตอร์กับ MR ในภาวะที่ไม่มี aldosterone ด้วย Finerenone ออกฤทธิ์ด้านการเกิดพังผืดได้ดีกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์โดยอาจเกิดจาก finerenone ควบคุมการทำงานของโคแฟกเตอร์ของ MR และยับยั้งการทำงานของยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน tenascin-X นอกจากนี้เภสัชจลนศาสตร์ของ finerenone มีความแตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone โดยเมแทบอลิซึมของ finerenone ไม่ทำให้เกิดเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง ในขณะที่ spironolactone มีเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด เช่น canrenone⁹ โดยมีค่าครึ่งชีวิตนาน 14-16 ชั่วโมง ส่วน eplerenone ไม่มีเมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีค่าครึ่งชีวิต 4-6 ชั่วโมง

ยา finerenone สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่สัมพันธ์กับการลดความดันโลหิต, ลดการเกิดพังผืดในไต, ลดการทำงานของ TGF- β , ลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดยยับยั้งการทำงานของ Rac1, ลดการกระตุ้น MR ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด และกระตุ้นการทำงานของ macrophage ชนิด M2 ซึ่งเป็นเซลล์ที่ช่วยด้านการอักเสบร่วมกับลดการทำงานของ macrophage ชนิด M1 ซึ่งเป็นเซลล์ที่กระตุ้นการอักเสบ มีการศึกษาชื่อ ARTS-DN (The MinerAlocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy)²¹ ในปี พ.ศ. 2558 เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 823 รายที่มีอัตราส่วนของค่าอัลบูมินต่อค่าครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin/

creatinine ratio, UACR) ตั้งแต่ 30 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินินและอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ได้รับการรักษาโดย ACEI หรือ ARB มาก่อนและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยา finerenone (1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยร้อยละ 36.7 ของผู้ป่วยมี UACR มากกว่า 300 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน และร้อยละ 40 มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เมื่อติดตามไปนาน 90 วัน ผลการศึกษาหลักเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของ UACR จากค่าพื้นฐานพบว่ายา finerenone สามารถลด UACR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกและการลดลงของ UACR มีความสัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับโดยยา finerenone ขนาด 7.5 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 21 (90% CI: 0.68-0.91; p=0.004), 10 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 24 (90% CI: 0.65-0.88; p=0.001), 15 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 33 (90% CI: 0.58-0.77; p<0.001) และ 20 มิลลิกรัม ลด UACR ได้ร้อยละ 38 (90% CI: 0.54-0.72; p<0.001) โดยที่การลดลงของ UACR ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและอัตราการกรองของไต

จากการศึกษาชื่อ FIDELIO-DKD (The Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease)²² ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา finerenone ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) หรือ 10 มิลลิกรัม/วัน (ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไต 25-60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 2-4 จำนวน 5,734 รายซึ่งได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB อยู่แล้วและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร โดยมีการปรับขนาดยา finerenone ทุก 1 เดือน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการกรองของไตโดยเฉลี่ย 44.3 ± 12.6 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมี UACR โดยเฉลี่ย 852 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการใช้ยา GLP-1 receptor agonist (ร้อยละ 6.7 ในกลุ่ม finerenone, ร้อยละ 7.2 ในกลุ่มยาหลอก) และ SGLT2 inhibitor ร่วมด้วย (ร้อยละ 4.4 ในกลุ่ม finerenone, ร้อยละ 4.8 ในกลุ่มยาหลอก) เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 2.6 ปี ผลการศึกษาหลักพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดผลรวมของการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าร้อยละ 40 จากค่าพื้นฐาน ภาวะไตวาย (ได้รับการบำบัดทดแทนไตนานกว่า 90 วัน ได้รับการปลูกถ่ายไต หรือมีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และการเสียชีวิตจากโรคไตต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 17.8

เทียบกับร้อยละ 21.1; HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; $P=0.001$) สอดคล้องกับผลการศึกษารองซึ่งพบว่าผลรวมของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด และการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 13 เทียบกับร้อยละ 14.8; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; $P=0.03$) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยา finerenone มี UACR ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกประมาณร้อยละ 31 ภายใน 4 เดือนแรก และกลุ่มที่ได้รับยา finerenone มีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตซิสโตลิกที่ 12 เดือน ลดลงจากค่าพื้นฐานประมาณ 2.1 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 18.3 เทียบกับร้อยละ 9) แต่พบภาวะโพแทสเซียมสูงรุนแรงจนต้องหยุดยาในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เพียงร้อยละ 2.3 และกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 0.9 ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ FIGARO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease)²³ ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา finerenone ขนาด 10 หรือ 20 มิลลิกรัม/วัน และยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 1-4 จำนวน 7,437 รายซึ่งได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้วและมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 4.8 มิลลิโมล/ลิตร ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการกรองของไตโดยเฉลี่ย 67.8 ± 21.7 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมี UACR โดยเฉลี่ย 308 มิลลิกรัม/วัน เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 3.4 ปี ผลการศึกษาลักษณะพบว่าผลรวมของการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด และการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 12.4 เทียบกับร้อยละ 14.2; HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; $P=0.03$) แต่เมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่าเฉพาะการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.2 เทียบกับร้อยละ 4.4; HR 0.71; 95% CI 0.56-0.90) ส่วนผลการศึกษารองพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา finerenone เกิดผลรวมของการลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าร้อยละ 40 จากค่าพื้นฐานและการเสียชีวิตจากโรคไตไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9.5 เทียบกับร้อยละ 10.8; HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยา finerenone มี UACR ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกประมาณร้อยละ 32 ภายใน 4 เดือนแรก อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 10.8 เทียบกับร้อยละ 5.3) ส่วนภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น

ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม จากผลการศึกษาของงานวิจัย 2 ชิ้นข้างต้น (FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD) แสดงให้เห็นว่ายา finerenone สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ CKD ระยะ 1-4 ที่ใช้ยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว แต่ควรระมัดระวังผลข้างเคียงโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

Apararenone

เป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะและนานขึ้น มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 293 รายที่ได้รับยา apararenone ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่แล้ว เมื่อติดตามไปนาน 24 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา apararenone ขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม/วัน มี UACR ลดลงเหลือร้อยละ 62.9, ร้อยละ 50.8 และร้อยละ 46.5 ของค่าพื้นฐาน ตามลำดับ โดยที่อัตราการกรองของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴

Esaxerenone

เป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งมีประสิทธิภาพและมีความจำเพาะสูง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา esaxerenone สามารถลดภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ลดการอักเสบและพังผืดในไตได้ ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ ESAX-DN (Esaxerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria)²⁵ ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 455 รายที่มี UACR 45 ถึง <300 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone (เริ่มขนาด 1.25 มิลลิกรัม/วัน แล้วค่อยปรับเป็น 2.5 มิลลิกรัม/วัน) ร่วมกับ ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB ชนิดเดียว เมื่อติดตามไปนาน 52 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ UACR ลดลงจนต่ำกว่า 30 มิลลิกรัม/กรัมของครีเอตินิน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 22 เทียบกับ ร้อยละ 4) และกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone มี UACR ลดลงโดยเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 58 เทียบกับ ร้อยละ 8) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มที่ได้รับยา esaxerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9 เทียบกับ ร้อยละ 2) แต่ส่วนใหญ่เป็นแบบไม่มีอาการและดีขึ้นเมื่อลดหรือหยุดยา

จากการวิเคราะห์อภิมานของงานวิจัยทั้งหมด 17 การศึกษา (เป็นงานวิจัยของยา spironolactone, eplerenone และ finerenone จำนวน 13, 2 และ 2 การศึกษา ตามลำดับ) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคเบาหวานจำนวน 1,838 ราย²⁶ พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ ACEI หรือ ARB สามารถลดภาวะโปรตีนหรืออัลบูมินรั่ว

ในปัสสาวะได้มากกว่าการใช้ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว [mean difference, -44.17 (95% CI, -61.73 to -26.61; $P < 0.00001$)] แต่ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องอัตราการกรองของไตและความดันโลหิต อย่างไรก็ตามพบภาวะโพแทสเซียมสูงเพิ่มขึ้น 2.22 เท่า, 2.81 เท่า และ 4.58 เท่า ในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone, eplerenone และ spironolactone ตามลำดับ

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงที่เกิดจาก mineralocorticoid receptor antagonist

เนื่องจากการกระตุ้น MR โดย aldosterone ที่ตำแหน่ง aldosterone-sensitive distal nephron ทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะ และการกระตุ้น MR ที่ลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระ การใช้ MRA จึงทำให้การขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือมีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 4.5 มิลลิโมล/ลิตร และเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3-8 เท่า¹⁰

จากการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 จำนวน 2,079 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าการใช้ยา spironolactone สามารถลดอัตราการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 34 แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 3.17 เท่า²⁹ จากการวิเคราะห์อภิมานของงานวิจัยทั้งหมด 9 การศึกษา (เป็นงานวิจัยของยา spironolactone และ eplerenone จำนวน 8 และ 1 การศึกษาตามลำดับ) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 829 ราย พบว่าการใช้ยา spironolactone สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 66 (95% CI, 0.15-0.75) แต่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูง 3.05 เท่า (95% CI, 1.21-7.70)³⁰ ส่วนยา finerenone มีผลต่อระดับโพแทสเซียมน้อยกว่า โดยการศึกษา FIDELIO-DKD พบภาวะโพแทสเซียมสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 18.3 เทียบกับ ร้อยละ 9) แต่พบภาวะที่โพแทสเซียมสูงจนต้องหยุดการศึกษาเพียงร้อยละ 2.3 และร้อยละ 0.9 ตามลำดับ สอดคล้องกับผลการศึกษา FIGARO-DKD ที่พบภาวะโพแทสเซียมสูงในกลุ่มที่ได้รับยา finerenone บ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 10.8 เทียบกับ ร้อยละ 5.3) และพบภาวะโพแทสเซียมสูงจนต้องหยุดการศึกษาเพียงร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.4 ตามลำดับ

แม้ว่า MRA จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ แต่มีผล

ข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะโพแทสเซียมสูง ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้แก่ การติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอ การให้ความรู้และคำแนะนำเรื่องอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง หลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดโดยไม่จำเป็น รวมถึงอาจพิจารณาใช้ยาที่ช่วยลดระดับโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วยเพื่อให้การใช้ยา MRA เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุด จากผลการศึกษาข้างต้นการใช้ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงต่ำกว่ายาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ มีการศึกษาชื่อ AMBER (Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3b-4 จำนวน 574 รายที่มีความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา spironolactone ร่วมกับ patiromer เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยา spironolactone อย่างเดียว (ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 23) ส่วนการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกัน³¹

การใช้ mineralocorticoid receptor antagonist ร่วมกับ SGLT2 inhibitor

การศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ส่งผลดีต่อไตโดยไม่ขึ้นกับฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยยาในกลุ่มนี้อาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้โดยอาศัยกลไกหลายประการ ได้แก่ การกระตุ้นกระบวนการ tubuloglomerular feedback ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส ลดอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ด้านการอักเสบ และลดการเกิดพังผืดในไต โดย SGLT2 ส่วนใหญ่พบที่บริเวณส่วนต้น (S1 segment) ของหลอดไตฝอยส่วนต้น แต่ไม่พบที่บริเวณอื่นของไต ในทางกลับกัน MR พบในเซลล์ไตหลายชนิดรวมถึงเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน, myofibroblast และ pericyte ดังนั้นจึงเชื่อว่า MRA ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่แตกต่างจาก SGLT2 inhibitor

SGLT2 inhibitor ออกฤทธิ์เพิ่มการขับปัสสาวะและส่งผลให้มีการกระตุ้น RAAS ซึ่งอาจป้องกันได้โดยการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมด้วย แต่ต้องระวังการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จากการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับผลของยา tofogliflozin ต่อการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี พบว่าการให้ยา tofogliflozin ขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 1 เดือน ทำให้ระดับ renin และ aldosterone ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁴ สอดคล้องกับผลการศึกษาของยา dapagliflozin และ empagliflozin ที่พบว่าหลังให้ยา 1 เดือนจะพบการขึ้นของ plasma renin activity ประมาณ 2.1 เท่า และกลับคืนสู่ค่าปกติใช้เวลา 3-6 เดือน²⁷

การใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor จึงอาจช่วยส่งเสริมให้เกิดผลดีต่อไตและหัวใจหลายประการ ได้แก่ ลดภาวะอักเสบ การเกิดพังผืด และภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน โดย MRA มีผลโดยตรงต่อการเกิดภาวะอักเสบและพังผืด ส่วน SGLT2 inhibitor มีผลทางอ้อมผ่านทางการลดการดูดกลับกลูโคสที่หลอดเลือดฝอยส่วนต้น สำหรับการศึกษาล่าสุดที่สำคัญ 2 การศึกษา คือ FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4.5 และ ร้อยละ 8.3 ตามลำดับ ที่ใช้ยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor ร่วมกับ finerenone ดังนั้นจึงต้องรอการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อตอบคำถามว่าการให้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าการใช้ MRA หรือ SGLT2 inhibitor อย่างเดียวหรือไม่

MRA เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานแต่มีผลข้างเคียงเรื่องภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม MRA ชนิดสเตียรอยด์ จากการศึกษา FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD พบว่ายา finerenone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม MRA ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ ซึ่งอาจเกิดจากการยับยั้งการกระตุ้น MR ช่วยลดการอักเสบและการเกิดพังผืดในไต หัวใจ และหลอดเลือดได้ นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่ม MRA ร่วมกับ SGLT2 inhibitor อาจช่วยออกฤทธิ์ส่งเสริมให้เกิดผลดีต่อการทำงานของไตและระบบหัวใจและหลอดเลือดได้แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. อรรถเกียรติ กาญจนพิบูลวงศ์, ภาณุวัฒน์ คำวังสง่า, สุจิตา แก้วทา. รายงานสถานการณ์โรค NCDs พ.ศ. 2562. กรมควบคุมโรค กองโรคไม่ติดต่อ. 2563.
2. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไต(TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY : YEAR 2020. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563.
3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:2032–45.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007;49:S42.
5. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. Diabetology & metabolic syndrome. Sulaiman Diabetol Metab Syndr. 2019;11:7.
6. Kawanami D, Takashi Y, Muta Y, Oda N, Nagata D, Takahashi H, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. Front Pharmacol. 2021;12:754239.
7. Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. Clin Exp Nephrol. 2010;14:303–14.
8. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006; 70:2116–23.
9. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68:49–75.
10. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease — mechanistic and therapeutic effects. Nat Rev Nephrol. 2022;18:56–70.
11. Berger S, Bleich M, Schmid W, Greger R, Schutz G. Mineralocorticoid receptor knockout mice: lessons on Na⁺ metabolism. Kidney Int. 2000;57:1295–8.
12. Shibata S, Nagase K, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, et al. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. Nat Med. 2008;14:1370–6.
13. Yoshida S, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Takeuchi M, Kawarazaki W, et al. Local mineralocorticoid receptor activation and the role of Rac1 in obesity-related diabetic kidney disease. Nephron Exp Nephrol. 2014;126:16–24.
14. Liu L C Y, Schutte E, Gansevoort RT, Meer P V D, Voors AA. Finerenone : third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24:1123–35.
15. Miric G, Dallemagne C, Endre Z, Margolin S, Taylor S M, Brown L. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. Br J Pharmacol. 2001;133:687–94.
16. Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Kidney Int. 2004;66: 1493–502.

17. Hou J. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther.* 2015;37:2086-2103.
18. Lian M, Hewitson T D, Wigg Belinda, Samuel C S, Chow F, Becker G J. Long-term mineralocorticoid receptor blockade ameliorates progression of experimental diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:906-12.
19. Nishiyama A, Kobori H, Konishi Y, Morikawa T, Maeda I, Okumura M, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Enhances the Antiproteinuric Effect of an Angiotensin II Blocker through Inhibiting Podocyte Injury in Type 2 Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332:1072-1080.
20. Mokadem ME, Hady Y A E, Aziz A. A Prospective Single-Blind Randomized Trial of Ramipril, Eplerenone and Their Combination in Type 2 Diabetic Nephropathy. *Cardiorenal Med.* 2020;10:392-401.
21. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:884-94.
22. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29.
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021; 385:2252-2263
24. Wada T, Inagaki M, Yoshinari T, Terata R, Totsuka N, Gotou M, et al. Apararenone in patients with diabetic nephropathy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-response study and open-label extension study. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25:120-30.
25. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, et al. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *CJASN.* 2020;15:1715-27.
26. Zuo C, ^{xu G.} Efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists with ACEI/ARB treatment for diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019; 29:e13413.
27. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, Jaghutriz B A, 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;18:46.
28. Pitt B, Anker S D, Bohm M, Gheorghade M, Kober L, Krum H, et al. Rationale and design of Mineralocorticoid Receptor antagonist Tolerability of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/ or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:224-32.
29. Yang C-T, Kor C-T, Hsieh Y-P. Long-Term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia- Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2018;7:459.
30. Quach K, Ltvyn L, Baigent C, Bueti J, Garg A X, Hawley, et al. The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:591-598.
31. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo M R, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394: 1540-1550.
32. Higashikawa T, Ito T, Mizuno T, Ishigami K, Kohori M, Mae K, et al. Effects of Tofogliflozin on Cardiac Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2020;12: 165-171.

Oxalate Nephropathy

Sutatip Chinpraditsuk, Aphichat Chatkailert

Renal division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat university

Abstract

The exact function of oxalate in the body is unknown. Eighty percent of blood oxalate is synthesized by enzymes in the liver and the rest is derived from diet. Factors that influence oxalate absorption from the intestine include dietary calcium and fat intake and intestinal microflora. The main route of oxalate excretion is through the kidney. In the situation where oxalate metabolism is impaired such as hereditary disorder or disorders of the gastrointestinal tract, urinary oxalate excretion increases to compensate for the increase in circulating oxalate. The increase in oxalate concentration in renal parenchyma and tubules can result in many forms of kidney dysfunction including acute and chronic oxalate nephropathy or calcium oxalate urolithiasis. Prolonged exposure to oxalate can cause permanent kidney damage and chronic kidney disease. Further impairment in oxalate excretion leads to oxalate accumulation in other organs such as eyes, bone and heart. Kidney biopsy can reveal the presence of oxalate crystals in renal parenchyma and tubules accompanied by tubular injury and damage. Current evidence suggest that calcium oxalate crystal may trigger interleukin-1 β -dependent innate immunity via the NLRP3 in intrarenal mononuclear phagocytes and directly damage tubular cells. Specific treatments including liver and/or kidney transplantation or pancreatic enzyme supplementation can eliminate oxalate accumulation. Other supportive care include increased water intake, calcium supplement and dietary fat and oxalate restriction. Among patients who receive hemodialysis, blood oxalate should be kept at the lowest level in order to prevent oxalate accumulation in other organs.

Keywords: oxalate; renal failure; CKD; chronic kidney disease; kidney stone; nephrolithiasis

Corresponding author: Sutatip Chinpraditsuk

Email: kunochin@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.

โรคไตจากออกซาเลต

สุรชาติพย์ ชินประดิษฐ์สุข, อภิชาติ ฉัตรไกรเลิศ

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

ออกซาเลตเป็นสารที่ไม่ทราบหน้าที่แน่ชัดในร่างกาย ร้อยละ 80 ของออกซาเลตในเลือดได้มาจากการสังเคราะห์ในตับโดยอาศัยเอนไซม์ชนิดต่างๆ ส่วนที่เหลือร้อยละ 20 ได้มาจากการรับประทานอาหาร ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดูดซึมออกซาเลตในลำไส้ที่สำคัญ คือ ปริมาณแคลเซียม ปริมาณไขมันในอาหาร และจุลินทรีย์ในลำไส้ ส่วนการขับออกซาเลตออกจากร่างกายอาศัยการขับทางไตออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ในกรณีที่มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของออกซาเลต เช่น โรคทางพันธุกรรมหรือโรคเกี่ยวกับลำไส้ ความเข้มข้นของออกซาเลตในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นส่งผลให้ร่างกายพยายามขับออกซาเลตออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น การที่ความเข้มข้นของออกซาเลตในไตสูงขึ้นเป็นระยะเวลานานติดต่อกันสามารถส่งผลให้เกิดความผิดปกติในไตได้หลายรูปแบบ เช่น โรคไตจากออกซาเลตแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง โรคนี้จากออกซาเลต ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคไตเรื้อรังในที่สุด เมื่อไตขับออกซาเลตออกจากร่างกายไม่ได้จึงทำให้เกิดการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะต่างๆ เช่น ตา กระดูก และ หัวใจ เป็นต้น การเจาะขึ้นเนื้อไตสามารถพบผลึกออกซาเลตในเนื้อไตและท่อไต ร่วมกับการเสียหายของท่อไตและเนื้อไต การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาในปัจจุบันเชื่อว่าแคลเซียมออกซาเลตสามารถไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันภายในร่างกายผ่านตัวรับสัญญาณเอ็นแอลอาร์พีสาม (NLRP3) การรักษาแบ่งเป็นการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงที่มีเป้าหมายเพื่อกำจัดสาเหตุที่ทำให้มีการคั่งของออกซาเลต เช่น การปลูกถ่ายตับและไต การรับประทานเอนไซม์ตับอ่อนเสริมในผู้ป่วยที่ตับอ่อนมีปัญหาทำให้ไม่สามารถผลิตเอนไซม์ได้ และการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การดื่มน้ำเพิ่มขึ้น การรับประทานยาเม็ดแคลเซียม การรับประทานอาหารที่มีปริมาณออกซาเลตและไขมันต่ำ เป็นต้น หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ควรพยายามควบคุมระดับของออกซาเลตในเลือดให้ต่ำที่สุด ทั้งนี้เพื่อป้องกันการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่นๆ

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ตาบาดเจ็บ; นิ่วในไต; ออกซาเลต; ปลูกถ่ายอวัยวะ

โรคไตออกซาเลต (oxalate nephropathy) คือ โรคไตที่เกิดจากการมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตสะสมอยู่ในท่อไตและเนื้อไต ส่งผลให้ไตทำงานได้ลดลง โดยเกิดจากภาวะที่มีออกซาเลตเพิ่มขึ้นในร่างกาย ทำให้ไตซึ่งเป็นอวัยวะในการขับออกซาเลตต้องปรับตัวให้มีการขับออกซาเลตเพิ่มขึ้น และเมื่อไตทำงานได้ลดลงจนไม่สามารถขับออกซาเลตได้เพียงพอ ออกซาเลตจะไปสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ไต หัวใจ กระดูก ซึ่งออกซาเลตที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดได้ทั้งจากความผิดปกติทางพันธุกรรมทำให้มีการสร้างออกซาเลตมากเกินไป หรือเกิดจากปัจจัยใด ๆ ที่ทำให้ร่างกายดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้น โดยอาการของโรค ได้แก่ ไตวายเฉียบพลันและไตวายเรื้อรัง โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะทราบว่าปัสสาวะมีออกซาเลตเมื่อไตวายเรื้อรังจนใกล้ระยะที่จะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้ว จากการศึกษาของ Benoit และคณะ¹ ได้เก็บข้อมูล

ผลการเจาะขึ้นเนื้อไตของผู้ป่วย 2,265 คนในประเทศเบลเยียม พบว่ามีเพียง 22 คน (ร้อยละ 1) ที่เป็นโรคไตออกซาเลต โดยสาเหตุเกิดจากมีปัจจัยที่ทำให้ดูดซึมออกซาเลตเพิ่มขึ้นทั้งหมด คือ การผ่าตัดลำไส้เพื่อลดน้ำหนัก การทานยาลดไขมัน orlistat ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง การผ่าตัดตับอ่อน และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลความชุกของโรคไตออกซาเลตเนื่องจากพบได้น้อย และการวินิจฉัยต้องอาศัยการเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อยืนยัน แต่สามารถพบการเกิดโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันได้เป็นระยะ จากการรับประทานอาหารที่มีออกซาเลตสูง โดยเฉพาะมะเฟืองซึ่งเป็นผลไม้ในประเทศเขตร้อนและเป็นที่ยอมรับรับประทานในประเทศไทย ถึงแม้ว่าโรคไตออกซาเลตจะพบได้น้อย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุของโรคไตวายทั้งเรื้อรังและเฉียบพลันได้ในประเทศไทย อีกทั้งโรคไตออกซาเลตบางชนิดยังมีความเสี่ยงของการเกิดซ้ำ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สุรชาติพย์ ชินประดิษฐ์สุข

อีเมล: kunochin@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.

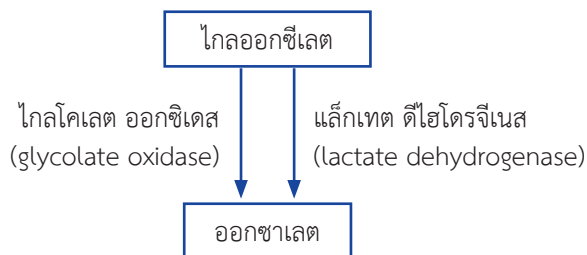
ของโรคหลังการปลูกถ่ายไตอีกด้วย จึงมีความจำเป็นที่อายุรแพทย์โรคไตควรมีความรู้เกี่ยวกับโรคไตออกซาเลต สามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะก่อนไตวายเรื้อรัง เพื่อป้องกันการบำบัดทดแทนไต และให้คำแนะนำกับประชาชนเพื่อป้องกันการเกิดโรคได้

เมแทบอลิซึมของออกซาเลต

ออกซาเลตเป็นสารที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าทำหน้าที่ใดในร่างกาย โดยออกซาเลตในเลือดจะถูกไตขับออกอย่างรวดเร็วทางปัสสาวะ ร่างกายเกิดออกซาเลตได้จาก 2 กลไกคือ²

1. จากการทานอาหารที่มีออกซาเลต โดยปกติร่างกายจะดูดซึมออกซาเลตได้เพียงร้อยละ 5-15 เนื่องจากออกซาเลตจะมีการจับกับแคลเซียมในทางเดินอาหาร และขับออกทางอุจจาระร่วมกับแบคทีเรียบางชนิด เช่น ออกซาโลแบคทีเรียฟอร์มิกเนส (*Oxalobacter formigenes*) ช่วยสลายออกซาเลตในทางเดินอาหารก่อนถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้

2. จากการผลิตขึ้นเองภายในเซลล์ตับ ระดับออกซาเลตในเลือดร้อยละ 60-80 มาจากตับ โดยมีไกลออกซีเลต (glyoxylate) เป็นสารตั้งต้นหลักในการผลิต และใช้เอนไซม์ในการเปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นออกซาเลตดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงเอนไซม์ที่เปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นออกซาเลต

กระบวนการควบคุมการสร้างออกซาเลตเกิดจากเอนไซม์ในเซลล์ตับดังต่อไปนี้ ช่วยเปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นสารอื่น ๆ เช่น ไกลซีน (glycine) หรือไกลโคเลต (glycolate) เพื่อลดสารตั้งต้นในการสร้างออกซาเลต จึงเป็นผลให้สร้างออกซาเลตลดลงด้วย

1. เอลีที (AGT; alanine-glyoxylate aminotransferase)
2. จีอาร์เอชพีอาร์ (GRHPR; glyoxylate reductase-hydroxypyruvate reductase)
3. เอชโอจีเอ (HOGA; 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase)

ภาวะออกซาเลตสูงในปัสสาวะ (hyperoxaluria)

หมายถึง ปริมาณออกซาเลตในปัสสาวะมากกว่า 45 มิลลิกรัมต่อวัน เกิดจากความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของออกซาเลต ทำให้ออกซาเลตในเลือดเพิ่มขึ้นจึงขับออกทางไตเพิ่มขึ้น แบ่งตามสาเหตุได้ดังนี้

1. ออกซาเลตในปัสสาวะสูงแบบปฐมภูมิ (primary hyperoxaluria; PH)

เกิดจากโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดบนโครโมโซมร่างกายแบบด้อย (autosomal recessive) ทำให้ยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนไกลออกซีเลตเป็นสารอื่น ๆ ผิดปกติทำให้ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ได้ มีผลทำให้ไกลออกซีเลตเปลี่ยนเป็นออกซาเลตได้เพิ่มขึ้น มี 3 ชนิด คือ

- ชนิดที่หนึ่ง (PH type 1) เกิดจากยีนเอจีเอกซ์ที (AGXT) ผิดปกติ
- ชนิดที่สอง (PH type 2) เกิดจากยีนจีอาร์เอชพีอาร์ (GRHPR) ผิดปกติ
- ชนิดที่สาม (PH type 3) เกิดจากยีนเอชโอจีเอหนึ่ง (HOGA1) ผิดปกติ

2. ออกซาเลตในปัสสาวะสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperoxaluria; SH)

เกิดจากมีการดูดซึมออกซาเลตทางระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นคือ³

- ทานอาหารที่มีออกซาเลตสูง เช่น ใบชา ถั่ว และผักผลไม้ ตัวอย่างดังตารางที่ 1 หรือได้รับสารที่มีสารตั้งต้นของออกซาเลตผสมอยู่ เช่น วิตามินซี เอชอีที ไกลคอล (ethylene glycol) ยาแก้ปวดเมทอกซีฟลูเรน (methoxyflurane) และยาขยายหลอดเลือดนาฟทิโดฟูรัว ออกซาเลต (naftidrofuryl oxalate)

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณกรดออกซาลิกต่อน้ำหนักผัก 100 กรัม^{4,5}

ชื่ออาหาร	ปริมาณกรดออกซาลิก (มิลลิกรัม)
ผักชีฝรั่ง	1,700
มันสำปะหลัง	1,260
ใบชะพลู	1,088.4
ผักโขม	1,090
มะเฟืองเปรี้ยว	700
แครอท	500
หัวไชเท้า	480
กระเทียม	360

- มีโรคหรือภาวะที่ทำให้การดูดซึมไขมันที่ลำไส้ลดลงผิดปกติ โดยปกติออกซาเลตจะจับกับแคลเซียมในทางเดินอาหาร ทำให้ออกซาเลตอยู่ในรูปที่ไม่ละลายน้ำ จึงไม่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดผ่านทางลำไส้และจะถูกขับออกมาที่อุจจาระ แต่ถ้าผู้ป่วยมีโรคหรือภาวะที่ทำให้การดูดซึมไขมันผิดปกติ

- ความผิดปกติที่ตับอ่อน เช่น ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง และภาวะหลังการตัดตับอ่อนทั้งหมดหรือบางส่วน
- ความผิดปกติของลำไส้ เช่น การตัดลำไส้เล็กด้วยสาเหตุใด ๆ การผ่าตัดลดน้ำหนัก และโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง Crohn's และ Celiac
- การใช้ยา เช่น ยาลดไขมันในเลือด orlistat และยาในกลุ่ม somatostatin

- แบคทีเรียที่ช่วยสลายออกซาเลตในทางเดินอาหารมีจำนวนลดลง เกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันหรือรักษาโรค มีผลให้ *Oxalobacter formigenes* ถูกทำลายไปด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ที่รับประทานยาปฏิชีวนะมีอุบัติการณ์การเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยปัจจัยเสี่ยงสำคัญ คือ ผู้ที่เพิ่งทานยามาไม่นาน และอายุน้อย แต่ยังมีข้อจำกัดของการศึกษา คือ ไม่ได้เก็บปัสสาวะในกลุ่มที่เกิดนิ่วว่ามีภาวะ hyperoxaluria หรือไม่⁶
- มีความผิดปกติของโปรตีนที่ทำหน้าที่ขับออกซาเลตบนผิวของผิวลำไส้เล็กมีหน้าที่ขับออกซาเลตออกจากร่างกายในสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้สูญเสียการสร้างโปรตีนนี้จะแสดงลักษณะของออกซาเลตสูงในปัสสาวะและเกิดอาการคือนิ่ว⁷ ภาวะนี้จึงมีการศึกษาว่าความผิดปกติของโปรตีนนี้ในมนุษย์จะมีผลเช่นเดียวกับสัตว์ทดลองหรือไม่

เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายทำให้ความสามารถในการขับออกซาเลตได้ลดลง ออกซาเลตส่วนเกินนี้จะไปสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic oxalosis) เช่น ตา ไต กระดูก ผิวหนัง และหัวใจ⁸

ภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงกับไต

มีผลทำให้เกิดโรคได้ 3 ชนิด โดยผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคหลายชนิดร่วมกันได้ ได้แก่

1. นิ่วในทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดท้อง ปัสสาวะเป็นเลือด หรือติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะได้
2. โรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการของโรคไตวายเฉียบพลัน เกิดจากการได้รับอาหารหรือสารที่มีออกซาเลตในปริมาณสูงในระยะเวลาสั้น ๆ จนเกินความสามารถของไตในการขับออกซาเลต ผู้ป่วยบางรายอาจรุนแรงจนต้องรับการบำบัดทดแทนไต แต่พยากรณ์โรคดี ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีการฟื้นฟูการทำงานของไตสมบูรณ์
3. โรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรัง จะมีอาการของโรคไตวายเรื้อรังร่วมกับอาการของอวัยวะที่ผลึกแคลเซียมออกซาเลตไปสะสม เช่น ตา หัวใจ และผิวหนัง เกิดจากโรคหรือภาวะที่ทำให้

ผู้ป่วยมีออกซาเลตในปัสสาวะสูงเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับความสามารถของไตในการขับออกซาเลตลดลง พยากรณ์โรคมักไม่ดี ผู้ป่วยส่วนมากมักต้องรับการบำบัดทดแทนไตภายในปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัย¹

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเหตุใดทำให้ผู้ป่วยแต่ละรายมีการเกิดโรคไม่เหมือนกัน แม้จะมีภาวะออกซาเลตในปัสสาวะสูงเหมือนกัน แต่มีการศึกษาถึงตัวรับสัญญาณของระบบภูมิคุ้มกันชนิดโดยกำเนิด (innate immunity) คือ nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat inflammasome (NLRP3) ที่พบว่าเป็นปัจจัยหลักในการทำให้เกิดโรคไตออกซาเลตทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง⁹

พยาธิสรีรวิทยาของโรคไตออกซาเลต

การสะสมของผลึกออกซาเลตในเนื้อไตเกิดจากมีความเข้มข้นของออกซาเลตในท่อไตมากเกินไปจนความสามารถในการละลาย อาจเกิดร่วมกับมีสารยับยั้งการเกิดนิ่ว เช่น แมกนีเซียมและซิเตรตลดลง จึงเกิดการตกตะกอน ผลึกออกซาเลตที่ตกตะกอนจะสามารถเกาะกับเซลล์เยื่อบุผิวของท่อไต และยังเป็นแกนเพื่อให้ผลึกออกซาเลตมาเกาะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนมีขนาดใหญ่มากขึ้นและอุดกั้นบริเวณท่อไต¹⁰ นอกจากนั้นออกซาเลตที่เกาะกับผิวเยื่อบุท่อไตจะสามารถกระจายเข้าไปภายในเนื้อไตได้โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด สมมติฐานคือเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดแมกโครฟาจ (macrophage) ที่ทำหน้าที่เก็บกินผลึกออกซาเลตทำให้เกิดการกระจายของออกซาเลตไปที่เนื้อไต¹¹ ผลึกออกซาเลตภายในเซลล์เยื่อบุผิวท่อไตและเนื้อไต จะถูกกลไกของร่างกายพยายามกำจัดโดย macrophage จะกลืนผลึกออกซาเลต ทำให้ไลโซโซม (lysosome) ซึ่งมีลักษณะเป็นถุงบรรจุเอนไซม์ที่ย่อยสลายแปลกปลอมแตกออก เอนไซม์ภายในถุงชื่อคาเทปซิน บี (cathepsin B) จะหลั่งออกมากระตุ้นตัวรับสัญญาณของ innate immunity คือ NLRP3 ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสามชนิด ผลของการกระตุ้นคือมีการพัฒนาของสารชักนำการอักเสบ interleukin-1 beta ให้อยู่ในรูปแบบที่สามารถชักนำให้เกิดการอักเสบของบริเวณนั้นได้ ทำให้เนื้อไตอักเสบ ท่อไตได้รับความเสียหาย เกิดภาวะไตวายตามมาได้¹² โดยในปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุน NLRP3 ว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันมากมาย แต่ในส่วนของการเกิดโรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรังก็พบว่าเกี่ยวข้องกัน แต่ยังคงมีการศึกษาเพื่อสนับสนุนเพิ่มเติม^{9,13} กรณีของนิ่วแคลเซียมออกซาเลตพบว่ามีโปรตีนในทางเดินปัสสาวะ เช่น ยูโรมอดูลิน (uromodulin) มาห่อหุ้มผลึกออกซาเลตจึงเป็นการป้องกันไม่ให้ผลึกออกซาเลตนั้นไปกระตุ้นการอักเสบ โดยที่ไม่ทราบกลไกแน่ชัด

การวินิจฉัยโรคไตออกซาลेट

การวินิจฉัยได้จากประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และสิ่งที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยคือ การเจาะชิ้นเนื้อไตพบหลักฐานของผลึกออกซาลेटในท่อไตร่วมกับมีเนื้อไตอักเสบ โดยคำจำกัดความของโรคไตออกซาลेटมีดังนี้²

1. การทำงานของไตค่อย ๆ เสื่อมถอยลง
2. มีการสะสมของผลึกแคลเซียมออกซาลेटภายในเซลล์บุผิวของท่อไต ภายในท่อไต และภายในเนื้อไตทำให้ท่อไตได้รับความเสียหายและเนื้อไตอักเสบ
3. ต้องไม่มีสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตอื่น นอกเหนือจากรอยโรคที่ไม่จำเพาะเจาะจงของเส้นเลือดขนาดเล็ก และ/หรือรอยโรคจากโรคไตเบาหวาน
4. ควรมีปัจจัยเอื้อ (enabling-condition) ที่ทำให้ออกซาลेटสูงในปัสสาวะ เช่น มีโรคหรือภาวะที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมไขมันผิดปกติ

โดยผลึกออกซาลेटภายในท่อไตเมื่อดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์แสงโพลาไรซ์ จะมีลักษณะคล้ายรูปพัดหรือเป็นแฉก (fan-shaped and rosette-shaped)¹⁴

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนโรคไตออกซาลेट

1. ปริมาณออกซาลेटในปัสสาวะ

มาตรฐานในการส่งตรวจคือการเก็บปัสสาวะแบบ 24 ชั่วโมง โดยควรเก็บส่งตรวจสองครั้ง และนำค่าที่ได้มาปรับตามพื้นที่ผิวของร่างกาย¹⁵ ค่าปกติในทุกช่วงอายุคือ ไม่เกิน 45 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตรต่อวัน¹⁶ โดยตัวอย่างปริมาณออกซาลेटในปัสสาวะที่ได้จากการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperoxaluria จากสาเหตุต่าง ๆ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปริมาณออกซาลेटในปัสสาวะในภาวะ hyperoxaluria จากการศึกษิต่าง ๆ กัน

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ hyperoxaluria	ปริมาณออกซาลेटในปัสสาวะ (มิลลิกรัม/24 ชั่วโมง)
PH type 1	มากกว่า 90 ¹⁷
PH type 2	มากกว่า 42 ¹⁷
PH type 3	80-194 ¹⁸
ลำไส้มีการดูดซึมออกซาลेटเพิ่มขึ้น	มากกว่า 90 ¹⁷
การรับประทานวิตามินซี	98 ¹⁹
การรับประทานสาร ethylene glycol	29 ²⁰
การได้รับยา methoxyflurane	96-480 ²¹
ไม่ทราบสาเหตุ	น้อยกว่า 63 ¹⁷

2. ระดับออกซาลेटในเลือด

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะระยะท้าย ๆ จะมีความสามารถในการขับออกซาลेटลดลงจนปริมาณออกซาลेटในปัสสาวะอาจตรวจพบอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ จึงต้องพิจารณาใช้การตรวจระดับออกซาลेटในเลือดทดแทนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร²² โดยใช้ได้ทั้งการช่วยวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาโรค แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในแง่ของการเก็บรักษาระหว่างการขนส่งเพื่อไปยังสถานที่ตรวจที่ต้องเก็บในอุณหภูมิ - 80 องศาเซลเซียส

3. การส่งตรวจทางรังสีวิทยา

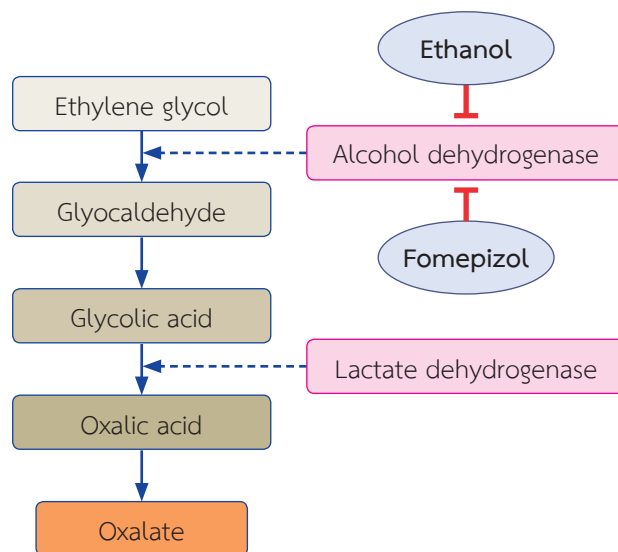
นิยมส่งตรวจอัลตราซาวด์ระบบทางเดินปัสสาวะ อาจพบลักษณะของแคลเซียมออกซาลेटสะสมในเนื้อไต (nephrocalcinosis) โดยสีของเนื้อไตบริเวณที่มีแคลเซียมออกซาลेटสะสมจะมีสีขาวมากขึ้นกว่าปกติ หรือ นิวในทางเดินปัสสาวะ แต่มีข้อจำกัดคือ อัลตราซาวด์สามารถตรวจพบ nephrocalcinosis ที่เมดัลลา (medulla) ได้ดีกว่าส่วนคอร์เทกซ์ (cortex) ซึ่งการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) จะตรวจพบได้ดีกว่า โดยหากนำก้อนนิวไปตรวจวิเคราะห์พบเป็นนิวจากผลึกแคลเซียมออกซาลेटจะสนับสนุนภาวะ hyperoxaluria

4. การส่งตรวจอื่น ๆ เพื่อหาสาเหตุของ hyperoxaluria

การส่งตรวจทางพันธุศาสตร์และการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อยืนยันโรคในกลุ่ม primary hyperoxaluria การใช้เวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อติดตามการดูดซึมออกซาลेटของลำไส้ เป็นต้น

การรักษาโรคไตออกซาลेट

โรคไตออกซาลेटแบบเฉียบพลัน มักเกิดจากการได้รับอาหารหรือยาที่มีออกซาลेटเป็นส่วนประกอบ หรือส่วนประกอบในอาหารหรือยานั้น ๆ สามารถเปลี่ยนเป็นออกซาลेटในร่างกายได้ ตัวอย่างที่พบได้ในประเทศไทย เช่น การรับประทานน้ำมะเฟืองสดปริมาณมาก การได้รับสาร ethylene glycol จากการปนเปื้อนหรือความตั้งใจ เป็นต้น แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีโรคไตใด ๆ อยู่เดิม ก็อาจทำให้เกิดโรคไตออกซาลेटแบบเฉียบพลันได้ การรักษาโดยทั่วไป คือ หยุดรับอาหารหรือยานั้น ๆ การรักษาภาวะขาดน้ำโดยให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก และให้การบำบัดทดแทนไตหากมีข้อบ่งชี้ พยากรณ์โรคของผู้ป่วยส่วนใหญ่ดี คือสามารถหยุดการบำบัดทดแทนไตได้ ค่าการทำงานของไตกลับสู่ภาวะเดิมก่อนเป็นโรคได้ ยกเว้นกรณีเกิดจากการได้รับ ethylene glycol ควรให้การรักษาด้วยเอทานอล (ethanol) หรือ โฟมีพิซอล (fomepizol) ร่วมกับการรักษาแบบทั่วไป เพื่อป้องกันไม่ให้ ethylene glycol เปลี่ยนเป็นออกซาลेट ดังรูปที่ 2 นอกจากนั้นพยากรณ์โรคค่อนข้างแย่ในผู้ป่วยบางราย คือ อาจจะต้องรับการบำบัดทดแทนไตไปตลอดชีวิต หรือค่าการทำงานของไตไม่กลับสู่ภาวะเดิม



รูปที่ 2 แสดงกลไกของ ethanol และ fomepizol ที่ป้องกัน ethylene glycol ไม่ให้เปลี่ยนเป็นออกซาเลตโดยการแย่งจับกับเอนไซม์ alcohol dehydrogenase โดยกระบวนการนี้เกิดขึ้นที่ตับ²³

โรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรัง เกิดได้ทั้งจากภาวะออกซาเลตที่เกิดจากโรคทางปฐมภูมิและทุติยภูมิ ดังแสดงในตารางที่ 3 และในปัสสาวะสูงแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ การรักษาแบ่งเป็นการรักษาการรักษแบบจำเพาะเจาะจง (specific treatment) สำหรับระดับประคอง (supportive treatment) ที่ใช้ได้ทั้งในผู้ป่วย primary hyperoxaluria ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment)

การรักษา	เหตุผล	หมายเหตุ
ดื่มน้ำเพื่อให้ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 2-3 ลิตรต่อวัน	ลดความเข้มข้นของออกซาเลตในปัสสาวะ ป้องกันการตกตะกอนของแคลเซียมออกซาเลต	มีหลักฐานว่าช่วยลดการเกิดนิ่ว และช่วยชะลอการเกิดไตวายเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่ม primary hyperoxaluria
การเลือกทานอาหารที่มีออกซาเลตต่ำ	ลดการดูดซึมออกซาเลตจากลำไส้	1. มีหลักฐานจากการศึกษาขนาดเล็กพบว่าช่วยลดออกซาเลตในปัสสาวะของผู้ป่วย hyperoxaluria จากการผ่าตัดลำไส้ 2. ประโยชน์ในผู้ป่วย primary hyperoxaluria ไม่ชัดเจน เนื่องจากออกซาเลตในปัสสาวะมาจากการสร้างมากกว่าการดูดซึมของร่างกาย 3. ควรเลือกทานอาหารที่มีไขมันต่ำและปริมาณแคลเซียมปกติด้วย
การใช้ยาในกลุ่มแคลเซียม	เพื่อเพิ่มแคลเซียมในลำไส้ ลดการดูดซึมของออกซาเลต	ลดออกซาเลตในปัสสาวะ โดยแนะนำแคลเซียมซิเตรต (calcium citrate) เนื่องจากมีซิเตรตช่วยป้องกันการเกิดนิ่ว
การทานยาที่มีซิเตรตเป็นส่วนประกอบ เช่น โซเดียมหรือ โพแทสเซียม	ซิเตรตเป็นสารยับยั้งการเกิดนิ่ว	1. มีหลักฐานช่วยลดการเกิดนิ่วอื่น ๆ ที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ แต่ยังไม่มีการศึกษาในนิ่วจากแคลเซียมออกซาเลตโดยตรง 2. ระวังการใช้โพแทสเซียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะระยะท้าย
ยายับยั้ง NLRP3 inflammasome	ปัจจุบันมีหลักฐานว่า NLRP3 เป็นปัจจัยหลักในการเกิดโรคไตออกซาเลต	กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา
ยาก่ออกซาเลต ดีคาบอิกซีเลส (oxalate decarboxylase)	ช่วยย่อยสลายออกซาเลตในลำไส้ เพื่อไม่ให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย	มีหลักฐานว่าช่วยลดออกซาเลตในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย hyperoxaluria จริงหรือไม่
การทานจุลินทรีย์ Oxalobacter formigenes	ช่วยย่อยสลายออกซาเลตในลำไส้ เพื่อไม่ให้ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย	ไม่ช่วยลดออกซาเลตในปัสสาวะในผู้ป่วย primary hyperoxaluria และยังไม่เคยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย secondary hyperoxaluria

ตารางที่ 4 การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงของ primary hyperoxaluria แต่ละชนิด²²

		การรักษา
ชนิดของ primary hyperoxaluria	ชนิดที่ 1	1. การรับประทานวิตามินบี6 (pyridoxine) เนื่องจากช่วยในการทำงานของเอนไซม์ AGT โดยการตอบสนองต่อยาได้จากการลดลงของออกซาเลตในปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา 2. ยาลูมาซิแรน (lumasiran) องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองว่าสามารถใช้ลดออกซาเลตในปัสสาวะของผู้ป่วยชนิดที่ 1 ได้จริงโดยยาจะไปยับยั้งเอนไซม์ glycolate oxidase เพื่อไม่ให้ glycolate เปลี่ยนเป็นออกซาเลต ดังรูปที่ 1 3. ยานีโดซิแรน (nedosiran) กลไกของยาคือยับยั้งเอนไซม์ lactate dehydrogenase เพื่อไม่ให้ glycolate เปลี่ยนเป็นออกซาเลต ดังรูปที่ 1 เช่นกัน โดยยานี้กำลังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษา 4. การปลูกถ่ายตับและไตในคราวเดียวกัน (combined liver and kidney transplantation) หรืออาจพิจารณาปลูกถ่ายตับก่อนได้ก็ได้ แต่ไม่ควรปลูกถ่ายไตเพียงอย่างเดียว ยกเว้นในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการทานวิตามินบี 6
	ชนิดที่ 2	การปลูกถ่ายไต
	ชนิดที่ 3	ยังไม่มีรายงานผู้ป่วยมีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจนต้องรับการบำบัดทดแทนไตจาก primary hyperoxaluria ชนิดที่ 3

สาเหตุของ secondary Hyperoxaluria ส่วนใหญ่เกิดจากการที่ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตได้มากขึ้น อาจเป็นจากการผ่าตัดลำไส้ภาวะหรือโรคที่ทำให้การดูดซึมไขมันผิดปกติ การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงในกลุ่มนี้คือ ต้องแก้ตามสาเหตุ เช่น การให้เอนไซม์จากตับอ่อนทดแทนกรณีตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง หรือผ่าตัดตับอ่อน การผ่าตัดแก้การตัดต่อลำไส้ (reversal of the bypass) ก็มีรายงานว่าสามารถลดออกซาเลตในปัสสาวะและทำให้การทำงานของไตดีขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดก็ไม่สามารถทำได้กับผู้ป่วยทุกคน และยังมีความเสี่ยงของการผ่าตัด จึงต้องระมัดระวังในการพิจารณาใช้วิธีนี้ในการรักษา

การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) โดยเฉพาะใน primary hyperoxaluria เนื่องจากมีความผิดปกติในการสร้างออกซาเลตมากผิดปกติ จึงมีออกซาเลตในปัสสาวะเฉลี่ยสูงกว่า secondary hyperoxaluria ควรเริ่มรับการบำบัดทดแทนไตเมื่ออัตราการกรองของไตลดลงจนน้อยกว่า 20-30 มิลลิลิตรต่อหน้าที่ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1.73 ตารางเมตร เนื่องจากระยะนี้ไตจะขับออกซาเลตได้ลดลง ระดับออกซาเลตในเลือดจะเพิ่มขึ้น โดยเป้าหมายคือเพื่อให้ระดับออกซาเลตในเลือดก่อนการเข้าบำบัดทดแทนไตแต่ละครั้งต้องไม่เกิน 2.7-4.05 มิลลิกรัมต่อลิตร⁶ เพื่อป้องกันไม่ให้ออกซาเลตไปสะสมในอวัยวะอื่นเพิ่ม โดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) มีประสิทธิภาพในการขับออกซาเลตในเลือดได้ดีกว่าการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) แนะนำให้เลือกตัวกรองชนิดประสิทธิภาพสูง (high flux) และปรับอัตราการไหลของเลือดระหว่างการฟอกเลือด (blood flow rate) ให้สูงที่สุด เพื่อการขับออกซาเลตที่ดีที่สุด นอกจากนั้นอาจพิจารณาเพิ่มระยะเวลา

การฟอกเลือด เพิ่มจำนวนการฟอกเลือดต่อสัปดาห์ หรือล้างไตทางช่องท้องร่วมด้วย เพราะการล้างไตทางช่องท้องจะช่วยเพิ่มการขับออกซาเลตและช่วยลดระดับออกซาเลตหลังการฟอกเลือดที่ระดับออกซาเลตมักจะติดกลับขึ้นมาสูงกว่าช่วงฟอกเลือดเสร็จใหม่ ๆ จึงลดความเสี่ยงที่ระดับออกซาเลตในเลือดจะมากเกินไป ซึ่งลดความเสี่ยงที่ระดับออกซาเลตในเลือดจะมากเกินไปที่สามารถละลายได้และอาจตะกอนเป็นผลึกแคลเซียมออกซาเลตตามอวัยวะต่าง ๆ โดยต้องดูความพร้อมของผู้ป่วยและครอบครัวด้วย

การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) ในผู้ป่วย primary hyperoxaluria เป้าหมายเพื่อลดการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่น ๆ จึงควรพิจารณาปลูกถ่ายไตตั้งแต่ไตขับออกซาเลตได้ลดลง (preemptive kidney transplantation) และต้องปลูกถ่ายตับร่วมด้วยในชนิดที่ 1 ข้อมูลการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย secondary hyperoxaluria ยังไม่มีชัดเจน แต่ต้องระวังไตที่ปลูกถ่ายมีการสะสมของแคลเซียมออกซาเลตที่ไตซ้ำ (recurrent nephrocalcinosis) เนื่องจากออกซาเลตที่เคยสะสมอยู่ในอวัยวะอื่น ๆ จะถูกปล่อยกลับเข้ามาในกระแสเลือด เมื่อการทำงานของไตดีขึ้นจนขับออกซาเลตได้หรือมีการสะสมของออกซาเลตใหม่หลังการปลูกถ่ายไต (de novo) โดยมีรายงานว่าบางโรงพยาบาลได้ทำการปลูกถ่ายลำไส้พร้อมกับปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดี แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในรายงานมีอยู่น้อยและยังต้องรอการศึกษาต่อไป

โรคไตออกซาเลตเป็นโรคไตที่เกิดจากการมีผลึกแคลเซียมออกซาเลตสะสมอยู่ในท่อไตและเนื้อไต สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้ร่างกายสร้างออกซาเลตมากขึ้น หรือมีการดูดซึมออกซาเลตเข้าสู่ร่างกายมากขึ้น อาจเกิดจากการทานอาหาร

หรือสารที่มีออกซาเลตเป็นส่วนประกอบปริมาณมากหรือมีความผิดปกติที่ทำให้ลำไส้ดูดซึมออกซาเลตมากขึ้น ออกซาเลตในเลือดจะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ hyperoxaluria ซึ่งความเข้มข้นของออกซาเลตในปัสสาวะที่มากเกินไป ความสามารถในการละลาย เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดการตกตะกอนของผลึกออกซาเลตในท่อไต และเกิดการอุดตันของท่อไตได้นอกจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาว macrophage จะเข้ามาเก็บกินผลึกออกซาเลต และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้หลั่งสารชักนำการอักเสบต่าง ๆ ผ่าน NLRP3 ทำให้ท่อไตได้รับความเสียหายและเนื้อไตอักเสบ หากเป็นโรคไตออกซาเลตแบบเฉียบพลันซึ่งมักเกิดจากการได้รับออกซาเลตปริมาณมาก เช่น การทานน้ำมะเฟืองสด การพยากรณ์ส่วนใหญ่ดี ให้การรักษาแบบทั่วไป คือ หยุดรับประทานอาหารหรือสารนั้น ๆ ร่วมกับให้สารน้ำ มักหยุดการบำบัดทดแทนไตได้ ยกเว้นสาเหตุจาก ethylene glycol ที่ต้องให้ ethanol หรือ fomepizol ร่วมด้วย การพยากรณ์โรคก็แยกว่า อาจต้องรับการบำบัดทดแทนไตไปตลอดชีวิต ส่วนโรคไตออกซาเลตแบบเรื้อรังเกิดจากการมีภาวะ hyperoxaluria เป็นเวลานาน การรักษาแบ่งเป็นแบบทั่วไป เช่น การดื่มน้ำปริมาณมาก การทานอาหารที่มีออกซาเลตต่ำ การใช้ยากกลุ่มแคลเซียม เป็นต้น และการรักษาแบบจำเพาะเจาะจง เช่น การปลูกถ่ายทั้งตับและไตใน PH type 1 การให้เอนไซม์จากตับอ่อนทดแทน เป็นต้น หากผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังจนความสามารถของไตในการขับออกซาเลตจะลดลงทำให้ระดับของออกซาเลตในเลือดสูงขึ้น จนเกิดการสะสมของผลึกออกซาเลตตามอวัยวะต่าง ๆ ดังนั้นเป้าหมายของการรักษา คือ การควบคุมออกซาเลตในเลือดให้ต่ำที่สุด เพื่อป้องกันการสะสมของออกซาเลตในอวัยวะอื่น เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร่วมกับการล้างไตทางช่องท้อง การทำ preemptive kidney transplantation เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Buyschaert B, Aydin S, Morelle J, Gillion V, Jadoul M, Demoulin N. Etiologies, Clinical Features, and Outcome of Oxalate Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1503-9.
2. Demoulin N, Aydin S, Gillion V, Morelle J, Jadoul M. Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases.* Forthcoming 2022.
3. Huang Y, Zhang YH, Chi ZP, Huang R, Huang H, Liu G, et al. The handling of oxalate in the body and the origin of oxalate in calcium oxalate stones. *Urologia internationalis.* 2020;104:167-76.
4. Chanapa P. The risk factors of kidney stones focusing on calcium and oxalate. *Songklanagarind Medical Journal.* 2012;29:299-308.
5. Ferrara L. Averrhoa carambola Linn: Is it really a toxic fruit? *International Journal of Medical Reviews.* 2018;5:2-5.
6. Liu M, Nazzari L. Enteric hyperoxaluria: role of microbiota and antibiotics. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2019;28:352-9.
7. Dawson PA, Russell CS, Lee S, McLeay SC, van Dongen JM, Cowley DM, et al. Urolithiasis and hepatotoxicity are linked to the anion transporter Sat1 in mice. *The Journal of clinical investigation.* 2010;120:706-12.
8. Beck BB, Hoyer-Kuhn H, Göbel H, Habbig S, Hoppe B. Hyperoxaluria and systemic oxalosis: an update on current therapy and future directions. *Expert opinion on investigational drugs.* 2013;22:117-29.
9. Anders H-J, Suarez-Alvarez B, Grigorescu M, Foresto-Neto O, Steiger S, Desai J, et al. The macrophage phenotype and inflammasome component NLRP3 contributes to nephrocalcinosis-related chronic kidney disease independent from IL-1-mediated tissue injury. *Kidney international.* 2018;93:656-69.
10. Glew RH, Sun Y, Horowitz BL, Konstantinov KN, Barry M, Fair JR, et al. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease. *World journal of nephrology.* 2014;3:122.
11. Geraghty R, Wood K, Sayer J. Calcium oxalate crystal deposition in the kidney: identification, causes and consequences. *Urolithiasis.* 2020;48:1-8.
12. Mulay SR, Anders H-J. Crystallopathies. *New England Journal of Medicine.* 2016;374:2465-76.
13. Ermer T, Eckardt K-U, Aronson PS, Knauf F. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2016;25:363.
14. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD atlas of renal pathology: oxalosis.* American Journal of Kidney Diseases. 2017;69:e13-e4.
15. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World journal of nephrology.* 2015;4:235.
16. Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary hyperoxaluria type 1. 2017;25:1-37.
17. Coulter-Mackie MB, White CT, Hurley RM, Chew BH, Lange D.

- Primary hyperoxaluria type 1. Gene ReviewsTM [Internet]. In: Pagon RA, Ardinger HH, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. Seattle (Washington):University of Washington, 1993-2013.
18. Monico CG, Persson M, Ford GC, Rumsby G, Milliner DS. Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II. *Kidney international*. 2002;62:392-400.
 19. Ramaswamy C, Williams J, Griffiths D. Reversible acute renal failure with calcium oxalate cast nephropathy—possible role of ascorbic acid. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1993;8:1387-9.
 20. Parry MF, Wallach R. Ethylene glycol poisoning. *The American journal of medicine*. 1974;57:143-50.
 21. Frascino JA, Vanamee P, Rosen PP. Renal oxalosis and azotemia after methoxyflurane anesthesia. *New England Journal of Medicine*. 1970;283:676-9.
 22. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *New England Journal of Medicine*. 2013;369:649-58.
 23. Rosenstock JL, Joab TM, DeVita MV, Yang Y, Sharma PD, Bijol V. Oxalate nephropathy: a review. *Clinical Kidney Journal*. 2021;14:1859-993.

Prediction of Dialysate Volume to Achieve the Adequacy Target of Small Solute Clearance in Chronic Peritoneal Dialysis Patients

Waraporn Natikarn, Thatsaphan Srithongkul, Suchai Sritippayawan

Nephrology Division, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Background: Adequacy of peritoneal dialysis (PD) depends partly on small solute clearance which is the product of daily total dialysate volume (dTV) and D/P of that solute. DTV depends largely on the body size. Studies on the prescription of PD to achieve adequacy in small solute clearance are limited. The present study aimed to find simplified equations that could predict individual dTV required to achieve the targets of small solute clearance in patients receiving continuous ambulatory PD (CAPD) and nocturnal intermittent PD (NIPD).

Methods: We retrospectively analyzed 246 CAPD patients and 100 NIPD patients using the results of peritoneal equilibration test (PET), and residual renal function. The average dialysate/plasma urea (D/P urea), dialysate/plasma creatinine (D/Pcr) and urine/plasma urea (U/P urea) were used to calculate dTV to achieve small solute clearance target of weekly total KT/V urea ≥ 1.7 and normalized creatinine clearance (nCCr) ≥ 45 L/week/body surface area (BSA) of 1.73 m^2 .

Results: The average D/P urea and D/Pcr in CAPD patients were 0.94 ± 0.10 and 0.73 ± 0.10 , respectively. The median U/P urea among non-users of furosemide was 4.2. The median U/P urea for users of <250 mg of furosemide daily and ≥ 250 mg daily were 3.76 and 2.93, respectively. To achieve the target KT/V, the predicted dTV was $0.26 \times \text{total body water (TBW)} - 3 \times \text{urine volume (UV)}$ for those using furosemide ≥ 250 mg daily and $0.26 \times \text{TBW} - 4 \times \text{UV}$ for those using furosemide <250 mg daily. To achieve the nCCr target, the predicted dTV was $5 \times \text{BSA} - 2 \times \text{GFR (ml/min)}$. In NIPD, the average D/P urea was 0.68 ± 0.12 and the median U/P urea for furosemide users and non-users were 3.35 and 4.2, respectively. To achieve the target KT/V ≥ 1.7 , the predicted dTV was $0.36 \times \text{TBW} - 5 \times \text{UV}$ and $0.36 \times \text{TBW} - 6 \times \text{UV}$ for furosemide users and non-users, respectively. The predicted dTV to achieve the nCCr goal depended on the category of PET and residual renal function.

Conclusions: The adequate dTV in CAPD patients was one-fourth of TBW. APD patients required 40% higher dTV than CAPD patients. Residual renal function significantly reduced dTV.

Keywords: PD; adequacy; small solute clearance

Corresponding author: Waraporn Natikarn

Email: m.natikarn@gmail.com

Received: 27 February 2023; Revised: 17 April 2023; Accepted: 5 May 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.

การทำนายปริมาตรน้ำยาล้างไตที่สามารถ ขจัดของเสียโมเลกุลเล็กได้อย่างพอเพียงในผู้ป่วยล้างไต ทางช่องท้อง

วรารณ เนติกานต์, ทัศนพรรณ ศรีทองกุล, สุขาย ศรีทิพย์วรรณ

สาขาวิทย์กะวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

บทนำ: การขจัดของเสียโมเลกุลเล็กได้อย่างเพียงพอเป็นตัวชี้วัดหนึ่งแสดงถึงความเพียงพอของการล้างไต ซึ่งขึ้นกับปริมาตรน้ำยาล้างไตที่ใช้ต่อวันและค่าสัดส่วนความเข้มข้นของสารนั้นในน้ำยาล้างไตที่ถูกปล่อยออกจากช่องท้องและในเลือด ปริมาตรของน้ำยาล้างไตที่ใช้ต่อวันขึ้นกับขนาดร่างกายของผู้ป่วย ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการหาปริมาตรของน้ำยาล้างไตเพื่อให้ได้การขจัดของเสียที่เพียงพอ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาสูตรในการคำนวณปริมาตรน้ำยาล้างไตที่สามารถขจัดของเสียโมเลกุลเล็กได้อย่างเพียงพอในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่อง (CAPD) และการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ nocturnal intermittent PD (NIPD)

วิธีการศึกษา: การวิเคราะห์ข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วย CAPD จำนวน 246 ราย และ NIPD จำนวน 100 ราย ตามค่า peritoneal equilibration test (PET) และการทำงานของไตที่คงเหลือ โดยเก็บข้อมูล dialysate/plasma urea (D/P urea), D/Pcr และ daily renal urea and creatinine clearance เพื่อใช้ในการคำนวณหาปริมาตรน้ำยาล้างไตที่เหมาะสมของผู้ป่วย กำหนดความพอเพียงของการขจัดของเสียโมเลกุลเล็กในหนึ่งสัปดาห์ไว้ที่ KT/V urea เท่ากับ 1.7 และอัตราการขจัดครีเอตินิน (nCCr) เท่ากับ 45 ลิตร/สัปดาห์/1.73 ตารางเมตรของพื้นที่ผิวกายผู้ป่วย

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วย CAPD ค่าเฉลี่ย D/P urea และ D/Pcr เท่ากับ 0.94 ± 0.10 และ 0.73 ± 0.10 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาขับปัสสาวะมีค่ามัธยฐาน U/P urea เท่ากับ 4.2 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ <250 มิลลิกรัมต่อวัน และ ≥ 250 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป อยู่ที่ 3.76 และ 2.93 ตามลำดับ ค่าปริมาตรน้ำยาล้างไตที่เหมาะสมอยู่ที่ 0.26 เท่าของปริมาตรน้ำในร่างกาย (total body water; TBW) - 3 เท่าของปริมาตรปัสสาวะ (ลิตร) เมื่อใช้ยาขับปัสสาวะ <250 มิลลิกรัมต่อวัน และ 0.26 เท่าของปริมาตรน้ำในร่างกาย - 4 เท่าของปริมาตรปัสสาวะ (ลิตร) เมื่อใช้ยาขับปัสสาวะ ≥ 250 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป และเพื่อให้ได้ตามเป้าหมายของ nCCr สามารถคำนวณปริมาตรน้ำยาล้างไตที่ต้องใช้ต่อวันได้เท่ากับ 5 เท่าของพื้นที่ผิวกาย (ตรม.) - 3 เท่าของอัตราการกรองผ่านของไต ในผู้ป่วย NIPD ค่าเฉลี่ย D/P urea เท่ากับ 0.68 ± 0.12 และค่ามัธยฐานของ U/P urea เท่ากับ 3.35 และ 4.2 ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาขับปัสสาวะตามลำดับ ปริมาตรน้ำยาล้างไตที่ต้องใช้เท่ากับ 0.36 เท่าของ TBW - 5 เท่าของปริมาตรปัสสาวะ (ลิตร) และ 0.36 เท่าของ TBW - 6 เท่าของปริมาตรปัสสาวะ (ลิตร) ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยาขับปัสสาวะตามลำดับ การคำนวณปริมาตรน้ำยาล้างไตเพื่อให้ได้ nCCr ตามเป้าหมายขึ้นกับค่าของ PET และ การทำงานของไตที่คงเหลือ

สรุป: ปริมาตรน้ำยาล้างไตที่เหมาะสมที่ใช้ในการขจัดของเสียโมเลกุลเล็กได้อย่างเพียงพอสำหรับ CAPD อยู่ที่หนึ่งในสี่ของ TBW และผู้ป่วย NIPD ต้องการปริมาตรน้ำยาล้างไตเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 40 และการทำงานของไตที่เหลืออยู่สามารถลดปริมาตรของน้ำยาล้างไตได้

คำสำคัญ: การขจัดของเสียโมเลกุลเล็ก; การล้างไตทางช่องท้อง; การฟอกไต

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: วรารณ เนติกานต์

อีเมล: m.natikarn@gmail.com

รับบทความ: 27 กุมภาพันธ์ 2566; ปรับปรุงแก้ไข 17 เมษายน 2566; รับผิดชอบ: 5 พฤษภาคม 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.

Introduction

Peritoneal and renal weekly total KT/V urea and normalized creatinine clearance (nCCr) are commonly used to determine adequacy of peritoneal dialysis (PD). However, these parameters do not always represent the clearance of all solutes.¹ Two large randomized controlled trials have shown the associations between KT/V and nCCr with clinical outcomes.^{2,3} Peritoneal solute clearance depends on daily total dialysate volume (dTV) and dialysate to plasma ratio of solutes (D/P). DTV is associated with body size, whereas D/P ratio is affected by the type of membrane transport and peritoneal contact time (dwell time). Therefore, PD prescription should be individualized according to the body size, the characteristic of membrane transport and residual renal function.^{4,5} Initial prescription of PD is mostly prescribed from the experience of the physician. Although the 2000 KDOQI guidelines suggested that the initial PD prescription should be based on the patient's residual renal function and body surface area (BSA). However, this suggestion is impractical in clinical setting.⁶ The present study aimed to find simplified equations that could predict individual dTV required to achieve the targets of small solute clearance in patients receiving continuous PD.

Methods

Study Design and Population

This retrospective study included all adult (age ≥ 18 years) PD patients who were regularly followed at PD unit of Siriraj Hospital and had peritoneal adequacy test between January 2007 to December 2020. All continuous ambulatory PD (CAPD) patients that received the PD schedule of 2L/cycle with 2, 3, 4 and 5 exchanges per days and all nocturnal intermittent PD (NIPD) patients that received 9 to 10 liters of total dialysate volume in 10 hours with varying cycles per session. Data of PD adequacy and standard peritoneal equilibration test (PET) were collected. If there were several tests in the same patient, the most complete and the earliest test of each mode were selected for analysis. The mean of dialysate-to-plasma ratio of urea (D/P urea), creatinine (D/Pcr), urine-to-plasma ratio of urea (U/P urea), daily renal urea and creatinine clearance (rCurea and rCCr, L/day) were computed and used to calculate dTV to achieve adequate small solute clearance targets (weekly total KT/Vurea = 1.7 and nCCr = 45 L/week/1.73 m²) according to the mode of dialysis, the number of exchanges per day and the results of PET. Exclusion criteria were patients who had adequacy and standard PET test within 1 month of the episode of peritonitis. The formula used for adequacy test in our study are as follows:

$$\text{Total weekly KT/V urea} = \{ \{ [(D/P_{\text{urea}}) \times DV] + [(U/P_{\text{urea}}) \times UV] \} \times 7 \} / V_{\text{urea}} \text{-----(1)}$$

Equation (1) can be rearranged to predict the dialysate volume requiring for achieving the KT/Vurea = 1.7 as follows ($V_{\text{urea}} = \text{TBW}$, total body water) :

$$DV = [(1.7 \times \text{TBW} / 7) - (UV \times U/P_{\text{urea}})] / (D/P_{\text{urea}}) \text{----- (1.1)}$$

$$dTV = [(1.7 \times \text{TBW} / 7) - (UV \times U/P_{\text{urea}})] / (D/P_{\text{urea}}) ; DV \approx dTV \text{----- (1.2)}$$

$$\text{Total weekly nCCr} = \{ \{ [(D/P_{\text{cr}}) \times DV] + GFR (\text{L/day}) \} \times 7 \times 1.73 \} / \text{BSA. -----(2)}$$

Equation (2) can be rearranged for predict dialysate volume requiring for achieve nCCr = 45 as follows:

$$DV = \{ 45 (\text{BSA}) / (7 \times 1.73) - [(U/P_{\text{Cr}} + U/P_{\text{urea}}) UV / 2] \} / [(D/P_{\text{Cr}})] \text{----- (2.1)}$$

$$dTV = \{ 45 (\text{BSA}) / (7 \times 1.73) - [(U/P_{\text{Cr}} + U/P_{\text{urea}}) UV / 2] \} / [(D/P_{\text{Cr}})] ; DV \approx dTV \text{----- (2.2)}$$

Adequacy tests were performed using standard method, where D/P urea and D/Pcr were the dialysate-to-plasma concentration ratio of urea and creatinine, respectively. U/P urea and U/Pcr were the urine-to-plasma concentration ratios of urea and creatinine, respectively.

DV was total dialysate drain volume (L/day). UV was urine volume (L/day). dTV was total dialysate volume per day. TBW, total body water was calculated by using Watson formula,⁷ as follow:

$$\begin{aligned} \text{For Male: } TBW &= 2.447 - (0.09156 \times \text{age (yr.)}) + (0.1074 \times \text{height(cm.)}) + (0.3362 \times \text{weight(kg.)}) \\ \text{For Female: } TBW &= -2.097 + (0.1069 \times \text{height (cm.)}) + (0.2466 \times \text{weight(kg.)}) \end{aligned}$$

BSA, body surface area was calculated by using Dubois & Dubois formula,⁸ as follow:

$$BSA = 0.20247 \times \text{height (m.)}^{0.725} \times \text{body weight (kg.)}^{0.425}$$

The study was approved by the Ethics committee on Human studies at the Siriraj Institutional Review Board (SIRB). Informed consent was not required.

Sample size calculation

In CAPD group, the sample size was calculated based on the previous unpublished study of Siriraj Hospital by Kongtal N. et al in 2015. The estimating mean coefficient of BSA for nCCr = 45 was 4.9 ± 0.8 , 5.3 ± 0.8 and 5.4 ± 0.4 , for CAPD 2L/cycle 3, 4, and 5 exchanges per day, respectively.⁹ These are higher than the estimating mean coefficient of TBW for $KT/V=1.7$. The highest standard deviation variable was chosen to calculate for the largest sample size. In the 3 exchanges per day group, the sample size was 40 patients which was derived from the estimating mean of one group to achieve a 95% confidence interval and a margin of 5% error. For 4 groups of number exchanges per day (CAPD 2L/cycle 2, 3, 4, and 5 exchanges per day), the estimate of adequate sample size was 160 patients.

In NIPD group, the previous study showed that the estimating mean coefficient of BSA for nCCr = 45 L/week/ 1.73 m^2 was higher than the estimating mean coefficient of TBW for $KT/V=1.7$. The estimating mean coefficient of BSA of NIPD 10 L and 10 hr/day with 5 and 6 exchanges per day were 9.5 ± 2.41 and 10.7 ± 2.19 , respectively.⁷ The highest standard deviation variable was chosen to calculate for the largest sample size. In the 5 exchanges per day group, the sample size was 25 patients which was derived from the estimating mean of one group to achieve a 95% confidence interval and a

margin of 5% error. For 3 groups of number exchanges per day (NIPD 10 L, 10 hr/day 5, 6 and 10 exchanges per day), the estimate of adequate sample size was 75 patients.

Statistical methods

PASW Statistic (SPSS) 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) program was used in statistical analysis. For continuous variables, the mean $\pm$ SD were used for normally distributed variables and the median and interquartile range (IQR) were used for data with skewed distributions. We used the two-tailed Student t-test to compare the continuous data with normal distribution, and Mann-Whitney U test for the non-normal distribution data. Spearman rank correlation coefficient test (r) was used to quantify the degree of association between continuous variables with skewed distributions. Linear regression was used to study the relationship between different factors. P-value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Baseline demographic data are presented in **Table 1**. The average age was 65.35 ± 13.15 years. Fifty percents were male. The average BSA was $1.61 \pm 0.19 \text{ m}^2$. The median GFR [IQR] was $3.25 [1.74, 4.79] \text{ mL/min}$. Twenty-four percent of the patients were anuric. The mean PET value was 0.69 ± 0.12 . Seventy-four percent of CAPD and seventy-one percent of NIPD patients took

furosemide during the adequacy test. Total body water (TBW) was calculated using Watson formula. To simplify the TBW calculation, the coefficient of true body weight

was defined by the ratio of Watson formula TBW to the corresponding true body weight. The results of the coefficient value were 0.57 for male and 0.52 for female.

Table 1 Demographic data

Characteristics	Total (N 346)	CAPD (N 246)	NIPD (N 100)
Age (yrs.)	65.35±13.15	63.98±13.29	63.72±12.25
Sex; Male (%)	173 (50)	124 (50.4)	49 (49)
Body weight (kg.)	59.35±12.58	60.87±12.58	55.59±11.82
Height (m.)	159.7±9.13	160±9.43	159±8.37
Body surface area (m ²)	1.61±0.19	1.63±0.19	1.56±0.18
Body mass index (kg/m ²)	23.21±4.16	23.74±4.13	21.89±3.94
Urine volume (L; IQR) • Residual urine < 100 mL/day	0.65 [0.12,1.10] 84 (24.3)	0.60 [0.09,1.12] 65 (26.4)	0.66 [0.26,1.10] 19 (19.0)
Diuretics • Furosemide • Spironolactone	252 (72.8) 25 (7.2)	181 (73.6) 15 (6.1)	71 (71.0) 10 (10.0)
Dose of diuretics • Furosemide • Spironolactone	500 [250,1000] 25 [25,50]	500 [250,1000] 50 [25,50]	500 [125,750] 25 [25,50]
Residual kidney function (mL/min)	3.25 [1.74,4.79]	3.31 [1.61,4.98]	2.83 [1.82,4.48]
Ultrafiltration (L/day)	0.56 [0.09,0.92]	0.52 [0.04,0.92]	0.64 [0.20,0.94]
Peritoneal equilibration test	0.69±0.12	0.70±0.12	0.65±0.12
D/P urea D/P cr	0.85±0.17 0.64±0.21	0.94±0.10 0.76±0.12	0.66±0.10 0.40±0.13
U/P urea U/P cr	3.26 [2.53,4.68] 6.48 [4.23,10.55]	3.12 [2.32,4.31] 6.33 [3.95,9.88]	3.78 [2.77,5.24] 6.62 [4.33,12.6]
Total weekly KT/V	2.18±0.60	2.15±0.60	2.26±0.60

D/P urea, 24 hour-dialysate urea concentration and BUN ratio; D/Pcr; 24 hour-dialysate creatinine concentration and plasma creatinine ratio; U/P urea, 24 hour-urine urea concentration and BUN ratio; U/P creatinine, 24 hour-dialysate creatinine concentration to plasma creatinine ratio

The equations used for dTV calculation to achieve the adequacy targets in CAPD group are shown in **Tables 2 and 3**. The average D/P urea and D/Pcr in 2LX4 exchanges/day were 0.93±0.10 and 0.73±0.10, respectively. The average D/P urea and D/Pcr for other number of exchanges are shown in **Table 4**. Neither average D/P urea nor D/Pcr was significantly different between different category of PET. In anuric patients, dTV required for weekly total KT/V urea = 1.7 and nCCr = 45 L/week/1.73 m² were 0.26xTBW

and 5xBSA. In patients with daily urine volume ≥100 mL, linear regression showed significant negative correlations between furosemide use and dosage with urine-to-plasma urea ratio (U/P urea). In contrast, urine volume did not show any correlation with U/P urea (**Table 5 and Figure 1**). Multivariate analysis confirmed the negative correlation between furosemide use and dosage with U/P urea after adjustment for urine volume (Coefficient-β = -1.24, p-value < 0.001 and Coefficient-β = -0.001, p-value = 0.008,

respectively). The equations of dTV required to achieve the targets of solute clearance according to the use and the dose of furosemide are shown in **Tables 2 and 3**. The median [IQR] of U/P urea in non-users and users of furosemide <250 mg/day, and ≥250mg/day were 4.2 [2.66,6.42], 3.76 [2.95,5.07] and 2.93 [2.20,3.86], respectively. To achieve nCCr target in patients with >100 ml of residual urine, the calculation of dTV followed the same aspect of KT/V urea. Thus, dTV used to achieve the adequacy targets had to be subtracted with urine volume or GFR as the equation shown in **Table 3**.

In NIPD, analysis was performed in patients who received 10 hours of 9-10 L of dialysate volume per session. The average D/P urea in patients who received 5, 6 and 10 cycles per day were 0.68 ± 0.09 , 0.67 ± 0.10 and 0.62 ± 0.10 , respectively. The average D/Pcr was 0.40 ± 0.14 , 0.40 ± 0.11 and 0.37 ± 0.12 , respectively. In anuric patients who received 5 or 6 cycles per day, dTV required to achieve the solute clearance targets were $(0.36 \pm 0.10) \times \text{TBW}$ or $(9.3 \pm 0.14) \times \text{BSA}$. The average D/P

urea was not different between the two categories of PET. However, D/Pcr was significantly higher in the faster transport type as shown in **Table 6**. This resulted in higher transporters requiring less dTV to achieve the creatinine clearance target ($10 \times \text{BSA}$ in PET <0.7 and $8.26 \times \text{BSA}$ in PET > 0.7). In patients with residual kidney function, multivariate analysis showed a negative correlation between furosemide use and U/P urea. The coefficient- β value was -1.54; 95%CI [-2.56, -0.52]; $p=0.004$ (**Table 7**). The median U/P urea was 3.35; IQR [2.69,4.83], and 4.2; IQR [2.66,6.42] in furosemide users and non-users, respectively (Figure 2). Therefore, the predicted dTV was $0.36 \times \text{TBW} - 5 \times \text{urine volume}$ for furosemide users and $0.36 \times \text{TBW} - 6 \times \text{urine volume}$ in non-users (**Table 2**). Total dialysate volume needed to achieve the creatinine clearance target in subjects that received 5 or 6 cycles, 10 L and 9 – 10 hours per session was $9.3\text{BSA} - 3.6\text{GFR}$ (ml/min). The slower transport group required higher dTV compared to the faster group ($10.04 \pm 0.09 - 3.9\text{GFR}$ (ml/min) for PET <0.7 and $8.26 \pm 0.09 - 3.2\text{GFR}$ (ml/min) for PET ≥0.7).

Table 2 The daily dialysate volume for adequate small solute clearance, KT/V urea ≥1.7

	Number of cycles per day	Daily dialysate volume	
		Furosemide use less than 250 mg/day or not use	Furosemide use 250 mg/day or more
CAPD	2	0.24TBW - 4UV	0.24TBW - 3UV
	3	0.26TBW - 4UV	0.26TBW - 3UV
	4		
	5	0.28TBW - 4UV	0.28TBW - 3UV
	10	0.39TBW - 6UV	0.39TBW - 5UV
NIPD	Number of cycles per day	Furosemide; not use	Furosemide use
	5	0.36TBW - 6UV	0.36TBW - 5UV
	6		
	10	0.39TBW - 6UV	0.39TBW - 5UV

TBW, total body water calculated by Watson formula or in our study formula, male = $0.57 \times \text{actual BW (kg.)}$ and female = $0.52 \times \text{actual BW (kg.)}$; UV, urine volume in liter.

Table 3 The daily dialysate volume for adequate small solute clearance, nCCr ≥45

	Number of cycles per day	Daily dialysate volume
CAPD	2	3.2BSA - 1.7GFR
	3	4.5BSA - 1.7GFR
	4	5.0BSA - 2.0GFR
	5	
NIPD	Number of cycles per day	Furosemide; not use
	5	9.3BSA - 3.6GFR
	6	
	10	10.0BSA - 3.9GFR

BSA, body surface area calculated by Dubois and Dubois formula; GFR, glomerular filtration rate calculated by the mean value of 24 hour - urine creatinine and urea clearance in ml/min.

Table 4 Mean D/P urea and mean D/Pcr categorized by membrane transport type in CAPD group

D/P urea (mean±SD)						
Cycle/day	CAPD (N = 131)					CAPD (N = 246)
	PET < 0.7	N	PET ≥ 0.7	N	p- value	Total
2	0.97±0.09	7	0.98±0.04	7	0.65	1.02±0.08
3	0.94±0.08	9	0.94±0.09	18	0.75	0.95±0.08
4	0.92±0.10	42	0.93±0.12	42	0.20	0.93±0.10
5	0.94±0.04	6	-	-	-	0.86±0.12
Total	0.94±0.10					
D/Pcr (mean ± SD)						
Cycle/day	CAPD (N = 131)					CAPD (N = 246)
	PET < 0.7	N	PET ≥ 0.7	N	p- value	Total
2	0.83±0.10	7	0.91±0.10	7	0.05	0.87±0.10
3	0.78±0.08	9	0.85±0.10	18	0.89	0.83±0.10
4	0.71±0.10	42	0.75±0.12	42	0.13	0.73±0.11
5	0.72±0.04	6	-	-	-	0.72±0.04
Total	0.76±0.12					

Abbreviations: PET, peritoneal equilibrated test

Table 5 Correlation among diuretics, urine volume and U/P urea in CAPD group

Variables	N	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Coefficient-β [95%CI]	p-value	Coefficient-β [95%CI]	p-value
Furosemide use	184	-1.30 [-1.93,-0.67]	<0.001	-	-
Furosemide dose	152	-0.001 [-0.001,-0.001]	0.01	-0.001 [-0.001,-0.001]	0.008
Spironolactone use	184	-1.60 [-1.13,0.81]	0.75	-	-
Urine volume (L)	152	-0.26 [-0.58,0.06]	0.11	-0.29 [-0.60,-0.02]	0.07

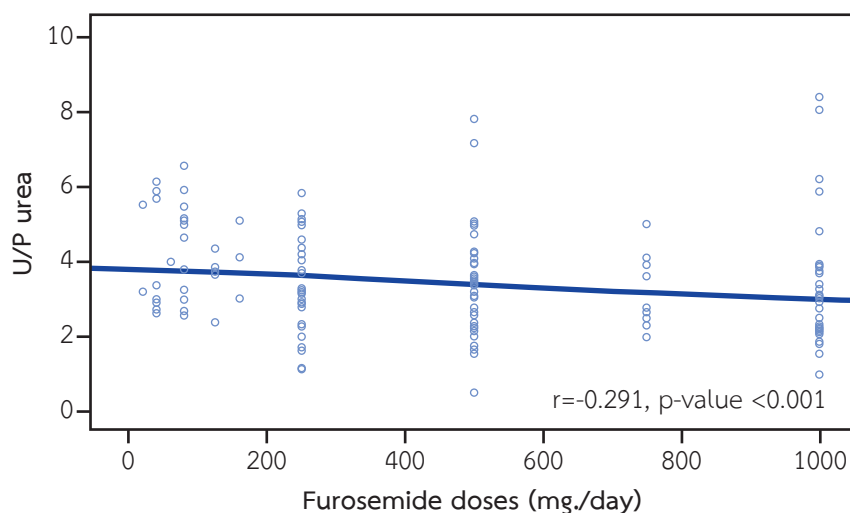
This table shows the multiple linear regression of furosemide dose, normalized by urine volume on U/P urea in CAPD group.

Table 6 Mean D/P urea and mean D/Pcr categorized by membrane transport types in NIPD group

D/P urea (mean±SD)						
Cycle/day	NIPD (N = 46)					NIPD (N = 100)
	PET < 0.7	N(32)	PET ≥ 0.7	N(14)	p- value	Total
5	0.67±0.09	13	0.70±0.06	8	0.32	0.68±0.09
6	0.70±0.14	12	0.71±0.03	3	0.86	0.67±0.10
10	0.66±0.12	7	0.71±0.10	3	0.56	0.62±0.10
Total	0.66±0.10					
D/Pcr (mean ± SD)						
Cycle/day	NIPD (N = 46)					NIPD (N = 100)
	PET < 0.7	N(32)	PET ≥ 0.7	N(14)	p- value	Total
5	0.34±0.05	13	0.43±0.09	8	0.01	0.40±0.14
6	0.40±0.11	12	0.48±0.11	3	0.30	0.40±0.11
10	0.38±0.08	7	0.53±0.10	3	0.04	0.37±0.12
Total	0.40±0.13					

Table 7 Correlation among diuretics, urine volume and U/P urea in NIPD group

Variables	N	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Coefficient-β [95%CI]	p-value	Coefficient-β [95%CI]	p-value
Furosemide use	81	-1.69 [-2.69,-0.69]	0.001	-1.54[-2.56,-0.52]	0.004
Furosemide dose	60	-0.001 [-0.002,<0.001]	0.11	-	-
Spironolactone use	81	-0.011[-0.064,0.043]	0.66	-	-
Urine volume (L)	60	-0.31 [-1.14,0.52]	0.46	-0.44[-1.27,0.39]	0.29

**Figure 1** Correlations between furosemide doses and U/P urea in CAPD group

U/P urea, 24 hour-urine urea concentration and BUN ratio; CAPD, continuous ambulatory PD.

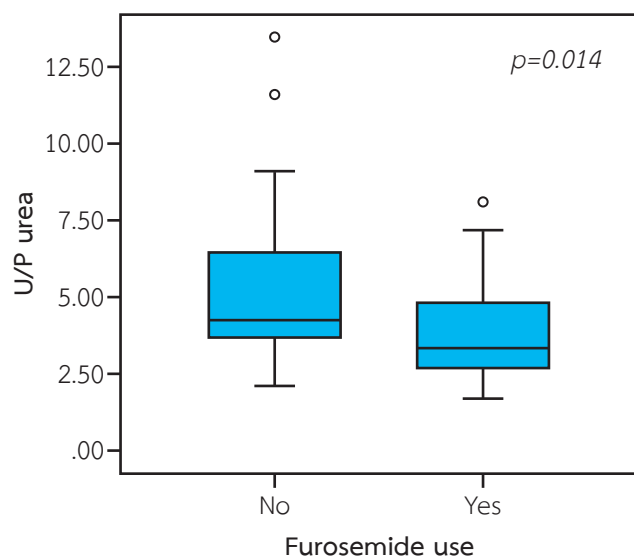


Figure 2 U/P urea between in furosemide users and non-users in NIPD group U/P urea, 24 hour-urine urea concentration and BUN ratio; NIPD, nocturnal intermittent PD.

Discussion

The current ISPD 2020 guideline recommends the assessments of patient report outcome measures, fluid status, nutritional status and toxin removal (urea and creatinine clearance) to provide the high quality PD care.¹⁰ Although there are no specific small solute clearance targets, the data from two large RCTs showed that increasing KT/V urea to ≥ 1.7 could improve uremia related symptoms, hyperkalemic, metabolic acidosis and anemic status.^{2,3} There is no high quality evidence regarding other measurements that can predict patient outcome and survival. This may justify using small solute clearance targets with clinical assessment to guide the treatment adequacy. Small solute clearance depends on dTV and D/P ratio of that solute. Our study attempted to simplify the estimation of dTV required to achieve the weekly total KT/V ≥ 1.7 and nCCr ≥ 45 L/week/1.73 m² in stable chronic PD patients. dTV depends on the body size (volume distribution of urea = total body water, body surface area) and D/P ratio of urea and creatinine. The D/P ratio is affected by dwell time and the type of peritoneal solute transport which can be tested by PET. Dwell time directly relates to total duration and the number of cycles per PD session, whereas transport

depends on several individual factors. Residual kidney function also affects patient outcomes and is more efficient for solute clearance compared to peritoneal clearance. Residual kidney function also helps reduce dialysis dose and supports incremental PD prescription. Knowing the KT/V or nCCr targets, D/P urea, D/Pcr and residual renal function, we can estimate dTV according to TBW or BSA and their coefficient factors subtracted by the residual urine volume with its coefficient factors. To achieve the same KT/V target, dTV is approximately one-fourth of TBW in CAPD group which was less than dTV in NIPD (one-third of TBW) because of the longer dwell time in CAPD. The longest dwell time in NIPD is only 2 hours, whereas the dwell time in CAPD can be extended up to 6 hours.

In CAPD, the number of PD cycles per day affected dTV requirement due to decreased peritoneal contact time. Dialysate volume requirement needed to be decreased and increased about 8% to achieve adequate urea clearance when changing PD schedule from 3 or 4 cycles per day to 2 and 5 cycles per day, respectively. To achieve adequate creatinine clearance, dTV needs to be decreased by approximately 11% and 23% when changing PD schedule from 4 cycles per day to 2 and 3 cycles per day, respectively. These will have an effect only when the calculated dTV is suitable for 2 or 5 exchanges, for example, 4 L or 10 L. But it will have a small effect if the cycle of CAPD must be changed because increasing or decreasing 1 cycle of CAPD will change 20 – 30% of dTV which can overcome the changes in D/P ratio. The average D/P urea and D/Pcr in CAPD patients were similar in both groups of PET which could be explained by the long dwell contact time resulting in the equilibrium of both urea and creatinine in the blood and peritoneal fluid. Our study showed that the category of PET had less effect on D/P urea and D/Pcr in CAPD compared to the number of PD exchanges which was related to peritoneal contact time.

In NIPD, increasing the number of cycles per day from 5 or 6 to 10 reduced both D/P urea and D/Pcr by approximately 8%. The mean D/P urea was similar

between different peritoneal transport types (PET <0.7 and PET ≥0.7), which is in contrast to 24% higher D/Pcr in the faster group. Peritoneal transport type affected creatinine clearance but not urea clearance in NIPD patients. This is due to the lower molecular weight of urea compared to creatinine. The lower transport group needed 20% more dTV compared to the higher transport group. Due to the small number of enrolled patients, there were insufficient data to form the equation that would be able to predict dTV for each PET category. To achieve the same KT/V urea and nCCr targets, NIPD patients (10L/10hour 5 cycles/session) required 40% and 80% higher dTV.

In patients who had residual kidney function, dTV was significantly reduced especially in NIPD group. Every 250-350 ml of residual urine volume in CAPD and 150-200 ml in NIPD could reduce 1 liter of dTV requirement. Lower dTV can minimize metabolic complications of glucose such as hyperglycemia, peritoneal membrane dysfunction, peritonitis and can improve patient compliance. Our analysis showed that furosemide use was correlated with the decrease in U/P urea ratio which could be related to the effect of urinary dilution or increasing urea reabsorption in distal tubes. Rudolf et al demonstrated in 7 stable CAPD patients that furosemide increased urinary excretion of water without affecting the urea clearance.¹¹

Limitations

The present study is a retrospective study and the association between furosemide and U/P urea could be affected by other confounders such as protein and water intake or volume status. CAPD patients in our study used only 2 liters of fill volume and NIPD patients used 9-10 liters of fill volume for 10 hours per session, therefore, the results may not be generalized to other types of prescription. Due to the small number of PD patients that received PET, the data might be insufficient for analysis among different types of peritoneal solute transport. These simplified formulae requires validation in other populations. Adequacy study should be performed again after changing the prescription.

Conclusions

This study demonstrated the possibility of calculating dTV to achieve the adequacy targets of small solute clearance in chronic PD patients.

Acknowledgments

The authors would like to thank Miss Khemajira Karaketklang MPH. for the data analysis on urine and peritoneal adequacy study and Miss Nipa Aiyasanon from Medical Nursing Division for coordinating the study and data collection.

References

1. Clinical Practice Guidelines for PD Adequacy. Am J Kidney Dis. 2006;48 Suppl 1:S98-129.
2. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearance on mortality rates in PD: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol. 2002; 13(5):1307-1320.
3. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. Kidney Int. 2003; 64(2):649-56.
4. Tzamaloukas AH, Raj DS, Onime A, Servilla KS, Vanderjagt DJ, Murata GH. The prescription of PD. Semin Dial. 2008; 21(3):250-7.
5. Bernardini J, Price V, Figueiredo A; International Society for PD (ISPD) Nursing Liaison Committee. PD patient training, 2006. Perit Dial Int. 2006; 26(6):625-32. .
6. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for PD Adequacy: update 2000. Am J Kidney Dis. 2001; 37(1 Suppl 1):S65-S136.
7. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am J Clin Nutr. 1980; 33(1):27-39.
8. Dubois D, Dubois EF. Clinical calorimetry: a formula to estimate the approximate surface mass if height and weight are known. Arch Intern Med.1916; 17:863-871.
9. Kongtal N. Optimal Dialysate Volume Prescription to Achieve Adequate Small Solute Clearance in PD, a retrospective study. Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University; 2015. (Unpublished data)

10. Brown EA, Blake PG, Boudville N, Davies S, de Arteaga J, Dong J, Finkelstein F, Foo M, Hurst H, Johnson DW, Johnson M, Liew A, Moraes T, Perl J, Shroff R, Teitelbaum I, Wang AY, Warady B. International Society for PD practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed PD. *Perit Dial Int.* 2020; 40(3):244-253.
11. van Olden RW, Guchelaar HJ, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L. Acute effects of high-dose furosemide on residual renal function in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2003; 23(4):339-47.

The Association Between Urine TIMP2*IGFBP7 and Successful Discontinuation of Renal Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Study

Teeraporn Suttayamook, Pongsathorn Gojaseni

Division of Nephrology, Department of medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force

Abstract

Background: Currently, there are no recommendations in terms of timing for discontinuation of intermittent kidney replacement therapy (IKRT) in acute kidney injury (AKI). Cell cycle arrest biomarkers including urine tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2) and urine insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP7) have been shown to have good performance in predicting AKI in different groups of patients. Recent evidence also suggests the ability of urine cell cycle arrest biomarkers in predicting renal recovery. The present study evaluated the association between urine TIMP2*IGFBP7 levels and successful discontinuation of intermittent hemodialysis in patients with AKI.

Methods: We prospectively enrolled medical and surgical patients who were diagnosed with AKI based on KDIGO 2012 criteria and required intermittent hemodialysis from July 2021 to January 2022. Urine volume, serum creatinine, and urine TIMP2*IGFBP7 were measured before every session of hemodialysis that was likely to be the last session. The primary outcome was the successful discontinuation of IKRT for 14 days.

Results: Thirty-nine sessions of hemodialysis from 17 patients were included. Successful termination of IKRT for 14 days followed 8 (20.51%) of the 39 sessions. There was no association between urine TIMP2*IGFBP7 and the outcome with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.55 [95% confidential interval (CI) 0.32-0.77, P=0.66]. On the other hand, 24-hour urine volume prior to hemodialysis session had a fair performance in predicting successful discontinuation of IKRT with the AUC of 0.76 [95% CI 0.56-0.96, P=0.023]. The optimal cut-point of urine volume was >1,478 mL/day (Youden's index 0.49)

Conclusion: There was no association between urine TIMP2*IGFBP7 levels and successful discontinuation of IKRT in patients with AKI. 24-hour urine volume prior to hemodialysis session showed a fair predictive performance of renal recovery.

Keywords: acute renal failure; urine biomarkers; renal recovery; TIMP2; IGFBP7

Corresponding author: Teeraporn Suttayamook

Email: teerasu107@gmail.com

Received: 24 February 2023; **Revised:** 14 April 2023; **Accepted:** 1 May 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.

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะกับการหยุดการบำบัดทดแทนไต ได้สำเร็จในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน: การศึกษาเชิงสังเกตแบบไปข้างหน้า

ธีราภรณ์ สัตยमुख, พงศธร คชเสนี

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในการหยุดการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าระดับ tissue metalloprotease inhibitor 2 (TIMP2) และ insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) ในปัสสาวะมีความสามารถในการพยากรณ์การเกิดไตวายเฉียบพลันได้ค่อนข้างดีในผู้ป่วยหลายกลุ่ม และเริ่มมีข้อมูลที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะกับการฟื้นตัวจากไตวายเฉียบพลัน งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะกับความสำเร็จในการหยุดการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรมที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ของ KDIGO 2012 และได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดระหว่างเดือนกรกฎาคม 2564 - มกราคม 2565 การศึกษามีการบันทึกข้อมูลปริมาณปัสสาวะ ระดับครีเอตินินในเลือดและระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะก่อนการฟอกเลือดในแต่ละครั้งที่น่าจะเป็นการฟอกเลือดครั้งสุดท้าย โดยจะศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวกับการสามารถหยุดฟอกเลือดได้สำเร็จเป็นระยะเวลา 14 วัน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยมีจำนวนทั้งสิ้น 17 ราย และได้รับการเก็บข้อมูลของปริมาณปัสสาวะ ระดับครีเอตินินในเลือด และระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะก่อนการฟอกเลือดทั้งหมด 39 ครั้ง จากจำนวนการฟอกเลือดที่น่าจะเป็นครั้งสุดท้ายทั้งหมด 39 ครั้ง มี 8 ครั้ง (ร้อยละ 20.5) ที่ตามมาด้วยการสามารถหยุดการฟอกเลือดได้สำเร็จนาน 14 วัน จากการวิเคราะห์ข้อมูลไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะก่อนการฟอกเลือดกับความสำเร็จในการหยุดการบำบัดทดแทนไต โดยมีค่า area under the receiver operating characteristic curve (AUC) เท่ากับ 0.55 [95% confidential interval (CI) 0.32-0.77, P 0.66] ในขณะที่พบว่าปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการฟอกเลือดสามารถพยากรณ์ความสำเร็จในการหยุดการฟอกเลือดได้ [AUC of 0.76; 95% CI 0.56-0.96, P 0.023] โดยพบความสัมพันธ์มากที่สุดที่ระดับปัสสาวะ >1,478 มิลลิกรัมต่อวัน (Youden's index 0.49)

สรุป: การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TIMP2*IGFBP7 ในปัสสาวะก่อนการฟอกเลือดกับความสำเร็จในการหยุดการบำบัดทดแทนไต แต่ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการฟอกเลือดสามารถพยากรณ์ความสำเร็จในการหยุดการบำบัดทดแทนไตได้

คำสำคัญ: ฟอกเลือด; ไตวาย; ไตบาดเจ็บ; พยากรณ์โรค; ทำนาย

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is common in critically ill patients. Patients who require kidney replacement therapy (KRT) showed increased risk of mortality and development

of chronic kidney disease (CKD). Approximately 10-30% of patients with AKI who require KRT remain on dialysis at discharge from the hospital.¹⁻³ The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธีราภรณ์ สัตยमुख

อีเมล: teerasu107@gmail.com

รับบทความ: 24 กุมภาพันธ์ 2566; **ปรับปรุงแก้ไข:** 14 เมษายน 2566; **รับตีพิมพ์:** 1 พฤษภาคม 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.

Guideline 2012 for AKI suggests discontinuing KRT when it is no longer required or not consistent with the goals of care. However, there are no data on timing or parameters that may predict successful discontinuation of intermittent kidney replacement therapy (IKRT) in AKI.⁴ The decision to discontinue KRT largely depends on the perspective and experience of primary nephrologist. Tissue inhibitor metalloprotease 2 (TIMP2) and Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) produced and secreted from renal tubular cells during early stress exposure, are involved in the G1 phase of cell cycle arrest and play role in cell recovery. TIMP2*IGFBP7 have good performance in predicting the risk for AKI in many populations. Recent evidence also suggests TIMP2*IGFBP7 may be able to predict renal recovery. This study evaluated the association between pre-IKRT urinary TIMP2*IGFBP7 level and successful discontinuation of IKRT in critically ill patients.

Methods

This is a prospective observational study that was conducted at Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand. This study was approved by the Human Ethics Committee of Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force (Bangkok, Thailand) with the institutional board review number 67/64. Due to COVID-19 pandemic, informed consents were obtained by signature or verbally from all patients.

Study population

We prospectively enrolled medical and surgical patients who were admitted between July 2021 to January 2022. Sessions of IKRT from the enrolled patients were included in the analysis. The inclusion criteria were as follows: (1) age ≥ 18 years; (2) diagnosed with AKI according to KDIGO guidelines 2012; (3) required at least 2 sessions of IKRT (including those who were switched from continuous kidney replacement therapy (CKRT); (4) had the potential last IKRT session (causes of AKI were managed, urine output ≥ 200 mL/day, had none of the following metabolic abnormalities including serum potassium >6 mEq/L, ECG abnormalities, serum

magnesium >3 mEq/L, arterial pH <7.15 or venous pH <7.12), had no signs or symptoms of volume overload and received any vasopressors at a dosage <0.1 mcg/kg/min. We excluded patients with chronic kidney disease stage G5 (CKD G5), kidney transplantation, glomerular diseases, thrombotic microangiopathy (TMA), obstructive uropathy, and the decision to forgo life-sustaining treatment.

Data collection

Baseline parameters including age, gender, weight, height, cause of AKI, underlying diseases, and 24-hour urine output before IKRT sessions were recorded. Sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score and blood parameters including complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, albumin and electrolyte levels were measured before each IKRT session. Urine volume, 24-hour urine creatinine and serum creatinine were collected until the next IKRT session or for a maximum of 3 days post-IKRT session. Urinary TIMP2*IGFBP7 levels were measured before IKRT session. The primary outcome was the successful discontinuation of IKRT for 14 days. The secondary outcome was the successful discontinuation of IKRT for 28 days.

Biomarker measurements

Urine samples were collected prior to the IKRT session. Immediately after collection, 5 milliliters of urine were centrifuged at 3000 RPM for 10 minutes and stored at -20 degrees Celsius. TIMP-2 and IGFBP7 were measured with the VITROS 5600 Integrated System (Astute Medical, San Diego, CA, USA). The VITROS 5600 Integrated System reports the product value of the two protein concentrations ($[TIMP-2] \times [IGFBP7]$) in units of (ng/mL)²/1000.

Statistical analysis

Stata MP 13.0 (StataCorp LP, TX, USA) was used for statistical analyses. The Shapiro-Wilk normality test was used to identify the distribution of the data. Categorical data were reported as numbers and

percentages. Continuous data were reported as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (25th and 75th percentiles). Continuous data were compared using Mann–Whitney U and Student’s T-test. Categorical data were compared using the Chi-square test. The causative association was tested by Poisson regression. The predictive ability was tested with the receiver operating characteristic (ROC) curve and the optimal cut-off value was determined by the Youden index. Statistical significance was indicated by a two-sided $p < 0.05$ for all analyses.

Results

During the study period, 17 patients with 51 sessions of IKRT were enrolled in the study. Twelve sessions were excluded because 7 sessions were from the patients who had CKD G5, and 5 sessions had protocol violation. Of 39 sessions included in the analysis, 8 sessions were followed by successful discontinuation of IKRT. The study diagram is shown in **Figure 1**. The mean age for all patients was 68.35 ± 17.60 years. Seven out of 8 successful IKRT discontinuation were sustained for 28 days. Most patients were female. The common underlying diseases were diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups except for urine output. The level of pre-IKRT urine TIMP2*IGFBP7 was lower in the

successful IKRT discontinuation group but the difference did not reach statistical significance [0.58 (0.20,1.26) and 0.88 (0.18,0.64); $p=0.67$] (**Table 1 and Figure 2a**). The group with successful IKRT discontinuation showed significantly higher 24-hour urine output prior to IKRT compared to unsuccessful discontinuation group (1,755 (683) milliliters vs. 1131.35 (566) milliliters, $p=0.04$) (**Table 1 and Figure 2b**). The causative association analyzed by Poisson regression model showed no association between pre-IKRT urine TIMP2*IGFBP7 level and successful IKRT discontinuation at 14 days. (**Table 1**) On the other hand, we found that 24-hour pre-IKRT urine output $\geq 1,500$ mL/day was associated with a higher rate of successful discontinuation of IKRT at 14 days. (estimated incidence rate ratio (IRR) 5.36; 95% CI 1.24-23.08, $P=0.01$). From ROC curve analysis, we found an association between 24-hour pre-IKRT urine output and successful discontinuation of IKRT [AUC 0.76 (95% CI 0.56-0.96, $P=0.023$)]. The AUC of pre-IKRT urine TIMP2*IGFBP7 level for successful discontinuation of IKRT was 0.55 (95% CI 0.32-0.77, $P=0.66$). The combination of pre-IKRT urine output and urine TIMP2*IGFBP7 level did not improve the AUC (data not shown). However, the cutoff of 24-hour pre-IKRT urine output at 1,478 mL/day yielded good sensitivity and specificity in predicting successful discontinuation of IKRT (Youden’s index 0.49). (**Figure 3**)

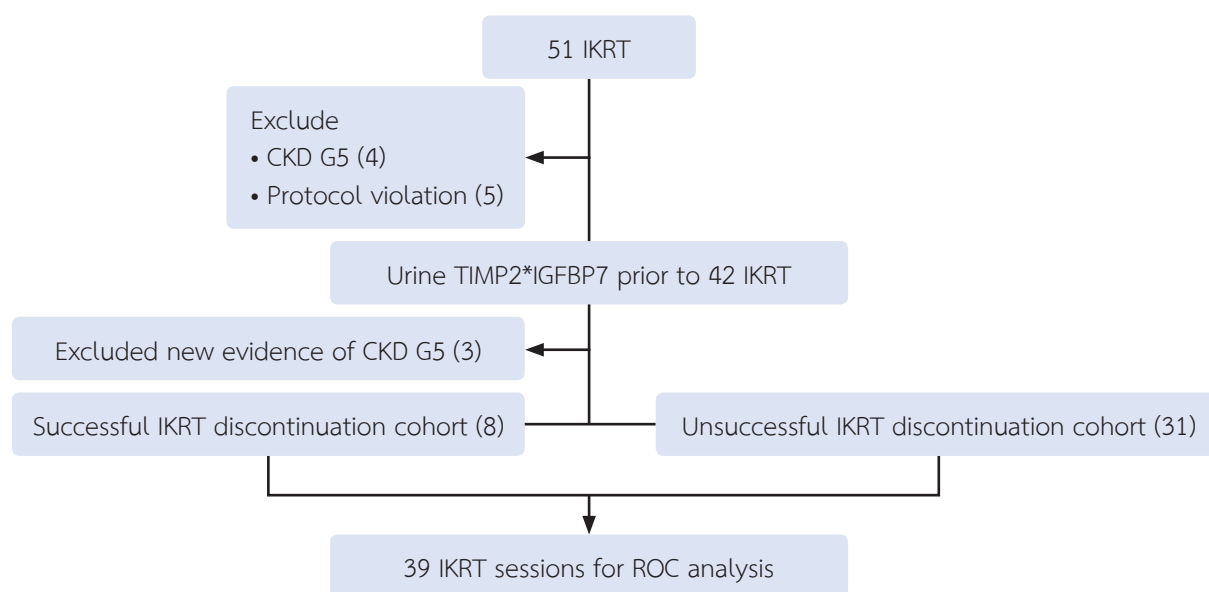


Figure 1 Study flow diagram

Table 1 Baseline characteristics of successful and unsuccessful discontinuation of kidney replacement therapy

Parameters	Successful discontinuation (n=8)	Unsuccessful discontinuation (n=30)	P-value
Age, years	62.87 (20.60)	69.77 (16.83)	0.55
Male, n (%)	3 (37.50)	11 (35.48)	0.92
Comorbidity, n (%)			
Diabetes mellitus	4 (50.00)	19 (61.29)	0.56
Hypertension	3 (37.50)	10 (32.26)	0.77
Dyslipidemia	2 (25.00)	11 (35.48)	0.57
Coronary artery disease	1 (12.5)	4 (12.9)	0.97
Cerebrovascular disease	1 (12.5)	4 (12.9)	0.97
CKD G3b	1 (12.5)	1 (3.23)	0.28
CKD G4	0 (0)	5 (16.13)	0.22
BMI, median in kg/m ²	22.42 (21.47,23.87)	24.52 (20.44,26.29)	0.43
Admission type, n (%)			
Medical	6 (83.87)	26 (65.00)	0.56
Surgical	2 (25.00)	5 (16.13)	0.56
KRT initiation, n (%)			
Intermittent KRT	5 (62.50)	24 (77.42)	0.38
Continuous KRT	3 (37.50)	7 (22.58)	0.38
Cause of AKI			
Septic	4 (50.00)	14 (45.16)	0.80
Ischemic	4 (50.00)	21 (61.74)	0.35
Covid-19 infection	1 (12.5)	5 (16.3)	0.80
SOFA score, Median	7.5 (6.5,8)	8 (6,9)	0.96
APACHE II score, Median	23 (20,28.5)	23 (18,28)	0.97
MAP, mmHg	101.12 (12.8)	94.36 (22.26)	0.79
Vasopressor usage, n (%)	1 (12.5)	1 (3.23)	0.28
Glasgow coma score	12.50 (1.97)	11.51 (1.92)	0.37
Urine output, mL/day	1,755 (68)	1131.35 (566)	0.04*
Laboratory data			
BUN, mg/dL	88.62 (48.02)	90.38 (26.70)	0.37
Creatinine, mg/dL	5.68 (3.67,8.21)	6.76 (4.92,6.76)	0.51
Hemoglobin, g/dL	9 (8.35,9.55)	9.3 (8.7,10.5)	0.76
Platelet, /m ³	310,375 (212,078)	210,774 (105,080)	0.42
Total bilirubin, mg/dL	1.20 (1.29)	3.24 (6.34)	0.33
pH	7.38 (7.36,7.42)	7.34 (7.32,7.4)	0.34
Sodium, mEq/L	136.5 (134.5,141.5)	137 (134,141)	0.64
Potassium, mEq/L	4 (3.9,4.7)	4.4 (3.9,4.8)	0.87
HCO ₃ , mEq/L	19 (17,22)	19 (16,23)	0.70
Urine TIMP2*IGFBP7	0.58 (0.20,1.26)	0.88 (0.18,0.64)	0.67

CKD, chronic kidney disease; BMI, body mass index; IKRT, intermittent kidney replacement therapy; AKI, acute kidney injury; MAP, mean arterial pressure

Table 2 Poisson regression models for factors associated with successful discontinuation of kidney replacement therapy

Parameters	IRR*	95% Confidence Interval	P-value
Urine TIMP2*IGFBP7 <0.21 ⁺	1.28	0.19-8.569	0.80
Urine TIMP2*IGFBP7 <0.3 ⁺	1.07	0.30-3.83	0.92
Urine TIMP2*IGFBP7 <0.975 ⁺	2.32	0.53-10.09	0.23
Urine TIMP2*IGFBP7 <2 ⁺	1.53	0.22-10.54	0.65
Pre- IKRT urine output ≥1,000 mL/day	1.68	0.39-7.24	0.47
Pre- IKRT urine output ≥1,500 mL/day	5.36	1.24-23.08	0.01
Pre- IKRT urine output ≥2,000 mL/day	4.08	1.38-12.02	0.02
APACHE II score <19	0.85	0.20-3.58	0.82
Lactate ≥ 2 mmol/L	0.79	0.122-5.29	0.80
BUN <50 mg/dL	1.71	0.30-9.92	0.55
Creatinine <4 mg/dL	1.52	0.39-6.14	0.55

*Estimated incidence rate ratio; +ln unit of (ng/mL)²/1000; IKRT, intermittent kidney replacement therapy

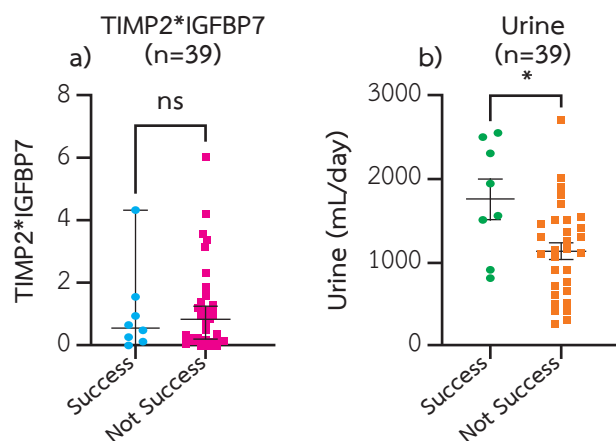


Figure 2 Differences in parameters associated with successful and unsuccessful discontinuation of intermittent kidney replacement therapy. a) urine TIMP2*IGFBP7 and b) 24-hour pre-IKRT urine output
IKRT, intermittent kidney replacement therapy

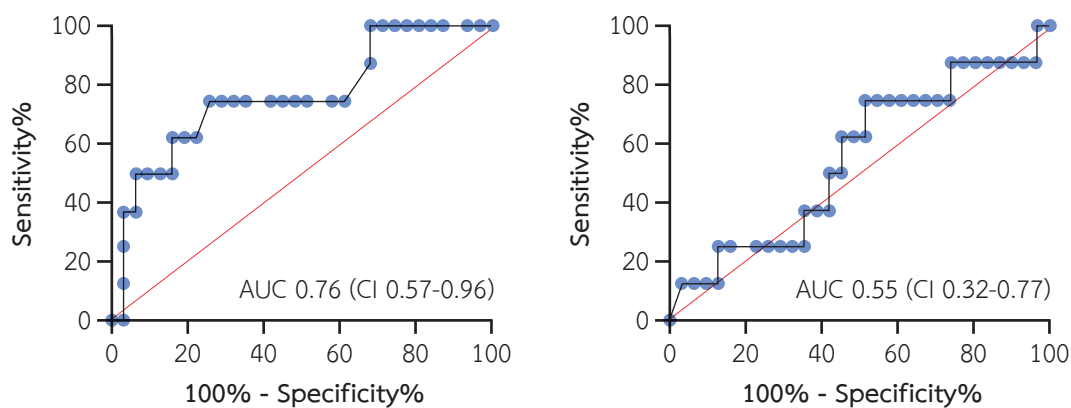


Figure 3. Receiver Operating characteristic curve for successful discontinuation of intermittent kidney replacement therapy. a) 24-hour pre-IKRT urine output and b) pre-IKRT urine TIMP2*IGFBP7
IKRT, intermittent kidney replacement therapy; AUC, area under the curve

Discussion

Despite the suggestion by KDIGO guidelines 2012 to discontinue KRT when it is no longer required, there are no clear recommendations in terms of useful parameters or optimal timing for IKRT discontinuation in AKI. Most studies were conducted in CKRT population, and the parameter values varied depending on the timing (before or after IKRT) of data collection.⁴ According to the systematic review, several variables have been identified as predictors for successful discontinuation of KRT but there was heterogeneity in the timing of measurement and threshold values, the pooled analysis was not possible. Despite this limitation, urine output before discontinuation of KRT was the most studied variable and seemed to be the most robust variable for prediction of IKRT discontinuation. However, the reported optimal cut-offs for pre-IKRT urine output varied between 191 mL/day to 2,330 mL/day.⁵⁻⁷ Due to this wide range of pre-IKRT urine output, using urine output as the only parameter to predict KRT discontinuation may be unreliable.

Cell cycle arrest biomarkers, urinary TIMP2*IGFBP7 has been approved by FDA in 2014 for risk prediction of moderate to severe AKI in critically ill patients. These biomarkers are expressed and secreted from renal tubular cells after early renal stress. Urinary TIMP2*IGFBP7 are involved in G1 cell cycle arrest during the early phase of cellular stress and play a role in cell recovery. In theory, KRT may be discontinued when intrinsic renal function recovers. Unfortunately, there is no reliable parameter to predict the recovery of renal function. The ability of urinary TIMP2*IGFBP7 in predicting AKI is helpful in risk assessment.⁸⁻¹² The decline in urinary TIMP2*IGFBP7 after recovery of AKI has also been suggested in patients receiving cardiac surgery.¹³⁻¹⁴

In this study, we did not find a causative association between pre-IKRT urinary TIMP2*IGFBP7 level and successful discontinuation of IKRT at 14 days. On the other hand, 24-hour pre-IKRT urine output was associated with a higher rate of successful discontinuation of IKRT at 14 days. With the cut-off value of $\geq 1,478$ mL/day, 24-hour pre-IKRT urine output showed a fair predictive ability. Our data agrees with the previous systematic

review on the importance of urine output as a clinical marker to help guiding IKRT discontinuation.⁵ To our knowledge, the present study was the first prospective study that evaluated the ability of urinary TIMP-2*IGFBP7 level in predicting successful discontinuation of IKRT. Limitations of this study include small number patients and the criteria for the last potential IKRT session were subjective. A larger study will be necessary to confirm the usefulness of urine TIMP-2*IGFBP7 in predicting successful discontinuation of IKRT.

In conclusion, pre-IKRT urinary TIMP2*IGFBP7 level did not show predictive performance for successful discontinuation of IKRT in AKI. Pre-IKRT urine output had a fair predictive ability for successful discontinuation of IKRT at 14 days.

Acknowledgements

This study was supported by The Kidney Foundation of Thailand. We would like to thank Wariya Sanrattana, B.Pharm, MSc., Ph.D from the Ministry of Public Health for her assistance in analyzing the data and preparing the figures.

References

1. Viallet N, Brunot V, Kuster N, et al. Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):71.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-66.
3. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81:442-8.
4. The 2012 kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for AKI Kidney International Supplement. 2012;1:2.
5. Katulka, R.J., Al Saadon, A., Sebastianski, M. et al. Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DOnE RRT). *Crit Care*. 2020;24(1):50.
6. Jeon J, Kim DH, Baeg SI, et al. Association between diuretics and successful discontinuation of continuous

- renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2018;22(1):255.
7. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2576–82.
8. Liu C, Lu X, Mao Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2]•[IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(27):e7484.
9. Guzzi, L.M., Bergler, T., Binnall, B. et al. Clinical use of [TIMP-2]•[IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: guidance from an expert panel. *Crit Care* 2019 ;23(1):225.
10. Schanz M, Shi J, Wasser C, Alscher MD, Kimmel M. Urinary [TIMP-2] × [IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin Cardiol*. 2017;40(7): 485-91.
11. Wang, Y., Zou, Z., Jin, J. et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 for the prediction of acute kidney injury following cardiac surgery. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):177.
12. Yang QH, Liu DW, Long Y, et al. (2009) Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J Infect*. 2009;58(6):459-64.
13. Jia, HM., Cheng, L., Weng, YB. et al. Cell cycle arrest biomarkers for predicting renal recovery from acute kidney injury: a prospective validation study. *Ann. Intensive Care* 2022; 12(1):14.
14. Meersch M, Schmidt C, Van Aken H, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One*. 2014;9(3): e93460.

Cholesterol Embolism after Cardiac Catheterization: A Case Report and Literature Review

Salinthip Tiaochoktrakul¹, Suchai Sritippayawan¹, Panitta Sitthinamsuwan²

¹Renal Division, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

²Department of Pathology, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Aging is the major risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease. As aging population increases, more patients develop coronary artery disease requiring diagnostic and therapeutic interventions such as coronary artery angiogram and angioplasty. One of the complications of such procedure is the rupture of cholesterol plaque. The cholesterol emboli can travel to more distal part of the arteries causing obstruction leading to organ ischemia as well as inflammation. If the emboli occludes renal arterial system, acute kidney injury or acute kidney disease may be the results. Patients typically present with progressive decline in renal function in association with ischemia of the skin and/or other organs. Making a diagnosis of cholesterol embolism requires high clinical suspicion in susceptible patients who undergo major cardiovascular procedure.

Keywords: CAD; cholesterol emboli; AKI; AKD; renal failure; CAG

Corresponding author: Salinthip Tiaochoktrakul

Email: mymildmindddd@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.

การอุดตันของคอเลสเตอรอลในหลอดเลือดแดง หลังการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ: รายงานผู้ป่วย และบททบทวนวรรณกรรม

สลิลทิพย์ เตียวโชตตระกูล¹, สุธาชัย ศรีทิพย์วรรณ¹, พนิตดา สิทธินามสุวรรณ²

¹สาขาวิสัญญีวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

อายุที่เพิ่มมากขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกาะของไขมันและการอุดตันของหลอดเลือดแดง ซึ่งจะส่งผลให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา ในปัจจุบันมีประชากรผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นทำให้มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบสูงขึ้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการสวนหลอดเลือดแดงเพื่อการวินิจฉัยและรักษาโดยการขยายหลอดเลือดให้กลับมาสูบน้ำเลือดได้เหมือนเดิม การทำหัตถการเหล่านี้ อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการที่ไขมันที่เกาะอยู่ที่ผนังหลอดเลือดหลุดไปอุดตันตามหลอดเลือดแดงเล็กส่วนปลายของอวัยวะต่างๆ ส่งผลให้เกิดการขาดเลือดหรือการอักเสบของอวัยวะนั้นๆ ตามมาได้ ถ้าไขมันที่หลุดออกมาไปอุดตันในระบบไหลเวียนของไตอาจส่งผลให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บ หรือโรคไตแบบเฉียบพลัน อาการที่พบได้บ่อยคือการทำงานของไตที่ค่อยๆ ลดลง ร่วมกับอาการขาดเลือดของอวัยวะอื่น และรอยโรคที่บริเวณผิวหนังจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ในการวินิจฉัยมีความจำเป็นต้องคำนึงถึงภาวะ cholesterol embolism อยู่เสมอในผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการในหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ที่พบว่ามีการทำงานของไตลดลงตามมา

คำสำคัญ : โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ; ไตวายเฉียบพลัน; ไตวาย; สวนหัวใจ; คอเลสเตอรอล

บทนำ

ปัจจุบันผู้ป่วยมีแนวโน้มอายุเพิ่มขึ้นจากการพัฒนาทางการแพทย์และสาธารณสุข อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดไขมันอุดตันในหลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยเฉพาะหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จำเป็นต้องได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ หรือการผ่าตัดหลอดเลือดเป็นจำนวนมาก การทำหัตถการดังกล่าว อาจทำให้เกิดภาวะคอเลสเตอรอลหลุดอุดหลอดเลือด (cholesterol emboli) ตามมาได้ โดยปัจจัยเสี่ยงคือ ผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคไตเรื้อรังมาก่อน และมีภาวะความดันโลหิตสูงมาเป็นระยะเวลานาน ผู้นิพนธ์รายงานผู้ป่วยหญิงอายุ 95 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นหัวใจวายน้ำท่วมปอดบ่อยครั้ง ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจเพื่อประเมินหลอดเลือดโคโรนารี หลังจากนั้นสองสัปดาห์ เริ่มมีผื่นขึ้นตามตัว

ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ผลการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนังเข้าได้กับภาวะคอเลสเตอรอลหลุดอุดหลอดเลือด (cholesterol emboli) รวมถึงรายงานบททบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องด้วย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 95 ปี ภูมิลำเนาต่างจังหวัดมีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ตรวจ HbA1C ล่าสุด 6.3%, fasting blood sugar 104 mg/dl ความดันโลหิตสูง วินิจฉัยมา 13 ปี มี systolic blood pressure 160-180 mmHg และ diastolic blood pressure 90-110 mmHg ไขมันในเลือดสูง โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 baseline Creatinine (Cr) 0.9-1.2 mg/dl ถูกลดโป่งพอง มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ได้รับการผ่าตัดตั้งแต่ปี 2553 ติดตามล่าสุด ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สลิลทิพย์ เตียวโชตตระกูล

อีเมล: mymildmindddd@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.

5 เดือน มีขาบวม 2 ข้าง เหนื่อยนอนราบไม่ได้เป็นๆ หายๆ มาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายน้ำท่วมปอดหลายครั้ง โดยตัวกระตุ้นส่วนใหญ่เป็นภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤต ต้องได้รับยาลดความดันทางหลอดเลือด ได้ยาขับปัสสาวะ จากนั้นปรับยาควบคุมความดันจนกลับบ้านได้

3 เดือน ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจขาดเลือดและหัวใจวายน้ำท่วมปอด ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ T wave inversion ใน lead III, V1-V5, ตรวจ troponin-T ได้ 50 และ 55.9 ng/l ห่างกันสามชั่วโมง ตามลำดับ ได้รับการตรวจ transthoracic echocardiography เพิ่มเติมพบ LVEF 77%, no regional wall motion abnormality, dilated left atrium and right atrium, preserved right ventricular contraction, moderate to severe tricuspid regurgitation with pulmonary hypertension (mean pulmonary arterial pressure 31.5 mmHg)

2 เดือน ยังมีขาบวม 2 ข้าง เหนื่อยนอนราบไม่ได้ มีต้นขาเหนื่อยกลางคืน ได้รับการวินิจฉัยภาวะหัวใจวายน้ำท่วมปอดได้รับยาขับปัสสาวะและได้รับการทำ coronary angiography พบ insignificant coronary artery disease, Cr ก่อนทำ coronary angiography ได้ 0.84 mg/dl (Glomerular filtration rate, GFR

59.68 mL/min/1.73 m²) หลังจากนั้น Cr ขึ้นสูงสุด 1.53 mg/dl วันที่ 5 หลังได้รับสารทึบแสง (contrast media) และค่อยๆ ลดลงตามลำดับ จนเหลือ 1.25 mg/dl ก่อนกลับบ้าน

1 เดือน มีผื่นแดงขึ้นทั่วตัว เริ่มมีผื่นคันบริเวณหน้าอกและหลังจากนั้นลามไปทั่วตัว และแขนขา ไม่มีไข้ ไม่ปวดข้อ ไม่มีแผลในปาก ไม่มีผื่นม่วง ไม่มีผื่นแพ้แสง ไม่เคยมีผื่นแบบนี้มาก่อน มาตรวจที่แผนกผิวหนัง ขณะนั้นตรวจร่างกายพบ multiple ill-defined erythematous patches on trunk and extremities ขณะนั้นคิดถึง widespread eczema ได้ให้การรักษาด้วย prednisolone 10 mg/day 5 วัน, และได้ topical steroid ไปทา วันนั้นไม่ได้รับการเจาะเลือด

2 สัปดาห์ก่อน มาตรวจติดตามผื่นเป็นมากขึ้น ตรวจพบ multiple discrete erythematous papules, patches and plaques at trunk and extremities ทางแพทย์ผิวหนังที่ตรวจในขณะนั้นยังคงคิดถึงภาวะ widespread eczema เนื่องจากรายการยาและระยะเวลาที่คนไข้ได้รับยา รวมทั้งลักษณะของผื่นยังไม่เข้ากับลักษณะของการแพ้ยา ร่วมกับขณะนั้นมิใช่สูงหนาวสั่น สงสัยติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและมีภาวะหัวใจวายน้ำท่วมปอดจึงได้รับการนอนโรงพยาบาล

ยาที่ได้รับอยู่ปัจจุบัน

Drugs and dose	Start duration	Drugs and dose	Start duration
Amlodipine 10 mg/day	หลังผื่นขึ้นแล้ว	Clopidogrel 75 mg/day	4 เดือน
Ferrous sulfate 600 mg/day	2 เดือน	Bisoprolol 2.5 mg/day	1 ปี
Isosorbide dinitrate 30 mg/day	3 เดือน	Sitagliptin/metformin (50/500) 1 tab/day	1 ปี
Hydralazine 200 mg/day	3 เดือน	Simvastatin 20 mg/day	6 ปี

ตรวจร่างกายแรกรับ

Vital signs : Temperature 36.6° C, BP 138/57 mmHg, Pulse 68/min, Respiratory rate 24/min

General appearance : Alert and cooperative, not pale, no jaundice, no parotid gland enlargement

HEENT : no oral ulcer, no alopecia

Skin: multiple scaly non-blanchable erythematous plaques and patches at trunk and extremities, no mucosal involvement, generalized dry skin (รูปที่ 1)

Cardiovascular system: regular, equal all peripheral pulse, PMI at 6th intercostal space, lateral

to midclavicular line, normal S1, loud P2, no murmur

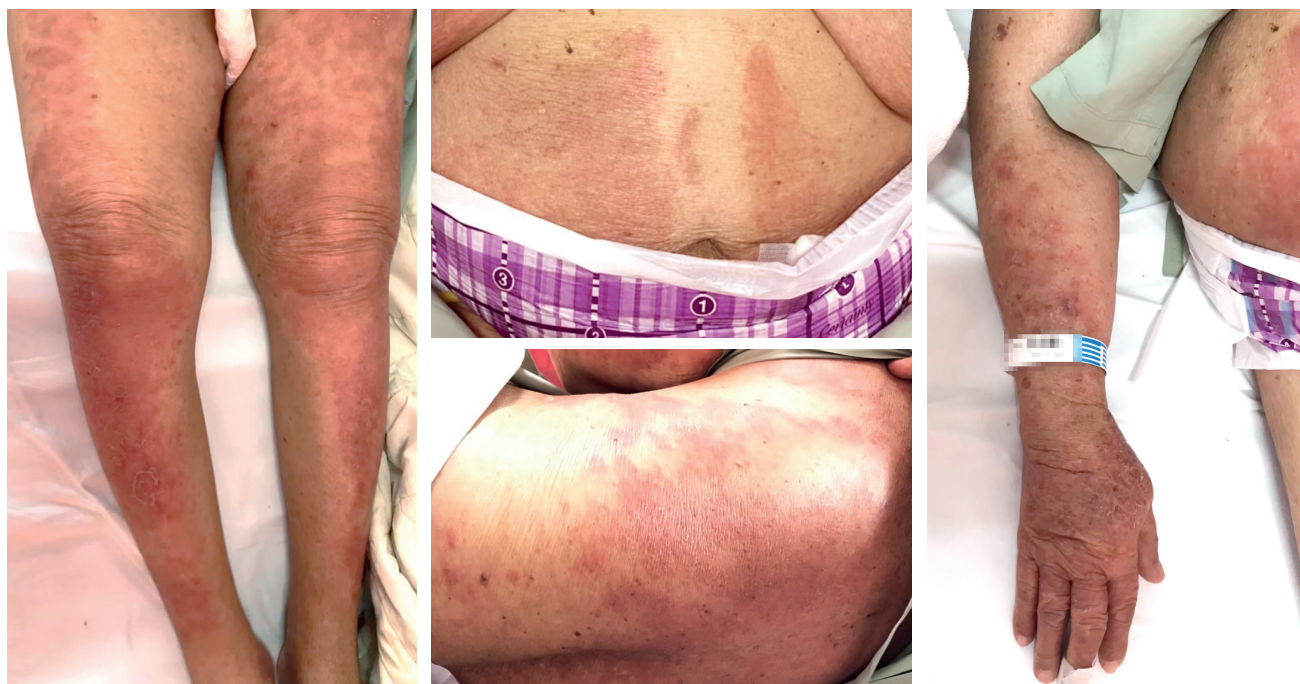
Respiratory system : equal breath sound, fine crepitation both lower lungs

Abdomen : normal bowel sound, soft, not tender, liver and spleen not palpable

Extremities : pitting edema 1+, swelling of right extremities, no livedo reticularis (รูปที่ 1)

Lymph nodes : no superficial lymphadenopathy

Neurological system : good consciousness, motor grossly intact



รูปที่ 1 ผื่นบริเวณขา ท้อง หลัง และ แขน

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

Blood chemistry BUN 26.2 mg/dl Cr 1.73 mg/dl eGFR 24.74 mL/min/1.73 m ² Sodium 135 mmol/L Potassium 4.6 mmol/L Chloride 103 mmol/L Bicarbonate 24 mmol/L	CBC Hemoglobin 10.9 g/dl Hematocrit 35.3% WBC 7790/ μ L • Neutrophil 67.1% • Lymphocyte 11.6% • Monocyte 4.5% • Eosinophil 16.4% • Basophil 0.4% Platelet 362,000/ μ L	Urinalysis pH 5.0 Specific gravity 1.015 Protein negative Glucose negative Ketone negative Blood 1+ Bilirubin negative Leukocyte 3+ Nitrite positive WBC > 200/high power field RBC 1-2/high power field Squamous epithelium 10-20/high power field Crystal negative Bacteria 3+ No cast Urine protein creatinine ratio 0.2
---	--	--

ANA positive 1:320 fine-speckled pattern (โดยไม่มีอาการทางระบบอื่นที่เข้าได้กับ SLE), ANCA profile negative

การวินิจฉัย

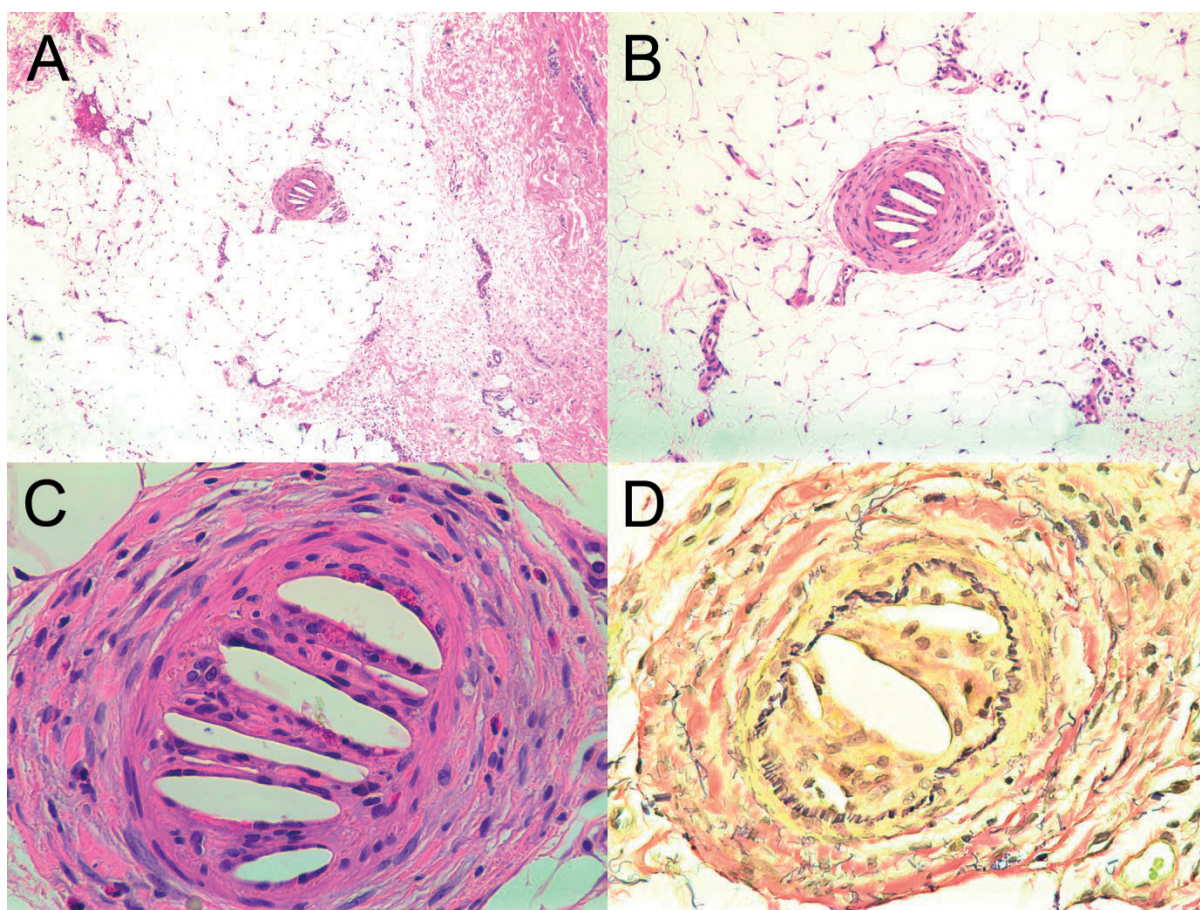
1. Congestive heart failure precipitated by urinary tract infection
2. Acute kidney injury on top CKD stage 3
3. Widespread eczema

การรักษา

ภาวะ congestive heart failure ได้รับยาขับปัสสาวะ อาการเหนื่อยดีขึ้น ยุบววมลง ออกซิเจนในเลือดดีขึ้น ส่วน urinary tract infection ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเป็น ceftriaxone ระหว่างรักษาไม่มีช่วงความดันตก หลังได้ยาปฏิชีวนะ 4 วัน ไข้ลดลงดี ผลเพาะเชื้อปัสสาวะเป็น E.coli, K.pneumoniae, hemoculture no growth ตรวจติดตามปัสสาวะ (urinalysis) หลังได้รับยาปฏิชีวนะ 2 วัน พบ pH 5.0, Sp.gr 1.009, protein negative, glucose negative, ketone negative, occult blood negative, bilirubin negative,

leukocyte negative, nitrite negative, WBC 1-2 cells/high power field, RBC 0-1 cells/high power field (no dysmorphic RBC), squamous epithelium 0-1 cells/high power field, crystal negative หลังนอนโรงพยาบาล 9 วัน คนไข้มีไข้ขึ้นใหม่ส่งสัปดาห์ติดเชื้อมีในโรงพยาบาล (hospital acquired infection) ไม่ทราบตำแหน่งติดเชื้อชัดเจน ได้เริ่มยาปฏิชีวนะเป็น Piperacillin/tazobactam แต่หลังจากเริ่ม Piperacillin/tazobactam 2 วัน เริ่มมีผื่นแดงขึ้นตำแหน่งใหม่ มี eosinophilia มากขึ้น ขณะส่งสัปดาห์จึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น meropenem และได้ meropenem จนครบ 7 วัน ไข้ลงดี ผลเพาะเชื้อปัสสาวะและเพาะเชื้อในเลือดไม่พบเชื้อ

สำหรับ widespread eczema ประเมินแพทย์ผิวหนัง ขณะนั้น คิดถึงผื่นผิวหนังจากหลอดเลือดอักเสบจากยา hydralazine จึงได้รับการตัดชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนังหน้าท้องไปตรวจ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 A) และ B) ตรวจพบช่องว่าง รูปเข็ม (needle shape) หรือรูปร่างที่มีส่วนโค้งทั้งสองด้าน (biconvex) อยู่ในหลอดเลือดขนาดกลางที่อยู่ในชั้นไขมันของผิวหนัง (H&Ex20, x40 ตามลำดับ)

C) ผลึกของคอเลสเตอรอลอยู่ในหลอดเลือดขนาดกลางปนกับลิ่มเลือด (H&Ex100)

D) พบวงอีลาสติกชั้นใน (internal elastic lamina) ในผนังของหลอดเลือด (Elastic stainx100)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของผิวหนัง

ตรวจพบช่องว่าง รูปเข็ม (needle shape) หรือรูปร่างที่มีส่วนโค้งทั้งสองด้าน (biconvex) ซึ่งเข้าได้กับลักษณะผลึกของคอเลสเตอรอลอยู่ในหลอดเลือดขนาดกลางที่อยู่ในชั้นไขมันของผิวหนัง เนื่องจากคอเลสเตอรอลเป็นไขมันชนิดหนึ่งเมื่อขึ้นเนื้อผ่านกระบวนการในการเตรียมชิ้นเนื้อเพื่อการตรวจทางพยาธิวิทยาจะทำให้ไขมันถูกล้างออกไปจึงเห็นเป็นช่องว่าง นอกจากผลึกของคอเลสเตอรอลในหลอดเลือดแล้วยังมีลิ้มเลือดปนอยู่ด้วย (รูป 2C) การย้อม Elastic stain เพื่อยืนยันว่าผลึกของคอเลสเตอรอลอยู่ในหลอดเลือด โดยพบวงอีลาสติกชั้นใน (internal elastic lamina) ในผนังของหลอดเลือดดังกล่าว (รูป 2D) โดยการตรวจพบพยาธิสภาพที่กล่าวมาทั้งหมดเข้าได้กับภาวะคอเลสเตอรอลหลุดุดหลอดเลือด นอกจากนี้การตรวจภูมิโนฟลูออเรสเซนซ์โดยตรงของผิวหนังไม่พบลักษณะของเส้นเลือดอักเสบ หรือ ความผิดปกติของออโตอิมมูน

ภาวะ AKI on top CKD stage 3 ในผู้ป่วยรายนี้วินิจฉัยแยกโรคระหว่างภาวะ acute interstitial nephritis จาก hydralazine กับภาวะ cholesterol emboli ขณะนั้นจึงได้หยุดยา hydralazine

ตั้งแต่นอนโรงพยาบาล และติดตามดูค่า Cr พบว่า Cr ยังมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อย ๆ ภาวะ eosinophilia แนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (ตารางที่ 1) โดยไม่มีเหตุอื่นชัดเจน (ขณะนั้นผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะจนยุบววมและหายเหนื่อยแล้ว ค่าออกซิเจนในเลือดดีขึ้น และได้รับการทำ ultrasound KUB เพิ่มเติมพบ mild renal parenchymal disease, right kidney 9.5 cm, left kidney 9.7 cm., no mass, no hydronephrosis) ขณะนั้นทางทีมแพทย์ผู้ดูแลรักษาคิดว่าการทำ renal biopsy เพื่อแยกภาวะ acute interstitial nephritis กับภาวะ cholesterol emboli ในผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ ผู้ป่วยได้รับการทำ skin biopsy เพิ่มเติม ระหว่างรอผล skin biopsy ได้ให้การรักษาด้วย prednisolone 0.5 mg/kg/day หลังจากควบคุมการติดเชื้อได้ หลังจากนั้นค่า Cr แนวโน้มลดลงตามลำดับจนเหลือ 2.49 mg/dl, eosinophilia ดีขึ้น absolute eosinophil เหลือ 212/ μ l และผื่นยุบลงก่อนกลับบ้าน หลังจากนั้นผู้ป่วยมาตรวจติดตามตามนัดค่า Cr ลงมาถึง 1.41 mg/dl และยังคงมีภาวะหัวใจวายน้ำท่วมปอดอีกหลายครั้ง จนล่าสุดคนไข้เสียชีวิตจากภาวะหัวใจวายน้ำท่วมปอด (7 เดือนหลังทำ coronary artery angiography)

ตารางที่ 1 ผลตรวจเลือดและการให้การรักษา

Date	D0 (CAG)	D5	D7	Admission (9 weeks post-CAG)	9.5 weeks	10 weeks	10 ⁺² weeks	10 ⁺⁴ weeks	11 weeks	11.5 weeks	13 weeks
BUN (mg/dl)	12.5	19	17.3	26.2	33.8	34.4	45.4	51.6	58.1	72.5	60.5
Cr (mg/dl)	0.84	1.53	1.25	1.73	1.93	2.43	3.26	3.73	3.33	2.49	2.4
Eosinophil % (Absolute count/ μ l)	5.6 (539)	11 (763)		16.4 (1,278)	19 (1,220)	16.5 (1,523)	16.7 (1,533)	32.3 (6,234)	2.3 (212)		
UA : WBC/HP	-			>200	1-2		5-10	-			
UA : RBC/HP	-			1-2	0-1		0-1	-			
Treatment				Ceftriaxone 4 days หลังจากนั้น ใช้ลิ่งดี	ใช้ขึ้นใหม่ สงสัยภาวะติดเชื้อในโรงพยาบาล ไม่ทราบ ตำแหน่งติดเชื้อชัดเจน ได้เริ่มยาปฏิชีวนะเป็น piperacillin tazobactam						
					Piperacillin tazobactam		Meropenem				
					2 วันหลังเริ่ม piperacillin tazobactam มีผื่นแดง ขึ้นตำแหน่งใหม่ มี eosinophilia มากขึ้น สงสัยแพ้ ยาจึงเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็น meropenem ได้รับ meropenem จนครบ 7 วัน ใช้ลิ่งดี						
								Start Steroid 0.5 mg/kg/day หลัง control infection ได้			

ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะ atheroembolism เป็นภาวะที่พบน้อย แต่ส่งผลให้เกิดความพิการและอัตราการตายสูง เกิดจาก atherosclerotic plaque ที่อยู่บริเวณผนังหลอดเลือดหรือบริเวณผนังหลอดเลือดที่โป่งพองหลุดไปอุดตันตามหลอดเลือดส่วนปลายที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ เช่น หลอดเลือดสมอง ทำให้เกิดภาวะ stroke หากไปอุดตันบริเวณหลอดเลือดไต ก็ทำให้เกิดภาวะไตวายได้ โดยภาวะนี้ต้องแยกกับภาวะ thromboembolism โดยภาวะ thromboembolism มักจะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนต้น โดยทั่วไปภาวะ atheroembolism เกิดได้ 2 กลไก คือ เกิดขึ้นเอง (Spontaneous atheroembolism) พบน้อย มักมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ ความชุกที่รายงานจึงได้จากการ autopsy โดยพบ 0.7-3.4%^{1,2} แล้วแต่การศึกษา ปัจจัยเสี่ยงคือผู้ป่วยสูงอายุ และการมีภาวะหลอดเลือดแข็ง (advanced atherosclerosis) อาการส่วนใหญ่มักมาด้วย blue toe syndrome, livedo reticularis, progressive renal failure และ stroke และ เกี่ยวข้องกับการทำหัตถการ (Procedure-related atheroembolism) พบมากถึง 76-77%³ โดยพบเกี่ยวข้องกับ cardiac catheterization³ มากที่สุด รองลงมาคือ cardiovascular surgery โดย post-cardiac catheterization พบความชุกประมาณ 0.06-1.9%⁴ เกิดจาก catheter ไปทำให้เกิดการหลุดลอกของ atheromatous plaque ซึ่งจะลอยไปตามกระแสเลือดไปอุดตันตามหลอดเลือดส่วนปลายเกิดภาวะคอเลสเตอรอลหลุดอุดตันหลอดเลือด ทำให้เกิดการขาดเลือดตามมาได้ ส่วน post-cardiovascular surgery พบได้ตามหลัง vascular intervention โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำ aortic cannulation, cardiopulmonary bypass ใน CABG (incidence 26.1%) and valve surgery (incidence 8.9%)⁵, anastomosis of bypass graft to ascending aorta และ aortic aneurysmal repair

อาการแสดง

Livedo reticularis and skin atheroembolism

เป็นอาการแสดงที่พบบ่อยสุด โดย livedo reticularis มีลักษณะเป็น reddish-blue lacy หรือ netlike color pattern of skin มักมีอาการปวดร่วมด้วย พบได้ 35-96%^{6,7} โดยพบบ่อยสุดบริเวณขาและเท้า โดยเห็นชัดสุดในท่ายืน บริเวณอื่นๆ ก็สามารถพบได้เช่นกันขึ้นกับตำแหน่งที่มาของ atheroembolism นอกจากนี้ยังพบผื่นผิวหนังลักษณะอื่นๆได้ แต่พบน้อยมาก เช่น ผื่นนูนแดงคล้ำได้³ กดเจ็บ ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจากผื่นผิวหนังจากหลอดเลือดอักเสบ

Atheroembolic renal disease

พบบ่อยรองลงมาจากการแสดงทางผิวหนัง โดยพบได้

ประมาณ 50%³ ปัจจัยเสี่ยงคือ ผู้ป่วยสูงอายุ, มีโรคไตเรื้อรังมาก่อน และมีภาวะความดันโลหิตสูงมาเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่ได้รับเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในสัดส่วนที่ค่อนข้างมาก สามารถเกิดการอุดตันได้ตั้งแต่ proximal renal artery ไปจนถึง glomerular capillary แต่ส่วนใหญ่แล้วมักเกิดบริเวณหลอดเลือดขนาดเล็ก ทำให้เกิด mechanical vessel obstruction ตามด้วยการเกิด endothelial inflammatory reaction ที่เรียกว่า microcrystalline angiitis อาการแสดงส่วนใหญ่มาด้วยไตวาย เกิดได้ทั้งไตวายเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลัน และเรื้อรัง โดยจะพบไตวายแบบกึ่งเฉียบพลันบ่อยที่สุด³ ซึ่งค่าการทำงานของไตจะเสื่อมลงเรื่อยๆในช่วงเวลา 2-8 สัปดาห์โดยเฉลี่ยประมาณ 5.3 สัปดาห์⁸ โดย 30-50%⁹ ของคนไข้จะมีภาวะไตวายต้องได้รับการฟอกเลือด โดยจะมีเพียง 20-30% เท่านั้นที่ไตจะฟื้นกลับมาบางส่วนจนสามารถหยุดการฟอกไตเลือดได้ นอกจากนี้คนไข้บางส่วนอาจมีอาการแสดงไม่จำเพาะ คือ มีไข้ ปวดเมื่อยตามตัว น้ำหนักลดได้ อาจมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยจากการกระตุ้น renin angiotensin system โดยสามารถวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ thromboembolic induced renal infarct ได้เนื่องจากภาวะหลังมักมีอาการปวดบริเวณสีข้างอย่างรุนแรง⁸ นอกจากนี้ภาวะ atheroembolic renal disease ยังสามารถพบได้ในคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยพบ 0.39-0.47%^{10,11} เกิดได้ตั้งแต่หลังปลูกถ่ายไตช่วงแรกๆ โดยมักจะสัมพันธ์กับหลอดเลือดไตที่ได้รับมา ทำให้เกิด primary allograft failure ได้ แต่หากเกิดขึ้นในระยะเวลาเป็นปีหลังปลูกถ่ายไต ปัจจัยเสี่ยงมักมาจากหลอดเลือดของผู้รับไตเองทำให้เกิด chronic allograft dysfunction ตามมาได้⁸

Gastrointestinal tract atheroemboli

พบบ่อยเป็นอันดับสาม รองจากการแสดงทางผิวหนังและอาการแสดงทางไต และมักพบร่วมกับอาการแสดงทางระบบอื่นๆ อาการส่วนใหญ่ไม่จำเพาะเจาะจง สามารถมาด้วยปวดท้อง ท้องเสีย หรือไข้ได้ ในกรณีที่หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้อุดตันจนลำไส้เกิดการขาดเลือด อาจเกิดเป็นแผลหรือเลือดออกจากลำไส้ตามมาได้ โดยจะพบบ่อยที่สุดบริเวณลำไส้ใหญ่ การวินิจฉัยอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อพบ cholesterol cleft ใน small arterioles

Lower extremities and blue toe syndrome

มักมาด้วยอาการปวดนิ้วเท้าเฉียบพลันอย่างน้อย 1 นิ้ว โดยเฉพาะหากเกิดขึ้นเองโดยไม่มีประวัติอุบัติเหตุหรือกระทบกระแทกนํามาก่อน มักมีลักษณะเป็นสีม่วง กดจาง โดยเฉพาะในระยะแรกของโรค เกิดจากการขาดเลือดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงปลายเท้า หากการดำเนินโรคเป็นมากขึ้น จะเกิดการบวมทำให้หลอดเลือดดำไม่สามารถระบายเลือดเสียออกได้ ทำให้เลือดที่ค้างอยู่บริเวณดังกล่าวเป็นเลือดที่ขาดออกซิเจน ทำให้

เกิดการเจ็บปวดตามขา และการขาดเลือดอาจเป็นมาจนเกิด การตายของผิวหนังบริเวณดังกล่าว และแตกเป็นแผลร่วมด้วยได้

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยที่แน่นอนอาศัยการตรวจยืนยันทางชิ้นเนื้อ นอกจากนี้ คนไข้บางส่วนที่มีกลุ่มอาการเข้าได้ (triad) ได้แก่ มีเหตุการณ์กระตุ้น ชัดเจน เช่น มีประวัติได้รับการใส่สายสวนฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ หรือได้รับการผ่าตัดทางหัวใจและหลอดเลือด มีภาวะไตเสื่อมแบบเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน และมีผื่นผิวหนังที่เข้าได้ ก็สามารถให้การวินิจฉัยได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีภาวะ eosinophilia ร่วมด้วย เนื่องจากการตัดชิ้นเนื้อไตไปตรวจอาจทำได้จำกัดในผู้ป่วย กลุ่มนี้เนื่องจากการมักมีการเจ็บป่วยรุนแรง การตัดชิ้นเนื้อบริเวณ ผื่นผิวหนังไปตรวจแทนก็สามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ถึง 92%³ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากตัดรอบโรคบริเวณเท้าและขา ซึ่งทำได้ง่าย และค่อนข้างปลอดภัย ส่วนการตรวจตาอาจพบลักษณะ Hollenhorst plaques ของ cholesterol emboli 10-25%¹² เป็นการ บอกว่ามีภาวะ cholesterol emboli เกิดขึ้นจริง แต่ไม่สามารถ บอกได้ว่าเกิดขึ้นมานานเท่าไร เนื่องจากมีรายงานว่าสามารถ พบได้เกินหนึ่งปี¹³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือด : พบระดับ serum Cr สูงขึ้น, eosinophilia^{14,15} (พบได้ใน 14-80% โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเฉียบพลัน โดย พบ absolute eosinophil อยู่ในช่วง 540-2000 cell/mm³), anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, inflammatory markers เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) สูงขึ้นได้และมี hypocomplementemia ได้ การตรวจปัสสาวะ : มักไม่พบความผิดปกติ แต่สามารถพบ subnephrotic range proteinuria, eosinophiluria ได้ การตรวจชิ้นเนื้อ จะพบ cholesterol crystal ใน arcuate and interlobular arteries โดยมี sensitivity 75% และ 94% สำหรับการ biopsy หนึ่งและสองครั้งตามลำดับ¹⁶

การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะ atheroembolic renal disease ต้องวินิจฉัยแยกโรค จากภาวะที่มีปัจจัยเสี่ยง หรืออาการแสดงคล้ายคลึงกัน ได้แก่ contrast-induced nephropathy ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วมักจะเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ contrast media โดยค่า Cr มักจะสูงสุดใน 3 วันแรก และดีขึ้นในระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยมักไม่อาการแสดงในระบบอื่นๆ drug-induced interstitial nephritis สามารถมาด้วยผื่น ไข้ และ eosinophilia ได้เช่นเดียวกัน แต่อาการมักจะสัมพันธ์กับช่วงเวลาที่ได้รับยาต้นเหตุ โดยเฉพาะ

อย่างยิ่งยาที่พบได้บ่อย เช่น ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (proton pump inhibitors เช่น omeprazole), ยาแก้อักเสบชนิดไม่ใช่ สเตียรอยด์ (NSAIDs), และยาปฏิชีวนะ subacute bacterial endocarditis มักมีอาการแสดงของการติดเชื้อ พบเชื้อ ในกระแสเลือด และการตรวจ echocardiography สามารถ ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ systemic vasculitis มักมีอาการ แสดงทางระบบอื่นๆ ตามลักษณะการดำเนินโรคของแต่ละโรค และมักพบความผิดปกติในการตรวจปัสสาวะ เช่น พบเม็ดเลือดแดง หรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ร่วมด้วย

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจากภาวะ cholesterol emboli มี โอกาสต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตระยะยาวร้อยละ 30-40 อีกทั้งยังมีข้อมูลแสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต จากสาเหตุนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 81 ในช่วงระยะเวลา 1 ปี ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหัวใจล้มเหลว และการ บำบัดทดแทนไตยังเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และมี อัตราตายสูงถึง 81%³ ที่ 1 ปี และส่วนใหญ่มักเสียชีวิตจาก ภาวะหัวใจล้มเหลว⁶

การรักษา

มีรายงานการใช้ steroid ในการรักษาภาวะ cholesterol emboli แต่ผลการศึกษามีทั้งได้ผลและไม่ได้ผล^{12,20-22} และมีศึกษา ย้อนหลัง (retrospective review) พบว่าใช้ LDL apheresis²³ ช่วยลดการฟอกเลือดที่ระยะเวลา 6 เดือนได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป และหากภาวะ cholesterol emboli เกิดขึ้นแล้ว การรักษาทำได้เพียงการประคับประคอง ตามอาการ บำบัดทดแทนไตเมื่อมีข้อบ่งชี้ และหลีกเลี่ยงสารหรือ ยาต่างๆ ที่อาจทำให้การทำงานของไตแย่ลง

การป้องกันไม่ให้เกิดซ้ำ

หาตำแหน่งที่มาของ emboli และให้การรักษาที่จำเพาะ การใช้เทคนิคใหม่ๆ เช่น angiography การใส่ตัวกรองบริเวณ หลอดเลือดแดงส่วนปลาย การใส่สายสวนหลอดเลือดผ่านทาง หลอดเลือดแดง brachial แทน femoral ซึ่งพบการเกิดไตวาย เฉียบพลันน้อยกว่า¹⁷ หลีกเลี่ยงการทำหัตถการทางหลอดเลือด หากไม่จำเป็น ควบคุมภาวะความดันโลหิตสูง ควบคุมโรคไขมัน ในเลือดสูงโดยให้ยากลุ่ม statin ซึ่งช่วยให้ plaque ที่อยู่ตามผนัง หลอดเลือด ไม่แตกง่าย เนื่องจากยาช่วยลดไขมันและลดการอักเสบ บริเวณหลอดเลือดดังกล่าวได้¹⁸ การใช้ยา aspirin ยังไม่มีการศึกษา ที่แสดงถึงประโยชน์ต่อภาวะนี้ชัดเจน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยควรได้ รับ aspirin เป็น secondary prophylaxis ตามข้อบ่งชี้ของ

โรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ¹⁹ การปรับพฤติกรรม เช่น หยุดสูบบุหรี่ ออกกำลังกาย ลดน้ำหนัก

บทสรุป

ภาวะ atheroembolism พบได้ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงหลังการได้รับการทำหัตถการใหญ่ในหลอดเลือดแดง การวินิจฉัยจำเป็นต้องคำนึงถึงภาวะนี้อยู่เสมอในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีการลดลงของการทำงานของไตหลังการทำหัตถการ ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงและได้ผลดี มีแต่เพียงการรักษาแบบประคับประคองเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

- Flory CM. Arterial Occlusions Produced by Emboli from Eroded Aortic Atheromatous Plaques. *Am J Pathol.* 1945 May;21(3):549–65.
- Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, Hruban RH, Cameron DE. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Apr;75(4):1221–6.
- Scolari F, Ravani P. Atheroembolic renal disease. *The Lancet.* 2010 May 8;375(9726):1650–60.
- Saklayen MG, Gupta S, Suryaprasad A, Azmeh W. Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiology.* 1997 Jul;48(7):609–13.
- Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Jun;103(6):1104–11; discussion 1111–1112.
- Jucgla A, Moreso F, Muniesa C, Moreno A, Vidaller A. Cholesterol embolism: Still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Nov;55(5):786–93.
- Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism: A recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000 Dec;36(6):1089–109.
- Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019 Jul;Volume 15:209–20.
- Lye WC, Cheah JS, Sinniah R. Renal Cholesterol Embolic Disease. *Am J Nephrol.* 1993;13(6):489–93.
- Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(8):1308–12.
- Lai CK, Randhawa PS. Cholesterol embolization in renal allografts: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Apr;31(4):536–45.
- Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis.* 1999 May;33(5):840–50.
- Bunt TJ. The clinical significance of the asymptomatic Hollenhorst plaque. *J Vasc Surg.* 1986 Dec 1;4(6):559–62.
- Thadhani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fang LS, Bazari H. Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases. *Medicine (Baltimore).* 1995 Nov;74(6):350–8.
- Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The Challenge of Diagnosing Atheroembolic Renal Disease. *Circulation.* 2007 Jul 17;116(3):298–304.
- Modi KS, Rao VK. Atheroembolic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001;7.
- Andò G, Cortese B, Russo F, Rothenbühler M, Frigoli E, Gargiulo G, et al. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management: AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 11;S0735-1097(17) 36897-3.
- Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation.* 2007 Jul 17;116(3):298–304.
- Kronzon I, Saric M. Cholesterol Embolization Syndrome. *Circulation.* 2010 Aug 10;122(6):631–41.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May;66(5):1047–81.
- Mann SJ, Sos TA. Treatment of atheroembolization with corticosteroids. *Am J Hypertens.* 2001 Aug 1;14(8):831–4.
- Nakayama M, Izumaru K, Nagata M, Ikeda H, Nishida K, Hasegawa E, et al. The Effect of Low-Dose Corticosteroids on Short- and Long-Term Renal Outcome in Patients with Cholesterol Crystal Embolism. *Ren Fail.* 2011 Apr 1;33(3): 298–306.
- Ishiyama K, Sato T, Taguma Y. Low-Density Lipoprotein Apheresis Ameliorates Renal Prognosis of Cholesterol Crystal Embolism. *Ther Apher Dial.* 2015 Aug;19(4):355–60.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย