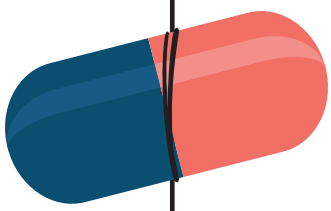
Journal of the
Nephrology
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
ISSN 2774-0676 (Online)

Kidney Health For All



Advancing equitable access to care and optimal medication practice

World Kidney Day
14 MARCH 2024

#worldkidneyday
#kidneyhealthforall
www.worldkidneyday.org

World Kidney Day is a joint initiative of
ISN IFKF-WKA

© World Kidney Day 2006 - 2024

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

Vol. 30 No 1 January-March 2024
ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2567

Journal of the Nephrology Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 30 No 1 January-March 2024 / ปีที่ 30 ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม-มีนาคม 2567

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Disthabanchong — 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	Phramongkutklao 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 Thirakhupt	Phramongkutklao College of Medicine, Thailand • *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Suthiya Anumas	Thammasat University, Thailand
Piyanut Kaewdoungtien	Police General Hospital, Thailand
Sawinee Kongpetch	Khon Kaen University, Thailand
Korntip 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 — โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย • *Peritoneal dialysis and glomerular disease*
วิศิษฐ์ แก้วพุด	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า • *Acute kidney injury and chronic kidney disease*
สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ	มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ • *Pediatric Nephrology*
อนุตตร จิตตินันทน์	โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช • *Chronic kidney disease and hypertension*
ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า • *Pediatric Nephrology*
วทัญญู พาราพิบูลย์	โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา • *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*
บรรยง ภักดีกิจเจริญ	โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล • *Cystic kidney diseases and electrolyte, acid-base disorders*
นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ	ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล • *Kidney Transplantation*
สุชาย ศรีทิพยวรรณ	ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล • *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*
วสันต์ สุเมธกุล	โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล • *Kidney Transplantation and glomerular disease*
ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย	มหาวิทยาลัยขอนแก่น • *Tropical Renal Disease*
สมชาย เอี่ยมอ่อง	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย • *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน	โรงพยาบาลตำรวจ
สาวิณี คงเพชร	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ศันสนีย์ ทศศิริ	โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ธนา ทองศรีคำ	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรทิพย์ ผลโภค	โรงพยาบาลราชวิถี
สุทธิยา อนุมาศ	มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทราวรรณ 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

Journal of the
Nephrology
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

1 Review Article

1 Renal adverse events of immune checkpoint inhibitors
Supawattana Phapun, Eakalak Lukkanalikitkul

16 Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Acute Kidney Injury
Anyarin Wannakittirat, Nattachai Srisawat

29 The Role of Nephrologists in Management of Toxic Alcohol Poisoning
Ployrawee Thanaprirax, Adisorn Pathumarak

40 Original Article

40 Prognostic Factors of Patency Loss of Arteriovenous Fistula After Percutaneous Transluminal Angioplasty
Peeranat Srivachirawat, Kumtorn Lelamali, Thitiya Puavilai

48 Efficacy and Safety of Elobixibat on Constipation in End-Stage Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial
Krisanapol Jenaksornkul, Narongrit Siriwattanasit, Pitchamon Inkong, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai, Theerasak Tangwonglert, Naowanit Nata, Amnart Chaiprasert, Ouppatham Supasyndh, Daraporn Rungprai, Bancha Satirapoj

57 Factors Associated with Hypokalemia after Furosemide Treatment in Hospitalized Patients with Acute Decompensated Heart Failure
Kittipat Aimbudlop, Donlawat Saengpanit

69 Urine Biomarkers of Tubular Injury Predict Outcomes in Diabetic Nephropathy: A Prospective Cohort Study
Atit Suwannathot, Naowanit Nata, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj

Renal adverse events of immune checkpoint inhibitors

Supawattana Phapun[1], Eakalak Lukkanalikitkul[2]

[1]*Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

[2]*Center of Excellence in Kidney Disease, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

Abstract

Immune checkpoint inhibitors are new cancer immunotherapies based on the principle of stimulating the immune system to eliminate cancer cells. There are three types of immune checkpoint inhibitors including anti-CTLA4 antibody, anti-PD-1 antibody, and anti-PD-1L antibody. The mechanism of action involves the inhibition of the immune checkpoint, thereby activating T-cells to destroy cancer cells. However, enhancing T-cell activity also leads to immune-related adverse events that can affect virtually any organ. The reported adverse events in the kidneys include electrolyte imbalance, glomerular disease, acute kidney injury and acute rejection in kidney transplants. Acute kidney injury occurs in 2-5% and is presumed to be immune-related resulting in acute tubulointerstitial nephritis. Withholding the drug and administration of corticosteroid are the mainstays of treatment. The medication may be rechallenged after the improvement of renal function. Glomerular disease, although uncommon, can be manifested as nephrotic or nephritic syndrome with variable pathology. The heightened T-cell activation is likely the cause of acute rejection in kidney transplants. There are currently no recommended treatments, therefore, it is advisable to monitor the patient closely for any possible side effects.

Keywords: cancer; malignancy; chemotherapy; AKI; renal failure; glomerulonephritis; AIN

Corresponding author: *Supawattana Phapun*
Email: *airphapun@gmail.com*

Received: 15 December 2023; Revised: 28 December 2023; Accepted: 7 January 2024

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

ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์

ศุภวัฒนา ผาพันธ์[1], เอกลักษณ์ ลักขณาลิขิตกุล[2]

[1]*สาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

[2]*ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

บทคัดย่อ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยายับยั้งการทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์ เป็นการรักษาแนวใหม่โดยอาศัยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้ 3 ชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ anti-CTLA4 antibody, anti-PD-1 antibody และ anti-PD-1L antibody การยับยั้งอิมมูนเชคพอยต์ส่งผลให้ทีเซลล์ได้รับการกระตุ้น จากนั้นจึงไปทำลายเซลล์มะเร็งอีกทีหนึ่ง การที่ระบบภูมิคุ้มได้รับการกระตุ้นนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกาย โดยผลข้างเคียงทางด้านโรคไตพบได้ตั้งแต่เกลือแร่ผิดปกติ โรคของโกลเมอรูลัส ภาวะไตวายเฉียบพลัน และภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อุบัติการณ์ของภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้ร้อยละ 2-5 เชื่อว่าเกิดจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันไปทำให้เกิด acute tubulointerstitial nephritis สามารถรักษาด้วยการหยุดยาร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ อาจพิจารณาให้ยาซ้ำได้เมื่อการทำงานของไตดีขึ้น โรคทางโกลเมอรูลัสพบได้ทั้งกลุ่มอาการเนฟโรติกและเนฟไรติก และพบว่ามีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่หลากหลาย ส่วนภาวะปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเชื่อว่าเป็นผลมาจากการที่ทีเซลล์ได้รับการกระตุ้น ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ชัดเจน จึงแนะนำให้ติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: เคมีบำบัด; มะเร็ง; ไตวาย; ไตบาดเจ็บ; ไตอักเสบ

บทนำ

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานที่อิมมูนเชคพอยต์ (Immune checkpoint inhibitors; ICPIs) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดี มีความปลอดภัยมากกว่ายาเคมีบำบัดและสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งยา ICPIs จะยับยั้ง immune checkpoint ที่ตำแหน่ง T-lymphocyte–associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) หรือ programmed cell death ligand -1 (PD-L1)[1,2] เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกัน (immune related adverse events, irAEs) แม้ว่าภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา ICPIs พบไม่บ่อย แต่มีความสำคัญเนื่องจากอาจทำให้การรักษาโรคมะเร็งต้องชะลอหรือต้องหยุดการรักษา รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนทางไตนำไปสู่การเจ็บป่วยที่รุนแรงหรือเสียชีวิตได้ บทความนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานของระบบภูมิคุ้มกันในการกำจัดเซลล์มะเร็ง, กลไกการทำงานและการออกฤทธิ์ รวมถึงกลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันของยา ICPIs และลักษณะภาวะแทรกซ้อนทางไตที่อาจพบจากการใช้ยา รวมถึงแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย

กระบวนการกระตุ้นทีเซลล์ (T-cell activation) ของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำหน้าที่กำจัดเชื้อโรคและเซลล์ที่มีลักษณะผิดปกติ เช่น เซลล์มะเร็ง ผ่าน ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด

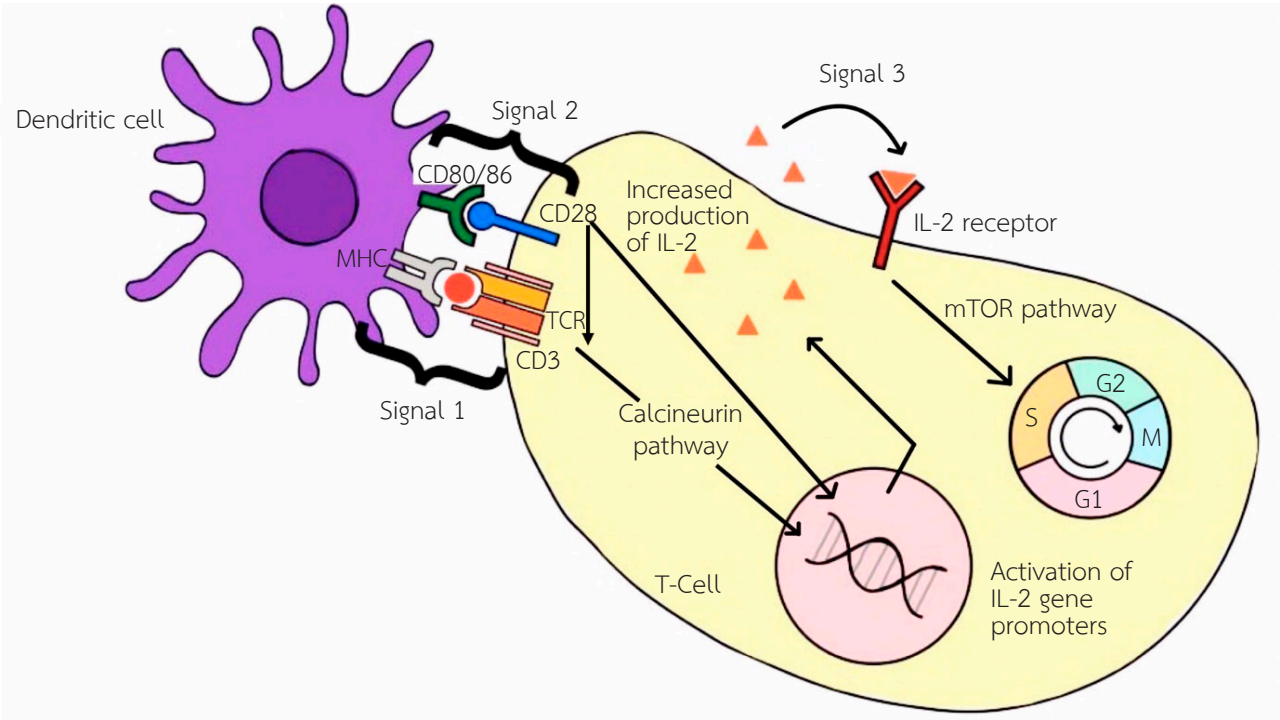
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *ศุภวัฒนา ผาพันธ์*
อีเมล: *airphapun@gmail.com*

รับบทความ: 15 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 28 ธันวาคม 2566; รับตีพิมพ์: 7 มกราคม 2567

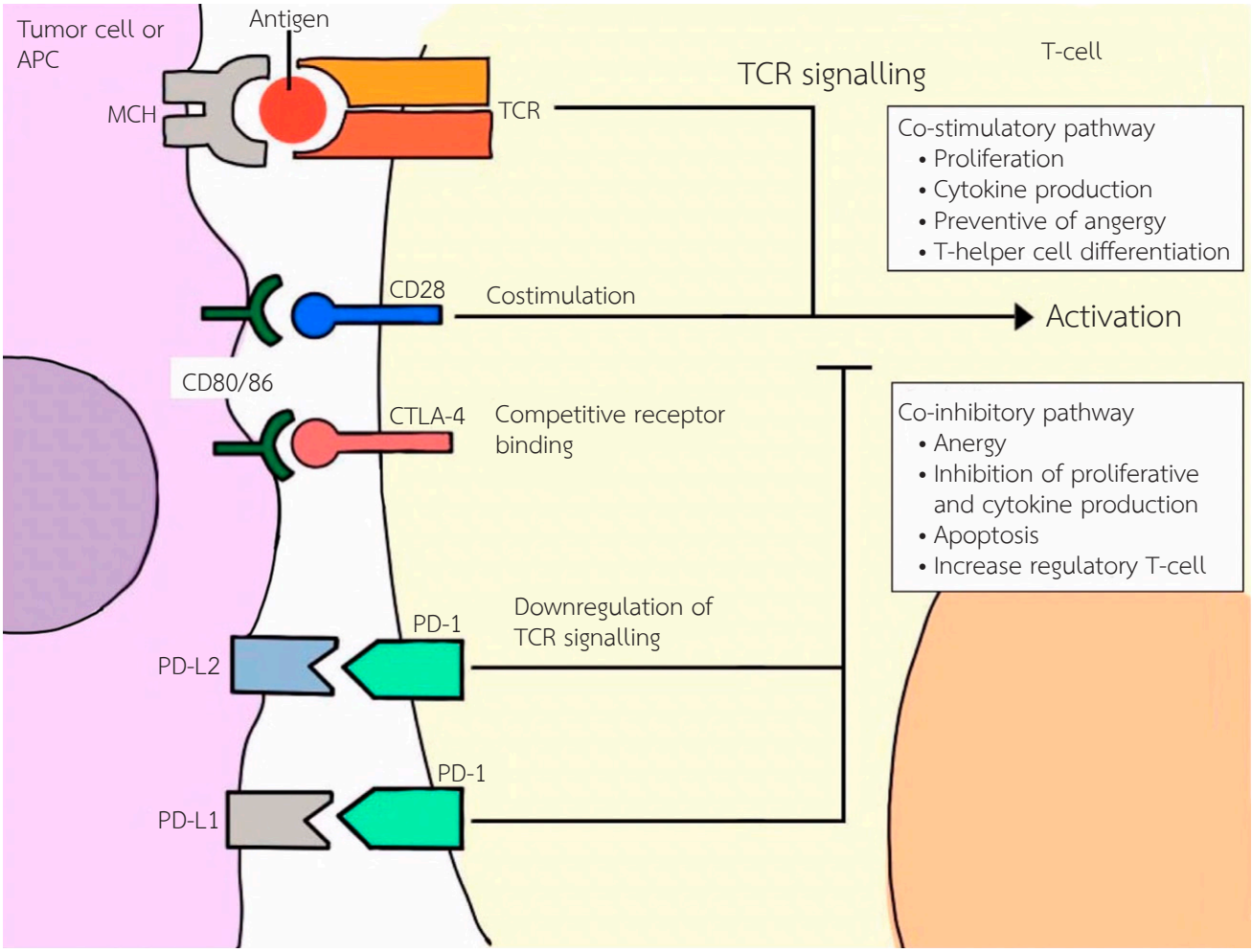
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

(innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดภายหลัง (acquired immunity) โดยเฉพาะระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดภายหลัง มีความสำคัญในการกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านการทำงานของทีเซลล์ เริ่มต้นจากการที่เซลล์ที่แสดงแอนติเจน (antigen presenting cell; APC) นำเสนอแอนติเจนผ่าน major histocompatibility complex (MHC) ซึ่งอยู่บนผิวของ APC แก่ทีเซลล์ด้วยการจับกับ T-Cell Receptor (TCR) บนผิวของทีเซลล์ เกิดสัญญาณที่ 1 เป็นการรับรู้แอนติเจน (Antigen recognition) ต่อมาจะเกิด สัญญาณที่ 2 เป็นสัญญาณร่วมในการกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์ (Co-stimulatory pathway) โดย CD28 บนผิวของทีเซลล์ จะจับกับ CD80 หรือ CD86 บนผิวของ APC กระตุ้นให้ทีเซลล์ สร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่สำคัญ คือ Interleukin2 (IL-2) ซึ่งจะไปกระตุ้นสัญญาณที่ 3 เกิดการเพิ่มจำนวนของทีเซลล์ (T-cell proliferation) และเปลี่ยนสภาพของทีเซลล์ (T-Cell Differentiation) ให้กลายเป็น Effector T-Cell รวมทั้งมีการสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ เพื่อกำจัดเชื้อโรคและเซลล์มะเร็งต่อไป **(รูปที่ 1)**

สำหรับกลไกที่เป็นตัวยับยั้งสัญญาณที่ 2 (Co-inhibitory pathway) ได้แก่ CTLA-4 ซึ่งอยู่บนผิวของทีเซลล์จะแย่ง CD28 จับกับ CD80/86 บนผิวของ APC เช่นเดียวกับการจับกันระหว่าง PD-1 กับ PD-L1 หรือ PD-L2 จะส่งผลให้เกิดการยับยั้งการทำงานของ CD28 เกิดการกระตุ้น Co-inhibitory pathway โดย PD-1 พบบนผิวของทีเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้นแล้ว (activated T-Cell) ส่วน PD-L1 พบได้ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ทีเซลล์, บีเซลล์, เซลล์เดนไดรติก, แมคโครฟาจและเซลล์อื่นๆ เช่น เซลล์มะเร็ง, เซลล์ผนังหลอดเลือด, เซลล์ตับอ่อน เป็นต้น ขณะที่ PD-L2 พบได้ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเท่านั้น ในกรณีที่ทีเซลล์ได้รับเพียงสัญญาณที่ 1 และไม่ได้รับสัญญาณที่ 2 จะทำให้ทีเซลล์ไม่ตอบสนองต่อแอนติเจน (T-cell anergy) ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเปลี่ยนสภาพของทีเซลล์ รวมทั้งเพิ่ม regulatory T-Cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาท สำคัญในการกดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน[3] **(รูปที่ 2)**



รูปที่ 1 แสดงกระบวนการกระตุ้นทีเซลล์ (T-cell activation) 3 สัญญาณ
สัญญาณที่ 1: TCR บนผิวทีเซลล์จับแอนติเจนที่นำเสนอผ่าน MHC บนผิว APC เกิดการรับรู้แอนติเจน
สัญญาณที่ 2: CD28 บนผิวทีเซลล์จับกับ CD80 หรือ CD 86 บนผิว APC เป็นสัญญาณร่วมส่งเสริมผลของสัญญาณที่ 1 เกิดการกระตุ้นทีเซลล์ทำให้เกิดการสร้างไซไตไคน์ต่าง ๆ ที่สำคัญคือ IL-2
สัญญาณที่ 3: IL-2 และไซไตไคน์ต่างๆ ในบริเวณที่ทีเซลล์ถูกกระตุ้นจะเป็นตัวกำหนดให้ทีเซลล์เพิ่มจำนวนและเปลี่ยนสภาพให้เป็นทีเซลล์ชนิดต่างๆ
TCR, T-cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; APC, antigen presenting cell; IL-2, interleukun-2



รูปที่ 2 ผลลัพธ์ของ T-cell activation โดยการทำงานผ่านสัญญาณที่ 1 และ 2 ต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายโดยแสดงผลของ co-stimulatory pathway และ co-inhibitory pathway

บทบาทของ immune checkpoint inhibitor ต่อการรักษาโรคมะเร็ง

เซลล์มะเร็งสามารถหลบหลีกจากการทำลายของภูมิคุ้มกันโดยกระตุ้นการทำงานของ immune checkpoint ประกอบด้วย CTLA-4, PD-1 และ PD-L1 ทำให้ Co-inhibitory pathway ทำงานมากขึ้น ส่งผลให้ทีเซลล์ไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็งจึงไม่มีการทำลายเซลล์มะเร็ง โดยยา ICPIs ซึ่งเป็น monoclonal antibodies จะไปยับยั้งที่ CTLA-4, PD-1 หรือ PD-L1 ทำให้ทีเซลล์ถูกกระตุ้น และสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ในที่สุด พบว่าการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยยา ICPIs เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ ในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น melanoma, non small cell lung cancer, uroendothelial cancer, renal cell cancer เป็นต้น ปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับการรับรองจากองค์กรอาหาร และยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA) ในการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ[4,5] ดังแสดงใน **ตารางที่ 1**

ตารางที่ 1 ยากลุ่ม immune check point inhibitor จำแนกตามกลไกการทำงานและข้อบ่งชี้ที่องค์กร อาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกายอมรับในการนำมาใช้รักษาโรคมะเร็ง[4,5]

กลไกการทำงาน	ชื่อยา	ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็ง
Anti-CTLA-4 Ab	Ipilimumab	CRC [a], melanoma, RCC[a]
Anti-PD-1 Ab	Nivolumab	CRC, HDD, HL, melanoma, NSCLC, RCC, SCHNC, SCLC, urothelial carcinoma
	Pembrolizumab	B-Cell lymphoma, cervical cancer, gastric cancer, SCHNC, HCC, HL, melanoma, MCC, MSI-H, NSCLC, urothelial carcinoma
	Cemiplimab	Cutaneous squamous cell cancer
Anti-PD-L1 Ab	Atezolizumab	NSCLC, urothelial carcinoma
	Avelumab	MCC, urothelial carcinoma
	Durvalumab	NSCLC, urothelial carcinoma

Ab, antibody; CRC, colorectal cancer; CTLA, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein; FDA US, Food and Drug Administration; HCC, hepatocellular carcinoma; HL, Hodgkin lymphoma; MCC, Merckel cell carcinoma; MSI-H, microsatellite instability-high cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand; RCC, renal cell carcinoma; SCHNC, squamous cell head and neck cancer; SCLC, small cell lung cancer; [a]In, ใช้ร่วมกับ nivolumab

กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยากลุ่ม immune checkpoint inhibitors

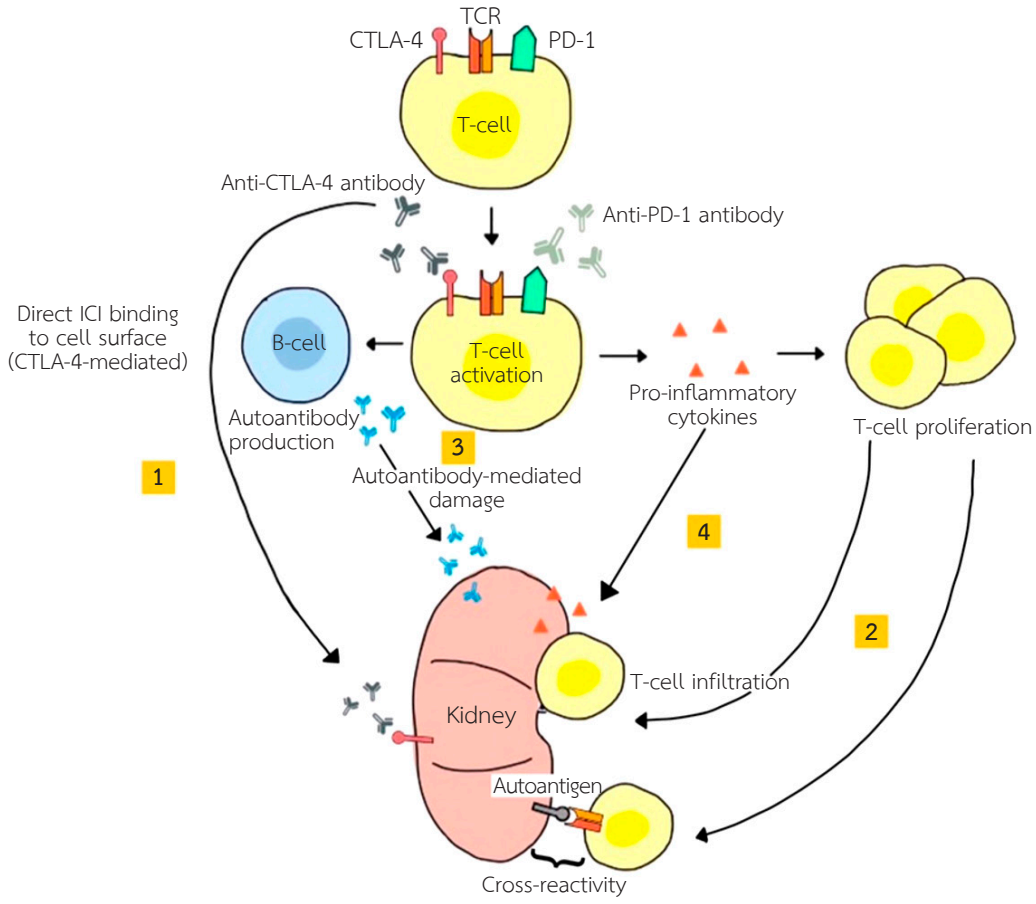
เมื่อมีการใช้ยากลุ่ม ICPIs ในการรักษาโรคมะเร็ง ICPIs ทำให้ทีเซลล์ได้รับการกระตุ้นเกิดภาวะแทรก- ซ้อนที่สัมพันธ์กับภูมิคุ้มกัน (irAEs)[5] คล้ายคลึงกับการเกิด autoimmunity ต่ออวัยวะต่าง ๆ โดยอวัยวะที่พบมากที่สุดได้แก่ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และระบบต่อมไร้ท่อ[6] **(ตารางที่ 2)** สำหรับผลข้างเคียงทางไตพบน้อย แต่มีความสำคัญเนื่องจากพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น และมีผลต่อการรักษาโรคมะเร็ง เช่น ทำให้ต้องชะลอการรักษาโรคมะเร็งหรือทำให้การรักษาล่าช้าเนื่องจากอาจจะต้องแก้ไขภาวะทางไตก่อน[7] ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิด irAEs ที่ชัดเจน ซึ่งอาจมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรม เชื้อชาติและเพศที่เกี่ยวข้อง จากการศึกษาวิจัยเชื่อว่าอาจเกิดจาก 4 กลไก ดังนี้ **(รูปที่ 3)**[8,9]

1. เนื่องจากยา ICPIs เป็น monoclonal antibody เมื่อไปจับกับโปรตีนที่ไตโดยตรง ส่งผลให้มีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและเกิดการทำลายเซลล์ในไต
2. ยา ICPIs มีผลในการเพิ่มจำนวนของ activated T-cell ซึ่งเฉพาะเจาะจงต่อ tumor antigen แต่ในบางครั้ง แอนติเจนที่อยู่บนผิวของเซลล์ปกติอาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับ tumor antigen หรือมี tumor antigen อยู่บนผิวเซลล์ปกติ ทำให้ activated T-cell เข้ามาจับกับแอนติเจนบนผิวเซลล์และทำลายเซลล์ในไตได้
3. ยา ICPIs มีผลให้ autoantibody ต่อไตที่มีอยู่แล้วก่อนได้รับยา (preexisting autoantibody) เพิ่มจำนวนมากขึ้น หรือยามีผลทำให้ร่างกายสร้าง autoantibody ต่อไตเกิดขึ้นใหม่ (de novo autoantibody) ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบและทำลายเซลล์ไตตามมา
4. ยา ICPIs ทำให้เกิดการสร้างไซโตไคม์ชนิดต่าง ๆ มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการอักเสบของไต

ตารางที่ 2 โรคและอาการที่เกิดจาก Immune checkpoint inhibitor associated immune related adverse events ต่ออวัยวะต่างๆ[22]

อวัยวะ	โรคและอาการที่พบ
ผิวหนัง	Vitiligo, Psoriasis, Rash, Stevens-Johnson, DRESS
ระบบทางเดินอาหาร	Pancreatitis, Ileitis, colitis, Gastritis, Hepatitis
ระบบต่อมไร้ท่อ	Thyroiditis, Hypophysitis, Hypothyroidism, Adrenal, insufficiency, Diabetes mellitus
ตา	Conjunctivitis, Episcleritis, scleritis, Uveitis, Retinitis, Blepharitis
ระบบหัวใจและเส้นเลือด	Myocarditis, Pericarditis
ระบบเลือด	Hemolytic anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia
ระบบประสาท	Neuropathy, Myelopathy, GB syndrome, Encephalitis, Myasthenia gravis
ระบบทางเดินหายใจ	Pneumonitis, Pleuritis, Granulomatosis
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	Myositis, Arthritis, Dermatomyositis
ไต	Acute tubulointerstitial, nephritis, Acute tubular necrosis, Minimal change disease, Membranous GN, Necrotizing GN, FSGS, C3GN

C3GN, C3 glomerulopathy; DRESS, drug-related eosinophilia systemic syndrome; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GB, Guillain Barré; GN, glomerulonephritis



รูปที่ 3 กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา immune checkpoint inhibitors

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยากลุ่ม immune check point inhibitor ได้มาจากการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 หรือ 3 และการรายงานผู้ป่วย โดยสามารถแบ่งภาวะแทรกซ้อนทางไตเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ โรคของโกลเมอรูลัส (glomerulopathies) ภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีความเกี่ยวข้องกับ ICPIs (Immune check point inhibitor associated acute kidney injury, ICPI-AKI) และ ผลกระทบของยา ICPIs ต่อการปลูกถ่ายไต

ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ

ยา ICPIs สัมพันธ์กับภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติหลายชนิดที่พบได้บ่อยคือ ภาวะ hyponatremia hypokalemia และ hypercalcemia[10,11] ภาวะ hyponatremia เป็นภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งมีรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 1.2 จนถึงร้อยละ 62[11,12] โดยมีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การใช้ยา ipilimumab, การได้รับยาขับปัสสาวะและไม่ใช่คนผิวขาว[11] พบว่ามีหลายกลไกทำให้เกิดภาวะ hyponatremia ที่พบได้บ่อยคือ ภาวะ syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD) พบได้ร้อยละ 36 อาจพบร่วมกับความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ (Endocrinopathies) เช่น hypophysitis, adrenalitis และ thyroiditis[11] ซึ่งทำให้เกิด hyponatremia ได้จาก 2 กลไก ได้แก่ cortisol deficiency และ hypothyroidism สำหรับ cortisol deficiency เชื่อว่าเกิดจากการที่ ICPIs กระตุ้นให้เกิด hypophysitis ส่งผลให้เกิด panhypopituitarism และ secondary adrenal insufficiency ตามมา นอกจากนี้พบว่า ICPIs ทำให้เกิด adrenalitis และ thyroiditis ได้โดยตรง ส่งผลให้เกิด primary adrenal insufficiency และ hypothyroidism ตามมา[10] พบว่าการได้รับยากลุ่ม anti-CTLA-4 มีความสัมพันธ์กับการเกิด hypophysitis มากที่สุด ขณะที่ยากลุ่ม anti-PD-1 และ anti-PD-L1 สัมพันธ์กับการเกิด thyroiditis มากที่สุด[13]

การรักษาภาวะ hyponatremia จาก SIAD รักษาเหมือนประชากรทั่วไป ได้แก่ การจำกัดน้ำร่วมกับการรับประทานยูเรีย หรือพิจารณาให้ vasopressin antagonist ส่วนการรักษาความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ ส่วนใหญ่มักเป็นการสูญเสียถาวร จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยฮอร์โมนทดแทน เช่น glucocorticoid หรือ thyroid hormone การรักษาด้วย ICPIs สามารถดำเนินต่อไปได้ด้วยการทดแทนฮอร์โมนที่เหมาะสมควบคู่กันไป[14]

ภาวะ hypokalemia พบได้บ่อยรองจากภาวะ hyponatremia มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 19 กลไกในการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด อาจจะเกิดจากการสูญเสียจากระบบทางเดินอาหารจากภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบจากยา ICPIs (ICPIs mediated colitis) หรือจากการสูญเสียทางไตจากภาวะ renal tubular acidosis[10]

ภาวะ hypercalcemia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ICPIs มักพบในผู้ป่วยที่มีระดับ parathyroid related peptide (PTHrP) สูงขึ้นจากยา ICPIs, มะเร็งชนิด sarcoid like granulomas และผู้ป่วยที่โรคมะเร็งระยะลุกลาม[10]

โรคของโกลเมอรูลัส (glomerulopathies)

จากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยา ICPIs พบพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส ประมาณร้อยละ 3-8[15,16] ซึ่งพยาธิสภาพที่พบมีความหลากหลาย โดยสามารถแบ่งโรคของโกลเมอรูลัสที่เกี่ยวข้องกับยา ICPIs ตามอาการทางคลินิกได้ดังนี้

1. nephrotic syndrome พยาธิสภาพที่พบได้แก่ minimal change disease, focal segmental glomerulonephritis, amyloidosis และ membranous nephropathy

2. nephritis syndrome พยาธิสภาพที่พบได้แก่ pauci-immune vasculitis[17], complement 3 glomerulonephritis (C3GN)[18], immunoglobulin A nephropathy[17], IgA dominant postinfectious glomerulonephritis[19], anti-glomerular membrane disease, thrombotic macroangiopathy, immune complex glomerulonephritis และ lupus-like nephritis[20]

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) ของ Kitchlu และคณะ[21] พยาธิสภาพที่พบบ่อยที่สุด คือ pauci-immune vasculitis ร้อยละ 26.7, podocytopathies ร้อยละ 24 และ C3GN ร้อยละ 11.11 ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันนั้นมักมีภาวะ acute tubulointerstitial nephritis ร่วมด้วย สำหรับกลไกในการเกิดโรคของโกเมอรูลัสยังไม่ทราบชัดเจน[22]

ปัจจุบันพบโรคของโกลเมอรูลัสที่เกิดจากยากลุ่ม ICPIs แตกต่างกันตามแต่ละชนิดของยาและยังไม่มีแนวทางการรักษาที่จำเพาะ อย่างไรก็ตามจากการรายงานผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการหยุดยา ICIPs ร่วมกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ และอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นเพิ่มเติมในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา[23]**(ตารางที่ 3)**

ตารางที่ 3 ข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคของโกลเมอรูลัสจากการใช้ยา immune checkpoint inhibitors

รายงานผู้ป่วย	อาการแสดงทางไตและโรคของโกลเมอรูลัสที่พบ	การรักษา	ผลการรักษา
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม anti-PD1			
Daanen[43]	Nephrotic syndrome, FSGS	DI + Steroids + MMF	Remission flowed by proteinuria relapsed
Kitchlu[44]	Nephrotic syndrome, MCD	DI + Steroids	Partial remission
Mamlouk[17]	Membranous nephropathy	DI + Steroids	Remission
	IgA Non proliferative lesions	DI + Steroids + MMF + Infliximab	Partial remission
	Focal necrotizing pauci-immune glomerulonephritis	DI + Steroids + plasmapheresis + Rituximab	Partial remission
Jung[19]	IgA dominant postinfectious glomerulonephritis	DI + Steroids + RRT	Remission
Cortazar[27]	Pauci-immune GN ANCA negative	Steroids + Rituximab	Remission
Ashour[18]	Diffuse endocapillary proliferative GN with cellular crescents, Complement 3 glomerulonephritis	DI + Steroids	Partial remission
Gupta[15]	AA Amyloidosis	Tocilizumab	No recovery
	Membranous with lupus-like features	IVIG	No recovery
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม anti-CTLA4			
Mamlouk[17]	Nephrotic syndrome Endocapillary hypercellularity	DI + Steroids	Remission followed by relapsed
Gupta[15]	Pauci-immune GN	DI + Plasmapheresis + Rituximab	No recovery
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti CTLA4 + Anti PD-1			
Kitchlu[44]	MCD	DI + Steroids	Remission
Mamlouk[17]	Focal segmental pauci-immune glomerulonephritis with no crescent MPO + ANCA	DI + Steroids + Plasmapheresis + Rituximab	Partial remission
Fadel[20]	Extra membranous and mesangial deposits (IgG, IgM, C3 and C1q) and + ds DNA	DI	Partial remission
การรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti PD-L1			
Gupta[15]	Pauci-immune GN	Rituximab	No recovery

ICPIs, immune checkpoint inhibitors; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; DI, discontinuation immunotherapy; MMF, mycophenolate mofetil; MCD, minimal changes disease; RRT, renal replacement therapy; IVIG, intravenous immunoglobulin

ภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ICPIs เกิดไตวายเฉียบพลัน จากสาเหตุที่ไม่ได้เกี่ยวข้อง ICPIs ประมาณร้อยละ 17 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการขาดน้ำและการติดเชื้อ ในขณะที่การเกิดไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับ ICPIs (ICPI-associated acute kidney injury, ICPI-AKI) พบประมาณร้อยละ 2-5[24–26]risk factors and outcomes of acute kidney injury (AKI และเกิดไตวายเฉียบพลันรุนแรง (ค่าครีแอทินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต) ร้อยละ 0.6[25] โดยสาเหตุ ICPI-AKI ที่พบบ่อยที่สุด คือ acute tubulointerstitial nephritis (ATIN)[17,25,26]

จากการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ ICPI-AKI คือการมีโรคไตเรื้อรังอยู่เดิม[15,27]proton pump inhibitor (PPI การมีประวัติเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกัน (irAEs)[15,24]proton pump inhibitor (PPI และการได้รับยา proton pump inhibitors (PPIs)[15,16,27]proton pump inhibitor (PPI นอกจากการได้รับยา PPIs จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ATIN ในคนปกติ พบว่าการได้รับยา ICPIs ร่วมกับ PPIs เพิ่มการเกิด ICPI-AKI เชื่อว่าเกิดจาก PPIs จะเพิ่มการรับรู้แอนติเจนของทีเซลล์จากนั้นยา ICPIs เข้ามากระตุ้นทีเซลล์ซ้ำทำให้เกิดการตอบสนองต่อแอนติเจน (loss of tolerance) ในไตตามมา สำหรับยาที่ทำให้เกิด ATIN อื่น เช่น ยากลุ่ม Non-steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือยาปฏิชีวนะเมื่อใช้ร่วมกับ ICPIs ควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิด ICPI-AKI ด้วยเช่นกัน[4] นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ยา IPCIs ร่วมกัน 2 ชนิด เช่น anti-CTLA-4 ร่วมกับ anti-PD-1 หรือ anti-PDL-1 จะเพิ่มโอกาสเกิด ICPI-AKI มากขึ้น[25]

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งมักจะมีมวลกล้ามเนื้อน้อยกว่าคนปกติ ซึ่งจะส่งผลต่อค่าครีแอทินิน การให้คำนิยามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันยังไม่มีข้อกำหนดร่วมกันที่ชัดเจน การรายงานผู้ป่วยในการศึกษาต่างๆ จึงต้องกำหนดคำนิยามในการอ้างอิงและจำเป็นต้องมีการกำหนดคำจำกัดความร่วมกันในอนาคต[4] โดยความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันจากการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดสามารถแบ่งได้ตาม The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[28] หรือแบ่งตาม The American Society of Clinical Oncology (ASCO)[29] ดังแสดงใน**ตารางที่ 4**

ตารางที่ 4 การจำแนกความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันจากภูมิคุ้มกันบำบัดตาม NCCN Version 1.2019 และ ASCO

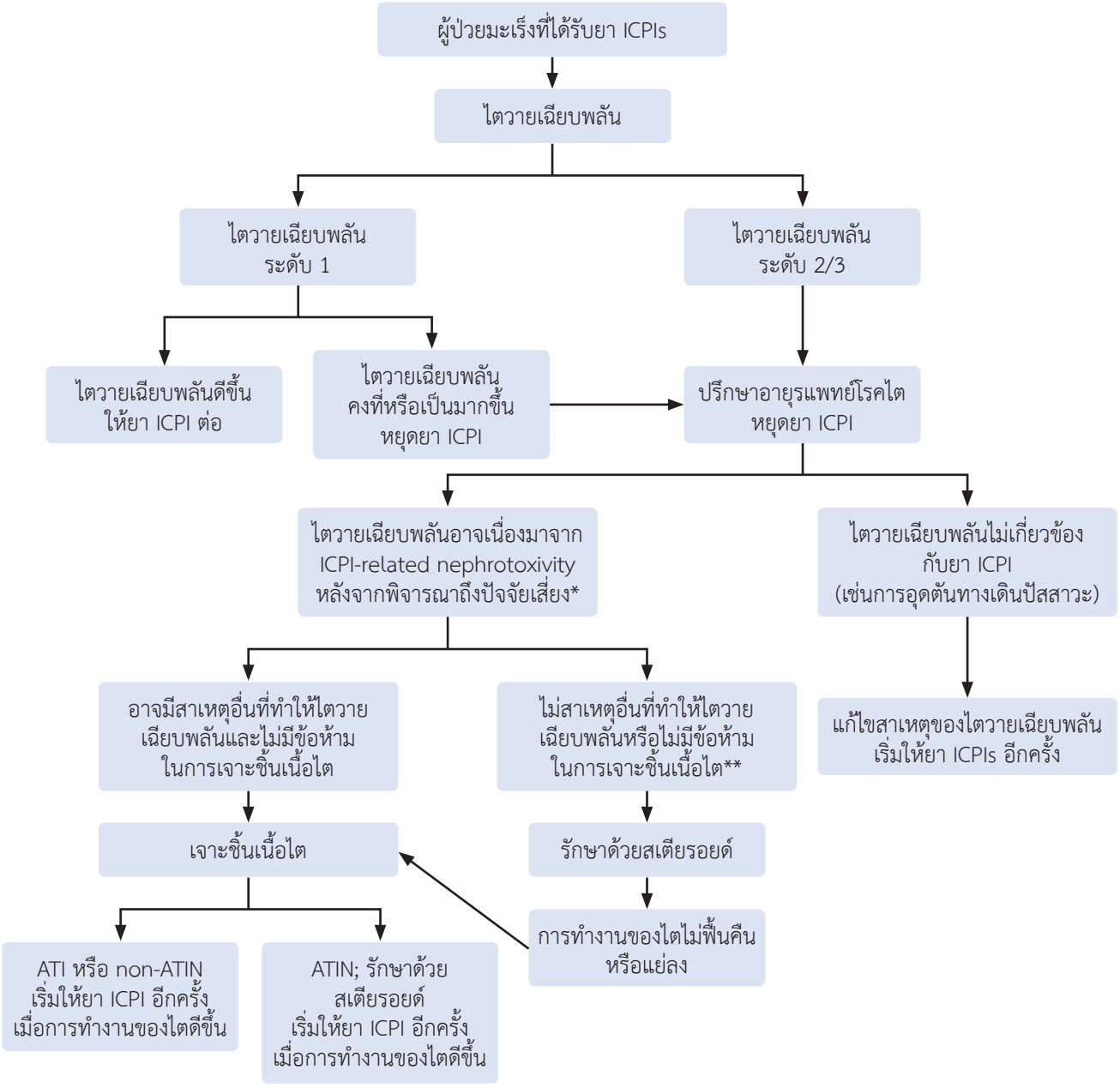
ระบบ	ระดับ	คำจำกัดความ
NCCN	ระดับ 1	ครีแอทินินเพิ่มขึ้น 1.5-2 เท่าของค่าเดิมหรือครีแอทินินเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าเดิม
	ระดับ 2	ครีแอทินินเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของค่าเดิม
	ระดับ 3	ครีแอทินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าเดิมหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
	ระดับ 4	ครีแอทินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 6 เท่าของค่าเดิมหรือมีข้อบ่งชี้ต้องรักษาบำบัดทดแทนไต
ASCO	ระดับ 1	ครีแอทินินเพิ่มขึ้น 1.5-2 เท่าของค่าเดิมหรือครีแอทินินเพิ่มมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าเดิม
	ระดับ 2	ครีแอทินินเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของค่าเดิม
	ระดับ 3	ครีแอทินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าเดิมหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือมีข้อบ่งชี้ต้องนอนโรงพยาบาล
	ระดับ 4	เกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีอันตรายต่อชีวิตซึ่งมีข้อบ่งชี้ต้องรักษาบำบัดทดแทนไต

NCCN, The National Comprehensive Cancer Network; ASCO, The American Society of Clinical Oncology

ผู้ป่วย ICPI-AKI อาจไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ แต่ตรวจเลือดพบค่าการทำงานของไตที่ลดลง และ/หรือตรวจปัสสาวะผิดปกติที่พบบ่อยคือ การพบเม็ดเลือดขาว, เม็ดเลือดแดง และโปรตีนในปัสสาวะ ส่วนอาการ classic triad ของ Acute interstitial nephritis ได้แก่ ไข้ ผื่น และ eosinophilia พบเพียงเล็กน้อย[5,25,30] จากการศึกษาพบว่าภาวะ ICPI-AKI มักจะเกิดร่วมกับการเกิด irAEs จากการศึกษาของ Gupta และคณะ[15] พบการเกิด ICPI-AKI ร่วมกับภาวะ irAEs ร้อยละ 43 เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Seethapathy และคณะ[26] พบทั้ง 2 ภาวะร่วมกันได้ถึงร้อยละ 87 โดยร้อยละ 33-62 อาจพบการเกิด irAEs ก่อนที่จะเกิดภาวะ ICPI-AKI[25] ซึ่งอาการที่พบร่วมได้บ่อย คือ ผื่น ตับอักเสบ (hepatitis) ไทรอยด์อักเสบ (thyroiditis) และลำไส้ใหญ่อักเสบ (colitis)[15,26] โดยการพบภาวะ irAEs ซึ่งอาจจะเกิดก่อนหรือพร้อมกับการเกิดไตวายเฉียบพลันจะสนับสนุนภาวะ ICPI-AKI มากขึ้น[4] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจเกิดภาวะไตวายโดยไม่มีอาการอื่น ๆ ร่วมและในบางรายตรวจพบปัสสาวะปกติ[31] ระยะเวลาในการเกิดไตวายเฉียบพลันหลังได้ยา ICPIs มีระยะเวลาไม่แน่นอน มีรายงานพบตั้งแต่ 6 ถึง 37 สัปดาห์หลังจากเริ่มได้ยาโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 14 สัปดาห์ และเฉลี่ย 2-3 สัปดาห์หลังจากได้ยาครั้งหลังสุด[27]

ผู้ป่วยที่เกิดไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา ICPIs ทุกรายควรได้รับการตรวจหาสาเหตุ โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายเช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั่วไป เช่น การขาดน้ำ ความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิต การติดเชื้อ ยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับ และภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น ควรตรวจปัสสาวะเพื่อหาเม็ดเลือดและ/หรือโปรตีนในปัสสาวะ และตรวจระดับครีแอตินีนและเกลือแร่ในเลือดเพื่อประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนทางไต หากผู้ป่วยมีอาการผิดปกติหลายระบบร่วมกันจากภาวะ irAEs ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ ICPI-AKI ดังที่กล่าวมาข้างต้น ถือว่าเป็นข้อสนับสนุนการวินิจฉัยว่าสาเหตุของไตวายเฉียบพลันน่าจะเกิดจากยา ICPIs[4] ส่วนการตรวจอัลตราซาวด์ไตและตรวจชิ้นเนื้อไตอาจพิจารณาตรวจในรายที่เหมาะสม พยาธิสภาพที่ไตในผู้ป่วย ICPI-AKI พบเป็น acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) มากที่สุด สามารถพบ Acute tubular injury, thrombotic microangiopathy[17,25,32] และพบร่วมกับโรคของโกลเมอรูลัสได้ สำหรับการตรวจชิ้นเนื้อไต NCCN แนะนำให้พิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีค่าครีแอทินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร[28] อย่างไรก็ตาม ASCO แนะนำให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อไต ในกรณีที่ค่าครีแอทินินเพิ่มขึ้นจากเดิม 2-3 เท่าและไม่พบสาเหตุของไตวายเฉียบพลันนอกเหนือจากยา ICPIs[29] นอกจากนี้มีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในหลายการศึกษาว่าควรจะพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อไต ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือสงสัยสาเหตุของภาวะ AKI จากสาเหตุอื่นหรือสงสัยว่ามีโรคของโกลเมอรูลัสร่วมด้วย และไม่มีข้อห้ามในการตรวจชิ้นเนื้อไต[4,33]

หลักการรักษาภาวะ ICPI-AKI ประกอบด้วยการหยุดยา ICPIs ร่วมกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งถือเป็นยาหลักในการรักษา จากการศึกษา multicenter study ของ Cortazar และคณะ รายงานผู้ป่วย ICPI-AKI จำนวน 199 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าร้อยละ 87 การทำงานของไตดีขึ้น[27] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized placebo-controlled trial; RCT) ในการศึกษาผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่อการรักษา ICPI-AKI ข้อมูลที่ได้ส่วนมากเป็นการเก็บข้อมูลจากการสังเกต พบว่าในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันทั้ง ขนาดยา วิธีการให้ยาและระยะเวลาการรักษา[17,25] ดังเช่น Gupta และคณะ[4] แนะนำแนวทางการประเมินและการรักษาผู้ป่วย ICPI-AKI ดังแสดง **แผนภูมิที่ 1**



แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแสดงแนวทางการประเมินและการรักษาในที่กรณีสงสัยภาวะ immune checkpoint inhibitor associated acute kidney injury[4]

ATI, acute tubular injury; ATIN, acute tubulointerstitial nephritis; ICPI, immune check point inhibitor

**ปัจจัยเสี่ยงจากการทบทวนการวิจัยทางคลินิก เช่น การรับยาร่วมกับ PPIs, มีประวัติเกิดภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกันนอกไต*

***ข้อห้ามในการเจาะชิ้นเนื้อไต: การได้รับยาละลายลิ่มเลือดอยู่ ภาวะความดันเลือดที่ควบคุมไม่ได้*

ASCO[29] และ NCCN[28] แนะนำพิจารณาการรักษาตามความรุนแรงของไตวายเฉียบพลัน โดยแนะนำให้หยุดยา ICPIs ไว้ก่อน และเริ่มต้นให้เพรดนิโซโลน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แก่ผู้ป่วยไตวายตั้งแต่ระดับที่ 2 ขึ้นไป หากการทำงานของไตไม่ดีขึ้น พิจารณาเพิ่มขนาดเพรดนิโซโลนเป็น 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดย ASCO แนะนำเพิ่มขนาดยาภายใน 1 สัปดาห์ หากการทำงานของไตไม่ดีขึ้น และหยุด ICPIs ถาวรหากมีไตวายตั้งแต่ระดับที่ 3 ขึ้นไป ส่วน NCCN แนะนำพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มเติมในกรณีที่ให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์เป็นเวลา 1 สัปดาห์แล้วยังมีไตวายตั้งแต่ระดับที่ 3 ขึ้นไป เช่น mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, infliximab หรือ rituximab และหากการทำงานของไตดีขึ้นและภาวะไตวาย

ลดลงเป็นระดับที่ 1 ค่อยพิจารณาลดขนาดของยาเพรดนิโซโลนลง โดยอาจจะให้ยานานมากกว่า 4-12 สัปดาห์และพิจารณาลดระยะเวลาที่ให้ลงในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันรุนแรงจนต้องนอนโรงพยาบาล อาจพิจารณาให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีด เช่น เมทิลเพรดนิโซโลน 250-500 มิลลิกรัมต่อวันใน 3 วันแรก[4] แม้ว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลต่อการกดภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็ง แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา ไม่พบผลกระทบในแง่ลบต่อการรักษาโรคมะเร็งหรือต่อการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์[34,35] อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยได้รับยาเพรดนิโซโลน มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวันนานมากกว่า 4 สัปดาห์ ควรได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ Pneumocystis jirovecii[8,9]

การให้ยา immune checkpoint inhibitors ซ้ำในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ ICPI-AKI ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดเพราะยังมีข้อมูลจำกัด การศึกษาส่วนมากยังเป็นข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลังหรือเป็นการรายงานผู้ป่วย จากการศึกษาของ Gupta และคณะ[15] รายงานการให้ยา ICPIs ในผู้ป่วยที่เคยเกิด ICPI-AKI 121 ราย พบว่าผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 16.5) มี ICPI-AKI ซ้ำ ระยะเวลาที่เกิด ICPI-AKI เฉลี่ยที่ 10 สัปดาห์หลังเริ่มได้ยา โดยผู้ป่วย 12 ใน 20 ราย (ร้อยละ 60) มีการทำงานของไตกลับเข้าสู่ภาวะปกติ หลังจากหยุดยาและได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การศึกษาของ Cortarr และคณะ[27] พบว่าในผู้ป่วย ICPI-AKI 31 รายมี 7 ราย (ร้อยละ 22.5) ที่เกิด ICPI-AKI ซ้ำ โดยมีเพียง 1 รายที่เข้าสู่ภาวะโรคไตเรื้อรัง ตามคำแนะนำของ ASCO แนะนำให้หยุดการใช้ยา ICPIs แบบถาวรในกรณีที่ค่าครีแอทินินมากกว่า 3 เท่าจากค่าเดิมหรือต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต และพิจารณาให้ยาซ้ำเมื่อการทำงานของไตดีขึ้นและภาวะไตวายลดลงเป็นระดับที่ 1 แล้ว สำหรับขนาด ICPIs ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดเมื่อให้ซ้ำ[29] อย่างไรก็ตามการหยุดยาแบบถาวรอาจส่งผลต่อการรักษาโรคมะเร็ง เช่น อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ หรืออัตราการรอดชีวิตโดยรวม ดังนั้นจึงมีความสำคัญมากที่ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในทั้งในแง่การหยุดยารวมถึงการให้ยาซ้ำ[33]

ผลกระทบของยา ICPIs ต่อการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งเป็น 3 เท่าของประชากรทั่วไป[36] และโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ในผู้ปลูกถ่ายไต[37] สาเหตุที่โรคมะเร็งพบมากขึ้นหลังปลูกถ่ายไตเกิดจากการกดการทำงานของทีเซลล์โดยยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้การเฝ้าระวังต่อเซลล์ที่ผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันลดลง และยับยั้งการซ่อมแซมสารทางพันธุกรรม รวมถึงมีการติดเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งง่ายขึ้น[38] เมื่อผู้ป่วยได้รับยา ICPIs ซึ่งกลไกการทำงานตรงข้าม คือ มีการกระตุ้นการทำงานของทีเซลล์โดยการยับยั้งการทำงานของ immune checkpoint ทำให้ทีเซลล์ทำงานมากขึ้น จึงเพิ่มอัตราการปฏิเสธไตปลูกถ่าย (renal allograft rejection) มีการรายงานการเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายเพิ่มขึ้นในผู้ที่ได้ยา ICPIs อย่างไรก็ตาม การวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยา ICPIs มักจะตัดผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะออกจากการศึกษา ข้อมูลที่ได้จึงมาจากการรายงานผู้ป่วยเป็นหลัก[4] มีการรายงานว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยา ICPIs มีอุบัติการณ์การเกิดการปฏิเสธอวัยวะร้อยละ 40-50[39] โดยพบอัตราการปฏิเสธไตปลูกถ่ายในผู้ป่วยที่ได้รับยา ipilimumab ร้อยละ 33 ผู้ป่วยที่ได้รับยา anti-PD1 ร้อยละ 51 และผู้ป่วยที่ได้รับยา ipilimumab ต่อด้วยการได้รับยา anti-PD-1 ร้อยละ 55[40] ซึ่งการที่ anti-CTLA-4 มีแนวโน้มการปฏิเสธไตปลูกถ่ายน้อยกว่า anti-PD-1หรือ anti-PDL-1 อาจจะเพราะว่า anti-CTLA-4 มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ต่อมน้ำเหลืองเป็นหลัก ส่วน anti-PD-1และ anti-PDL-1 มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อวัยวะอื่น ๆ นอกต่อมน้ำเหลือง[41] สำหรับชนิดของการปฏิเสธไตปลูกถ่ายจากการรายงานของ Murakami และคณะ[39] ในผู้ป่วย 69 รายพบ acute T-cell–mediated rejection (TCMR) ร้อยละ 50 ที่เหลือพบ TCMR ร่วมกับ antibody-mediated rejection (ABMR) ระยะเวลาในการเกิดการปฏิเสธไตปลูกถ่ายมีค่าเฉลี่ย 22-24 วันหลังจากเริ่มยา ICPIs[16,39] อย่างไรก็ตาม เป็นการยากที่จะบ่งชี้ให้ชัดเจนว่า การปฏิเสธไตที่เกิดขึ้นเป็นจากการปรับยากดภูมิคุ้มกันหรือเป็นผลมาจากการให้ ICPIs เนื่องจากเมื่อเป็นมะเร็งผู้ป่วยมักถูกลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลง หรือเปลี่ยนยาจาก Calcineurin Inhibitors (CNIs) เป็น mammalian target of Rapamicin (mTOR) inhibitor[4]but are associated with a variety of autoimmune adverse events, including AKI. ICPI-associated AKI (ICPI-AKI ซึ่งการใช้ mTOR inhibitor มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงต่อการปฏิเสธไตมากกว่า CNIs ในผู้ปลูกถ่ายไตที่ไม่เป็นมะเร็ง[42]

เนื่องจากมีข้อมูลจำกัดที่จะสรุปวิธีการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีภาวะปฏิเสธไตหลังจากได้รับยา ICPIs ซึ่งการรักษาภาวะปฏิเสธไตมักจะเป็นการให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับการหยุดยา ICPIs แต่อาจจะทำให้โรคมะเร็งกำเริบจนทำให้เกิดอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วยได้ ดังนั้นการพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์จากการรักษาที่อาจเกิดขึ้นเป็นสิ่งสำคัญมากในการรักษาผู้ป่วย[4,23]

สรุป

ปัจจุบันมีการตระหนักถึงผลข้างเคียงทางไตจากยา ICPIs มากขึ้น ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเชื่อว่าเกิดจากภาวะแทรกซ้อนทางภูมิคุ้มกัน โดยพยาธิสภาพในไตที่พบมากที่สุดคือ ATIN ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวข้องกับ ICPIs แพทย์ควรประเมิน

สาเหตุของไตวายเฉียบพลันอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุไตวายจากสาเหตุอื่น ๆ ด้วยหลักการการรักษา ICPI-AKI คือ หยุดยา ICPIs ร่วมกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หากไม่ดีขึ้นอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วย ส่วนโรคทางโกลเมอรูลัสที่เกิดจากการใช้ยา ICPIs พบไม่บ่อยแต่มีพยาธิสภาพทางไตหลากหลาย ควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีค่าครีแอทินินเพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า 3 เท่าหรือมากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือสงสัยว่าน่าจะมาจากสาเหตุอื่น สำหรับผู้ปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา ICPIs พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะปฏิเสธไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากการใช้ยา ICPIs มีจุดประสงค์หลักในการรักษาโรคมะเร็ง แต่เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเกิดขึ้น ซึ่งกลไลการรักษาโรคมะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดและการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไตที่สัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันเป็นการรักษาที่มีกลไกตรงกันข้าม คือการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและกดภูมิคุ้มกันตามลำดับ ดังนั้นการจะเลือกรักษาไปในทิศทางใดจำเป็นที่ทีมผู้รักษาต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงและผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับอย่างรอบด้าน

เอกสารอ้างอิง

1. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. Science 1996;271:1734–6.
2. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. N Engl J Med 2016;375:1767–78.
3. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004;351:2715–29.
4. Gupta S, Cortazar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. Kidney360 2020; 1:130–40.
5. Shingarev R, Glezerman IG. Kidney Complications of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. Am J Kidney Dis 2019; 74:529–37.
6. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann Oncol 2016;27:559–74.
7. Sprangers B, Leaf DE, Porta C, Soler MJ, Perazella MA. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated acute kidney injury. Nat Rev Nephrol 2022;18: 794–805.
8. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018;378:158–68.
9. Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Nephrol 2018;14:571–88.
10. Uppal NN, Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Jhaveri KD. Electrolyte and Acid-Base Disorders Associated with Cancer Immunotherapy. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17: 922–33.
11. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, Lee M, Strohbehn I, Zubiri L, et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Nephrol Dial Transplant 2021;36:2241–7.
12. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2019;34:108–17.
13. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, Grosso F, Larman HB, Larman T, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Protein 4 Blockade. Am J Pathol 2016;186:3225–35.
14. Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. Kidney Int 2020;98:870–82.
15. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 2021;9:e003467.
16. Gérard AO, Andreani M, Fresse A, Parassol N, Muzzone M, Pinel S, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced nephropathy: a French national survey. Cancer Immunol Immunother 2021;70:3357–64.
17. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. J Immunother Cancer 2019;7:2.
18. Ashour T, Nakhoul G, Patil P, Funchain P, Herlitz L. Immune Check Point Inhibitor–Associated Glomerulonephritis. Kidney Int Rep 2019;4:355–9.
19. Jung K, Zeng X, Bilusic M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. BMC Nephrol 2016;17:188.
20. Fadel F, Karoui KE, Knebelmann B. Anti-CTLA4 Antibody–Induced Lupus Nephritis. N Engl J Med 2009;361:211–2.

21. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Glomerular Disease. Kidney Int Rep 2021;6:66–77.
22. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do. Kidney Int 2020;97:62–74.
23. Bermejo S, Bolufer M, Riveiro-Barciela M, Soler MJ. Immunotherapy and the Spectrum of Kidney Disease: Should We Individualize the Treatment. Front Med 2022;9:906565.
24. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. J Immunother Cancer 2020;8:e000467.
25. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int 2016;90:638–47.
26. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14: 1692–700.
27. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol 2020;31:435–46.
28. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Nati Compr Canc Netw 2019;17:255–89.
29. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714–68.
30. Gupta S, Hanna PE. Immune Checkpoint Inhibitors and the Kidney: An Update. Kidney News 2022;14:22–3.
31. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. Am J Nephrol 2017;45:160–9.
32. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. Clin Kidney J 2019;12:81–8.
33. Moss EM, Perazella MA. The role of kidney biopsy in immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity. Front Med 2022;9:964335.
34. Harmankaya K, Erasim C, Koelblinger C, Ibrahim R, Hoos A, Pehamberger H, et al. Continuous systemic corticosteroids do not affect the ongoing regression of metastatic melanoma for more than two years following ipilimumab therapy. Med Oncol 2011;28:1140–4.
35. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2017;35:785–92.
36. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. Lancet 2007;370:59–67.
37. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis 2016;67:A4.
38. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post–kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. Clin Kidney J 2018;11:315–29.
39. Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, Abdel-Wahab N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. Kidney Int 2021;100:196–205.
40. Venkatachalam K, Malone AF, Heady B, Santos RD, Alhamad T. Poor Outcomes With the Use of Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients. Transplantation 2020;104: 1041–7.
41. Izzedine H, Gueutin V. Toxicités rénales des inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité. Nephrol Ther 2020;16:19–26.
42. The 3C Study Collaborative Group, Haynes R, Blackwell L, Staplin N, Herrington WG, Emberson J, et al. Campath, calcineurin inhibitor reduction, and chronic allograft nephropathy (the 3C Study) – results of a randomized controlled clinical trial. Am J Transplant 2018;18:1424–34.

43. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, Steenbergen EricJ, van Herpen CML, Willemsen AECAB. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. J Immunother 2017;40:345–8.

44. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. Am J Kidney Dis 2017;70:581–5.

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Acute Kidney Injury

Anyarin Wannakittirat, Nattachai Srisawat

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common complication in hospitalized patients and is associated with an increase in morbidity and mortality. Moreover, patients with a history of AKI have an increased risk for congestive heart failure, rehospitalization, recurrence of AKI, progression to chronic kidney disease, and end-stage kidney disease. Currently, there is no specific treatment for post-AKI survivors. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, a new and promising drug class, have now been widely used to control blood sugar, delay chronic kidney disease progression, and improve cardiovascular outcomes. By blocking the SGLT2 cotransporter at the proximal tubules, SGLT2 inhibitors result in glucosuria and natriuresis. In addition to lowering blood glucose levels, the drugs enhance the diuretic effect, minimize intravascular and interstitial volume overload, and reduce sympathetic activity. In the heart, SGLT2 inhibitors reduce oxidative stress and inflammation, which are protective against cardiac injury. The inhibition of Na^+/H^+ exchanger in cardiomyocytes can also reduce congestive heart failure. In the kidneys, SGLT2 inhibitors can reduce oxygen consumption in the renal cortex. There is currently no direct evidence regarding the protective effect of SGLT2 inhibitors in AKI. However, these promising mechanisms and other indirect evidence suggest that SGLT2 inhibitors may help improve long-term outcomes in patients with AKI.

Keywords: diabetes; acute renal failure; kidney failure; SGLT2i; CKD; ESKD; ESRD

Corresponding author: *Anyarin Wannakittirat*
Email: *ae_107@hotmail.com*

Received: 16 December 2023; Revised: 2 January 2024; Accepted: 2 January 2024

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

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

อัญรินทร์ วรรณะกิตติรัตน์, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาล และภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีประวัติของภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาลซ้ำ การกลับมาของภาวะไตวายเฉียบพลัน การการเกิดโรคไตเรื้อรัง และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ณ ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2 inhibitors) เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ชะลอการเสื่อมของไต และลดการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดีของหัวใจและหลอดเลือด ยา SGLT2 inhibitors ออกฤทธิ์โดยไปยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ที่ proximal tubules ส่งผลให้เกิดการขับน้ำตาลและโซเดียมออกทางปัสสาวะ ซึ่งนอกจากจะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดแล้วยังช่วยเพิ่มการขับน้ำ ลดการคั่งของน้ำภายในระบบไหลเวียน และภายในช่องระหว่างเซลล์ (interstitium) และลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ยา SGLT2 inhibitors สามารถลด oxidative stress และภาวะการอักเสบในหัวใจ ซึ่งช่วยในการป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจ การยับยั้งการทำงานของ Na^+/H^+ exchanger ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจยังสามารถช่วยลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้อีกด้วย สำหรับในไตนั้นจากการศึกษาพบว่า SGLT2 inhibitors สามารถลดความต้องการและการใช้ออกซิเจนในบริเวณ renal cortex ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีการศึกษาโดยตรงถึงประสิทธิภาพของ SGLT2 inhibitors ในการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่กลไกการออกฤทธิ์เหล่านี้เป็นหลักฐานทางอ้อมที่น่าจะทำให้เชื่อได้ว่า SGLT2 inhibitors สามารถช่วยในการทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีในระยะยาวในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

คำสำคัญ: ไตบาดเจ็บ; ยาเบาหวาน; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม

บทนำ

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury (AKI)) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (Intensive Care Unit (ICU)) ซึ่งมีข้อมูลชัดเจนว่ามีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ภาวะไตวายเฉียบพลันพบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและอาจพบได้ถึงร้อยละ 50-60 ในผู้ป่วยวิกฤต ผู้ที่มีชีวิตรอดจากภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงที่จะเกิดไตวายเฉียบพลันซ้ำถึงร้อยละ 25-30 มีโอกาสต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำร้อยละ 40 เพิ่มความเสี่ยงที่ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตวายเรื้อรัง ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในระยะยาว ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง และไม่มียาที่พบว่ามีประโยชน์ในการลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว การศึกษาโดย Carlos และคณะ เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 360 รายที่ประเทศสเปนติดตามผู้ป่วยต่อไปจนครบระยะเวลาที่ 4 ปี หลังจากที่เกิดไตวายเฉียบพลันพบว่ามีผู้ป่วยถึง 25 ราย จาก 360 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 มีการถดถอยของอัตราการกรองของไตเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังที่ 1 ปี และการติดตามที่ 4 ปีหลังจากเกิดเหตุมีผู้ป่วยถึง 40 ราย (ร้อยละ 18.3) ที่มีการทำงานของ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *อัญรินทร์ วรรณะกิตติรัตน์*
อีเมล: *ae_107@hotmail.com*

รับบทความ: 16 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 2 มกราคม 2567; รับตีพิมพ์: 2 มกราคม 2567

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

ไตลดลงจนเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง และยังพบว่าผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยเป็นไตวายเฉียบพลันมีอุบัติการณ์การเกิดโรคทางหลอดเลือดและหัวใจสูงขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มที่พัฒนาไปเป็นไตวายเรื้อรัง (ร้อยละ 62.7 เมื่อเทียบกับร้อยละ 21.7 ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีไตวายเรื้อรังมาก่อน $p < 0.05$) และมีอัตราตายสูงขึ้นกว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 25.3, OR 1.12, 95% CI 1.02-1.06, $p <0.05$) [1]

ข้อมูลการใช้ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะไตวายเฉียบพลันมาก่อน พบว่าช่วยลดการเกิดการบาดเจ็บของหัวใจได้ การศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่มีการให้ ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วย 1,551 รายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตและติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าช่วยลดอัตราตายได้ (hazard ratio 0.47, 95% CI, 0.27-0.82)[2] และมีอีกการศึกษาที่คล้ายคลึงกันติดตามผู้ป่วย 46,253 รายที่เคยมีภาวะไตวายเฉียบพลันมาก่อน พบว่า ACEI และ ARB ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย (hazard ratio 0.85, 95% CI 0.81-0.89)[3] อีกการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอายุรแพทย์โรคไต พบว่าช่วยลดอัตราตายได้เช่นกัน (hazard ratio 0.76; 95% CI 0.62-0.93)[4] และการที่ผู้ป่วยได้รับการติดตามด้วยอายุรแพทย์โรคไตพบว่ามีอัตราการดู 3-day dietary records และ การใช้ยาที่ต่อเนื่องมากกว่า มีการควบคุมความดันโลหิตที่ดีกว่า ส่งผลให้เกิด microalbuminuria น้อยกว่าซึ่งมีผลต่อการเกิดไตวายเรื้อรังในระยะยาว[5]

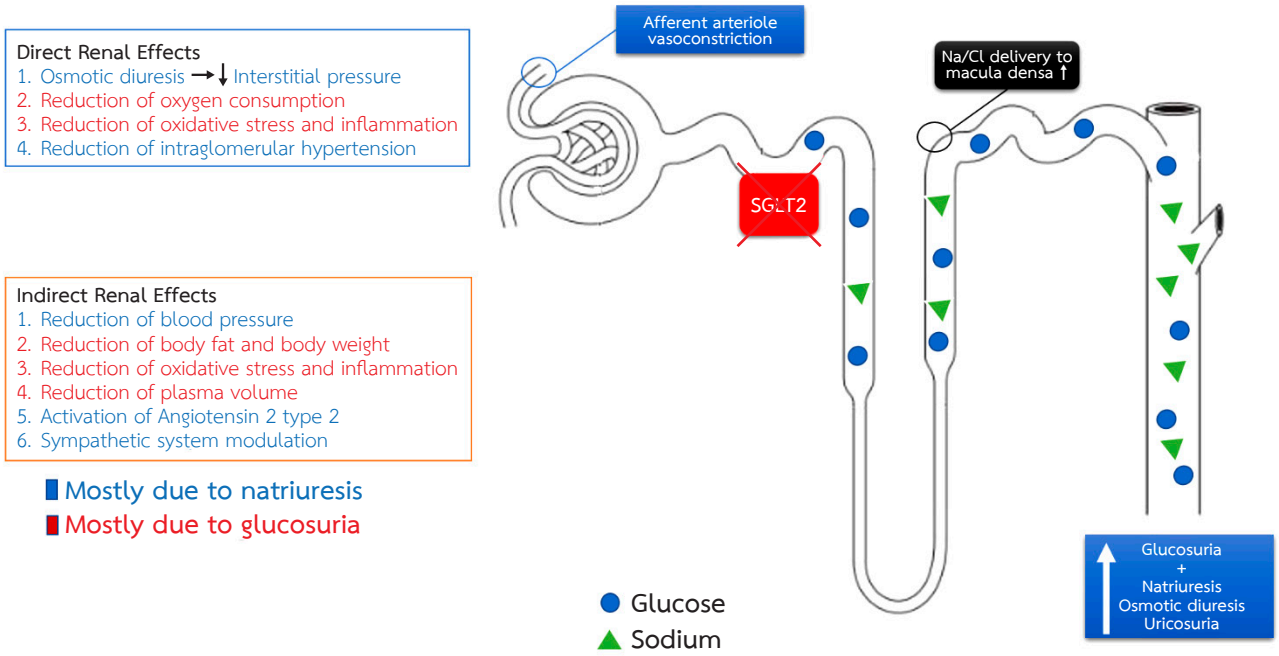
ในปัจจุบัน Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup มีการผลักดันชุดวิธีการปฏิบัติในการดูแลสุขภาพที่ดำเนินการร่วมกัน (healthcare bundle) และแนวทางการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและ acute Kidney Disease ที่มีการบาดเจ็บของไตเป็นเวลามากกว่า 1 สัปดาห์และน้อยกว่า 3 เดือน เพื่อลดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยในระยะยาว โดยเน้นให้มีการส่งต่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันให้อายุรแพทย์โรคไตเป็นผู้ติดตามอย่างใกล้ชิด[6] นอกจากนี้ยังมีการรณรงค์ให้แพทย์ทั่วไปที่ติดตามดูแลผู้ป่วยให้ความสำคัญถึงการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเน้นควบคุมความดันโลหิต รักษาโรคอ้วนและไขมันในเลือดสูง หลีกเลี่ยงภาวะทุพโภชนาการและสมดุลเกลือแร่ที่ผิดปกติ หลีกเลี่ยงการใช้ยาต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการทำงานของไต และให้ยาที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไต ได้แก่ ACEI, ARB และ Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors เป็นต้น

SGLT2 inhibitors เป็นยาลดน้ำตาลกลุ่มใหม่ที่เพิ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในช่วง 5-10 ปีที่ผ่านมา โดยยาออกฤทธิ์ที่ไตด้วยการยับยั้ง SGLT2 ที่ทำหน้าที่ดูดซึมกลับโซเดียมและกลูโคสเข้าสู่เซลล์ของ proximal tubule บริเวณ S1 segment ซึ่ง cell-membrane symporter ที่บริเวณนี้ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสถึงร้อยละ 90 และอีกประมาณร้อยละ 10 จะถูกดูดกลับผ่านทาง SGLT1 ที่บริเวณส่วนปลายของ proximal tubule[7] ในภาวะที่ไตมีอัตราการกรอง (glomerular filtration rate) และมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ กลูโคสทั้งหมดที่ถูกกรองออกมาจะถูกดูดกลับทั้งหมด แต่เมื่อเริ่มมีระดับน้ำตาลสูงเกินกว่า 180-215 มก./ดล. ซึ่งเกินกว่าขีดจำกัดในการดูดกลับของไตจะทำให้มีน้ำตาลรั่วออกมาทางปัสสาวะ[8] ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของ SGLT2 เพิ่มขึ้นเนื่องจากการที่มีน้ำตาลในเลือดสูงอยู่เสมอ ทำให้ไตพยายามดูดกลับน้ำตาลเพิ่มขึ้น จึงเกิดเป็นวงจรอุบาทว์ทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นอีก

กลไกการปกป้องไตของยา Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors

Glomerular Hemodynamics

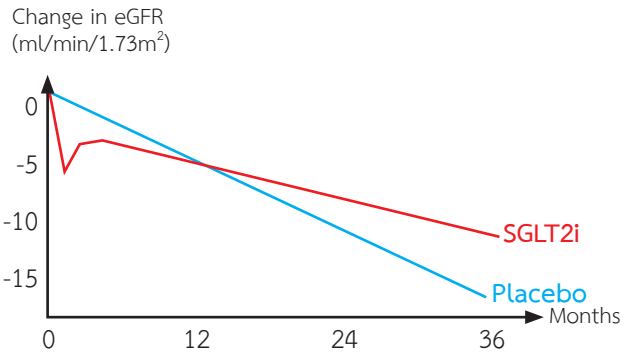
เมื่อเกิดการยับยั้งการดูดกลับที่บริเวณ SGLT2 ทำให้มีปริมาณของโซเดียมและกลูโคสไปที่บริเวณ distal tubule เพิ่มขึ้นที่ตำแหน่งของ macula densa ทำให้มีการดูดกลับโซเดียมเข้าเซลล์มากขึ้น จึงมีการเปลี่ยน adenosine triphosphate (ATP) เป็น adenosine มากขึ้น ทำให้มีการหดตัวของ afferent arteriole และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือด efferent arteriole ผ่านทางกลไกของ tubulo-glomerular feedback ดัง**รูปที่ 1** ซึ่งในท้ายสุดทำให้เกิดการลดลงของการกรองของไต กระบวนการนี้มีความสำคัญเพราะช่วยลดการเกิด glomerular hyperfiltration ลด intraglomerular pressure ลดความเสี่ยงต่อการเกิด barotrauma และลดปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ซึ่งกลไกนี้เป็นกลไกหลักที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไตโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้ปริมาณโซเดียมที่ผ่านไปยัง distal tubule ที่เพิ่มขึ้นยังช่วยลดการกรองของไตโดยการไปเพิ่ม hydrostatic pressure ใน Bowman's space ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ sodium-hydrogen exchanger (NHE3) ซึ่งมักจะพบว่ามีการทำงานที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานอีกด้วย



รูปที่ 1 กลไกการทำงานของ Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors ในไต

การยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้เกิดภาวะ osmotic diuresis ซึ่งสามารถออกฤทธิ์เสริมการทำงานของยาขับปัสสาวะอื่นๆ ในการช่วยลดภาวะน้ำเกินไม่ว่าจะเป็น intravascular volume overload หรือ interstitial volume overload จากการศึกษาพบว่า SGLT2 inhibitors ช่วยลด interstitial volume และมีผลน้อยมากต่อ intravascular volume เมื่อเทียบกับยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นเช่น loop diuretics ทำให้ SGLT2 inhibitors มีผลกระทบต่อ hemodynamics น้อยกว่า[9,10] มีการกระตุ้น neurohormonal reflex น้อยกว่า และลดความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำภายในระบบไหลเวียน (intravascular volume depletion) จึงมีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำท่วมปอด เนื่องจากสามารถช่วยลดปริมาณการใช้ loop diuretics ลง[10] และลดการกระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone (RAAS)

อย่างที่กล่าวไปข้างต้นว่า การยับยั้ง SGLT2 มีผลทำให้การกรองของไตลดลง ซึ่งเป็นไปตามหลักฐานที่พบได้ตั้งแต่ในการศึกษาช่วงแรกของยา ไม่ว่าจะเป็น EMPAREG CANVAS หรือ DECLARE เมื่อเริ่มให้ยาในผู้ป่วยจะพบว่ามีการลดลงของการกรองของไตอย่างรวดเร็วประมาณ 5 มล./นาที /1.73 ตรม. ในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นระดับการกรองของไตจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นและกลับเข้าสู่ระดับเดิมตั้งแต่ก่อนให้ยา ซึ่งลักษณะเช่นนี้เกิดกับผู้ป่วยทุกรายทั้งที่มีและไม่มีไตวายเรื้อรังและเบาหวาน นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของการกรองของไตนี้ไม่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ kidney injury biomarkers ซึ่งเป็นหลักฐานที่สนับสนุนว่าการลดลงของการกรองของไตเป็นผลมาจากการลดลงของภาวะ hyperfiltration เท่านั้น ไม่ใช่ภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างที่กังวล และอัตราการกรองของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดยา[11] และเมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลานานมากกว่า 1 ปี กราฟของอัตราการกรองที่ลดลงจะมีความชันลดลง จนกระทั่งเกิดการชะลอการเสื่อมของไตเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา SGLT2 inhibitors ดังแสดงใน**รูปที่ 2**



รูปที่ 2 แสดงการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ที่ได้รับยา sodium-glucose cotransporter inhibitors เทียบกับยาหลอก
ดัดแปลงมาจาก Baily CJ et al. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. Curr Diab Rep. 2022;22(1):39-52
eGFR, estimated glomerular filtration rate; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

การปกป้องท่อไต (Renal tubular protection)

ในผู้ป่วยที่มีโรคไตจากเบาหวานพบว่ามีภาวะอักเสบเล็กน้อยแบบเรื้อรังอยู่ตลอดเวลา ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress และการกระตุ้นการทำงานของ proinflammatory cytokines ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการเสื่อมของไตเพิ่มขึ้น[12] นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะขาดออกซิเจนและน้ำตาลสูงอย่างเรื้อรังและการกระตุ้น RAAS ผ่านทาง TGF-β และ connective tissue growth factor ทำให้เกิดพังผืดในไตเพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มของปริมาณโซเดียมที่ผ่านไปยัง distal tubule (distal sodium flow) และ macula densa จากการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้มีออกซิเจนไปเลี้ยงท่อไตดีขึ้น เนื่องจากมีการลดลงของการใช้ออกซิเจนและพลังงานในการขนส่งกลูโคส นอกจากนี้ยังช่วยลดการสร้าง hypoxia-inducible factor-1α ซึ่งในท้ายสุดแล้วจะเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้างอีริโทรโพอิตินเพิ่มขึ้นด้วย[13]

การสูญเสียน้ำตาลทางปัสสาวะอาจไปกระตุ้นกลไกการปรับตัวที่เกิดขึ้นในสภาวะขาดอาหาร เช่น การสร้างกลูโคส(gluconeogenesis) การสลายกรดไขมันเป็นพลังงาน (fatty acid oxidation) และการสร้างคีโตน (ketogenesis) มีการกระตุ้นการทำงานของ adenosine-monophosphate-activated protein kinase (AMPK) และ sirtuin-1 (SIRT-1) ลดการอักเสบและความเครียดต่อเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่า SIRT-1 เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของ HIF-2α ซึ่งทำให้มีการสร้าง อีริโทรโพอิตินเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งกลไกนี้สามารถอธิบายการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ได้รับ SGLT2 inhibitors ข้อมูลจากการศึกษา EMPAREG พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของภาวะหัวใจล้มเหลวและอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย empagliflozin[14] ซึ่งการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินพบได้ในช่วง 1 เดือนแรกหลังได้รับการรักษาด้วย empagliflozin การศึกษาของ RED-HF trial ซึ่งเป็นการให้ยา darbepoietin เพื่อรักษาภาวะซีดโดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของเลือดจากยา darbepoietin ไม่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว[15] จึงมีการคาดเดาว่ากลไกการลดภาวะน้ำท่วมปอดของ SGLT2 inhibitors ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับความเข้มข้นของเลือดที่เพิ่มขึ้น แต่น่าจะเกี่ยวกับการลดลงของปริมาตรของพลาสม่า (plasma volume) มากกว่า อย่างไรก็จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้ต่อไป

การเพิ่มการขับโซเดียมออกทางไตและการลดภาวะน้ำเกิน

การเสียสูญเสียโซเดียมทางไตทำให้มีสมดุลของโซเดียมที่เป็นลบ ทำให้มีการเคลื่อนที่ของโซเดียมที่อยู่ตาม interstitial tissue เข้ามาสู่หลอดเลือด จึงทำให้ปริมาตรของน้ำภายในหลอดเลือดไม่ลดลงมากจนเกินไป และมีการไหลเวียนของเลือดไปสู่ไตเพียงพอ นอกจากนี้การขับโซเดียมทางไตยังทำให้ความดันที่ผนังหลอดเลือดลดลง น้ำหนักตัวลดลง และช่วยลดความดันโลหิตได้ การขับโซเดียมทางไตที่เพิ่มขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ยวันละ 300 มล. ซึ่งเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วง 2-3 แรกหลังได้รับยา หลังจากที่ได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีการลดลงของปริมาตร

พลาสม่าโดยเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับก่อนได้ยา การขับโซเดียมออกทางไตเพิ่มขึ้นและการลดลงของปริมาตร

พลาสม่า เชื่อว่าเป็นกลไกที่ช่วยป้องกันการเกิดภาวะน้ำท่วมปอดและน่าเป็นสาเหตุของการลดลงของอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะน้ำท่วมปอดตามที่พบในการศึกษา CREDENCE และ DAPA-HF[16,17] นอกจากนี้หลังจากได้รับยา dapagliflozin พบว่ามีการลดลงของปริมาณโซเดียมในผิวหนังที่ประมาณ 6 สัปดาห์ ซึ่งข้อมูลในอดีตได้แสดงให้เป็นความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมในผิวหนังกับความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการลดลงของปริมาณโซเดียมในผิวหนังอาจช่วยทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วยได้

ผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติกและ Renin-Angiotensin-Aldosterone

การเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ การลดลงของความดันโลหิตและน้ำหนักตัว ซึ่งเป็นผลมาจาก SGLT2 inhibitors นั้นพบว่าไม่ส่งผลให้มีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มขึ้นของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมักพบร่วมกับการใช้ยาขับปัสสาวะโดยเฉพาะยาในกลุ่ม loop diuretics ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการทำงานของ SGLT2 inhibitors กับระบบประสาทซิมพาเทติก แต่มีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่เป็น neurogenic hypertension และได้รับการทำ sympathetic denervation พบว่ามีการลดลงของการแสดงออกของ SGLT2 ที่ไต และการรักษาด้วยยา dapagliflozin ทำให้การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกและความดันโลหิตลดลงอย่างชัดเจน[18,19] นอกจากนี้ SGLT2 inhibitors ยังอาจไปกระตุ้น angiotensin-II receptor type 2 แทนที่จะเป็น type 1 จึงช่วยให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและมีฤทธิ์ต้านการอักเสบอีกด้วย

การลดลงของปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ

ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมานของการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (meta-analysis of randomized controlled trial) พบว่าการใช้ SGLT2 inhibitors ต่อเนื่องกันนานกว่า 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยกว่า 58,000 ราย พบว่ามีการลดลงของ

ปริมาณอัลบูมิน/คริเอทินินในปัสสาวะ (weighted mean difference -14.6 มก./ก. 95% CI -25.2 to -4.1 มก./ก. p = 0.006) โดยพบว่าอัตราการลดลงของปริมาณอัลบูมิน/คริเอทินินในปัสสาวะจะสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณอัลบูมิน/คริเอทินินในปัสสาวะสูงตั้งแต่ตอนเริ่มการศึกษา และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย SGLT2 inhibitors ติดต่อกันมานาน นอกจากนี้ยังสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด microalbuminuria (relative risk (RR) 0.69, 95% CI 0.49-0.97, p = 0.032), macroalbuminuria (RR 0.49, 95% CI 0.33-0.73), การเสื่อมของไต (RR 0.73, 95% CI 0.58-0.93) และการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (RR 0.70, 95% CI 0.57-0.87, p = 0.001)

การลดความดันโลหิต

การใช้ SGLT2 inhibitors สามารถช่วยลดความดันโลหิตทั้งตัวบนและตัวล่างได้ 4-5 มิลลิเมตรปรอท และ 1-2 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ โดยพบว่าความดันโลหิตลดลงตั้งแต่ช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มยา และยังมีข้อมูลว่ายา empagliflozin มีผลช่วยลดความดันได้ดีทั้งในกลุ่ม dipper และ non-dipper[20,21] ซึ่งกลไกการลดความดันโลหิตเชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของการขับโซเดียมออกทางไตและ osmotic diuresis ซึ่งจะไปช่วยลดปริมาตรของน้ำใน interstitium และภายในหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าฤทธิ์การลดความดันโลหิตของ SGLT2 inhibitors ไม่ได้ขึ้นอยู่กับการทำงานของไตแต่น่าจะมีกลไกอื่นร่วมด้วย การยับยั้งการทำงานของ NHE และการลดลงของแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในระดับ endothelium ซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งที่ช่วยทำให้ความดันโลหิตลดลง นอกจากนี้ Cooper และคณะยังพบว่า empagliflozin ช่วยทำให้เกิดความสมดุลของ glycocalyx ในเซลล์เอออร์ตา ซึ่งช่วยในการลด oxidative stress และการอักเสบ และป้องกันการการแข็งตัวของเส้นเลือดในระยะยาว[18]

การลดลงของ glucotoxicity และ lipotoxicity และสมดุลกลูโคสและแคลอรี่

การขับกลูโคสออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดสมดุลกลูโคสและแคลอรี่ที่เป็นลบ ช่วยบรรเทาภาวะดื้ออินซูลิน ลดไขมันในหลอดเลือดจากการเพิ่ม lipolysis และเมตาบอลิซึมของไขมัน และลดภาวะอักเสบที่เกิดจากโรคอ้วน ช่วยป้องกันพังผืดในไต และทำให้น้ำหนักตัวและ visceral fat ลดลงด้วย ซึ่งการมีดัชนีมวลกายสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไตวายเรื้อรัง นอกจากนี้การยับยั้ง SGLT2 ทำให้มีการสูญเสียพลังงานไปกับปัสสาวะโดยเฉลี่ยวันละ 200-250 กิโลแคลอรี มีข้อมูลจากการวิเคราะห์อภิมานพบว่ายา SGLT2 inhibitors ช่วยให้มีน้ำหนักลดลงโดยเฉลี่ย 2 กิโลกรัมเมื่อเทียบกับยาหลอก การลดลงของน้ำหนักตัวพบได้ตั้งแต่อาทิตย์แรกหลังได้รับยา และน้ำหนักตัวจะคงที่ที่ 6 เดือน การศึกษาโดยใช้วิธีการวิเคราะห์องค์ประกอบของร่างกายด้วย bioimpedance spectrometry พบว่าน้ำหนักตัวที่ลดลงนั้นเป็นผลมาจากการลดลงของปริมาณไขมันใต้ผิวหนังและ visceral fat ไม่ใช่จากการลดลงของปริมาตรของน้ำหรือกล้ามเนื้อ

การลดลงของกรดยูริก

ปัจจุบันเชื่อว่ากรดยูริกมีผลเพิ่ม oxidative stress และปริมาณ reactive oxygen species เพิ่มการทำงานของ inflammatory cytokines กระตุ้นการทำงานของ RAAS และ NLRP3 (NOD-like receptors protein 3) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว การยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้ไตขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากกลูโคสจะไปแย่งช่องทางการดูดกลับของกรดยูริกผ่านทาง GLUT9b (glucose transporter 9b) นอกจากนี้ยังมีการเสนอกลไกที่ว่า SGLT2 inhibitors เองอาจจะมีผลไปยับยั้งที่ URAT1 (urate transporter 1) โดยผ่านกลไกอื่นๆ เช่นการลดลงของการหลั่งอินซูลินจากการที่มีการเผาผลาญของกลูโคสเพิ่มมากขึ้น ข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์อภิมานพบว่าการลดลงของกรดยูริกเกิดภายในระยะเวลาไม่กี่วันหลังจากที่เริ่มการรักษาด้วย SGLT2 inhibitors โดยมีค่าลดลงเฉลี่ย 35-45 ไมโครโมลต่อลิตร

การเพิ่มขึ้นของการผลิตคีโตน

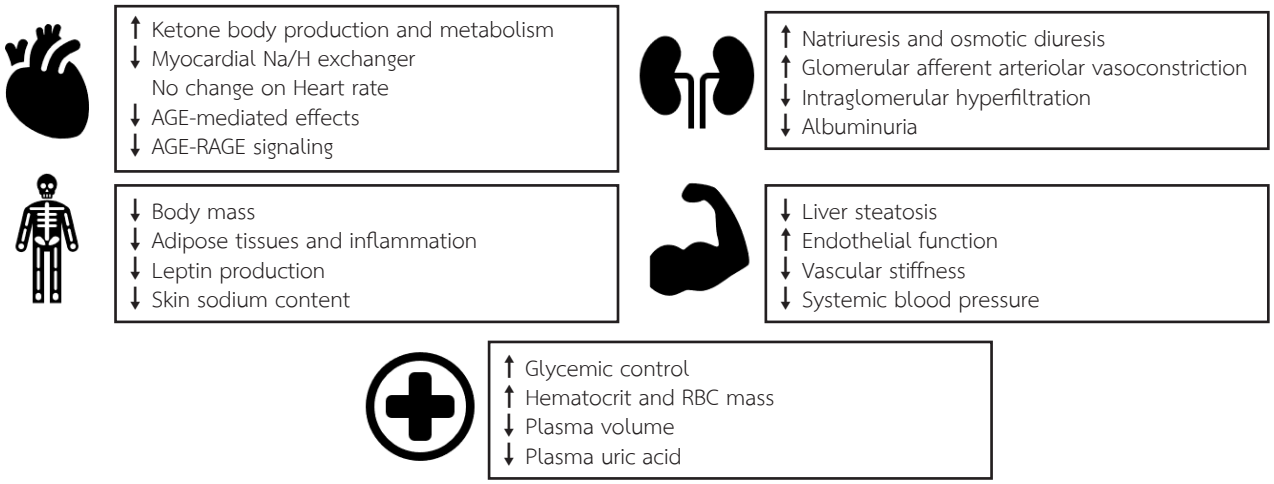
SGLT2 inhibitors มีผลเพิ่มการสร้าง ketone bodies ในเลือด โดยการลดลงของระดับกลูโคสในเลือดทำให้ร่างกายปรับไปใช้การสลายไขมันเพื่อสร้างเป็นพลังงานแทน ผลผลิตจากการสลายไขมันคือ acetyl Co-A ซึ่งจะเข้าสู่ Krebs cycle เพื่อถูกสร้างเป็น ATP หรือถูกเปลี่ยนเป็น ketone bodies เช่น acetoacetate หรือ **β**-hydroxybutyrate ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานกลไกของ Krebs cycle มักจะทำงานได้ไม่ดี ทำให้มีการสร้าง ketone bodies เพิ่มมากขึ้นแทน กลไกนี้เชื่อว่าเป็นอีกหนึ่งข้อดีของ SGLT2 inhibitors เนื่องจากทำให้กล้ามเนื้อหัวใจใช้ ketone bodies เป็นแหล่งพลังงานแทน ทำให้ intracellular lipid metabolites ลดลง ช่วยให้กล้ามเนื้อมีการตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น และช่วยเพิ่มการทำงานของ **β**-cell ในตับอ่อน ลด hepatic และ cardiac steatosis อย่างไรก็ตามการสร้าง ketone bodies เพิ่มขึ้นเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ SGLT2 inhibitors เนื่องจากพบการเพิ่มขึ้นของ diabetic ketoacidosis ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะขาดอินซูลินร่วมด้วย

ผลต่อหัวใจ

SGLT2 inhibitors มีผลช่วยลดขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายและเพิ่ม diastolic function ของกล้ามเนื้อหัวใจได้ การทดลองในหนูพบว่า SGLT2 inhibitors ยับยั้งการหลั่งของ superoxide จากกล้ามเนื้อหัวใจ ลด myofibroblasts และ inflammatory macrophages อย่างไรก็ตามในกล้ามเนื้อหัวใจของคนไม่พบการแสดงออกของ SGLT2 ดังนั้นกลไกการเกิด remodeling น่าจะเป็นผลทางอ้อมจาก hemodynamic และเมแทบอลิกมากกว่า ปัจจุบันข้อมูลส่วนนี้ยังมีอยู่น้อยคงต้องรอการศึกษาต่อไปในอนาคต การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมีความสัมพันธ์กับการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ Na^+/H^+ exchanger ในกล้ามเนื้อหัวใจ โดยทำให้ระดับโซเดียมและแคลเซียมในไซโตพลาสซึมของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด oxidative stress เนื่องจาก SGLT2 inhibitors สามารถยับยั้งการทำงานของ Na^+/H^+ exchanger ทำให้ระดับโซเดียมและแคลเซียมในเซลล์ลดลง เพิ่มระดับแคลเซียมใน mitochondria ของกล้ามเนื้อหัวใจ กระตุ้น excitation-contraction coupling และ mitochondrial antioxidant capacity ลดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจได้[22-24]

การยับยั้งการทำงานของ advanced glycation end-products (AGE)

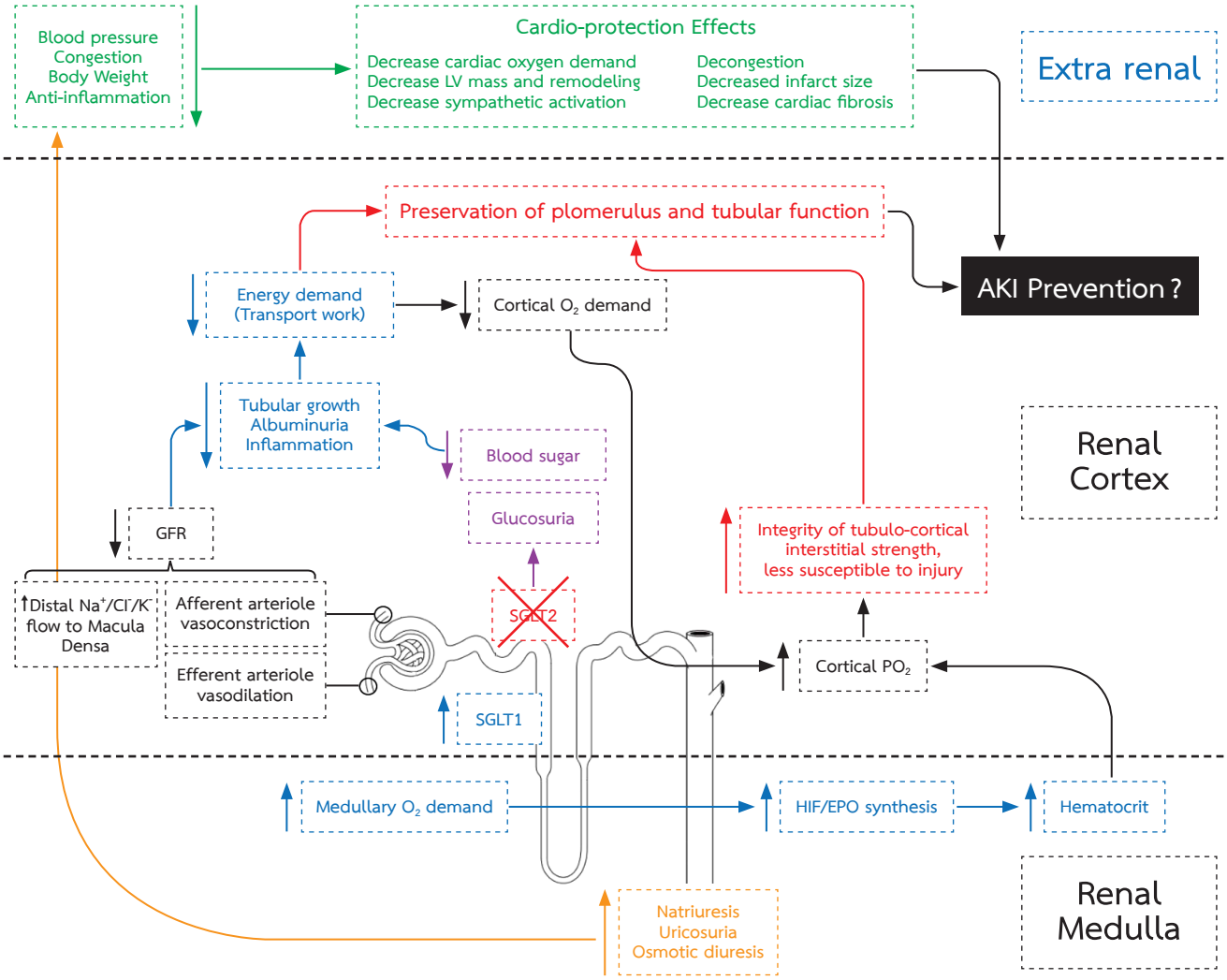
การสะสมของ AGEs เมื่อจับกับ receptors ต่อ AGE (RAGE) ที่พบได้ในส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น เซลล์ endothelium เซลล์กล้ามเนื้อบริเวณรอบหลอดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวชนิด monocytes สามารถไปกระตุ้นให้เกิด oxidative stress และการบาดเจ็บที่อวัยวะต่างๆ ตามมา การกระตุ้นการทำงานของ AGE-RAGE complex มีผลเพิ่มการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวได้ การรักษาด้วย empagliflozin พบว่าช่วยลดการสร้าง AGEs ลดการทำงานของ AGE-RAGE complex หลังจากได้รับยานาน 4 สัปดาห์[25,26] การลดลงของ AGE-RAGE complex ช่วยทำให้ oxidative stress ของเซลล์ลดลง ช่วยให้การทำงานของหัวใจและหลอดเลือดดีขึ้น



รูปที่ 3 ผลของ sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย

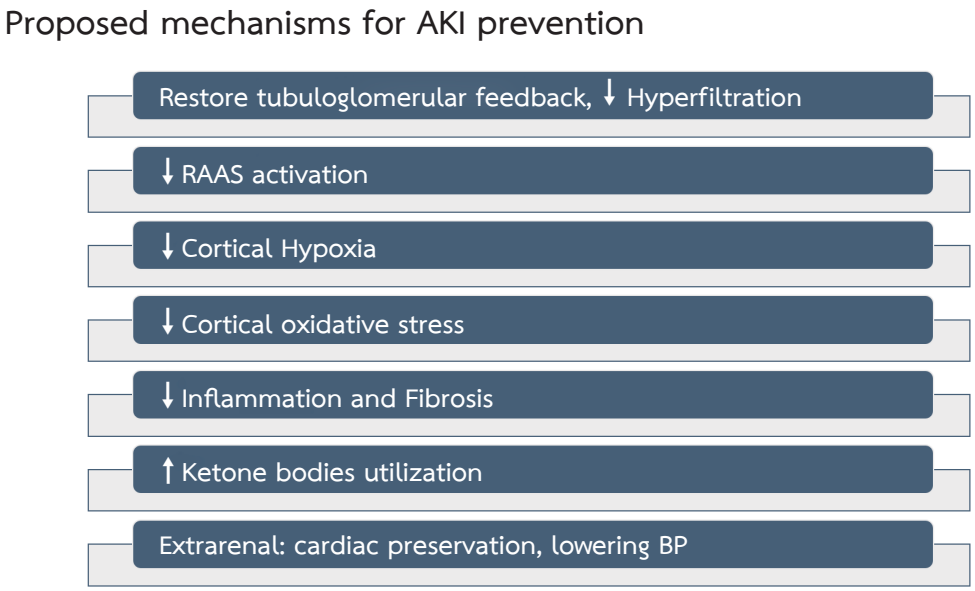
กลไกการออกฤทธิ์ของ SGLT2 inhibitors ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในช่วง 3-5 ปีที่ผ่านมาเริ่มมีข้อมูลการวิจัยที่สนับสนุนการใช้ SGLT2 inhibitors ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังทั้งที่เป็นและไม่ได้เป็นเบาหวานเพิ่มมากขึ้น กลไกในแง่ของการปกป้องไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือการลดผลกระทบในระยะยาวของภาวะไตวายเฉียบพลันสรุปได้ดัง**รูปที่ 4**



รูปที่ 4 กลไกการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจาก sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 ทำให้ลดการดูดกลับของกลูโคสส่งผลให้มีการสูญเสียโซเดียม กลูโคส และกรดยูริกออกมาทางปัสสาวะ มีการเพิ่มปริมาณโซเดียมที่ไปยังบริเวณ macula densa ทำให้เกิดการหดตัวของ afferent arteriole ลดการเกิด hyperfiltration จึงทำให้การกรองของไตลดลงในช่วงแรก การลดลงของการดูดกลับกลูโคสและโซเดียมทำให้พลังงานที่ใช้โดยเซลล์ท่อไตลดลง จึงช่วยเพิ่มปริมาณออกซิเจนในชั้น cortex ของไต ช่วยปกป้องท่อไตและโกลเมอรูลัสจากการขาดออกซิเจน นอกจากนี้เมื่อมีการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 จะส่งผลให้ SGLT1 ที่บริเวณปลายของ proximal tubule ทำงานมากขึ้น มีการใช้ออกซิเจนในบริเวณนี้เพิ่มขึ้นในการดูดกลับกลูโคส ส่งผลให้มีความต้องการของออกซิเจนบริเวณ inner cortex ที่ใกล้กับ medulla เพิ่มมากขึ้น จึงไปกระตุ้นการทำงานของระบบ HIF และการสร้างอีริโทรโพอิติน ทำให้ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้น โดยรวมจึงยิ่งเพิ่มปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงบริเวณ cortex ด้วย การสูญเสียกลูโคสทางปัสสาวะทำให้มีการสูญเสียพลังงานส่วนหนึ่งไป เมื่อรวมกับการสูญเสียโซเดียม จึงช่วยลดความดันโลหิตและน้ำหนักตัว นอกจากนี้ยังมีกลไกนอกไตอีกมากมาย ไม่ว่าจะเป็นการลดการอักเสบ การเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจโดยการกระตุ้นให้เกิดการใช้ ketone bodies ลดการเกิดพังผืดในหัวใจ[26] ลดการคั่งของน้ำ และลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ไม่ว่าจะเป็นกลไกที่มีผลต่อไตโดยตรงหรือกลไกนอกไตจะเห็นว่าเป็นการสนับสนุนให้มีการใช้พลังงานของหน่วยไตลดลง คงไว้ซึ่งเลือดที่ไปเลี้ยงหน่วยไต และเพิ่มปริมาณออกซิเจนที่บริเวณ renal cortex จึงป้องกันไตจากภาวะบาดเจ็บ **(รูปที่ 5)**



รูปที่ 5 กลไกการปกป้องไตของ sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

อย่างที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่ประสบภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ หรือเกิดไตวายเฉียบพลันซ้ำ เพิ่มโอกาสการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง หรือทำให้ไตวายเรื้อรังแย่ลงจนเข้าสู่ระยะสุดท้าย และเพิ่มอัตราเสียชีวิต สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากการที่ภาวะไตวายเฉียบพลันไปกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและการทำงานของ RAAS ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดทั้งการบาดเจ็บต่ออวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะไตและหัวใจในระยะยาว ยา SGLT2 inhibitors มีกลไกการทำงานหลายอย่างที่ช่วยป้องกันการบาดเจ็บของหัวใจและไตดังที่ได้กล่าวมแล้วข้างต้น จึงทำให้เป็นไปได้ว่าการนำมาใช้ในผู้ป่วยระยะหลังจากที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (post-AKI setting) อาจสามารถช่วยให้ผลลัพธ์ในระยะยาวดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ยา SGLT2 inhibitor ในผู้ป่วยระยะหลังจากที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นยังมีน้อยมาก และผลลัพธ์หลักของงานวิจัยส่วนใหญ่จะเน้นไปทางผลลัพธ์ด้านหัวใจดังแสดงใน **ตารางที่ 1** เนื่องจากการศึกษาในช่วงแรกๆ พบว่ายา SGLT2 inhibitors อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ จึงทำให้มีการวิเคราะห์เปรียบการข้อมูลกับยาหลอกหรือยาลดน้ำตาลกลุ่มอื่นๆ ว่ามีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา SGLT2 inhibitors นั้นมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าอย่างชัดเจน **ตารางที่ 2** ได้รวบรวมการศึกษาแบบการวิเคราะห์อภิมานของ SGLT2 inhibitors กับการเกิดไตวายเฉียบพลัน

ตารางที่ 1 การศึกษายา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors กับผลผลลัพธ์ต่างๆ

	EMPORROR-reduced (2020)	EMPULSE (2022)	DAPA-HF (2019)	DEFINE-HF (2019)	DAPA-CKD (2020)	DIAMOND (2020)	EMPA Kidney (2022)
N	3730	530	2373	263	4304	53	6609
SGLT2i	**Empagliflozin**	**Empagliflozin**	**Dapagliflozin**	**Dapagliflozin**	**Dapagliflozin**	**Dapagliflozin**	**Empagliflozin**
Follow up	1.3 year	90 days	1.5 year	12 weeks	2.4 year	24 weeks	2 years
Primary outcome	Hospitalized HF, Cardiovascular death (19.4 vs. 24.7%)	Composite of death, HF events, time to first HF, and ΔKCCQ-TSS 90 days	Hospitalized HF or CV death, urgent hospital visit for HF (HR 0.74, 95%CI 0.65–0.85)	6, 12-week mean NT-proBNP, a composite of the improvement in health status or decreased NT-proBNP	Composite of decline in eGFR ≥50%, ESRD, death (HR 0.61, 95% CI 0.51-0.72)	Δ24-h proteinuria during treatment	Progression of kidney disease or death from cardiovascular causes
Secondary outcome	Change in eGFR Composite renal outcome	CVD or HF, improvement in KCCQ-TSS, ΔNT-proBNP	Worsening renal function, death (any)	ΔKCCQ, NT-proBNP, 6-month change in weight, SBP, HbA1c	Death, HF, Cardiovascular death	ΔmGFR, body weight, SBP/DBP, neurohormonal biomarkers	Death (any cause), hospitalization, ESRD
Conclusion	↓CV death or hospitalized HF, in DM and non-DM	Clinical benefit in 90 days with safety in HF	↓HF and CV death in nondiabetics similar to diabetics	↑improvements in HF-related health status or natriuretic peptides.	↓composite: eGFR ≥50%, ESRD, or death	No impact on proteinuria	↓progression of kidney disease or CV death
Incidence of AKI	-	20 vs 32 (7.7% vs. 12.1%)	23 vs. 46 (1.0% vs. 1.9%)	1 vs. 1 (0.8% vs. 0.8%)	39 vs. 52 (1.8% vs. 2.4%)	1 vs. 0 (2.0% vs. 0%)	107 vs. 135 (3.2% vs. 4.1%)

SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; HF, heart failure; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; CVD, cardiovascular disease; SBP, systolic blood pressure; mGFR, measured glomerular filtration rate; DBP, diastolic blood pressure; AKI, acute kidney injury

ตารางที่ 2 การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานของการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

Meta-analysis	SGLT2 inhibitors	No. of trials	No. of AKI events (SGLT2i/ Placebo)	Total N (SGLT2i/ Placebo)	Results
Lancet, 2022[31]	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	13 randomized controlled trials	**Diabetic** 776 vs. 856 **Non-diabetic** 155 vs. 233	**Diabetic** 40,664/34,087 **Non-diabetic** 7,789/7,811	SGLT2 inhibitor reduced the risk of acute kidney injury by 23% (RR 0.77, 95% CI 0.70–0.84), with similar reductions observed in patients with diabetes (0.79, 0.72–0.88) and patients without diabetes (0.66, 0.54–0.81; heterogeneity p = 0.12)
PLoS Med, 2019[32]	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin Ertugliflozin	33 randomized controlled trials	185/225	33,234/24,947	SGLT2is diminished the odds of an SAE AKI by 36% (OR 0.64 [95% CI 0.53–0.78], p < 0.001). The effect size was comparable between dapagliflozin (OR 0.62) and empagliflozin (OR 0.65). The reported events were fewer in the canagliflozin studies, and the treatment effect showed a trend towards a reduction of SAE AKIs (OR 0.72 [95% CI 0.43–1.20], p = 0.20).
Diabetes Epidemiology and Management, 2021[33]	Canagliflozin Dapagliflozin Empagliflozin	9 observational studies	735/977	68,802/67,458	In a meta-analysis of 9 cohorts worldwide (North America, Europe, Asia), the relative risk of AKI was significantly reduced (HR 0.61, 95% CI 0.55–0.67, p < 0.0001) in SGLT2i users, compared with nonusers yet with a certain degree of between-study heterogeneity (I^2 = 70%)

SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; AKI acute kidney injury; RR, relative risk; CI, confidence interval; OR, odds ratio

การศึกษาของ Kosiborod และคณะ พบว่าการให้ยา dapagliflozin เพื่อป้องกันการเสียชีวิตหรือการทำงานของอวัยวะล้มเหลว (organ failure) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 และต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และมีความเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง คือ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน น้ำท่วมปอด โรคไตเรื้อรัง หรือโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าอัตราอยู่รอดหรือการเกิดอวัยวะล้มเหลวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีแนวโน้มที่ต่ำกว่าในกลุ่มของผู้ป่วยที่ได้รับ dapagliflozin (70 รายในกลุ่ม dapagliflozin (11.2%) และ 86 รายในกลุ่มยาหลอก (13.8%) p = 0.17) ซึ่งถ้ามองลงไปในรายละเอียดพบว่า มีการทำงานของไตแย่ลงน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา dapagliflozin (24 ราย (3.8%) เทียบกับ 35 ราย (5.6%) ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) และมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน

น้อยกว่าด้วย (21 ราย (3.4%) ในกลุ่ม dapagliflozin เทียบกับ 34 ราย (5.5%) ในกลุ่มยาหลอก)[27] นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจาก Kumar และคณะ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยเรื่องน้ำท่วมปอดและมีไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยได้คัดเอาผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต ≤15 มล./นาที / 1.73 ตรม.และผู้ที่ได้รับ SGLT2 inhibitors มามากกว่า 10 วันหลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตวายเฉียบพลันออก การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งหมด 3,599 ราย พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการทางไตดีขึ้นในวันที่ 14 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ SGLT2 inhibitors แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยามีอัตราตายที่ 30 วันที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.39, 95% CI 0.19-0.79, p = 0.009)[28]

ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางการลดลงของภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา SGLT2 inhibitors โดยตรง อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีอยู่มีความเป็นไปได้ที่ในอนาคตอาจมีการนำยามาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังจากที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไปแล้ว เพื่อหวังผลป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลันและลดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวหลังจากการเกิดไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากยา SGLT2 inhibitors มีผลที่ดีต่อ hemodynamic โดยรวม ช่วยให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น หน่วยไตสามารถนำออกซิเจนไปใช้ได้อย่างทั่วถึง และลดการบาดเจ็บที่เกิดจากการขาดเลือดและออกซิเจนของไต ล่าสุดมีการศึกษาของ Gallagher และคณะ ที่ให้ dapagliflozin ในผู้ป่วยวิกฤตเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันโดยดูผลลัพธ์ร่วมของการเพิ่มขึ้นของครีเอตินีนเป็นสองเท่าจากตอนเริ่มการศึกษา การได้รับการบำบัดทดแทนไต และอัตราการเสียชีวิต ซึ่งจะเริ่มเก็บข้อมูลในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566 และคาดว่าจะแล้วเสร็จในปีพ.ศ. 2570[29] การศึกษานี้น่าจะให้ข้อมูลที่สำคัญของในแง่ของประโยชน์ของยา SGLT2 inhibitors ในการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน

เอกสารอ้างอิง

1. Carlos AC, Eva R, Sheila B, Adriana S, Carla B, Clara B, et al. Short- and long-term outcomes after non-severe acute kidney injury. Clin Exp Nephrol. 2018;22(1):61-7.
2. Gayat E, Hollinger A, Cariou A. Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers in post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. Intensive Care Med. 2018;44(5):598-605.
3. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blocker use with outcomes after acute kidney injury. JAMA Intern Med. 2018;178(12):1681-90.
4. Harel Z, Wald R, Bargman JM, Mamdani M, Etchells E, Garg AX, et al. Nephrologist follow-up improves all-cause mortality of severe acute kidney injury survivors. Kidney Int. 2013;83(5):901-8.
5. Thanapongsatorn P, Chaikomon K, Lumlertgul N, Yimsangyad K, Leewongwarasingh, Kulvichit W, et al. Comprehensive versus standard care in post-severe acute kidney injury survivors, a randomized controlled trial. Crit Care. 2021; 25(1):322.
6. Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O'Donoghue DJ, Wilson FP, et al. Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):941-53.
7. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72.
8. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(2):140-51.
9. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation. 2020;142(11):1028-39.
10. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. Diabetes Obes Metab. 2018;20(3):479-87.
11. Hiromi K, Jun S, Kazuki T, Tomoko O, Yu T, Hikaru T, et al. Effects of SGLT2 Inhibition on eGFR and Glomerular and Tubular Damage Markers in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. J Endocrinol Metab. 2018;8(5):106-12
12. Foresto-Neto O, Albino AH, Arias SCA, Faustino VD, Zambom FFF, Cenedeze MA, et al. NF-κB system is chronically activated and promotes glomerular injury in experimental type 1 diabetic kidney disease. Front Physiol. 2020;11:84.
13. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, Kitsunai H, Takeda Y, Sakagami H, et al. Hypoxia-inducible factor-1α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitors for diabetic nephropathy. Sci Rep. 2019;9(1):14754.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-28.

15. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368(13):1210-9.
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295–306
18. Cooper S, Teoh H, Campeau MA, Verma S, Leask RL. Empagliflozin restores the integrity of the endothelial glycocalyx in vitro. Mol Cell Biochem. 2019;459(1-2):121-30.
19. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, Hricova J, Carnagarin R, Ward NC et al. SGLT2 inhibitor–induced Sympathoinhibition a novel mechanism for cardiorenal protection. JACC Basic Transl Sci. 2020;5(2):169-79.
20. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016;18(8):783-94.
21. Chilton R, Tikkanen L, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Diabetes Obes Metab. 2017;19(11):1620-4.
22. Matthews V, Elliot R, Rudnicka C, Hricova J, Herat L, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous systemin regulation of the sodium glucose co-transporter 2. J Hypertens. 2017;35(10):2059-68.
23. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RCI, Fioloet JW, Steinen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017;60(3):568-73.
24. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na+/H+ exchanger, lowering of cytosolic Na+ and vasodilation. Diabetologia. 2018;61(3):722-6.
25. Kolhaas M, Liu T, Knopp A, Zeller T, Ong MF, Böhm M, et al. Elevated cytosolic Na+ increase mitochondrial formation of reactive oxygen species in failing cardiac myocytes. Circulation. 2010;121(14):1606-13.
26. Ojima A, Matsui T, Nishino Y, Nakamura N, Yamagishi S. Empagliflozin, an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis. Horm Metab Res. 2015;47(9):686-92.
27. Kosiborod MN, Esterline RHM, Furtado R, Oscarsson J, Gasparyan SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(9):586-94.
28. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-27.
29. Gallagher M. Prevention with SGLT2 inhibition of acute kidney injury in intensive care (PREVENTS-AKI). (online). 2023. Source: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05468203 (16th January 2023)

The Role of Nephrologists in Management of Toxic Alcohol Poisoning

Ploywarwee Thanaprirax, Adisorn Pathumarak

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Toxic alcohol poisoning has been reported as one of the most common causes of poisoning. It affects cellular metabolism, resulting in multi-organ dysfunction, acid-base disturbances, electrolyte abnormalities, and acute kidney injury. If left undiagnosed and untreated, alcohol overdose can lead to the death of the patient. Since the symptoms and laboratory abnormalities develop quite rapidly, early recognition of clinical signs and symptoms, as well as an understanding of the pathophysiology for each type of alcohol overdose, is essential for prompt diagnosis and proper treatment. The management of toxic alcohol poisoning comprises supportive treatment, specific antidotes, and dialysis.

Keywords: methanol; ethylene glycol; propylene glycol; diethylene glycol; isopropanol

Corresponding author: *Ploywarwee Thanaprirax*
Email: *ploywarweeth@gmail.com*

Received: 23 December 2023; Revised: 14 January 2024; Accepted: 14 January 2024

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

บทบาทของอายุรแพทย์โรคไต ในการรักษาภาวะเป็นพิษจากแอลกอฮอล์

พลอยระวี ธนะไพรรักษ์, อดิศร ปทุมารักษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะพิษจากแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของภาวะพิษจากการได้รับสารชนิดต่างๆ การได้รับแอลกอฮอล์เกินขนาดส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมระดับเซลล์ นำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ ความผิดปกติของภาวะกรด-ด่าง และเกลือแร่ รวมไปถึงภาวะไตวายเฉียบพลัน หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างทันท่วงทีอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษจากแอลกอฮอล์มักแสดงอาการและมีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ความสามารถในการวินิจฉัยอาการแสดงที่เกิดขึ้น และความเข้าใจในกระบวนการเกิดโรคของการเป็นพิษจากแอลกอฮอล์แต่ละชนิด มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องและรวดเร็ว รวมไปถึงการสามารถให้การรักษาที่เหมาะสมสำหรับแอลกอฮอล์แต่ละชนิด โดยแนวทางการรักษาภาวะพิษจากแอลกอฮอล์ประกอบไปด้วย การรักษาประคับประคอง การให้ยาแก้พิษ และการฟอกไต

คำสำคัญ: เมธานอล; เอทิลีนไกลคอล; โพรพีลีนไกลคอล; ไดเอทิลีนไกลคอล; ไอโซโพรพานอล; การฟอกเลือด; การล้างไต

บทนำ

ภาวะเป็นพิษจากการได้รับสารประเภทแอลกอฮอล์จัดเป็นปัญหาสำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก โดยสามารถทำให้เกิดความผิดปกติจากภาวะความเป็นกรดที่มากขึ้นในร่างกาย ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ รวมทั้งเป็นสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน ในปีพ.ศ. 2563 มีการรายงานพบผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษในประเทศสหรัฐอเมริกา 2.57 ล้านคน โดยเป็นสารประเภทแอลกอฮอล์จำนวน 82,283 คน (ร้อยละ 3.2) คิดเป็นอันดับที่ 10 จากประเภทของสารพิษทั้งหมด[1] โดยอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพจะเพิ่มขึ้นหากได้รับการวินิจฉัยช้า หรือได้รับการรักษาที่ไม่ถูกวิธี รายงานฉบับนี้จะกล่าวถึงสารประเภทแอลกอฮอล์ที่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย ได้แก่ Methanol, Ethylene glycol, Propylene glycol, Isopropanol และ Diethylene glycol

สถิติของการเกิดภาวะพิษจากแอลกอฮอล์

จากสถิติของ American association of Poison Control Centers ปีพ.ศ. 2563 พบว่าสารพิษประเภทแอลกอฮอล์เป็นสารพิษที่พบมากเป็นอันดับที่ 10 ของประเภทสารพิษทั้งหมด โดยจากรายงานพบว่า Isopropanol เป็นแอลกอฮอล์ที่ทำให้เกิดภาวะพิษต่อร่างกายมากที่สุด โดยพบทั้งหมด 14,213 ราย (ร้อยละ 17.27) รองลงมาคือ Ethylene glycol 5,277 ราย (ร้อยละ 6.3) และ Methanol 1,387 (ร้อยละ 1.6) (ในรายงานนี้มีการรวมสารประเภท Ethanol เข้าไปด้วย)[1] สำหรับข้อมูลของศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี ระหว่างปีพ.ศ. 2559-2563 พบว่ามีผู้ที่ได้รับสารพิษประเภทแอลกอฮอล์ทั้งสิ้น 1,857 คน พบว่าสารพิษประเภทแอลกอฮอล์ที่พบมากที่สุดคือ Isopropanol (ร้อยละ 35.7) รองลงมาได้แก่ Ethylene glycol (ร้อยละ 28.5) Methanol (ร้อยละ 26.6) และ propylene glycol (ร้อยละ 9) โดย Methanol เป็นแอลกอฮอล์ที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตมากที่สุด รองลงมาคือ Isopropanol และ Ethylene glycol

กลไกของการเกิดพิษของแอลกอฮอล์

สารประเภทแอลกอฮอล์เป็นสารที่ก่อให้เกิดความมึนเมา แต่ไม่ทำให้เกิดพิษต่อร่างกายโดยตรงยกเว้น Isopropanol

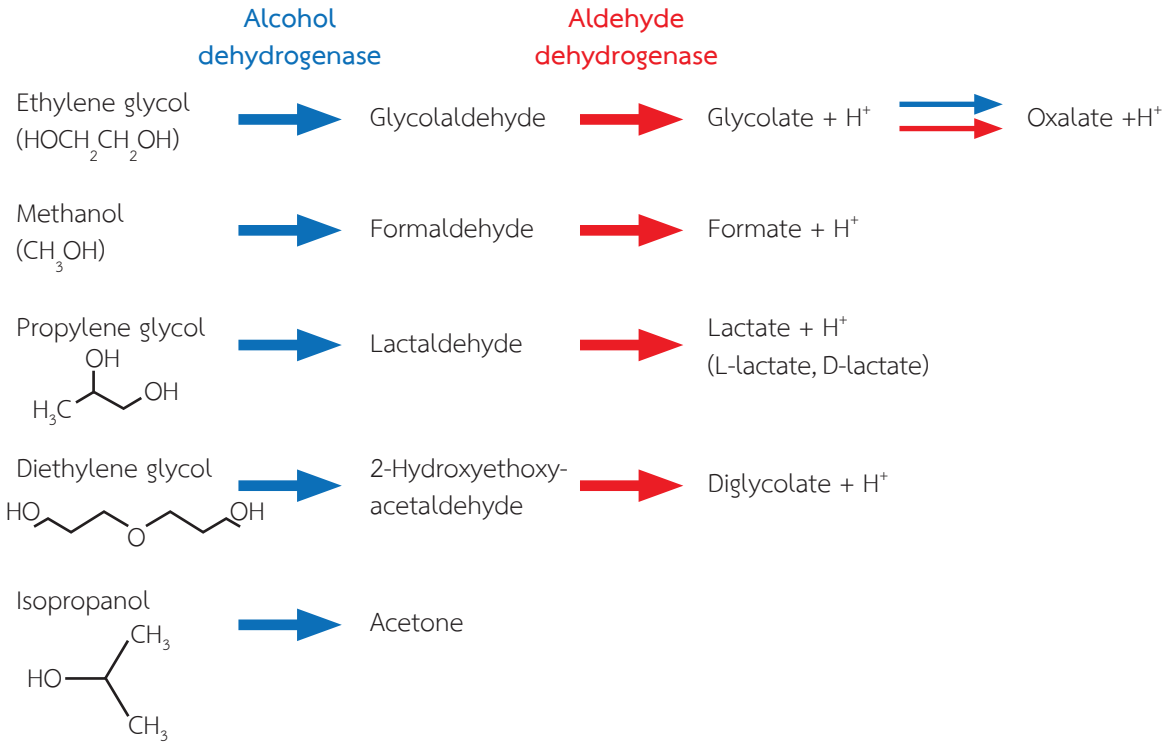
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *พลอยระวี ธนะไพรรักษ์*
อีเมล: *ployraweeth@gmail.com*

รับบทความ: 23 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 14 มกราคม 2567; รับตีพิมพ์: 14 มกราคม 2567

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

อย่างไรก็ตามภาวะพิษต่อร่างกายที่เกิดจากแอลกอฮอล์นั้นเกิดจาก Toxic metabolites **รูปที่ 1** แสดงถึงเมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์[2] โดยในขั้นตอนแรก เอนไซม์ Alcohol dehydrogenase (ADH) จะเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของแอลกอฮอล์ ทำให้เปลี่ยนแปลงไปเป็นสารประเภท Aldehyde ยกเว้น Isopropanol ที่จะเปลี่ยนแปลงเป็น Acetone จากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการออกซิเดชันโดยเอนไซม์ Aldehyde dehydrogenase แล้วเปลี่ยนแปลงเป็นสารประเภท Carboxylic acid ดังนี้ Methanol จะถูกเปลี่ยนเป็น Formic acid[3] Ethylene glycol จะถูกเปลี่ยนเป็น Oxalic acid และ Glycolic acid, Diethylene glycol จะถูกเปลี่ยนเป็น 2-hydroxyehoxyacetic acid และ Diglycolic acid[4] Propylene glycol จะถูกเปลี่ยนเป็น D-lactic และ L-lactic acid[5]

ระยะเวลาของการเกิดพิษต่อร่างกายหลังจากได้รับสารแอลกอฮอล์ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วของกระบวนการ เมแทบอลิซึม และการได้รับ Ethanol โดยถ้าผู้ป่วยได้รับ Ethanol ร่วมด้วย จะทำให้กระบวนการ เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ช้าลง เนื่องจาก Ethanol เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase ซึ่งอาจจะทำให้การวินิจฉัยทำได้ยากเนื่องจากอาการแสดงของสารพิษจากแอลกอฮอล์เกิดขึ้นช้ากว่าปกติ[2]



รูปที่ 1 กระบวนการเมแทบอลิซึมของสารพิษประเภทแอลกอฮอล์

ชนิดของ Toxic alcohols และ พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

Methanol

Methanol เป็นสารที่ไม่มีสี กลิ่นคล้ายแอลกอฮอล์ มีรสขม และระเหยได้ง่าย มักใช้เป็นสารทำละลายในการผลิตสารเคมีต่างๆ ในหลายอุตสาหกรรม เช่น น้ำหมึก สีย้อม กาว เป็นต้น อีกทั้งยังใช้ในการเพิ่มค่าออกเทน (Octane booster) ในการผลิตน้ำมันเชื้อเพลิงอีกด้วย สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีสาร Methanol เป็นส่วนประกอบได้แก่ น้ำยาล้างกระจกรถ ทินเนอร์ น้ำมันเคลือบเงา สีย้อม เป็นต้น[6]

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)[7]

มวลโมเลกุล (molecular weight) : 32 กรัม/โมล
ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) : 8-28 ชั่วโมง
การจับตัวกับโปรตีน (Protein binding) : ไม่จับ
ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (volume of distribution) : 0.6 ลิตร/กก
ความสามารถในการขับออกของร่างกาย (endogenous clearance) : 0.7 มล/นาที/กก
เมแทบอลิซึม : Methanol ถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase เป็น Formaldehyde และถูกออกซิไดซ์โดยเอนไซม์ Formaldehyde dehydrogenase เป็น Formic acid ซึ่งจะ

ถูกขับออกจากร่างกายทางปอดประมาณ ร้อยละ 10 และทางไต ร้อยละ 5 โดย Formic acid ส่วนมาก (ร้อยละ 85) จะถูกเปลี่ยนเป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ โดยเอนไซม์ 10-formyl tetrahydrofolate synthetase ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ต้องอาศัย Folic acid ในการเปลี่ยนแปลง โดยปกติ Methanol ไม่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย แต่เนื่องจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Methanol ทำให้เกิด Formic acid ซึ่งสามารถก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ เนื่องจาก Formic acid จะไปยับยั้ง cytochrome c oxidase ในไมโตคอนเดรียของเซลล์ ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง oxidative metabolism ของเซลล์

ปริมาณที่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย : ปริมาณ Methanol ที่มากกว่า 10 มิลลิลิตร อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Ethylene glycol

Ethylene glycol เป็นสารที่ไม่มีสี มีรสหวาน ไม่มีกลิ่น จึงอาจพบภาวะเป็นพิษในเด็กได้ โดยทั่วไป Ethylene glycol จะพบอยู่ในสารป้องกันการแข็งตัว, น้ำยาหล่อเย็น, น้ำมันเบรกไฮดรอลิค, สารละลายน้ำแข็ง, น้ำมันชักเงา และน้ำยาขัดเงา[6]

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)[7]

มวลโมเลกุล (molecular weight) : 62 กรัม/โมล

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) : 3-8 ชั่วโมง

การจับตัวกับโปรตีน (Protein binding) : ไม่จับ

ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (volume of distribution) : 0.6 ลิตร/กก.

ความสามารถในการขับออกของร่างกาย (endogenous clearance) : 1.8 มล/นาที/กก.

เมแทบอลิซึม : โดยปกติร้อยละ 30 ของ Ethylene glycol จะถูกขับออกแบบไม่เปลี่ยนแปลงโดยไต และร้อยละ 70 จะถูกออกซิไดซ์ที่ตับ โดยเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase ไปเป็น Glycolaldehyde และจะถูกเปลี่ยนเป็น Glycolic acid โดยเอนไซม์ Aldehyde dehydrogenase จากนั้น Glycolic acid จะถูกเปลี่ยนเป็น Glyoxylic acid อย่างช้าๆ โดยผลลัพธ์สุดท้ายจะได้สารประกอบหลายชนิด ได้แก่ Oxalic acid, glycine และ oxalomalic acid ภาวะเลือดเป็นกรดในร่างกายเกิดจากการสร้างและสะสมของ Glycolic acid และ Glyoxylic acid รวมทั้งอาจพบภาวะ Lactic acidosis ร่วมด้วยเนื่องจากมีการลดลงของอัตราส่วน NAD^+/NADH ทำให้เกิดปฏิกิริยารีดักชัน ทำให้ Pyruvate ถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น Lactate นอกจากนี้ Ethylene glycol ยังอาจทำให้เกิดการสะสม Calcium oxalate ตามระบบต่างๆ ของร่างกาย รวมถึงที่บริเวณไตได้อีกด้วย

ปริมาณที่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย : ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาหากได้รับปริมาณที่มากกว่า 0.1 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม และหากได้รับปริมาณมากกว่า 1.4 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Propylene glycol

Propylene glycol เป็นสารที่ไม่มีสี กลิ่นคล้ายแอลกอฮอล์ มีรสขม ระเหยได้ง่าย พบได้ในผลิตภัณฑ์ประเภทโลชั่น ครีมบำรุงผิวกาย แฮร์โทนิค ผลิตภัณฑ์ดูแลผิวที่ใช้หลังการโกน และยังพบในยาชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เช่น Lorazepam, Diazepam, Phenytoin โดยจะพบภาวะพิษต่อร่างกายหากใช้ในปริมาณสูง[5,8]

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

มวลโมเลกุล (molecular weight) : 76 กรัม/โมล

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) : 1.4-3.3 ชั่วโมง

การจับตัวกับโปรตีน (Protein binding) : ไม่จับ

ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (volume of distribution) : 0.7-0.9 ลิตร/กิโลกรัม

ความสามารถในการขับออกของร่างกาย (endogenous clearance) : 1.8 มล/นาที/กก.

เมแทบอลิซึม : เมแทบอลิซึมของ Propylene glycol เกิดขึ้นที่ตับโดยจะถูกเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase เปลี่ยนเป็น Lactaldehyde จากนั้นจะถูกเอนไซม์ Aldehyde dehydrogenase เปลี่ยนเป็น L-lactic acid, D-lactic acid และจะถูกขับออกทางไต

โดยปกติ Propylene glycol มักไม่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ดังนี้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โรคตับเรื้อรัง ภาวะติดสุรา เรื้อรัง ตั้งครรภ์ การได้รับยา Lorazepam ฉีดทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง (มากกว่า 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมง)

Isopropanol

Isopropanol หรือ isopropyl alcohol [2-propanolol] เป็นสารที่ไม่มีสี มีรสขม พบได้ในแอลกอฮอล์เช็ดทำความสะอาด โลชั่นทาผิว โลชั่นสำหรับหนังศีรษะ ผลิตภัณฑ์ดูแลผิวที่ใช้หลังการโกน[9]

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)[7]

มวลโมเลกุล (molecular weight) : 60.1 กรัม/โมล

ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) : 3-8 ชั่วโมง
การจับตัวกับโปรตีน (Protein binding) : ไม่จับ
ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (volume of distribution) : 0.6 ลิตร/กก.
ความสามารถในการขับออกของร่างกาย (endogenous clearance) : 1.2 มล/นาที/กก.
เมแทบอลิซึม : ประมาณร้อยละ 80 ของ Isopropanol ถูกเปลี่ยนเป็น Acetone โดยเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกแบบไม่เปลี่ยนแปลงทางไต และปริมาณเล็กน้อยถูกขับออกทางปอด
ปริมาณที่ก่อให้เกิดพิษต่อร่างกาย : Isopropanol ปริมาณมากกว่า 100-250 mL อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

Diethylene glycol

Diethylene glycol เป็นสารที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีรสหวาน พบได้ในน้ำมันเบรก หรืออาจพบเป็นส่วนประกอบของยารับประทานบางชนิด[10,11]

พิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)[2]

มวลโมเลกุล (molecular weight) : 106.12 กรัม/โมล
ค่าครึ่งชีวิต (Half-life) : ไม่มีข้อมูลในมนุษย์
การจับตัวกับโปรตีน (Protein binding) : ไม่มีข้อมูลในมนุษย์
ปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (volume of distribution) : ไม่มีข้อมูลในมนุษย์
ความสามารถในการขับออกของร่างกาย (endogenous clearance) : ไม่มีข้อมูลในมนุษย์
เมแทบอลิซึม : Diethylene glycol จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 2-Hydroxyethoxy acetaldehyde โดยเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase และจะถูกเปลี่ยนเป็น 2-Hydroxyethoxyacetate โดยเอนไซม์ Aldehyde dehydrogenase และได้สารสุดท้ายคือ Diglycolate

อาการและอาการแสดง

Methanol

อาการของผู้ป่วยที่ได้รับ Methanol แบ่งออกเป็น 3 ระยะได้แก่ ระยะแรก (0-6 ชั่วโมง) พบว่ามีอาการทางระบบประสาท เช่น มึนงง สับสน และอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว และอาจมีค่าเอนไซม์ตับขึ้นได้ ระยะที่สอง (6-30 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะมีอาการทางตา เช่นตามัว เห็นแสงวาบ และตาบอดในผู้ป่วยบางราย โดยอาการทางตาสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 29-72[2] สำหรับการตรวจร่างกายทางตาในระยะแรกจะพบขั้วประสาทตาบวมแดง (Hyperemia of optic disc) ม่านตาขยาย และไม่ตอบสนองต่อแสง ส่วนในระยะหลังจะพบจอประสาทตาบวม ขั้วประสาทตาบวม ประสาทตาเสื่อมหรือฝ่อได้ นอกจากนี้ยังพบภาวะตับอ่อนอักเสบ ในระยะที่สาม (มากกว่า 30 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายผู้ป่วยโรคพาร์กินสันได้เนื่องจากมีภาวะเลือดออกที่สมองส่วน Putamen[12] และในบางรายอาจพบภาวะโคม่า และอาการชักเนื่องจากภาวะสมองบวมได้ โดยอาการทางระบบประสาทอาจพบได้นานถึงหลักวันหรือหลายสัปดาห์หลังจากที่ได้รับ Methanol[13]

Ethylene glycol

เช่นเดียวกับ Methanol ผู้ป่วยที่ได้รับ Ethylene glycol จะมีอาการแบ่งออกเป็น 3 ระยะได้แก่ ระยะแรก (30 นาที- 12 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบประสาท (Neurologic phase) ได้แก่ ภาวะชัก เดินเซ ตากระตุก มองเห็นภาพซ้อน กล้ามเนื้อกระตุก เส้นประสาทถูกทำลายโดยเฉพาะเส้นประสาทคู่ที่ 7 (Facial nerve) บางรายอาจมีสมองบวม และภาวะโคม่าได้ นอกจากนี้ยังอาจพบอาการคลื่นไส้อาเจียน และอาเจียนเป็นเลือดได้ ระยะที่สอง (12-24 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบหัวใจหลอดเลือด และทางเดินหายใจ ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะวิกฤติทางเดินหายใจ จากการอักเสบและทำลายเนื้อปอดอย่างเฉียบพลัน (Acute respiratory distress syndrome) ในผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะล้มเหลวของอวัยวะหลายระบบร่วมด้วย ระยะที่สาม (24-72 ชั่วโมง) ผู้ป่วยจะมีอาการทางไต โดยจะพบนิ่วแคลเซียมออกซาเลตทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดบริเวณบั้นเอว พบภาวะไตวายเฉียบพลันเนื่องจากนิ่วแคลเซียมออกซาเลตอุดตันท่อไต นอกจากนี้ยังอาจตรวจพบภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจากออกซาเลตจับกับแคลเซียมในเลือด[14]

Propylene glycol

ผู้ป่วยที่ได้รับ Propylene glycol อาจมีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ เช่น หัวใจเต้นช้า ภาวะ prolong QT ความดันโลหิตต่ำ มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดอาการซึม สับสนได้ และสามารถก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและกรดแลกติกคั่ง (Lactic acidosis)[2]

Isopropanol

สำหรับ Isopropanol นั้น ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงตั้งแต่ 30-60 นาทีจนถึง 3-4 ชั่วโมงหลังได้รับสาร ผู้ป่วยจะมีลมหายใจกลิ่นคล้ายผลไม้ (fruity odor) มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางที่รุนแรง โดยมีฤทธิ์มากกว่า Ethanol สองเท่า ทำให้ผู้ป่วยสับสน ปวดศีรษะ จนเกิดภาวะโคม่าได้ นอกจากนี้ยังพบอาการทางระบบทางเดินอาหารได้แก่คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง มีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ภาวะความดันต่ำ จากเส้นเลือดขยายตัว หัวใจเต้นผิดจังหวะ เนื่องจากภาวะพิษโดยตรงต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ภาวะไตวายเฉียบพลัน จากความดันโลหิตต่ำ และไมโอโกลบินในปัสสาวะ ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ภาวะอุณหภูมิกายต่ำจากเส้นเลือดขยายตัว และการกดระบบประสาทส่วนกลาง และอาจ

พบภาวะซีดจากเม็ดเลือดแดงแตกร่วมด้วย โดยขนาดที่ก่อให้เกิดอันตรายคือขนาดที่มากกว่า 0.5-1 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม ของ 70% Isopropanol หรือการได้รับผ่านการสูดดมที่ขนาดมากกว่า 2000 ppm และระดับความเข้มข้นในเลือดที่มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะทำให้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำและภาวะโคม่าได้ และหากระดับความเข้มข้นในเลือดที่มากกว่า 200-400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้[7,15]

Diethylene glycol

ผู้ป่วยที่ได้รับ Diethylene glycol จะมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน มีอาการซึมลง เกิดภาวะอัมพาตได้จากการทำลายระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย โดยอาจเกิดหลังจากที่ได้รับสารไปแล้วเกิน 5 วัน และอาจพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยพบใน 8-24 ชั่วโมงหลังได้รับ Diethylene glycol ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้[16]

การวินิจฉัย

การได้ข้อมูลจากประวัติ การตรวจร่างกาย รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถบ่งชี้ชนิดของแอลกอฮอล์ที่ผู้ป่วยได้รับได้ เมื่อผู้ป่วยได้รับสารประเภทแอลกอฮอล์ จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของค่าออสโมลาริตี และความแตกต่างระหว่างค่าออสโมลาริตี้ที่วัดได้จริง กับค่าออสโมลาริตีที่ได้จากการคำนวณ (Osmolal gap) สูตรดังสมการที่ 1 และ 2[2] ในระยะต่อมาจะมีการเพิ่มขึ้นของกรดอินทรีย์ที่เป็นผลลัพธ์สุดท้ายของแอลกอฮอล์แต่ละชนิด ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Anion gap ในซีรัม (Serum anion gap)

สมการที่ 1 : Serum osmolal gap = Measured serum osmolarity – Calculated serum osmolarity

สมการที่ 2 : Calculated serum osmolarity = [2 x serum Na^+ (มิลลิโมล/ลิตร)] + [serum BUN (มก/ดล.)/2.8] + [Serum glucose (มก/ดล.)/18]

โดยค่า Serum osmolal gap ปกติจะมีค่า 10-20 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัมของน้ำ ถ้าค่า Serum osmolal gap มากกว่าปกติแสดงว่ามีการสะสมของสารที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของออสโมลาริตีในเลือด[2] เช่น สารแอลกอฮอล์

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับสารแอลกอฮอล์บางส่วนก็อาจพบ serum osmolal gap อยู่ในเกณฑ์ปกติได้[17,18] โดยค่า serum osmolal gap จะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับสารแอลกอฮอล์ โดยในช่วงแรกที่ได้รับสารแอลกอฮอล์ จะพบว่าค่า Serum osmolal gap สูงขึ้น แต่เมื่อระยะเวลาผ่านไป ค่า Serum osmolal gap จะลดลง เนื่องจากสารแอลกอฮอล์ถูกเปลี่ยนเป็นกรดอินทรีย์ นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยรับประทานสารแอลกอฮอล์ร่วมกับ Ethanol จะทำให้ค่า Serum osmolal gap เพิ่มขึ้น (เพิ่มขึ้น 2.17 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัมน้ำต่อแอลกอฮอล์ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) รวมทั้ง Ethanol จะทำให้เมแทบอลิซึมของแอลกอฮอล์ช้าลง ทำให้การเพิ่มขึ้นของ serum osmolal gap คงอยู่นานมากขึ้น ในทางกลับกัน ค่า Serum anion gap จะค่อยๆเพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไป เนื่องจากสารแอลกอฮอล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นกรดอินทรีย์[19]

อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ Serum osmolal gap และ Serum anion gap ไม่ได้หมายถึงการที่ได้รับสารแอลกอฮอล์เสมอไป เนื่องจากภาวะกรดแล็กติกคั่งในเลือด หรือภาวะคีโตนสูงในเลือด โรคไตเรื้อรัง และโรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell syndrome) ก็ทำให้ Serum osmolal gap และ Serum anion gap สูงขึ้นได้[20] สำหรับ Ethylene glycol ที่สุดท้ายแล้วจะถูกเปลี่ยนเป็นกรดออกซาลิก ซึ่งสามารถตกตะกอนเป็นคริสตัลในปัสสาวะ โดยในระยะต้นจะพบเป็นผลึกในรูปไดไฮเดรต (Dihydrate crystals) ระยะต่อมาจะพบเป็นผลึกในรูปโมโนไฮเดรต (Monohydrate crystals) สำหรับออกซาเลตนั้นสามารถรวมตัวกับแคลเซียม ทำให้เกิดนิ่วแคลเซียมออกซาเลตและทำให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดได้[21,22] นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจปัสสาวะที่เรียกว่า Wood lamp โดยถ้าผู้ป่วยได้รับ Ethylene glycol จะพบว่าสีปัสสาวะจะเปล่งแสงเป็นสีฟ้าอมเขียว เมื่ออยู่ภายใต้แสงยูวี[23]

Isopropanol เมื่อผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารประเภทคีโตน ได้แก่ Acetone ซึ่งจะให้ผลบวกเมื่อตรวจด้วยปฏิกิริยา Nitroprusside[24] Propylene glycol เมื่อผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นกรดแลกติกทั้งชนิดแอล (L-lactic acidosis) และชนิดดี (d-lactic acidosis)[25] ซึ่งการตรวจกรดแล็กติกด้วยวิธีปกติในปัจจุบันจะสามารถวินิจฉัยได้เฉพาะกรดแลกติกชนิดแอล ทำให้อาจไม่สามารถวินิจฉัยกรดแล็กติกชนิดดีที่สูงขึ้นได้ ในปัจจุบันมีวิธีการวินิจฉัยแยกชนิดของแอลกอฮอล์ได้ด้วยเทคนิคแก๊ส หรือลิควิดโครมาโตกราฟี (gas or liquid chromatography) แต่เป็นวิธีที่ทำได้ยาก ราคาแพง และต้องอาศัยนักเทคนิค และห้องปฏิบัติการที่ชำนาญ[26] จึงไม่เป็นที่นิยม

การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารประเภทแอลกอฮอล์เกินขนาด

ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าจะได้รับสารแอลกอฮอล์ หรือมีภาวะเลือดเป็นกรดที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว เนื่องจากหากได้รับการรักษาที่ล่าช้า มักจะสัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่ดี การรักษาโดยการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารแอลกอฮอล์ประเภทต่างๆ มีดังนี้

Methanol

เนื่องจาก Methanol เป็นสารที่ถูกดูดซึมด้วยทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการลดการปนเปื้อน (decontamination) จึงไม่มีประโยชน์ในการรักษา และอาจทำให้เกิดโทษจากการระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหาร และอาการสำลัก การรักษาจะประกอบด้วยการป้องกันไม่ให้เกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมและการกำจัดสารที่เกิดจากการสร้างและสลาย (Metabolites) ออกจากร่างกาย[7] การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) อาศัยการให้โซเดียมไบคาร์บอเนต 1-2 มิลลิอิควิเวเลนท์/กก. ทางหลอดเลือดดำ โดยมีเป้าหมายให้ค่า pH ในเลือดมากกว่า 7.35 เพื่อลดความเป็นกรดในเลือด และทำให้ Formate แตกตัวเป็นประจุ ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้นและลดการดูดซึมของ Formate เข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆเช่น เส้นประสาทตา[7] การให้กรดโฟลิก 50 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง เป็นจำนวน 5 ครั้ง จากนั้นให้วันละครั้ง เนื่องจากกรดโฟลิกเป็นสารในขั้นกำหนดอัตราของกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Methanol[7]

สำหรับยาต้านพิษ (Antidote) สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสาร Methanol ได้แก่ Ethanol และ Fomepizole โดย Ethanol สามารถในการแย่งจับ alcohol dehydrogenase ได้ดี ทำให้ Methanol ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็น Formaldehyde ได้ โดยการบริหารยาควรให้ทางหลอดเลือดดำ หรืออาจจะให้ทางปากหากไม่สามารถให้ทางหลอดเลือดดำได้[27] โดยมีเป้าหมายให้ระดับความเข้มข้นของ Ethanol อยู่ที่ 100-150 มก/ดล. อย่างไรก็ตามปัจจุบัน Ethanol ยังไม่ได้ถูกรับรองให้ใช้โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับ Fomepizole หรือ 4-methylpyrazole นั้นได้รับการรับรองให้ใช้โดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา แต่ยังไม่มีใช้ในประเทศไทย โดย Fomepizole เป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ Alcohol dehydrogenase โดยมีความสามารถในการจับกับเอนไซม์ดังกล่าวมากกว่า Ethanol ถึง 8000 เท่า[28] โดยให้ในขนาดเริ่มต้น 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักผู้ป่วย จากนั้นให้ต่อในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักผู้ป่วย ทุก 12 ชั่วโมง และหากต้องให้ในระยะเวลาที่มากกว่า 48 ชั่วโมง Fomepizole จะกระตุ้นการเกิดเมแทบอลิซึมของตัวเอง โดยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 จึงต้องเพิ่มขนาดเป็น 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักผู้ป่วย ทุก 12 ชั่วโมง และหากผู้ป่วยได้รับการฟอกไต ยาจะถูกกำจัดออก จึงต้องมีการให้ Fomepizole ทันทีหลังการฟอกไต[2] มีข้อมูลจาก systematic review รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับสาร Methanol และ Ethylene glycol ในช่วงปี ค.ศ. 1974-2010 พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Ethanol อยู่ที่ ร้อยละ 21.8 และ 18.1[29] ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Fomepizole มีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ ร้อยละ 17.1 และ 4.1 ตามลำดับ สำหรับผลข้างเคียง ได้แก่การกดระบบประสาทและระบบหายใจ พบได้มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Ethanol (ร้อยละ 57) เมื่อเทียบกับ Fomepizole (ร้อยละ 12)[30]

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านพิษในผู้ป่วยที่ได้รับ Methanol ได้แก่ ความเข้มข้นของ Methanol ในซีรัมมากกว่า 20 มก/ดล. (6.3 มิลลิโมล/ลิตร) มีผู้พบเห็นว่าได้รับ Methanol ภายในระยะเวลาไม่นาน (ชั่วโมง) และ Osmolal gap มากกว่า 10 มิลลิออสโมล/กก. มีประวัติการได้รับ Methanol หรือสงสัยว่าได้รับ Methanol ร่วมกับอย่างน้อย 2 ข้อดังต่อไปนี้ pH ของเลือดแดง <7.3, ไบคาร์บอเนต <20 มิลลิอิควิเวเลนท์/ลิตร, Osmolal gap> 10 มิลลิออสโมล/กก. หรือพบผลึกออกซาเลตในปัสสาวะ

การรักษาด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยที่ได้รับ Methanol จะใช้วิธีการฟอกเลือดเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) เป็นหลัก เนื่องจากเป็นวิธีที่ได้ประสิทธิผลดี และสามารถขจัดสารที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Methanol ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก และสามารถละลายน้ำได้ดี ไม่มีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยแนะนำให้เปิดความเร็วการไหลของเลือด (Blood flow rate) มากกว่า 300 มล./นาที ใช้ตัวกรองที่มีพื้นที่ผิวมากกว่า 1.5 ตารางเมตร ระยะเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และใช้สารละลายบัฟเฟอร์เป็นไบคาร์บอเนต โดยข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ได้แก่ มีการทำลายอวัยวะของร่างกาย ได้แก่ ภาวะโคม่า ชัก หรือมีสายตาบกพร่องเกิดขึ้นใหม่ ภาวะเลือดเป็นกรด โดยค่า pH น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7.15 ค่า Anion gap ในซีรัมมากกว่า 24 มิลลิอิควิเวเลนท์/ลิตร ระดับ Methanol ในซีรั่มมากกว่า 50 มก/ดล. กรณีที่ไม่ได้รับยาต้านพิษ หรือมากกว่า 70 มก/ดล. หากได้รับ Fomepizole มาก่อน หรือมากกว่า 60 มก/ดล. หากได้รับ Ethanol มาก่อน ภาวะไตวาย ได้แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 (eGFR < 45 มล/นาที/1.73 ม^2), ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 หรือ 3 ตามคำนิยามของ KDIGO, หากไม่มีค่าซีรัมครีแอทินินเดิมให้พิจารณาฟอกเลือดเมื่อค่าครีแอทินินมากกว่า 2 มก/ดล. ในผู้ใหญ่ หรือ 1.5 มก/ดล. ในผู้สูงอายุที่อาจจะมีมวลกล้ามเนื้อน้อย มีภาวะเลือดเป็นกรดแม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคองและได้ยาต้านพิษอย่างเต็มที่แล้ว ระยะเวลาในการฟอกไตสามารถคำนวณได้จากสูตร 3.5 x (Ln [initial Methanol concentration/4]) [31,32] โดยจะพิจารณาหยุดการฟอกไตเมื่อระดับ Methanol ในซีรัมน้อยกว่า 20 มก/ดล. และผู้ป่วยอาการดีขึ้น

Ethylene glycol

เนื่องจาก Ethylene glycol เป็นสารที่ถูกดูดซึมด้วยทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการลดการปนเปื้อน (decontamination) จึงไม่มีประโยชน์ในการรักษา และอาจทำให้เกิดโทษจาก

การระคายเคืองเยื่อบุทางเดินอาหาร และอาการสำลัก การรักษาจะประกอบด้วยการป้องกันไม่ให้เกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมและการกำจัดสารที่เกิดจากการสร้างและสลาย (Metabolites) ออกจากร่างกาย[7]

การรักษาแบบประคับประคองใช้โซเดียมไบคาร์บอเนต 1-2 มิลลิอิควิเวเลนท์/กก. ทางหลอดเลือดดำ โดยมีเป้าหมายให้ค่า pH ในเลือด มากกว่า 7.35 เพื่อลดความเป็นกรดในเลือด และทำให้ Oxalate แตกตัวเป็นประจุ ซึ่งจะถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น และลดการดูดซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ[7] การให้ไพริดอกซินขนาด 50 มก. ทุก 6 ชั่วโมง, ไทอามีน 100 มก. ทุก 6 ชั่วโมง และแมกนีเซียม ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ เนื่องจากสารดังกล่าวเป็นปัจจัยร่วมในกระบวนการ เมแทบอลิซึมของ Ethylene glycol เช่นผู้ป่วยที่มีภาวะติดสุราเรื้อรัง[7] และการให้ Calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะแคลเซียมต่ำ[7]

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านพิษ และขนาดยาต้านพิษ ให้เช่นเดียวกับผู้ที่ได้รับสาร Methanol สำหรับขนาดของ Fomepizole ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต ได้มีการศึกษาแบบ Retrospective ของ Alexander M. Sidlak และคณะ เกี่ยวกับการให้ Fomepizole ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตทางเส้นเลือด โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มีระดับ Ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 20 มก/ดล. เปรียบเทียบระหว่างการให้ Fomepizole ก่อนการฟอกไตครั้งเดียว เปรียบเทียบกับการให้ Fomepizole ระหว่างการฟอกไต และหลังฟอกไต พบว่ามีอัตราการเสียชีวิต ค่าครีแอทินิน และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ Fomepizole ขณะฟอกไต และหลังฟอกไต มีค่าครีแอทินินแรกรับที่สูงกว่า กลุ่มที่ได้ Fomepizole ก่อนฟอกไตครั้งเดียว ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีค่าครีแอทินินแรกรับสูงอยู่เดิม อาจจะต้องพิจารณาให้ Fomepizole เพิ่มระหว่างการฟอกไตและหลังการฟอกไต[33]

การรักษาด้วยการใช้เครื่องไตเทียมในผู้ป่วยที่ได้รับ Ethylene glycol จะใช้วิธีการฟอกเลือดเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) เป็นหลัก เนื่องจากเป็นวิธีที่ได้ประสิทธิผลดี และสามารถขจัดสารที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของ Ethylene glycol ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก และสามารถละลายน้ำได้ดี ไม่มีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยแนะนำให้เปิดความเร็วการไหลของเลือด (Blood flow rate) มากกว่า 300 มล/นาที ใช้ตัวกรองที่มีพื้นที่ผิวมากกว่า 1.5 ตารางเมตร ระยะเวลาอย่างน้อย 4 ชั่วโมง และใช้สารละลายบัฟเฟอร์เป็นไบคาร์บอเนต โดยข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้แก่ ระดับ Ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 50 มก/ดล. ในกรณีที่ไม่ได้ Fomepizole หรือ ระดับ Ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 200-300 มก/ดล. ในกรณีที่ได้ยาต้านพิษกลุ่ม Alcohol dehydrogenase inhibitor (Fomepizole หรือ Ethanol) และมีค่าการทำงานของไตปกติ ข้อบ่งชี้อื่นๆ คือ มีภาวะเลือดเป็นกรดโดยค่า pH < 7.2 หรือ Anion gap > 28 มิลลิอิควิเวเลนท์/ลิตร มีภาวะโคม่าหรือชัก มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง มีภาวะเลือดเป็นกรดแม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคอง และได้ยาต้านพิษอย่างเต็มที่แล้ว[34] ระยะเวลาในการฟอกไต สามารถคำนวณได้จากสูตร 4.7 x (Ln [initial Ethylene glycol concentration/2]) โดยจะพิจารณาหยุดการฟอกไต เมื่อระดับ Ethylene glycol ในซีรัมน้อยกว่า 20 มก/ดล. และผู้ป่วยไม่มีภาวะเลือดเป็นกรด[35]

Propylene glycol

การรักษาแบบประคับประคองประกอบไปด้วยการหยุดยาที่มี Propylene glycol เป็นส่วนประกอบ และการให้สารน้ำให้เพียงพอ ส่วนการให้ยาต้านพิษสำหรับ Propylene glycol นั้นยังไม่มีการศึกษาที่ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของ Fomepizole[2] การรักษาด้วยการใช้เครื่องไตเทียมจะใช้วิธีการฟอกเลือดเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) เป็นหลัก มีข้อบ่งชี้ คือ ระดับ Propylene glycol ในเลือดมากกว่า 400 มก/ดล. และ ระดับกรดแล็กติกในเลือดสูงอย่างรุนแรง[3,36,37]

Isopropanol

พิจารณาให้ทำการล้างท้อง และให้ผงถ่านกัมมันต์ในช่วงแรก[2] การให้ Alcohol dehydrogenase inhibitors จะทำให้การขจัด Isopropanol ออกได้ช้าลง และอาจกดระบบประสาทนานขึ้น ดังนั้นจึงไม่ควรให้ Alcohol dehydrogenase inhibitors ในผู้ป่วยที่ได้รับ Isopropanol[15] การรักษาด้วยการใช้เครื่องไตเทียมจะใช้วิธีการฟอกเลือดเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) เป็นหลัก มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ระดับ Isopropanol ในเลือดมากกว่า 500 มก/ดล. มีภาวะโคม่าเป็นเวลานาน มีภาวะความดันโลหิตต่ำ หรือมีกรดแล็กติกสูงในเลือด มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือมีการกดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ มีภาวะไตวายเฉียบพลัน[2,7]

Diethylene glycol

มีการแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในการให้ Fomepizole ในผู้ป่วยที่ได้รับ Diethylene glycol อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นประโยชน์ในการให้ยากลุ่มนี้[38] การรักษาด้วยการใช้เครื่องไตเทียม จะใช้วิธีการฟอกเลือดเป็นช่วง (Intermittent hemodialysis) เป็นหลัก โดยพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน[39]

ตารางที่ 1 สรุปอาการ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากแอลกอฮอล์ชนิดต่างๆ

ชนิด (มวลโมเลกุล)	ผลิตภัณฑ์ที่พบสารแอลกอฮอล์	อาการและอาการแสดง	ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยเครื่องไตเทียม
Methanol (32 กรัม/โมล)	น้ำยาล้างกระจกรถ ทินเนอร์ น้ำมันเคลือบเงา สีย้อม สุราเถื่อน	มึนงง, สับสน, ปวดท้อง ตามัว/ ตาบอด อาการคล้ายโรคพาร์กินสัน ภาวะไตวายเฉียบพลัน	• มีการทำลายอวัยวะของร่างกาย ได้แก่ ภาวะโคม่า ชัก หรือมีสายตาบกพร่องเกิดขึ้นใหม่ • ภาวะเลือดเป็นกรด โดยค่า pH ≤7.15 • Anion gap ในซีรั่ม >24 มิลลิอิควิเวเลนท์/ลิตร • ระดับ Methanol ในซีรัม >50 มก/ดล. กรณีที่ไม่ได้รับยาต้านพิษ • ระดับ Methanol ในซีรัม >70 มก/ดล.หากได้รับ Fomepizole มาก่อน • ระดับ Methanol ในซีรัม >60 มก/ดล. หากได้รับ Ethanol มาก่อน • ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 (eGFR <45 มล/นาที/1.73 ตารางเมตร) • ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 2 หรือ 3 ตามคำนิยามของ KDIGO (หากไม่มีค่าซีรั่มครีแอทินินเดิม ให้พิจารณาฟอกเลือดเมื่อค่าครีแอทินินมากกว่า 2 มก/ดล. ในผู้ใหญ่ หรือ 1.5 มก/ดล. ในผู้สูงอายุที่อาจจะมีมวลกล้ามเนื้อน้อย) • มีภาวะเลือดเป็นกรดแม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคอง และได้ยาต้านพิษอย่างเต็มที่แล้ว
Ethylene glycol (62 กรัม/โมล)	สารป้องกันการแข็งตัว น้ำยาหล่อเย็น น้ำมันเบรคไฮดรอลิค, สารละลายน้ำแข็ง	ซึม สับสน ภาวะไตวายเฉียบพลัน นิ่วแคลเซียมออกซาเลต แคลเซียมในเลือดต่ำ	• ระดับ Ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 50 มก/ดล. ในกรณีที่ไม่ได้ Fomepizole • ระดับ Ethylene glycol ในเลือดมากกว่า 200-300 มก/ดล. ในกรณีที่ได้ยาต้านพิษกลุ่ม Alcohol dehydrogenase inhibitor (ค่าการทำงานของไตปกติ) • ภาวะเลือดเป็นกรด โดยค่า pH < 7.2 หรือ Anion gap > 28 มิลลิอิควิเวเลนท์/ลิตร • ภาวะโคม่าหรือชัก • ภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง • ภาวะเลือดเป็นกรดแม้จะได้รับการรักษาด้วยวิธีประคับประคอง และได้ยาต้านพิษอย่างเต็มที่แล้ว
Propylene glycol (76 กรัม/โมล)	ครีมบำรุงผิว ยาชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เช่น Lorazepam, Diazepam, Phenytoin	หัวใจเต้นช้า ภาวะ prolong QT ความดันโลหิตต่ำ ซึม สับสน ภาวะไตวายเฉียบพลัน กรดแล็กติกคั่ง	• ระดับ Propylene glycol ในเลือดมากกว่า 400 มก/ดล. • ระดับกรดแล็กติกในเลือดสูงอย่างรุนแรง
Isopropanol (60 กรัม/โมล)	แอลกอฮอล์เช็ดทำความสะอาด	ลมหายใจกลิ่นคล้ายผลไม้ มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางที่รุนแรง ปวดท้อง	• ระดับ Isopropanol ในเลือดมากกว่า 500 มก/ดล. • ภาวะโคม่าเป็นเวลานาน • ภาวะความดันโลหิตต่ำ หรือมีกรดแล็กติกสูงในเลือด • ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือมีการกดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ • ภาวะไตวายเฉียบพลัน
Diethylene glycol (106 กรัม/โมล)	น้ำมันเบรก	ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายเหลว ตับอ่อน อักเสบเฉียบพลัน ไตวายเฉียบพลัน	• พิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลัน

สรุป

สารพิษประเภทแอลกอฮอล์สามารถก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ต่างๆ ในร่างกาย และนำไปสู่การเสียชีวิต หากแพทย์ผู้รักษาไม่ตระหนักถึง ไม่สามารถวินิจฉัยและรักษาได้ทันท่วงที อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรสงสัยภาวะพิษจากแอลกอฮอล์ หากผู้ป่วยมีอาการซึมลง ตรวจเลือดแล้วพบค่า Osmolal gap สูง ภาวะเลือดเป็นกรด และค่า Anion gap สูงโดยไม่สามารถหาสาเหตุได้ สำหรับการรักษาพิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับการให้ยาต้านพิษที่มีประโยชน์ในกรณีได้รับสาร Methanol, Ethylene glycol และพิจารณาทำการฟอกไตหากมีข้อบ่งชี้ เช่นภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะเลือดเป็นกรดรุนแรง ภาวะกรดแล็กติกสูงในเลือดรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Brooks DE, Dibert KW, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(12):1360-541.
2. Kraut JA, Mullins ME. Toxic Alcohols. N Engl J Med. 2018;378(3):270-80.
3. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. Med Toxicol. 1986;1(5):309-34.
4. Robinson CN, Latimer B, Abreo F, Broussard K, McMartin KE. In-vivo evidence of nephrotoxicity and altered hepatic function in rats following administration of diglycolic acid, a metabolite of diethylene glycol. Clin Toxicol (Phila). 2017;55(3):196-205.
5. Zar T, Graeber C, Perazella MA. Reviews: Recognition, Treatment, and Prevention of Propylene Glycol Toxicity. Semin Dial. 2007;20(3):217-9.
6. Mullins ME, Kraut JA. The Role of the Nephrologist in Management of Poisoning and Intoxication: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022;79(6):877-89.
7. Ghannoum M, Roberts DM, Bouchard J. Enhanced elimination of poisons. In: Brenner & Rector's the kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;2148-73.
8. Kapitein B, Biesmans RCG, van der Sijs H, de Wildt SN. Propylene Glycol-Related Delirium After Esmolol Infusion. Ann Pharmacother. 2014;48(7):940-2.
9. Slaughter RJ, Mason RW, Beasley DMG, Vale JA, Schep LJ. Isopropanol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(5):470-8.
10. Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. Ann Intern Med. 1987;106(3):478-9.
11. Devoti E, Marta E, Belotti E, Bregoli L, Liut F, Maiorca P, et al. Diethylene glycol poisoning from transcutaneous absorption. Am J Kidney Dis. 2015;65(4):603-6.
12. Karayel F, Turan AA, Sav A, Pakis I, Akyildiz EU, Ersoy G. Methanol intoxication: pathological changes of central nervous system (17 cases). Am J Forensic Med Pathol. 2010 ;31(1):34-6.
13. Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(10):967-73.
14. McQuade DJ, Dargan PI, Wood DM. Challenges in the diagnosis of ethylene glycol poisoning. Ann Clin Biochem. 2014;51 (Pt 2):167-78.
15. Pappas AA, Ackerman BH, Olsen KM, Taylor EH. Isopropanol ingestion: a report of six episodes with isopropanol and acetone serum concentration time data. J Toxicol Clin Toxicol. 1991;29(1):11-21.
16. Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DMG. Diethylene glycol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009;47(6):525-35.
17. Kraut JA. Diagnosis of toxic alcohols: limitations of present methods. Clin Toxicol (Phila). 2015;53(7):589-95.
18. Krasowski MD, Wilcoxon RM, Miron J. A retrospective analysis of glycol and toxic alcohol ingestion: utility of anion and osmolal gaps. BMC Clin Pathol. 2012;12:1.
19. Ku E, Cheung EL, Khan A, Yu AS. Anion and osmolal gaps after alcohol intoxication. Am J Kidney Dis. 2009;54(2):385-8.
20. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):480-4.
21. Alhamad T, Blandon J, Meza AT, Bilbao JE, Hernandez GT. Acute kidney injury with oxalate deposition in a patient with a high anion gap metabolic acidosis and a normal osmolal gap. J Nephropathol. 2013;2(2):139-43.
22. Hodgman M, Marraffa JM, Wojcik S, Grant W. Serum Calcium Concentration in Ethylene Glycol Poisoning. J Med Toxicol. 2017;13(2):153-7.
23. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med. 2009;360(21):2216-23.
24. Slaughter RJ, Mason RW, Beasley DMG, Vale JA, Schep LJ.

Isopropanol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(5):470-8.
25. Jorens PG, Demey HE, Schepens PJ, Coucke V, Verpooten GA, Couttenye MM, et al. Unusual D-lactic acid acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(2):163-9.
26. Hee PV, Neels H, Doncker MD, Vrydags N, Schatteman K, Uyttenbroeck W, et al. Analysis of γ-hydroxybutyric acid, DL-lactic acid, glycolic acid, ethylene glycol and other glycols in body fluids by a direct injection gas chromatography-mass spectrometry assay for wide use. Clin Chem Lab Med. 2004;42(11):1341-5.
27. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Nurieva O, Kotikova K, et al. Use of Out-of-Hospital Ethanol Administration to Improve Outcome in Mass Methanol Outbreaks. Ann Emerg Med. 2016;68(1):52-61.
28. Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. N Engl J Med. 2009;360(21):2216-23.
29. Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. Emerg Med Int. 2013;2013:638057.
30. Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, Purssell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, et al. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. Ann Emerg Med. 2009;53(4): 439-50.e10.
31. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. Crit Care Med. 2015;43(2):461-72.
32. Lachance P, Mac-Way F, Desmeules S, De Serres SA, Julien AS, Douville P, et al. Prediction and validation of hemodialysis duration in acute methanol poisoning. Kidney Int. 2015;88(5):1170-7.
33. Sidlak AM, Marino RT, Van Meerbeke JP, Pizon AF. Single versus continued dosing of fomepizole during hemodialysis in ethylene glycol toxicity. Clin Toxicol (Phila). 2021;59(2): 106-10.
34. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. Crit Care Med. 2015;43(2):461-72.
35. Iliuta IA, Lachance P, Ghannoum M, Bégin Y, Mac-Way F, Desmeules S, et al. Prediction and validation of the duration of hemodialysis sessions for the treatment of acute ethylene glycol poisoning. Kidney Int. 2017;92(2):453-60.
36. Zar T, Graeber C, Perazella MA. Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. Semin Dial. 2007;20(3):217-9.
37. Pillai U, Hothi JC, Bhat ZY. Severe propylene glycol toxicity secondary to use of anti-epileptics. Am J Ther. 2014;21(4): e106-9.
38. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):505-15.
39. Brophy PD, Tenenbein M, Gardner J, Bunchman TE, Smoyer WE. Childhood diethylene glycol poisoning treated with alcohol dehydrogenase inhibitor fomepizole and hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2000;35(5):958-62.

Prognostic Factors of Patency Loss of Arteriovenous Fistula After Percutaneous Transluminal Angioplasty

Peeranat Srivachirawat, Kumtorn Lelamali, Thitiya Puavilai

Renal Unit, Department of Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Arteriovenous fistula (AVF) is recommended as 1st choice of vascular access for hemodialysis (HD). Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) helps increase the patency of AVF, which enhances HD adequacy. However, a slow decline in blood flow rate over time after PTA is common. The present study examined factors associated with patency loss at 6 months after PTA.

Method: This is a single-center prospective cohort study of 54 HD patients using AVF as dialysis access. Demographic data and characteristics of AVF were collected at baseline. The changes in blood flow rates after PTA were recorded immediately and at 3- and 6-month after the procedure. Factors associated with patency loss at 6 months after PTA were evaluated.

Results: The average age of AVF was 77.1 ± 68.4 months. Sixty-three percent of the fistula were in the upper arm. Central vein stenosis was present in 15.3%. Forty-six percent had previous interventions to the fistula. The most common type of intervention was plain balloon angioplasty (90.7%). The access blood flow rate (ABF) rate improved significantly immediately after the PTA. However, a slow but significant decline in ABF rate was observed at 3 and 6 months. The patency rates of the fistula at 3 and 6 months were 94.4% and 75.9 %, respectively. Independent predictors for patency loss at 6 months were ABF <500 ml/min immediately after the procedure, multiple stenotic lesions, and higher PTH level. Higher hemoglobin and lower ABF rate immediately after the PTA were independently correlated with >25% decline in the ABF at follow-up

Conclusion: Low ABF rate immediately after PTA, higher number of stenotic lesions, and higher PTH level predicted patency loss of AVF after PTA. These findings could help identify patients at high risk of AVF failure who might benefit from close monitoring.

Keywords: AV access; stenosis; thrombosis; dialysis; kidney failure; ESKD; ESRD

Corresponding author: *Kumtorn Lelamali*
Email: *lelamali01@yahoo.com*

Received: 15 December 2023; Revised;14 January 2024; Accepted: 14 January 2024

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

ปัจจัยที่พยากรณ์การตันของเส้นฟอกเลือดชนิด arteriovenous fistula หลังจากการขยายเส้นเลือดด้วยบอลลูน

พีรณัฐ ศรีวชิรวัฒน์, กำธร ลีลามะลิ, ธิติยา พัววิไล

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: เส้นฟอกเลือดชนิด arteriovenous fistula (AVF) ถูกแนะนำให้เป็นทางเลือกแรกของเส้นฟอกเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การขยายเส้นฟอกเลือดด้วยบอลลูนสามารถช่วยให้ AVF ที่ตีบหรือตันกลับมาใช้งานได้นานขึ้น จึงช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการฟอกเลือด การลดลงของอัตราการไหลเวียนของเลือดหลังจากการขยายเส้นเลือดด้วยบอลลูนไปแล้วนั้นพบได้บ่อย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่ามีปัจจัยอะไรบ้างที่สามารถพยากรณ์การตันของ AVF หลังจากได้รับการขยายด้วยบอลลูน

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในสถาบันเดียวในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดโดยใช้ AVF จำนวน 54 คน มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและข้อมูลของ AVF ณ.จุดเริ่มการศึกษา และเก็บข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลเวียนของเลือดในเส้นฟอกเลือด ทันทีหลังจากการขยายด้วยบอลลลูน และที่ 3 เดือน และ 6 เดือน และวิเคราะห์ปัจจัยที่สามารถพยากรณ์การตันของ AVF ที่ 6 เดือน

ผลการศึกษา: อายุเฉลี่ยของ AVF คือ 77.1 ± 68.4 เดือน ร้อยละ 63 ของ AVF อยู่บริเวณต้นแขนส่วนบน พบ central vein stenosis ร้อยละ 15.3 และร้อยละ 46 เคยได้รับการแก้ไข AVF มาก่อน หัตถการที่ทำมากที่สุดคือ plain balloon angioplasty (ร้อยละ 90.7) ทันทีหลังการขยายเส้นเลือดพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลเวียนของเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามอัตราการไหลเวียนของเลือดค่อยๆ ลดลงเรื่อยๆ ที่ 3 และ 6 เดือนหลังการขยายเส้น อัตราการอยู่รอดของ AVF ที่ 3 และ 6 เดือน คือ ร้อยละ 94.4 และร้อยละ 75.9 ตามลำดับ ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับการตันของ AVF ที่ 6 เดือน ได้แก่ อัตราการไหลเวียนของเลือดทันทีหลังการขยาย <500 มิลลิลิตร/นาที เส้นที่มีการตีบหลายแห่ง และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูง นอกจากนี้ฮีโมโกลบินที่สูง และอัตราการไหลเวียนของเลือดทันทีหลังการขยายต่ำ มีความสัมพันธ์อย่างเป็นอิสระกับการลดลงของอัตราการไหลของเลือดมากกว่าร้อยละ 25

สรุป: อัตราการไหลเวียนของเลือดที่ต่ำหลังจากการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน เส้นที่มีบริเวณของการตีบหลายแห่ง และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูง สามารถพยากรณ์การตันของ AVF ที่ 6 เดือนหลังได้รับการขยายหลอดเลือด ปัจจัยเหล่านี้อาจสามารถนำไปใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการตันของ AVF ซึ่งอาจได้รับประโยชน์จากการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: เส้นฟอกเลือด; ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย; การบำบัดทดแทนไต; เส้นตีบ; เส้นตัน

Introduction

The vascular access that provides adequate blood flow is important for the adequacy of hemodialysis (HD).[1] Arteriovenous fistula (AVF) has advantages in its ability to provide high access blood flow (ABF) rate, having long lifespan and lower risk of complications such as infection and thrombosis. Thus, current KDOQI guideline recommends AVF as the first choice of vascular access for HD.[2] Nevertheless, stenosis or even thrombosis of AVF can still occur requiring percutaneous balloon

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *กำธร ลีลามะลิ*
อีเมล: *lelamali01@yahoo.com*

รับบทความ: 15 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 14 มกราคม 2567; รับตีพิมพ์: 14 มกราคม 2567

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

angioplasty (PTA) or even surgical revision.[3] AVF stenosis and thrombosis remain the leading causes of AVF failure.[4] According to KDOQI guideline, it is reasonable to use balloon angioplasty as a primary treatment for significant AVF stenosis (>50% stenosis). A previous study form Thailand confirmed the safety and efficacy of PTA with a success rate of 83% and 1-year primary assisted patency rate of 68.7%.[5] Unfortunately, despite the high success rate of PTA, approximately 30% of the fistula lost the patency within 1 year. The previous study showed that vascular access flow rate after PTA could predict future AVF thrombosis.[6] A retrospective study by Henricus et al reported that patients with diabetes had lower rate of patency which could be improved with tight control of the blood sugar.[7] Another study by Romann et al. showed a significant risk of AVF failure up to 1.8 times after intervention in patients with diabetes, compared with those without diabetes.[8] Outflow stenosis and ≥2 cm stenotic lesion were also associated with patency loss. Another study by Manou et al showed that previous history of AVF thrombosis, history of previous intervention, non-white ethnicity, longer length of stenotic lesion, >65 years old, and outflow stenosis were risk factors of patency loss after PTA.[9] A systematic review from Neuen et al showed that the age of AVF <6 months and length of stenosis >2 cm were associated with reduced patency after intervention.[10] The present study explored risk factors associated with patency loss after PTA among HD patients with AVF stenosis.

Materials and Methods

Patients

This is a prospective cohort study conducted at Rajavithi hospital between August 1, 2021 to August 30, 2022. Patients with AVF who received regular HD from Rajvithi hospital and those who were referred from other hospitals to see the interventional nephrologists at Rajvithi hospital were screened. The inclusion criteria were age >18 years old and having been using AVF for at least 3 months. The exclusion criteria were failed angioplasty and switching to peritoneal dialysis or receiving a kidney transplantation during the 6-month follow-up period. The study protocol was reviewed and approved by the Ethical committee of Rajavithi hospital (Approval number 64128) and was performed in accordance with the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all participants.

Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty

Two interventional nephrologists at Rajvithi hospital performed the procedure. The indications for PTA were clinically or hemodynamically significant stenosis, access blood flow rate <400 ml/min without significant stenosis, and clinical indicator of AVF stenosis. The procedures performed were plain balloon, drug-eluting balloon, bare-stent, or covered-stent (stent graft). The decision on the type of the procedure was made by the interventional nephrologist.

Data Collection

Baseline patient characteristics and laboratory data were collected. The ABF and brachial artery blood flow rates were obtained from Doppler ultrasound before, immediately after, and at 3 and 6 months after the procedure.

Outcome

The outcomes were changes in the ABF rate and predictive factors of patency loss at 6 months after PTA

Definitions

Arteriovenous fistula (AVF): vascular access which connects vein and artery for HD

Primary patency after PTA: an interval between the time of PTA until any intervention to maintain the patency or access abandonment.

Percutaneous transluminal angioplasty (PTA): a procedure to open the blocked blood vessel using a small, flexible plastic tube, or catheter with a balloon, a drug eluting balloon, a bare stent, or stent graft.

Access blood flow rate (ABF): a velocity of the blood that passes through the AVF measuring at the level of brachial artery by duplex doppler ultrasound.

Clinical indicator of significant AVF stenosis: a presence of at least one of the following:

difficulty placing needles; low pump speed; prolonged bleeding after removal of needles; low KT/V; decreased thrill; pulsatile AVF; ipsilateral extremity edema

Pre-emptive criteria for PTA: a decrease in ABF rate to <400 ml/min

Percent stenosis: the percent stenosis was calculated from the formula (1– ABF rate at the stenotic area/ABF rate at the normal area) × 100%

Location of AVF stenosis: peripheral lesion included Juxta-anastomotic vein, drainage vein, and cephalic arch vein; central lesion included subclavian vein and brachiocephalic vein.

Statistical analyses:

Data were presented as number (%), median (minimum-maximum) or mean ± standard deviation. Chi-square or fisher's exact test was used to compare categorical data. Factors associated with primary patency after PTA were analyzed by binary logistic regression. Repeated measures ANOVA was used to compare multiple means of the same group. The survival of AVF was analyzed by Kaplan-Meier survival curve. Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to determine factors associated with AVF survival at 6 months. P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 77 patients were screened. Twenty-three patients were excluded due to failed angioplasty (2 patients), kidney transplantation (1 patient), switching to peritoneal dialysis (1 patient) and loss to follow-up (19 patients). Fifty-four patients were included in the final analysis. **Tables 1 and 2** show baseline demographic and laboratory data, and characteristics of AVF.

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Parameters	N=54
Age (years)	56 ± 15
Male (n/%)	29 (54)
Body mass index (kg/m^2)	22.9 ± 0.4
Underlying disease (n/%) • Hypertension • Dyslipidemia • Diabetes mellitus • Ischemic heart disease • Cerebrovascular disease • Peripheral vascular disease	 34 (63) 36 (66.7) 22 (40.7) 9 (16.7) 6 (11.1) 1 (1.9)
Medications (n/%) • Erythropoietin • Antiplatelets • Anticoagulants • Statins	 41 (75.9) 20 (37.0) 3 (5.6) 37 (68.5)
Systolic Blood pressure (mmHg)	140.2 ± 29
Laboratory data	
Hemoglobin (g/dl)	10.6 ± 1.6
Platelets x 100 (UL)	205.7 ± 63.6
Partial thromboplastin time (seconds)	33.1 ± 25.9
International normalized ratio (seconds)	1.2 ± 0.7
Hemoglobin A1c (%)	5.7 ± 1.6
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	489.5 (16.3-2,403)
Calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.9
Phosphate (mg/dl)	4.6 ± 1.7
Arteriovenous fistula Location (n/%) • Upper arm (brachiocephalic or brachiobasilic) • Lower arm (radiocephalic)	 34 (63) 20 (38)
Age (months)	77.1 ± 68.3
Previous intervention (n/%)	25 (46)

Table 2 Characteristics of arteriovenous fistula

Parameters	
ABF rate prior to PTA (ml/min)	551 (0-2416)
Total number of stenotic lesions (n)	83
Median number of stenotic lesions per one fistula	1 (1-3)
Single stenotic lesion (n/%)	28 (51.9)
Location of stenosis (n/%) Peripheral lesion • Juxta-anastomotic vein • Drainage vein • Cephalic arch vein Central • Subclavian vein • Brachiocephalic vein Combined	 72 (84.7) 23 (27.1) 34 (40.0) 15 (17.6) 13 (15.3) 5 (5.9) 8 (9.4) 9 (10.6)
Location of stenotic length ≥2cm (n/%) • Juxta-anastomotic vein • Drainage vein • Cephalic arch vein • Subclavian vein • Brachiocephalic vein	27 (73) 5 (8) 11 (44) 5 (20) 1 (4) 5 (24)
Thrombosis (n/%)	1 (2%)
Types of PTA (n/%) • plain balloon • drug eluting balloon • bare stent • stent graft	 49 (90.7) 2 (3.7) 1 (1.9) 2 (3.7)
ABF rate after PTA (ml/min) Increase in ABF rate immediately after PTA (ml/min) <20% increase in ABF rate (n/%) ≥20% increase in ABF rate (n/%)	945 (218-5,392) 113.5 ± 144.1 12 (22) 42 (78)
% Stenosis prior to PTA	66.7 ± 19.9
% Stenosis after PTA 50-75% (n/%) 76-90% (n/%) >90% (n/%)	36.4 ± 17.9 56 (67.0) 17 (20) 10 (13)
% Residual stenosis immediately after PTA <30 % (n/%) ≥30 % (n/%)	36.4 ± 17.9 32 (39) 51 (61)

ABF, access blood flow; PTA, percutaneous transluminal angioplasty

The patency rates at 3 and 6 months were 94.4% (51 patients) and 75.9% (41 patients), respectively **(Figure 1)**. The ABF rates at 3 and 6 months were 1,109.06 ± 725.74 and 1061.51 ± 742.74 ml/min, respectively.

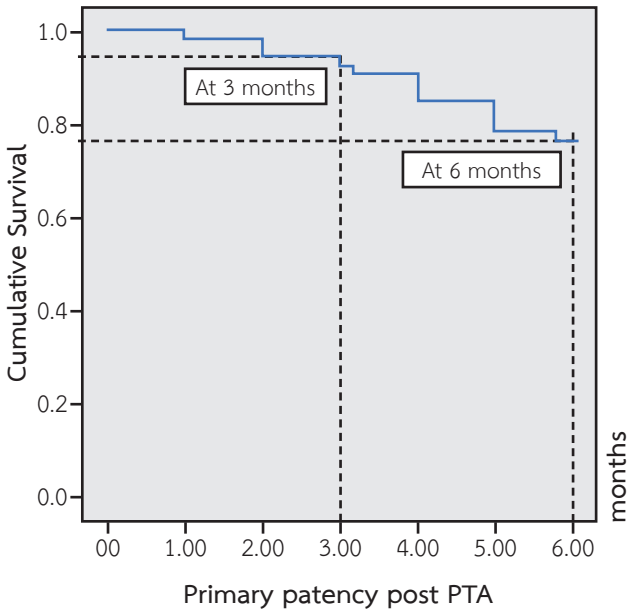


Figure 1. Patency of arteriovenous fistula after percutaneous transluminal angioplasty

Repeated Measures ANOVA revealed a significant increase in the mean ABF rates at 3 and 6 months after PTA (P=0.013). Pairwise comparisons revealed a significant difference between the ABF rate before PTA and 3 months after PTA (p=0.038). The difference between the ABF rate before PTA and 6 months after PTA did not reach statistical significance. The number of patients who had ABF rate ≥400 or ≥500 ml/min continued to decrease at 3 and 6 months **(Table 3)**. When using the cut-off ABF rate of 500 ml/min, there was no statistical difference in the number of patients with ABF rate ≥500 or <500 ml/min between prior to PTA and 6 months after PTA.

Factors associated with the loss of patency at 6 months are shown in **Table 4**. ABF rate <500 ml/min immediately after PTA, location of stenosis at the cephalic arch vein, higher number of stenotic lesions, and higher PTH level, were associated with the loss of patency at 6 months. In the multivariate Cox proportional hazard regression analysis, ABF rate <500 ml/min immediately after PTA,

multiple stenotic lesions, and higher PTH level were independently associated with the loss of patency at 6 months. Moreover, higher hemoglobin level and lower ABF immediately after PTA were independently correlated with >25% decrease in the ABF rate at follow-up **(Table 5)**

Table 3 Access blood flow rate before and after percutaneous transluminal angioplasty

Parameters	Before PTA	After PTA			P-value
		Immediately	3 months	6 months	
No of patients (n/%)	54 (100)	54 (100)	51 (94.74)	41 (76)	
ABF rate (ml/min)	710 ± 573	1,080 ± 743	1,109 ± 726	1,016 ± 742	0.013
Patients with ABF rate (n/%)					
≥400ml/min	36 (66.7)	50 (92.6) *	47 (92.2) **	36 (90) ***	0.01* 0.001** <0.001***
<400ml/min	18 (33.3)	4 (7.4) *	4 (7.8) **	5 (10) ***	
≥500ml/min	30 (55)	50 (93) *	45 (88) **	30 (73)	<0.001* <0.001**
<500ml/min	24 (45)	4 (7) *	6 (12) **	11 (27)	

*Before PTA vs. *immediately after PTA; **3 months after PTA; ***6 months after PTA*
PTA, percutaneous transluminal angioplasty; ABF, access blood flow

Table 4 Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analyses of factors associated with patency loss at 6 months

Parameters	Crude HR (95%CI)	p-value	Adjusted HR (95%CI)	p-value
Cephalic arch vein stenosis (Y/N)	3.69 (1.24-11.02)	0.001	1.59 (0.34-6.32)	0.513
Number of stenotic lesions	2.56 (1.16-5.66)	0.020	4.01 (1.41-11.36)	0.009
ABF rate immediately after PTA <500 ml/min (Y/N)	9.08 (2.42-33.97)	0.001	18.17 (3.61-91.40)	0.001
Intact PTH level (1 pg/mL)	1.00 (1.01-1.02)	0.012	1.002 (1.001-1.003)	0.008

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; ABF, access blood flow; PTA, percutaneous transluminal angioplasty; PTH, parathyroid hormone level

Table 5 Univariate and multivariate logistic regression analyses of factors associated with >25% decrease in the access blood flow rate

Parameters	Crude OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95%CI)	p-value
Hemoglobin level	2.03 (1.30-3.16)	0.002	2.09 (1.29-3.38)	0.003
ABF immediately after PTA	0.98 (0.97-0.99)	0.039	0.98 (0.97-0.99)	0.034

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ABF, access blood flow rate; PTA, percutaneous transluminal angioplasty

Discussion

The present study showed that the ABF rate improved significantly immediately after PTA. However, a slow but significant decline in ABF rate was observed at 3 and 6 months. The patency rates of the fistula at 3 and 6 months were 94.4% and 75.9 %, respectively. Independent predictors of patency loss at 6 months were ABF rate <500 ml/min immediately after the procedure, multiple stenotic lesions, and higher PTH level. Higher hemoglobin and lower ABF rate immediately after PTA were also independently correlated with >25% decline in the ABF at follow-up.

The result on the 6-month patency rate of AVF after PTA from the present study was comparable with the previous report.[5] However, diabetes was not associated with patency loss in the present study, whereas the previous study reported diabetes as a risk factor for decreased AVF survival after PTA.[9] This may be explained by the lower prevalence of diabetes and peripheral vascular disease in the present study.

The present study also observed the relationship between increased Intact parathyroid hormone level and patency loss after PTA. The risk increased by 0.2% for every 1 pg/mL increase in parathyroid hormone level. A study by Gardezi, Ali L et al. found similar correlation between parathyroid hormone level and AVF failure.[12]. This may be related to an increase in vascular calcification among patients with increased parathyroid hormone level or other unknown mechanism.

Similar to the recent study in Chinese population, multiple stenotic lesions were associated with several folds increase in the risk of AVF failure after PTA.[13] Others have also observed the relationship between the length of stenosis and the location of stenosis at the outflow vein with patency loss.[8,10] Cephalic arch vein stenosis tended to loss patency after PTA.[13] The previous study by Kim et al reported the patency rate of 40.5% at 6 months after PTA.[14]

Limitations of the present study were small sample size, higher rate of loss to follow-up and short follow-up time.

In conclusion, predictive factors for patency loss of AVF at 6 months after PTA were ABF rate <500 ml/min immediately after the procedure, multiple stenotic lesions, and higher PTH level. These findings could help identify patients at high risk of AVF failure who might benefit from close monitoring.

Acknowledgment

We would like to thank the Department of Medical Services for assistance and support.

References

1. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when and how to intervene. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(2):332-9
2. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis. 2006;48 Suppl 1: S176-247.
3. Hassan, M.H., Abdelrazek, G.M. & Hashim, A.A. The clinical importance of color Doppler ultrasonography in puncture related complications of hemodialysis vascular access. Egypt J Radiol Nucl Med. 2019;50:89
4. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020;75(4 Suppl 2):S1-164.
5. Wongwanit C, Simasinha T, Mutirangura P, Raungsetakit C, Chinsakchai K, Sermsathanasawadi N, et al. Patency of Stenotic Arteriovenous Fistula (AVF) after Percutaneous Balloon Angioplasty (PTA). J Med Assoc Thai. 2017;100(5):154
6. Visesluk S. Vascular access blood flow rate by ultrasound dilutional technique in hemodialysis patients. Thai Thesis Database. 1999;72
7. Huijbregts HJ, Bots ML, Wittens CH, Schrama YC, Moll FL, Blankestijn PJ. CIMINO study group. Hemodialysis arteriovenous fistula patency revisited: results of a prospective, multicenter initiative. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(3):714-9.
8. Romann A, Beaulieu MC, Rhéaume P, Clement J, Sidhu R, Kiaii M. Risk factors associated with arteriovenous fistula failure after first radiologic intervention. J Vasc Access. 2016;17(2):167-74.
9. Manou-Stathopoulou S, Robinson EJ, Harvey JJ, Karunanithy N, Calder F, Robson MG. Factors associated with outcome after

successful radiological intervention in arteriovenous fistulas: A retrospective cohort. J Vasc Access. 2019;20(6):716-24.

10. Neuen BL, Gunnarsson R, Baer RA, Tosenovsky P, Green SJ, Golledge J, et al. Factors associated with patency following angioplasty of hemodialysis fistulae. J Vasc Interv Radiol. 2014;25(9):1419-26.
11. Heerwagen ST, Hansen MA, Schroeder TV, Ladefoged SD, Lönn L. Endovascular Treatment of Hemodialysis Arteriovenous Fistulas: Is Immediate Post-Interventional Blood Flow a Predictor of Patency? J Vasc Access. 2012; 13(3):315–20.
12. Gardezi AI, Karim MS, Rosenberg JE, Scialla JJ, Banerjee T, Powe NR, et al. Markers of mineral metabolism and vascular access complications: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. Hemodial Int. 2020;24(1): 43–51.
13. Zheng Q, Xie B, Xie X, Zhang W, Hou J, Zhonglin F, et al. Predictors associated with early and late restenosis of arteriovenous fistulas and grafts after percutaneous transluminal angiography. Ann Transl Med. 2021 ;9(2):132.
14. Kim Y, Kim HD, Chung BH, Park CW, Yang CW, Kim YS. Clinical predictors of recurrent cephalic arch stenosis and impact of the access flow reduction on the patency rate. J Vasc Access. 2022;23(5):718

Efficacy and Safety of Elobixibat on Constipation in End-Stage Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial

Krisanapol Jenaksornkul[1], Narongrit Siriwattanasit[1], Pitchamon Inkong[1], Pamila Tasanavipas[1], Narittaya Varothai[1], Theerasak Tangwonglert[1], Naowanit Nata[1], Amnart Chaiprasert[1], Ouppatham Supasyndh[1], Daraporn Rungprai[2], Bancha Satirapoj[1]

[1]*Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

[2]*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand*

Abstract

Background: Chronic constipation is prevalent among patients with end-stage kidney disease (ESKD). Recently, elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, has been used to treat chronic constipation by stimulating bowel function. However, its efficacy and safety in ESKD patients undergoing hemodialysis (HD) have yet to be examined.

Methods: HD patients diagnosed with chronic constipation, as per the Rome IV criteria, were randomized in a 1:1 allocation ratio to receive either elobixibat or a placebo for 12 weeks. Changes in the Bristol Stool Form Scale (BSFS), frequencies of spontaneous bowel movements (SBM) and complete spontaneous bowel movements (CSBM) per week, LDL cholesterol levels, and the gut microbiota-derived metabolite, P-cresol, from baseline were evaluated after the 12-week period.

Results: A total of 46 patients participated in the study. After 12 weeks of treatment, significant improvements were observed in the BSFS (mean difference [95% confidence interval] = 1.93 [1.37, 2.48], P<0.001), and there was an increase in the frequencies of SBM (2.46 [1.69, 3.23], P<0.001) and CSBM (2.83 [1.63, 3.39], P<0.001) per week in the elobixibat group compared with the placebo group. Additionally, LDL cholesterol levels significantly decreased in the elobixibat group relative to the placebo group (-12.41 [-24.72, -0.09], P<0.001). No significant differences were noted in other laboratory data or P-cresol levels. Furthermore, no serious adverse events were reported in either group.

Conclusion: Elobixibat exhibited an efficacy in improving constipation and reducing LDL cholesterol levels. These findings suggest that elobixibat might be an effective treatment for chronic constipation in ESKD patients undergoing HD.

Keywords: bowel movement; dialysis; chronic kidney disease; CKD; ESRD

Corresponding author: *Bancha Satirapoj*
Email: *satirapoj@yahoo.com*

Received: 4 December 2023; Revised 21 December 2023; Accepted: 21 December 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.

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของอีโลบิซิแบตต่อภาวะท้องผูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

กฤษณะพล เจนอักษรกุล[1], ณรงค์ฤทธิ์ ศิริวัฒนสิทธิ์[1], พิชมญชุ์ อินกอง[1], พามิลา ทรรศนะวิภาส[1], นฤตยา วโรทัย[1], ธีรศักดิ์ ตั้งวงษ์เลิศ[1], เนาวนิตย์ นาทา[1], อำนาจ ชัยประเสริฐ[1], อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์[1], ดาราพร รุ้งพราย[2], บัญชา สถิระพจน์[1]

[1]แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

[2]ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะท้องผูกเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ยาอีโลบิซิแบตเป็นยาระบายชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกรดน้ำดีที่ลำไส้ และถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรังโดยจะไปช่วยกระตุ้นการทำงานของลำไส้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะท้องผูกเรื้อรังโดยวินิจฉัยตามเกณฑ์ Rome IV ผู้ป่วยถูกจัดเข้าสู่กลุ่มอีโลบิซิแบตหรือยาหลอกแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์ มีการประเมินการเปลี่ยนแปลงของ Bristol stool form scale (BSFS), จำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระ และ จำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระที่รู้สึกถ่ายสุดต่อสัปดาห์, ระดับ LDL cholesterol และ P-cresol ก่อนและหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 12 สัปดาห์

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 46 ราย หลังจากได้ยาที่ 12 สัปดาห์พบว่ากลุ่มอีโลบิซิแบตมี BSFS ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference (95% confidence interval) =1.93 (1.37, 2.48), P<0.001) มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระ (2.46 (1.69, 3.23), P<0.001) และจำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระที่รู้สึกว่าถ่ายสุดต่อสัปดาห์ (2.83 (1.63, 3.39), P<0.001) ในกลุ่มที่ได้รับอิโลบิซิแบตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการลดลงของระดับ LDL cholesterol เปรียบเทียบกับยาหลอก (-12.41 (-24.72, - 0.09), P<0.001) แต่ไม่พบความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลงของระดับ P-cresol และไม่พบผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง

สรุป: ยาอีโลบิซิแบตช่วยลดอาการท้องผูกและระดับ LDL cholesterol ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาอีโลบิซิแบตในการรักษาภาวะท้องผูกเรื้อรัง

คำสำคัญ: การบำบัดทดแทนไต; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย; อุจจาระ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *บัญชา สถิระพจน์*
อีเมล: *satirapoj@yahoo.com*

รับบทความ 4 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข 21 ธันวาคม 2566; รับตีพิมพ์: 21 ธันวาคม 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

Chronic constipation is common among patients with end-stage kidney disease (ESKD) undergoing hemodialysis (HD).[1] The prevalence of constipation in dialysis patients exceeds that in the general population and is associated with adverse clinical outcomes, including decreased quality of life, increased cardiovascular events, and elevated mortality rates.[2-5] The causes of constipation in dialysis patients are multifactorial. Factors such as fluid restriction, excessive fluid removal during dialysis, inadequate dietary fiber intake, the use of phosphate and potassium binders, and comorbidities like diabetes collectively contribute to chronic constipation in these patients. Additionally, alterations in intestinal microbiota and the accumulation of gut-derived uremic toxins further exacerbate constipation.[6-10]

The use of laxatives presents challenges in ESKD patients. Magnesium oxide is contraindicated due to the risk of hypermagnesemia.[11] Bulk-forming laxatives are not advisable due to associated fluid intake concerns. Furthermore, the efficacy of anthraquinone stimulant laxatives diminishes with prolonged use.[12] Hence, the pharmacological management of constipation in dialysis patients requires careful consideration.[13]

Elobixibat stands out as a novel, locally acting laxative. Acting as an inhibitor of the bile acid transporter (IBAT) expressed specifically in the terminal ileum, elobixibat disrupts the enterohepatic circulation of bile acids. This disruption stimulates bile acid synthesis in the liver, leading to increased bile acid concentrations in the colon lumen, thereby enhancing colonic motility and fluid secretion.[14] Recent observational studies have indicated that elobixibat ameliorates constipation symptoms, including enhancing the frequency of spontaneous bowel movements (SBM) and improving scores on the Bristol Stool Form Scale (BSFS) among dialysis patients with functional constipation.[15-17] Additionally, some studies have reported reductions in LDL-cholesterol and serum phosphate levels following elobixibat administration.[17-19] However, to date, no randomized controlled trial has assessed the efficacy of elobixibat in dialysis patients with chronic constipation, nor has its impact on LDL-cholesterol and the gut-derived uremic toxin, P-cresol, been thoroughly evaluated. Consequently, the current study seeks to investigate the efficacy of elobixibat in HD patients suffering from chronic constipation.

Materials and Methods

The present study was a randomized, single-center, double-blind, placebo-controlled trial involving ESKD patients undergoing maintenance HD from July 1, 2022, to February 1, 2023. Following an initial 1-week run-in period, eligible patients were randomized in a 1:1 allocation ratio to receive either elobixibat or a placebo for 12 weeks.

Outcomes

The primary outcome measure was the mean change in the BSFS at 2 weeks. Secondary outcomes included changes in the BSFS, frequencies of spontaneous bowel movements (SBM), complete spontaneous bowel movements (CSBM) (defined as spontaneous bowel movements with a sense of complete evacuation) per week, and other laboratory data, including P-cresol levels, after 12 weeks.

Participants

Participants were receiving maintenance HD at Phramongkutklao and Thian Fah Foundation hospitals. The research proposal underwent review by the Sub-Committee to Consider the Research Proposal of the Royal Thai Army Medical Department. All participants provided signed informed consent. Eligibility criteria included: (1) age >20 years; (2) receiving maintenance HD for >3 months; (3) adequate dialysis (spKT/V > 1.2); and (4) functional constipation as defined by the Rome IV criteria. Exclusion criteria encompassed chronic constipation resulting from: (1) organic disorders, including neurologic, endocrine, or metabolic diseases; (2) mechanical obstruction or intestinal surgery, excluding simple appendectomy; (3) irritable bowel syndrome; or (4) other medical conditions such as cancers, biliary obstruction, cirrhosis, or pregnancy.

Randomization

Eligible patients were randomized in a 1:1 allocation ratio using a computerized block of four randomization

sequences to receive either elobixibat or a placebo. Elobixibat at a dosage of 10 mg per day (2 tablets) or a placebo was administered before bedtime over a 12-week period. Elobixibat and placebo tablets were provided in sealed, opaque packages, each labeled with a randomization number and prescription. This method ensured double blinding, thereby maintaining the blinding of investigators and patients at both participating hospitals.

Outcome assessments

Stool consistency was assessed using the seven-point BSFS scale. Frequencies of SBM and CSBM per week were evaluated at baseline, 2 weeks post-randomization, and after 12 weeks. Changes in laboratory data, including LDL cholesterol and P-cresol levels, were assessed both at baseline and after 12 weeks.

Sample size calculation

The sample size was determined based on the mean change in stool consistency score observed in a previous trial. A sample size of 19 patients per group was calculated to achieve 90% power for testing the hypothesis that a difference existed in the primary outcome between groups, with a two-sided α of 0.05. To account for potential withdrawals, an additional 20% of patients were enrolled in each group.

Statistical analysis

Data were analyzed using an intention-to-treat approach. Mean and standard deviation were utilized for continuous data with a normal distribution, while median and interquartile range were employed for data not following a normal distribution. Inferential statistics were applied to compare baseline demographic and laboratory data. Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test, whereas continuous variables were assessed using either the Student's t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. Between-group changes were evaluated using repeated measures ANOVA. A p-value of <0.05 was deemed statistically significant.

Results

The study flow chart is shown in **Figure 1.** A total of 46 patients were included. Three patients withdrew consent during the study: one from the elobixibat group and two from the placebo group.

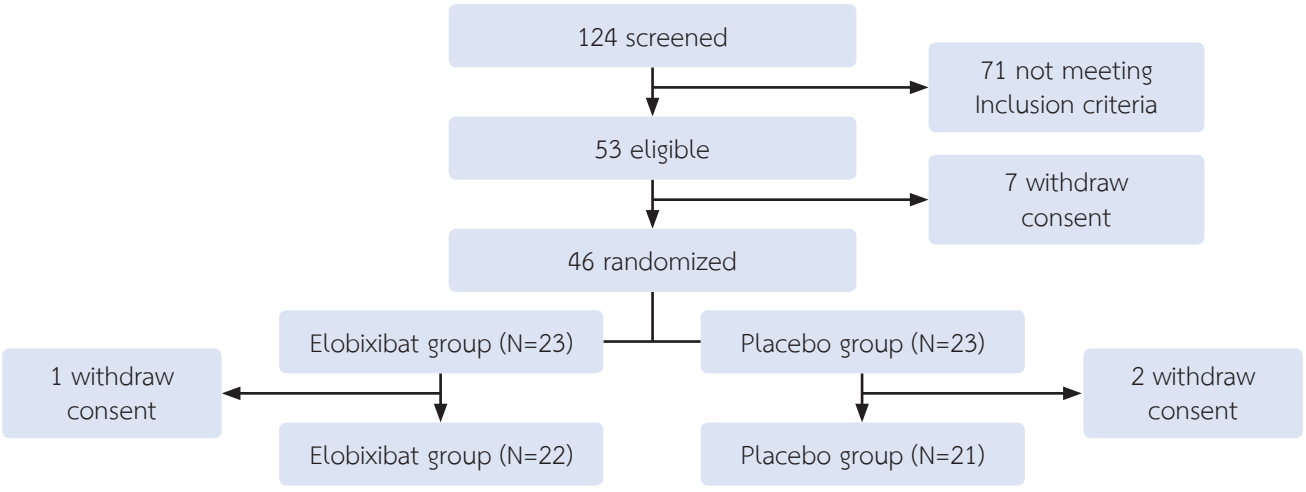


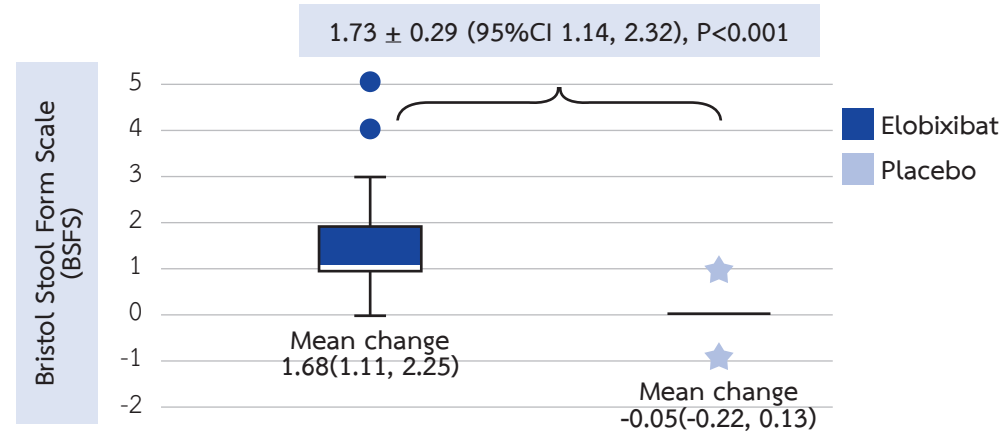
Figure 1 Study Flow Chart

Baseline characteristics of all patients are shown in **Table 1**. Fifty-eight percent of the patients were male. The mean age was 58 years. The most common causes of ESKD were diabetes mellitus and hypertensive nephrosclerosis. Symptoms of constipation, including the BSFS, frequencies of SBM, and CSBM per week during the run-in period, did not differ between the two groups. Additionally, other laboratory data, such as LDL cholesterol and P-cresol levels, were also similar.

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Variable	Elobixibat	Placebo	P-value
Male (N,%)	14 (63.6%)	11 (52.4%)	0.45
Age (years)	57.73 ± 11.83	59.14 ± 12.99	0.71
Body mass index (kg/m^2)	22.53 ± 4.9	22.67 ± 4.39	0.92
Causes of kidney failure (N,%)			
Diabetic nephropathy	7 (31.8%)	9 (42.9%)	0.51
Hypertensive nephrosclerosis	10 (45.5%)	9 (42.9%)	
Glomerulonephritis	2 (9.1%)	0 (0%)	
Hemodialysis vintage (years), median (IQR)	3 (1-5)	4 (2-9)	0.30
spKT/V, median (IQR)	1.5 (1.4-1.6)	1.4 (1.3-1.5)	0.10
Systolic blood pressure (mmHg)	146 ± 22.22	153.57 ± 16.55	0.21
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.27 ± 14.11	70.43 ± 10.18	0.45
Bristol stool form scale	2.68 ± 1.17	2.14 ± 1.2	0.14
Spontaneous bowel movement/week	3.82 ± 1.53	3.95 ± 1.91	0.80
Complete spontaneous bowel movement/week	1.23 ± 1.27	1.14 ± 1.49	0.84
Laxative drugs (N,%)			
Sennosides	10 (45.5%)	11 (52.4%)	0.35
Lactulose	1 (4.5%)	4 (19%)	
Bisacodyl	1 (4.5%)	0 (0%)	
Fiber (N/%)	0 (0%)	1 (4.8%)	
Sennosides+ lactulose (N/%)	2 (9.1%)	1 (4.8%)	
Iron supplement (N/%)	12 (54.5%)	8 (38.1%)	0.28
Phosphate binders (N/%)			
Calcium carbonate	15 (68.2%)	15 (71.4%)	0.41
Sevelamer	1 (4.5%)	0 (0%)	
Aluminum	0 (0%)	2 (9.5%)	
Calcium+ Sevelamer	1 (4.5%)	1 (4.8%)	
Calcium+ Aluminum	2 (9.1%)	0 (0%)	
Hemoglobin (g/dL)	9.84 ± 1.62	10.24 ± 1.6	0.43
Blood urea nitrogen (mg/dL)	60.31 ± 15.11	62.03 ± 15.68	0.72
Creatinine (mg/dL)	9.2 ± 3.02	9.33 ± 2.28	0.87
Sodium (mEq/L)	134.77 ± 2.52	135 ± 3.53	0.81
Potassium (mEq/L)	4.75 ± 0.84	4.71 ± 0.63	0.85
Chloride (mEq/L)	96.5 ± 2.81	94.95 ± 3.64	0.13
Bicarbonate (mEq/L)	23.59 ± 2.06	23.05 ± 2.46	0.45
Calcium (mg/dL)	9.21 ± 0.89	9.27 ± 1.14	0.85
Phosphate (mg/dL)	4.79 ± 1.5	5.01 ± 1.78	0.67
Magnesium (mg/dL)	2.22 ± 0.3	2.31 ± 0.33	0.37
Albumin (g/dL)	4.01 ± 0.36	4.31 ± 0.38	0.01*
Low density lipoprotein (mg/dL)	103.77 ± 54.33	89.98 ± 27.51	0.32
P-cresol (mg/L)	7.37 ± 5.56	5.89 ± 4.01	0.32

The elobixibat group exhibited a statistically significant increase in the BSFS at 2 weeks [mean difference (95% CI) = 1.68 (1.11 to 2.25), p-value < 0.001]. In contrast, the placebo group showed no significant change [-0.05 (-0.22 to 0.13), p-value = 0.57]. A between-group comparison revealed a significant difference in the changes in BSFS from baseline [elobixibat vs. placebo = 1.73 ± 0.29 (1.14, 2.32), p-value < 0.001] **(Figure 2)**.



All data are expressed as Mean with 95%CI

Figure 2 Mean difference in BSF Scale at 2 weeks

Table 2 presents the secondary outcomes at 12 weeks. The between-group changes in the BSFS (elobixibat vs. placebo) were 1.93 ± 0.27 (95% CI = 1.37, 2.48; p-value < 0.001), the frequency of SBM per week was 2.46 ± 0.38 (95% CI = 1.69, 3.23; p-value < 0.001), and the frequency of CSBM per week was 2.83 ± 0.43 (95% CI = 1.96, 3.71; p-value < 0.001). Additionally, the elobixibat group exhibited a significant reduction in LDL cholesterol compared to the placebo group (-12.41 ± 6.09; 95% CI = -24.72, -0.09; p = 0.048). No significant changes were observed in P-cresol levels or other laboratory data **(Table 3 and Figure 3)**.

Table 2 The changes in constipation symptoms at 12 weeks

Variable	Elobixibat	Placebo	P-value
Bristol Stool Form Scale			
Baseline	2.68 ± 1.17	2.14 ± 1.2	< 0.001
12 weeks	4.41 ± 1.05	2 ± 0.92	
Mean change from baseline	1.73 (1.27, 2.18)	-0.2 (-0.53, 0.13)	
Significance within the same group	< 0.001	0.214	
Spontaneous Bowel Movement per week			
Baseline	3.82 ± 1.53	3.95 ± 1.91	< 0.001
12 weeks	5.23 ± 1.31	2.95 ± 1.76	
Mean change from baseline	1.41 (0.79, 2.03)	-1.05 (-1.54, -0.56)	
Significance within the same group	< 0.001	< 0.001	
Complete spontaneous bowel movement per week			
Baseline	1.23 ± 1,27	1.14 ± 1.49	< 0.001
12 weeks	3.91 ± 1.48	1.05 ± 0.94	
Mean change from baseline	2.68 (1.93, 3.44)	-0.15 (-0.64, 0.34)	
Significance within the same group	< 0.001	0.527	

Table 3 Mean differences of laboratory data at 12 weeks

Laboratory data	Elobixibat	Placebo	P-value
Hemoglobin (g/dL)	0.04 (-0.45, 0.52)	0 (-0.86, 0.86)	0.937
Blood urea nitrogen (mg/dL)	-3.16 (-9.66, 3.33)	-3.61 (-11.6, 4.38)	0.927
Creatinine (mg/dL)	-0.45 (-1.07, 0.16)	-0.54 (-1.31, 0.22)	0.844
Sodium (mEq/L)	0.5 (-1.3, 2.3)	1.36 (0.09, 2.63)	0.436
Potassium (mEq/L)	-0.09 (-0.49, 0.32)	0.24 (-0.01, 0.5)	0.175
Bicarbonate (mEq/L)	-0.55 (-1.73, 0.64)	-0.21 (-1.5, 1.08)	0.691
Phosphate (mg/dL)	-0.35 (-0.92, 0.22)	0.26 (-0.21, 0.74)	0.101

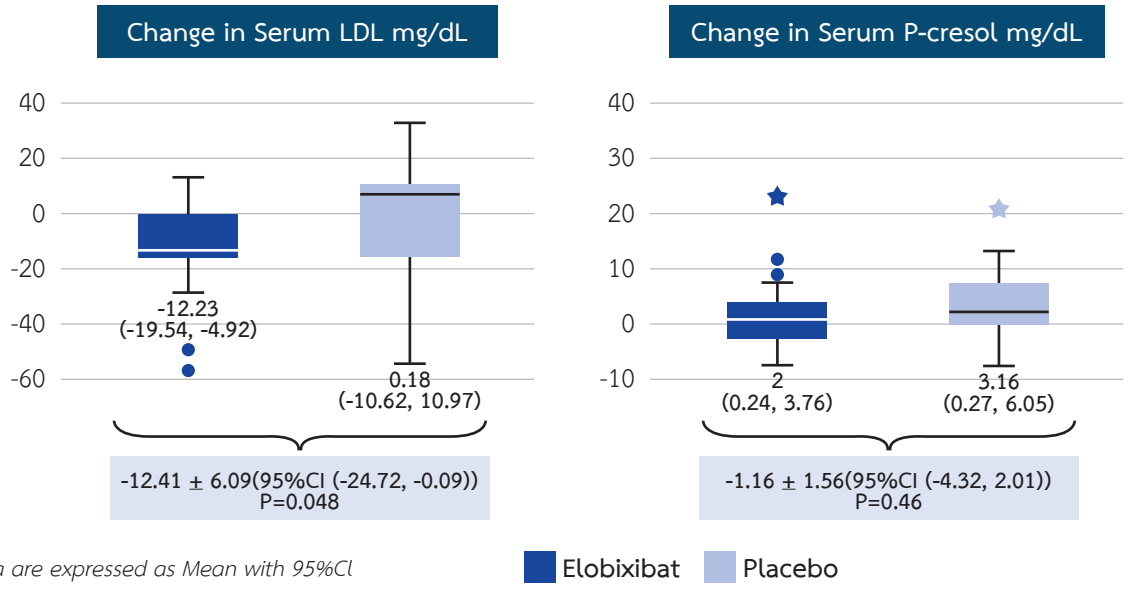


Figure 3 Mean differences in LDL cholesterol and P-cresol at 12 Weeks

One patient in the placebo group reported abdominal pain. None of the patients reported nausea, vomiting, diarrhea, hepatitis, or any other side effects.

Discussion

The present study demonstrated significant improvement in constipation symptoms, including BSFS, frequencies of SBM, and CSBM, in the elobixibat group compared to the placebo group. Moreover, a notable reduction in LDL concentration was observed in the elobixibat group.

The short-term treatment effects of elobixibat align with previous observational studies that reported increased SBM frequency and improved stool consistency in HD patients with chronic constipation.[15-17] A recent Phase 3 randomized controlled trial in patients with normal renal function also indicated that elobixibat enhanced the frequency of SBM and stool consistency score.[18]

The reduction in LDL cholesterol concentration in our study can be attributed to increased bile acid excretion into the intestinal lumen due to IBAT inhibition. This heightened bile acid excretion stimulates bile acid production from cholesterol in the liver, leading to reduced LDL cholesterol levels. Our findings align with prior studies.[17] Notably, some studies have indicated that elobixibat could increase HDL cholesterol

in HD patients. In a randomized controlled trial involving patients with normal renal function, elobixibat reduced LDL cholesterol without significantly affecting HDL cholesterol.[18] This suggests that elobixibat's impact on LDL is not exclusive to ESKD patients.

Some studies have reported about a 10% reduction in serum phosphate following elobixibat use.[19] However, our study did not observe any changes in serum phosphate levels. Further research is essential to determine elobixibat's effect on phosphate metabolism.

Several limitations characterize our study. Firstly, it was a single-center study, potentially limiting external validation. Secondly, the study's duration was brief, precluding a long-term safety assessment. Thirdly, with a fixed elobixibat dose of 10 mg/day, we lacked data on the dose-response relationship concerning constipation symptoms. Fourthly, while elobixibat might reduce other gut-derived uremic toxins, our study solely focused on P-cresol levels. Lastly, the use of other laxatives in the placebo group may have confounded results, given that 60% of placebo group patients required rescue therapy during the study.

Conclusion

Elobixibat effectively improved constipation symptoms and reduced LDL cholesterol in ESKD patients undergoing HD. In this short-term study, elobixibat emerged as a safe and efficacious treatment for chronic constipation.

References

1. Masakane I, Taniguchi M, Nakai S, Tsuchida K, Wada A, Ogata S, et al. Annual Dialysis Data Report 2016, JSDT Renal Data Registry. Ren Replace Ther. 2018;4(1):45.
2. Strid H, Simrén M, Johansson AC, Svedlund J, Samuelsson O, Björnsson ES. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(8):1434-9.
3. Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. Am J Gastroenterol. 2010;105(4):822-32.
4. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Watanabe T, Zhang S, et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. Atherosclerosis. 2016;246:251-6.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J Am Soc Nephrol. 1998;9(12 Suppl):S16-23.
6. Yasuda G, Shibata K, Takizawa T, Ikeda Y, Tokita Y, Umemura S, et al. Prevalence of constipation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and comparison with hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2002;39(6):1292-9.
7. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. Semin Dial. 2009;22(6):636-43.
8. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, Evenepoel P, Vanholder R, Raj DS. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. Am J Kidney Dis. 2016;67(3):483-98.
9. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SS. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. Am J Gastroenterol. 2010;105(6):1407-11.
10. Quigley EM. The enteric microbiota in the pathogenesis and management of constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):119-26.
11. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium Oxide in Constipation. Nutrients. 2021;13(2):421.
12. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. Dis Colon Rectum. 2001;44(8):1201-9.
13. Locke GR 3rd, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2000;119(6):1766-78.
14. Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. Therap Adv Gastroenterol. 2014;7(4):167-75.
15. Kamei D, Kamei Y, Nagano M, Mineshima M, Nitta K, Tsuchiya K. Elobixibat alleviates chronic constipation in hemodialysis patients: a questionnaire-based study. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):26.
16. Shono T, Hyakutake H. Efficacy and safety of elobixibat in hemodialysis patients with chronic constipation: a retrospective study. Ren Replace Ther. 2020;6(1):21.

17. Matsuyama M, Hirai K, Nonaka H, Ueda M, Morino J, Kaneko S, et al. Effects of Elobixibat on Constipation and Lipid Metabolism in Patients With Moderate to End-Stage Chronic Kidney Disease. Front Med (Lausanne). 2022;17:8:780127.
18. Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, Ohta A, Gillberg PG, Mattsson JP, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(8):537-47.
19. Yoshinobu S, Hasuzawa N, Nagayama A, Iwata S, Yasuda J, Tokubuchi R, et al. Effects of Elobixibat, an Inhibitor of Ileal Bile Acid Transporter, on Glucose and Lipid Metabolism: A Single-arm Pilot Study in Patients with T2DM. Clin Ther. 2022;44(10):1418-26.

Factors Associated with Hypokalemia after Furosemide Treatment in Hospitalized Patients with Acute Decompensated Heart Failure

Kittipat Aimbudlop, Donlawat Saengpanit

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

Abstract

Background: Hypokalemia, defined as serum potassium <3.5 mmol/L, is commonly associated with the use of loop diuretics. Hypokalemia after furosemide treatment may lead to adverse outcomes in hospitalized patients with acute decompensated heart failure (ADHF). Risk factors associated with hypokalemia in this patient population are not well characterized. This retrospective case-control study aimed to identify risk factors and outcomes associated with hypokalemia after furosemide treatment in hospitalized patients with ADHF.

Methods: The data were retrieved from the medical records using ICD-10 coding. Factors associated with hypokalemia were analyzed using univariate and multivariate logistic regression analyses. Clinical outcomes associated with the hypokalemia were also examined.

Results: A total of 350 patients met the eligibility criteria, of whom 101 patients developed hypokalemia after receiving furosemide, while 249 patients did not. Furosemide dose >1.5 mg/kg, urine volume after furosemide treatment >2 ml/kg/hour, higher baseline serum albumin and body mass index, the presence of baseline hypomagnesemia and lower baseline serum potassium were independently associated with hypokalemia after furosemide treatment. Prior use of spironolactone was associated with a decreased risk of hypokalemia. Patients in the hypokalemia group had significantly higher incidence of cardiac arrhythmia and sepsis compared with the non-hypokalemia group.

Conclusion: Close monitoring of serum potassium among high risk patients may help reduce the incidence of hypokalemia and adverse clinical outcomes in hospitalized patients with ADHF who received furosemide.

Keywords: congestive heart failure; CHF; pulmonary edema; magnesium; diuresis

Corresponding author: *Donlawat Saengpanit*
Email: *donlawats@hotmail.com*

Received: 8 December 2023; Revised: 28 December 2023; Accepted: 28 December 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.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำหลังจากได้รับยาฟูโรซีไมด์ในผู้ป่วยที่นอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

กิตติภัทท์ เอี่ยมบุตรลบ, ดลวัฒน์ แสงพานิชย์

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ซีรั่มโพแทสเซียม <3.5 มิลลิโมล/ลิตร) พบได้บ่อยจากการได้รับยาขับปัสสาวะในกลุ่ม loop diuretics สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและจำเป็นต้องได้รับยาฟูโรซีไมด์นั้น การเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ไม่พึงประสงค์ อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ค่อยชัดเจน การศึกษาย้อนหลังนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำหลังจากได้รับยาฟูโรซีไมด์ และผลลัพธ์ทางคลินิก ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ระเบียบวิธีวิจัย: การสืบค้นข้อมูลของผู้ป่วยอาศัยระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยใช้รหัส ICD-10 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโพแทสเซียมต่ำถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี univariate และ multivariate logistic regression นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์ผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำด้วย

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 350 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่พบภาวะโพแทสเซียมต่ำจำนวน 101 คน และไม่พบภาวะโพแทสเซียมต่ำจำนวน 249 คน ปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างอิสระต่อภาวะโพแทสเซียมต่ำหลังจากที่ได้รับยาฟูโรซีไมด์ ได้แก่ ขนาดยาฟูโรซีไมด์ >1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ปริมาณปัสสาวะหลังจากได้รับยาฟูโรซีไมด์ >2 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง ระดับอัลบูมินแรกรับ และ ค่าดัชนีมวลกายที่สูง ระดับโพแทสเซียมแรกรับที่ต่ำ และการมีซีรั่มแมกนีเซียมในเลือดต่ำตั้งแต่ก่อนได้รับยา ส่วนประวัติของการได้รับยาสไปโรโนแลคโตนตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำได้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมต่ำมีอุบัติการณ์ของหัวใจเต้นผิดจังหวะ และการติดเชื้อ สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การติดตามซีรั่มโพแทสเซียมอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง อาจช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำ ซึ่งอาจช่วยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและจำเป็นต้องได้รับยาฟูโรซีไมด์

คำสำคัญ: หัวใจวาย; น้ำท่วมปอด; โปตัสเซียม; โปแตสเซียม; เกลือแร่ต่ำ

Introduction

Congestive heart failure (CHF) impairs the quality of life, increases mortality and requires substantial amount of treatment resources. Diuretics are often used to reduce fluid retention and alleviates the symptoms of HF.[1,2] Furosemide is a loop diuretic that works by inhibiting the reabsorption of sodium, potassium, and chloride in the thick ascending limb of the loop of Henle.[3,4] According to the previous study, administering furosemide to patients with HF was associated with a 30% incidence of hypokalemia (serum potassium <3.5 mmol/L). However, combining potassium supplements with

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *ดลวัฒน์ แสงพานิชย์*
อีเมล: *donlawats@hotmail.com*

รับบทความ: 8 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 28 ธันวาคม 2566; รับตีพิมพ์: 28 ธันวาคม 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.

furosemide reduced the risk of hypokalemia by 12%.[5] Intravenous administration of furosemide at dose >1 mg/kg within a 24-hour period has been shown to increase the risk of hypokalemia, with an odds ratio of 1.21 compared with no treatment.[6]

A previous study identified several risk factors contributing to hypokalemia in patients with HF who were on long-term furosemide treatment in an outpatient setting. These risk factors included advanced age, chronic kidney disease, diabetes mellitus, and female sex. Patients with acute myocardial infarction and HF appeared to be more susceptible to hyperkalemia. Other types of diuretics including thiazide, acetazolamide, chlorthalidone, bumetanide, and metolazone can also augment urinary potassium excretion leading to hypokalemia.[7] A recent study revealed that thiazide diuretics might have the greatest impact in lowering serum potassium.[8] The presence of hypokalemia is associated with increased mortality, cardiac arrhythmia, and longer hospital stay among patients with HF.[9,10] The concurrent use of potassium supplements and trying to maintain serum potassium within the normal range have been shown to reduce mortality risk in these patients.[11-13]

Despite its clinical significance, factors associated with hypokalemia in hospitalized patients with acute decompensated heart failure (ADHF) requiring furosemide treatment are not well characterized. Understanding these risk factors could help reduce adverse clinical outcomes. Therefore, the aim of the present study was to identify risk factors and clinical outcomes associated with hypokalemia after furosemide treatment in hospitalized patients with ADHF.

Methods

This is a retrospective case-control study of hospitalized patients with ADHF who received furosemide therapy between 1 January 2017 and 31 December 2021. The patient records were retrieved from the hospital database using ICD-10 codes. The study protocol was approved by the ethics committee of Police General Hospital and informed consent was not required.

Outcomes

The primary outcome was risk factors associated with hypokalemia after furosemide treatment in hospitalized patients with ADHF. The secondary outcomes included adverse clinical outcomes associated with hypokalemia including death, cardiac arrhythmia, acute kidney injury and sepsis within 7 days of hospitalization and the length of hospital stay. The differences in the clinical outcomes between the two groups of patients with >15% decline in serum potassium and <15% decline in serum potassium from baseline were also investigated. The cut-off of 15% was chosen because the previous study has demonstrated an increased risk of cardiac arrythmia and mortality as well as prolonged hospital stay among patients with >15% decline in serum potassium.

Operational definitions

Hypokalemia was defined as serum potassium <3.5 mmol/L. Hypomagnesemia was defined as serum magnesium <1.8 mg/dL. Cardiac arrhythmia was characterized by abnormal heart rhythm manifesting as tachycardia (heart rate >120 beats per minute) or bradycardia (heart rate <60 beats per minute). ADHF was defined as the presence of signs and symptoms of structural or functional cardiac failure including decreased physical activity, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, peripheral edema, jugular vein distension, and the presence of S3 gallop. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) required the presence of left ventricular ejection fraction <40%. Sepsis was a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in response to an infectious process. SIRS required the presence of two or more of the following criteria: abnormal body temperature (<36 °C or >38 °C), heart rate (>90 BPM), respiratory rate or blood gas (>20/min or $PaCO_2$<32 mmHg), and white blood cell count (<4000 cell/mm^3, or >12,000 cell/mm^3, or ≥10% bands).

Participants

To be included in the study, patients had to fulfill the following criteria: (1) age ≥18 years; (2) estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥30 ml/min/1.73 m^2; (3) received ≥40 mg of furosemide within 24 hours; (4) baseline serum potassium 3.5 - 4.5 mmol/L; and (5)

availability of serum potassium within 24 hours after the first dose of furosemide. The exclusion criteria were as follow: (1) severe acute kidney injury stage 3 as determined by the KDIGO criteria.[14]; (2) concomitant use of other types of diuretics; (3) pregnancy; (4) kidney transplant recipient; (5) presence of medical conditions that could affect renal handling of potassium.

Sample size calculation

The calculation of the sample size was performed by using the commonly mentioned "rule of thumb" that suggested a minimum of 10 events per predictor.[15] Since there were almost 10 possible predictors in the model, therefore, 100 (10*10) events of hypokalemia were required. These possible predictors included eGFR, receiving angiotensin converting enzyme Inhibitor (ACEI), angiotensin II receptor blockers (ARBs), or angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), receiving insulin, urine output >2 ml/kg/hr, furosemide dose >1.5 mg/kg/day, increasing age, female sex, diabetes mellitus, hypomagnesemia, and the use of digoxin. Since the previous study reported a 30% incidence of hypokalemia in patients with HF receiving furosemide, therefore, the appropriate sample size was 334 cases (calculated from 100/30*100).[5]

Statistical analysis

Continuous data were presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). Number and frequency were used for categorical data. To compare continuous or categorical variables between two groups, Chi-square test, Fisher's exact test, Wilcoxon Rank Sum test or independent t-test were applied. To determine factors associated with hypokalemia, univariable and multivariable logistic regression analyses were performed. After assessing for multicollinearity, variables with p <0.20 were entered into the multivariable model using forward stepwise selection. Statistical significance was defined as p-value of <0.05. All statistical analyses were performed using SPSS version 26.

Results

The Study Flow Chart is shown in Figure 1. A total 450 patients were screened. One hundred patients were excluded resulting a total of 350 patients in the final analysis. Among these 350 patients, 101 patients were in the hypokalemia group and 249 patients were in the non-hypokalemia group.

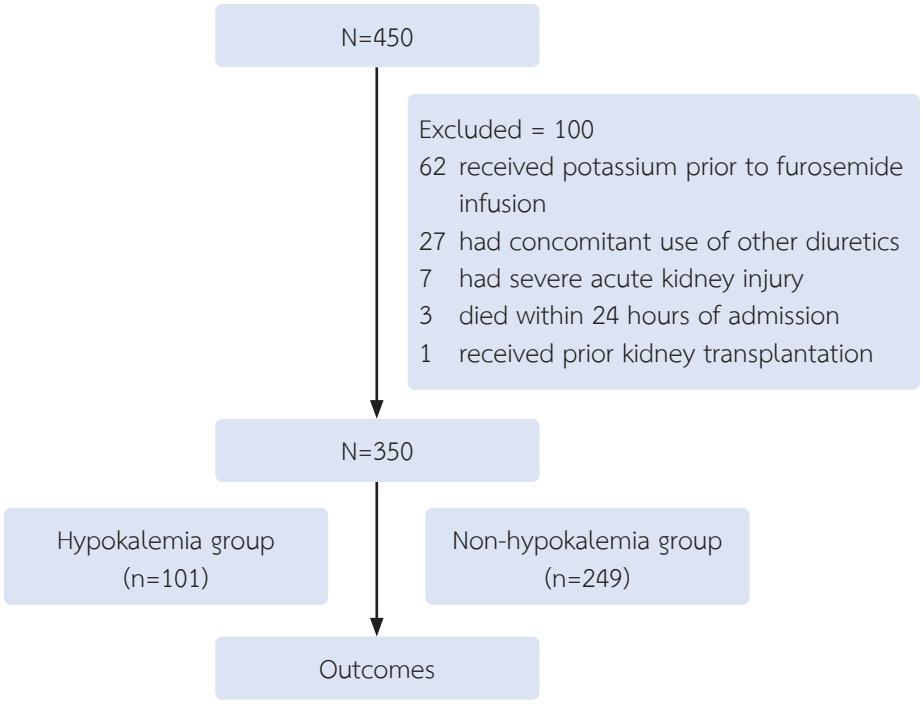


Figure 1 Study Flow Chart

Baseline characteristics and laboratory data of all patients and according to the presence or the absence of hypokalemia are shown in **Table 2**. In the hypokalemia group, most patients were female with lower body weight. There were no differences in the coexisting conditions between the two groups. Patients in the hypokalemia group received higher dose of furosemide prior to admission. They also had lower serum potassium and magnesium, higher serum albumin and were more likely to have hypomagnesemia at baseline.

Table 2 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Parameters	All	Hypokalemia	Non-hypokalemia	P
	N=350	N=101	N=249	
Clinical characteristics				
Age (years)	59±16	60±16	59±16	0.597
Male, n (%)	186 (53.1)	40 (39.6)	146 (58.6)	0.001
Body mass index (kg/m^2)	25.2±4.2	24.6±4.9	25.4±3.9	0.108
Body weight (kg)	67.5±15.5	63.6±16.3	69.1±14.9	0.002
Systolic blood pressure (mmHg)	143±25	142±24	143±25	0.938
Diastolic blood pressure (mmHg)	75±16	75±15	74±17	0.936
Heart rate (beats per minute)	80±17	79±17	80±17	0.575
LVEF (%)	52±16	51±16	52±16	0.687
Coexisting conditions, n (%)	331 (94.6)	95 (94.1)	236 (94.8)	0.788
Hypertension	188 (53.7)	53 (52.5)	135 (54.2)	0.767
Diabetic mellitus	76 (21.7)	23 (22.8)	53 (21.3)	0.760
Cardiovascular diseases	51 (14.6)	16 (15.8)	35 (14.1)	0.668
HFrEF	122 (34.9)	41 (40.6)	81 (32.5)	0.151
Coronary arterial disease	132 (37.7)	40 (39.6)	92 (36.9)	0.642
Atrial fibrillation	58 (16.6)	18 (17.8)	40 (16.1)	0.689
Chronic kidney disease stage 3	159 (45.4)	47 (46.5)	112 (45.0)	0.719
Peripheral arterial disease	33 (9.4)	8 (7.9)	25 (10.2)	0.539
Home Medications				
Oral furosemide, n (%)	135 (38.6)	45 (44.6)	90 (36.1)	0.143
Daily dose of oral furosemide	40 (20-40)	40 (20-70)	20 (20-40)	0.017
Spironolactone, n (%)	56 (16.0)	12 (11.9)	44 (17.7)	0.181

Table 2 Baseline characteristics and laboratory data of all patients (ต่อ)

Parameters	All	Hypokalemia	Non-hypokalemia	P
Daily dose of spironolactone	12.5 (12.5-25.0)	12.5 (12.5-12.5)	25.0 (12.5-25.0)	0.061
ACEI/ARB/ARNI, n (%)	152 (43.4)	44 (43.6)	108 (43.4)	0.974
Beta-blockers, n (%)	155 (44.3)	47 (46.5)	108 (43.4)	0.590
Insulin, n (%)	24 (6.9)	6 (5.9)	18 (7.2)	0.666
Daily dose of insulin	20 (17-40)	20 (20-94)	21 (16-40)	0.484
Beta-agonist, n (%)	13 (3.7)	4 (4.0)	9 (3.6)	0.877
Digoxin, n (%)	16 (4.6)	6 (5.9)	10 (4.0)	0.435
SGLT2 inhibitors, n (%)	29 (8.3)	10 (9.9)	19 (7.6)	0.485
Hydrochlorothiazide, n (%)	1 (0.3)	1 (1.0)	-	0.116
Baseline laboratory data				
Sodium (mmol/L)	135±6	135±5	135±7	0.376
Potassium (mmol/L)	3.90±0.24	3.81±0.21	3.93±0.24	<0.001
HCO_3 (mmol/L)	22.9±3.6	22.6±3.8	23.1±3.6	0.256
Magnesium (mg/dL)	1.90±0.32	1.70±0.28	1.98±0.29	<0.001
Hypomagnesemia, n (%)	103 (29.4)	60 (59.4)	43 (17.3)	<0.001
Calcium (mg/dL)	8.88±0.60	8.83±0.60	8.89±0.60	0.347
Phosphorus (mg/dL)	3.29±0.92	3.34±0.90	3.28±0.92	0.584
Albumin (g/dL)	3.42±0.44	3.53±0.41	3.38±0.45	0.003
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	62±21	63±22	62±20	0.724
Creatinine (mg/dL)	1.19±0.33	1.21±0.34	1.19±0.33	0.629
Hemoglobin (g/dL)	11.7±1.8	11.7±1.9	11.8±1.7	0.829

LVEF, left ventricular ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; ACEI/ARB/ARNI; angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers/angiotensin receptor neprilysin inhibitor; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2

Table 3 shows the dose of furosemide used for treatment of ADHF, the amount of urine output, the change in systolic blood pressure and laboratory data after furosemide treatment. Substantially higher dose of furosemide and urine output were observed in the hypokalemia group. The hypokalemia group also showed a more substantial decline in systolic blood pressure.

Table 3 Furosemide dose and biochemical parameters after furosemide treatment

Parameters	All patients	Hypokalemia	Non-hypokalemia	P
	N=350	N=101	N=249	
Furosemide dose				
Dose (mg/day)	80 (40-120)	120 (80-160)	80 (40-80)	<0.001
Dose/BW (mg/kg/day)	1.2 (0.7-1.7)	1.8 (1.4-2.4)	1.0 (0.7-1.4)	<0.001
Dose/BW >1.5 mg/kg/day, n (%)	106 (30.3)	64 (63.4)	42 (16.9)	<0.001
Urine output after furosemide treatment				
24-hour urine output (ml)	2,764±754	3,315±850	2,542±580	<0.001
Urine output >2ml/kg/hr, n (%)	121 (34.6)	69 (68.3)	52 (20.9)	<0.001
Change in blood pressure after furosemide treatment				
Decrease in SBP from baseline (mmHg)	-7.85±13.84	-11.19±15.06	-6.49±13.10	0.004
Laboratory data after furosemide treatment				
Sodium (mmol/L)	137±5	137±4	137±5	0.960
Potassium (mmol/L)	3.62±0.33	3.22±0.22	3.79±0.20	<0.001
>15% decrease in serum potassium from baseline, n (%)	75 (21.4)	60 (59.4)	15 (6.0)	<0.001
HCO_3 (mmol/L)	24.2±3.6	23.7±3.8	24.3±3.5	0.134
Creatinine (mg/dL)	1.21±0.32	1.22±0.34	1.20±0.32	0.569
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	61±19	61±21	61±19	0.822

BW, body weight; SBP, systolic blood pressure; HCO_3, bicarbonate; eGFR, estimated glomerular filtration rate

Univariate and multivariable logistic regression analyses of factors predicting hypokalemia are shown in **Table 4**. Urine output after furosemide treatment >2ml/kg/hr, the dose furosemide >1.5 mg/kg/day, higher body mass index, the presence of baseline hypomagnesemia and higher baseline serum albumin were independently associated with hypokalemia after furosemide treatment. On the other hand, prior use of spironolactone and higher baseline serum potassium were protective against hypokalemia.

Table 4 Logistic regression analyses of factors associated with the development of hypokalemia

Biochemical parameters	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Clinical characteristics						
Male (%)	0.46	0.29-0.74	0.001			
Body mass index (kg/m^2)	0.96	0.90-1.01	0.108	1.10	1.00-1.21	0.045
Coexisting condition						
HFrEF (%)	1.42	0.88-2.29	0.152			
Prior medications						
Furosemide (%)	1.42	0.89-2.27	0.144			
Spironolactone (%)	0.63	0.32-1.25	0.183	0.12	0.04-0.36	<0.001
Baseline laboratory data						
Potassium (mmol/L)	0.11	0.04-0.33	<0.001	0.02	0.00-0.14	<0.001
Hypomagnesemia (%)	7.01	4.19-11.74	<0.001	8.55	4.06-18.04	<0.001
Albumin (g/dL)	2.27	1.31-3.93	0.004	4.50	1.85-10.93	0.001
Furosemide dose in the hospital						
Furosemide dose >1.5 mg/kg/day (%)	8.53	5.05-14.39	<0.001	4.96	2.22-11.10	<0.001
Urine output after furosemide treatment						
Urine output >2ml/kg/hr (%)	8.17	4.86-13.72	<0.001	17.86	7.30-43.70	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction

The most common complications within 7 days of admission were sepsis, cardiac arrhythmia, and acute kidney injury **(Table 5)**. In the group with hypokalemia, substantially higher incidence of cardiac arrhythmias and sepsis and longer hospital stay were observed. The three most common causes of sepsis were pneumonia, urinary tract infection and thrombophlebitis. After categorizing patients into two groups according to the degree of the reduction in serum potassium (>15% or <15%) from baseline, the group with >15% decline in serum potassium showed a significant increase in the risk of cardiac arrhythmias and sepsis. The etiologies of sepsis for both groups of patients are also illustrated in **Figure 2**.

Table 5 Clinical outcomes associated hypokalemia

Outcomes (n/%)	All (N=350)	HypoK (N=101)	Non-hypoK (N=249)	P	↓Serum K >15% (N=75)	↓Serum K <15% (N=275)	P
Death	10 (2.9)	5 (5.0)	5 (2.0)	0.134	3 (4.0)	7 (2.5)	0.503
Arrhythmia	29 (8.3)	20 (19.8)	9 (3.6)	<0.001	16 (21.3)	13 (4.7)	<0.001
Acute kidney injury	21 (6.0)	6 (5.9)	15 (6.0)	0.976	3 (4.0)	18 (6.5)	0.411
Sepsis	38 (10.9)	21 (20.8)	17 (6.8)	<0.001	14 (18.7)	24 (8.7)	0.014
•UTI	15 (41.7)	6 (30.0)	9 (56.3)	0.129	3 (23.1)	12 (52.2)	
•Pneumonia	18 (50.0)	11 (55.0)	7 (43.8)		9 (69.2)	9 (39.1)	
•Thrombophlebitis	3 (8.3)	3 (15.0)	-		1 (7.7)	2 (8.7)	
Length of hospital stay (days)	9 (6,13)	10 (7,14)	8 (6,12)	0.009	9 (6,14)	9 (6,13)	0.281

HypoK, hypokalemia; Non-hypoK, non-hypokalemia; K, potassium; UTI, urinary tract infection

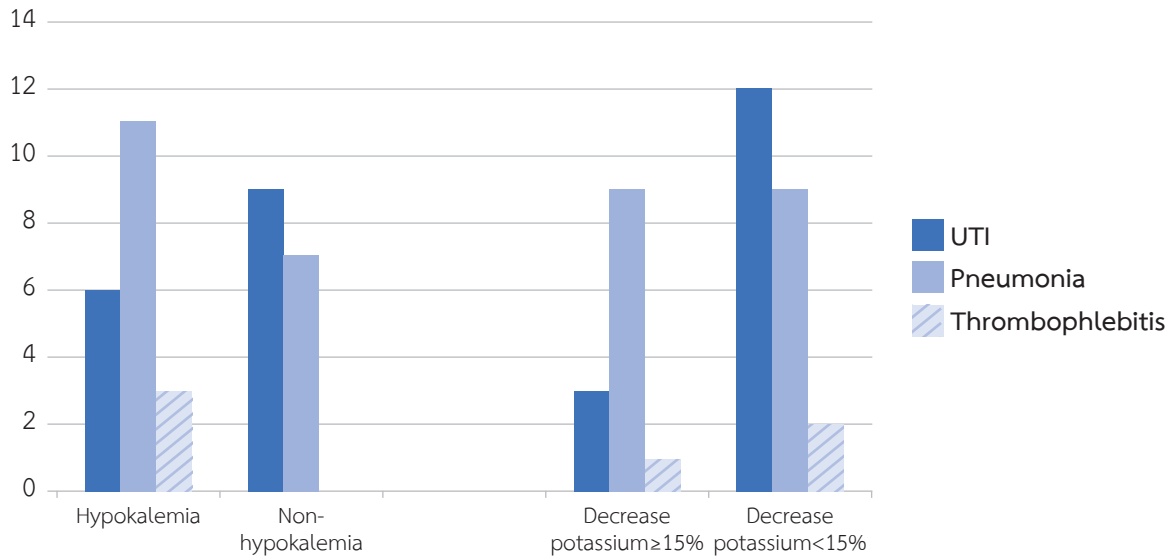


Figure 2 *Etiology of sepsis according to the presence and the degree of hypokalemia*

Discussion

The findings of the present study included urine output after furosemide treatment >2 ml/kg/hr, the dose furosemide >1.5 mg/kg/day, higher body mass index, the presence of baseline hypomagnesemia and higher baseline serum albumin were independently associated with the development of hypokalemia after furosemide treatment. Prior use of spironolactone and higher baseline serum potassium were protective against hypokalemia. Patients who developed hypokalemia were more likely to experience worse clinical outcomes including cardiac arrhythmia, sepsis, and longer hospital stay.

Furosemide works by inhibiting the Na^+-K^+-$2Cl^-$ co-transporter in the apical membrane of the thick ascending limb, leading to the loss of water, sodium, and potassium. Reyes et al. conducted a study to compare the effect of furosemide 80 mg with placebo on urinary potassium excretion and found substantially higher

urinary potassium concentration (7.9±0.6 mmol/L vs. 4.0±0.3 mmol/L) and urine volume (2.9±0.7 L/day vs. 1.2±0.8 L/day) in the furosemide group.[16] The incidence of hypokalemia was also 11% higher in the furosemide group. Similarly, the present study also showed that higher urine output after furosemide was associated with hypokalemia. In accordance with the European guideline for heart failure in 2021, loop diuretics are recommended for the treatment of pulmonary congestion in HF, with the goal of increasing urine output to 100-150 ml/hr within the first 6 hours.[17] The use of furosemide in the present study also achieved the target urine output of 2 ml/kg/hr.

The 2021 European guideline for heart failure recommends the use of mineralocorticoid receptor antagonists such as spironolactone or eplerenone in patients with hypokalemia.[17] The RALES study reported that the use of spironolactone reduced the risk of cardiovascular event-related death by up to 30% in patients with HF and reduced the incidence of hypokalemia by 10%.[18] In the EMPHASIS-HF study, eplerenone was found to be effective in preventing hypokalemia, with 38.8% of patients in the eplerenone group having serum potassium levels below 4.0 mmol/L compared with 48.4% in the placebo group. Furthermore, serum potassium levels <3.5 mmol/L were reported in only 7.5% of the eplerenone group compared with 11% of the placebo group.[19] In the present study, prior use of spironolactone was also associated with a decreased risk of hypokalemia. Although spironolactone has a half-life of only 1.4 hours, but the drug can remain effective for up to 12 hours.[20] In addition, patients who were on spironolactone prior to admission tended to have higher baseline serum potassium compared with patients who were not on the drug.

Hypomagnesemia and reduced intracellular magnesium level can interfere with the function of ROMK channels, resulting in an increase in renal potassium excretion.[21] Whang et al discovered a strong association between hypomagnesemia and hypokalemia. Approximately 56% of the patients who had hypomagnesemia also demonstrated hypokalemia.[22] Similarly, the association between baseline hypomagnesemia and the development of hypokalemia after furosemide treatment was also observed in the present study.

Higher body mass index has been found to predict hypokalemia in the present study. It is possible that the activation of the renin-angiotensin system (RAS) in adipose tissue is enhanced in obesity. The previous study also showed an increase in the risk of hypokalemia among obese patients due to RAS activation.[23] Another factor associated with hypokalemia after furosemide treatment is higher baseline serum albumin. Because furosemide is >90% protein bound, therefore, higher serum albumin likely enhances the action of furosemide.[24] A randomized cross-over study in patients with chronic kidney disease and hypalbuminemia by Phakdeekitcharoen et al revealed an increase in urine output and sodium excretion in the group of patients that received furosemide with intravenous albumin compared with furosemide alone.[25]

The relationship between high dose of furosemide and hypokalemia has been reported by Lowe et al.[26]. Furosemide <40 mg/day resulted in hypokalemia in only 1.3%, whereas furosemide 40-80 mg/day and >80 mg/day were associated with hypokalemia in up to 6.5% of the patients. The present study also observed the relationship between the higher dose of furosemide and hypokalemia.

The risk of hypokalemia in patients receiving loop diuretics has been examined previously by Kieneker et al. [27] Patients with a baseline serum potassium between 3.5-3.9 mmol/L had a significantly higher risk of developing hypokalemia compared with those with a baseline potassium between 4.0- 4.4 mmol/L. The present study also demonstrated the relationship between higher baseline serum potassium and lower incidence of hypokalemia.

As for clinical outcomes, the present study revealed the association between hypokalemia with cardiac arrythmia, sepsis and longer hospital stay. In a prospective cohort study of 754 hospitalized patients with ADHF, Salah et al. reported that lower serum potassium and a decline in serum potassium >15% from baseline were independent predictors of 180-day all-cause mortality.[28]

The present study is a retrospective study that could be influenced by selection bias and confounders. The study was conducted in a single center, which limited the generalizability of the findings. The effects of the concomitant use of other types of diuretics were not explored. There was no data on urinary potassium concentration, therefore, the loss of potassium in the urine could not be confirmed.

Conclusion

In conclusion, the present study identified several risk factors and worse clinical outcomes associated with hypokalemia after furosemide treatment in hospitalized patients with ADHF. These findings should emphasize the need for close monitoring of serum potassium especially among high risk patients.

References

1. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2016:10;375(19):1868-77.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003; 348(20):2007-18.
3. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line?. Ann Pharmacother. 2009;43(11):1836-47.
4. Wu MY, Chang NC, Su CL, Hsu YH, Chen TW, Lin YF, et al. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care. 2014;29(1):2-9
5. Hussain M, Walton K, Davidson C, Morgan DB. A study of two diuretic/potassium combinations in heart failure. Postgrad Med J. 1985;61(711):29-33.
6. Cote JM, Bouchard J, Murray PT, Beaubien-Souligny W. Diuretic strategies in patients with resistance to loop-diuretics in the intensive care unit: A retrospective study from the MIMIC-III database. J Crit Care. 2021;65:282-91.
7. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(5):605-21.
8. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. Am J Nephrol. 2017;46(3): 213-21.
9. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, Aban IB, Sanders PW, Mujib M, et al. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. Circ Heart Fail. 2010;3(2): 253-60.
10. Ikram HW, Chan W, Espiner EA, Nicholls MG. Haemodynamic and hormone responses to acute and chronic frusemide therapy in congestive heart failure. Clin Sci (Lond). 1980;59(6): 443-9.
11. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med. 2000;160(16):2429-36.
12. Leonard CE, Razzaghi H, Freeman CP, Roy JA, Newcomb CW, Hennessy S. Empiric potassium supplementation and increased survival in users of loop diuretics. PloS one. 2014;9(7):e102279.
13. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA, Simmons M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. N Engl J Med. 1985;312(12): 746-9.
14. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-38.
15. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. J Clin Epidemiol. 1995;48(12):1503-10.
16. Reyes AJ. Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. Drugs. 1991;41 Suppl 3:35-59.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.

19. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21.
20. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. Heart Fail Rev. 2005;10:23-9.
21. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol. 2007;18(10):2649-52.
22. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: requested vs routine. JAMA. 1990;263(22): 3063-4.
23. Mariosa LS, Ribeiro-Filho FF, Batista MC, Hirota AH, Borges RL, Ribeiro AB, et al. Abdominal obesity is associated with potassium depletion and changes in glucose homeostasis during diuretic therapy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(6):443-9.
24. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. Cells. 2015;4(4):622-30.
25. Phakdeekitcharoen B, Boonyawat K. The added-up albumin enhances the diuretic effect of furosemide in patients with hypoalbuminemic chronic kidney disease: a randomized controlled study. BMC Nephrol. 2012;13:92.
26. Lowe J, Gray J, Henry DA, Lawson DH. Adverse reactions to frusemide in hospital inpatients. Br Med J. 1979;2(6186): 360-2.
27. Kieneker LM, Eisenga MF, Joosten MM, de Boer RA, Gansevoort RT, Kootstra-Ros JE, et al. Plasma potassium, diuretic use and risk of developing chronic kidney disease in a predominantly White population. PloS one. 2017;12(3):e0174686.
28. Salah K, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Stienen S, Lombardi C, et al. Serum potassium decline during hospitalization for acute decompensated heart failure is a predictor of 6-month mortality, independent of N-terminal pro–B-type natriuretic peptide levels: An individual patient data analysis. Am Heart J. 2015;170(3):531-42.

Urine Biomarkers of Tubular Injury Predict Outcomes in Diabetic Nephropathy: A Prospective Cohort Study

Atit Suwannathot, Naowanit Nata, Ouppatham Supasyndh, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Currently available biomarkers, such as serum creatinine and albuminuria, exhibit low sensitivity in predicting renal progression. Novel biomarkers of tubular injury may aid in identifying patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) at high risk for renal progression. This study evaluates the potential of urine biomarkers of tubular damage in predicting renal progression and the composite outcome of renal progression and death in T2DM.

Methods: This prospective cohort study involved 257 patients with T2DM. Urine biomarkers of tubular injury were assessed at baseline. The outcomes examined were the composite renal outcome of end-stage kidney disease (ESKD), a 40% decline in eGFR, and death.

Results: Most patients were in chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4, with a median urine albumin/creatinine ratio of 60.8 mg/g. The median follow-up duration was 7 years. Baseline urine concentrations of cystatin-C, angiotensinogen, kidney injury molecule-1 (KIM-1), and neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) were significantly higher among patients who reached the composite renal outcome. All tubular biomarkers demonstrated intermediate predictive performance for the composite renal outcome, with area under the curve (AUC) values ranging between 0.65 and 0.72, comparable to urine albumin/creatinine. Using the optimal cut-off value for each urine biomarker, higher levels were significantly associated with the composite renal outcome. However, when employing an adjusted Cox proportional hazards model for the composite renal endpoint across the quartiles of urine tubular biomarker levels, only the upper quartiles of urine cystatin-C and KIM-1 significantly predicted the composite renal endpoint.

Conclusion: Urine biomarkers of tubular injury effectively identified diabetic patients at elevated risk for CKD progression and death in T2DM patients

Keywords: urine biomarkers; CKD; kidney failure; ESRD; diabetes; DM; diabetic nephropathy; proteinuria

Corresponding author: *Bancha Satirapoj*
Email: *satirapoj@yahoo.com*

Received: 14 December 2023; Revised: 23 December 2023; Accepted: 23 December 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.

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะอาจสามารถพยากรณ์ผลลัพธ์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2: การศึกษาแบบไปข้างหน้า

อธิษฐ์ สุวรรณทศ, เนาวนิตย์ นาทา, อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, บัญชา สถิระพจน์

สาขาโรคไต แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันตัวชีวัดทางชีวภาพจากการตรวจซีรั่มครีเอทินีน และอัลบูมินในปัสสาวะมีความไวต่ำในการประเมินความเสี่ยงต่อโรคไต การใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะกลุ่มใหม่จากการที่ท่อไตถูกทำลาย (urine biomarker of tubular injury) อาจสามารถช่วยทำนายในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคไต การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสามารถของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะในการพยากรณ์การเสื่อมของไตและผลลัพธ์ร่วมของการเสื่อมของไตและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ระเบียบวิธีวิจัย: เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 257 ราย มีการเก็บตัวอย่างตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะจากการบาดเจ็บของท่อไตเมื่อเริ่มต้นการศึกษา โดยมีผลลัพธ์ของการศึกษาคือ ผลลัพธ์ร่วมของการเกิดโรคไตคือ โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การลดลงของอัตราการกรองของไตมากกว่าเท่ากับร้อยละ 40 และการเสียชีวิต

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-4 และมีค่ามัธยฐานของระดับอัลบูมิน/คริเอทินีนในปัสสาวะ 60.8 มก./กรัม ค่ามกลางของระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยประมาณ 7 ปี ระดับของ cystatin-C, angiotensinogen, kidney injury molecule-1 (KIM-1) และ neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์ร่วมของการเกิดโรคไต ระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะทุกตัวมีความสามารถปานกลางในการพยากรณ์ผลลัพธ์ทางไตโดยมี area under the curve (AUC) อยู่ที่ 0.65-.072 ซึ่งใกล้เคียงกับระดับอัลบูมิน/คริเอทินีนในปัสสาวะ เมื่อใช้เกณฑ์ตัดที่เหมาะสมที่สุด (optimal cut-off values) สำหรับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะแต่ละชนิดพบว่า ระดับที่สูงมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดผลลัพธ์ร่วมของการเกิดโรคไต อย่างไรก็ตามหลังการปรับปัจจัยอื่นที่มีผลต่อไต แล้วใช้ Cox proportional hazards model พบว่า ระดับตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะเพียงของ cystatin-C และ KIM-1 สามารถทำนายการเกิดผลลัพธ์ร่วมของการเกิดโรคไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัสสาวะสามารถพยากรณ์ผลลัพธ์ร่วมของการเกิดโรคไตและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้การเสื่อมของไต; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; อัลบูมินในปัสสาวะ; โปรตีนรั่ว

Introduction

The global prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in 2017 was 451 million cases, and it is estimated to increase to 693 million cases by 2045.[1] According to the 2020 Thailand Renal Replacement Therapy Registry Report, the primary etiology of end-stage kidney disease was diabetic nephropathy. Albuminuria is generally considered an early and non-invasive biomarker for the development of nephropathy.[2] However, urine albuminuria is not always indicative of kidney injury, and a significant proportion of renal impairment occurs before the onset of albuminuria. Additionally, microalbuminuria can revert back to normoalbuminuria in diabetic nephropathy.[3-5] Therefore, identifying more sensitive and specific biomarkers that reflect kidney injury would be beneficial for identifying diabetic patients at risk of renal progression.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: *บัญชา สถิระพจน์*
อีเมล: *satirapoj@yahoo.com*

รับบทความ: 14 ธันวาคม 2566; ปรับปรุงแก้ไข: 23 ธันวาคม 2566; รับตีพิมพ์: 23 ธันวาคม 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.

Diabetic nephropathy affects the glomerular endothelium, mesangial cells, podocytes, and tubular epithelium.[6] Changes in renal pathology are observed before the onset of albuminuria.[7] Recently, alterations in the tubulointerstitium have been increasingly recognized in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Tubulointerstitial damage has been demonstrated to predict renal survival in both diabetic and nondiabetic glomerular diseases.[8-9] As diabetic nephropathy progresses, tubulointerstitial damage intensifies, and the ability to reabsorb low molecular weight proteins further diminishes. Urine markers such as cystatin-C, angiotensinogen, kidney injury molecule-1 (KIM-1), and neutrophil-gelatinase associated lipocalin (NGAL) are almost completely filtered by the glomeruli and predominantly reabsorbed in the renal tubules, akin to other low molecular weight proteins.[10-17] Due to these observations, urine biomarkers indicative of tubular injury may offer improved sensitivity in predicting renal progression in diabetic nephropathy.[18]

Methods

Study population

Patients with T2DM from the outpatient clinic of Phramongkutklao Hospital between February 2014 and February 2015 were recruited. The inclusion criteria comprised age ≥18 years and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of ≥15 ml/min/1.73 m2. Exclusion criteria encompassed acute kidney injury, pregnancy, and a life expectancy of less than 1 year. These patients were followed prospectively for a minimum of 60 months. The study received approval from the Ethics Committee of the Institute Review Board of the Royal Thai Army Medical Department and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

Laboratory Data and Urine Biomarkers

Laboratory data were collected both at baseline and at the study's conclusion. Fasting blood samples were drawn in the morning. The estimated GFR was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.19 Urine biomarkers were assessed at baseline. Thirty milliliters of fresh urine were centrifuged at 4,000 rpm for 10 minutes to remove particulate impurities. Subsequently, the supernatant was stored frozen at -80°C until assayed. All renal tubular biomarkers were determined using a commercially available quantitative sandwich ELISA technique, following the manufacturer's instructions (angiotensinogen and cystatin C by R&D Systems China Co., Ltd., and NGAL and KIM-1 by R&D Systems Inc., USA & Canada).

Outcome

The outcomes comprised the composite outcome of end-stage kidney disease (ESKD), a 40% decline in eGFR, and death.

Statistical analyses

Descriptive statistics were presented as means ± standard deviation, median (interquartile range), or frequency (percentage). The Student's t-test was employed to compare continuous variables, while the chi-square test was utilized for categorical variables. Sensitivity, specificity, and the area under the curve (AUC) were computed as indicators of diagnostic accuracy. Receiver operating characteristic (ROC) curves were employed for AUC calculations. A perfect test exhibits an area under the ROC curve of 1.0, whereas a flawed test would have a value of ≤0.5. Kaplan-Meier curves were constructed to evaluate outcomes using the ROC-derived cut-off level for each tubular biomarker. Multivariate Cox proportional hazard regression analysis was conducted to determine factors associated with the outcomes. A p-value <0.05 was deemed statistically significant. The data were analyzed using the SPSS 16.0 statistical software program (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Two hundred fifty-seven patients were included in the study and followed prospectively for a minimum of 84 months. Outcome data were available for 78.5% of these patients. The cumulative incidence of the composite outcome (ESKD, a 40% decline in eGFR, and death) occurred in 88 patients (34.2%). Specifically, 40 patients (15.6%) developed ESKD, while 21 (8.2%) patients passed away. The baseline characteristics of patients, categorized by the occurrence of the composite renal

outcome, are presented in Table 1. The majority of patients exhibited baseline albuminuria levels exceeding 30 mg/day, with 34.6% having microalbuminuria and 28.8% having macroalbuminuria. Furthermore, 56.8% of patients had an eGFR below 60 ml/min/1.73 m2. Patients who met the composite renal outcome criteria exhibited a significantly higher prevalence of cardiovascular disease, advanced CKD, and anemia. Additionally, elevated baseline systolic blood pressure, intact parathyroid hormone levels, serum phosphate levels, urine albumin, and all urine tubular biomarkers, coupled with a reduced baseline GFR, were significantly observed in patients with positive composite renal outcomes.

Table 1. Baseline characteristics of all patients and according to the composite renal outcome

Parameters	All patients (n = 257)	Positive composite renal outcome (n = 88)	Negative composite renal outcome (n =169)	P
Age (year)	66.22 ± 10.63	67.08 ± 9.47	65.78 ± 11.18	0.351
Male (n,%)	139 (54.1%)	49 (55.7%)	90 (53.3%)	0.711
Duration of DM (years)	10 (5, 20)	10 (8, 20)	10 (5, 20)	0.156
Duration of FU (years)	7 (5.28, 7)	3.32 (1.67, 5.62)	7 (7, 7)	<0.001
Stages of CKD				<0.01
CKD I	39 (15.2%)	4 (4.5%)	35 (20.7%)	
CKD II	72 (28%)	16 (18.2%)	56 (33.1%)	
CKD III	100 (38.9%)	39 (44.3%)	61 (36.1%)	
CKD IV	46 (17.9%)	29 (33%)	17 (10.1%)	
Hypertension (n,%)	244 (94.9%)	84 (95.5%)	160 (94.7%)	0.787
Dyslipidemia (n,%)	238 (92.6%)	79 (89.8%)	159 (94.1%)	0.210
CVD (n,%)	10 (3.9%)	7 (8%)	3 (1.8%)	0.015
Anemia (%)	127 (49.4%)	59 (67%)	68 (40.2%)	<0.001
Medications				
ACEI or ARB (n/%)	200 (77.8%)	71 (80.7%)	129 (76.3%)	0.420
Insulin (n/%)	61 (23.7%)	25 (28.4%)	36 (21.3%)	0.204
Aspirin (n/%)	158 (61.5%)	58 (65.9%)	100 (59.2%)	0.290
Systolic BP (mmHg)	139.4 ± 18.6	144.1 ± 20.41	136.9 ± 17.14	0.003
Diastolic BP (mmHg)	76.69 ± 11.58	76.03 ± 11.35	77.03 ± 11.71	0.514
BMI (kg/m^2)	27.11 ± 4.83	27.01 ± 5.29	27.17 ± 4.59	0.807
Labs				
eGFR (mL/min/1.73m^2)	57.15 ± 26.31	43.43 ± 21.86	64.29 ± 25.64	<0.001
Urine alb/Cr (mg/g)	60.8 (10.7, 325.4)	375.75 (62.7, 1540.7)	37.1 (7.8, 138.4)	<0.001
FPG (mg/dL)	142.54 ± 58.65	146.9 ± 66.78	140.25 ± 53.98	0.393
HbA1c (%)	7.29 ± 1.49	7.47 ± 1.85	7.2 ± 1.28	0.245
Hemoglobin (g/dL)	12.21 ± 1.62	11.71 ± 1.72	12.58 ± 1.44	0.001

Parameters	All patients (n = 257)	Positive composite renal outcome (n = 88)	Negative composite renal outcome (n =169)	P
Phosphate (mg/dL)	3.42 ± 0.63	3.57 ± 0.66	3.32 ± 0.58	0.020
Intact-PTH (pg/mL)	71.96 (54.31, 171.2)	120.5 (59.46, 224.3)	57.65 (41.34, 69.47)	0.007
Urine biomarkers				
UCCR (mcg/gm)	2.95 (0.99, 6)	4.99 (2, 9.35)	2.46 (0.6, 4.08)	<0.001
UANG (mcg/gm)	2.21 (0.28, 9.65)	5.15 (0.95, 18.11)	1.51 (0.22, 4.69)	<0.001
UKIM-1 (ng/gm)	66.21 (30.58, 124.43)	107.3 (57.81, 191.57)	52.39 (20.61, 94.18)	<0.001
UNGAL (ng/gm)	681.4 (406.7, 1216)	895 (548.6, 1546)	601 (360.4, 1014)	<0.001

DM, diabetes mellitus; FU follow-up; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, hemoglobin A1C; PTH, parathyroid hormone; urine alb/cr, urine albumin/creatinine; UCCR, urine cystatin C; UANG, urine angiotensinogen; UKIM-1, urine KIM-1; UNGAL, urine NGAL

The levels of urine biomarkers corresponding to the composite renal endpoint are depicted in **Figure 1**. All tubular biomarker levels were higher in the group of patients who reached the composite renal endpoint compared to those who did not. The median values of urine biomarkers, adjusted for 1 gram of creatinine, for the group with the composite renal endpoint versus the group without were as follows: cystatin C 4.99 (2–9.35) vs. 2.46 (0.6-4.08) mcg/gCr, P=0.001; angiotensinogen 5.15 (0.95–18.11) vs. 1.51 (0.22-4.69) mcg/gCr, P=0.001; KIM-1 107.34 (57.81–191.57) vs. 52.39 (20.61-94.18) ng/gCr, P=0.001; NGAL 895.01 (548.6–1,546.21) vs. 601.02 (360.36-1,014.07) ng/gCr, P=0.001.

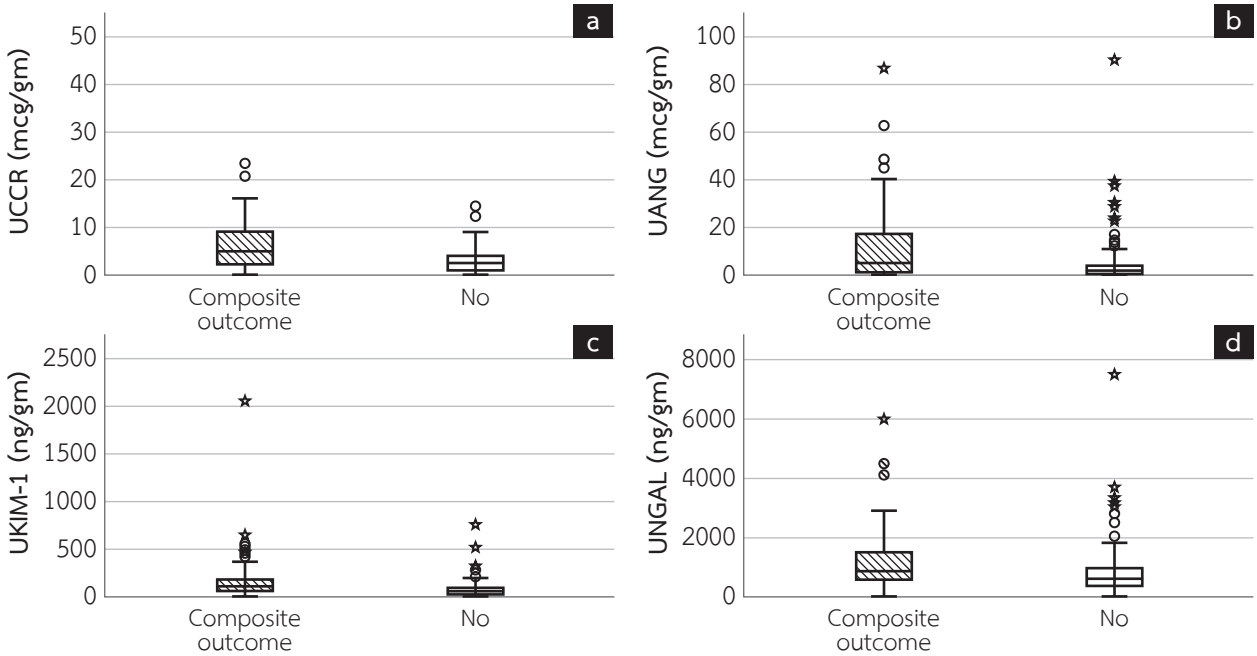


Figure 1. The levels of urine biomarkers corresponding to the composite renal endpoint are:
a) Cystatin-C; b) Angiotensinogen; c) KIM-1; and d) NGAL, adjusted for 1 gram of urine creatinine.

ROC curve analyses, showing the AUC for each urine biomarker concerning the composite renal endpoint, are presented in **Table 2** and **Figure 2**. The optimal cut-off values for urine biomarkers were as follows: cystatin-C at 3.35 mcg/g (sensitivity 67.0%, specificity 70.2%), angiotensinogen at 3.5 mcg/g (sensitivity 64.8%, specificity 70.8%), KIM-1 at 71 ng/g (sensitivity 70.5%, specificity 64.3%), and NGAL at 473 ng/g (sensitivity 85.2%, specificity 39.3%). All tubular biomarkers exhibited intermediate performance in predicting the composite renal endpoint and were comparable to urine albumin/creatinine. Combining urine biomarkers of tubular injury with urine albumin/creatinine slightly enhanced the performance, as shown in **Table 2** and **Figure 3**.

Table 2 AUC of urine biomarkers in predicting the renal endpoint

Urine biomarkers	AUC	95% confidence interval		P-value
		Lower	Upper	
UCCR (mcg/gm)	0.704	0.636	0.773	<0.001
UANG (mcg/gm)	0.698	0.628	0.767	<0.001
UKIM-1 (ng/gm)	0.721	0.657	0.785	<0.001
UNGAL (ng/gm)	0.646	0.578	0.715	<0.001
UACR	0.667	0.587	0.747	<0.001
UACR+UCCR	0.732	0.665	0.8	<0.001
UACR+UANG	0.719	0.649	0.788	<0.001
UACR+UKIM-1	0.747	0.682	0.812	<0.001
UACR+UNGAL	0.667	0.587	0.747	<0.001

UACR, urine albumin/creatinine; UCCR, urine cystatin-C; UANG, urine angiotensinogen; UKIM-1, urine KIM-1; UNGAL, urine NGAL

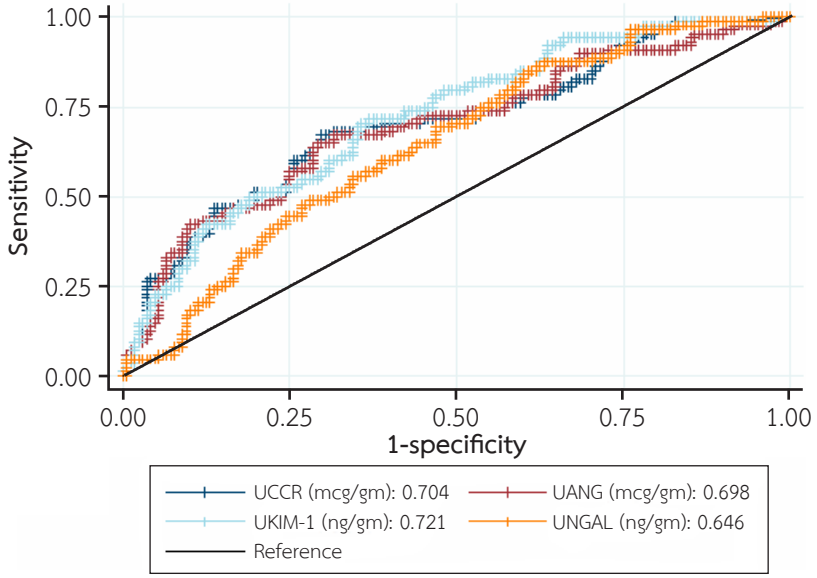


Figure 2. ROC curve showing the AUC for each urine biomarker in predicting the composite renal endpoint. *UCCR, urine cystatin-C; UANG, urine angiotensinogen; UKIM-1, urine KIM-1; UNGAL, urine NGAL*

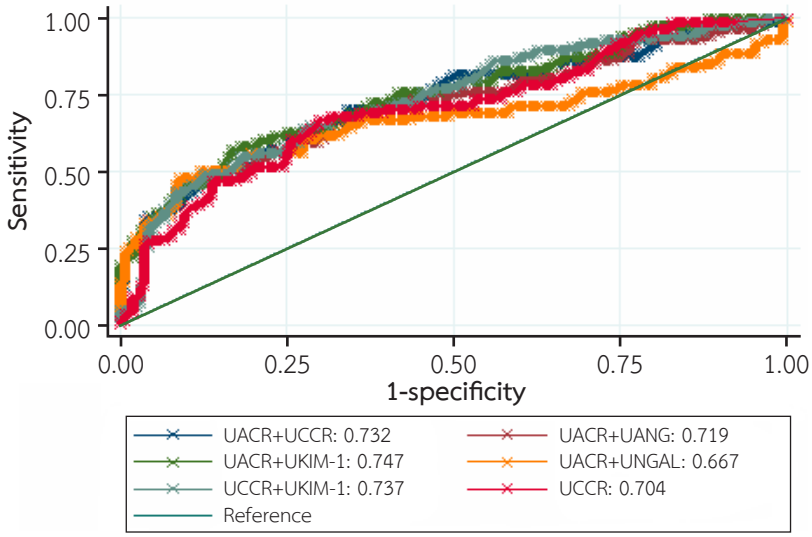


Figure 3 AUC of the combined urine biomarkers of tubular injury and urine albumin/creatinine for predicting the composite renal endpoint

UACR, urine albumin/creatinine; UCCR, urine cystatin-C; UANG, urine angiotensinogen; UKIM-1, urine KIM-1; UNGAL,

Kaplan-Meier survival curves for the composite renal outcome, encompassing a 40% decline in eGFR, ESKD, and death using the optimal cut-off values of urine biomarkers, are depicted in **Figure 4**. For the composite renal endpoint, the optimal cut-off values for urine biomarkers were as follows: cystatin-C at 3.35 ng/gCr, angiotensinogen at 3.5 mcg/gCr, KIM-1 at 71 ng/gCr, and NGAL at 473 ng/gCr. Patients with all urine tubular biomarker levels exceeding the optimal cut-off values were found to develop the composite renal endpoint (P<0.001).

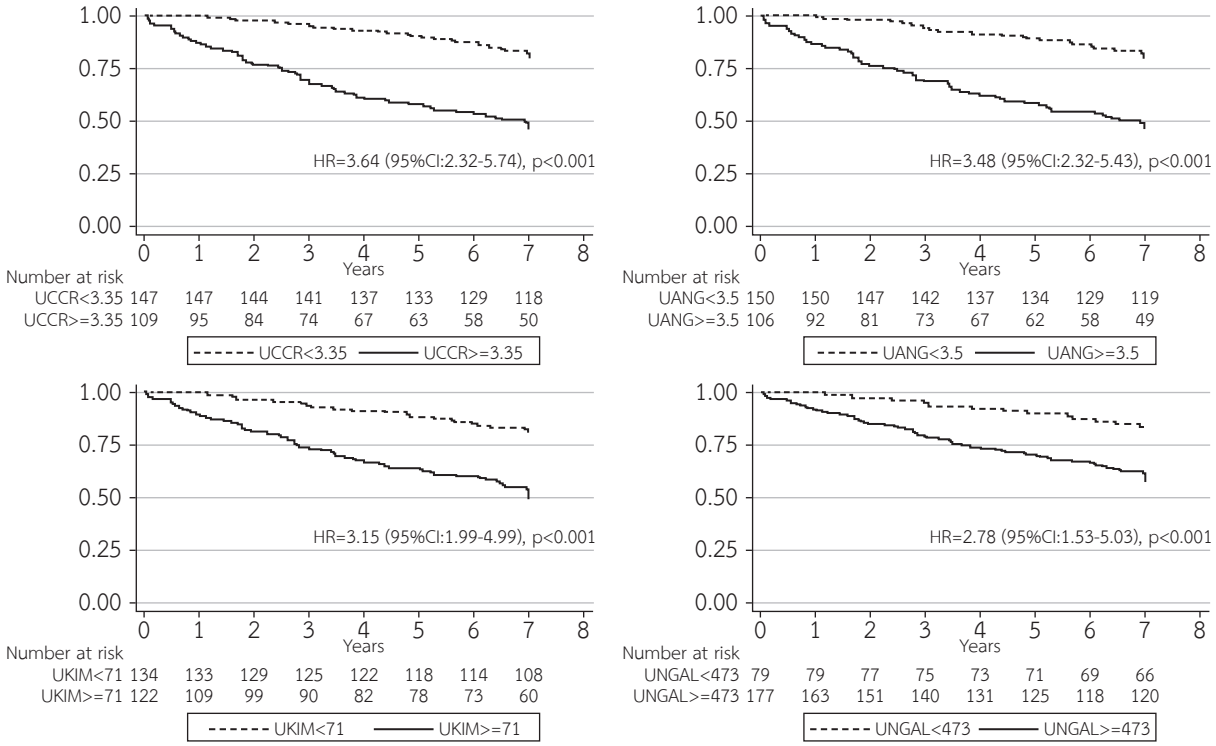


Figure 4. Kaplan-Meier curves for the composite renal outcome using the optimal cut-off value for each urine biomarker

UCCR, urine cystatin-C; UANG, urine angiotensinogen; UKIM-1, urine KIM-1; UNGAL, urine NGAL

The Cox proportional hazards model for the composite renal endpoint among the quartiles of urine tubular biomarker levels is presented in **Table 3**. After adjusting for relevant risk factors for renal progression, only the upper quartiles of urine cystatin-C (adjusted HR 2.38; 95% CI 1.13 to 5.33) and KIM-1 (adjusted HR 3.12; 95% CI 1.62 to 6.03) significantly predicted the composite renal endpoint.

Table 3. Cox proportional hazards model for the composite renal endpoint

Urine Biomarkers	UCCR HR [95%CI]	P	UANG HR [95%CI]	P	UKIM-1 HR [95%CI]	P	UNGAL HR [95%CI]	P
Unadjusted								
1st quartile	Reference		Reference		Reference		Reference	
2nd quartile	1.01 (0.43, 2.39)	0.98	0.47 (0.2, 1.13)	0.09	1.34 (0.6, 3)	0.47	1.06 (0.45, 2.49)	0.9
3rd quartile	2.61 (1.19, 5.71)	0.02	2.05 (0.99, 4.22)	0.05	1.23 (0.54, 2.79)	0.62	2.67 (1.25, 5.68)	0.01
4th quartile	3.01 (1.38, 6.53)	<0.01	1.39 (0.66, 2.92)	0.38	3.69 (1.68, 8.06)	<0.01	1.76 (0.79, 3.94)	0.17
Adjusted*								
1st quartile	Reference		Reference		Reference		Reference	
2nd quartile	1 (0.51, 1.99)	0.99	0.95 (0.49, 1.84)	0.88	1.04 (0.53, 2.02)	0.91	0.84 (0.42, 1.67)	0.62
3rd quartile	3.15 (1.61, 6.16)	<0.01	4.67 (2.39, 9.16)	<0.01	1.58 (0.83, 3.01)	0.17	2.59 (1.4, 4.77)	<0.01
4th quartile	2.38 (1.13, 5.03)	0.02	1.24 (0.55, 2.82)	0.61	3.12 (1.62, 6.03)	<0.01	1.03 (0.47, 2.24)	0.94

**Adjusted for baseline factors including age, sex, body mass index, systolic blood pressure, hypertension, dyslipidemia, cerebrovascular accident, use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, estimated glomerular filtration rate and urine albumin/creatinine*

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; UANG, urine angiotensinogen/creatinine; UCCR, urine cystatin-C/creatinine; UKIM-1, urine kidney injury molecule-1/creatinine; UNGAL, urine neutrophil gelatinase associated lipocalin/creatinine

Discussion

The main findings of the present study indicate that urine biomarkers of tubular injury, including cystatin-C, angiotensinogen, KIM-1, and NGAL, were significantly associated with the composite outcome of ESKD, a 40% decline in eGFR, and death in T2DM patients with varying degrees of renal impairment. The higher quartiles of urine cystatin C and KIM-1 were significantly associated with the renal outcome. Using the optimal cut-off value for each urine biomarker derived from ROC analyses, the performance of urine biomarkers was comparable to that of urine albumin/creatinine in predicting the renal outcome. Combining urine biomarkers with urine albumin/creatinine performed slightly better than using urine biomarkers alone.

Research on more sensitive biomarkers for predicting

renal progression in diabetic nephropathy is ongoing. The pathogenesis of diabetic nephropathy involves genetic, environmental, inflammatory, and biological factors. Novel urine biomarkers are either directly or indirectly related to these mechanisms.[17] Several studies have confirmed the significant role of tubular injury and tubulointerstitial fibrosis in the progression of kidney disease, irrespective of its etiology.[20] These novel biomarkers of tubular injury may prove useful in predicting renal progression and long-term prognosis. Urine biomarkers such as cystatin-C, angiotensinogen, KIM-1, and NGAL indicate tubular injury and are beneficial for the early detection of acute kidney injury before glomerular damage or albuminuria develops.[21-24] They can also reflect the decline in GFR and the extent of tubulointerstitial fibrosis.[3] The present study suggested that higher levels of urine biomarkers of tubular damage at baseline were associated with worsened renal outcomes, although other studies have reported conflicting results.[24,25]

Cystatin-C is easily filtered by the glomeruli and subsequently reabsorbed and catabolized by the proximal tubules. Elevated urine cystatin-C levels have been recognized as markers of renal tubular dysfunction.[26] Previous prospective observational studies have shown that, along with albuminuria, urine cystatin-C is significantly associated with the annual decline in eGFR in patients with T2DM.[18,27] Our results similarly indicated that urine cystatin-C serves as an independent predictor of CKD progression.

NGAL is expressed in the renal tubular epithelium, and its urinary concentration increases following acute renal injury.[16] Overexpression of NGAL has been detected in distal tubular cells in CKD, and the level of urinary NGAL correlates with the severity of nephropathy.[28,29] This could be attributed to the release of NGAL from renal tubules in response to metabolic and hemodynamic stress. A previous observational study indicated that urine NGAL could predict albuminuria and the progression of diabetic nephropathy.[30] Other studies have reported consistent findings.[18,23] Similarly, our study found that urine NGAL predicted a worsening CKD outcome; however, after adjusting for relevant CKD risk factors, the upper quartiles of urine NGAL did not significantly predict the composite renal endpoint.

The expression of KIM-1 increases on the membrane of proximal tubule cells in response to inflammation and fibrosis.[31] Other studies have shown that urine KIM-1 levels were significantly associated with the decline in eGFR among patients with T1DM, vasculitis, and glomerulonephritis.[32,33] However, urine KIM-1 was not associated with the decline in renal function in other types of CKD.[34] The present study underscores the capability of urine KIM-1 in predicting CKD progression in T2DM. The variability in findings across studies could stem from differences in the etiology of renal disease and underlying pathology.

An increase in urine angiotensinogen has been observed in patients with elevated renal angiotensin II levels. Treatment with an angiotensin receptor blocker has been demonstrated to reduce urine angiotensinogen levels.[35] The utility of urine angiotensinogen in assessing intrinsic renal angiotensin II activity correlates with the extent of tubulointerstitial damage in diabetic nephropathy.[24] The results from our study on urine angiotensinogen align with those of other studies.[18,36]

The present study found that the ability of novel markers of tubular injury to predict CKD progression in patients with T2DM was comparable to that of conventional urine albumin/creatinine. This might be attributed to the fact that most patients in this study had significant albuminuria and impaired renal function at baseline (albuminuria >30 mg/day and eGFR <60 ml/min/1.73 m^2). Therefore, the potential utility of urine biomarkers in patients without albuminuria should not be disregarded, and further studies are warranted.

There are several limitations to this study. The population was derived from a single center, potentially limiting the generalizability of the results. Additionally, most patients were in the later stages of CKD with significant albuminuria, which might mask the ability of urine biomarkers to predict renal outcomes in earlier-stage patients. Furthermore, the concentrations of urine biomarkers might reflect damage to the

filtration barrier rather than tubular damage due to biomarker accumulation in the circulation in advanced CKD.[37] Plasma levels of these biomarkers were also not assessed in this study. Nonetheless, previous research has affirmed the utility of these urine biomarkers in early prediction of renal injury before any discernible changes in GFR occur. Given that these biomarkers are freely filtered by the glomerulus and reabsorbed in the proximal tubules, their appearance in urine suggests direct renal injury. Experimental evidence indicates that elevated levels of NGAL and KIM-1 may stem from impaired reabsorption in the proximal tubules.[38,39] The results of this study may also imply that urine biomarker levels reflect damage to both glomeruli and tubules.

Conclusion

The urine biomarkers of tubular damage were significantly associated with the composite outcome of ESKD, a 40% decline in eGFR, and death in T2DM patients with varying degrees of renal impairment and albuminuria. However, the performance of these urine biomarkers in predicting renal outcomes was no better than that of urine albumin/creatinine. Further studies are necessary to evaluate the predictive ability of these urine biomarkers for renal progression in type 2 diabetic patients at earlier stages of CKD and without significant albuminuria.

Funding

This work was supported by a grant from Phramongkutklao Hospital and College of Medicine and the National Science and Technology Development Agency (NSTDA, P-13-00505), Bangkok, Thailand.

References

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81.
2. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol (Copenh). 1982;100(4):550-5.
3. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res. 2018;2018:2852398.
4. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003;348(23):2285-93.
5. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, Silva KH, Weinberg J, Warram JH, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2007;18(4):1353-61.
6. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. J Med Assoc Thai. 2010;93 Suppl 6:S228-41.
7. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. Am J Kidney Dis. 1992;20(6):549-58.
8. Satirapoj B, Nast CC, Adler SG. Novel insights into the relationship between glomerular pathology and progressive kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2012;19(2):93-100.
9. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschutz O, Batz C, Muller CA, Muller GA. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. Pathol Res Pract. 1991;187(2-3):251-9.
10. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. Scand J Clin Lab Invest. 1996;56(5):409-14.
11. Herget-Rosenthal S, Feldkamp T, Volbracht L, Kribben A. Measurement of urinary cystatin C by particle-enhanced nephelometric immunoassay: precision, interferences, stability and reference range. Ann Clin Biochem. 2004;41(Pt 2):111-8.
12. Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Itoh Y, Kawai T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. Clin Nephrol. 1997;48(2):104-8.
13. Graciano ML, Cavaglieri Rde C, Delle H, Dominguez WV, Casarini DE, Malheiros DM, et al. Intrarenal Renin-Angiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis. J Am Soc Nephrol. 2004;15(7):1805-15.
14. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. J Biol Chem. 1998;273(7):4135-42.

15. Grenier FC, Ali S, Syed H, Workman R, Martens F, Liao M, et al. Evaluation of the ARCHITECT urine NGAL assay: assay performance, specimen handling requirements and biological variability. Clin Biochem. 2010;43(6):615-20.
16. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. J Am Soc Nephrol. 2004;15(12):3073-82.
17. Satirapoj B, Siritaweesuk N, Supasyndh O. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of diabetic nephropathy. Clin Kidney J. 2014;7(4):354-60.
18. Satirapoj B, Aramsaowapak K, Tangwonglert T, Supasyndh O. Novel Tubular Biomarkers Predict Renal Progression in Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. J Diabetes Res. 2016;2016:3102962.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.
20. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol. 2006;17(11):2964-6.
21. Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, van Goor H, van Oeveren W, de Jong PE, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. Diabetes Care. 2011;34(4):975-81.
22. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol. 2007;212(2):209-17.
23. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, Li EM, Xu LY. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. Endocrine. 2009; 36(1):45-51.
24. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Yang JY, Lee JG, Kwak IS, et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(2):251-7.
25. Bhavsar NA, Kottgen A, Coresh J, Astor BC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis. 2012;60(2):233-40.
26. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach A, Manivet P, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. Clin Chem Lab Med. 2006;44(3):288-91.
27. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Jeon YK, Kim BH, Kwak IS, et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2013;36(3):656-61.
28. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. J Clin Invest. 2010;120(11):4065-76.
29. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(2):337-44.
30. Kaul A, Behera MR, Rai MK, Mishra P, Bhaduaria DS, Yadav S, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: As a Predictor of Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Indian J Nephrol. 2018;28(1):53-60.
31. van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, Bailly V, Schuurs TA, Damman J, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(2):F456-64.
32. Panduru NM, Sandholm N, Forsblom C, Saraheimo M, Dahlstrom EH, Thorn LM, et al. Kidney injury molecule-1 and the loss of kidney function in diabetic nephropathy: a likely causal link in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2015;38(6):1130-7.
33. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic Value of Urinary Calprotectin, NGAL and KIM-1 in Chronic Kidney Disease. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1255-62.
34. Hsu CY, Xie D, Waikar SS, Bonventre JV, Zhang X, Sabbisetti V, et al. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. Kidney Int. 2017;91(1):196-203.
35. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18(5):1558-65.
36. Juretzko A, Steinbach A, Hannemann A, Endlich K, Endlich N, Friedrich N, et al. Urinary Angiotensinogen and Renin Excretion are Associated with Chronic Kidney Disease. Kidney Blood Press Res. 2017;42(1):145-55.

37. Peralta CA, Katz R, Bonventre JV, Sabbisetti V, Siscovick D, Sarnak M, et al. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Kidney Dis. 2012;60(6):904-11.
38. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. Kidney Int. 2009;75(3):285-94.
39. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int. 2002;62(1):237-44.

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย