



ISSN 2774-0676 (Online)

Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



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

Vol. 30 No No 2 April-June 2024
ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2567



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 30 No 2 April-June 2024 / ปีที่ 30 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2567

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Dithabanchong Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Editorial Board Members

Subject Editors

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

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

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

Wisit Kaewput 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 Kaewdougntien Police General Hospital, Thailand

Sawinee Kongpetch Khon Kaen University, Thailand

Kornitip Phonphok Rajavithi Hospital, Thailand

Thana Thongsricome Chulalongkorn University, Thailand

Sansanee Thotsiri Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattrawan Incharoen Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

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

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

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

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

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

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

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ธนา ทองศรีคำ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรทิพย์ ผลโคก โรงพยาบาลราชวิถี

สุทธียา อนุมาศ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผู้จัดการวารสาร

ภัทรวรรณ อินเจริญ สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Journal of the Nephrology Society of Thailand (JNST)

Online ISSN 2774-0676

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

E-mail : journalnephrothai@gmail.com

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

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

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

81 Special Article

81 Mind the Gap in Kidney Care: Translating What We Know into What We Do

*Valerie A. Luyckx, Katherine R. Tuttle, Dina Abdellatif,
Ricardo Correa-Rotter, Winston W.S. Fung, Agnès Haris, Li-Li Hsiao,
Makram Khalife, Latha A. Kumaraswami, Fiona Loud,
Vasundhara Raghavan, Stefanos Roumeliotis, Marianella Sierra,
Ifeoma Ulas, Bill Wang, Siu-Fai Lui, Vassilios Liakopoulos,
Alessandro Balducci; for the World Kidney Day Joint Steering Committee*

97 Review Article

97 Pathophysiology and Health Effects of Aging Kidneys

Chokchai Chaovarin

110 Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Saranchana JiamPOCHAMAN, Wonngarm Kittanamongkolchai

122 An Update on Novel Targeted Treatments for IgA Nephropathy

Hansa Kidkaem, Eakalak Lukkanalikitkul

133 Potassium Binders for Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Kattareeya Jandaboot, Kittrawee Kritmetapak

145 Original Article

145 The Outcome of Hemoperfusion as an Adjuvant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia

Rujirada Teeraboonchaikul, Wanniya Meenune

157 Predictors and Outcomes of Erythrocytosis After Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus

Panita Prasathinphimai, Laddaporn Wongluechai

Mind the Gap in Kidney Care: Translating What We Know into What We Do

Valerie A. Luyckx^{1,2,3,18}, Katherine R. Tuttle^{4,5,18}, Dina Abdellatif⁶,
Ricardo Correa-Rotter⁷, Winston W.S. Fung^{8,*}, Agnès Haris⁹, Li-Li Hsiao²,
Makram Khalife^{10,19}, Latha A. Kumaraswami¹¹, Fiona Loud^{10,19},
Vasundhara Raghavan^{10,19}, Stefanos Roumeliotis¹², Marianella Sierra^{10,19},
Ifeoma Ulasi¹³, Bill Wang^{10,19}, Siu-Fai Lui¹⁴, Vassilios Liakopoulos¹⁵,
Alessandro Balducci¹⁶; for the World Kidney Day Joint Steering Committee¹⁷

¹Department of Public and Global Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland

²Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

³Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

⁴Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, Spokane, Washington, USA

⁵Nephrology Division, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA

⁶Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt

⁷Department of Nephrology and Mineral Metabolism, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico

⁸Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China

⁹Nephrology Department, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary

¹⁰ISN Patient Liaison Advisory Group

¹¹Tamilnad Kidney Research (TANKER) Foundation, Chennai, India

¹²2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

¹³Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria

¹⁴Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

¹⁵2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

¹⁶Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

¹⁷Alessandro Balducci, Vassilios Liakopoulos, Li-Li Hsiao, Ricardo Correa-Rotter, Ifeoma Ulasi, Latha Kumaraswami, Siu Fai Lui, Dina Abdellatif, and Ágnes Haris.

¹⁸VAL and KRT are joint first authors.

¹⁹MK, FL, VR, MS, and BW are patient representatives of the Patient Liaison Advisory Group of the International Society of Nephrology.

Abstract

Historically, it takes an average of 17 years to move new treatments from clinical evidence to daily practice. Given the highly effective treatments now available to prevent or delay kidney disease onset and progression, this is far too long. The time is now to narrow the gap between what we know and what we do. Clear guidelines exist for the prevention and management of common risk factors for kidney disease, such as hypertension and diabetes, but only a fraction of people with these conditions worldwide are diagnosed, and even fewer are treated to target. Similarly, the vast majority of people living with kidney disease are unaware of their condition, because in the early stages it is often silent. Even among patients who have been diagnosed, many do not receive appropriate treatment for kidney disease. Considering the serious consequences of kidney disease progression, kidney failure, or death, it is imperative that treatments are initiated early and appropriately. Opportunities to diagnose and treat kidney disease early must be maximized beginning at the primary care level. Many systematic barriers exist, ranging from patient to clinician to health systems to societal factors. To preserve and improve kidney health for everyone everywhere, each of these barriers must be acknowledged so that sustainable solutions are developed and implemented without further delay.

Keywords: chronic kidney disease; equity; kidney care; public health; World Kidney Day

This article is being published in *Kidney International* and is being reprinted in several journals. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. Any of these versions may be used in citing this article.

Corresponding author: 1. Stefanos Roumeliotis **Email:** st_roumeliotis@hotmail.com
2. Valerie A. Luyckx **Email:** valerie.luyckx@uzh.ch
3. Katherine R. Tuttle **Email:** katherine.tuttle@providence.org

Received 2 April 2024; Accepted: 17 April 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.

Introduction

At least 1 in 10 people worldwide is living with kidney disease.¹ According to the Global Burden of Disease study, in 2019, >3.1 million deaths were attributed to kidney dysfunction, making it the seventh leading risk factor for death worldwide (**Figure 1** and **Supplementary Figure S1**).² However, global mortality from all kidney diseases may actually range between 5 and 11 million per year if the estimated lives lost, especially in

lower-resource settings, from acute kidney injury and from lack of access to kidney replacement therapy for kidney failure (KF) are also counted.³ These high global death rates reflect disparities in prevention, early detection, diagnosis, and treatment of chronic kidney disease (CKD).⁴ Death rates from CKD are especially prominent in some regions, and particularly high in Central Latin America and Oceania (islands of the South Pacific Ocean), indicating the need for urgent action.⁵

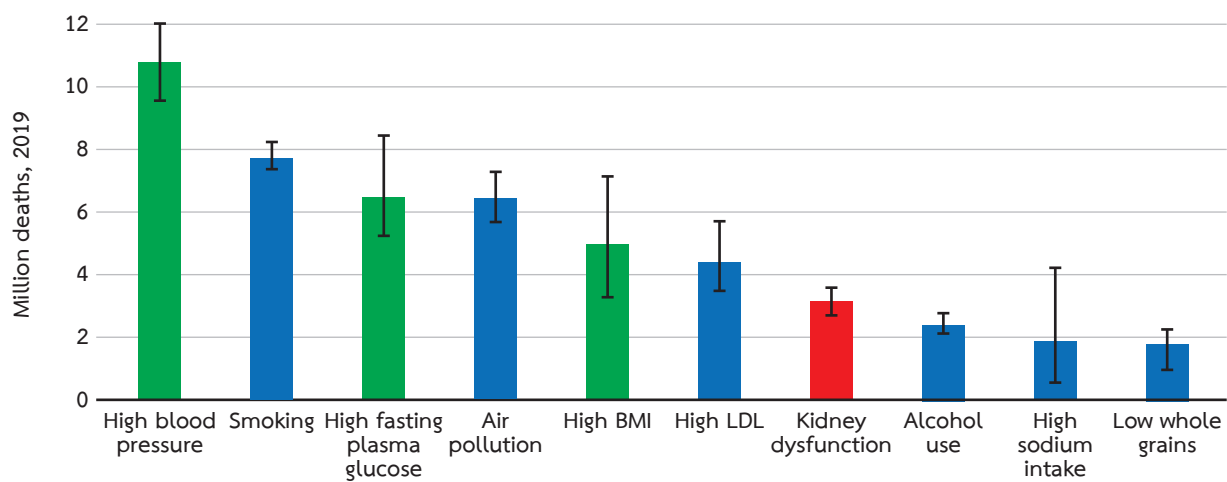


Figure 1 All ages, top 10 global risk factors for death, 2019.

*Kidney dysfunction (defined as estimated glomerular filtration rate <60 mL/min per 1.73 m² or albumin-to-creatinine ratio ≥30 mg/g) was the seventh leading global level 3 risk factor for death in 2019. The 3 leading global risk factors for kidney disease, including hypertension, diabetes, and overweight/obesity, are also leading global risk factors for death; therefore, holistic strategies are required to address all risk factors simultaneously. Ranking is depicted by millions of deaths attributed to the risk factors. Error bars depict the confidence range. Global ranking of kidney dysfunction stratified by World Bank income category and gender is shown in **Supplementary Figure S1**. Data obtained from the Global Burden of Disease Study.² BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein.*

CKD also poses a significant global economic burden, with costs increasing exponentially as CKD progresses, not only because of the costs of dialysis and transplantation, but also because of the multiple comorbidities and complications that accumulate over time.^{6,7} In the United States, Medicare fee-for-service spending for all beneficiaries with CKD was \$86.1 billion in 2021 (22.6% of the total expenditure).⁸ Data from many lower-resource settings are absent, where most costs are paid for out of pocket. A recent study from Vietnam reported that the cost of CKD per patient was higher than

the gross domestic product per capita.⁷ In Australia, it has been estimated that early diagnosis and prevention of CKD could save the health system \$10.2 billion over 20 years.⁹

Although there is regional variation in the causes of CKD, the risk factors with the highest population-attributable factors for age-standardized CKD-related disease-adjusted life years were as follows: high blood pressure (51.4%), high fasting plasma glucose level (30.9%), and high body mass index (26.5%).¹⁰ These risk factors are also global leading risk factors for death (**Figure 1**). Only 40% and 60% of those with hypertension and diabetes,

respectively, are aware of their diagnosis, and far smaller proportions are receiving treatment and at target goals.^{11,12} Moreover, at least 1 in 5 people with hypertension and 1 in 3 people with diabetes also have CKD.¹³

A large proportion of CKD can be prevented through healthy lifestyles, prevention and control of risk factors, avoidance of acute kidney injury, optimization of maternal and child health, mitigation of climate change, and addressing social and structural determinants of health.³ Nevertheless, the benefits of some of these measures may

only be seen in generations to come. In the meantime, early diagnosis and risk stratification create opportunities to institute therapies to slow, halt, or even reverse CKD.¹⁴ Concerningly, CKD awareness was strikingly low among individuals with kidney dysfunction, with ≈80% to 95% of patients being unaware of their diagnosis across world regions (**Figure 2**).^{15–20} People are dying because of missed opportunities to detect CKD early and deliver optimal care!

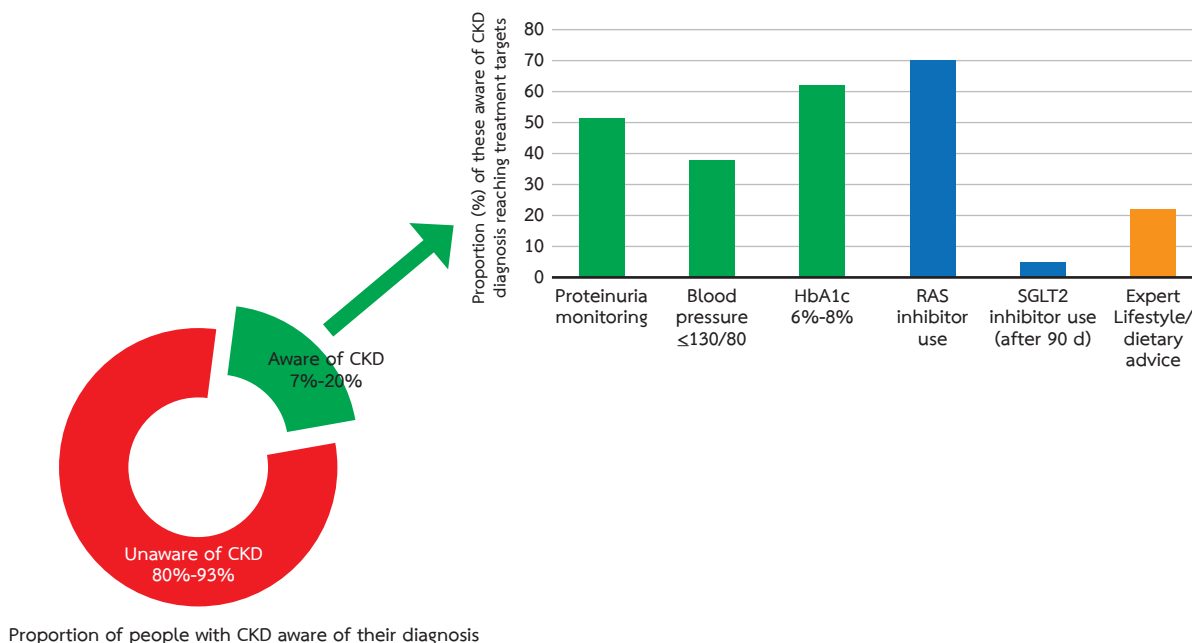


Figure 2 Proportion of people with chronic kidney disease (CKD) who are aware of their diagnosis and are receiving appropriate guideline-recommended care.

The proportion of people with CKD who are aware of their diagnosis varies globally, with rates ranging from 7% to 20%. As CKD stage worsens, knowledge of CKD increases. Among those with a diagnosis of CKD, the average proportion of patients receiving appropriate medication to delay CKD progression (renin-angiotensin-aldosterone system [RAS] inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors) is suboptimal as are those reaching target blood pressure, diabetes control, and nutrition advice. The treatment targets depicted in the figure follow the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines.¹⁵ Most data come from higher-resource settings; these proportions are likely lower in lower-resource settings. Data are shown for proportions of patients reaching blood pressure of <130/80 mm Hg. Data compiled from previous studies.^{15–20} HbA1c, hemoglobin A1c.

More important, CKD is a major risk factor for cardiovascular disease, and as kidney disease progresses, cardiovascular death and KF become competing risks.²¹ Indeed, the Global Burden of Disease study data from 2019 showed that more people died of cardiovascular disease

attributed to kidney dysfunction (1.7 million people) than from CKD itself (1.4 million people).² Therefore, cardiovascular disease care must also be a priority for people with CKD.

Gaps between Knowledge and Implementation in Kidney Care

Strategies to prevent and treat CKD have been built on a strong evidence base over the past 3 decades

(Figure 3).^{19,22} Clinical practice guidelines for CKD are clear; however, adherence to these guidelines is suboptimal (Figure 2).^{15,19,20}

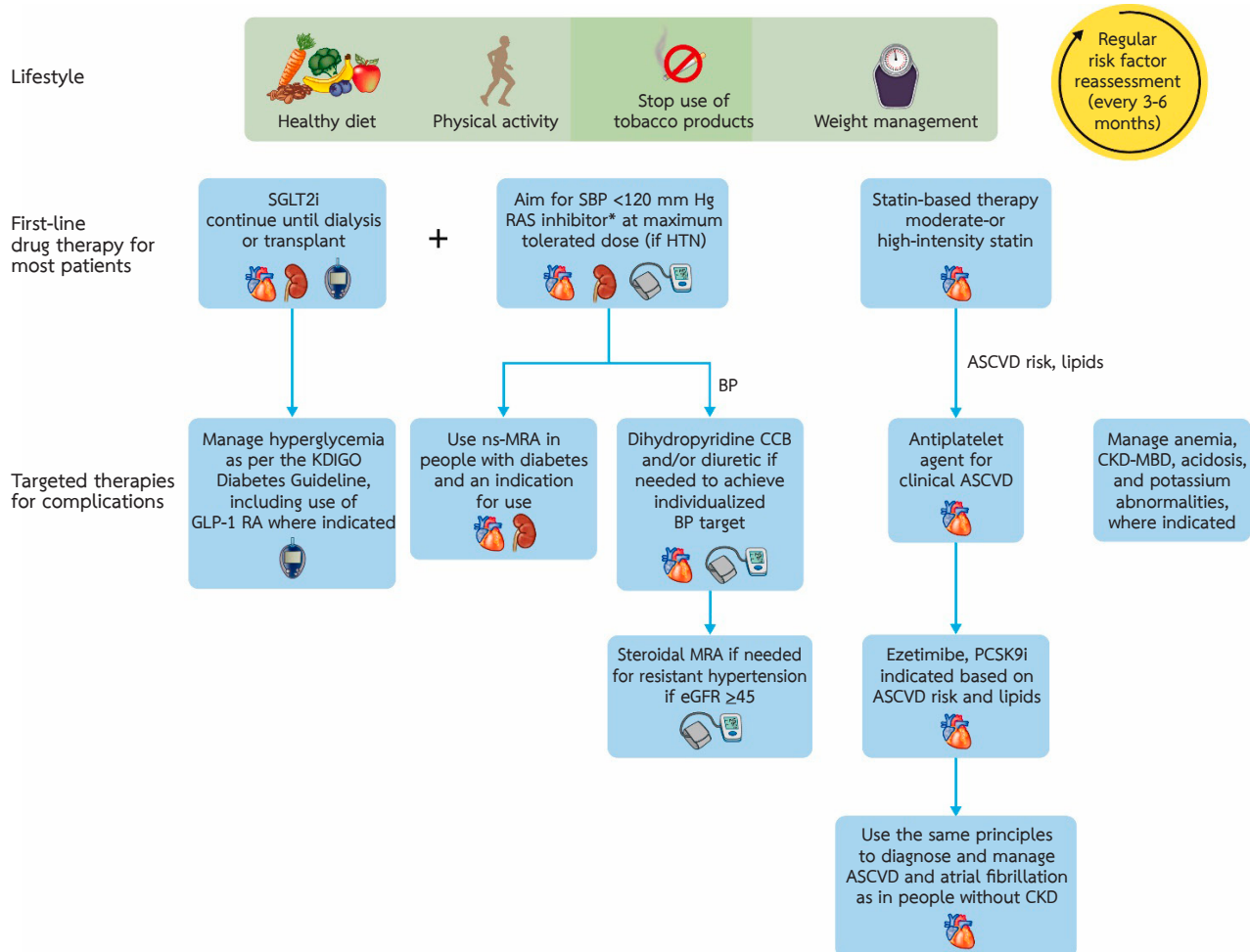


Figure 3 Recommended optimal lifestyle and therapeutic management for chronic kidney disease (CKD) in diabetes. Illustration of a comprehensive and holistic approach to optimizing kidney health in people with CKD. In addition to the cornerstone lifestyle adjustments, attention to diabetes, blood pressure (BP), and cardiovascular risk factor control is integral to kidney care. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker should be first-line therapy for BP control when albuminuria is present; otherwise dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) or diuretic can also be considered. Figure reproduced from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.22> Copyright © 2023, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HTN, hypertension; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ns-MRA, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, systolic blood pressure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

Regardless of the cause, control of major risk factors, particularly diabetes and hypertension, forms the foundation of optimal care for CKD.^{19,23} Beyond lifestyle changes and risk factor control, the initial pharmacologic classes of agents proven to provide kidney protection were the renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the form of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and the angiotensin receptor blockers.^{14,19} However, despite decades of knowledge that these medications have important protective effects on kidney and heart function in people with CKD, their use has remained low based on real-world data from electronic health records (**Figure 2**). For example, in the United States, ACEI or angiotensin receptor blocker use was reported in the range of 20% to 40% at ≥ 15 years after the last approvals of these agents for patients with CKD and type 2 diabetes.²⁴ Although more recent data show improvement in prescribing rates to 70% in this population, just 40% persist on an ACEI or angiotensin receptor blocker for at least 90 days.²⁰ These data illustrate gaps in both prescribing kidney protective medication and continuity of care over time, potentially related to cost, lack of patient education, polypharmacy, and adverse effects.²⁵

Although initial enthusiasm for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors focused on their benefits for diabetes and cardiovascular disease, unprecedented therapeutic benefits have clearly been observed for CKD as well. The relative risk reductions with SGLT2 inhibitors approach 40% for substantial decline in estimated glomerular filtration rate, KF, and death in populations with CKD of several causes, heart failure, or high cardiovascular disease risk.^{26,27} These benefits accrued on top of standard-of-care risk factor management and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor. Risks of heart failure, cardiovascular death, and all-cause mortality were also reduced in patients with CKD.²⁶ Addition of SGLT2 inhibitor to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors could delay the need for kidney replacement therapy by several years, depending on when they are started.²⁸ Moreover, for every 1000 patients with CKD treated with an SGLT2 inhibitor on top of standard therapy, 83 deaths, 19 heart failure hospitalizations, 51 dialysis

initiations, and 39 episodes of acute kidney function worsening can be prevented.²⁹

Concerningly, marked underuse of these and other guideline-recommended therapies, including SGLT2 inhibitors, persists (**Figure 2**).^{20,24} In the CURE-CKD registry, only 5% and 6.3% of eligible patients with CKD and diabetes, respectively, continued on SGLT2 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist at 90 days.¹⁸ Notably, lack of commercial health insurance and treatment in community-based versus academic institutions were associated with lower likelihoods of SGLT2 inhibitor, ACEI, or angiotensin receptor blocker prescriptions among patients with diabetes and CKD.²⁰ In low-or middle-income countries (LMICs), the gap between evidence and implementation is even wider given the high cost and inconsistent availability of these medications, despite availability of generics.³⁰ Such gaps in delivering optimal treatment for CKD are unacceptable.

In addition to the SGLT2 inhibitors, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists have been demonstrated to reduce the risks of CKD progression, KF, cardiovascular events, and deaths, on top of the standard of care with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, in type 2 diabetes.³¹ A growing portfolio of promising therapeutic options is on the horizon with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (NCT03819153, NCT04865770), aldosterone synthase inhibitors (NCT05182840), an dual-to-triple incretins (**Supplementary Table S1**).^{26,32} Furthermore, the evidence is already clear that in patients with CKD and diabetes, glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce cardiovascular events, are safe and effective glucose-lowering therapies, and aid with weight loss.³²

Historically, it has taken an average of 17 years to move new treatments from clinical evidence to daily practice.³³ With millions of people with CKD dying each year, this is far too long to wait.

Closing the “Gap” between What We Know and What We Do

Lack of policies, global inequities

Health policy

Since the launch of the World Health Organization Action Plan for Non-Communicable Diseases (NCDs) in 2013, there has been global progress in the proportion of countries with a national NCD action plan and dedicated NCD units.³⁴ However, CKD is only incorporated into NCD strategies in approximately one-half of countries.⁴ Policies are required to integrate kidney care within

essential health packages under universal health coverage (Figure 4).³⁰ Multisectoral policies must also address the social determinants of health, which are major amplifiers of CKD risk and severity, limiting people's opportunities to improve their health.³ Lack of investment in kidney health promotion, along with primary and secondary prevention of kidney disease, hinders progress.¹⁴

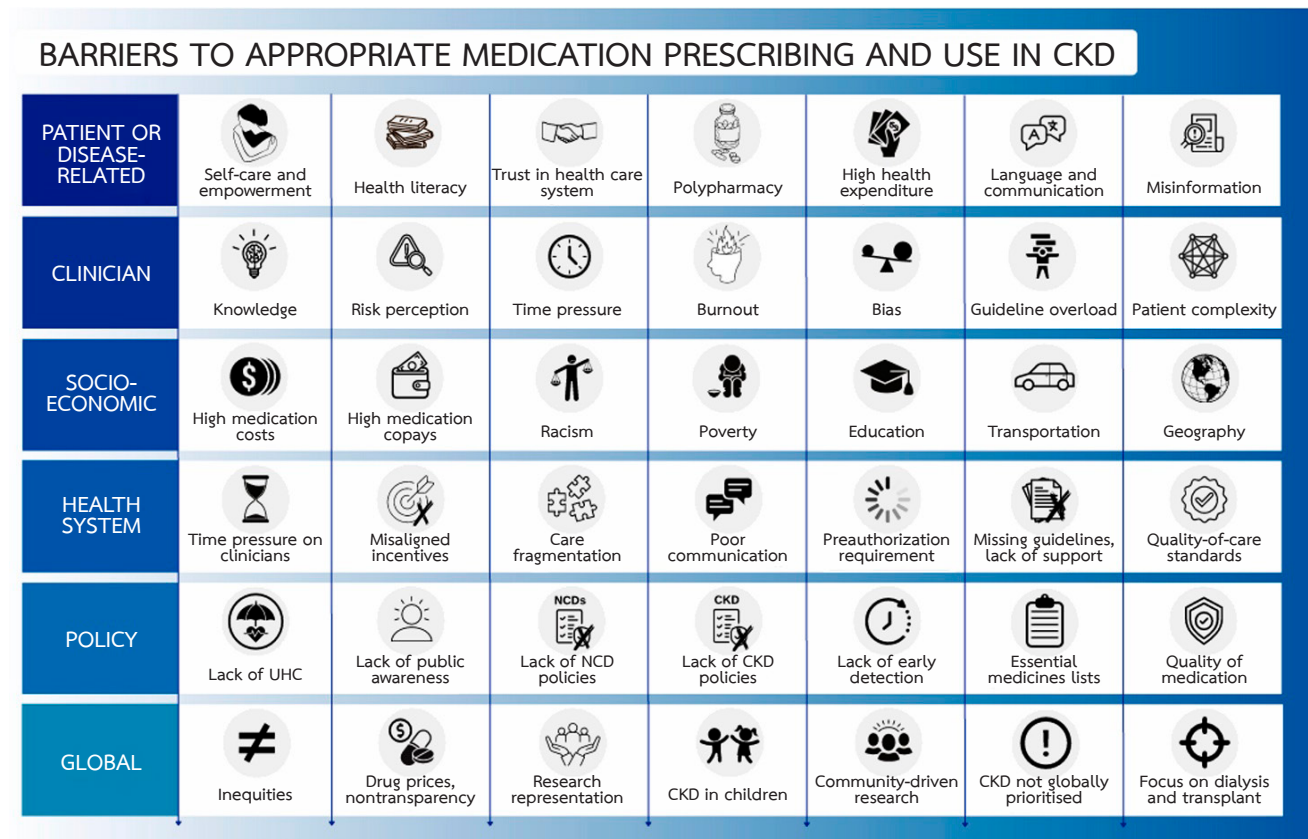


Figure 4 Depiction of the spectrum of factors impacting implementation of timely and quality kidney care. CKD, chronic kidney disease; NCD, noncommunicable disease; UHC, universal health coverage.

Health systems

Two major goals of universal health coverage are to achieve coverage of essential health services and reduce financial hardship imposed by health care. However, universal health coverage alone is insufficient to ensure adequate access to kidney care.³ Health systems must be strengthened and quality of care must also be prioritized, as poor quality care contributes to more deaths than lack of access in low-resource settings.³⁵ Quality care requires a well-trained health care workforce, sustainable

availability of accurate diagnostics, reliable infrastructure, and medication supplies and should be monitored in an ongoing process of quality improvement (Figure 4). The quality of medications, especially in LMICs, may be an additional barrier to successful management of CKD.³⁶ Regulation and monitoring of drug manufacturing and quality standards are important to ensure safe and effective therapies. Strategies to support regulation and quality assurance will need to be developed in local contexts and guidance, as outlined elsewhere.³⁷

Establishing a credible case for CKD detection and management based on risks, interventions and outcomes, and costs, based on real-world data, will help to translate theoretical cost-effectiveness (currently established primarily in high-income countries with minimal data from elsewhere) into economic reality.^{30,38} Screening should include evaluation of risk factors for CKD, eliciting a family history, recognizing potential symptoms (usually advanced—fatigue, poor appetite, edema, itching etc.), and measuring blood pressure, serum creatinine,

urinalysis, and urine albumin/protein to creatinine ratios, as outlined in established guidelines.^{19,39} Addressing CKD upstream beginning in primary care should lower costs over time by reducing CKD complications and KF. Medications required for kidney care are already included in the World Health Organization Essential Medication List (**Table 1**). These must be provided at national levels under universal health coverage.⁴⁰ Pharmaceutical companies should provide these at affordable prices.

Table 1 Essential medicines for patients with kidney disease

Medication/ technology	Example	Reason	On WHO model list of essential medicines
ACE inhibitor	Enalapril, lisinopril	Delays CKD progression, benefits cardiovascular disease and stroke	Yes
Angiotensin receptor blocker	Losartan, telmisartan	Delays CKD progression, cardiovascular disease, and stroke	Yes
Calcium channel blocker	Amlodipine, verapamil	Blood pressure control	Yes
Loop diuretics	Furosemide, torsemide	Good when GFR is low, good for heart failure	Yes
Thiazide diuretics	Hydrochlorothiazide, metolazone, indapamide	Good for BP, especially in the Black population	Yes
SGLT2 inhibitor	Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin	Diabetes control, delays CKD progression, cardiovascular disease, and death	Yes
GLP1 agonist	Semaglutide	Diabetes control, weight loss	No
Mineralocorticoid inhibitor	Spironolactone, finerenone	Delays CKD progression, reduces heart failure risk Caution: risk of hyperkalemia in patients with kidney disease	Yes/no
β-Blocker	Bisoprolol	Prevention and treatment of ischemic heart disease	Yes
Statins	Simvastatin	Prevention of CAD in patients with CKD, transplant	Yes
Aspirin		Secondary prevention of MI in patients with CKD, transplant	Yes
Fixed-dose combinations (polypill) ^a	Aspirin + atorvastatin + ramipril	Simultaneous management of CKD and cardiovascular disease and risk factors where indicated ^a	Yes
	Aspirin + simvastatin + ramipril + atenolol + hydrochlorthiazide		Yes
	Aspirin + perindopril + amlodipine		Yes

Medication/technology	Example	Reason	On WHO model list of essential medicines
Oral hypoglycemic medication	Gliclazide, metformin, SGLT2 inhibitors	DM management Caution with dosing and glomerular filtration rate	Yes
Insulin	Long and short acting	DM management	Yes

ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate; GLP1, glucagon-like peptide-1; MI, myocardial infarction; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; WHO, World Health Organization.

^a Polypills containing aspirin may not be appropriate for patients with early CKD without other cardiovascular indications.

Challenges in primary care, clinical inertia

Health care professionals

A shortage of primary care professionals is compounded by inconsistent access to specialists and allied health professionals in both high-income countries and LMICs. Defining roles and responsibilities for kidney care is essential. Solutions may include multidisciplinary team care (primary care physicians, pharmacists, advanced practitioners, nurses, therapists, educators, nutritionists, and mental health professionals) with well-established mechanisms of collaboration of all elements and promptly available communication technologies within health systems and between professionals to support care and decision-making.^{41,42} Brain drain in low-resource settings is complex and must be tackled.

Mobilization of community health workers yields cost savings in infectious disease programs in LMICs, and may facilitate early detection, diagnosis, and management of NCDs.⁴³ Protocolized CKD management, possibly supported by electronic decision-support systems, lends itself well to interventions at the community level, with integration of primary care physicians and backup from nephrology and other professionals.^{44,45} In some environments, pharmacists, for example, could identify people with diabetes or hypertension, at risk of CKD, based on their prescriptions, and could offer testing on site and reference if needed.⁴⁶ Pharmacists can also provide medication reconciliation and medication advice for safety, effectiveness, and adherence. Social workers and pharmacists can help patients with medications

access programs.⁴⁶

Challenges for clinical inertia

Clinical “inertia,” commonly blamed for low prescribing rates, has many facets (**Figure 4**).⁴⁷ Many knowledge gaps regarding CKD exist among primary care clinicians.⁴⁸ Such gaps are remediable with focused public and professional education. Additional factors include fear of medication adverse effects, misaligned incentives within the health system, excessive workload, formulary restrictions, and clinician burnout.⁴⁷ Furthermore, discrepancies in guideline recommendations from different professional organizations may add to confusion. A major impediment to optimal care is the time constraints imposed on individual clinicians. The average primary care practitioner in the United States would require ≈26.7 hours per day to implement guideline-recommended care for a 2500 patient panel.⁴⁹ Innovation is required to support guideline implementation, especially for primary care practitioners who must implement many different guidelines to meet the needs of various patients. Electronic health records, reminders, team-based nudges, and decision support tools offer a promising support for quality kidney care in busy clinical practices.⁵⁰ The extra time and effort spent negotiating preauthorizations or completing medication assistance program requests, along with need for frequent monitoring of multiple medications, however, also hinder appropriate prescribing.²⁵ Many primary care practitioners have only a few minutes allocated per patient because of institutional pressure or patient volume. “Inertia” can

hardly be applied to clinicians working at this pace. The number of health professionals must increase globally.

Visits for patients with CKD are complex as multimorbidity is high. Patients are often managed by multiple specialists, leading to fragmentation of care, lack of holistic oversight, and diffusion of responsibility for treatment. Multidisciplinary care improved transition to kidney replacement therapy and lowered mortality in single and combined outcomes analyses.⁵¹ Novel models of “combined clinics” with on-site collaboration and coparticipation (nephrologist-cardiologist-endocrinologist) may prove to be of substantial benefit for patients, in terms of reduced fragmentation of care, logistics, and cost saving.

Patient centeredness

Health literacy

Self-care is the most important aspect of kidney care. A patient’s ability to understand his/her health needs, make healthy choices, and feel safe and respected in the health system, and psychosocial support are important to promote health decision-making (**Figure 4**). Communication should start from good communication that requires quality information and importantly confirmation of “understanding” on the side of the patient and often family. Electronic apps and reminders may become useful tools to support patients by improving disease knowledge, promoting patient empowerment, and improving self-efficacy, although it is unlikely that one size will fit all.⁵² Insufficient patient health information, poor communication, and mistrust, among other elements, are important barriers, especially in marginalized and minoritized communities, where CKD is common.³⁰ Patients may also be confused by contradictory recommendations for care between health care professionals, as well as conflicting messaging in lay media. Innovative platforms to improve communication between patients and clinicians about CKD are promising and may promote optimal prescribing and adherence.^{53,54}

To overcome barriers and promote equity, patient perspectives are essential to designing and testing better health strategies. Collaborative care models must

include patients, families, community groups, diverse health care professionals, health systems, government agencies, and payers.³⁸ Advocacy organizations and local community groups and peer navigators, having trusted voices and relationships, can be conduits for education and may provide input for development of patient tools and outreach programs.⁵⁵ Most important, patients must be at the center of their care.

Cost and availability of medication

In high-income countries, people without health insurance and those with high copays paradoxically pay the most for even essential medications.³⁸ Across LMICs, kidney disease is the leading cause of catastrophic health expenditure because of reliance on out-of-pocket payments.⁵⁶ Across 18 countries, 4 cardiovascular disease medications (statins, ACEIs, aspirin, and β -blockers), all often indicated in CKD, were more available in private than in public settings, mostly unavailable in rural communities, and unaffordable for 25% of people in upper middle-income countries and 60% of people in low-income countries.⁵⁷ Newer therapies may be prohibitively expensive worldwide, especially where generics may not yet be available. In the United States, the retail price for a 1-month supply of an SGLT2 inhibitor or finerenone is $\approx$ \$500 to \$700; and for glucagon-like peptide-1 receptor agonists, $\approx$ \$800 to \$1200 per month.³⁸ Reliance on out-of-pocket payment for vital, life-saving basic medications is unacceptable (**Figure 4**).

Special considerations

Not all kidney diseases are the same. Much of what has been discussed here relates to the most common forms of CKD (e.g. diabetes and hypertension). Some forms of CKD not yet completely understood have different risk profiles, including environmental exposures, genetic predisposition, and autoimmune or other systemic disorders. Highly specialized therapies may be required. Pharmaceutical companies should be accountable to ensure that research studies include disease-representative participants with appropriate race, ethnicity, and sex and gender representation, that

effective drugs are made available after studies, and that the balance between profit and prices is fair and transparent. Many novel therapies are offering new hope for diverse kidney diseases; and once approved, there must be no delay in extending the benefits to all affected patients (**Supplementary Table S1**).

An important group often overlooked is children with kidney diseases. This group is especially vulnerable in LMICs, where nephrology services and resources are limited, and families must often make the choice to pay for treatment for 1 child or support the rest of their family.⁵⁸ Children with CKD are also at high risk of cardiovascular disease, even in high-income settings, and more attention is required to control risk factors and achieve treatment targets.⁵⁹

Fostering innovation

Implementation science and knowledge translation

Given that we know how to treat CKD based on a rigorous evidence base, we must now optimize implementation.⁶⁰ Implementation research aims to identify effective solutions by understanding how evidence-based practices, often developed in high-income countries, can be integrated into care pathways in lower-resource settings. The management of CKD lends itself to implementation research: optimal therapeutic strategies are known, outcomes are easily measurable, and essential diagnostics and medications should already be in place. Eliciting local patient preferences and understanding challenges are crucial components of such research. Ministries of health should commit to overcoming identified barriers and scaling up successful and sustainable programs.

Polypills as an example of simple innovation

Polypills are attractive on multiple levels: fixed doses of several guideline-recommended medications

are present within 1 tablet (**Table 1**); lower price; reduced pill burden; and simplicity of the regimen.⁶¹ Polypills have been shown to prevent cardiovascular disease, and to be cost-effective for patients with CKD.⁶² More studies are needed, but given the alternatives of costly kidney replacement therapy or early death, it is likely that polypills will prove cost-effective to reduce CKD progression.

Harnessing digital technologies

Integration of telehealth and other types of remotely delivered care can improve efficiency and reduce costs.⁶³ Electronic health records and registries can support monitoring of quality of care and identify gaps to guide implementation and improve outcomes within learning health care systems. Artificial intelligence may also be harnessed to risk stratify and personalize medication prescribing and adherence.⁶⁴ The use of telenephrology for communication between primary care and subspecialists may also prove of use and benefit for patient treatment.⁶⁵

Patient perspectives

Multiple methods support elicitation of patient preferences for CKD care, including interviews, focus groups, surveys, discrete choice experiments, structured tools, and simple conversations.^{66,67} At present, many of these are in research stages. Translation into the clinic will require contextualization and determination of local and individual acceptability.

The journey of each person living with CKD is unique; however, challenges and barriers exist in common. As examples of lived experiences, comments solicited from patients about their medications and care are outlined in **Box 1** and **Supplementary Table S2**. These voices must be heard and heeded to close gaps and improve quality of kidney care everywhere.

Box 1 Barriers impacting medication use as expressed by people living with kidney disease

“I have to pay for my medications so I either settle for less expensive options or ration the regular dose.”
“I am seeing doctors of different specialties each of whom prescribe separate regimens which makes me concerned about drug interactions.”
“As an experienced patient, I sometimes stop, or modify the dose of the prescribed medications without referring to my doctors. If they do ask, I would tell them that I am in full compliance.”
“Over time, the dose and varieties of my medication keep increasing. I am not sure whether it’s because of condition worsening or medications becoming less effectiveness.”
“My knowledge of medication mostly comes from a peer patient who appears to be very knowledgeable about this stuff.”

Call to action

A stalemate in kidney care has been tolerated far too long. The new therapeutic advances offer real hope that many people with CKD can survive without developing KF. The evidence of clinical benefit is overwhelming and unequivocal. We cannot wait another 17 years for this evidence to trickle into clinical practice.³³ The time is now to ensure that all who are eligible to receive CKD treatment equitably receive this care.

Known barriers and global disparities in access to diagnosis and treatment must be urgently addressed (Figure 4). To achieve health equity for people with and at risk of kidney diseases, we must raise awareness from policy makers to patients and the general population, harness innovative strategies to support all cadres of health care workers, and balance profits with reasonable prices (Table 2). If we narrow the gap between what we know and what we do, kidney health will become a reality worldwide.

Table 2 Examples of strategies to improve implementation of appropriate CKD care

Domain	Potential solutions
Health policy	Include NCD and CKD as health care priorities; ensure sustainable financing; monitor disease burdens and outcomes; registries; multisectoral action; promote kidney health through public health measures; achieve SDGs
Health systems	Integrate CKD care into primary care under UHC; establish quality standards; include necessary diagnostics and medications in national essential medication/diagnostic lists; monitoring and evaluation; reduce brain drain; monitor equity; simplify and streamline guidelines
Quality assurance	Regulation and monitoring of medication quality, especially of generics. Monitoring of health outcomes and care processes to permit iterative improvement
Health care professionals	Reduce time pressure; improve knowledge; broaden scope of practice (e.g. pharmacists); engage community health workers
Patient empowerment	Health literacy; education; community engagement; involvement in research design and conduct
Medication cost	Quality generics; reduce prices; UHC for essential medications
Implementation research	Identify barriers within local contexts; test solutions to overcome barriers
Polypills	Reduce cost; lower pill burden
Digital technologies	Electronic pill boxes, bags, bottles; blister pack technology; ingestible sensors; electronic medication management systems; patient self-report technology; video-based technology; motion sensor technology; telemedicine; smartphone apps; electronic health records

CKD, chronic kidney disease; NCD, noncommunicable disease; SDG, sustainable development goal; UHC, universal health coverage.

Disclosure

VL is chair of the Advocacy Working Group, International Society of Nephrology, no financial disclosures. KRT has received research grants from the National Institutes of Health (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Center for Advancing Translational Sciences, National Institute on Minority Health and Health Disparities, director's office), the US Centers for Disease Control and Prevention, and Travers Therapeutics; and consultancy fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, and Novo Nordisk. She is chair of the Diabetic Kidney Disease Collaborative for the American Society of Nephrology. RC-R is a member of the Steering Committee of World Kidney Day, a member of the Diabetes Committee of the Latin-American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH), and a member of the Latin American Regional Board, International Society of Nephrology. He is a member of the Steering Committee of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) trial (AstraZeneca), the Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan (SONAR) (Abbvie), A Non-interventional Study Providing Insights Into the Use of Finerenone in a Routine Clinical Setting (FINE-REAL) (Bayer), and CKD-ASI (Boehringer). He has received research grants from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Roche, Boehringer, and Novo Nordisk; and has received honoraria as a speaker from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, and Amgen. All the other authors declared no competing interests.

Acknowledgments

The authors are grateful for the thoughtful input provided by members of the Advocacy Working Group and the Patient Liaison Advisory Group of the International Society of Nephrology: Elliot Tannor, Marcello Tonelli, Boris Bikbov, Maria Carlota Gonzalez, Vivekanand Jha, and Viviane Calice-Silva.

References

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96(5):1048-50.
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare data visualization. Accessed November 18, 2023. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
3. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018;96(6):414-22D.
4. International Society of Nephrology. ISN Global Kidney Health Atlas, 3rd ed. Accessed November 18, 2023. <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>.
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
6. Vanholder R, Annemans L, Brown E, Gansevoort R, Gout-Zwart JJ, Lameire N, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):393-409.
7. Nguyen-Thi HY, Le-Phuoc TN, Phat NT, Van DT, Le-Thi TT, Tu Le ND, et al. The economic burden of chronic kidney disease in Vietnam. *Health Serv Insights.* 2021;14:11786329211036011.
8. US Renal Data System. Healthcare expenditures for persons with CKD. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/chronic-kidney-disease/6-healthcare-expenditures-for-persons-with-ckd>.
9. Kidney Health Australia. Transforming Australia's kidney health: a call to action for early detection and treatment of chronic kidney disease. Accessed January 16, 2024. <https://kidney.org.au/uploads/resources/Changing-the-CKD-landscape-Economic-benefits-of-early-detection-and-treatment.pdf>.
10. Ke C, Liang J, Liu M, Liu S, Wang C. Burden of chronic kidney disease and its risk-attributable burden in 137 low-and middle-income countries, 1990-2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):17.
11. Gregg EW, Buckley J, Ali MK, Davies J, Flood D, Mehta R, et al. Improving health outcomes of people with diabetes: target setting for the WHO Global Diabetes Compact. *Lancet.* 2023;401(10384):1302-12.
12. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, Ebert C, Zhumadilov Z, Wesseh CS, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative

- individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet*. 2019;394(10199):652-62.
13. Chu L, Bhogal SK, Lin P, Steele A, Fuller M, Ciaccia A, et al. AWAREness of Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease in Adults With Type 2 Diabetes (AWARE-CKD in T2D). *Can J Diabetes*. 2022;46(5):464-72.
 14. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017;390(10105):1888-1917.
 15. Stengel B, Muenz D, Tu C, Speyer E, de Pinho NA, Combe C, et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD guideline in nephrology practice across countries. *Kidney Int Rep*. 2020;6(2):437-48.
 16. Chu CD, Chen MH, McCulloch CE, Powe NR, Estrella MM, Shlipak MG, et al. Patient awareness of CKD: a systematic review and meta-analysis of patient-oriented questions and study setting. *Kidney Med*. 2021;3(4):576-85.e1.
 17. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):e307-19.
 18. Gummidi B, John O, Ghosh A, Modi GK, Sehgal M, Kalra OP, et al. A systematic study of the prevalence and risk factors of CKD in Uddanam, India. *Kidney Int Rep*. 2020;5(12):2246-55.
 19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127.
 20. Nicholas SB, Daratha KB, Alicic RZ, Jones CR, Kornowske LM, Neumiller JJ, et al. Prescription of guideline-directed medical therapies in patients with diabetes and chronic kidney disease from the CURE-CKD Registry, 2019-2020. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(10):2970-9.
 21. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of adverse events in advanced CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):337-46.
 22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314.
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
 24. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, et al. Clinical characteristics of and risk factors for chronic kidney disease among adults and children: an analysis of the CURE-CKD registry. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12):e1918169.
 25. Ismail WW, Witry MJ, Urmie JM. The association between cost sharing, prior authorization, and specialty drug utilization: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(5):449-63.
 26. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, Neuen BL, Bakris G, Claggett B, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(11):3327-36.
 27. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801.
 28. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J*. 2023;16(8):1187-98.
 29. McEwan P, Boyce R, Sanchez JGG, Sjöström CD, Stefansson B, Nolan S, et al. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(5):1260-70.
 30. Vanholder R, Annemans L, Braks M, Brown EA, Pais P, Purnell TS, et al. Inequities in kidney health and kidney care. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19(11):694-708.
 31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
 32. Tuttle KR, Bosch-Traber H, Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103(4):772-81.

33. Rubin R. It takes an average of 17 years for evidence to change practice-the burgeoning field of implementation science seeks to speed things up. *JAMA*. 2023;329(16):1333-6.
34. World Health Organisation. Mid-point evaluation of the implementation of the WHO global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 (NCD-GAP). Accessed November 18, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/about-us/evaluation/ncd-gap-final-report.pdf?sfvrsn=55b22b89_5&download=true
35. Kruk ME, Gage AD, Joseph NT, Danaei G, Garcia-Saisó S, Salomon JA. Mortality due to low-quality health systems in the universal health coverage era: a systematic analysis of amenable deaths in 137 countries. *Lancet*. 2018;392(10160):2203-12.
36. Kingori P, Grietens KP, Abimbola S, Ravinetto R. Uncertainties about the quality of medical products globally: lessons from multidisciplinary research. *BMJ Glob Health*. 2023;6(Suppl 3):e012902.
37. Pan American Health Organization Quality control of medicines. Accessed November 18, 2023. <https://www.paho.org/en/topics/quality-control-medicines>.
38. Tuttle KR, Wong L, St Peter W, Roberts G, Rangaswami J, Mottl A, et al. Moving from evidence to implementation of breakthrough therapies for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(7):1092-1103.
39. Kalyesubula R, Conroy AL, Calice-Silva V, Kumar V, Onu U, Batte A, et al. Screening for kidney disease in low- and middle-income countries. *Semin Nephrol*. 2022;42(5):151315.
40. Francis A, Hafidz MIA, Ekrikpo UE, Chen T, Wijewickrama E, Tannor EK, et al. Barriers to accessing essential medicines for kidney disease in low- and lower middle-income countries. *Kidney Int*. 2022;102(5):969-73.
41. Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-renal-metabolic care models: toward achieving effective interdisciplinary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(11):e007264.
42. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Overcoming barriers to implementing new therapies for diabetic kidney disease: lessons learned. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2021;28(4):318-27.
43. Mishra SR, Neupane D, Preen D, Kallestrup P, Perry HB. Mitigation of non-communicable diseases in developing countries with community health workers. *Global Health*. 2015;10:11:43.
44. Joshi R, John O, Jha V. The potential impact of public health interventions in preventing kidney disease. *Semin Nephrol*. 2017;37(3):234-44.
45. Patel A, Praveen D, Maharani A, Oceandy D, Pilard Q, Kohli MPS, et al. Association of multifaceted mobile technology-enabled primary care intervention with cardiovascular disease risk management in rural Indonesia. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):978-86.
46. Ardavani A, Curtis F, Khunti K, Wilkinson TJ. The effect of pharmacist-led interventions on the management and outcomes in chronic kidney disease (CKD): a systematic review and meta-analysis protocol. *Health Sci Rep*. 2023;6(1):e1064.
47. Sherrod CF, Farr SL, Sauer AJ. Overcoming treatment inertia for patients with heart failure: how do we build systems that move us from rest to motion?. *Eur Heart J*. 2023;44(22):1970-2.
48. Ramakrishnan C, Tan NC, Yoon S, Hwang SJ, Foo MWY, Paulpandi M, et al. Healthcare professionals' perspectives on facilitators of and barriers to CKD management in primary care: a qualitative study in Singapore clinics. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):560.
49. Porter J, Boyd C, Skandari MR, Laiteerapong N. Revisiting the time needed to provide adult primary care. *J Gen Intern Med*. 2023;38(1):147-55.
50. Peralta CA, Livaudais-Toman J, Stebbins M, Lo L, Robinson A, Pathak S, et al. Electronic decision support for management of CKD in primary care: a pragmatic randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):636-44.
51. Rios P, Sola L, Ferreiro A, Silvariño R, Lamadrid V, Ceretta L, et al. Adherence to multidisciplinary care in a prospective chronic kidney disease cohort is associated with better outcomes. *PLoS One*. 2022;17(10):e0266617.
52. Stevenson JK, Campbell ZC, Webster AC, Chow CK, Tong A, Craig JC, et al. eHealth interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD012379.
53. Tuot DS, Crowley ST, Katz LA, Leung J, Alcantara-Cadillo DK, Ruser C, et al. Usability testing of the kidney score platform to enhance communication about kidney disease in primary care settings: qualitative think-aloud study. *JMIR Form Res*. 2022;6(9):e40001.

54. Verberne WR, Stiggelbout AM, Bos WJW, van Delden JJM. Asking the right questions: towards a person-centered conception of shared decision-making regarding treatment of advanced chronic kidney disease in older patients. *BMC Med Ethics*. 2022;23(1):47.
55. Taha A, Iman Y, Hingwala J, Askin N, Mysore P, Rigatto C, et al. Patient navigators for CKD and kidney failure: a systematic review. *Kidney Med*. 2022;4(10):100540.
56. Essue BM, Laba TL, Knaul F, Chu A, Minh HV, Nguyen TKP, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. in: D.T. Jamison, H. Gelband, S. Horton et al. (Eds.), *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank; 2017. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0527-1_ch6
57. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2016;387(10013):61-9.
58. Kamath N, Iyengar AA. Chronic kidney disease (CKD): an observational study of etiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr*. 2017;84(11):822-5.
59. Cirillo L, Ravaglia F, Errichiello C, Anders HJ, Romagnani P, Becherucci F. Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(12):2997-3008.
60. Donohue JF, Elborn JS, Lansberg P, Javed A, Tesfaye S, Rugo H, et al. Bridging the “know-do” gaps in five non-communicable diseases using a common framework driven by implementation science. *J Healthc Leadersh*. 2023;15:103-19.
61. Population Health Research Institute. Polypills added to WHO essential medicines list. Accessed November 18, 2023. <https://www.phri.ca/eml/>.
62. Sepanlou SG, Mann JFE, Joseph P, Pais P, Gao P, Sharafkhan M, et al. Fixed-dose combination therapy for prevention of cardiovascular diseases in CKD: an individual participant data meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(11):1408-15.
63. Dev V, Mittal A, Joshi V, Meena JK, Goel AD, Didel S, et al. Cost analysis of telemedicine use in paediatric nephrology—the LMIC perspective. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(1):193-201.
64. Musacchio N, Zilich R, Ponzani P, Guaita G, Giorda C, Heidbreder R, et al. Transparent machine learning suggests a key driver in the decision to start insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2023;15(3):224-36.
65. Zuniga C, Riquelme C, Muller H, Vergara G, Astorga C, Espinoza M. Using telenephrology to improve access to nephrologist and global kidney management of CKD primary care patients. *Kidney Int Rep*. 2020;5(6):920-3.
66. van der Horst DEM, Hofstra N, van Uden-Kraan CF, Stiggelbout AM, van den Dorpel MA, Pieterse AH, et al. Shared decision making in health care visits for CKD: patients’ decisional role preferences and experiences. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):677-86.
67. Hole B, Scanlon M, Tomson C. Shared decision making: a personal view from two kidney doctors and a patient. *Clin Kidney J*. 2023;16(Suppl 1):i12-i19.

Pathophysiology and Health Effects of Aging Kidneys

Chokchai Chaovarin

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Neurological Institute of Thailand, Bangkok, Thailand

Abstract

The prevalence of an aging population poses a significant challenge globally. As individuals grow older, there is a notable decrease in their glomerular filtration rate (GFR), declining at a rate of approximately 1 mL/minute/1.73 m² each year. By the age of 70, the average GFR typically falls to around 60 mL/minute/1.73 m². This decline in kidney function has profound implications for the health of older adults and can significantly impact family dynamics. Aging kidneys are characterized by shrinkage in the size of the kidneys and the development of glomerulosclerosis, tubular atrophy, and interstitial fibrosis. The reduction in kidney function leads to electrolyte imbalances, fluid retention, and an increased susceptibility to acute kidney injury. The aging process of the kidneys is intricately linked to cellular senescence, which involves cell cycle arrest, resistance to apoptosis, and the secretion of pro-inflammatory factors such as the senescence-associated secretory phenotype. Additionally, aging kidneys exhibit heightened fibrosis and altered vascular responses. There is currently no specific treatment proven to halt the decline in kidney function associated with aging. Therefore, the cornerstone of caring for elderly individuals with aging kidneys lies in close monitoring and management of co-existing conditions and complications. By prioritizing proactive healthcare measures, healthcare professionals can optimize the well-being of aging populations facing kidney-related challenges.

Keywords: CKD; elderly; chronic kidney disease; kidney failure

Corresponding author: Chokchai Chaovarin

Email: dchvr@nit.go.th

Received: 12 February 2024; **Revised:** 1 April 2024; **Accepted:** 10 April 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.

พยาธิสรีรวิทยาและผลต่อสุขภาพของภาวะไตชราในผู้สูงอายุ

โชคชัย เชาวรินทร์

สาขาโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ สถาบันประสาทวิทยา

บทคัดย่อ

สังคมผู้สูงอายุเป็นปัญหาสำคัญที่หลายประเทศต้องเผชิญอยู่ในขณะนี้ เมื่ออายุเพิ่มขึ้นพบว่าการลดลงของอัตราการกรองของไตเฉลี่ยปีละ 1 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร และเมื่อมีอายุ 70 ปี พบว่าอัตราการกรองของไตเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ภาวะไตชรา (ageing kidney) เป็นการเสื่อมของไตตามอายุ ซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพและความเป็นอยู่ของผู้สูงอายุในภาวะไตชรานั้นพบว่ามีขนาดเล็กลง และมีการเกิดขึ้นของ glomerulosclerosis, tubular atrophy และ interstitial fibrosis เมื่ออัตราการกรองของไตลดลงไปเรื่อย ๆ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ และการคั่งของเกล็ดเลือดของสารน้ำ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไตชราเกิดจากกระบวนการชราในระดับเซลล์ (cellular senescence) ทำให้เกิด cell cycle arrest, resistance to apoptosis และการหลั่งสารเร่งความชรา senescence-associated secretory phenotype (SASP) การกระตุ้นให้เกิดการความอักเสบ และเกิดเป็นพังผืดในที่สุด ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงที่สามารถยับยั้งภาวะไตชราได้ ดังนั้นการติดตามผู้สูงอายุอย่างใกล้ชิด การดูแลรักษาโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเรื้อรัง ยังคงเป็นแนวทางหลักในการดูแลผู้สูงอายุที่มีภาวะไตชรา

คำสำคัญ: อายุมาก; แก่; ไตวาย; ไตเสื่อม; โรคไตเรื้อรัง; พังผืดในไต

บทนำ

ความชรา (aging) เกิดจากการเสื่อมสภาพอย่างค่อยเป็นค่อยไปในระดับเซลล์ ทำให้การทำงานของอวัยวะต่างๆผิดปกติไป ได้แก่ มีกระบวนการซ่อมแซมลดลงและสูญเสียการควบคุมสมดุลของร่างกาย ในยุคปัจจุบันมนุษย์มีอายุขัยที่ยืนยาวขึ้นเนื่องจากมีความเป็นอยู่ที่ดีขึ้น มีวิวัฒนาการทางการแพทย์ที่ก้าวหน้า สภาพสังคมสูงวัยจึงเป็นปัญหาระดับโลกที่นับวันจะทวีความรุนแรงขึ้น สถานการณ์ผู้สูงอายุในประเทศไทยได้รายงานไว้ว่ามีประชากรสูงอายุ 12 ล้านคนจาก 66.5 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 18 โดยมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้น¹ ไตเป็นอวัยวะที่มีอัตราการกรอง (glomerular filtration rate, GFR) ลดลงเมื่อมีอายุที่มากขึ้น โดยเมื่อร่างกายมีอายุเพิ่มขึ้นทุกๆ 1 ปี จะมี GFR ลดลงเฉลี่ย 1 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ดังแสดงในรูปที่ 1 นอกจากนี้

ยังมีความผิดปกติของหน้าที่ในการขับของเสีย การควบคุมกรด-ด่าง และสมดุลเกลือแร่

การลดลงของ GFR เริ่มมีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 30-40 ปี และจะมีการลดลงที่เร็วขึ้นเมื่ออายุมากกว่า 70 ปี ความชราทำให้เกิดการลดลงของหน่วยไต (nephron) นอกจากนี้ยังมีการลดลงของ renal plasma flow และ glomerular capillary plasma flow rate ด้วย จากการศึกษาพบว่าเมื่อมีอายุ 70 ปี จะมี GFR โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร โดยค่าอัตราการกรองที่น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตรนี้ เกิดจากการสูญเสียหน่วยไตไปร้อยละ 50^{2,3} และเป็นระดับที่เข้าสู่ระยะไตเสื่อมเรื้อรัง ซึ่งโรคไตเรื้อรังนี้ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้สูงอายุทั้งทางกายและจิตใจ เป็นปัญหาที่สำคัญของสังคมไปจนถึงระดับประเทศ

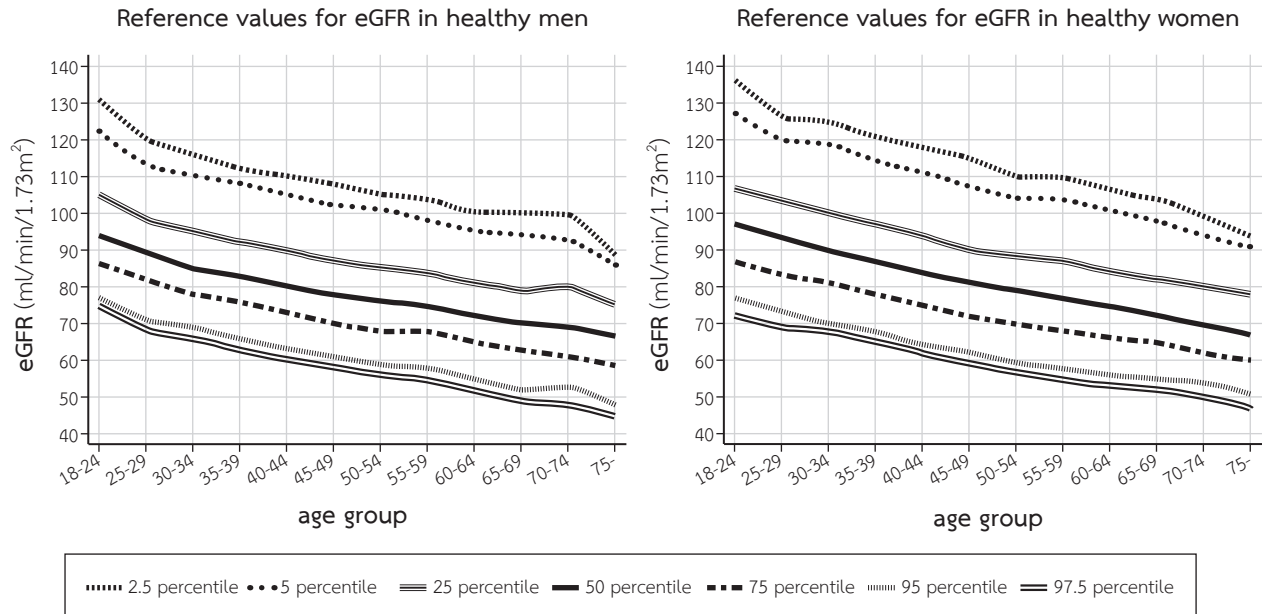
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: โชคชัย เชาวรินทร์

อีเมล: dchvr@nit.go.th

รับบทความ: 12 กุมภาพันธ์ 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 1 เมษายน 2567; รับผิดชอบ: 10 เมษายน 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.



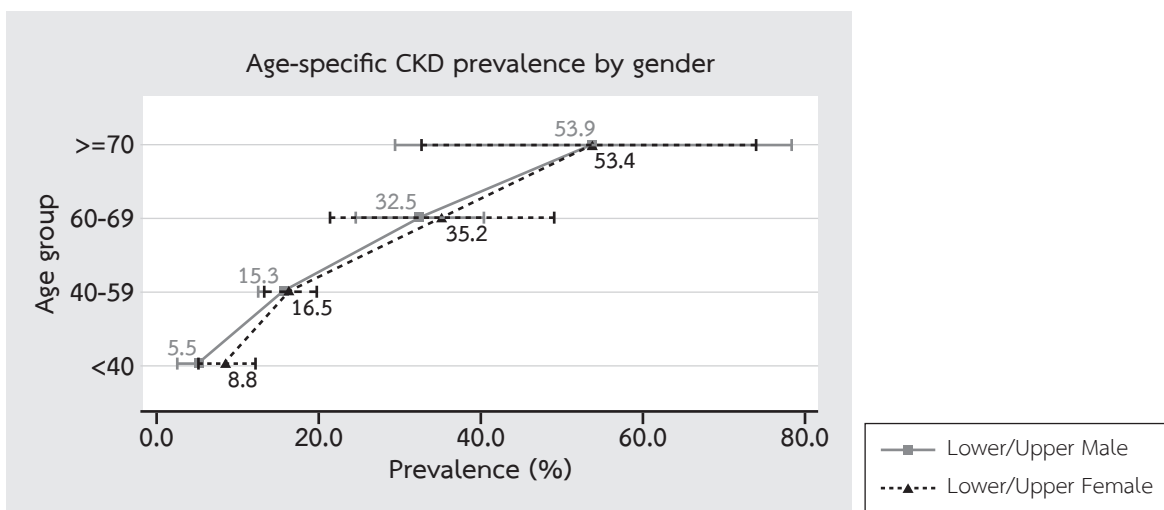
รูปที่ 1 การลดลงของอัตราการกรองของไตเมื่อมีอายุมากขึ้นจำแนกตามเพศ (ดัดแปลงจาก²)

Aging kidney ยังไม่มีคำจำกัดความภาษาไทย ผู้นิพนธ์จึงขอใช้คำว่า “ไตชรา” ซึ่งหมายถึงความเสื่อมของไตตามอายุโดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคร่วมหรือปัจจัยแทรกซ้อนอื่นๆ ภาวะไตชรานี้มีความเสื่อมลงทั้งลักษณะทางกายภาพของไตและหน้าที่การทำงานของไต ผู้นิพนธ์จึงได้รวบรวมหลักฐานทางงานวิจัยและทบทวนอย่างเป็นระบบเพื่อให้ผู้อ่านเข้าใจกลไกการเกิดภาวะไตชรา ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดขึ้นตามมา รวมไปถึงแนวทางการดูแลรักษาการเสื่อมของไตในผู้ป่วยสูงอายุ

ระบาดวิทยา

จากการศึกษาของ Thai SEEK study (Thai screening and

early evaluation of kidney disease) ที่ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2010⁴ พบความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากรไทยร้อยละ 17.5 และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นจากในอดีต โดยกรุงเทพมหานครเป็นจังหวัดที่มีความชุกสูงสุดร้อยละ 24 ภาคเหนือและอีสานมีความชุกของโรคไตเรื้อรังมากกว่าภาคกลางและใต้ และพบว่าความชุกของโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยผู้สูงอายุ 60-69 ปี มีความชุกร้อยละ 33-35 และอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป มีความชุกร้อยละ 53-54 ดังแสดงในรูปที่ 2 โดยปัจจัยเสี่ยงที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง คือ อายุ เพศ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และการใช้ยาสมุนไพรร



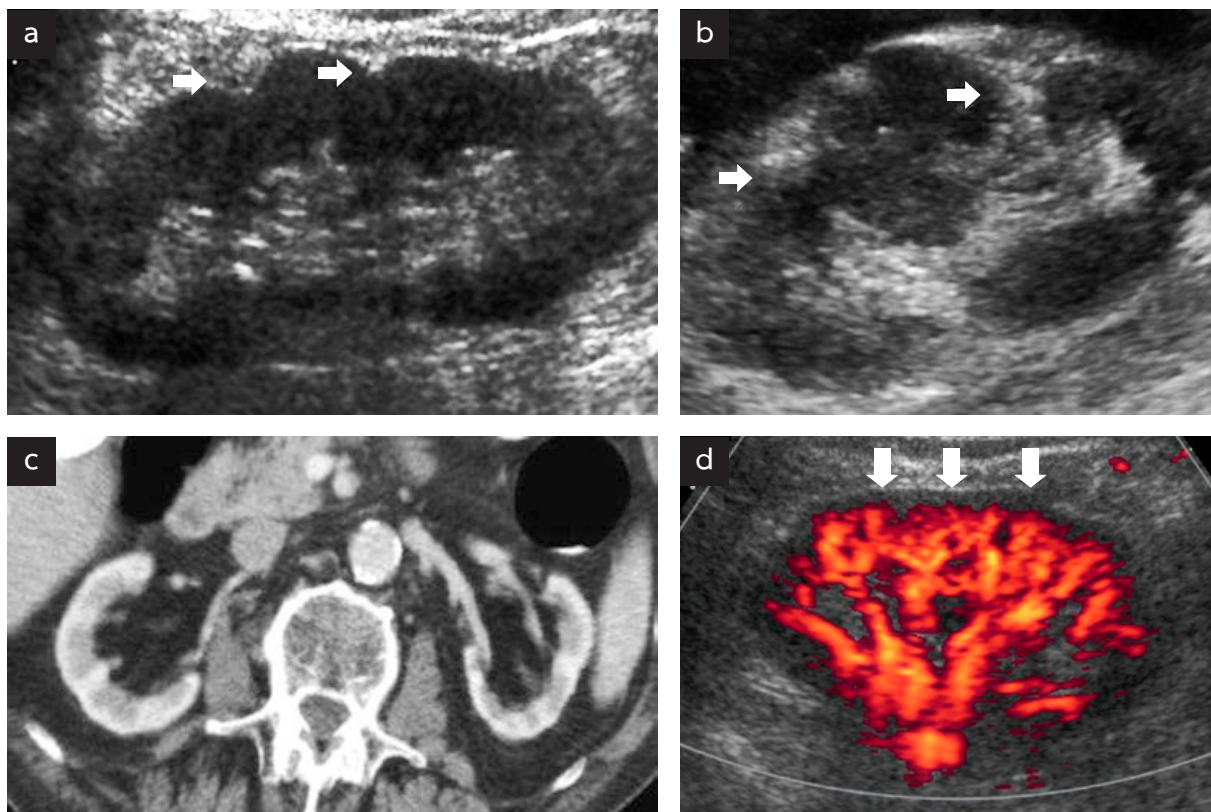
รูปที่ 2 ความชุกของโรคไตเสื่อมเรื้อรังในประชากรไทยแจกแจงตามอายุ (ดัดแปลงจาก⁴)

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางมหกายวิภาค

จากการศึกษาด้วยวิธีอัลตราโซโนกราฟี CT scan (computer tomography) และ MRI (magnetic resonance imaging) ในประชากรที่มีสุขภาพดีและไม่มีโรคร่วมที่อาจทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังจำนวน 665 รายพบว่า เมื่ออายุมากขึ้นจะมีความหนาของเนื้อไตที่ลดลงร้อยละ 10 ทุกๆ 10 ปี⁵ และมีการศึกษายืนยันต่อมา

ว่าภายหลังอายุ 50 ปี จะมีการลดลงของปริมาตรของไตเฉลี่ย 22 ตารางเซนติเมตร ทุกๆ 10 ปี⁶ ขนาดไตที่เล็กลงนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง เมื่ออายุ 80 ปี จะมีมวลเนื้อไต (renal mass) ลดลงร้อยละ 20-25 เมื่อมีการลดลงของขนาดไต มักพบว่าการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันใน renal sinus เพิ่มขึ้น เรียกว่า fatty kidney ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง⁷



รูปที่ 3 a) และ b) อัลตราโซโนกราฟีของไตของผู้สูงอายุ แสดงให้เห็นว่าขอบไตไม่เรียบ (irregular surface) และไม่สามารถแยกชั้นคอร์เทกซ์ออกจากเมดัลลา (loss of corticomedullary junction) C) ภาพซีทีสแกน แสดงให้เห็นชั้นคอร์เทกซ์ที่บางลง ขนาดไตเล็กลง และมีไขมันแทรกที่ renal sinus d) doppler renal ultrasonography พบมีการลดลงของ blood flow ในชั้นคอร์เทกซ์

นอกจากขนาดไตลดลงแล้วยังพบว่าอาจมีถุงน้ำแบบธรรมดา (simple cyst) ได้ที่ไตข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้าง โดยจะเริ่มพบถุงน้ำได้ตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป simple cyst มักไม่ก่อให้เกิดอันตรายและไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง มีบางรายงานพบว่าการมี simple cyst อาจจะสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง

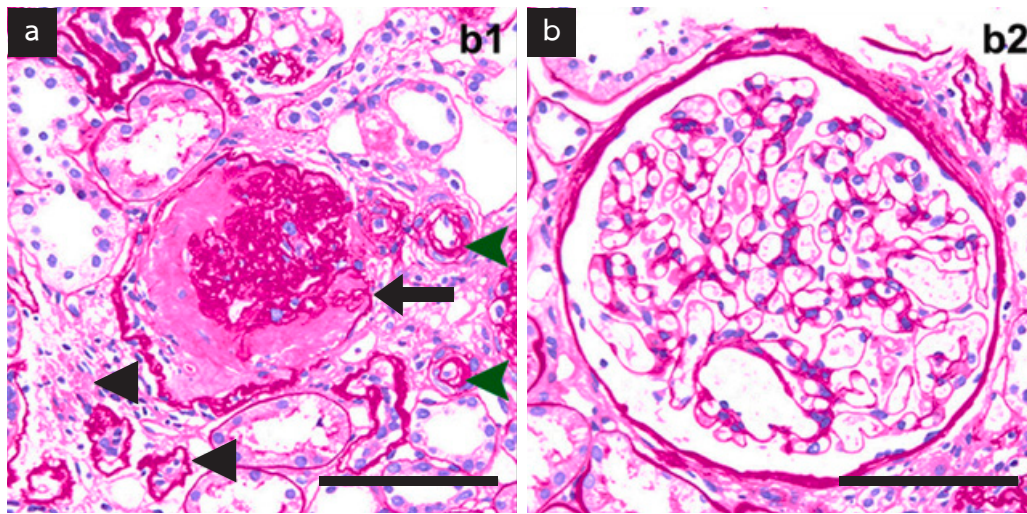
การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางจุลกายวิภาค

ในระดับจุลกายวิภาคพบว่าภาวะไตชราจะมีการเกิด nephrosclerosis พบการหนาตัวของ glomerular basement membrane,

mesangial broadening มีการสะสมของ extracellular matrix โดย nephrosclerosis ถือว่าเป็นจุดเด่น (hallmark) ของ ageing related kidney disease แม้ว่า nephrosclerosis เป็นลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูง แต่จากการศึกษาด้วยการตรวจชิ้นเนื้อไต (kidney biopsy) ในผู้บริจาคไตที่มีชีวิต 1203 รายพบลักษณะ nephrosclerosis สัมพันธ์กับผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดีได้โดยไม่มีโรคความดันโลหิตสูง¹⁰ การที่ได้มีพยาธิสภาพเป็น nephrosclerosis ซึ่งประกอบไปด้วย global sclerosis, interstitial fibrosis และ tubular atrophy นั้น

ส่งผลให้ glomerulus ที่ยังปกติต้องทำงานหนักขึ้นเพื่อชดเชย หน่วยไตที่เสียไป ทำให้เกิด glomerulomegaly และการ

เปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดภายในไต ได้แก่ intimal thickening, arteriolar hyalinosis ดังแสดงในรูปที่ 4

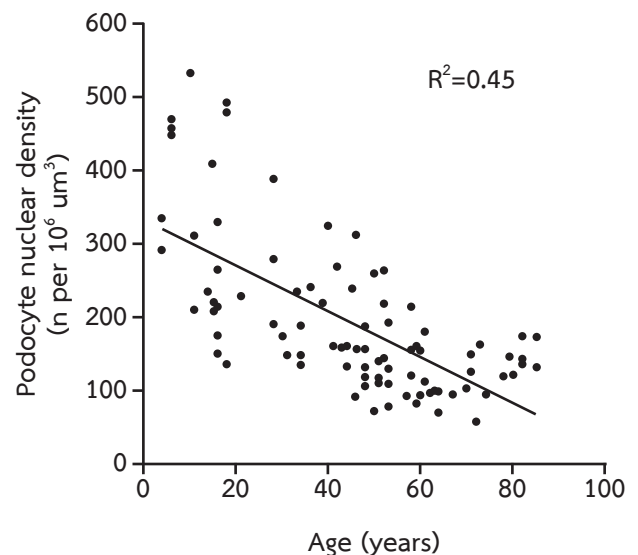


รูปที่ 4 a) ลูกศร แสดง ischemic glomeruli เกิดเป็น global sclerosis และหัวลูกศรแสดง tubular atrophy และ interstitial fibrosis, b) glomerulomegaly (ดัดแปลงจาก¹¹⁾)

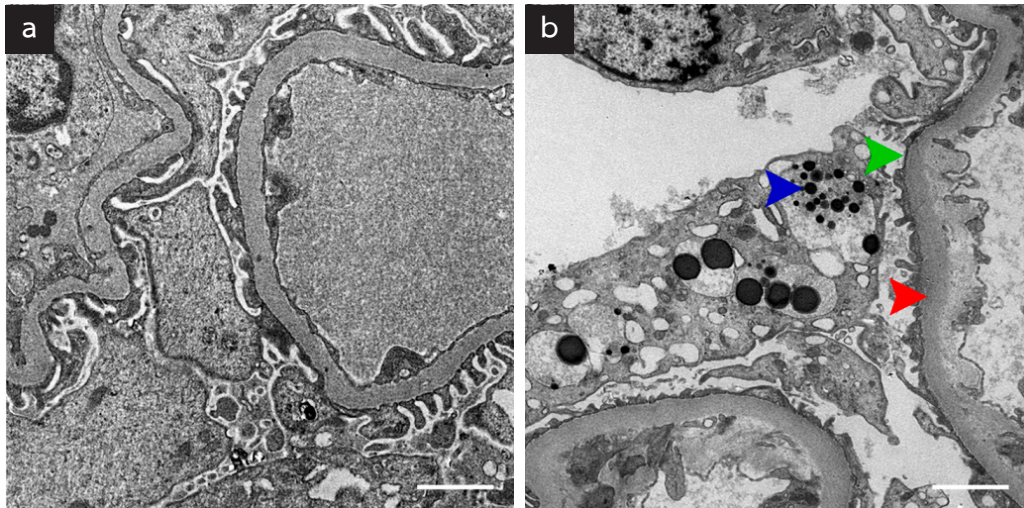
การเปลี่ยนแปลงในชั้นเมตลลาเกิด kidney fibrosis จากการสะสมของ collagen ชนิดที่ 1 และ 3 เนื่องจากไตชั้นเมตลลามีเลือดมาเลี้ยงน้อยกว่าชั้นคอร์เทกจึงเป็นบริเวณที่ขาดออกซิเจนได้ง่าย จึงเกิดการสร้าง oxidative stress มีการกระตุ้นความอักเสบ มีเม็ดเลือดขาวเข้ามาสะสมและกระตุ้น matrix metalloproteinase 1 (MMP1) inhibitor ทำให้เกิด kidney fibrosis มากขึ้นจนเป็นวงจรแบบ vicious cycle

โพโดไซต์ (podocyte) คือเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของกระบวนการ glomerular filtration ซึ่งมี glomerular basement membrane ชั้นกลางระหว่างเซลล์โพโดไซต์และเอนโดทีเลียลเซลล์ (endothelial cell) โพโดไซต์มีลักษณะจำเพาะที่เป็นเซลล์ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้อีกเมื่อเกิดการบาดเจ็บหรือการทำลายเซลล์เมื่อมีการบาดเจ็บของโพโดไซต์จะส่งผลให้เกิด foot process effacement การกรองของโกลเมอรูลัสเสียสภาพ เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะและนำไปสู่การเสื่อมของไต ผู้ที่เข้าสู่วัยชรามีปริมาณของเซลล์โพโดไซต์ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 0.9 ต่อปี⁶ ดังแสดงในรูปที่ 5 การเสื่อมสภาพของโพโดไซต์ทำให้เกิด mesangial matrix expansion และ global glomerulosclerosis ลักษณะทางจุลกายวิภาคจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ podocyte

hypertrophy, foot process effacement, podocyte detachment และ cytoplasmic absorption droplet ดังแสดงในรูปที่ 6



รูปที่ 5 การลดลงของโพโดไซต์ตามอายุที่มากขึ้น (ดัดแปลงจาก⁶⁾)



รูปที่ 6 a) โปโดไซต์ในไตปกติ b) โปโดไซต์ในไตผู้สูงอายุซึ่งพบลักษณะ foot process effacement, cell detachment, glomerular basement membrane thickening และ cytoplasmic absorption droplet
ดัดแปลงจาก¹¹

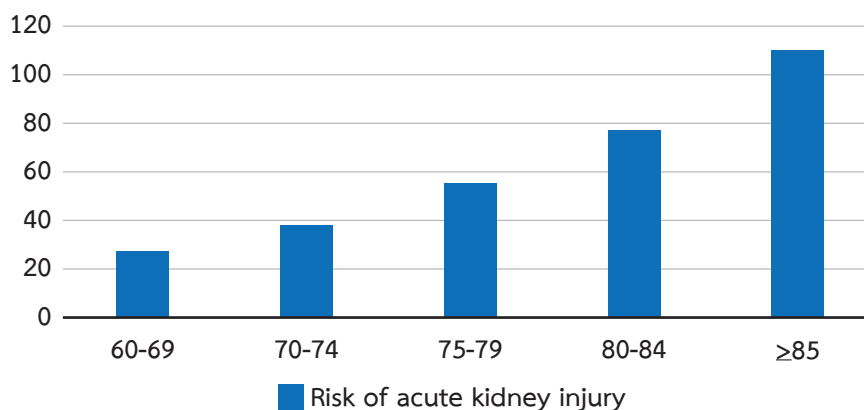
ลักษณะทางคลินิก

ภาวะไตชราจะมีการลดลงของ GFR เฉลี่ยปีละ 1 (0.4-2.6) มิลลิลิตร/นาที่/ 1.73 ตารางเมตร โดยสามารถวินิจฉัยได้จากการส่งตรวจค่า เซรัมครีเอตินิน หากผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง หรือโรคแทรกซ้อนอื่นๆ ที่มีผลต่อไต อาจจะทำให้มีการลดลงของ GFR มากกว่าค่าเฉลี่ยดังกล่าว อีกทั้งการพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดแสดงว่ามีการเสื่อมของไต และหากยังมีโปรตีนรั่วมากก็ยิ่งเพิ่มปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ภาวะไตชรายังมีการเสื่อมของท่อไต (renal tubule) ทำให้สูญเสียหน้าที่ในการควบคุมสมดุลปริมาณและความเข้มข้นของปัสสาวะ การควบคุมการดูดซึมกลับ โซเดียม

โพแทสเซียมและสมดุลกรด-ด่าง โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในภาวะไตชรามีดังนี้

ไตวายเฉียบพลัน

ความชราเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) และพบว่าสัมพันธ์กับการฟื้นฟูการทำงานของไตที่ลดลงภายหลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงที่จะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย จากการเก็บข้อมูลของ USRDS 2017 (US renal data system) พบว่ายิ่งผู้ป่วยมีอายุมากขึ้นยิ่งมีความเสี่ยงที่สูงขึ้นต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันดังแสดงในรูปที่ 7 การเกิดไตวายเฉียบพลันเองก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตชราที่เร็วขึ้น (ageing kidney related post-acute kidney injury)



รูปที่ 7 ความชุกของไตวายเฉียบพลันแจกแจงตามช่วงอายุ

โรคไตเรื้อรัง

ไตขามีผลทำให้อัตราการกรองของไตลดลง และโรคไตเรื้อรังจากภาวะไตขานี้มักแย่งแย่งเรื่อยๆ ตามเวลาที่ผ่านมาเมื่อเข้าสู่ระยะสุดท้ายจะเกิดการคั่งของยูรีมิกท็อกซิน เกิดอาการบวม เบื่ออาหาร น้ำหนักลด คันตามผิวหนัง ความดันโลหิตสูง และภาวะโลหิตจางได้นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องปรับขนาดยาบางชนิดตามการทำงานของไตที่ลดลง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงจากการสะสมของยาในร่างกาย โรคไตเรื้อรังยังมีผลต่อการควบคุมสมดุลแคลเซียม ฟอสเฟต พบการขาดวิตามินดี และภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ส่งผลให้เกิดภาวะกระดูกเปราะบาง แคลเซียมเกาะในผนังหลอดเลือด ภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย เพิ่มความเสี่ยงต่อการพลัดตกหกล้มและทุพพลภาพ

ความผิดปกติในการทำงานของท่อไต

1. ผลต่อ concentrating และ diluting ability

ไตของผู้สูงอายุสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นได้สูงสุด (maximum concentrating ability) จาก 1200 เหลือ 800 มิลลิออสโมล/ลิตร ส่วนความสามารถในการเจือจางปัสสาวะสูงสุด (maximum diluting ability) ก็ลดลงจาก 50 เป็น 100 มิลลิออสโมล/ลิตร¹²⁻¹⁵ ส่งผลให้ผู้สูงอายุปัสสาวะบ่อยทั้งช่วงเวลากลางวันและกลางคืน (nocturnal polyuria) จากการศึกษาการทำงานของท่อไตในสัตว์ทดลองพบว่ามีการลดลงของ V_2 receptor, AQP2 (aquaporin 2), serine 256-phosphorylated AQP2, AQP3 (aquaporin 3), NKCC2 (sodium potassium 2 chloride channel), UT-A1 (urea transporter A1) และ UT-B (urea transporter B) ในชั้นเมดัลลา¹⁶ ส่งผลให้ผู้สูงอายุทนต่อภาวะขาดน้ำได้ลดลง และมีโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลันได้ง่ายขึ้น

2. ผลต่อการควบคุมสมดุลโซเดียม

ภาวะไตขาส่งผลให้มีโอกาสเกิดโซเดียมในเลือดต่ำได้ง่ายขึ้น โดยพบความชุกของ hyponatremia ในผู้สูงอายุที่มีไตเสื่อมเรื้อรังร้อยละ 13¹⁷ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่แก่พบว่าการลดลงของ Na-Cl transporter และ epithelial Na channel ในท่อไต¹⁸ ส่งผลให้การดูดกลับโซเดียมลดลงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโซเดียมในเลือดต่ำ จึงควรระมัดระวัง การใช้ยาในกลุ่ม Thiazide ในผู้ป่วยสูงอายุ เพราะสามารถทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้ง่ายกว่าคนปกติ

3. ผลต่อการควบคุมสมดุลโพแทสเซียม

ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ง่ายขึ้นจาก 5 กลไกคือ

1. ผู้สูงอายุมีแนวโน้มที่จะดื่มน้ำน้อยและเกิดภาวะขาดน้ำ ทำให้มีปริมาณโซเดียมไปยังท่อไตส่วนปลายลดลง (decreased distal urine flow) ทำให้การขับโพแทสเซียมออกทางไตได้ลดลง
2. ไตมีอัตราการกรองที่ลดลง เมื่ออัตราการกรองน้อยกว่า 30 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ความสามารถในการขับโพแทสเซียมจะลดลงอย่างชัดเจน
3. มีการลดลงของ epithelial Na channel (ENaC) ในท่อไต ส่งผลให้มีขับโพแทสเซียมออกทาง ROMK channel ลดลง
4. มีการตอบสนองต่อ renin ลดลง จึงเกิดภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism
5. มักได้รับยาในกลุ่ม potassium sparing diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), และ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาความชุกของภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้สูงอายุ แต่มีการศึกษาผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และมี hyperkalemia และ/หรือ hyponatremia พบว่าผู้ป่วยมีภาวะ hypoaldosteronism ร้อยละ 55 และมีเซรัมโพแทสเซียมเฉลี่ย 5.4 มม. โมล/ลิตร¹⁹ ผู้ป่วยที่มี hyponatremia hyperkalemia และ/หรือ metabolic acidosis เป็นลักษณะทางคลินิกที่แพทย์ผู้รักษาควรนึกถึงภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้สูงอายุ ซึ่งภาวะนี้มีกลไกการเกิดหลายกลไก ได้แก่ ผู้สูงอายุมีกระบวนการเปลี่ยน pro-renin เป็น renin ลดลง, มีกระกระตุ้น sympathetic activity ลดลง, มี volume expansion ทำให้มีการสร้าง atrial natriuretic peptide มากขึ้น รวมถึงการใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker หรือ NSAIDs ส่งผลให้มีการลดลงของ renin activity และ aldosterone activity²⁰

การวินิจฉัย

อ้างอิงจากข้อแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ได้แนะนำให้ตรวจคัดกรองค่าอัตราการกรองของไตอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พร้อมทั้งตรวจอัลบูมินในปัสสาวะโดยใช้แถบสีจุ่ม (dipstick) และเมื่อผู้ป่วยมี eGFR < 60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ควรมีการตรวจติดตามดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความถี่ในการตรวจติดตาม

ระยะของโรคไตเรื้อรัง	ความถี่ในการตรวจ eGFR
1	ทุก 12 เดือน หรือทุก 6 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
2	
3a	ทุก 6 เดือน หรือทุก 4 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
3b	ทุก 6 เดือน หรือทุก 4 เดือนถ้าพบมี UACR > 30 มก./กรัม หรือ UPCR > 150 มก./กรัม
4	ทุก 4 เดือน หรือทุก 3 เดือนถ้าพบมี UACR > 300 มก./กรัม หรือ UPCR > 500 มก./กรัม
5	ทุก 1-3 เดือนตามอาการ

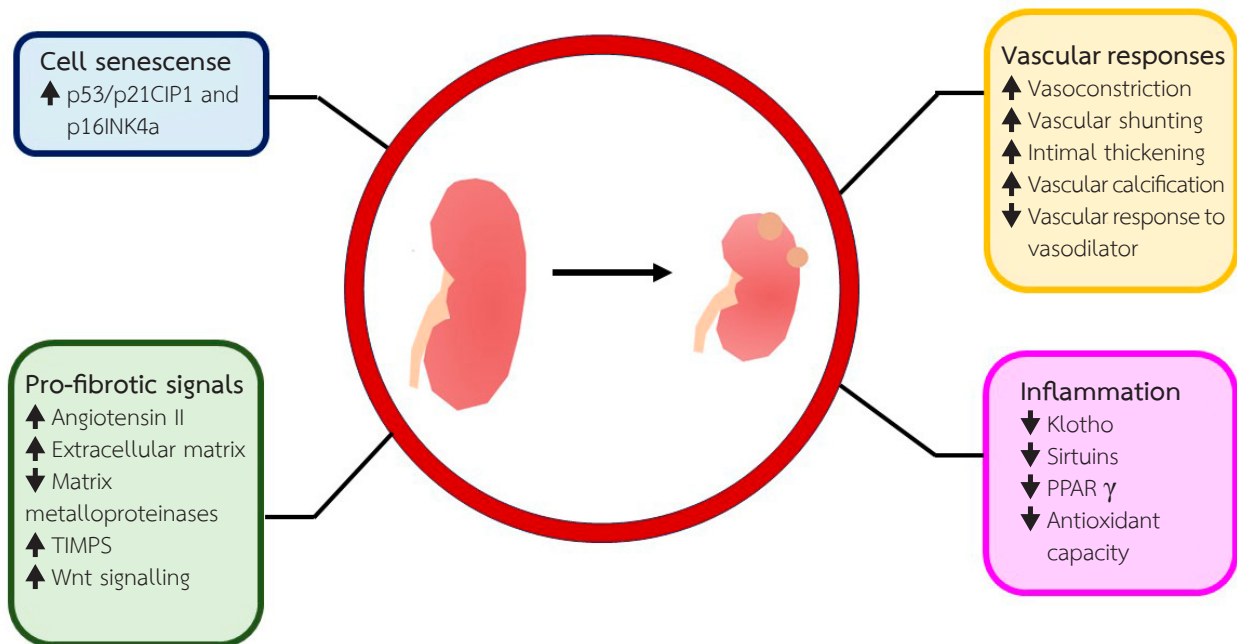
UACR, urine albumin creatinine ratio; UPCR, urine protein creatinine ratio

นอกจากนี้ผู้สูงอายุที่มีภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) การวัดอัตราการกรองของไตด้วยค่าเซรั่มครีเอตินินทำให้ได้ค่าที่สูงกว่าความเป็นจริง (overestimation) ในกรณีนี้การใช้ ซิสเตตินซี (cystatin C) ในการวัดอัตราการกรองของไตมีความแม่นยำมากกว่าการใช้ค่าเซรั่มครีเอตินิน²¹

กลไกการเกิดโรค

ไตชราเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์และโมเลกุล

ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามธรรมชาติ โดยมีปัจจัยทางพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม สถานะทางเศรษฐศาสตร์ ร่วมด้วย โดยกระบวนการหลักที่นำไปสู่ภาวะไตชราคือการสูญเสียหน่วยไต และการเกิดพังผืดภายในไต พยาธิสรีรวิทยาระดับเซลล์เกิดจาก 4 กระบวนการได้แก่ กระบวนการชราในระดับเซลล์ การกระตุ้น pro-fibrotic signal การตอบสนองของหลอดเลือดต่อวัยชรา และการกระตุ้นความอักเสบแสดงในรูปที่ 8



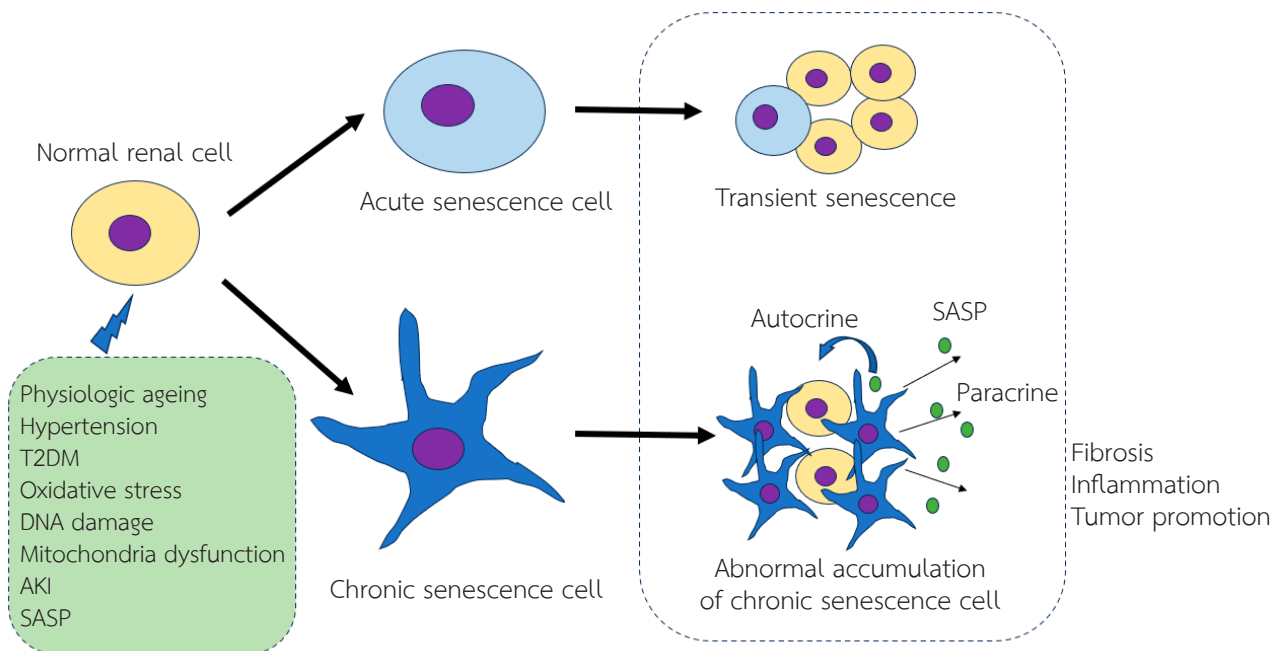
รูปที่ 8 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดไตชรา

TIMPS, tissue inhibitors of metalloproteinases; PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

กระบวนการชราในระดับเซลล์

กระบวนการชราในระดับเซลล์ (cell senescence) แบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ การชราตามวัย (physiologic ageing) และการชราจากภาวะเครียด (stress-induced premature senescence, SIPS) ซึ่งเกิดได้จาก อนุมูลอิสระ (oxidative stress) การทำงานของไมโทคอนเดรียที่ผิดปกติ การทำลาย DNA การเปลี่ยนแปลงของ epigenetic stress และสารหลังความชรา (senescence-associated secretory phenotype, SASP) เมื่อมีปัจจัยทำให้เกิด renal cell injury ในช่วงแรกที่เซลล์เสื่อมสภาพเฉียบพลัน (acute senescence) จะยังสามารถมีกระบวนการแบ่งเซลล์เพื่อซ่อมแซมและสร้างเนื้อเยื่อใหม่ (tissue regeneration และ tissue repair) มีกระบวนการกำจัดเซลล์เสื่อมสภาพด้วยภูมิคุ้มกัน (immune clearance) แต่เมื่อมีการสะสมของเซลล์เสื่อมสภาพเป็นระยะเวลานาน หรือมีการเพิ่มปัจจัยทางพันธุกรรม อายุ

สิ่งแวดล้อม และโรคแทรกซ้อนที่มีผลต่อไต จะทำให้เซลล์เสื่อมสภาพเฉียบพลันเหล่านีกลายสภาพเป็นเซลล์เสื่อมสภาพเรื้อรัง (chronic senescence cell) สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อของไต การสร้าง proinflammatory cytokine ที่เรียกว่า SASP จะส่งผลต่อเซลล์ตัวเองและเซลล์ข้างเคียงในรูปแบบ autocrine และ paracrine ในที่สุดจึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากความชรา (age related kidney disease) ทำให้การแบ่งเซลล์ใหม่ลดลง กระบวนการซ่อมแซมเซลล์เสียไป เกิด fibrosis การอักเสบ เซลล์ต่อต้านการตายอย่างเป็นระบบ (resistance to apoptosis) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเซลล์มะเร็งดังแสดงในรูปที่ 9 โดยสรุปการชราในระดับเซลล์เกิดจากการตอบสนองของเซลล์ที่ผิดปกติไปผ่าน 3 กลไก ได้แก่ cell cycle arrest, resistance to apoptosis, และการหลั่ง senescence-associated secretory phenotype (SASP)



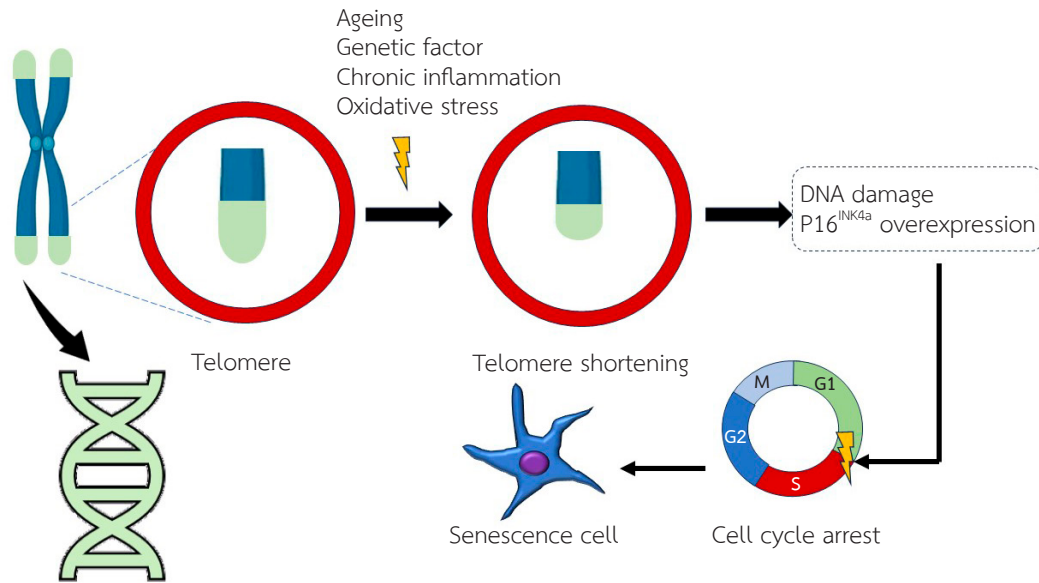
รูปที่ 9 กระบวนการชราในระดับเซลล์

การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดกระบวนการชราในระดับเซลล์

การสั้นลงของเทโลเมียร์ (telomere shortening)

วัยสูงอายุพบว่ามีความสัมพันธ์กับการสั้นลงของเทโลเมียร์ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด เทโลเมียร์คือนิวคลีโอไทด์ส่วนปลายของโครโมโซมซึ่งทำหน้าที่เป็น defensive cap ช่วยปกป้องรหัส

พันธุกรรม เมื่อมีการสั้นลงของเทโลเมียร์ส่งผลให้มีการกระตุ้น $p16^{INK4a}/Rb$ pathway มากขึ้น ทำให้เกิดการหยุดการแบ่งเซลล์ (cell cycle arrest) ลดการเกิดใหม่ของเนื้อเยื่อ ลดการซ่อมแซมในเนื้อเยื่อ เกิดการสะสมของเซลล์เสื่อมสภาพเรื้อรังเป็นหนึ่งในกระบวนการชราในระดับเซลล์ (รูปที่ 10)

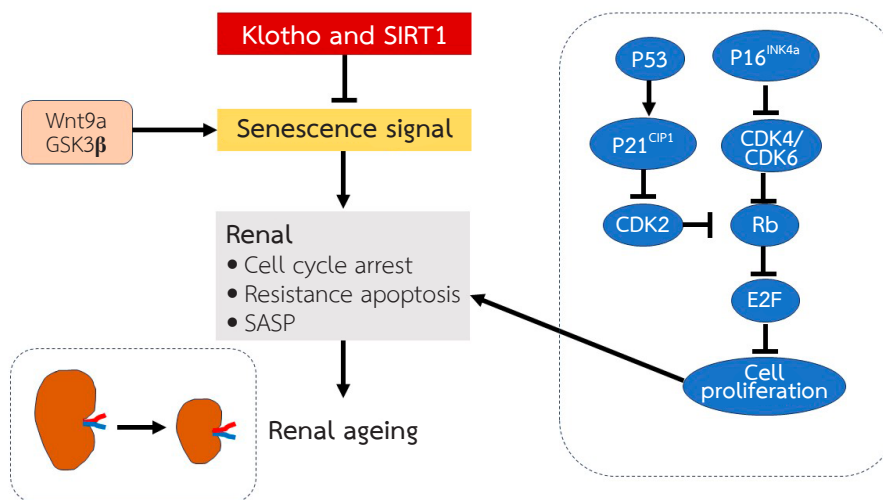


รูปที่ 10 telomere shortening

การลดลงของโคลโร (Klotho)

โคลโรเป็น transmembrane protein ที่เป็นสารต้านความชรา นอกจากนี้โคลโรยังทำหน้าที่เป็น co-receptor ของ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ในการจับกับ receptor ที่ไตและต่อมพาราไทรอยด์ โดย FGF-23 นี้สร้างจากเซลล์กระดูก เมื่อจับกับ receptor ร่วมกับโคลโรที่ไตหรือต่อมพาราไทรอยด์ สามารถเพิ่มการขับฟอสเฟตออกจากไต กระตุ้นการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และกระตุ้นการสร้างวิตามินดี เมื่ออายุเพิ่มขึ้นพบว่าร่างกายมีโคลโรลดลง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นของ angiotensin-2 ภาวะอักเสบเรื้อรัง หรืออนุมูลอิสระ การลดลงของโคลโรนี้ส่งผลให้ FGF-23 ไม่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มการขับฟอสเฟตออกจากไต จึงทำให้ฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น ส่งผลต่อการ

เกิด vascular calcification และ arteriosclerosis และโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้การขาดโคลโรยังมผลกระทบทางอ้อม ทำให้เกิดการกระตุ้นผ่าน Wnt signaling pathway ซึ่งเป็นกลไกการเกิด kidney fibrosis นอกจากนี้โคลโรมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ p53 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุม cell cycle และเป็น tumor suppressor gene เมื่อโคลโรมีปริมาณลดลงส่งผลให้เกิดการกระตุ้นให้เกิดความชราในระดับเซลล์ผ่าน p53/p21^{CIP1} และ p16^{INK4a}/Rb pathway ดังแสดงในรูปที่ 11 เป็นผลทำให้มีการแบ่งตัวใหม่ของเซลล์ลดลง กระบวนการซ่อมแซมในระดับเซลล์เสียไปเกิด cell cycle arrest และต่อการเกิด apoptosis นอกจากนี้ pathway ดังกล่าวยังถูกกระตุ้นจากปัจจัยเสริมได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน cytotoxic drug การเกิดไตวายเฉียบพลัน ได้ด้วยเช่นกัน (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 กลไกการเกิดไตชราในระดับเซลล์ผ่านการกระตุ้น p16^{INK4a}/Rb pathway

การกระตุ้น pro-fibrotic signal

ในวัยชราพบว่าการกระตุ้นของ angiotensin-2 เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้มีการสร้างอนุมูลอิสระ และกระตุ้นการเกิด fibrosis จากการศึกษาพบว่า angiotensin-2 สูงขึ้นในไตของสัตว์ทดลองที่แก่ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด fibrosis และ extracellular matrix accumulation²² อีกทั้งยังพบการเพิ่มขึ้นของระดับไซโตไคน์ต่างๆ ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), growth-regulated oncogene-alpha (GRO alpha) ที่สามารถกระตุ้นการเกิด kidney fibrosis นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้น Wnt pathway ซึ่งจะไปเพิ่มการแสดงออกของ profibrotic genes นำไปสู่การเกิด renal fibrosis และ vascular calcification และ glycogen synthase kinase 3 (GSK3) ซึ่งเป็น pro-ageing factor พบว่าอาจส่งผลต่อการเกิดไตชราได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม จำเป็นที่จะต้องอาศัยการวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

การตอบสนองของหลอดเลือดแดงในผู้สูงอายุ

หลอดเลือดแดงของผู้สูงอายุมักมีภาวะหลอดเลือดแข็งจากการสะสมของไขมันและการแบ่งเซลล์ในผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมี vascular calcification ทำให้สามารถตอบสนองต่อ vasodilator ได้แก่ nitric oxide (NO), atrial natriuretic peptide (ANP) ได้ลดลง เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนโลหิต (hemodynamic change) จึงส่งผลให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ง่ายขึ้น และเมื่อเวลาผ่านไปจึงเกิดเป็นโรคไตเรื้อรังตามมา

การกระตุ้นการอักเสบภายในไต

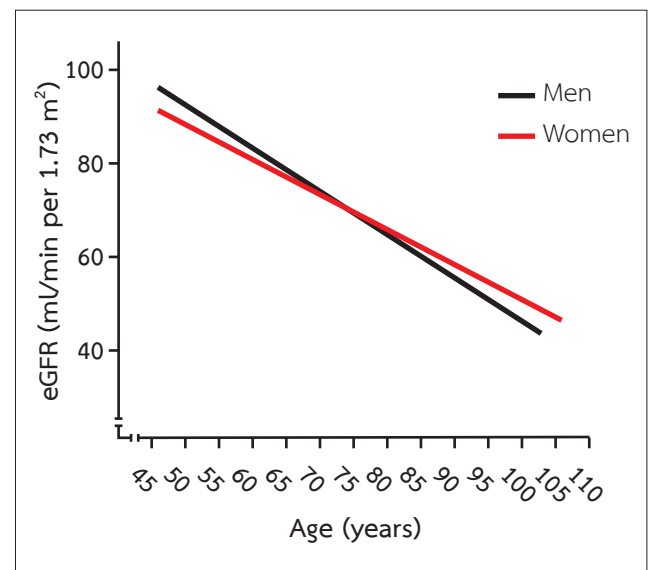
การศึกษาในสัตว์ทดลองที่แก่พบว่าในเนื้อเยื่อมีสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น มีการลดลงของสาร sirtuin (SIRT-1) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์ ช่วยป้องกันการอักเสบและการเกิด fibrosis เมื่อร่างกายมีอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นจึงส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อการทำงานไม่ได้อัตโนมัติผิดปกติ มีการทำลายในระดับดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นกลไกทำให้เกิดความเสื่อมของเซลล์ นอกจากนี้ในวัยชรา ยังมีการลดลงของ peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) โดยปกติ PPAR γ เป็น nuclear receptor ช่วยยับยั้งการเกิด fibrosis การลดลงของ PPAR γ นี้ ส่งผลให้มีการปกป้องเซลล์จากสารอนุมูลอิสระน้อยลง กระตุ้นการอักเสบ และลดการแสดงออกของโคลิโ

ปัจจัยเสี่ยงของไตชรา

ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (non modifiable risk factor)

ผู้สูงอายุเพศชายพบมีอุบัติการณ์ของไตเสื่อมเรื้อรังมากกว่าเพศหญิงทั้งนี้ฮอร์โมนเพศมีผลต่อการเสื่อมของไต²³ จากการศึกษาของแอนนาและคณะ²⁴ พบว่าในช่วงอายุน้อยเพศชายมีอัตราการกรอง

ที่สูงกว่าเพศหญิงแต่เมื่ออายุมากขึ้นที่จุดตัดเกิน 75 ปี เพศชายมีการลดลงของอัตราการกรองของไตรวดเร็วกว่าเพศหญิง 0.95 เทียบกับ 0.75 มล./นาที่/ 1.73 ตร.ม. ดังรูปที่ 12 ปัจจัยเสี่ยงจากเพศอธิบายจากฮอร์โมนเพศที่ต่างกัน โดยฮอร์โมน เอสโตรเจน มีประโยชน์ในการปกป้องการเสื่อมของไต ในทางตรงกันข้าม ฮอร์โมนเพศโทสเทอโรนมีผลเร่งให้ไตเสื่อมเร็วขึ้น²⁵ ผู้สูงอายุเชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกันมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังมากกว่าชาวคอเคเซียน และพบอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงมากกว่าในชาวแอฟริกัน-อเมริกัน



รูปที่ 12 การลดลงของอัตราการกรองของไตตามอายุแจกแจงตามเพศ (ดัดแปลงจาก²⁴)

การควบคุมปัจจัยเสี่ยงเพื่อช่วยชะลอภาวะไตชรา

การป้องกันและรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การลดน้ำหนัก การเลิกบุหรี่ และการพยายามหลีกเลี่ยงอาหารที่มีโปรตีนสูง สามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคที่เกิดขึ้นควบคู่ไปกับโรคไตเรื้อรัง โดย endothelial dysfunction และ arteriosclerosis ส่งผลถึงหลอดเลือดขนาดเล็กในไตทำให้เกิดเป็น nephrosclerosis นอกจากนี้โรคความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ สามารถเพิ่มความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังได้เช่นกัน โรคอ้วนทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ renal plasma flow และ filtration fraction ส่งผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ เร่งการเสื่อมของไตให้เร็วขึ้น อีกทั้งโรคอ้วนยังสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพในไตแบบ focal segmental glomerulosclerosis ชนิดทุติยภูมิ ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง เป็น nephrotic syndrome มีอาการบวมและความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสื่อมของไตในผู้สูงอายุ

Non-modifiable risk factor	Modifiable factors
Male African American	Cardiovascular disease Hypertension Tobacco Obesity Diabetes mellitus High protein intake

การป้องกันและรักษา

หลักในการดูแลรักษาภาวะไตชราใช้หลักการเดียวกันกับการรักษาโรคไตเรื้อรัง กล่าวคือเป็นการดูแลรักษาโรคร่วมและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการเสื่อมของไต ในภาวะไตชราในผู้สูงอายุมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังนี้

การป้องกันภาวะขาดน้ำ

ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะขาดน้ำ จากการช่วยเหลือตัวเองได้ลดลง มีภาวะสมองเสื่อม เส้นเลือดในสมองตีบ หรือสูญเสียการทำงานของศูนย์ควบคุมความหิวน้ำ หากผู้ป่วยไม่ได้มีโรคหัวใจวาย (congestive heart failure) หรือมีภาวะน้ำท่วมปอดอยู่ก่อน ควรให้ได้รับน้ำดื่มอย่างเพียงพอ ซึ่งภาวะขาดน้ำนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลันแทรกซ้อน และส่งผลต่อการลดลงของอัตราการกรองของไต

การระมัดระวังเรื่องการบริหารยา

ในการบริหารยาที่ละลายน้ำได้ดี (hydrosoluble drug) ซึ่งมีการขจัดยาออกทางไต ควรมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับอัตราการกรองของไต ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs และการฉีดสารทึบรังสีเพื่อตรวจเอกซเรย์ควรใช้ปริมาณที่น้อยที่สุด และพิจารณาให้สารน้ำก่อนการฉีดสี เพื่อป้องกันการเกิด contrast-induced nephropathy และภาวะไตวายเฉียบพลัน

การจำกัดแคลอรี

มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในสัตว์ทดลองพบว่า การจำกัดแคลอรีสามารถเพิ่มอายุไขและชะลอความชราได้ ผู้สูงอายุที่บริโภคพลังงานเกินและมีแนวโน้มออกกำลังกายน้อย จะมีการเมตาบอลิซึมในระดับเซลล์สูงเกิดการสะสมไขมัน เกิด glucotoxicity และ lipotoxicity กระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ และกระตุ้นความอักเสบในระดับเซลล์ ในทางกลับกันการจำกัดอาหารทำให้ร่างกายมีเมตาบอลิซึมลดลง มีการสลายไขมันเพิ่มขึ้น ลดสารก่ออนุมูลอิสระ มีการสร้างคีโตนบอดี กระตุ้นกระบวนการ autophagy และช่วยให้การทำงานของไมโทคอนเดรียดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับประสิทธิภาพการจำกัดแคลอรีในสัตว์ทดลองในกลุ่มที่อายุน้อยและอายุมากพบว่า ในกลุ่มอายุน้อยได้ผลดีกว่าทั้งการฟื้นฟูเมตาบอลิซึมและการยืดอายุขัย²⁶ อย่างไรก็ตามการศึกษาการจำกัดแคลอรีในมนุษย์

โดยเฉพาะในผู้สูงอายุยังมีอยู่น้อยมาก การศึกษาที่มีพบว่าการจำกัดแคลอรีร้อยละ 40 เป็นเวลา 24 สัปดาห์ส่งผลให้มีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 25 แต่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงตั้งแต่ 6 สัปดาห์แรก ได้แก่ อาการอ่อนแรง ขาบวมและปวด มี aerobic capacity ลดลง ซึมเศร้า สับสน มีความรู้สึกทางเพศลดลง²⁷ กล่าวโดยสรุปการจำกัดแคลอรีในผู้สูงอายุยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในเรื่องการชะลอความเสื่อมของไตและการยืดอายุขัย

การใช้ยาในกลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system blockade

เป็นที่ทราบกันดีว่ายาในกลุ่ม RAAS blockade สามารถช่วยลดความดันโลหิต ลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตได้ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าภาวะไตชรามีการกระตุ้น angiotensin-2 ในระดับเซลล์เช่นกัน แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรสูงอายุที่มีโรคไตเรื้อรังโดยที่ไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูง ที่จะแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมียากลุ่มใหม่ ๆ ได้แก่ SGLT-2 inhibitor, endothelin antagonist ซึ่งยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคไตเรื้อรังจากภาวะไตชรา

สรุป

ความชราเป็นการดำเนินไปตามธรรมชาติของสรีรวิทยาของชีวิต ปัจจุบันยังไม่มียาหรือการรักษาใดที่สามารถยับยั้งความชราได้ หลักการสำคัญของการดูแลภาวะไตชราคือการเฝ้าระวัง การติดตาม อัตราการกรองของไตเป็นระยะ การรักษาโรคร่วม และการรักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากโรคไตเรื้อรัง โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อช่วยให้ผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างมีคุณค่าและมีความสุข

เอกสารอ้างอิง

1. Prasartkul P. Situation of the Thai Older Persons 2020 Institute for Population and Social Research, Mahidol University; 2021.
2. Baba M, Shimbo T, Horio M, Ando M, Yasuda Y, Komatsu Y, et al. Longitudinal Study of the Decline in Renal Function in Healthy Subjects. PloS one. 2015;10:e0129036.
3. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. Scand J Clin Lab Invest. 2011;71(2):129-38.
4. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojasevi P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant. 2009;25(5):1567-75.
5. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimen-

- sions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;160(1):83-6.
6. Hodgins JB, Bitzer M, Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, O'Connor C, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):3162-78.
7. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58(5):784-90.
8. Kidney in the Elderly 2016 [Available from: <https://radiologykey.com/kidney-in-the-elderly/>].
9. Krairitichai U, Leehacharoenkul S, Dowreang J. Length of normal kidneys in Thai adults. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 2:S23-8.
10. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):561-7.
11. Fang Y, Gong AY, Haller ST, Dworkin LD, Liu Z, Gong R. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Res Rev*. 2020;63:101151.
12. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(8):1106-22.
13. Esposito C, Dal Canton A. Functional changes in the aging kidney. *J Nephrol*. 2010;23 Suppl 15:S41-5.
14. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008;74(6):710-20.
15. Kaysen GA, Myers BD. The aging kidney. *Clin Geriatr Med*. 1985;1(1):207-22.
16. Sands JM. Urine concentrating and diluting ability during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1352-7.
17. Imai N, Shibagaki Y. The prevalence of dysnatremia in the elderly patients without CKD. *Am J Emerg Med*. 2019;37(3):499-501.
18. Tian Y, Riazi S, Khan O, Klein JD, Sugimura Y, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Renal ENaC subunit, Na-K-2Cl and Na-Cl cotransporter abundances in aged, water-restricted F344 x Brown Norway rats. *Kidney Int*. 2006;69(2):304-12.
19. Ruiz-Sánchez JG, Calle-Pascual AL, Rubio-Herrera M, De Miguel Novoa MP, Gómez-Hoyos E, Runkle I. Clinical manifestations and associated factors in acquired hypoadosteronism in endocrinological practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:990148.
20. Michelis MF. Hyperkalemia in the Elderly. *Am J Kidney Dis*. 1990;16(4):296-9.
21. Groothof D, Post A, Polinder-Bos HA, Erler NS, Flores-Guerrero JL, Kootstra-Ros JE, et al. Muscle mass and estimates of renal function: a longitudinal cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(4):2031-43.
22. Sangaralingham SJ, Wang BH, Huang L, Kumfu S, Ichiki T, Krum H, Burnett JC, Jr. Cardioresenal fibrosis and dysfunction in aging: Imbalance in mediators and regulators of collagen. *Peptides*. 2016;76:108-14.
23. Gava AL, Freitas FP, Meyrelles SS, Silva IV, Graceli JB. Gender-dependent effects of aging on the kidney. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):905-13.
24. van der Burgh AC, Rizopoulos D, Ikram MA, Hoorn EJ, Chaker L. Determinants of the Evolution of Kidney Function With Age. *Kidney Int Rep*. 2021;6(12):3054-63.
25. Dybiec J, Szlagor M, Młynarska E, Rysz J, Franczyk B. Structural and Functional Changes in Aging Kidneys. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15435.
26. Andrianova NV, Buyan MI, Bolikhova AK, Zorov DB, Plotnikov EY. Dietary Restriction for Kidney Protection: Decline in Nephroprotective Mechanisms During Aging. *Front Physiol*. 2021;12:699490.
27. Flanagan EW, Most J, Mey JT, Redman LM. Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annu Rev Nutr*. 2020;40(1):105-33.

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome

Sarachana JiamPOCHAMAN, Wonngarm Kittanamongkolchai

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

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a kidney disease caused by dysregulation of the alternative complement pathway. Uncontrolled complement activation resulted in endothelial injury, platelet activation and consumption, and thrombus formation, leading to kidney injury. Clinical features of aHUS include microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Atypical HUS occurs in genetically susceptible individuals who have an acquired precipitating event that unmasks a complement regulatory deficiency. The incidence of aHUS is 0.5 per million per year. Histopathological features include endothelial swelling, fibrin thrombi, and fragmented red blood cells. Current treatment options are complement-inhibiting therapy, plasma exchange, immunosuppressive medication, and kidney and/or liver transplantation. The choice of treatment is based on the underlying complement regulation defect.

Keywords: glomerulonephritis; HUS; acute kidney injury; AKI; acute renal failure

Corresponding author: Sarachana JiamPOCHAMAN

Email: meansaran.m@gmail.com

Received: 6 March 2024; Revised: 8 April 2024; Accepted: 8 April 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.

โรคไตอักเสบจากกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกยูรีเมียที่เกิดจากความผิดปกติของคอมพลีเมนต์

สร้อยนา เจียมพจมาน, วรรณงาม กิจธนามงคลชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทคัดย่อ

โรคไตอักเสบจากกลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกยูรีเมียที่เกิดจากความผิดปกติของคอมพลีเมนต์ (Complement-Mediated atypical hemolytic uremic syndrome) เกิดจากความผิดปกติในการควบคุม alternative complement pathway ทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของเยื่อผนังหลอดเลือดของไต เกิดการกระตุ้นเกล็ดเลือด ทำให้เกิดลิ่มเลือด และเกิดการบาดเจ็บของไตตามมา โดยสาเหตุเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนที่เกี่ยวข้องกับคอมพลีเมนต์ ร่วมกับมีปัจจัยที่กระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เกิดขึ้นภายหลัง พบอุบัติการณ์เกิดโรคประมาณ 0.5 ต่อล้านคนต่อปี มีอาการแสดง ได้แก่ ภาวะซีดจากการแตกของเม็ดเลือดแดง (microangiopathic hemolytic anemia) เกล็ดเลือดต่ำ และไตวายเฉียบพลัน ซึ่งวินิจฉัยจากการเจาะชิ้นเนื้อไตพบความผิดปกติ เช่น การบวมของเซลล์เยื่อหลอดเลือด พบการอุดตันของไฟบรินภายในหลอดเลือด หรือพบชิ้นส่วนที่แตกของเม็ดเลือดแดง สำหรับการรักษาในปัจจุบันมีทั้งการใช้แอนติบอดีเพื่อยับยั้งคอมพลีเมนต์ การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และการปลูกถ่ายไตและ/หรือตับ โดยแผนการรักษาขึ้นกับความผิดปกติในการควบคุมคอมพลีเมนต์ของผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; คอมพลีเมนต์; เม็ดเลือดแดงแตก

บทนำ

โรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคไตอักเสบที่พบได้ไม่บ่อย ซึ่งเป็นโรคในกลุ่มการอุดตันของหลอดเลือดแดงฝอย (thrombotic microangiopathy, TMA)^{1,2} ซึ่งมีอาการแสดง ได้แก่ ภาวะโลหิตจางจากการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดงภายในหลอดเลือด (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) เกล็ดเลือดต่ำ และไตวายเฉียบพลัน โดยเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ของ alternative pathway^{2,3} ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดภายในเนื้อไต ซึ่งในบทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมย้อนหลังเกี่ยวกับการศึกษาโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ในด้านกลไกการเกิดโรค อาการแสดง พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ และการรักษาในปัจจุบัน

ระบาดวิทยา

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคที่พบน้อยมาก โดยพบประมาณ 0.5 ต่อล้านคนต่อปี⁴ และจากการศึกษาในชาวฝรั่งเศสพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคอยู่ที่ 0.23 ต่อล้านคนต่อปี⁵ โดยพบได้ทั้งในวัยเด็กและวัยผู้ใหญ่จนถึงวัยสูงอายุซึ่งมีรายงานว่าพบได้ถึงอายุ 85 ปี⁵

กลไกการเกิดโรค

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์ของ alternative pathway ในร่างกาย ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดภายในไตโดยเฉพาะโกลเมอรูลัส โดยรายละเอียดของระบบคอมพลีเมนต์และ alternative pathway มีดังต่อไปนี้

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: สร้อยนา เจียมพจมาน

อีเมล: meansaran.m@gmail.com

รับบทความ: 6 มีนาคม 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 8 เมษายน 2567; **รับตีพิมพ์:** 8 เมษายน 2567

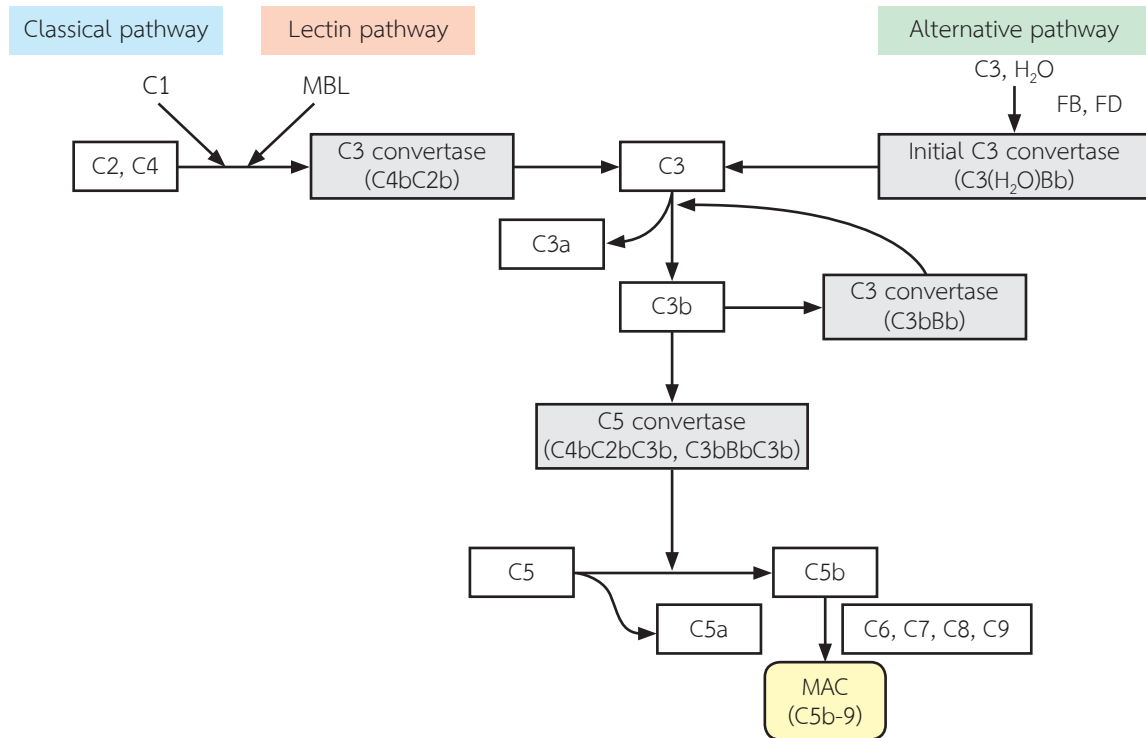


All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ระบบคอมพลีเมนต์

ระบบคอมพลีเมนต์เป็นส่วนหนึ่งของ innate immunity ซึ่งจะมีการตอบสนองอย่างรวดเร็วหากมีสิ่งกระตุ้นที่มีลักษณะตรงกับสิ่งก่อโรค เช่น antigen-antibody complex หรือผิวของเซลล์

แบคทีเรีย การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์แบ่งออกเป็น 3 ทางขึ้นกับชนิดของสิ่งกระตุ้น ได้แก่ classical pathway, lectin pathway และ alternative pathway (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 การทำงานและโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์⁶⁻⁸

C = Complement, F = Factor, MAC = membrane attack complex, MBL = mannose-binding lectin, B = factor B, D = factor D

Classical pathway

การกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่าน Classical pathway จะถูกกระตุ้นผ่านการจับกันของแอนติเจนและแอนติบอดี⁶ เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ C1q มาตัดคอมพลีเมนต์ C4 และ C2 รวมกันเกิดเป็น C3-convertase (C4bC2b) ที่จะตัดคอมพลีเมนต์ C3 ซึ่งจะกระตุ้น common terminal pathway เป็นลำดับต่อไป^{7,9}

Lectin pathway

เริ่มจาก mannose-binding lectins (MBLs) จับกับส่วนของคาร์โบไฮเดรตบนผิวของแบคทีเรีย⁷ เกิดเป็น MBL-associated serine proteases (MASPs) ซึ่งมีหน้าที่คล้ายกับคอมพลีเมนต์ C1r และคอมพลีเมนต์ C1s ที่จะตัดคอมพลีเมนต์ C4 และ C2 เกิดเป็น C3-convertase (C4bC2b)⁹ ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 และกระตุ้น common terminal pathway เป็นลำดับถัดไป

Alternative pathway

ใน alternative pathway จะเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ด้วยตัวเองและต่อเนื่องแบบซ้ำ ๆ ทำให้เกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์

C3 ได้ เรียกว่า tickover mechanism⁷ ซึ่งจะรวมกับ factor B และ properdin เกิดเป็น C3-convertase และจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 ซ้ำ ๆ เรียกว่า amplification และเกิดการกระตุ้น common terminal pathway⁹

ทุก pathway ที่กล่าวไปข้างต้น จะมีจุดร่วมคือการกระตุ้น common terminal pathway คือเกิดเอนไซม์ย่อยคอมพลีเมนต์ C5 (C5 convertase: C4bC2bC3b หรือ C3bBbC3b) ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C5 และเกิดการสร้าง C5b-9 หรือที่เรียกว่า membrane attack complex (MAC) ซึ่งจะสร้างรูบนผิวเยื่อหุ้มเซลล์และทำให้เกิดเซลล์แตกตามมา⁸

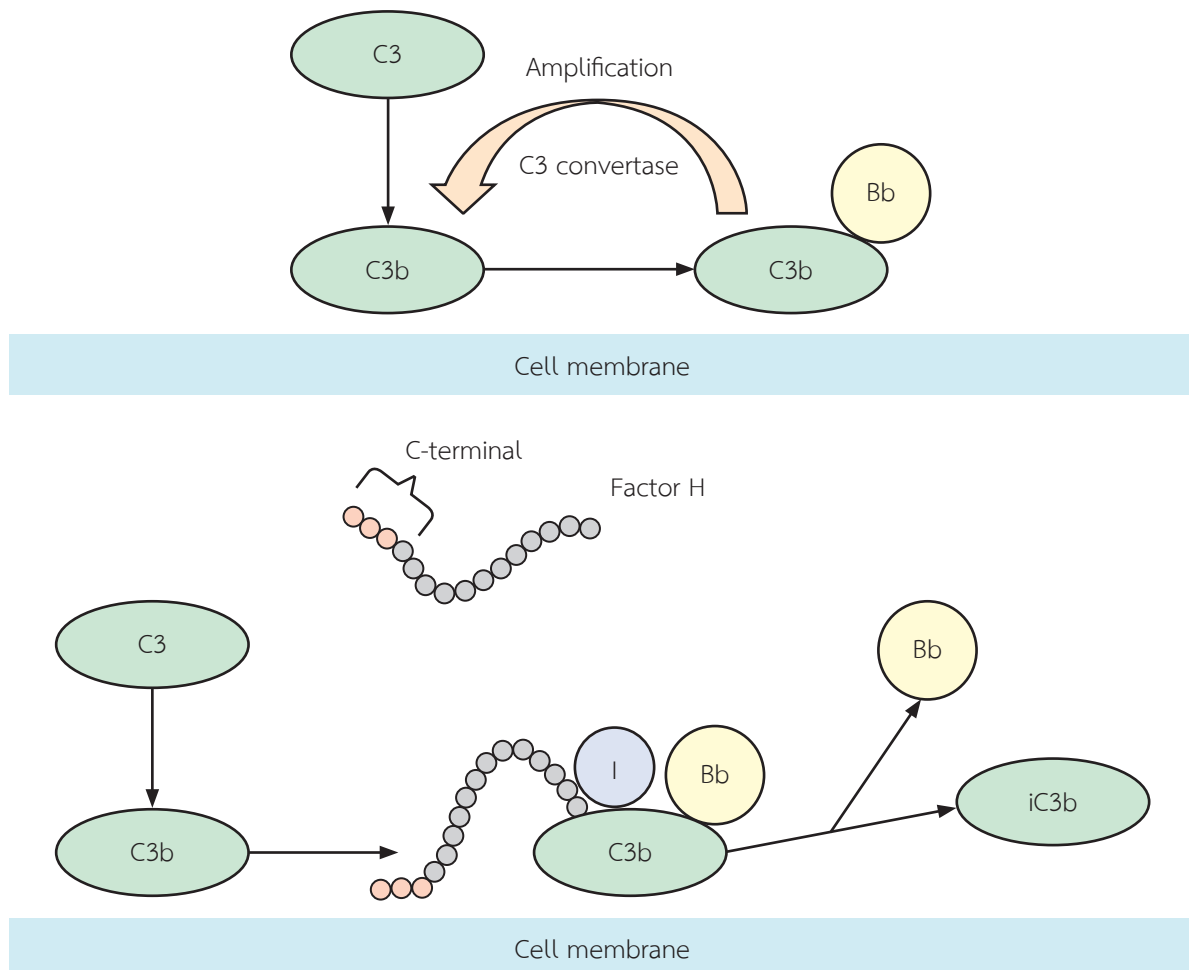
ผลจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จะทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ผ่านกลไกเหล่านี้ ได้แก่ กระตุ้นการอักเสบโดย C3a, C4a, C5a สามารถเหนี่ยวนำเซลล์อักเสบ เช่น macrophage neutrophil B หรือ T cell lymphocyte (chemoattraction)⁷ และเป็น anaphylatoxin ทำให้เกิดการกระตุ้น mast cell ตามมา¹⁰ การ opsonization โดย C3b ที่จับอยู่บนผิวของจุลชีพจะทำหน้าที่

เป็น opsonin ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการจับกินจุลชีพโดย phagocytes (phagocytosis) และการสร้าง MAC complex ทำให้เกิดเซลล์แตกตามมาจากการกระตุ้น common terminal pathway⁷

การควบคุมการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์

โดยปกติร่างกายมีกลไกในการปกป้องเซลล์จากการทำลายของคอมพลีเมนต์ ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยในการยับยั้งคอมพลีเมนต์

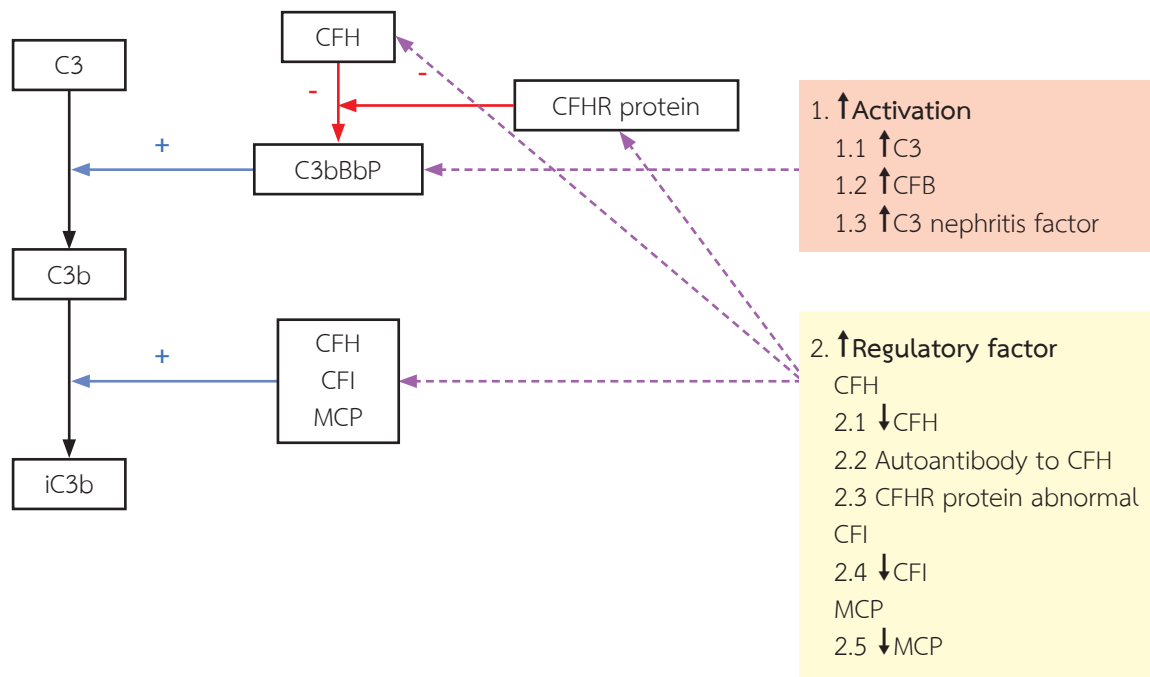
ทั้งในกระแสเลือด (fluid phase regulators) เช่น factor H, factor I, C1 inhibitor และมีอีกส่วนที่อยู่ตามผิวของเซลล์ (membrane zone regulators) เช่น membrane cofactor protein (MCP/CD46), CD59, decay accelerating factor (DAF) โดยจุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมที่ไม่มีโปรตีนเหล่านี้จะเกิดความเสียหายจากการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ ในขณะที่เซลล์ในร่างกายจะสามารถยับยั้งการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 (รูปด้านบน) แสดงการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ใน alternative pathway คอมพลีเมนต์ C3b จับกับ Bb ทำหน้าที่เป็น C3-convertase (C3 convertase) ซึ่งจะตัดคอมพลีเมนต์ C3 เป็นคอมพลีเมนต์ C3b เรียกว่า Amplification (รูปด้านล่าง) แสดงการควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ โดย factor H จับกับพื้นผิวเยื่อหุ้มเซลล์ทางฝั่ง C-terminal และทำงานร่วมกับ factor I ในการสลายคอมพลีเมนต์ Bb ออกจาก C3b และเปลี่ยน C3b เป็น iC3b¹¹

ความผิดปกติของการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ในโรค aHUS โรค Complement-Mediated aHUS เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการควบคุมระบบคอมพลีเมนต์ใน alternative pathway⁶ ซึ่งเกิดได้จากสองปัจจัยหลัก ได้แก่ การกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ทำให้ C3 ถูกเปลี่ยนเป็น

C3b และสร้าง C5 convertase (C3bBbC3b) มากขึ้น และระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป โดยโปรตีนที่ทำหน้าที่เปลี่ยน C3b เป็น iC3b เพื่อควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ทำงานน้อยลง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 ระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ alternative pathway⁶⁻⁸

CFHR protein = complement factor H-related protein, CFH = complement factor H, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein

การกระตุ้นการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่มากเกินไป ทำให้ C3-convertase (C3bBb) มีเสถียรภาพมากขึ้น

1. C3 ทำงานมากขึ้น

เกิดจากความผิดปกติของ C3 ทำให้ C3 ไม่ถูกทำลายจากระบบควบคุมคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิด aHUS⁶

2. CFB ทำงานมากขึ้น

จะทำให้ C3-convertase ทำงานมากขึ้นและไม่ถูกทำลายโดย CFH จึงเกิดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ alternative pathway⁶

3. C3 nephritic factor (C3Nefs)

ประกอบด้วยอิมมูโนโกลบูลิน IgG และ IgM ที่จับกับ C3-convertase ทำให้ขัดขวางคอมพลีเมนต์ CFH และ CFI ในการทำลาย C3-convertase ซึ่งทำให้ C3-convertase อยู่ได้นานขึ้น เกิดการใช้คอมพลีเมนต์ C3 มากขึ้น มักพบใน Dense deposit disease และ C3 glomerulonephritis

4. อิมมูโนโกลบูลินอื่นๆ

อิมมูโนโกลบูลินที่จับกับคอมพลีเมนต์ CFB หรือ C3b ทำให้เกิดเสถียรของ C3-convertase พบใน dense deposit disease⁶

ระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป

1. Complement factor H (CFH) ไม่เพียงพอหรือทำงานผิดปกติ

คอมพลีเมนต์ factor H เป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) ซึ่งควบคุม alternative pathway โดยจะมีความสามารถในการจับกับคอมพลีเมนต์ C3b แข่งกับคอมพลีเมนต์ factor B ลดความคงตัวของ C3-convertase และเป็นปัจจัยร่วม (cofactor) กับคอมพลีเมนต์ factor I ในการตัดคอมพลีเมนต์ C3b เป็น iC3b (inactive C3b)⁷ ซึ่ง CFH มี 2 โดเมนในแต่ละฝั่งของโปรตีน ได้แก่ N-terminal และ C-terminal (รูปที่ 2 ล่าง) ซึ่ง N-terminal จะทำหน้าที่หลักในการยับยั้ง C3-convertase ร่วมกับ factor I และส่วน C-terminal จะเป็นส่วนที่ทำให้ CFH สามารถจับบนผิวของเซลล์ ซึ่งความผิดปกติของ CFH ในฝั่งของ C-terminal เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด aHUS⁶

2. อิมมูโนโกลบูลินที่จับกับ complement factor H

การมีอิมมูโนโกลบูลิน (autoantibody) ต่อ CFH ทำให้ CFH เสียการทำงาน ซึ่งแอนติบอดีที่จับกับ C-terminal ของ CFH เป็นหนึ่งในสาเหตุทำให้เกิด aHUS นอกจากนี้ยังพบว่าการมีอิมมูโนโกลบูลินที่จับกับ CFH สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน complement factor H-related (CFHR) protein⁶

3. ความผิดปกติของ complement factor H-related (CFHR) protein

โปรตีน CFHR ทำหน้าที่แย่งจับกับ CFH ที่จะไปควบคุมการทำงานของ C3-convertase เรียกว่า CFH deregulation

ซึ่งหากมีความผิดปกติของโปรตีน CFHR ทำให้จับได้ดีกว่า CFH ทำให้เกิด CFH deregulation มากขึ้น⁶

4. การกลายพันธุ์ของ CFI

ความผิดปกติของยีน CFI ทำให้ลดปริมาณของ CFI หรือ CFI ทำงานได้น้อยลง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด aHUS

5. การกลายพันธุ์ของ MCP

การกลายพันธุ์ของ MCP ทำให้เสียการทำงานของ MCP ทำให้เสียการป้องกันเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์หลอดเลือดของไกลเมอรูลัสจากคอมพลีเมนต์ ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบในโรค aHUS⁶

สาเหตุของการเกิด aHUS

การเกิด aHUS มาจากทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้ร่างกายควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ได้ต่ำกว่าปกติ ร่วมกับมีสิ่งกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายหลัง เช่น การตั้งครรภ์ หรือการติดเชื้อ¹ หรือเกิดการสร้างออโตแอนติบอดีที่ทำให้การทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ผิดปกติไป¹²

อาการและอาการแสดงของโรค

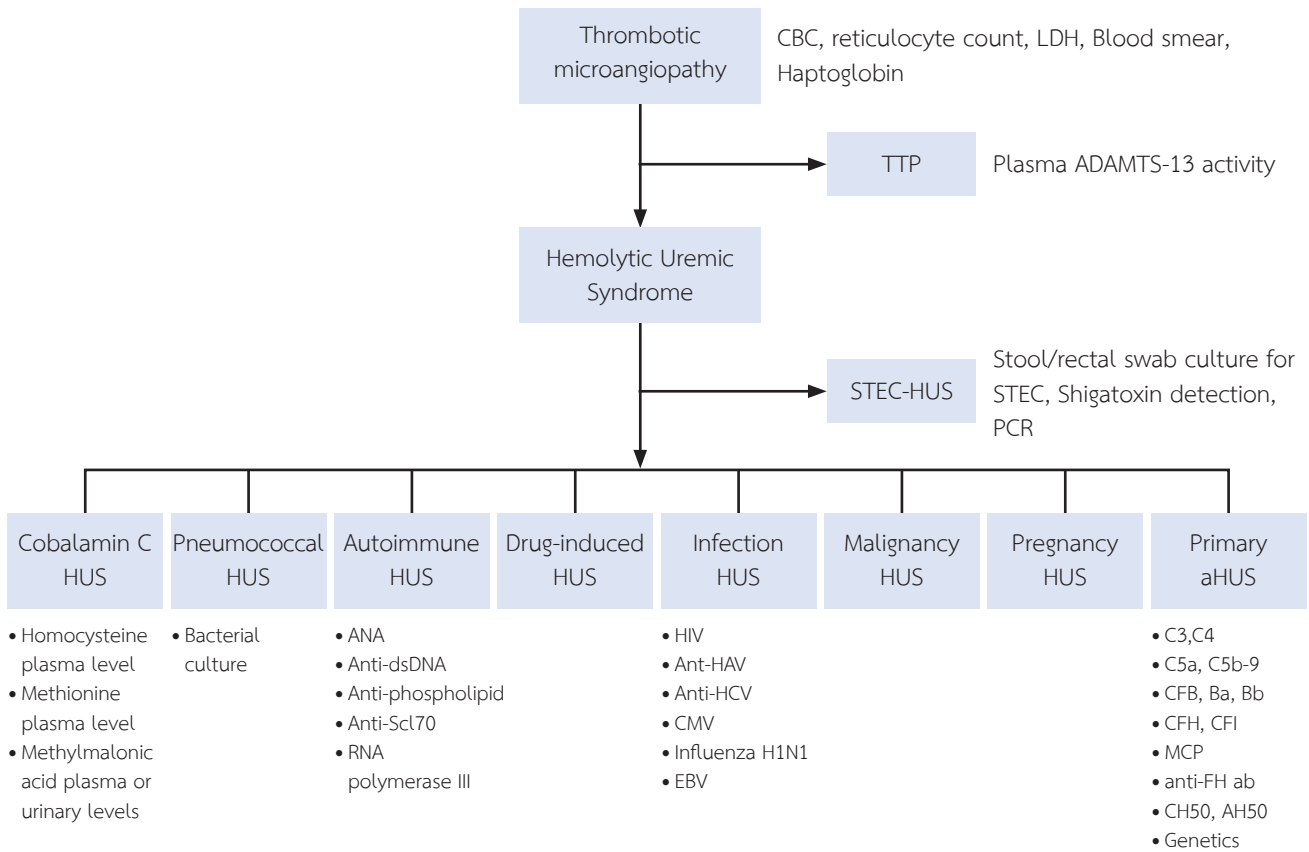
อาการของโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เกิดจากการบาดเจ็บของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular injury) และเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ทำให้เกิดการขาดเลือดในอวัยวะต่าง ๆ จะพบเม็ดเลือดแดงแตกแบบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) เกล็ดเลือดต่ำ อาการบาดเจ็บทางไต ซึ่งอาการทางไตเป็นอาการที่พบได้บ่อย มักจะมาด้วยการมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ปัสสาวะมีเลือดปน ความดันโลหิตสูง และไตวายเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต¹³

นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการแสดงนอกไตได้ โดยพบร้อยละ 20 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁴ เช่น อาการทางระบบประสาทพบได้ร้อยละ 10-48 โดยมาด้วย ชี้น ชัก ตาเหมียว หรือแขนขาอ่อนแรง อาการ

ทางหัวใจและหลอดเลือดพบได้ร้อยละ 10 เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือหัวใจวาย อาการทางหลอดเลือดส่วนปลาย เช่น เนื้อเยื่อส่วนปลายขาดเลือดบริเวณนิ้วมือหรือนิ้วเท้า อาการทางระบบทางเดินหายใจ เช่น เลือดออกในปอด อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ตับอ่อนอักเสบ และเลือดออกในทางเดินอาหาร^{4,13}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้อีกเช่น การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (Urine analysis) พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ หรือพบเม็ดเลือดแดงปนในปัสสาวะ ตรวจค่าการทำงานของไต เช่น ยูเรีย (urea) ครีเอตินิน (creatinine) ที่เพิ่มขึ้น ตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count) เช่น พบระดับฮีโมโกลบินต่ำลง หรือพบปริมาณเกล็ดเลือดต่ำลง การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุและแยกโรคในกลุ่มของ thrombotic microangiopathy โดยเฉพาะแยกโรคกลุ่ม Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เช่น การทำงานของ ADAMTS13⁴ โดยจะพบว่าการทำงานของ ADAMTS13 น้อยกว่าร้อยละ 10 ในโรค TTP การส่งตรวจหา Shiga toxin-producing *Escherichia coli* เช่น การส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ การส่งตรวจ Shiga toxin หรือการส่งตรวจปฏิกิริยาโพลีเมอเรส (polymerase chain reaction) เพื่อหาเชื้อ^{4,14} เป็นต้น ส่งตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสต่าง ๆ เช่น HIV, Hepatitis A, Hepatitis C, Cytomegalovirus (CMV) เป็นต้น เพื่อแยกโรคที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ ส่งตรวจหาการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เพื่อแยกสาเหตุจาก Pneumococcal HUS โดยการส่งตรวจเพาะเชื้อแบคทีเรีย การส่งตรวจ Antinuclear antibody (ANA) เพื่อแยกโรคแพ้ภูมิตนเอง การตรวจคัดกรองโรคประจำตัวตามอายุ⁴ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 การแยกโรคในกลุ่ม Thrombotic microangiopathy^{1,4,14}

ADAMTS13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, AH50= alternative complement pathway function, ANA = antinuclear antibody, CBC = complete blood count, CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFI = complement factor I, CH50 = total hemolytic complement, CMV = cytomegalovirus, C5b-9 = complement factor b-9, dsDNA = double stranded DNA, EBV = Epstein-Barr virus, HIV = human immunodeficiency virus, LDH = lactate dehydrogenase, MCP = membrane cofactor protein, PCR = polymerase chain reaction, SCL-70 = anti-topoisomerase antibody-type of antinuclear autoantibodies, STEC = Shiga toxin-producing Escherichia coli, TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura

การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยความผิดปกติของระบบคอมพลีเมนต์

ปริมาณคอมพลีเมนต์

การส่งตรวจปริมาณคอมพลีเมนต์ ควรส่งก่อนทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองโดยในโรค Complement-Mediated aHUS พบคอมพลีเมนต์ C3 ต่ำได้ประมาณร้อยละ 30-50⁴ และ C4 จะมีค่าปกติ ส่วนการส่งตรวจปริมาณคอมพลีเมนต์อื่นๆ เพิ่มเติม เช่น CFH, CFI, MCP, แอนติบอดีต่อ CFH ฯลฯ¹⁵ ในปัจจุบันยังทำได้ยาก และมีราคาสูงจึงยังไม่สามารถตรวจได้อย่างแพร่หลาย โดยจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ¹⁶ พบว่า C3 และ CFB จะมีค่าต่ำกว่าปกติ และ C5a, C5b-9, Bb จะมีค่าสูงกว่าปกติ หากใน

กลุ่มที่มีความผิดปกติของแอนติบอดีต่อ CFH จะพบแอนติบอดีต่อ CFH มีค่าสูงกว่าปกติ

การทำงานของคอมพลีเมนต์

การส่งตรวจการทำงานของคอมพลีเมนต์ ได้แก่ CH50 และ AH50¹⁷ ซึ่งควรส่งก่อนทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง โดยจะพบว่าทั้ง CH50 และ AH50 มีค่าต่ำกว่าปกติ¹⁶

การส่งตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม

การวิเคราะห์ยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบคอมพลีเมนต์ ได้แก่ CFH, MCP, CFI, C3, CFB, CFHR1, CFHR5, THBD และ DGKE เป็นต้น¹⁵ โดยอาจปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางด้านพันธุกรรมเพิ่มเติม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome¹⁸

Gene	โปรตีน	อัตราการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย
CFH	Factor H	ร้อยละ 70-80
CFHR1/3 (CFHR1 มักสัมพันธ์กับออโตแอนติบอดีต่อ CFH)	Factor HR1, R3	ร้อยละ 30-40
MCP	Membrane cofactor protein	น้อยกว่าร้อยละ 20
CFI	Factor I	ร้อยละ 60-70
CFB	Factor B	ร้อยละ 70
C3	C3	ร้อยละ 60

CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFHR = complement factor H-related protein, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein

การตรวจพยาธิสภาพทางไต

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Light microscopy) ในส่วนของรอยโรคแอคทีฟ (active lesion) พบลักษณะของการบาดเจ็บของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial injury) เช่น การบวมของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial swelling) พบการอุดตันของไฟบริน (fibrin thrombi) ในหลอดเลือดของโกลเมอรูลัส พบการสลายของมีแซงเจียล (mesangiolysis) ภายในหลอดเลือด อาจพบชิ้นส่วนที่แตกของเม็ดเลือดแดง (fragmented red blood cell) สำหรับในรอยโรคเรื้อรัง (chronic lesion) พบลักษณะของ double contour ของ glomerular basement membrane ในหลอดเลือดพบไฟบรินในผนังหลอดเลือด (intramural fibrin) ผนังหลอดเลือดชั้นในหนาตัวขึ้น (myxoid intimal thickening) มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ของผนังหลอดเลือดชั้นใน (concentric myointimal proliferation) ที่เรียกว่า onion-skinning⁴

การตรวจ immunofluorescence (IF) พบว่าไม่ติดอิมมูโนโกลบูลิน ไม่ติดคอมพลีเมนต์¹⁹ อาจย้อมติดไฟบริโนเจน (fibrinogen) ในหลอดเลือดของโกลเมอรูลัส หรือในหลอดเลือดแดง เส้นเล็กที่มีการอุดตันของไฟบริน²⁰

การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy) พบการอุดตันของไฟบรินภายในหลอดเลือด พบสารลักษณะเป็นเม็ดใต้หลอดเลือด (subendothelial expansion by fluffy granular material)^{20,21}

การรักษา

Complement-inhibiting therapy

Eculizumab เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของคอมพลีเมนต์

(complement-inhibiting) ซึ่งเป็นแอนติบอดีแบบโมโนโคลนอล (monoclonal antibody) ที่มีเป้าหมาย คือ คอมพลีเมนต์ C5 ซึ่งสามารถหยุดความผิดปกติของคอมพลีเมนต์บริเวณ terminal common pathway ได้ ลดการเกิดการบาดเจ็บของเยื่อบุหลอดเลือด และทำให้ไม่เกิดความผิดปกติของอวัยวะอื่น ๆ ตามมา ซึ่งเป็นยาลำดับแรกที่ใช้ จากการศึกษาเชิงอิมานพบว่า การให้ eculizumab สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²² ขนาดยาของ eculizumab องค์การอาหารและยา (Food and Drug administration, FDA) ได้แนะนำในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ดังนี้

- 900 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น
- 1,200 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 5 หลังจากนั้น
- 1,200 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์

โดยในปัจจุบันยังไม่มียะยะเวลาที่ชัดเจนในการให้ยา eculizumab เนื่องจากไม่มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มในคนไข้ Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome มีเพียงคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในการพิจารณาการหยุดให้ eculizumab โดยพิจารณาเป็นรายบุคคล ซึ่งควรรับการรักษาอย่างน้อย 6-12 เดือน และอาการคงที่อย่างน้อย 3 เดือน²³ ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต eculizumab ควรให้ต่อเนื่องอย่างน้อย 4-6 เดือน เนื่องจากอาจใช้เวลาหลายเดือนในการฟื้นตัวของไต⁴

สำหรับผลข้างเคียงของ eculizumab ที่สำคัญ คือ ภาวะติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียกลุ่มที่มีแคปซูล (encapsulated bacteria) ซึ่งมีความเสี่ยงของการติดเชื้อหลังได้รับยาร้อยละ 0.5 ต่อปี และมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) 5,000 เทียบกับประชากรทั่วไป²³

ดังนั้นจึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนก่อนที่จะได้ยา eculizumab ได้แก่ วัคซีน meningococcal^{24,25} วัคซีน pneumococcal²⁵ และ วัคซีน *Haemophilus influenzae*²⁵ นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยา eculizumab โดยที่ยังไม่ได้รับวัคซีนหรือได้รับวัคซีนมาน้อยกว่าสองสัปดาห์ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ²⁵ อีกหนึ่งปัญหาของยา eculizumab คือ ปัญหาด้านของราคาที่สูงขึ้นซึ่งรวมถึงการเข้าถึงยาที่ค่อนข้างยาก

การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (Plasma exchange)

ในกรณีที่ไม่มี eculizumab การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองถือเป็นทางเลือกหนึ่งที่ได้ในประเทศไทย โดยทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วย TMA แบบรุนแรง เช่น มีอาการซึม อาการชัก หรือไตวาย⁴ โดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองมีหลักการ คือ

- นำคอมพลีเมนต์ที่ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากจนเกินไปออก เช่น C3 หรือ CFB
- นำแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ที่ทำให้การทำงานของคอมพลีเมนต์ผิดปกติไปออก เช่น แอนติบอดีต่อ CFH²⁶ หรือ C3 nephritis factor
- การใส่คอมพลีเมนต์ทดแทนในส่วนที่ขาดหรือผิดปกติโดยเฉพาะคอมพลีเมนต์ที่อยู่ในระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ เช่น CFH หรือ CFI

แต่ในขณะที่กลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของ MCP จะไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง¹⁵ เนื่องจาก MCP เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์จึงไม่สามารถใส่ลงไปทดแทนได้

การศึกษาเชิงอภิมาน (meta-analysis) พบว่าการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทำให้ปริมาณเกล็ดเลือดและค่าครีเอตินิน กลับมาเป็นปกติได้เร็วมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบความแตกต่างในอัตราการเสียชีวิต (mortality)²² นอกจากนี้ อาจใช้การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองเป็นการรักษาก่อนที่จะยืนยันการวินิจฉัย โดยให้ทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองทุกวันติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน ใช้ปริมาณในการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองเป็น 1.5 เท่าของปริมาณพลาสมาในร่างกาย²⁶ หรือ 60 มิลลิลิตรต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในแต่ละครั้ง^{26,27} จนกระทั่งปริมาณเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000 ต่อมิลลิเมตร และเม็ดเลือดแดงรูปร่าง schistocyte น้อยกว่าร้อยละ 2 อย่างน้อย 2 วัน ตามด้วยทำการเปลี่ยนถ่าย

น้ำเหลืองวันเว้นวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์^{26,27} อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาให้ eculizumab หากโรคไม่สงบลง ทั้ง ๆ ที่ทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง 5-7 ครั้ง²⁸ หรือมีอาการรุนแรง เช่น ชัก มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ มีภาวะแทรกซ้อนจากการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง หรือภาวะแทรกซ้อนจากเส้นพอกเลือด²⁶

ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน (Immunosuppressive)

ในกลุ่มของแอนติบอดีต่อคอมพลีเมนต์ CFH พบว่าหลังการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองจะมีระดับแอนติบอดีที่ลดลง แต่อย่างไรก็ตามระดับแอนติบอดีจะเพิ่มขึ้นหลังหยุดการรักษา และทำให้โรคกลับมาเป็นซ้ำได้ ดังนั้นการให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันจะสามารถหยุดการสร้างแอนติบอดีได้ จึงมีการแนะนำให้ใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน โดยใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับการให้ยา cyclophosphamide หรือ rituximab ในระยะเริ่มต้น (induction phase) และใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ azathioprine ในระยะคงสภาพ (maintenance phase) เป็นระยะเวลา 18-24 เดือน²⁶ ซึ่งมีรายงานว่า การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองร่วมกับการใช้ยาควบคุมภูมิคุ้มกันสามารถรักษาการทำงานของไต และป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้²⁶

การปลูกถ่ายไต (Kidney transplantation)

การปลูกถ่ายไตเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุดในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตาม การเกิดโรคทางโกลเมอรูลัสซ้ำ (recurrent glomerular disease) เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ไม่สามารถใช้อวัยวะได้ (allograft failure)²⁹ และพบว่าโรค Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตได้มากถึงร้อยละ 20-100 โดยขึ้นกับคอมพลีเมนต์ที่ผิดปกติ²⁹ เช่น ความผิดปกติของ CFH และ CFI พบว่ามีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 70-90 ในทางกลับกัน ความผิดปกติของ MCP พบว่าหลังปลูกถ่ายไตจะมีโอกาสเกิดเป็นซ้ำต่ำ³⁰ เนื่องจาก MCP เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ของหลอดเลือดภายในไต ดังนั้น ไตที่ได้รับมาจากการปลูกถ่ายจึงสามารถสร้าง MCP ได้ปกติ³⁰ โดยสามารถแบ่งความเสี่ยงของการเกิดเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไตได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายไต³¹

ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำสูง (RR ร้อยละ 80-90)	- เคยเกิดเป็นซ้ำมาก่อน - ผิดปกติของ CFH - ผิดปกติของยีน CFH/CFHR1 (มากกว่าร้อยละ 80) - ผิดปกติของ CFB (มากกว่าร้อยละ 80) - ผิดปกติของ thrombomodulin (ร้อยละ 80)
ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำปานกลาง (RR ร้อยละ 40-75)	- ผิดปกติของ CFI (ร้อยละ 40-60) - ผิดปกติของ C3 (ร้อยละ 30-70) - พบแอนติบอดีต่อ CFH - ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจทางพันธุกรรม
ความเสี่ยงการเกิดเป็นซ้ำต่ำ (RR น้อยกว่าร้อยละ 20)	- ผิดปกติของ MCP - ไม่พบแอนติบอดีต่อ CFH ขณะปลูกถ่ายไต

CFB = complement factor B, CFH = complement factor H, CFHR = complement factor H-related protein, CFI = complement factor I, MCP = membrane cofactor protein, RR = recurrence risk

โดยพบว่า การให้ยา eculizumab เพื่อป้องกันการเกิด Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome ซ้ำหลังปลูกถ่ายไตลดลงจากร้อยละ 40 เป็นร้อยละ 12 ซึ่งลดการเกิดภาวะสูญเสียไตที่ได้รับจากการปลูกถ่ายไตได้³¹ โดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองพบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคได้โดยเฉพาะในกลุ่มความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงและความเสี่ยงปานกลาง³¹ สำหรับ eculizumab ถือเป็นการรักษาแรกเพื่อป้องกันการเกิดเป็นโรคซ้ำ ซึ่งจะให้ครั้งแรก 1 ชั่วโมงก่อนขึ้นตอนการต่อหลอดเลือด และพิจารณาให้ครั้งที่ 2 หลังการปลูกถ่ายไต 24 ชั่วโมง เพื่อลดการกระตุ้นคอมพลีเมนต์จากการบาดเจ็บภายหลังการขาดเลือด (ischemic reperfusion)³¹ อย่างไรก็ตาม หากภายหลังจากการปลูกถ่ายไตเกิดโรคซ้ำก็จำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาโดย eculizumab³¹

นอกจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตแล้วพบว่า การปลูกถ่ายตับเป็นหนึ่งในตัวเลือกของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของคอมพลีเมนต์ที่เกิดจากการสร้างที่ตับ เช่น factor H หรือ factor I โดยเฉพาะในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ไม่สามารถควบคุมความรุนแรงของโรคได้ทั้ง ๆ ที่ได้ยา eculizumab³² และควรหลีกเลี่ยงการปลูกถ่ายไตจากคนในครอบครัว เนื่องจากมีโอกาสที่จะมีความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับคอมพลีเมนต์ที่คล้ายคลึงกันภายในครอบครัว หากมีความจำเป็นควรพิจารณาตรวจยีนที่เกี่ยวข้อง และปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านพันธุกรรม

สรุป

Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome เป็นโรคกลุ่มได้อักเสบซึ่งพบได้น้อยมาก โดยเกิดจาก

ความผิดปกติการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เพิ่มขึ้น หรือระบบควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์ที่เสียไป ทำให้เกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือด มีอาการและอาการแสดงของภายในไต เช่น ไตวายเฉียบพลัน โปรตีนรั่วในปัสสาวะ และอาการแสดงภายนอกไต การรักษาในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาที่ทำให้หายขาด แต่การใช้ยา eculizumab การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง ร่วมกับการให้ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน สามารถทำให้โรคสงบได้ และการปลูกถ่ายไตโดยประเมินความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำและให้ยา eculizumab หรือปลูกถ่ายตับในบางกรณี สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(2):300-17.
2. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):15-39.
3. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. Am J Kidney Dis. 2022.
4. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91(3):539-51.

5. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):554-62.
6. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2917-29.
7. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92.
8. Thurman JM, Nester CM. All Things Complement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1856-66.
9. Mathern DR, Heeger PS. Molecules Great and Small: The Complement System. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1636-50.
10. Gao S, Cui Z, Zhao M-h. The Complement C3a and C3a Receptor Pathway in Kidney Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1875.
11. Atkinson JP, Goodship THJ. Complement factor H and the hemolytic uremic syndrome. *J Exp Med*. 2007;204(6):1245-8.
12. Kavanagh D, Pappworth IY, Anderson H, Hayes CM, Moore I, Hunze EM, et al. Factor I autoantibodies in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: disease-associated or an epiphenomenon? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):417-26.
13. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial*. 2019;23(1):4-21.
14. McFarlane PA, Bitzan M, Broome C, Baran D, Garland J, Girard LP, et al. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2021;8:20543581211008707.
15. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(11):1957-72.
16. Raina R, Sethi SK, Dragon-Durey MA, Khooblal A, Sharma D, Khandelwal P, et al. Systematic review of atypical hemolytic uremic syndrome biomarkers. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(7):1479-93.
17. Shih AR, Murali MR. Laboratory tests for disorders of complement and complement regulatory proteins. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1180-6.
18. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1676-87.
19. Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):338-47.
20. Sethi S, Fervenza FC. Pathology of renal diseases associated with dysfunction of the alternative pathway of complement: C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(4):416-21.
21. Cheungpasitporn W, Leung N, Sethi S, Gertz MA, Fervenza FC. Refractory atypical hemolytic uremic syndrome with monoclonal gammopathy responsive to bortezomib-based therapy. *Clin Nephrol*. 2015;83(6):363-9.
22. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M, Moftakhar B, Ensley MJ, Vachharajani TJ, et al. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):178-88.
23. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)-a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(5):943-9.
24. Crew PE, McNamara L, Waldron PE, McCulley L, Christopher Jones S, Bersoff-Matcha SJ. Antibiotic prophylaxis in vaccinated eculizumab recipients who developed meningococcal disease. *J Infect*. 2020;80(3):350-71.
25. Sharma S, Pradhan M, Meyers KE, Le Palma K, Laskin BL. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome from a factor H mutation treated with eculizumab. *Clin Nephrol*. 2015;84(3):181-5.
26. Durey MA, Sinha A, Togarsimalemath SK, Bagga A. Anti-complement-factor H-associated glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):563-78.
27. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A, Saini S, Hari P, Dragon Durey MA, et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(3):451-7.
28. Ashida A, Matsumura H, Shimono A, Fujii Y, Yamazaki S. Comparison of outcomes after plasma therapy or eculizumab in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2022.
29. Uffing A, Hullekes F, Riella LV, Hogan JJ. Recurrent Glo-

- merular Disease after Kidney Transplantation: Diagnostic and Management Dilemmas. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(11):1730-42.
30. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018;32(1):58-68.
31. Avila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642864.
32. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL, Amore A, Brunati A, Romagnoli R, et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):759-68.

An Update on Novel Targeted Treatments for IgA Nephropathy

Hansa Kidkaem¹, Eakalak Lukkanalikitkul²

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

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) stands as the most prevalent primary glomerular disease globally. Its pathogenesis is multifaceted, primarily characterized by elevated circulating levels of Gd-IgA1, which is targeted by autoantibodies. This interaction leads to the formation of circulating immune complexes that subsequently deposit in the glomeruli, triggering intrarenal inflammation. Current therapeutic approaches primarily focus on conservative measures, such as optimized control of blood pressure and proteinuria, aimed at enhancing renal function. Additionally, immunosuppressive therapy, including corticosteroids, may be considered for patients exhibiting persistent proteinuria (>1 g/day) after a minimum of 90 days of conservative management. Recent advancements have led to the development of novel drugs targeting the underlying pathogenic mechanisms of IgAN, particularly those involving immune response and mucosal immunity, with the goal of reducing Gd-IgA1 levels and immune complex deposition in the glomeruli. Furthermore, other treatments, including drugs affecting the complement pathway, endothelin-1 receptor inhibitors, and SGLT2 inhibitors, have demonstrated potential in reducing proteinuria and kidney inflammation. These emerging strategies are promising improving outcomes in IgAN.

Keywords: glomerulonephritis; IgA; CKD; kidney disease; IgA nephropathy; targeted therapy

Corresponding author: Hansa Kidkaem

Email: giggyonny@gmail.com

Received: 4 March 2024; Revised: 30 March 2024; Accepted: 8 April 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.

ยามุ่งเป้าชนิดใหม่สำหรับการรักษาโรคไตอักเสบชนิดไอจีเอ

หรรษา คิตเซ็ม¹, เอกลักษณ์ ลักษณะลิขิตกุล²

¹สาขาวิชาโรคไต, ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ภาวะไตอักเสบชนิดไอจีเอ เป็นภาวะไตอักเสบชนิดปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก พยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากหลายปัจจัย ปัจจัยหลักเกิดจากการมีระดับ Gd-IgA1 ในเลือดเพิ่มขึ้น และไปรวมกับแอนติบอดี เกิดเป็น immune complex ที่บริเวณโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดอาการอักเสบของไต การรักษาในปัจจุบันอาศัยการรักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ ยาควบคุมความดันโลหิตและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไต ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองมาแล้วอย่างน้อย 90 วัน แต่โปรตีนรั่วมากกว่า 1 กรัมต่อวัน อาจพิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะคอร์ติโคสเตอรอยด์ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายาชนิดใหม่ที่ช่วยลดการสร้าง Gd-IgA1 และลดการสะสมของ immune complex ที่บริเวณโกลเมอรูลัส ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อ นอกจากนี้ยังมียามุ่งเป้าเฉพาะ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ ยาที่ไปปิดกั้นตัวรับของ endothelin-1 และยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่จากการศึกษาพบว่าอาจสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและการอักเสบในไตได้ จึงคาดว่าจะมีบทบาทในการรักษาภาวะไตอักเสบชนิดไอจีเอในอนาคตได้

คำสำคัญ: โรคไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; ไตอักเสบ; ไตวาย; ไตเสื่อม; เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

บทนำ

IgA nephropathy (IgAN) เป็นภาวะไตอักเสบชนิดปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดทั่วโลก โดยเฉพาะในชาวเอเชียและชาวยุโรป รายงานครั้งแรกในปี 1968 โดย Berger และ Hinglais ปัจจุบันพบอุบัติการณ์การเกิด IgAN ทั่วโลกสูงถึง 2.5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคน โดยเฉพาะภูมิภาคเอเชียที่พบอุบัติการณ์มากที่สุดคือ 4.5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคน เมื่อเทียบกับภูมิภาคแอฟริกา ยุโรป และอเมริกา ซึ่งมีอุบัติการณ์ 0.03, 0.31 และ 0.57 รายต่อประชากรหนึ่งแสนคนตามลำดับ¹ IgAN พบได้ทุกช่วงอายุ แต่พบอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุ 20-30 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจตรวจพบเม็ดเลือดแดงหรือโปรตีนในปัสสาวะโดยไม่พบอาการอื่น หรืออาจมีปัสสาวะเป็นเลือดตามหลังการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนต้นใน 1-2 วัน (synpharyngitis) นอกจากนี้ยังมักพบความดันโลหิตสูง หรือโรคไตเรื้อรัง ร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนน้อย

มาด้วยอาการแสดงของกลุ่มอาการเนโฟรติก (nephrotic syndrome) หรือกลุ่มอาการไตอักเสบรุนแรง (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN)

ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงกลุ่มยาชนิดใหม่ๆ เพื่อใช้ในการรักษา IgAN โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาอ้างอิงตามพยาธิกำเนิดของโรค เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อหรือทั่วร่างกาย ระบบคอมพลีเมนต์ ระบบการอักเสบของไต และกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ เป็นต้น บทความนี้จะกล่าวถึงยากดภูมิคุ้มกันและยามุ่งเป้าชนิดใหม่ในการรักษา IgAN

พยาธิกำเนิดและการวินิจฉัย²

IgAN เกิดจากการมีระดับ immunoglobulin A subclass 1 (IgA1) ที่มีความผิดปกติบริเวณ hinge region โดยมีการขาดไปของ galactose บริเวณตำแหน่ง O-glycans ทำให้มีส่วนที่เหลืออยู่

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: หรรษา คิตเซ็ม

อีเมล: giggynny@gmail.com

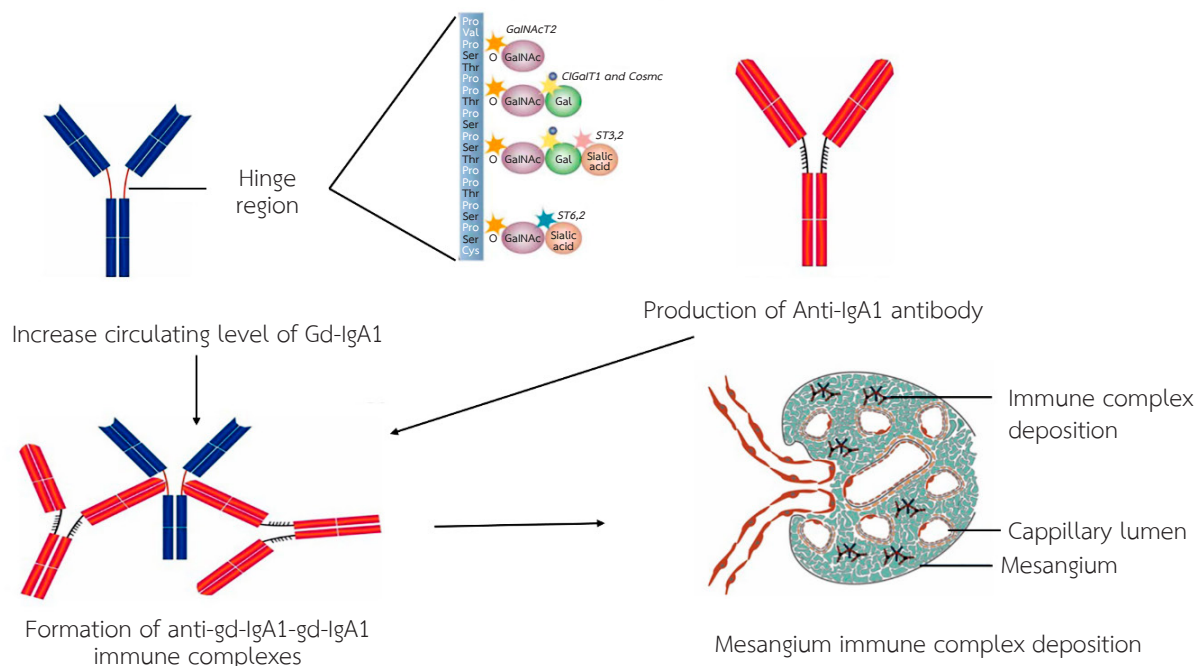
รับบทความ: 4 มีนาคม 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 30 มีนาคม 2567; รับผิดชอบ: 8 เมษายน 2567



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

คือ N-acetylgalactosamine (GalNac) เรียกว่า galactose deficiency IgA1 (Gd-IgA1) เพิ่มมากขึ้น หลังจากนั้นร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิด IgG ต่อ Gd-IgA1 ซึ่งเป็น specific glycan-antibody มาจับกับ epitope ที่อยู่บน GalNac เกิดเป็น immune complex ที่ส่วน mesangium ของโกลเมอรูลัส จากนั้นไปกระตุ้นการสร้างสารก่อการอักเสบและระบบคอมพลีเมนต์ ผ่านทาง alternative pathway หรือ mannose binding lectin pathway ทำให้เกิดการอักเสบของโกลเมอรูลัสตามมา^{3,4} (รูปที่ 1) การวินิจฉัย IgAN อาศัยการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ

ที่สุดคือ การย้อมติด IgA เด่นบริเวณ mesangium ของโกลเมอรูลัส และอาจย้อม immunofluorescence ติด IgG, IgM หรือ คอมพลีเมนต์ C3 ได้ แต่ต้องไม่เด่นกว่า IgA นอกจากนี้ยังพบ การติดสารฟลูออเรสเซนต์ lambda light chain เด่นกว่า kappa light chain อย่างไรก็ตามการย้อมติด IgA ที่โกลเมอรูลัส สามารถ เจอในโรคอื่นๆ ได้ เช่น โรคไตอักเสบรูมาตัส โรคไตอักเสบภายหลัง การติดเชื้อ แต่จะมีการสะสมของ IgG มากกว่า IgA และมีการสะสม ของ C1q ร่วมด้วย ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตัสเกิดจากมีการกระตุ้น ผ่านทาง classical complement pathway



รูปที่ 1 พยาธิกำเนิดโรค IgA Nephropathy

ร่างกายมีการสร้าง Anti-glycan IgG ที่ specific ต่อ epitope ของ GalNac ของ Gd-IgA1 เกิดเป็น immune complex แล้ว ไปสะสมที่ mesangium ของโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดการอักเสบผ่านการกระตุ้น complement pathway

Gd-IgA1; galactose deficiency immunoglobulin A subclass 1; GalNac, N-acetylgalactosamine; IgG, immunoglobulin G.

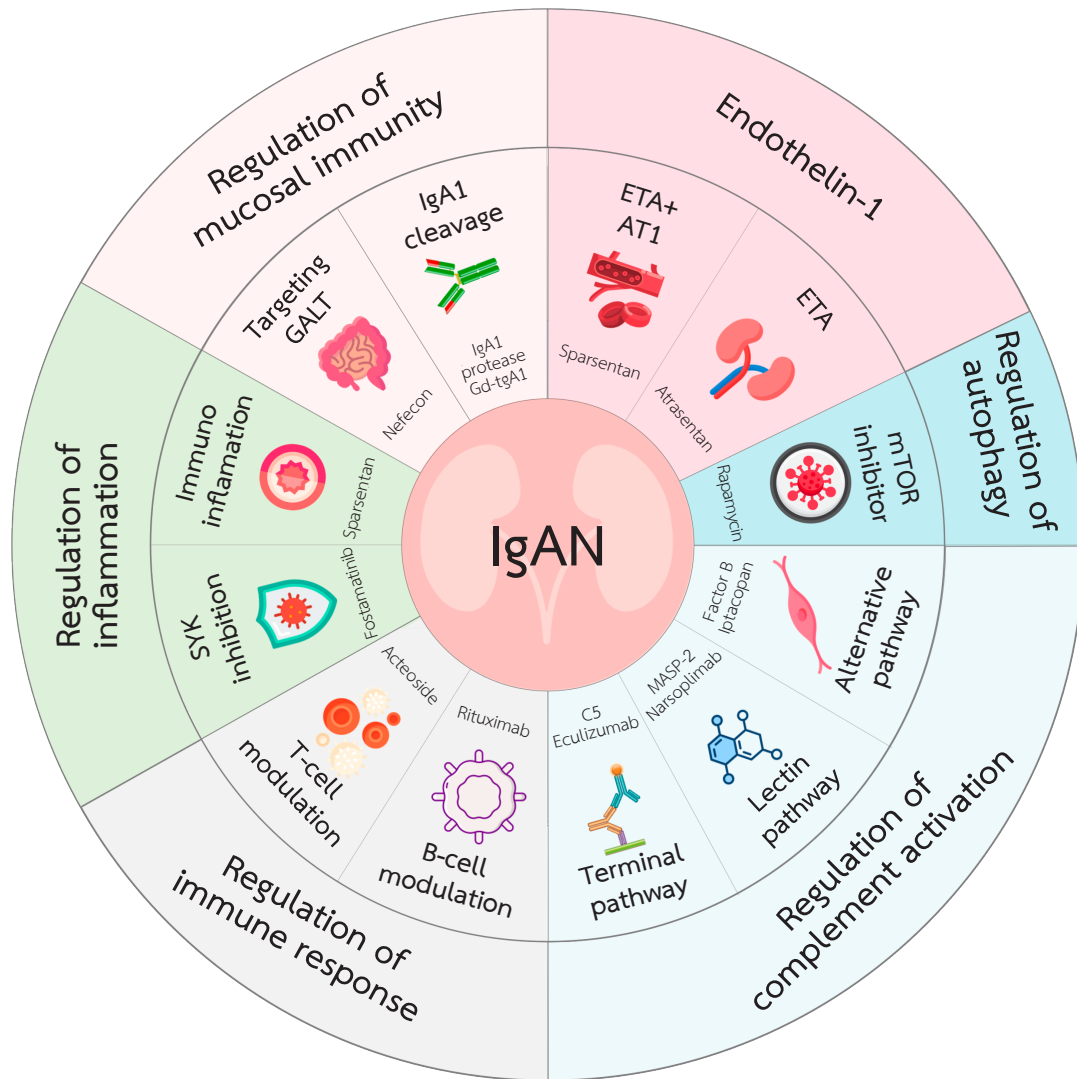
ดัดแปลงจาก Magistroni R, et al. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015;88:974-89

แนวทางการรักษา

การรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment)

การรักษาแบบประคับประคองมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณโปรตีน
ในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไต และการรักษาด้วยยากด

ภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive treatment) เพื่อลดการอักเสบ
ที่ไต โดยยาหลักที่ใช้คือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตอรอยด์ อย่างไรก็ตาม
ในปัจจุบันมีการศึกษาชนิดใหม่ (novel therapy) โดยแบ่งออก
ตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1 ยามุ่งเป้าที่ใช้ในการรักษา IgA nephropathy จำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์

ETA; Endothelin type A receptor, AT1; Angiotensin II subtype 1 receptor

ดัดแปลงมาจาก Huang X, Xu G. An update on targeted treatment of IgA nephropathy: an autoimmune perspective. *Front Pharmacol* 2021;12

การรักษา IgAN ตามคำแนะนำของ Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 2021⁵ คือ ให้รักษาแบบประคับประคองเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 90 วันในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.75-1 กรัมต่อวัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง โดยการให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARB) เพื่อลดโปรตีนในปัสสาวะและควบคุมความดันโลหิต โดยอาศัยการลดความดันในโกลเมอรูลัส เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการกรองของโกลเมอรูลัส จึงช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้^{6,7} เป้าหมายของความดันโลหิตซิสโตลิกควรต่ำกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท⁵ ให้ลดการบริโภคโซเดียมน้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน ลดการบริโภคโปรตีน

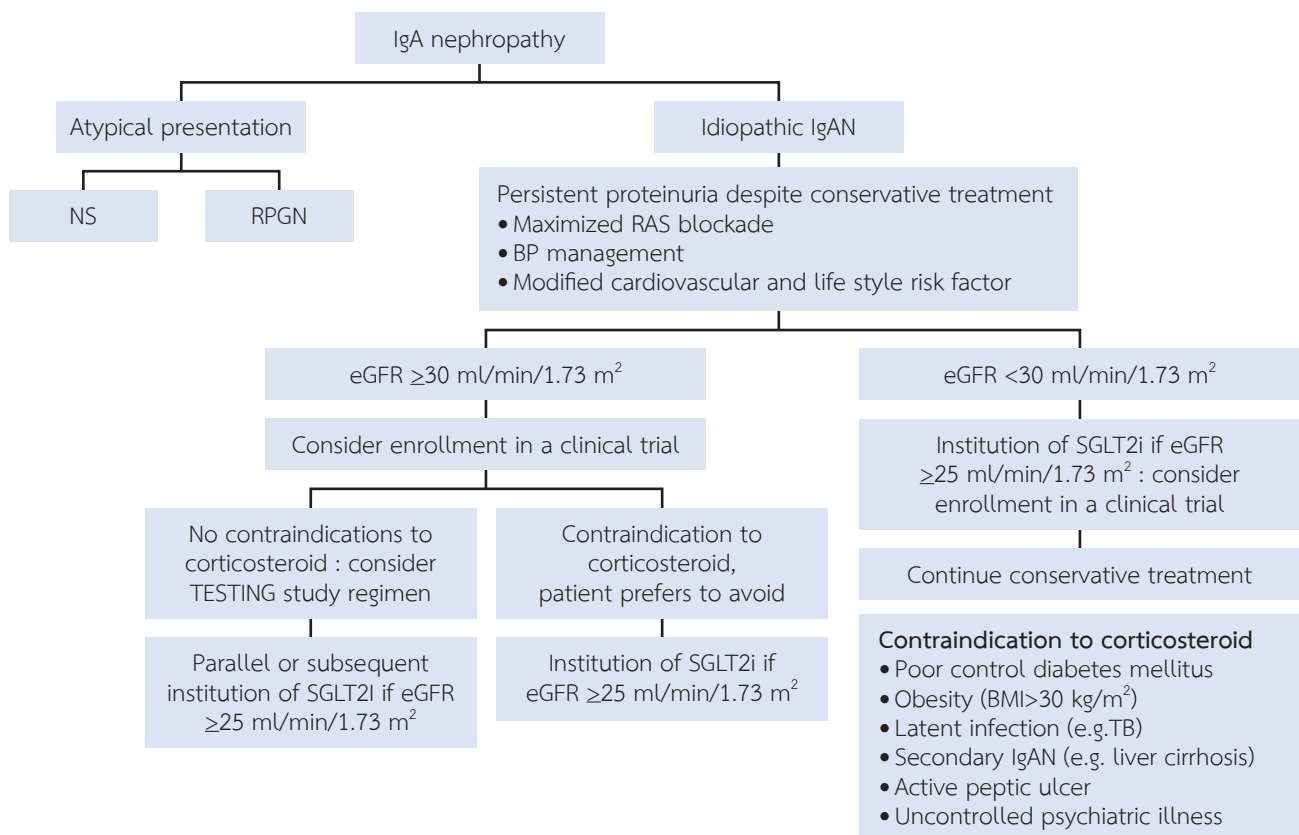
เหลือ 0.8-1 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน งดการสูบบุหรี่ และการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน ซึ่งสามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้เช่นเดียวกัน

ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์

สำหรับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ให้พิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ภายหลังจากการรักษาแบบประคับประคองอย่างน้อย 90 วัน หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับควบคู่กับผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ

1.73 ตารางเมตร⁵ โดยแนะนำให้ใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองแล้วยังคงมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมีอัตราการกรองไตมากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร⁵ โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Manno และคณะ พบว่ายาคอร์ติโคสเตอรอยด์สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของไต ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร⁸ อย่างไรก็ตามจากการศึกษา STOP-IgAN พบว่าการให้ prednisolone ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร หรือ prednisolone ร่วมกับยากดภูมิอื่น ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองไต 30-59 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้เท่านั้น แต่ไม่ชะลอการเสื่อมของไต และยังทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น โอกาสเกิดเบาหวานสูงขึ้น รวมถึงมีแนวโน้มการเกิดการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน⁹ an angiotensin-converting-enzyme inhibitor or an angiotensin II-receptor blocker ในขณะที่การศึกษา TESTING พบว่าการให้ยา methylprednisolone รับประทาน ขนาด 0.6-0.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของอัตราการกรองไตได้

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ต้องหยุดการศึกษาที่กำหนด เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยาMethylprednisolone เกิดการติดเชื้อมากขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกถึง 5 เท่า (ร้อยละ14.7 เทียบกับร้อยละ 3.2)¹⁰ ล่าสุดมีการศึกษา TESTING low dose โดยลดขนาดยา methylprednisolone เป็น 0.4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และมีอัตราการกรองไต 20-120 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร ร่วมกับให้ยา co-trimoxazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อ พบว่าสามารถลดผลลัพธ์ระหว่างอัตราการกรองไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 จากเดิม การบำบัดทดแทนไต และการเสียชีวิตจากโรคไตได้ร้อยละ 47 (p-value < 0.001) และพบว่ากลุ่มที่ได้ methylprednisolone ขนาดที่ลดลง มีผลข้างเคียงไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ หรือการนอนโรงพยาบาล น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาดสูง¹¹ จากข้อมูลดังกล่าวปัจจุบันแนะนำให้พิจารณาการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ1.73 ตารางเมตร โดยไม่มีข้อห้ามของการให้ยา เช่น โรคติดเชื้อ โรคเบาหวาน หรือโรคจิตเภทที่ยังควบคุมไม่ได้ และโรคผลในกระเพาะ หรือโรคกระดูกพรุนที่รุนแรง¹² (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 แนวทางการรักษา IgA nephropathy ด้วย corticosteroid และยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitor

NS; nephrotic syndrome, RPGN; rapid progressive glomerulonephritis, SGLT2i; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor
ดัดแปลงมาจาก Reich HN, Floege J. How I Treat IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2022; 17 1243-6.

ยากกลุ่มใหม่ (Novel therapy)

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบเยื่อ (Regulation of mucosal immunity)

Targeted released formulation (TRF) – budesonide

การเกิด IgAN เกิดจากการที่มี polymeric Gd-IgA1 ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยพบว่าสร้างมาจากเซลล์พลาสมาบริเวณเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะเยื่อผนังลำไส้ ดังนั้นจึงมีการผลิตยาเพื่อไปลดการสร้าง Gd-IgA1 บริเวณเยื่อผิวโดยตรง ได้แก่ TRF–budesonide ที่จะออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณ ileocecal Peyer's patch จากการศึกษา NEFIGAN ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 45 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.75 กรัมต่อวัน หลังได้รับการรักษาแบบประคับประคองเป็นเวลา 6 เดือน แล้วให้ยา TRF–budesonide (Nefecon) 8 และ 16 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 9 เดือน เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ Nefecon มีอัตราการกรองไตคงที่ และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 24.4 (p-value = 0.0066) โดยกลุ่มที่ได้ Nefecon ขนาด 16 มิลลิกรัม พบว่ามีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8 มิลลิกรัม (ร้อยละ 27.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21.5 ค่า p-value 0.029)¹³ ในปัจจุบันมีการศึกษา NEFIGARD ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา Nefecon ขนาด 16 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 9 เดือน และติดตามต่อไปอีกหลังจากหยุดยาไปแล้ว 3 เดือน พบว่าสามารถลดโปรตีนปัสสาวะได้ร้อยละ 27 เมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁴ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยวางแผนติดตามหลังการรักษาไปนาน 12 เดือน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองไตซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาต่อไป

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Regulation of immune response)

B - cell modulation

B-cell activating factor (BAFF) และ A proliferation-inducing ligand (APRIL) เป็นไซโตไคน์ที่อยู่ในกลุ่ม Tumor necrosis factor (TNF) เป็นปัจจัยที่สำคัญต่อการอยู่รอดและการเพิ่มขึ้นของบีเซลล์ และการเจริญเติบโตของบีเซลล์ไปเป็นพลาสมาเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การสร้างแอนติบอดีต่อไป จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าระดับ APRIL ในเลือดมีความสัมพันธ์กับการสร้าง polymeric Gd-IgA1 ที่เพิ่มขึ้น และการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง APRIL พบว่าสามารถทำให้ polymeric Gd-IgA1 ในเลือดมีระดับลดลง และลดการสะสมของ Gd-IgA1 ในโกลเมอรูลัส ช่วยลดการบาดเจ็บของโกลเมอรูลัส และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ¹⁴ ปัจจุบันมีการศึกษายาที่จำเพาะกับ BAFF และ APRIL ดังนี้

Rituximab

เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ CD20 แอนติเจนที่อยู่บนผิว

ของบีเซลล์ ทำให้มีการลดลงของบีเซลล์ จากการศึกษาพบว่า rituximab สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และช่วยให้การทำงานของไตในผู้ป่วย IgAN ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาโดยใช้ rituximab ขนาด 1 กรัมทุก 2 สัปดาห์ เมื่อเริ่มรักษาและที่ 6 เดือน ในคนไข้ IgAN จำนวน 34 รายที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน และอัตราการกรองไต <90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร จากนั้นติดตามผู้ป่วยไป 1 ปี พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ Gd-IgA1 และระดับแอนติบอดีต่อ Gd-IgA1 ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ rituximab¹⁵ ดังนั้นการใช้ rituximab ในการรักษาผู้ป่วย IgAN ยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

VIS649 (Sibeprenlimab) เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ IgG2 ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง APRIL โดยยาอยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 51 ราย ในขนาด 0.5, 2, 6 และ 12 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าสามารถลดระดับ APRIL และ Gd-IgA1 ได้สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา¹⁶

BION-1301 เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยับยั้ง APRIL โดยยาอยู่ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จากการศึกษาในผู้ป่วย IgAN 20 ราย ที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัมต่อวัน โดยให้ยาขนาด 450 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดระดับ APRIL และระดับ Gd-IgA1 ในเลือดได้ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา¹⁷

Atacicept เป็นโปรตีนผสม (recombinant protein) ระหว่าง IgG1, transmembrane activator และ cyclophilin ligand ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง BAFF และ APRIL จากการศึกษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วย IgAN จำนวน 16 ราย ที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน โดยให้ยาขนาด 25 และ 75 มิลลิกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 72 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 24 และ 25 และลดระดับเซรัม Gd-IgA1 ได้ร้อยละ 25 และ 60 ในผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 25 และ 75 มิลลิกรัม ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่ได้ยามีการทำงานคงที่และไม่ผลข้างเคียงที่รุนแรง¹⁸

T - cell modulation

พบว่าในผู้ป่วย IgAN มีสัดส่วนของ T-helper2 (Th2), T follicular helper cells (Tfh), T helper 17 cells (Th17), T helper 22 cells (Th22) สูง ในขณะที่มี T helper 1 cells (Th1) และ Regulatory T Cell (Treg) ค่อนข้างต่ำ ทำให้มีสัดส่วน Th1 ต่อ Th2 ที่ไม่สมดุลกัน เกิดการกระตุ้นบีเซลล์ ทำให้สร้าง Gd-IgA1 เพิ่มขึ้น จากการศึกษาการให้ยา artemisinin ร่วมกับ

hydroxychloroquine ในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าสามารถลดการเพิ่มขึ้นของ mesangial cell และทำให้การทำงานของไตดีขึ้น โดยจะปลดปล่อยส่วนของ Th2 และ Th17 และเพิ่มการสร้าง Th1 และ Treg¹⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ 1,25-dihydroxyvitamin D3 พบว่าช่วยเพิ่มสมดุลระหว่าง Th17 และ Treg และลดโปรตีนในปัสสาวะ ในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN ได้²⁰

การมี c-c motif chemokine ligand (CCL) มากเกินไปสามารถก่อให้เกิดการอักเสบที่เนื้อเยื่อไตได้ โดยเฉพาะ CCL20, CCL22, CCL27 ซึ่งจะไปกระตุ้น Th22 ผ่านตัวรับ c-c motif chemokine receptor ที่ 4, 6 และ 10 ทำให้เกิดการอักเสบที่ไกลเมอรูลัส จึงได้มีการศึกษาว่า Acteoside ซึ่งมีส่วนประกอบที่สกัดจากสมุนไพร *Rehmannia Glutinosa* ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าสามารถชะลอการเสื่อมของไตใน IgAN ได้ โดยสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดการสร้าง Th22 ในสัตว์ทดลอง²¹ อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบการอักเสบ (Regular of inflammation)

Inhibition of spleen tyrosine kinase activation

Spleen Tyrosine Kinase (SYK) พบมากในบีเซลล์และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไกลเมอรูลัสและการอักเสบที่ท่อไตและเนื้อเยื่อ²² ผ่านกลไกการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ interleukin-6, interleukin-8, Nuclear Factor κ B (NF- κ B) และ Mitogen-activated protein kinase (MAPK) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์บริเวณ mesangium และเกิดการอักเสบของไตตามมา ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง SYK ได้แก่

Fostamatinib จากการศึกษาการให้ยา fostamatinib ขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้งในผู้ป่วย IgAN 76 รายที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะและอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และเมื่อทำการศึกษาเฉพาะกลุ่มที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ 720 และ 803 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินีนในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 100 และ 150 มิลลิกรัม ตามลำดับ เทียบกับการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพียง 177 มิลลิกรัมต่อกรัมครีเอตินีนในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยไม่พบว่ามีอาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวน 6 รายเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาทำให้ต้องออกจากการศึกษา และมีผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับยา Fostamatinib แล้วมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ดังนั้นยังจำเป็นต้องมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา fostamatinib

เพิ่มเติมในอนาคต²³

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบการส่งสัญญาณการอักเสบ (Regulation of Inflammation – Related Signaling Pathway)

Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome เป็นปราการด่านแรกของร่างกายที่ทำหน้าที่รับรู้เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย โดยอาศัยโปรตีนตัวรับจดจำรูปแบบ ในคนไข้ IgAN เมื่อ Gd-IgA1 เข้าสู่ร่างกาย NLRP3 inflammasome จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างไซโตไคน์ interleukin-1 β และ interleukin-18 เพิ่มขึ้น²⁴ นอกจากนี้พบว่ากระตุ้น NF- κ B เป็นส่วนสำคัญในการเกิดการอักเสบของไตในผู้ป่วย IgAN โดยพบว่ากระตุ้น NF- κ B จะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างไซโตไคน์อักเสบ เช่น Tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 และ Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) เพิ่มขึ้น ซึ่งการกระตุ้นดังกล่าวให้ผลคล้ายกับการกระตุ้น NLRP3 inflammasome ทำให้เกิดการอักเสบที่ไตเพิ่มขึ้น ในปัจจุบันมียาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณการอักเสบได้แก่

Schisandrin B คือสารสกัดจาก *Schisandra chinensis* ซึ่งเป็นสมุนไพรจีน ออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF- α โดยตรง ทำให้ไม่สามารถส่งสัญญาณการอักเสบได้ ทำให้อักเสบของไตลดลง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น IgAN พบว่าสารสกัดดังกล่าวสามารถลดการเพิ่มขึ้นของเซลล์บริเวณ mesangium ได้²⁵

Hydroxychloroquine (HCQ) เป็นยาที่ใช้รักษามาลาเรียและนำมารักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง จากการศึกษาโดยให้ HCQ ในผู้ป่วย IgAN ที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB แล้วยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ 0.75-3.5 กรัมต่อวันและมีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ลดลงร้อยละ 48.4 เปรียบเทียบกับเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 ค่า p-value < 0.001)²⁶ patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN โดยกลไกของ HCQ ในการลดโปรตีนในปัสสาวะยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาการให้ยา artemisinin ร่วมกับ HCQ พบว่าการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะเกิดจากการที่ยามีผลปลดปล่อยการกระตุ้นของ NLRP3 inflammasome และ NF- κ B นอกจากนี้ยังปลดปล่อยส่วนของ Th2 และ Th17 และเพิ่มการสร้าง Th1 และ Treg

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ (Regulation of complement activation)

ระบบคอมพลีเมนต์ เป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดมี 3 pathway ได้แก่ classical, alternative และ lectin pathway ไม่ว่าจะกระตุ้นด้วย pathway ใด ก็จะทำให้เกิดการกระตุ้นให้เกิด C5-C9 เป็นชั้นตอนสุดท้าย หรือที่เรียกว่า terminal pathway เกิดเป็น membrane attack complex (MAC) ในปัจจุบันพบว่า ยาที่

ออกฤทธิ์มุ่งเป้าต่อระบบคอมพลีเมนต์กำลังเป็นที่สนใจ เนื่องจากมีหลักฐานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ว่า ทั้ง alternative และ lectin pathway มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค IgAN

จากการศึกษา Genome-wide association study (GWAS) พบว่า มียีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิด IgAN ถึง 22 ตำแหน่ง ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ โดยร้อยละ 90 พบการติดสารฟลูออเรสเซนต์ของ C3 ตำแหน่งเดียวกับ IgA และพบว่าการติดสารฟลูออเรสเซนต์ของ C3 ที่บริเวณ mesangium

การลดลงของระดับ C3 ในเลือดสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางไตที่ไม่ดี ในคนไข้ IgAN นอกจากนี้การพบ mannan-binding lectin (MBL), L-ficolin, MBL-associated serine proteases (MASPs) และ C4d สะสมในโกลเมอรูลัส ยังบ่งบอกว่ามีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่าน lectin pathway และสามารถพยากรณ์การกำเริบของโรคได้²⁷ ปัจจุบันมีการศึกษาหาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทั้ง alternative, lectin และ terminal pathway ซึ่งส่วนใหญ่ยังอยู่ในระยะที่ 2 หรือเป็นการศึกษานำร่อง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาหาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในการรักษาผู้ป่วย IgAN

ชื่อยา	ออกฤทธิ์ยับยั้ง	การศึกษา	ผลการศึกษา
Iptacopan ³⁶	Factor B	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 23 ในวันที่ 90 หลังการรักษา โดยการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย
IONIS-FB-LRx ³⁷	Factor B	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 44 ในสัปดาห์ที่ 29 หลังการรักษา
Narsoplimab ³⁸	MASP-2	ระยะที่ 3	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 61.4 โดยการทำงานของไตคงที่ในสัปดาห์ที่ 31-54 และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงของยา
Cemdisiran ³⁹	การสร้าง C5	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 37.4 ในสัปดาห์ที่ 32
Eculizumab ⁴⁰	C5	รายงานผู้ป่วยเฉพาะราย	ลดโปรตีนในปัสสาวะ และการทำงานของไตคงที่
Ravulizumab	C5	ระยะที่ 2	อยู่ระหว่างการศึกษา
Avacopan ⁴¹	C5a	ระยะที่ 2	ลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 50 ในสัปดาห์ที่ 12

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (Regulation of Autophagy)

กระบวนการออโตฟาจีเป็นกระบวนการกลืนกินตัวเองของเซลล์ ที่เกิดขึ้นในภาวะอดอาหาร การติดเชื้อทั้งไวรัสและแบคทีเรีย การเสียหายของออร์แกเนล และในการเกิดโรคต่างๆ โดยพบว่า ในผู้ป่วย IgAN จะมีกระบวนการออโตฟาจีของ podocyte ลดลง ซึ่งเป็นผลจาก TGF- β 1 ที่หลั่งจาก mesangial cell ผ่านการกระตุ้นโดย mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)²⁸ ดังนั้นการเพิ่มกระบวนการออโตฟาจีของ podocyte น่าจะมีประโยชน์ในการรักษา IgAN จึงได้มีการนำยาที่ยับยั้ง mTOR มาใช้ พบว่าสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ และลดการเพิ่มของเซลล์บริเวณ mesangium ในสัตว์ทดลองได้²⁹ อย่างไรก็ตามกระบวนการออโตฟาจีเป็นกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อน และมีบทบาทแตกต่างกันในแต่ละเซลล์ ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของกระบวนการออโตฟาจี อาจจะส่งผลแตกต่างกันในแต่ละอวัยวะ ฉะนั้นหากนำยาดังกล่าวมาใช้ในการรักษา IgAN จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

ยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ เอนโดทีลินไทป์เอ และแองจิโอเทนซิน 2 ซับไทป์ 1

Endothelin-1

เอนโดทีลิน เป็นสารประเภทเปปไทด์ที่ถูกผลิตจากเซลล์ในผนังหลอดเลือดแดง ออกฤทธิ์กระตุ้นให้หลอดเลือดแดงหดตัว สำหรับเอนโดทีลินที่มีผลโดยตรงกับไตคือ เอนโดทีลิน 1 (Endothelin-1; ET-1) ซึ่งทำหน้าที่ใกล้เคียงกับแองจิโอเทนซิน 2 (Angiotensin II) โดย ET-1 จะไปทำลาย podocyte ทำให้เกิดการหดตัวของผนังหลอดเลือดที่ไต มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ในบริเวณ mesangium ทำให้เกิดการอักเสบ ตามมาด้วยพังผืด และภาวะไตเสื่อมในที่สุด โดย ET-1 จะออกฤทธิ์โดยจับกับ Endothelin type A receptor ปัจจุบันมีการนำยาที่มีผลยับยั้งหรือปิดกั้นตัวรับของ ET-1 ในการรักษาผู้ป่วย IgAN ได้แก่

Sparsentan ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับทั้ง Endothelin type A receptor และ Angiotensin II subtype 1 receptor โดยพบว่า sparsentan สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วย IgAN ที่ยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะหลังการรักษาด้วย ACEI หรือ ARB ได้มากกว่า

Irbesartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 49.8 เทียบกับร้อยละ 15.1) ซึ่งขณะนี้งากำลังอยู่ในการศึกษาในระยะที่ 3³⁰

Atrasentan ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับชนิด Endothelin type A receptor จากการศึกษาคำชี้แจง Atrasentan ในผู้ป่วย IgAN พบว่ายาสามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 43.6 ที่ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามขณะนี้กำลังทำการศึกษาระยะที่ 3 (ALIGN study) เพื่อการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในปัสสาวะในสัปดาห์ที่ 24 จึงต้องรอดูตามผลการรักษาต่อไป³¹

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง Sodium-glucose cotransporter 2

ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งโซเดียม - กลูโคส โคทรานสปอร์เตอร์-2 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SGLT2i) เป็นยารักษาเบาหวาน ที่สามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไต โดยยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและกลูโคสที่ proximal tubule ทำให้มีโซเดียมและกลูโคสไปที่ macula densa เพิ่มขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นขบวนการ tubuloglomerular feedback ส่งผลให้มีการหดตัวของหลอดเลือด afferent arteriole ทำให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสลดลง และลดอัตราการกรองของไตที่สูงผิดปกติ ลดการบาดเจ็บต่อเซลล์ภายในโกลเมอรูลัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ podocyte และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ในที่สุด ซึ่งผลจากการเพิ่มการขับโซเดียมและน้ำตาลกลูโคสทางปัสสาวะสามารถช่วยลดน้ำหนักและความดันโลหิตได้ นอกจากนี้ยังช่วยลด oxidative stress ส่งผลให้มีการกระตุ้นขบวนการการอักเสบลดลง³² การศึกษาและวิเคราะห์แบบอภิมานของการใช้ยา SGLT2i ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีสาเหตุมาจาก IgAN จำนวน 270 ราย และ 817 ราย จาก DAPA-CKD³³ และ EMPA-Kidney³⁴ ตามลำดับ พบว่า SGLT2i สามารถลดผลรวมของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 อัตราการกรองไตลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 50 การเสียชีวิตด้วยโรคไตและอัตราการกรองไตลดลงจนน้อยกว่า 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ได้ร้อยละ 51³⁵ โดยอาจพิจารณาให้ SGLT2i ในผู้ป่วย IgAN ที่มีอัตราการกรองไตมากกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคองและยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือมีข้อห้ามในการให้ยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ หรือมีอัตราการกรองไต 25-30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และไม่มีข้อห้ามในการให้ยา SGLT2i (แผนภูมิที่ 2)

สรุป

พยาธิกำเนิดของโรค IgAN เกิดจากหลายปัจจัย โดยปัจจัยที่สำคัญคือการมีระดับ Gd-IgA1 ในเลือดเพิ่มขึ้น แล้วไปรวมกับแอนติบอดี เกิดเป็น immune complex มาจับที่บริเวณโกลเมอรูลัส ทำให้เกิดการอักเสบของไตตามมา ดังนั้นยาที่สามารถรักษา IgAN

ที่ต้นเหตุได้ จึงควรมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง Gd-IgA1 และลดการสะสมของ immune complex ที่โกลเมอรูลัส ได้แก่ ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยยับยั้ง BAFF และ APRIL และยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันของระบบเยื่อ โดยไปลดการสร้าง Gd-IgA1 บริเวณเยื่อผิวของลำไส้ นอกจากนี้ยังมียามุ่งเป้าเฉพาะ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบคอมพลีเมนต์ ยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับของ ET-1 และยาในกลุ่ม SGLT2i ที่เริ่มมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และลดการอักเสบของไตในผู้ป่วย IgAN ได้ ซึ่งคาดว่าจะมีบทบาทที่สำคัญในการรักษา IgAN ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:677–86.
- Lai KN, Tang SCW, Schena FP, Novak J, Tomino Y, Fogo AB, et al. IgA nephropathy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16001.
- Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney Int 2015;88:974–89.
- Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int 2012;81:833–43.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021;100: S1–276.
- Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Children and Young People with IgA Nephropathy and Moderate Proteinuria. J Am Soc Nephrol 2007;18:1880–8.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA Nephropathy with ACE Inhibitors: A Randomized and Controlled Trial. J Am Soc Nephrol 2003;14:1578–83.
- Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3694–701.
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl J Med 2015;373:2225–36.

10. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy. *JAMA* 2017;318:432–42.
11. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy. *JAMA* 2022;327:1888–98.
12. Reich HN, Floege J. How I Treat IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:1243–6.
13. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389:2117–27.
14. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int* 2023;103(2):391–402.
15. Kim YG, Alvarez M, Suzuki H, Hirose S, Izui S, Tomino Y, et al. Pathogenic Role of a Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in Murine IgA Nephropathy. *PLoS One* 2015;10(9):e0137044.
16. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH, Appel GB, Novak J, Nath KA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–13.
17. Mathur M, Barratt J, Suzuki Y, Engler F, Pasetti MF, Yarbrough J, et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VIS649 (Sibeprenlimab), an APRIL-Neutralizing IgG2 Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers. *Kidney Int Rep* 2022;7:993–1003.
18. Barratt J, Hour B, Sibley C, Mittan A, Roy S, Stromatt C, et al. FC 040 interim results of phase 1 and 2 trials to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity of BION-1301 in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36 Suppl 1:gfab117.004.
19. Barratt J, Tumlin J, Suzuki Y, Kao A, Aydemir A, Pudota K, et al. Randomized Phase II JANUS Study of Atacicept in Patients With IgA Nephropathy and Persistent Proteinuria. *Kidney Int Rep* 2022;7:1831–41.
20. Bai L, Li H, Li J, Song J, Zhou Y, Liu B, et al. Immunosuppressive effect of artemisinin and hydroxychloroquine combination therapy on IgA nephropathy via regulating the differentiation of CD4+ T cell subsets in rats. *Int Immunopharmacol* 2019;70:313–23.
21. Zhang X, Wu X, Xiong L, Yi Z, He Q, He X, et al. Role of vitamin D3 in regulation of T helper cell 17 and regulatory T-cell balance in rats with immunoglobulin a nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2014;8:363–70.
22. Gan L, Li X, Zhu M, Chen C, Luo H, Zhou Q. Acteoside relieves mesangial cell injury by regulating Th22 cell chemotaxis and proliferation in IgA nephropathy. *Ren Fail* 2018;40:364–70.
23. McAadoo SP, Bhangal G, Page T, Cook TH, Pusey CD, Tam FWK. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression. *Kidney Int* 2015;88:52–60.
24. Tam WK F, Tumlin J, Barratt J, Rovin H B, Roberts SD I, Roufosse C, et al. SUN-036 spleen tyrosine kinase (SYK) Inhibition in IgA nephropathy: a global, phase II, randomize placebo-controlled trial of FOSTAMATINIB. *Kidney Int Rep* 2019;4:S168.
25. Chang A, Ko K, Clark MR. The Emerging Role of the Inflammasome in Kidney Diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:204–10.
26. Qin JH, Lin JR, Ding WF, Wu WH. Schisandrin B Improves the Renal Function of IgA Nephropathy Rats Through Inhibition of the NF- κ B Signalling Pathway. *Inflammation* 2019;42:884–94.
27. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, Bao YF, Yang C, Zhu SN, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2019;74:15–22.
28. Rizk DV, Maillard N, Julian BA, Knoppova B, Green TJ, Novak J, et al. The Emerging Role of Complement Proteins as a Target for Therapy of IgA Nephropathy. *Front Immunol* 2019;10:504.
29. Sato S, Yanagihara T, Ghazizadeh M, Ishizaki M, Adachi A, Sasaki Y, et al. Correlation of Autophagy Type in Podocytes with Histopathological Diagnosis of IgA Nephropathy. *Pathobiology* 2009;76:221–6.
30. Liu D, Liu Y, Chen G, He L, Tang C, Wang C, et al. Rapamycin Enhances Repressed Autophagy and Attenuates Aggressive Progression in a Rat Model of IgA Nephropathy. *Am J Nephrol* 2017;45:293–300.

31. Barratt J, Rovin B, Diva U, Mercer A, Komers R. Implementing the Kidney Health Initiative Surrogate Efficacy Endpoint in Patients With IgA Nephropathy (the PROTECT Trial). *Kidney Int Rep* 2019;4:1633–7.
32. Kim SG, Vo N, Lee SH, Ranganathan D, Inker L, El-Shahawy M, et al. FC052: Atrasentan for the Treatment of IGA Nephropathy: Interim Results from the Affinity Study. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37 Suppl 3:gfac107.004.
33. Vasquez-Rios G. SGLT2 Inhibitors for the Management of IgA Nephropathy: A New Therapeutic Paradigm for an Old Entity. *Kidney News* 2022;14:22–22.
34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
35. 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;388:117–27.
36. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–801.
37. Barratt J, Rovin B, Zhang H, Kashihara N, Maes B, Rizk D, et al. POS-546 Efficacy and safety of Iptacopan in IgA nephropathy: result of a randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study at 6 months. *Kidney Int Rep* 2022;7:S236.
38. Nesbitt H. American Society of Nephrology | Kidney Week-Abstract Details[Internet].2022 [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2022/program-abstract.aspx?controlId=3766973>
39. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, Tumlin JA, Floege J, Barratt J. Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;5:2032–41.
40. Barratt J, Yeo SC, Fernström A, Barbour SJ, Sperati CJ, Villanueva R, et al. Results from the Phase 2 Study of Cemdisiran in Adult Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol-Abstract Details[Internet].*2022 [cite 2023 Jan 16]. Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2022/program-abstract.aspx?controlId=3797891>
41. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M, Békássy Z, Sartz L, Karpman D. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2225–8.
42. Bruchfeld A, Magin H, Nachman P, Parikh S, Lafayette R, Potarca A, et al. C5a receptor inhibitor avacopan in immunoglobulin A nephropathy-an open-label pilot study. *Clin Kidney J* 2022;15:922–8.

Potassium Binders for Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease

Kattareeya Jandaboot, Kittrawee Kritmetapak

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

Abstract

Hyperkalemia is a life-threatening complication of chronic kidney disease (CKD), particularly in patients with an estimated glomerular filtration rate of less than 45 mL/min/1.73 m². The colon is responsible for approximately 10% of total potassium excretion, whereas the kidneys account for the remaining 90%. Nevertheless, the colon can become an important site of potassium excretion in patients with CKD. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, which can delay the progression of CKD and improve cardiovascular outcomes, usually require dose reduction or discontinuation when hyperkalemia occurs. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate (SZC) are potassium binders that provide alternatives to sodium polystyrene sulfonate and cause fewer gastrointestinal adverse effects. In randomized controlled studies of patients with hyperkalemia, patiromer and SZC have shown their clinical efficacy in reducing serum potassium levels with a good safety profile. These potassium binders may allow patients with CKD at risk for hyperkalemia to optimize RAAS blocker therapy. Further long-term studies are required to confirm the survival benefits of patiromer and SZC among patients with CKD.

Keywords: renal failure; kidney failure; electrolyte imbalance; electrolytes

Corresponding author: Kattareeya Jandaboot

Email: kattareeyajanda@gmail.com

Received: 9 March 2024; **Revised:** 3 April 2024; **Accepted:** 8 April 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.

ยาจับโพแทสเซียมสำหรับภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แคทรียา จันดาบุตร, กิตติ์วี ฤทธิเมธากาศย์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตในโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตต่ำกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ในภาวะปกติพบว่าร้อยละ 10 ของการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายเกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 90 เกิดขึ้นที่ไต อย่างไรก็ตามลำไส้ใหญ่จะกลายเป็นตำแหน่งสำคัญที่ช่วยขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แม้ว่ากลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรนช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมักจะถูกลดหรือหยุดยาดังกล่าว patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC) เป็นยาจับโพแทสเซียมซึ่งเป็นทางเลือกแทนยา sodium polystyrene sulfonate เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงพบว่า patiomer และ SZC มีประสิทธิภาพดีในการลดระดับโพแทสเซียมในเลือดและมีความปลอดภัย ยาจับโพแทสเซียมทั้ง 2 ชนิดนี้อาจช่วยให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงนั้นสามารถใช้กลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรนได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ส่วนผลกระทบบของ patiomer และ SZC ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมที่มีการติดตามผู้ป่วยนานเพียงพอต่อไป

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; เกลือแร่คั่ง; โพแทสเซียม; โพแทสเซียมสูง

บทนำ

โพแทสเซียม (potassium) เป็นแร่ธาตุสำคัญซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ สมดุลของน้ำ สมดุลกรด-ด่าง เป็นบัฟเฟอร์ของเม็ดเลือดแดง และจำเป็นในกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอและโปรตีนในร่างกาย ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย และผู้ป่วยที่ใช้กลุ่มยาด้านระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker)¹⁻³ โดยมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจวาย โรคหลอดเลือดหัวใจ และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต⁴⁻⁶

การรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะด้วยยาขับปัสสาวะมีประสิทธิภาพ

น้อยในผู้ป่วย CKD เนื่องจากมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ลดลง⁷ และการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระด้วยยาจับโพแทสเซียม (potassium binder หรือ potassium exchange resin) เช่น sodium polystyrene sulfonate ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในอดีตนั้นมีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ยาจับโพแทสเซียมกลุ่มใหม่ได้แก่ patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC) จึงมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วย CKD โรคเบาหวาน โรคหัวใจวาย และผู้ป่วยที่ใช้ RAAS blocker⁸⁻¹⁰ โดยผู้ป่วยดังกล่าวมักต้องได้รับการลดขนาดยาหรือหยุดยา RAAS blocker เนื่องจากมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่สามารถปรับเพิ่มขนาดยา RAAS blocker ได้สูงสุดตามเป้าหมาย¹¹ บทความนี้เป็นการทบทวน

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: แคทรียา จันดาบุตร

อีเมล: kattareeyajanda@gmail.com

รับบทความ: 9 มีนาคม 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 3 เมษายน 2567; **รับตีพิมพ์:** 8 เมษายน 2567



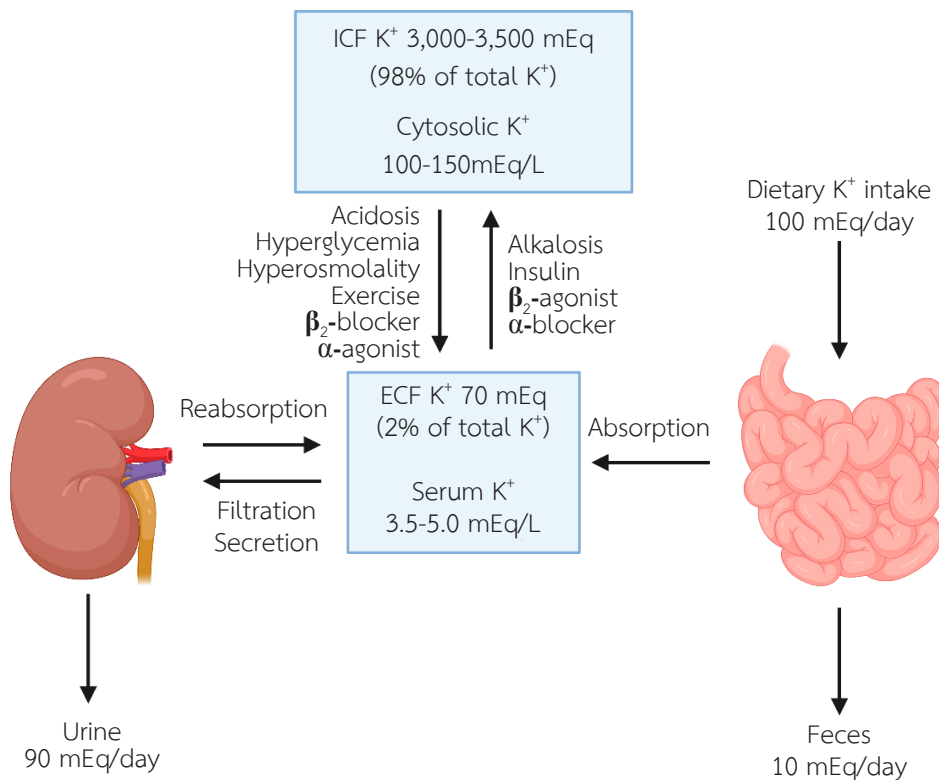
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

วรรณกรรมเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของโพแทสเซียม กลไกการขับโพแทสเซียมของร่างกาย และการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ patiomer และ SZC ในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

เมแทบอลิซึมของโพแทสเซียม

โพแทสเซียมทั้งหมดในร่างกายมนุษย์มี 3,000-4,000 มิลลิโมล ร่างกายได้รับโพแทสเซียมจากอาหารวันละ 100-120 มิลลิโมล ร้อยละ 98 ของโพแทสเซียมในร่างกายอยู่ภายในเซลล์โดยเฉพาะกล้ามเนื้อและตับ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 2 อยู่ภายนอกเซลล์

ร่างกายขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะร้อยละ 90 และขับออกทางอุจจาระร้อยละ 10 (รูปที่ 1)¹² อัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของโพแทสเซียมภายในเซลล์และภายนอกเซลล์เป็นปัจจัยสำคัญที่ควบคุมความต่างศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ (resting membrane potential) โดยภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นบวกมากขึ้น (depolarization) ทำให้เซลล์ถูกกระตุ้นได้ง่ายขึ้นโดยเฉพาะกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลให้เกิดอาการกล้ามเนื้อกระตุก อ่อนแรง หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะได้



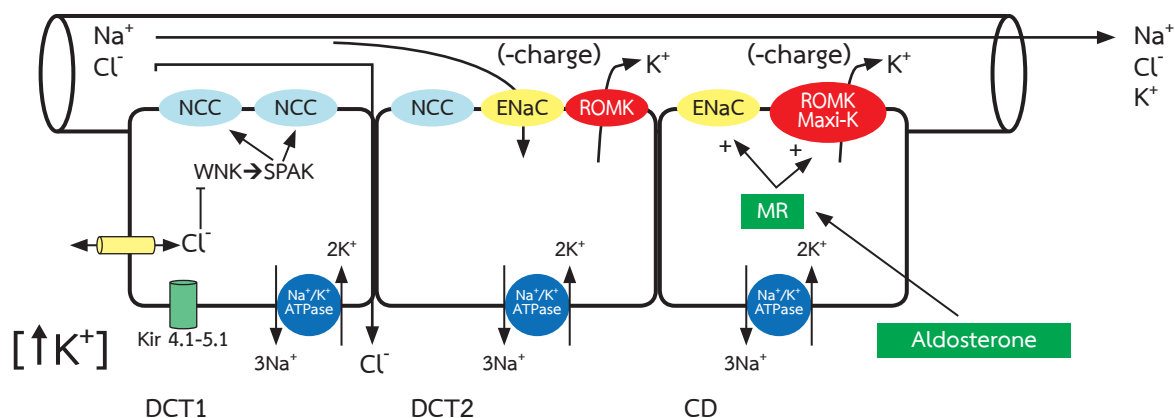
รูปที่ 1 แสดงสมดุลของโพแทสเซียมในร่างกาย

ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid

ดัดแปลงจาก Hoorn EJ, et al. Regulation of the Renal NaCl Cotransporter and Its Role in Potassium Homeostasis. *Physiol Rev.* 2020;100:321-56

ไตทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของโพแทสเซียมโดยการกรองผ่านโกลเมอรูลัส การดูดกลับ และการขับโพแทสเซียมที่หลอดไตฝอย (renal tubule) โดยตำแหน่งที่มีบทบาทสำคัญในการขับโพแทสเซียมคือ principal cell ของ collecting duct (รูปที่ 2) ฮอร์โมนที่ควบคุมการขับโพแทสเซียมที่ principal cell คือ aldosterone

ซึ่งสร้างจากต่อมหมวกไตชั้นนอก (adrenal cortex) ในภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับโซเดียมและน้ำร่วมกับเพิ่มการขับโพแทสเซียมที่ collecting duct¹²



รูปที่ 2 แสดงการขับโพแทสเซียมที่ principal cell ของ collecting duct การทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase ที่ด้าน basolateral membrane ทำให้ความเข้มข้นของโซเดียมภายในเซลล์ลดลงและกระตุ้นให้เกิดการดูดกลับโซเดียมผ่านทาง ENaC ที่ด้าน apical membrane ทำให้ tubular lumen มีศักย์ไฟฟ้าเป็นลบเพิ่มขึ้น เนื่องจากคลอไรด์ซึ่งมีประจุลบถูกดูดกลับโดย paracellular absorption ได้ช้ากว่า จึงเกิดการกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกมาทาง ROMK ฮอโมน aldosterone จะจับกับ MR แล้วกระตุ้นการทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase, ENaC และ ROMK นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ distal tubular flow ที่ collecting duct จะกระตุ้นการขับโพแทสเซียมผ่านทาง maxi- K^+ channel ที่ด้าน apical membrane ได้ เมื่อระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงจะเกิด depolarization ผ่าน Kir4.1/5.1 ที่ด้าน basolateral membrane และกระตุ้นให้คลอไรด์ไหลเข้าเซลล์ การเพิ่มขึ้นของคลอไรด์ภายในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของ WNK ส่งผลให้ NCC ที่ด้าน apical membrane ทำงานลดลง จึงทำให้ distal sodium delivery ที่ collecting duct เพิ่มขึ้น และกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกมาทางปัสสาวะ

CD, collecting duct; DCT, distal convoluted tubule; ENaC, epithelial sodium channel; Kir, inwardly rectifying potassium channel; MR, mineralocorticoid receptor; NCC, sodium-chloride cotransporter; ROMK, renal outer medullary potassium channel; SPAK, SPS1-related proline/alanine-rich kinase; WNK, with-no-lysine kinase
ดัดแปลงจาก Palmer BF, Clegg DJ. *Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis.* 2019;74:682-95

การขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้

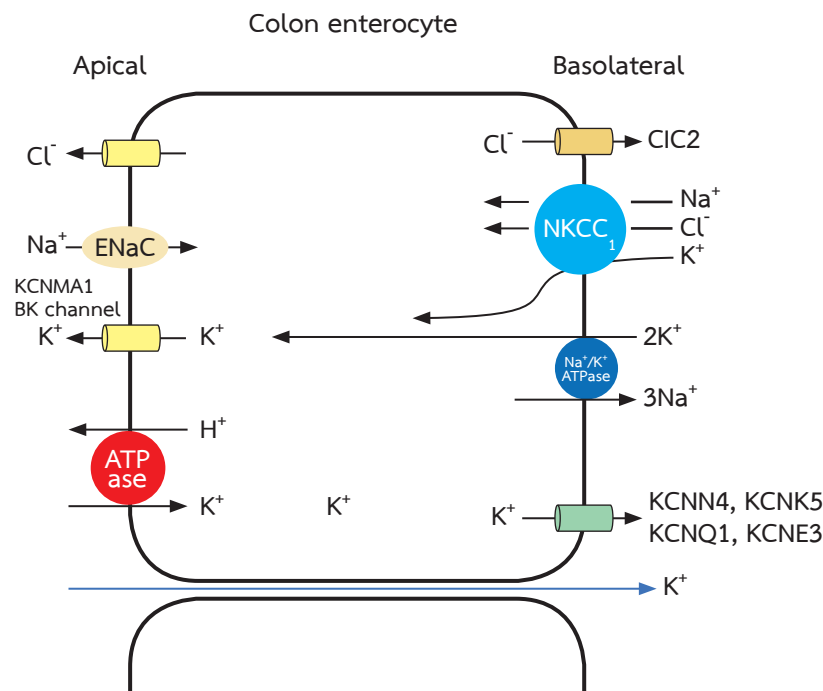
การขนส่งแบบใช้พลังงานผ่านเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ (active transport)

การขนส่งแบบ active transport เกิดขึ้นตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่ โดยโพแทสเซียมจะถูกขนส่งเข้ามาในเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ใหญ่ผ่านทาง Na^+/K^+ -ATPase และ $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ cotransporter ที่ด้าน basolateral membrane และถูกขับออกจากเซลล์เข้าสู่โพรงลำไส้ใหญ่ผ่านทาง apical K^+ channel (BK channel) ที่ด้าน apical membrane (รูปที่ 3)¹³ ซึ่งตำแหน่งนี้ถูกกระตุ้นด้วยฮอโมน aldosterone เช่นเดียวกับที่ collecting duct ของไต ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage

kidney disease, ESKD) และไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่จึงเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้เมื่อใช้ยา RAAS blocker^{13,14}

การขนส่งแบบไม่ใช้พลังงานผ่านรอยต่อระหว่างเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้ (passive transport)

การขนส่งแบบ passive transport เกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย โดยอาศัยความต่างศักย์ไฟฟ้า (electronegativity gradient) จากสารที่มีประจุลบภายในโพรงลำไส้ ทำให้เกิดแรงดึงดูดโพแทสเซียมออกมาทาง tight junction ของเซลล์เยื่อบุผนังลำไส้^{13,14} นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ intraluminal flow จะกระตุ้นการขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้ได้ เช่น ผู้ป่วย vasoactive intestinal peptide tumor (VIPoma) เป็นต้น¹⁵



รูปที่ 3 แสดงกลไกการขับโพแทสเซียมในโพรงลำไส้ใหญ่ โดยการทำงานของ Na^+/K^+ -ATPase และ $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter ที่ด้าน basolateral membrane จะขนส่งโพแทสเซียมเข้ามาในเซลล์เยื่อบุลำไส้ และขับออกทาง large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel (BK) ที่ด้าน apical membrane โดยฮอร์โมน aldosterone สามารถกระตุ้นการดูดกลืนโซเดียมผ่านทาง ENaC และ กระตุ้นการขับคลอไรด์ผ่านทาง chloride channel ที่ด้าน apical membrane ทำให้เกิดศักย์ไฟฟ้าเป็นลบมากขึ้นในโพรงลำไส้ ซึ่งช่วยเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทาง BK channel

ดัดแปลงจาก Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New drugs for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors--hype or hope?. *Discovery Medicine*. 2014 Nov 1;18(100):249-54.

ภาวะโพแทสเซียมสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงส่วนใหญ่พบเมื่อ GFR ต่ำกว่า 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ในระยะแรกที่ไตทำงานลดลงร่างกายจะปรับตัวโดยเพิ่มการขับโพแทสเซียมจากหน่วยไตที่เหลืออยู่ โดยพบว่ามีการเพิ่มขนาดและจำนวนเซลล์และไมโทคอนเดรียของ distal nephron¹⁶ เมื่อ GFR ต่ำกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตร.ม. อัตราการกรองของไตจะลดลงจนไม่สามารถขับโพแทสเซียมออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงอื่น โดยเฉพาะการลดลงของ distal Na^+ delivery ในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย และภาวะ hyporeninemic hypoaldosteronism ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน¹⁶ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจมีการปรับตัวโดยเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกทางลำไส้จากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 30-50¹⁴ อาการท้องผูกทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง กระตุ้นการดูดกลืนโพแทสเซียมจากลำไส้ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วย CKD ได้

การรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

หลักการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง คือ การแก้ไขสาเหตุ โดยเฉพาะการหยุดยาที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง การให้ยา fludrocortisone ในผู้ป่วยที่พร่องฮอร์โมน aldosterone และการลดระดับโพแทสเซียมในเลือด ซึ่งมี 2 วิธี ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นให้โพแทสเซียมเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ได้แก่ การให้อินซูลิน ร่วมกับกลูโคส การพ่นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น β_2 -adrenergic receptor และการให้โซเดียมไบคาร์บอเนตในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรด อีกวิธีคือการเพิ่มการขับโพแทสเซียมออกจากร่างกาย ได้แก่ การขับโพแทสเซียมออกทางไตโดยการให้สารน้ำหรือยาขับปัสสาวะ การขับโพแทสเซียมโดยการบำบัดทดแทนไต ทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางช่องท้องที่มีประสิทธิภาพและรวดเร็ว และการขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระโดยการให้ยาขับโพแทสเซียมในทางเดินอาหาร ในอดีตนิยมใช้ sodium polystyrene sulfonate ซึ่งอาศัยการแลกเปลี่ยนระหว่างโซเดียมในโครงสร้าง

ยากับโพแทสเซียมในโพรงลำไส้ใหญ่ โดย 1 กรัมของ sodium polystyrene sulfonate จับกับโพแทสเซียม 1 mEq แล้วขับออกมาทางอุจจาระ อย่างไรก็ตาม sodium polystyrene sulfonate ใช้เวลาอย่างน้อย 1-2 ชั่วโมงในการออกฤทธิ์ และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระบบทางเดินอาหารได้ เช่น ภาวะลำไส้เน่า (intestinal necrosis) เป็นต้น^{17,18} ดังนั้นในปัจจุบันจึงเริ่มมีการใช้ยาจับโพแทสเซียมชนิดใหม่ซึ่งมีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

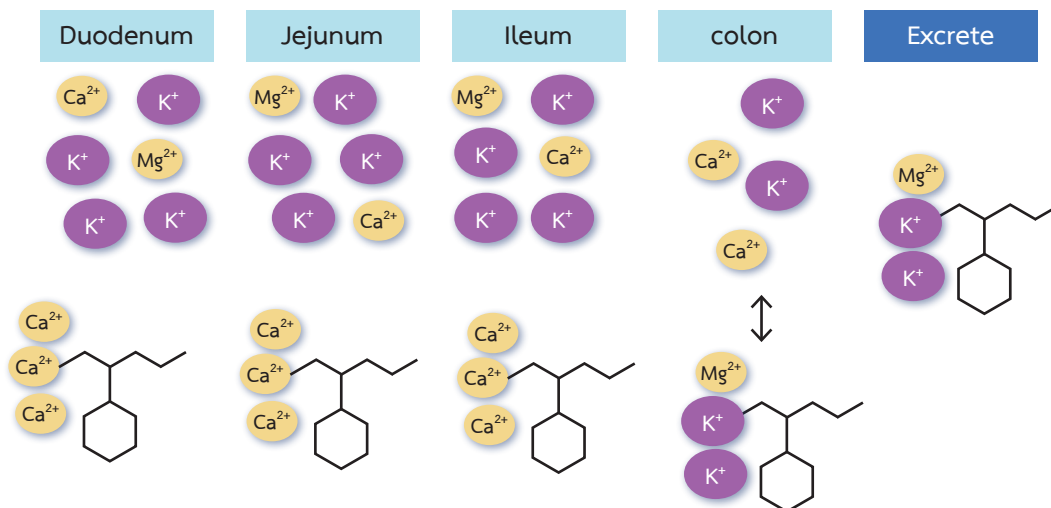
Patiomer sorbitex calcium

เป็นยาจับโพแทสเซียมที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration, USFDA) และองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA) เพื่อรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 และ 2560 ตามลำดับ¹⁹ อย่างไรก็ตาม patiomer ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการ

อาหารและยาของประเทศไทย

โครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์

Patiomer เป็นสารโพลิเมอร์อินทรีย์กลุ่ม organic calcium-potassium cation-exchange ที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และถูกขับออกทางอุจจาระทั้งหมด ยาอยู่ในรูปผงแบ่งที่ไม่มีกลิ่นและรส โครงสร้างยาประกอบด้วย 2 ส่วน คือ patiomer ion เกิดจากการเชื่อมโยงเป็นร่างแหระหว่าง fluoroacrylate และ carboxylate group และ calcium-sorbitol counterion ซึ่งทำหน้าที่ดักจับโพแทสเซียม Patiomer ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดที่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย โดยการดักจับโพแทสเซียมในทางเดินอาหารแตกต่างกับการปล่อยแคลเซียมออกจากโครงสร้างยานอกจากนี้ยังพบการแลกเปลี่ยนระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับไอออนบวกชนิดอื่นโดยเฉพาะแมกนีเซียม²⁰ (รูปที่ 4) patiomer 1 กรัม สามารถจับโพแทสเซียมได้ 8.5-8.8 มิลลิโมล โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 7 ชั่วโมงหลังจากทานและออกฤทธิ์นาน 12-24 ชั่วโมง



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ patiomer โดยการแลกเปลี่ยนแบบไม่จำเพาะระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมภายในโพรงลำไส้

ขนาดและวิธีใช้ยา

Patiomer อยู่ในรูปแบบยาแขวนตะกอนและขยายตัวเล็กน้อยเมื่อผสมน้ำ ขนาดบรรจุมี 3 แบบ คือ 8.4, 16.8 และ 25.2 กรัม แนะนำให้เริ่มรับประทานขนาด 8.4 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยาตามระดับโพแทสเซียมในเลือดทุก 1 สัปดาห์ ครั้งละ 8.4 กรัม ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 25.2 กรัม วันละ 1 ครั้ง¹⁹ patiomer สามารถจับกับยา ciprofloxacin, levothyroxine และ metformin ในทางเดินอาหารได้ ดังนั้นจึงควรรับประทานยาห่างกันประมาณ 3 ชั่วโมง²¹

ประสิทธิภาพของยาในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ patiomer ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยโรคหัวใจวายและโรคไตจากเบาหวาน มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ที่สำคัญดังนี้ การศึกษา PEARL-HF²² ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายหรือผู้ป่วย CKD ที่มี GFR ต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จำนวน 105 ราย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ patiomer 15 กรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 28 วัน โดยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับยา spironolactone ขนาด

25 มิลลิกรัม/วัน ผลการศึกษาพบว่าที่ 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงโดยเฉลี่ย 0.22 mEq/L ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.23 mEq/L นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ patiromer มีสัดส่วนผู้ป่วยที่สามารถเพิ่มขนาดยา spironolactone เป็น 50 มิลลิกรัม/วัน ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 91 เทียบกับร้อยละ 74) และมีความสำคัญทางสถิติ

การศึกษา OPAL-HK ในผู้ป่วย CKD ระยะ 3-4²³ ที่ได้รับยา RAAS blocker จำนวน 237 ราย โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะ 4 สัปดาห์แรก (treatment phase) ผู้ป่วยทุกรายได้รับ patiromer ตามระดับโพแทสเซียมในเลือด (4.2 หรือ 8.4 กรัม วันละ 2 ครั้ง) และปรับขนาดยาจนระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 3.8 ถึง 5.1 mEq/L ต่อมาในระยะที่ 2 (withdrawal phase) คัดเลือกผู้ป่วยจำนวน 107 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดตามเป้าหมาย โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ patiromer ต่อในขนาดเดิม และกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นยาหลอก ติดตามผู้ป่วยต่ออีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าที่ 4 สัปดาห์แรก กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง 1.01 ± 0.03 mEq/L และเมื่อครบ 8 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 60 ของกลุ่มยาหลอกมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ส่วนกลุ่มที่ได้รับ patiromer มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเพียงร้อยละ 15 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษา AMETHYST-DN²⁴ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานร่วมกับ CKD ระยะ 3-4 ที่ได้รับยา RAAS blocker จำนวน 306 ราย ทำการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงเล็กน้อย (5.0-5.5 mEq/L) สุ่มเป็น 3 กลุ่มย่อย และให้ patiromer ขนาด 4.2, 8.4 และ 12.6 กรัม วันละ 2 ครั้ง และกลุ่มที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงปานกลาง (5.5-6.0 mEq/L) สุ่มเป็น 3 กลุ่มย่อย และให้ patiromer ขนาด 8.4, 12.6, และ 16.8 กรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 52 สัปดาห์ พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดเริ่มลดลงที่ 48 ชั่วโมงหลังให้ยาและเข้าสู่ระดับปกติใน 48 ชั่วโมงในกลุ่มที่ 1 และ 1 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ 2 โดย patiromer สามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่ได้ตลอด 52 สัปดาห์ และขนาดยา patiromer มีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม

ต่อมาการศึกษาจากข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วย end-stage kidney disease (ESKD) ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 527 รายที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61) ใช้ patiromer ขนาด 8.4 กรัม/วัน ระดับโพแทสเซียมในเลือดโดยเฉลี่ยลดลง 0.5 mEq/L และลดลง 1 mEq/L ในผู้ป่วยที่มีระดับ

โพแทสเซียมในเลือด ≥ 6.5 mEq/L²⁵ ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ DIAMOND ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) จำนวน 1,195 ราย โดยในระยะ run-in-phase ให้ผู้ป่วยใช้ RAAS blocker ร่วมกับควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้คงที่โดยใช้ patiromer ขนาด 8.4, 16.8 หรือ 25.2 กรัม/วัน หลังจากนั้นสุ่มแบ่งผู้ป่วยจำนวน 878 ราย ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ให้ยา patiromer ต่อเนื่องและกลุ่มที่ 2 เปลี่ยนเป็นยาหลอกแทน เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนานโดยเฉลี่ย 27 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ patiromer และยาหลอกมีระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 0.03 และ 0.13 mEq/L ตามลำดับ ($P < 0.001$) อุบัติการณ์ของภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (> 5.5 mEq/L) ลดลงร้อยละ 37 ในกลุ่มที่ได้รับ patiromer นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ patiromer มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ต้องลดหรือหยุดยา mineralocorticoid receptor antagonist น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกและมีความสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 13.9 เทียบกับร้อยละ 19.4; $P = 0.006$) โดยทั้ง 2 กลุ่มมีผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกัน²⁶

ความปลอดภัยและผลข้างเคียง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review)^{27, 28} ในผู้ป่วยที่ได้รับ patiromer เทียบกับยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทั้งในด้านผลข้างเคียงทั่วไป และผลข้างเคียงที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม อาจมีข้อจำกัดในเรื่องความแตกต่างของแต่ละการศึกษา (heterogeneity) โดยพบผลข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหารบ่อยที่สุด ได้แก่ ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน รองลงมา ได้แก่ ภาวะแมกนีเซียมและโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจากการแลกเปลี่ยนระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับไอออนบวกชนิดอื่นโดยเฉพาะแมกนีเซียมในโพรลาล์

Sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

เป็นยาขับโพแทสเซียมทางลำไส้โดยมีแนวคิดมาจากการใช้สารประกอบของเซอร์โคเนียม (zirconium) และซิลิเกต (silicate) เพื่อดักจับแอมโมเนียมในผู้ป่วยโรคตับหรือไตวาย เนื่องจากขนาดไอออนของโพแทสเซียมใกล้เคียงกับแอมโมเนียม²⁹ SZC ได้รับการรับรองจาก USFDA และ EMA เพื่อรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561³⁰ อย่างไรก็ตาม SZC ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย

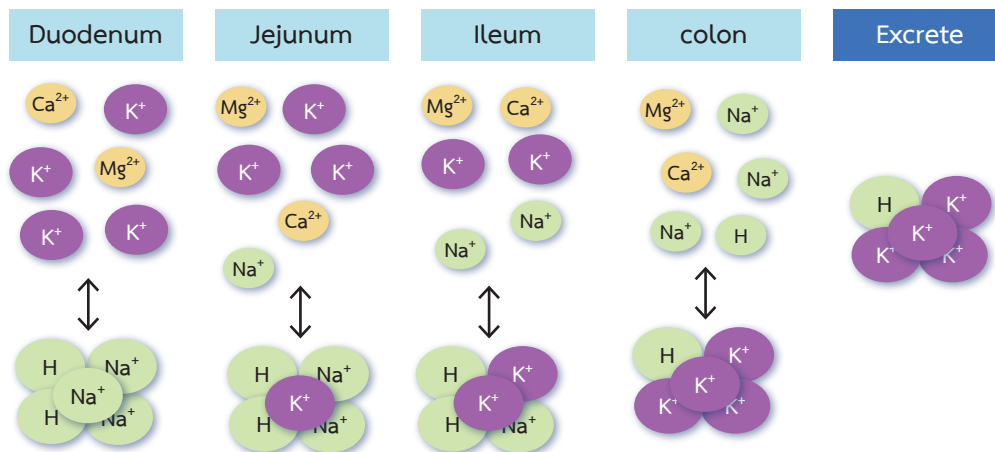
โครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์

SZC เป็นสารอนินทรีย์ในกลุ่ม inorganic sodium-potassium cation-exchange ในรูปผงแป้งสีขาว ไม่มีกลิ่นและรส โครงสร้างยาประกอบด้วยเซอร์โคเนียม ซิลิเกต ไฮโดรเจน

และโซเดียม โดยมีโซเดียมเป็นองค์ประกอบประมาณ 80 มิลลิกรัม/กรัม คุณสมบัติสำคัญของ SZC คือ ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และถูกขับออกทางอุจจาระทั้งหมด SZC เป็นสารประกอบที่โครงสร้างมีรูพรุนซึ่งมีขนาดใกล้เคียงกับโพแทสเซียม ดังนั้นยาจึงมีความจำเพาะต่อการจับโพแทสเซียมมากกว่าไอออนบวกชนิดอื่นประมาณ 25 เท่า และสามารถจับโพแทสเซียมได้มากกว่า sodium polystyrene sulfonate ถึง 9.3 เท่า^{29,31}

SZC ออกฤทธิ์ตลอดทางเดินอาหาร โดยการดักจับโพแทสเซียม

ในโพรงทางเดินอาหารแลกกับการปลดปล่อยไฮโดรเจนและโซเดียมออกจากโครงสร้างยา (รูปที่ 5) SZC 1 กรัม สามารถจับโพแทสเซียมได้ประมาณ 3 มิลลิโมล โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากทานยาและออกฤทธิ์นาน 12 ชั่วโมง แม้ว่า SZC อาจจับโพแทสเซียมตั้งแต่ในโพรงลำไส้เล็ก แต่ความเข้มข้นของโพแทสเซียมในโพรงลำไส้เล็กน้อยกว่าในโพรงลำไส้ใหญ่ (5-20 เทียบกับ 70-80 mEq/L) ดังนั้นตำแหน่งสำคัญที่ยาออกฤทธิ์จึงอาจเป็นลำไส้ใหญ่



รูปที่ 5 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ sodium zirconium cyclosilicate โดยการแลกเปลี่ยนแบบจำเพาะระหว่างไฮโดรเจนและโซเดียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมภายในโพรงลำไส้

ขนาดและวิธีใช้ยา

SZC อยู่ในรูปแบบยาแขวนตะกอน เป็นยาชนิดรับประทานโดยการผสมน้ำ ขนาดบรรจุมี 2 แบบ คือ 5 และ 10 กรัม ในระยะแรกที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ให้เริ่มรับประทานขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 48 ชั่วโมง ต่อมาในระยะหลังให้ลดขนาดยาเหลือ 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง หลังจากนั้นปรับขนาดยาครั้งละ 5 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากระดับโพแทสเซียมในเลือด โดยขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่องคือ 5 กรัม วันเว้นวัน จนถึง 15 กรัม/วัน³⁰ สำหรับผู้ป่วย ESKD ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด แนะนำขนาดยาที่ใช้ต่อเนื่อง 5 กรัม/วัน หรือเพิ่มเป็น 10 กรัม/วัน ในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≥ 6.5 mEq/L และปรับเพิ่มเป็น 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด³² SZC มีความจำเพาะต่อการจับโพแทสเซียม ดังนั้นจึงอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) น้อยกว่า patiomer

ประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

มีการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ SZC ในการรักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โดยการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมมีดังนี้ การศึกษาของ Ash และคณะ³³ ซึ่ง

เป็น randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย CKD ระยะ 3 จำนวน 90 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.0-6.0 mEq/L โดยสุ่มให้ SZC ขนาด 0.3, 3 และ 10 กรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าที่ 48 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับ SZC ขนาด 3 และ 10 กรัม มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกนาน 3.5 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ต่อมาการศึกษาชื่อ HARMONIZE³⁴ ซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 5.0-6.5 mEq/L โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 (correction phase) ให้ SZC ขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 48 ชั่วโมง เพื่อให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และระยะที่ 2 (maintenance phase) สุ่มผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม โดยให้ SZC ขนาด 5, 10, 15 กรัม วันละ 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SZC มีจำนวน 237 ราย (ร้อยละ 66 มี CKD ร่วมด้วย) ผลการศึกษาพบว่าในระยะที่ 1 ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลง

จาก 5.6 เป็น 4.5 mEq/L โดยระดับโพแทสเซียมในเลือดที่ 1, 24 และ 48 ชั่วโมง ลดลงโดยเฉลี่ย 0.2, 0.7 และ 1.1 mEq/L ตามลำดับ ในระยะที่ 2 พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ SZC ทั้ง 3 ขนาด สามารถรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zannad และคณะ³⁵ เมื่อเพิ่มระยะเวลาของการศึกษาโดยให้ SZC ขนาด 5-10 กรัม วันละครั้ง และติดตามนาน 337 วัน ในประชากรเดียวกันกับการศึกษา HARMONIZE พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 98 มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด <5.5 mEq/L³⁶

ในผู้ป่วย ESKD ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด มีการศึกษาชื่อ DIALIZE ของ Fishbane และคณะ³² ในผู้ป่วยจำนวน 196 รายที่ฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ และมีภาวะโพแทสเซียมในเลือด ≥ 5.4 mEq/L ระยะเวลาที่ศึกษานาน 8 สัปดาห์ โดยแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะที่ 1 (4 สัปดาห์แรก) เป็นการปรับขนาด SZC เพื่อลดระดับโพแทสเซียมในเลือดให้ <5.0 mEq/L ในวันฟอกเลือด โดยเริ่มจาก 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด ระยะที่ 2 เป็นการให้ SZC ในขนาดที่เหมาะสมเป็นเวลาต่อเนื่องอีก 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด 4.0-5.0 mEq/L ในกลุ่มที่ได้รับ SZC มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 41.2 เทียบกับ ร้อยละ 1; $P < 0.001$) ในขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงแบบเร่งด่วนของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 2.1 เทียบกับ ร้อยละ 5.1)

การศึกษา SZC ในผู้ป่วยโรคหัวใจวายนั้นมีการวิเคราะห์ผลการศึกษาในกลุ่มย่อยใน HARMONIZE³⁷ ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 94 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือด 3.5-5.0 mEq/L ตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับ SZC (ร้อยละ 91) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 40) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ยังรับประทานยา RAAS blocker อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้จำแนกสาเหตุและความรุนแรงของโรคหัวใจวาย

เนื่องจาก SZC เริ่มลดระดับของโพแทสเซียมในเลือดได้ที่ 1 ชั่วโมง จึงมีการศึกษาประสิทธิภาพของ SZC ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน³⁸ จำนวน 70 ราย ที่มีระดับโพแทสเซียม

ในเลือด ≥ 5.8 mEq/L โดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ SZC ขนาด 10 กรัม ที่ 1, 4 และ 10 ชั่วโมง และกลุ่มยาหลอก โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการรักษาด้วยอินซูลินร่วมกับกลูโคส และตรวจระดับโพแทสเซียมในเลือดที่เวลาต่าง ๆ ผลการศึกษาที่ 4 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ได้ SZC มีระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.41 เทียบกับ -0.27 mEq/L) และมีค่าเฉลี่ยของระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่าตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 หลังได้ยา

ล่าสุดมีการศึกษาชื่อ ZS-005 เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวของ SZC ในแผนกผู้ป่วยนอกโดยไม่ต้องจำกัดอาหารและการใช้ยา โดยในระยะแรก (correction phase) ผู้ป่วยจำนวน 751 ราย ได้รับ SZC ขนาด 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง จนกระทั่งระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ระหว่าง 3.5-5.0 mEq/L ต่อมาในระยะที่ 2 (maintenance phase) ผู้ป่วยจำนวน 746 ราย (ร้อยละ 99) ได้รับ SZC ขนาด 5 กรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 12 เดือน โดยปรับขนาดยาเพื่อควบคุมระดับโพแทสเซียมในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าผู้ป่วยได้รับ SZC โดยเฉลี่ย 7.2 กรัม/วัน โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≤ 5.1 และ ≤ 5.5 mEq/L จำนวนร้อยละ 88 และ 99 ตามลำดับ ระดับโพแทสเซียมในเลือดลดลงโดยเฉลี่ย 0.72 mEq/L ที่ 24 ชั่วโมง³⁹ จากการศึกษาเดียวกันเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยพบว่า SZC สามารถลดระดับโพแทสเซียมในเลือดได้เท่าเทียมกันทั้งในผู้ป่วยที่มี GFR <30 หรือ ≥ 30 มล./นาที/1.73 ตร.ม.⁴⁰

ความปลอดภัยและผลข้างเคียง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งรวบรวมการศึกษานานในผู้ป่วยที่ได้รับ SZC เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า SZC ทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR, 1.49; 95% CI, 1.06-2.08; $n = 629$; $I^2 = 52\%$) แต่ในด้านผลข้างเคียงที่รุนแรงนั้นไม่มีความแตกต่างกัน โดยพบผลข้างเคียงด้านระบบทางเดินอาหารบ่อยที่สุด ได้แก่ ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน นอกจากนี้ยังพบอาการบวมได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ SZC ขนาด 15 กรัม/วัน เนื่องจากยามีโซเดียมเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังภาวะน้ำเกินหรือหัวใจวาย และจำกัดปริมาณเกลือในอาหารหรือปรับขนาดยาขับปัสสาวะร่วมด้วย^{27, 28}

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อแตกต่างระหว่าง patiomer และ sodium zirconium cyclosilicate (SZC)

คุณสมบัติ	Patiomer	SZC
การขึ้นทะเบียนยา	องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2558, องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป พ.ศ. 2560	องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และ องค์การยาแห่งสหภาพยุโรป พ.ศ. 2561
โครงสร้างทางเคมี	สารอินทรีย์ในรูปโพลิเมอร์ ไม่มีกลิ่นและรส	สารอนินทรีย์ในรูปคริสตัล ไม่มีกลิ่นและรส
กลไกการออกฤทธิ์	แลกเปลี่ยนแบบไม่จำเพาะระหว่างแคลเซียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมและไอออนบวก โดยเฉพาะแมกนีเซียมภายในโพรงลำไส้	แลกเปลี่ยนแบบจำเพาะระหว่างไฮโดรเจนและโซเดียมในโครงสร้างยากับโพแทสเซียมภายในโพรงลำไส้
ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์	ลำไส้ใหญ่	ตลอดทางเดินอาหาร
ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์	7 ชั่วโมง	1 ชั่วโมง
ระยะเวลาเฉลี่ยที่ทำให้ระดับโพแทสเซียมอยู่ในเกณฑ์ปกติ	2-7 วัน	24-48 ชั่วโมง
ขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	เริ่มต้น 8.4 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยา ครั้งละ 8.4 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 25.2 กรัม/วัน	ระยะแรกที่โพแทสเซียมในเลือดสูง: 10 กรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 48 ชั่วโมง ระยะต่อเนื่อง: 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง และปรับขนาดยา ครั้งละ 5 กรัม ทุก 1 สัปดาห์ (ขนาดยาที่แนะนำคือ 5 กรัม วันเว้นวัน จนถึง 15 กรัม/วัน) ผู้ป่วยฟอกเลือด: แนะนำขนาดยาต่อเนื่อง 5 กรัม/วัน และปรับเพิ่มเป็น 5-15 กรัม/วัน ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด
ผลข้างเคียง	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ	อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ และอาเจียน ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อาการบวม

สรุป

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นอุปสรรคสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย CKD โรคเบาหวาน และโรคหัวใจวาย ไม่สามารถเข้า RAAS blocker ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แม้ว่า sodium polystyrene sulfonate ถูกใช้อย่างแพร่หลายในอดีตแต่มีข้อจำกัดเรื่องผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร patiomer และ SZC เป็นยาจับโพแทสเซียมกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองจาก USFDA และ EMA เพื่อใช้รักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วยให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสามารถเข้า RAAS blocker ได้มากขึ้น รวมถึงมีการศึกษายืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว โดย SZC ออกฤทธิ์เร็วภายใน 1 ชั่วโมง จึงอาจใช้เป็นยาจับโพแทสเซียมในผู้ป่วยนอกที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ patiomer และ SZC ได้แก่ ท้องเสีย ท้องผูก คลื่นไส้ และอาเจียน โดยส่วนใหญ่ไม่รุนแรง patiomer อาจทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมใน

เลือดต่ำ ส่วน SZC อาจทำให้เกิดอาการบวมได้ ผลกระทบของ patiomer และ SZC ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย CKD นั้นต้องการการศึกษาเพิ่มเติมที่มีการติดตามผู้ป่วยนานเพียงพอต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:315-8.
- Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:90-100.
- Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical

- outcomes-a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1610-20.
4. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodi V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation*. 2018;137:1320-30.
 5. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Sakhuja A, Mao MA, Erickson SB. Impact of admission serum potassium on mortality in patients with chronic kidney disease and cardiovascular disease. *QJM*. 2017;110:713-9.
 6. 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;46:213-21.
 7. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:653-62.
 8. Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016;6:20-8.
 9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-61.
 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 Suppl 1:S103-23.
 11. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreich N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21 Suppl 11:S212-20.
 12. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:682-95.
 13. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New drugs for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors--hype or hope?. *Discovery Medicine*. 2014 Nov 1;18(100):249-54.
 14. Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN, Verbeke C, Sandle GI. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol*. 2005;206:46-51.
 15. van Dinter TG, Jr., Fuerst FC, Richardson CT, Ana CA, Polter DE, Fordtran JS, et al. Stimulated active potassium secretion in a patient with colonic pseudo-obstruction: a new mechanism of secretory diarrhea. *Gastroenterology*. 2005;129:1268-73.
 16. Yamada S, Inaba M. Potassium Metabolism and Management in Patients with CKD. *Nutrients*. 2021;13(6):1751.
 17. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med*. 2013;126:264.e9-24.
 18. Wong SWS, Zhang G, Norman P, Welihinda H, Wijeratne DT. Polysulfonate Resins in Hyperkalemia: A Systematic Review. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120965838.
 19. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approvals and Databases:VELTASSA 2015 [December 18, 2022]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm474619.htm>.
 20. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:456-65.
 21. Lesko LJ, Offman E, Brew CT, Garza D, Benton W, Mayo MR, et al. Evaluation of the Potential for Drug Interactions With Patiromer in Healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(5):434-46.
 22. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:820-8.
 23. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasis Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211-21.
 24. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:151-61.

25. Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, Spiegel DM, Fogli J, Oestreicher N, et al. Real-World Evaluation of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2019;4(2):301-9.
26. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4362-73.
27. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy.* 2017;37:401-11.
28. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, et al. Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2021;95:100635.
29. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. *P T.* 2016;41:43-50.
30. U.S. Food and Drug Administration. Drug Approvals and Databases:LOKELMA 2018 [December 18, 2022]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm609666.html>.
31. Stavros F, Yang A, Leon A, Nuttall M, Rasmussen HS. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap. *PLoS One.* 2014;9:e114686.
32. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1723-33.
33. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015;88:404-11.
34. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2223-33.
35. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Fishbane S, Ash SR, Martins JG, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:871-83.
36. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol.* 2019;50:473-80.
37. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1050-6.
38. Peacock WF, Rafique Z, Vishnevskiy K, Michelson E, Vishneva E, Zvereva T, et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). *Acad Emerg Med.* 2020;27:475-86.
39. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):798-809.
40. Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):137-50.

The Outcome of Hemoperfusion as an Adjuvant Therapy in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia

Rujirada Teeraboonchaikul, Wanniya Meenune

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia can result in cytokine release syndrome and a high mortality rate. In addition to anti-viral medications, immunomodulators, and systemic corticosteroids, cytokine removal therapy, also known as hemoperfusion, might have a role in improving patient outcomes.

Methods: This is a retrospective observational study of patients with severe COVID-19 pneumonia who received hemoperfusion using HA 330® in addition to conventional treatment compared to conventional treatment alone during May 2021 – June 2022. The primary outcome was the 28-day survival rate.

Results: 155 patients were included; 98 patients in the hemoperfusion group; and 57 patients in the conventional treatment group. Patients who received hemoperfusion had a higher Sequential Organ Failure Assessment score (10 ± 3.3 vs. 7 ± 2.9 ; $p < 0.001$). There was no significant difference in the 28-day survival rate between the two groups (54.1% vs. 42.1%; $p = 0.198$). Hemoperfusion for 24-48 hours significantly improved PaO₂/FiO₂ ratio ($P = 0.001$) and reduced high-sensitivity C-reactive protein ($p < 0.001$) and ferritin levels ($P = 0.003$). Acute kidney injury was associated with an increased risk of 28-day mortality (Hazard ratio (95% confidence interval): 4.72 (2.87 to 7.77); $p < 0.001$). The most common cause of death was bacterial pneumonia.

Conclusions: Hemoperfusion using HA330® was not associated with an improvement in 28-day survival in patients with severe COVID-19 pneumonia during the delta variant outbreak.

Keywords: dialysis; coronavirus 2019; renal replacement therapy; AKI; RRT; kidney failure; hemodialysis

Corresponding author: Wanniya Meenune

Email: wanniya_meenune@yahoo.com

Received: 15 February 2024; *Revised:* 28 March 2024; *Accepted:* 10 April 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.

ผลลัพธ์ของการรักษาด้วยฮีโมเพอร์ฟิวชันในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีปอดอักเสบรุนแรง

รุจิรดา ธีระบุญชัยกุล, วรณิยา มินุ่น

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคติดเชื้อโคโรนาไวรัส 2019 ทำให้เกิด cytokine release syndrome และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต มีการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยฮีโมเพอร์ฟิวชันเพื่อขจัดไซโตไคน์อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิต

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคติดเชื้ออย่างรุนแรงจากโคโรนาไวรัส 2019 ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2565 เพื่อเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตในวันที่ 28 ของการนอนโรงพยาบาล ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮีโมเพอร์ฟิวชันร่วมกับการรักษาตามปกติ และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามปกติอย่างเดียว

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัสรุนแรงจำนวนทั้งหมด 155 ราย 98 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย HA 330® และ 57 รายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามปกติ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยฮีโมเพอร์ฟิวชันมีความรุนแรงของโรคมมากกว่า และไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตในวันที่ 28 ระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 54.1 เทียบกับ ร้อยละ 42.1; $P=0.198$) หลังการทำฮีโมเพอร์ฟิวชันพบว่าผู้ป่วยมีค่า PaO₂/FiO₂ เพิ่มขึ้น ($P=0.001$) และมีระดับ high sensitivity c-reactive protein ($P<0.001$) และ ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.003$) ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่ออัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน (Hazard ratio (95% confidence interval): 4.72 (2.87-7.77); $P<0.001$) สาเหตุหลักของการเสียชีวิตคือปอดติดเชื้อแบคทีเรีย

สรุป: การทำฮีโมเพอร์ฟิวชันด้วย HA 330® ไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น ณ วันที่ 28 ของการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้ออย่างรุนแรงจากโคโรนาไวรัส 2019 ในช่วงที่มีการระบาดของสายพันธุ์เดลต้า

คำสำคัญ: ปอดบวม; โควิด; โควิด 19; ฟอกเลือด; ฟอกไต; ปอดอักเสบ

Introduction

In March 2020, World Health Organization (WHO) declared SARS-CoV-2, COVID-19 infection, a global pandemic. Severe cases of COVID-19 have a 67% failure rate due to multi-organ dysfunction syndrome (MODS) and 49% mortality.¹ MODS, including acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute kidney injury (AKI), can lead to morbidity and mortality.² The cause of MODS in severe COVID-19 infection is due to the imbalance of immune system response, leading to hyperinflammation known as cytokine storm syndrome (CRS).³ CRS in severe COVID-19 patients occurs when the body produces an

aberrant, rapid, excessive, and prolonged inflammatory response to cytokines, leading to hyperinflammation, extensive endothelial dysfunction with capillary leakage, disseminated intravascular hypercoagulation, and subsequently MODS.^{2,4} An increase in interleukin-2, interleukin-6 (IL-6), interleukin-7, c-reactive protein (CRP), interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha have been reported.^{5,6}

Hemoperfusion is one of the extracorporeal blood purification methods that remove soluble inflammatory mediators and endotoxins by binding to the adsorbent membrane filter.⁷ The Handbook of COVID-19 Prevention

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: วรณิยา มินุ่น

อีเมล: wanniya_meenune@yahoo.com

รับบทความ: 15 กุมภาพันธ์ 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 28 มีนาคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 10 เมษายน 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.

and Treatment from Zhejiang University School of Medicine, China published in 2020 recommended the use of blood purification methods such as plasma exchange and hemoperfusion for early and midterm treatment of CRS in severe and critically severe COVID-19 infection.⁵ Additionally, the Food and Drug Administration has temporarily authorized the emergency use of CytoSorb[®] device for hemoperfusion in the management of CRS in COVID-19 patients.⁸ HA 330[®] is a highly biocompatible neutron-macroporous resin adsorbing beads made of styrene-divinylbenzene copolymer with a high surface area (500 Da-60 kDa), It can remove substances with a molecular weight of 10-60 kDa.^{2,9} Several studies that evaluated the use of HA 330[®] in patients with CRS in acute inflammatory conditions such as sepsis, acute lung injury, hepatitis, and pancreatitis demonstrated an improvement in inflammatory markers.^{5,7,9} A decrease in 28-day mortality has also been reported in patients with sepsis and acute lung injury after 3 days of hemoperfusion treatment compared to usual care.^{5,7}

Other types of cartridges that may have therapeutic benefits in COVID-19 infection include PMX-hemoperfusion[®], CytoSorb[®], and HA380[®]. Two studies have shown a reduction in mortality rate by 37-43% compared with conventional treatment.^{3,10} However, the positive outcome of hemoperfusion could not be confirmed in other studies.^{1,11-15} The present retrospective study evaluated the 28-day survival rate after hemoperfusion in patients with severe COVID-19 pneumonia compared to conventional treatment alone.

Materials and Methods

Study design and setting

This retrospective cohort study was conducted at Rajvithi Hospital, Bangkok, Thailand. A medical chart review of patients with COVID-19 pneumonia who were admitted to the medical intensive care unit between May 2021 and June 2022 was performed. During the data collection period, the predominant strain of COVID-19 was the delta variant. The study was approved by the ethical committee of Rajavithi Hospital (approval number 65115) and was performed in accordance with the Helsinki Declaration. Informed consent was not required.

Participants

A medical chart review was performed on 283 patients. The inclusion criteria were age ≥ 18 years old, having confirmed COVID-19 pneumonia by reverse transcriptase polymerase chain reaction, and findings on the chest X-ray consistent with COVID-19 pneumonia. The exclusion criteria were patients that did not require mechanical ventilation with a Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score < 1 , received < 3 hours of hemoperfusion treatment had incomplete data and had COVID-19 pneumonia during the hospital outbreak. The patients were classified into two groups: the hemoperfusion group (received hemoperfusion in addition to conventional treatment); and the conventional treatment group (received conventional treatment alone). The patients were normally prescribed hemoperfusion after the infectious disease specialist confirmed a diagnosis of severe COVID-19 pneumonia. The study flowchart is shown in Figure 1.

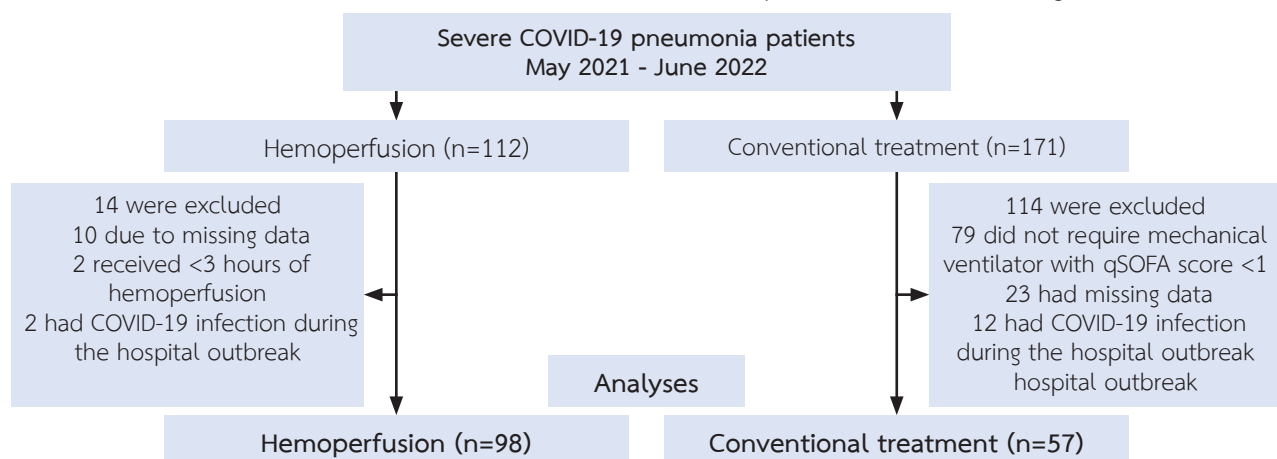


Figure 1 Study Flowchart

Hemoperfusion

Hemoperfusion was started with HA330® cartridge (Jafron, ASTROMED.CO.LTD, China). Unfractionated heparin 5,000 units was used to prime the circuit followed by flushing with normal saline. The blood flow rate ranged between 150 to 200 ml/min and the duration of treatment lasted at least 3 hours. The duration of treatment for each patient was determined by the primary nephrologists.

Data collection

Demographic data, clinical parameters, laboratory data were collected. The anti-viral medications available at the time of the study were favipiravir, lopinavir/ritonavir; LPV/r, and remdesivir, and the immunomodulators were baricitinib and tocilizumab. The SOFA score was calculated for all patients. The PaO₂/FiO₂ ratio was used to identify the severity of hypoxemic respiratory failure. The data on serum levels of inflammatory markers including IL-6, ferritin, high-sensitivity-CRP (hs-CRP), and D-dimer at baseline and after 24-48 hours of the last session of hemoperfusion were collected. The chest-X-ray image was imported into a computer-aided detection system (Lunit INSIGHT CXR, Lunit inc. J.F.ADVANCE MED), which gave the information on the probability score of abnormal lesions expressed as number (%).¹⁶ The overall accuracy was 97-99%, sensitivity 43.8% and specificity 59.8%.

Outcomes

The primary outcome was patient survival on the 28th day of admission. The secondary outcomes were factors associated with survival.

Sample size calculation

The data from Mikaeili H, et al was used for sample size calculation with a 2-sided α level of 0.05 and power of 80%.¹⁰ The calculation was based on a missing data of 40% resulting in a sample size of 77 patients for each group.

Statistical analyses

Continuous data were presented as mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range). Student t-test or Mann-Whitney U test were used to compare the differences between the two groups. Categorical data were presented as numbers (%). The difference between the two groups was compared using a Chi-square test. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier curve and Cox proportional hazard regression models. The multivariate models were developed by adjusting for covariates with a p-value <0.2 from the univariate models. A p-value of <0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed by Stata version 15.1 (StataCorp LLC).

Results

Characteristics, laboratory data, and outcomes of all patients according to the treatment group are shown in **Table 1**. Patients in the conventional treatment group were substantially older than the hemoperfusion group. Both groups showed similar comorbid conditions including diabetes, and chronic kidney disease stages 5 and 5D. The hemoperfusion group had a higher SOFA score, and worse P/F ratio and received more potent anti-viral medications, immunomodulators, and systemic corticosteroids. Data of the hemoperfusion group according to survival at day 28 are shown in **Table 2**

Table 1 Baseline demographics, clinical data, and outcome according to the treatment group

Parameters	Hemoperfusion (n=98)	Conventional treatment (n=57)	p-value
Age (year)	56.34 ± 14.93	61.81 ± 15.99	0.034*
Male sex	50 (51%)	32 (56.1%)	0.538
Comorbidities			
• Chronic kidney disease stage 5	11 (11.2%)	5 (8.8%)	0.628
- Hemodialysis	6 (6.1%)	2 (3.5%)	0.478
- Peritoneal dialysis	2 (2%)	2 (3.5%)	0.578
- Non-dialysis	3 (3.1%)	1 (1.8%)	0.621
• Kidney transplant recipients	2 (2%)	0 (0%)	0.278
• COPD and chronic lung disease	1 (1%)	1 (1.8%)	0.696
• Cardiovascular disease	2 (2%)	0 (0%)	0.278
• Stroke	3 (3.1%)	5 (8.8%)	0.121
• Diabetes mellitus	39 (39.8%)	23 (40.4%)	0.946
• Obesity ^a	8 (8.2%)	4 (7%)	0.797
• Liver cirrhosis	0 (0%)	1 (1.8%)	0.188
• Pregnancy	6 (6.1%)	0 (0%)	0.057
• HIV infection	0 (0%)	1 (1.8%)	0.188
• Malignancy	5 (5.1%)	1 (1.8%)	0.298
• Received immunosuppression (excluding kidney transplant recipients)	3 (3.1%)	0 (0%)	0.182
Time from positive PCR to admission (hours)	1 (0, 2)	0 (0, 1)	<0.001*
• ≤ 24 hours	69 (70.4%)	48 (84.2%)	0.054
• > 24 hours	29 (29.6%)	9 (15.8%)	0.054
Severity of sepsis syndrome			
• qSOFA ^b score available	58 (59.1%)	31 (54.3%)	0.931
- qSOFA score	1 (1, 1)	1 (1, 2)	0.009*
- < 2	51 (52%)	18 (31.6%)	0.013*
- ≥ 2	7 (7.1%)	13 (22.8%)	0.005*
• SOFA ^c score available	40 (40.8%)	26 (45.6%)	0.560
- SOFA score	10.57 ± 3.34	7.58 ± 2.93	<0.001*
- < 2	0 (0%)	0 (0%)	N/A
- 2-7	7 (7.1%)	13 (22.8%)	0.005*
- 8-11	21 (21.4%)	10 (17.5%)	0.560
- > 11	12 (12.2%)	3 (5.3%)	0.156
Oxygen support within the first 24 hours of admission			
• Cannula	19 (19.4%)	10 (17.5%)	0.777
• Mask with bag	1 (1%)	0 (0%)	0.444
• Bi-level positive airway pressure	3 (3.1%)	1 (1.8%)	0.621
• High-flow nasal cannula	35 (35.7%)	20 (35.1%)	0.937
• Mechanical ventilator	40 (40.8%)	26 (45.6%)	0.560
Anti-viral medications and/ or immunomodulators			
• Remdesivir	24 (24.4%)	5 (8.7%)	0.008*
• Baricitinib	35 (35.7%)	8 (14%)	0.005*
• Tocilizumab	10 (10.2%)	1 (1.7%)	0.082

Parameters	Hemoperfusion (n=98)	Conventional treatment (n=57)	p-value
Systemic corticosteroids			
• Methylprednisolone	74 (75.5%)	19 (33.3%)	<0.001*
• Dexamethasone	24 (24.5%)	37 (64.9%)	<0.001*
• Prednisolone	0 (0%)	1 (1.8%)	0.188
PaO₂/FiO₂ ratio and inflammatory markers			
• PaO ₂ /FiO ₂ ratio			
- Day 1-2	126 (92, 158)	206 (107, 285)	0.008*
- Day 3-4	237 (155, 308)	217 (168, 312)	0.899
• Interleukin-6 (pg/ml)			
- Day 1-2	49.66 (7.34, 82.42)	39.17 (8.39, 109.3)	0.941
- Day 3-4	29.1 (6.27, 123.2)	0.69 (0.69, 0.69)	0.134
• hs-CRP (mg/L)			
- Day 1-2	10.5 (5.57, 15.72)	10.42 (2.17, 14.68)	0.194
- Day 3-4	5.38 (2.46, 8.9)	5.45 (2.66, 8.15)	0.834
• Ferritin (mg/ml)			
- Day 1-2	1394 (643, 2897)	1365 (403, 2719)	0.408
- Day 3-4	1559 (678, 3661)	1588 (530, 3015)	0.442
• D-dimer (mg/L)			
- Day 1-2	1.96 (0.92, 4.33)	2.45 (1.09, 9.37)	0.308
- Day 3-4	2.43 (1.2, 6.41)	3.11 (1.35, 9.96)	0.383
Consolidation on chest-X-ray (%)			
• Day 1-2	98 (94, 99)	97.22 (64.0, 99.0)	0.244
• Day 3-4	98 (95, 99)	97.16 (83.7, 98.7)	0.380
Acute kidney injury	50 (51%)	22 (38.6%)	0.135
Acute kidney injury requiring dialysis	25 (25.5%)	1 (1.8%)	<0.001*
• Dialysis withdrawal within 28 days	22 (22.4%)	1 (1.8%)	0.001*
• Death-censored dialysis withdrawal within 28 days	20 (20.4%)	1 (1.8%)	0.001*
• Dialysis dependent on day 28	3 (3.1%)	0 (0%)	0.182
Survival on day 28			
• All patients	53 (54.1%)	24 (42.1%)	0.150
• With acute kidney injury	14 (14.3%)	2 (3.5%)	0.034*
• With acute kidney injury requiring dialysis	5 (5.1%)	1 (1.8%)	0.298
• With chronic kidney disease stage 5	6 (6.1%)	4 (7%)	0.827
• With a kidney transplant	0 (0%)	0 (0%)	N/A

Data are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range) or number (%)

^a defined as body weight >90 kg or body mass index ≥ 30 kg/m²

^b quick Sequential Organ Failure Assessment score was calculated based on respiratory rate, systolic blood pressure, and Glasgow Coma Score

^c Sequential Organ Failure Assessment score was calculated using PaO₂/FiO₂ ratio, platelet count, total bilirubin, Glasgow Coma Score, creatinine, and mean arterial pressure and/or dose of vasopressor

hs-CRP, high sensitivity c-reactive protein; *p-value < 0.05

Table 2 Hemoperfusion treatment and clinical parameters of the hemoperfusion group according to survival outcome

Factors	Hemoperfusion (n=98)		
	Survivors (n=53)	Non-survivors (n=45)	p-value
Start hemoperfusion within the first 48 hours of admission	35 (66%)	25 (55.6%)	0.289
Duration of hemoperfusion per session			
• 3 hours	2 (3.8%)	6 (13.3%)	0.085
• 4 hours	51 (96.2%)	39 (86.7%)	0.085
Number of hemoperfusion			
• 1 session	3 (5.7%)	6 (13.3%)	0.190
• 2 sessions	23 (43.4%)	20 (44.4%)	0.917
• 3 sessions	26 (49.1%)	17 (37.8%)	0.262
• 4 sessions	1 (1.9%)	1 (2.2%)	0.907
• 5 sessions	0 (0%)	1 (2.2%)	0.275
Requiring intermittent hemodialysis			
• Due to acute kidney injury	5 (9.4%)	20 (44.4%)	<0.001*
• Due to CKD stage 5D	5 (9.4%)	4 (8.9%)	0.926
Severity of sepsis syndrome			
• qSOFA ^a score			
- Score < 2	35 (66%)	16 (35.6%)	0.003*
- Score ≥ 2	6 (11.3%)	1 (2.2%)	0.081
• SOFA ^b score			
- Score 2-7	3 (5.7%)	4 (8.9%)	0.536
- Score 8-11	8 (15.1%)	13 (28.9%)	0.097
- Score > 11	1 (1.9%)	11 (24.4%)	0.001
PaO ₂ /FiO ₂ ratio and inflammatory markers - mean difference ^c (95% confidence interval)			
• PaO ₂ /FiO ₂ ratio (n=41)	66 (-50.69, 182.69)	71.68 (28.32, 115.05)	0.904
• Interleukin-6 (pg/ml) (n=8)	-177.4 (-886.3, 531.4)	320.9 (-363.2, 1005)	0.144
• hs-CRP (mg/L) (n=98)	-7.91 (-10.03, -5.79)	-6.56 (-9.44, -3.69)	0.442
• Ferritin (mg/ml) (n=96)	804 (-327, 1936)	3700 (982, 6417)	0.052
• D-dimer (mg/L) (n=86)	1.06 (-1.84, 3.97)	0.38 (-4.18, 4.94)	0.791
Consolidation in CXR – mean difference (95% confidence interval)			
• Before vs. after 24-48 hours of hemoperfusion (n=97)	7.6 (-1.58, 16.77)	3.89 (-2.46, 10.23)	0.506
• Before vs. day 28 of admission (n=41)	8.98 (-2.89, 20.85)	0	0.812

Data are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range) or number (%) unless specified otherwise

^a quick Sequential Organ Failure Assessment score was calculated based on respiratory rate, systolic blood pressure, and Glasgow Coma Score

^b Sequential Organ Failure Assessment score was calculated using PaO₂/FiO₂ ratio, platelet count, total bilirubin, Glasgow Coma Score, creatinine, and mean arterial pressure and/or dose of vasopressor

^c Mean difference represented the change from baseline after 24-48 hours of hemoperfusion
CXR, chest-X-ray; hs-CRP, high sensitivity c-reactive protein; *p-value <0.05

Kaplan-Meier curves showed no difference in 28-day survival between the hemoperfusion group and the conventional treatment group (54.1% vs. 42.1%; $p=0.198$) (Figure 2). There was also no difference in the survival in the subgroup of patients who had more severe disease (SOFA score ≥ 8) ($p=0.996$) (Figure 3).

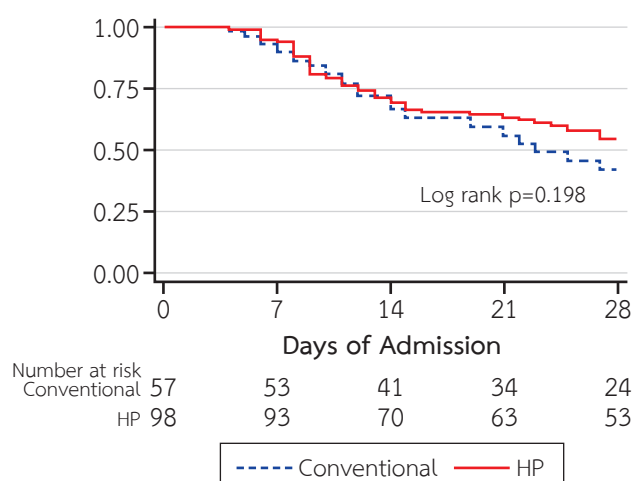


Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of 28-day survival for all patients
HP, hemoperfusion

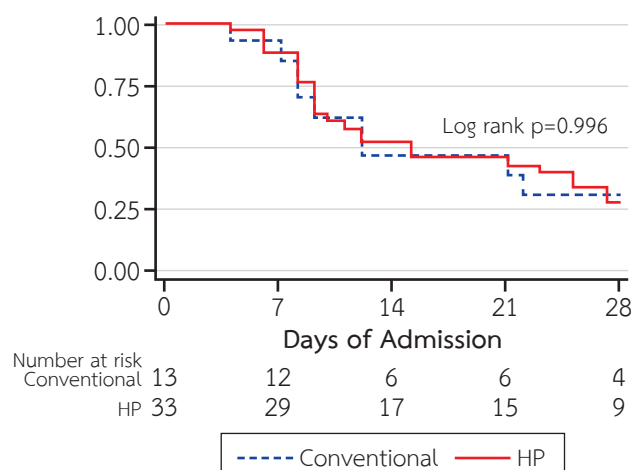


Figure 3 Kaplan-Meier survival curve of 28-day survival for the subgroup of patients with SOFA score ≥ 8
HP, hemoperfusion

The severity of hypoxemia, the levels of inflammatory markers, and chest X-ray findings before and after hemoperfusion are shown in Table 3. P/F ratio and hs-CRP improved considerably after 24-48 hours of hemoperfusion. There were no significant changes in the findings of the chest X-ray after hemoperfusion.

Table 3 Severity of hypoxemia, inflammatory markers, and chest-X-ray findings after hemoperfusion

Factors	Hemoperfusion (n=98)			
	Before	After	p-value	Mean difference (95% CI)
Parameter and inflammatory markers				
• PaO ₂ /FiO ₂ ratio (n=41)	139.85 ± 62.29	210.01 ± 112.56	0.001*	70.16 (28.6, 111.7)
• IL-6 (ng/ml) (n=8)	208.7 ± 226.15	342.73 ± 621.59	0.484	134.03 (-294, 562)
• hs-CRP (mg/L) (n=98)	11.88 ± 8.97	4.59 ± 5.38	<0.001*	-7.29 (-9.01, -5.57)
• Ferritin (mg/ml) (n=96)	2943 ± 5107	5045 ± 8155	0.003*	2101 (730, 3472)
• D-dimer (mg/L) (n=86)	6.46 ± 11.36	7.22 ± 8.96	0.553	0.76 (-1.77, 3.29)
Consolidation on CXR (%)				
• Before vs. after 24-48 hours of hemoperfusion (n=97)	86.17 ± 28.73	92.05 ± 15.12	0.042*	0.06 (0, 0.12)
• Before vs. day 28 of admission (n=41)	79.85 ± 35.01	88.61 ± 18.57	0.134	0.09 (-0.03, 0.2)

IL-6, interleukin 6; hs-CRP, high sensitivity c-reactive protein; CXR, chest-X-ray; CI, confidence interval

Cox proportion hazards competing risk regression analyses were performed to determine the predictors associated with 28-day survival (Table 4). In univariate

analysis, age ≥ 60 years, underlying chronic lung disease, AKI, requiring mechanical ventilation within the first 24 hours of admission, SOFA score >11 , P/F ratio 101-200,

hemoperfusion 4 hours/session, and consolidation on chest-X-ray >75% were associated with decreased 28-survival. In multivariate analysis, only age ≥ 60 years, AKI, and requiring mechanical ventilation within the first 24 hours of admission, were negative predictive risk factors for 28-day survival.

Table 4 Factors associated with 28-day survival

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Crude HR (95% CI)	p-value	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Age ≥ 60 years	1.97 (1.24, 3.12)	0.004*	2 (1.03, 3.89)	0.041*
COPD and chronic lung disease	11.43 (2.63, 49.59)	0.001*	-	-
Type 2 diabetes mellitus	0.81 (0.51, 1.29)	0.386	-	-
Obesity ^a	0.39 (0.12, 1.23)	0.108	-	-
CKD stage 5				
• Hemodialysis	0.69 (0.22, 2.18)	0.526	-	-
• Peritoneal dialysis	0.39 (0.05, 2.79)	0.347	-	-
• Non-dialysis	0.91 (0.22, 3.71)	0.897	-	-
Kidney Transplant Recipients	2.66 (0.65, 10.85)	0.172	-	-
Acute kidney injury	4.72 (2.87, 7.77)	<0.001*	4.28 (1.78, 10.27)	0.001*
Acute kidney injury requiring dialysis	1.14 (0.066, 1.97)	0.648	-	-
SOFA^b score				
• Score 8-11	2.07 (0.91, 4.72)	0.082	-	-
• Score > 11	4.16 (1.71, 10.16)	0.002*	-	-
Requiring mechanical ventilation within the first 24 hours of admission	2.26 (1.13, 4.51)	0.021*	2.87 (1.27, 6.45)	0.011*
PaO₂/FiO₂ ratio				
• > 300	1 (reference)			
• 201 $\leq$ 300	3.61 (0.43, 30.03)	0.234	-	-
• 101-200	7.53 (1.01, 56.27)	0.049*	-	-
• $\leq$ 100	6.97 (0.92, 52.91)	0.06	-	-
Consolidation on CXR				
• $\leq$ 50%	1 (reference)			
• 51-74%	1.54 (0.32, 7.4)	0.593	-	-
• $\geq$ 75%	2.38 (1.09, 5.19)	0.029*	0.72 (0.36, 1.4)	0.321
Hemoperfusion	0.75 (0.48, 1.17)	0.207	-	-
Duration of hemoperfusion				
• 3 hours per session	1 (reference)			
• 4 hours per session	0.41 (0.17, 0.97)	0.043*	-	-
Number of hemoperfusion				
- 2 sessions	1 (reference)			
- 3 sessions	0.81 (0.42, 1.55)	0.521	0.71 (0.36, 1.4)	0.321

^a defined as body weight >90 kg or body mass index ≥ 30 kg/m²

^b Sequential Organ Failure Assessment score was calculated using PaO₂/FiO₂ ratio, platelet count, total bilirubin, Glasgow Coma Score, creatinine, and mean arterial pressure and/or dose of vasopressor
CXR, chest-X-ray; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; *p-value <0.05

The causes of death are shown in **Table 5**. The most common cause of death for both groups was bacterial pneumonia ($p=0.642$). The conventional treatment group

had a significantly higher incidence of mortality from ARDS compared with the hemoperfusion group (15.8% vs. 4.1%; $p=0.011$).

Table 5. Cause of death for all patients

Cause of death	Hemoperfusion (n=53)	Conventional treatment (n=24)	p-value
Acute respiratory distress syndrome	4 (4.1%)	9 (15.8%)	0.011*
Bacterial pneumonia	31 (31.6%)	16 (28.1%)	0.642
Septic shock (except bacterial pneumonia and fungal infection)	5 (5.1%)	2 (3.5%)	0.645
Fungal infection	6 (6.1%)	5 (8.8%)	0.536
Acute myocardial infarction	1 (1%)	1 (1.8%)	0.696
Stroke	4 (4.1%)	0 (0%)	0.122
Kidney failure (refused dialysis)	14 (14.3%)	4 (7%)	0.173
Others (gastrointestinal bleeding, spontaneous pneumothorax)	0 (0%)	2 (3.5%)	0.062

* p -value < 0.05

Discussion

The present study demonstrated that treatment with hemoperfusion using HA 330® cartridge did reduce the 28-day mortality rate compared with conventional therapy in severe COVID-19 pneumonia during the outbreak of the delta variant. Hemoperfusion for 24-48 hours significantly improved PaO₂/FiO₂ ratio and reduced inflammatory markers. AKI was an independent risk factor for 28-day mortality.

Current evidence supports the use of immunomodulation in treating critically ill COVID-19 patients with CRS. However, the indication for cytokine removal hemoperfusion as adjuvant therapy remains individualized for patients with severe refractory acute respiratory failure and hyper-cytokemia.² Furthermore, clear threshold levels of inflammatory biomarkers for initiating hemoperfusion have yet to be established, with these levels potentially not being as elevated as in other acute inflammatory conditions.¹⁸ Previous studies suggest that patients with higher baseline cytokine concentrations may benefit

more from cytokine removal therapy, experiencing higher rates of cytokine removal.^{2,6} However, the short half-life of inflammatory cytokines—mere minutes—leads to rapid rebounds in cytokine levels.⁴ Moreover, hemoperfusion can inadvertently remove drugs from circulation, lowering their levels to subtherapeutic ranges.^{19,20} Consequently, the efficacy of hemoperfusion varies across studies, necessitating caution in its application.¹⁸

The previous case-control study on COVID-19 pneumonia patients with CRS and comparable SOFA score and P/F ratio to the present study who underwent hemoperfusion using HA 330® and Mediasorb® for 4 hours per session for at least 3 sessions showed no significant difference in the mortality rates between the hemoperfusion group compared with the non-hemoperfusion group.²¹ In the single-center randomized controlled trial (CYCOV) conducted by Supady et al. in severe COVID-19 pneumonia patients necessitating veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), CytoSorb® cartridge was introduced during the first 4 hours of ECMO

initiation compared to ECMO treatment alone. While the patients exhibited similar SOFA scores to the present study (score=9), they showed a poorer P/F ratio (62.7 to 84.2). Remdesivir and tocilizumab were administered to 17% and 55% of patients, respectively. Notably, the CytoSorb® group experienced a significantly lower survival rate (CytoSorb® 18% vs. ECMO alone 76%; $p=.0016$). Septic shock (41.1%) emerged as the leading cause of death in both groups.²²

In contrast, Surasit et al. conducted a prospective cohort study on severe COVID-19 pneumonia patients with a P/F ratio <200 who underwent hemoperfusion using HA 330® for 4 hours per session. The study compared the outcomes of patients who received ≥ 3 sessions of hemoperfusion versus those who received <3 sessions. The study cohort had a relatively lower SOFA score at baseline (3.53 to 4.3) than the present study and received early hemoperfusion within 8-15 hours of admission. The group that received ≥ 3 sessions of hemoperfusion had a lower 28-day mortality rate (adjusted hazard ratio 0.033 (95% CI 0.004 to 0.264); $p=0.001$).²³ Similarly, Mikaeili et al. conducted a prospective cohort study involving severe COVID-19 pneumonia patients with a P/F ratio < 200 who underwent hemoperfusion using HA 330® for at least 3 sessions of 4 hours each. The baseline APACHE II score ranged from 8 to 9, indicating less severity compared to the present study. Patients who received tocilizumab were excluded from the analysis. The study revealed that the hemoperfusion group exhibited a significantly lower mortality rate compared to the non-hemoperfusion group (37.1% vs. 63.6%; $p=0.03$).¹⁰

In the present study, patients exhibited high baseline SOFA scores, similar to Abdullayev et al. and CYCOV, and hemoperfusion failed to reduce mortality.^{21,22} Bacterial pneumonia and septic shock were the most common cause of death in the present study and CYCOV study.²² While hemoperfusion could facilitate endotoxin removal, the timing of hemoperfusion was crucial. Another potential factor contributing to the ineffectiveness of hemoperfusion was the variability in the treatment regimens used among different patients in the present study and that by Abdullayev et al.²¹

The present study revealed an improvement in the P/F ratio and hs-CRP following hemoperfusion which is consistent with other studies. For instance, Abdullayev et al. reported significant improvements in CRP and fibrinogen levels, while Mikaeili et al. demonstrated improvements in SpO₂ and P/F ratio.^{10,21} However, the present study could not demonstrate improvements in other inflammatory markers post-hemoperfusion. This discrepancy could be attributed to other co-existing conditions such as infection, liver injury, and blood transfusion.²⁴ Elevated D-dimer levels could be linked to thrombotic complications associated with COVID-19 infection.²⁵ The present study did not show any improvement in chest X-ray findings after hemoperfusion. Consolidations seen on chest X-rays could be the result of various pathologies, for example, pneumonia, heart failure, volume overload, and interstitial lung disease.

In the previous systematic review, AKI was reported in 35 out of 64 COVID-19 infected patients (56.2%), with an overall mortality rate of 66.2%.²⁶ One study indicated that AKI stage 3 had a hazard ratio for in-hospital death of 4.724.⁴ This finding aligns with that of Abdullayev et al. and the present study, which reported AKI in 50% and 46.2% of severe COVID-19 patients, respectively.²¹ Furthermore, the hemoperfusion group had a higher proportion of patients undergoing kidney replacement therapy compared to the conventional treatment (25.5% vs. 1.8%; $p<0.001$), and this was associated with a decrease in survival (44.4% vs. 9.4%; $p<0.001$).

The present study had several limitations. There were substantial differences in the baseline characteristics of the patients. The study was conducted in only one institution. Several data were missing including the history of COVID-19 vaccination, P/F ratios, and IL-6 levels.

In conclusion, adjuvant therapy with hemoperfusion using HA 330® was not associated with an improvement in 28-day survival in COVID-19 patients with severe pneumonia during the outbreak of the delta variant. Hemoperfusion resulted in an improvement in P/F ratio and inflammatory markers and AKI was an independent risk factor for mortality.

References

- Abbasi S, Naderi Z, Amra B, Atapour A, Dadkhahi SA, Eslami MJ, et al. Hemoperfusion in patients with severe COVID-19 respiratory failure, lifesaving or not? *J Res Med Sci*. 2021;26:34.
- Chang K, Li Y, Qin Z, Zhang Z, Wang L, Yang Q, et al. Effect of extracorporeal hemoabsorption in critically ill patients with COVID-19: A narrative review. *Front Immunol*. 2023;14:1074465.
- Schmidt JJ, Borchina DN, van T Klooster M, Bulhan-Soki K, Okioma R, Herbst L, et al. Interim-analysis of the COSA (COVID-19 patients treated with the Seraph® 100 Microbind® Affinity filter) registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;347.
- Chen G, Zhou Y, Ma J, Xia P, Qin Y, Li X. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? *Ren Fail*. 2020;42(1):483-88.
- Safari S, Salimi A, Zali A, Jahangirifard A, Bastanagh E, Aminnejad R, et al. Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Severe COVID-19 patients; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e67.
- Melegari G, Bertellini E, Melegari A, Trenti T, Malaguti S, Barbieri A. Hemoadsorption cartridge and coronavirus disease 2019 infections: A case report and brief literature review. *Artif Organs*. 2021;45(5):E130-E135.
- Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2022;48(10):1397-1408.
- Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, et al. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif*. 2021;50(1):17-27.
- Ankawi G, Fan W, Pomarè Montin D, Lorenzin A, Neri M, Caprara C, et al. A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. *Blood Purif*. 2019;47(1-3):94-100.
- Mikaeili H, Taghizadieh A, Nazemiyeh M, Rezaeifar P, Zununi Vahed S, Safiri S, et al. The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: A preliminary study. *Hemodial Int*. 2022;26(2):176-82.
- Peerapornratana S, Sirivongrangson P, Tungsanga S, Tiankanon K, Kulvichit W, Puthcharoen O, et al. Endotoxin Adsorbent Therapy in Severe COVID-19 Pneumonia. *Blood Purif*. 2021;1-8.
- Rampino T, Gregorini M, Perotti L, Ferrari F, Pattonieri EF, Grignano MA, et al. Hemoperfusion with CytoSorb as Adjuvant Therapy in Critically Ill Patients with SARS-CoV2 Pneumonia. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):566-71.
- De Rosa S, Cutuli SL, Ferrer R, Antonelli M, Ronco C; COVID-19 EUPHAS2 Collaborative Group. Polymyxin B hemoperfusion in coronavirus disease 2019 patients with endotoxic shock: Case series from EUPHAS2 registry. *Artif Organs*. 2021;45(6):E187-E194.
- Soleimani A, Taba SMM, Hasibi Taheri S, Loghman AH, Shayestehpour M. The effect of hemoperfusion on the outcome, clinical and laboratory findings of patients with severe COVID-19: a retrospective study. *New Microbes New Infect*. 2021;44:100937.
- Katagiri D, Ishikane M, Asai Y, Izumi S, Takasaki J, Katsuoka H, et al. Direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized polystyrene column for COVID-19. *J Clin Apher*. 2021;36(3):313-21.
- Hwang EJ, Kim H, Yoon SH, Goo JM, Park CM. Implementation of a Deep Learning- Based Computer-Aided Detection System for the Interpretation of Chest Radiographs in Patients Suspected for COVID-19. *Korean J Radiol*. 2020;21(10):1150-60.
- NIAID-RML. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guideline. NIH gov Published 2020.
- Shadvar K, Tagizadiyeh A, Gamari AA, Soleimanpour H, Mahmoodpoor A. Hemoperfusion as a Potential Treatment for Critically Ill COVID-19 Patients with Cytokine Storm. *Blood Purif*. 2021;50(3):405-07.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708.
- Shokouhi S, Barati S, Kazemini N, Jamali F, Roshan B, Sahraei Z. Evaluating the elimination status of medications used for COVID-19 during hemoperfusion and therapeutic plasma exchange: A review. *Int Immunopharmacol*. 2021;97:107707.
- Abdullayev R, Gul F, Bilgili B, Seven S, Cinel I. Cytokine Adsorption in Critically Ill COVID-19 Patients, a Case-Control Study. *J Intensive Care Med*. 2022;37(9):1223-28.
- Supady A, Weber E, Rieder M, Lothar A, Niklaus T, Zahn T, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):755-62.
- Surasit K, Srisawat N. The Efficacy of Early Additional Hemoperfusion Therapy for Severe COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Blood Purif*. 2022;51(11):879-88.
- Sandnes M, Ulvik RJ, Vorland M, Reikvam H. Hyperferritinemia-A Clinical Overview. *J Clin Med*. 2021;10(9):2008.
- Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(8):e0256744.
- Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A, Omid F, Kazemi SN, Hajikhani B, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:705908.

Predictors and Outcomes of Erythrocytosis After Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus

Panita Prasathinphimai, Laddaporn Wongluechai

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Current evidence suggests that treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) may increase hemoglobin levels. An increase in hemoglobin may be beneficial in improving cardiovascular and renal outcomes. This study examined changes in hemoglobin, the prevalence, and predictors of erythrocytosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who received SGLT2i. The associations between erythrocytosis with cardiovascular events and renal outcomes were also investigated.

Methods: This retrospective study was conducted in patients with T2DM who received SGLT2i for at least 3 consecutive months between January 2020 and December 2022. Hemoglobin and hematocrit were collected at baseline and after 3-12 months of SGLT2i treatment until the end of the study. Erythrocytosis was defined as an increase in hemoglobin level ≥ 2 gm/dL from baseline during the study period.

Results: Three hundred thirty-six patients were included in the study. The prevalence of erythrocytosis was 125 patients (37.2 %). The hemoglobin levels increased over time with median differences from baseline of 0.7, 1, 1.3, and 1.5 gm/dL at 3, 6, 12, and >24 months, respectively. The predictors of erythrocytosis were age >60 years, chronic kidney disease, using thiazide and beta-blockers, lower hemoglobin, and estimated glomerular filtration rate at baseline. Cardiovascular and renal outcomes were not different between the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups.

Conclusion: A gradual increase in hemoglobin levels was observed in patients with T2DM after SGLT2i treatment. Erythrocytosis was common but was not associated with adverse cardiovascular events or renal outcomes.

Keywords: SGLT2 inhibitors; hemoconcentration; DM; cardiovascular disease; AKI; CKD progression

Corresponding author: Laddaporn Wongluechai

Email: eve306@gmail.com

Received: 24 February 2024; *Revised:* 17 April 2024; *Accepted:* 17 April 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.

ปัจจัยทำนายและผลลัพธ์ของภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นหลังได้รับยา Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ปณิดา ปราสาทหินพิมาย, ลัดดาพร วงษ์ลือชัย

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

บทนำ: จากการศึกษาพบว่ายากลุ่ม Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i) อาจทำให้ความเข้มข้นของเลือดสูงขึ้นได้ ความเข้มข้นเลือดที่สูงขึ้นนี้อาจส่งผลต่อผู้ป่วยทั้งทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบไต การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นเลือด ความชุกและปัจจัยทำนายการเกิดภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้น (erythrocytosis) และเปรียบเทียบการเกิดผลลัพธ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและไต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นกับกลุ่มที่ไม่พบภาวะดังกล่าว ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากรับยา SGLT2i

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาแบบย้อนหลังระหว่างเดือนมกราคม 2563 – ธันวาคม 2565 ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i ติดต่อกันนานมากกว่า 3 เดือน โดยมีการเก็บข้อมูลระดับฮีโมโกลบิน และ/หรือ ฮีมาโตคริต ก่อนให้การรักษาระยะ 3-12 เดือนหลังจากรับยาไปจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน ≥ 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จากก่อนการรักษาถือว่ามีความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้น

ผลการศึกษา: มีผู้ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและออกจำนวนทั้งหมด 336 คน หลังได้รับยา SGLT2i พบว่าความเข้มข้นเลือดมีการเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ผ่านไป โดยมีค่ามัธยฐานของการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินอยู่ที่ 0.7, 1, 1.3, 1.5 กรัม/เดซิลิตร ที่ระยะเวลา 3, 6, 12, >24 เดือนตามลำดับ มีผู้ป่วยที่เข้าข่ายภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 37.2 ปัจจัยที่ทำนายภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, เป็นโรคไตเรื้อรัง, ได้รับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และ ยา beta-blockers, มีค่าฮีโมโกลบินและอัตราการกรองของไตตั้งต้นต่ำ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นกับผลลัพธ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบไต

สรุป: ฮีโมโกลบินมีระดับเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังได้รับการรักษาด้วย SGLT2i โดยพบความชุกของภาวะความเข้มข้นเลือดเพิ่มสูงขึ้นที่ค่อนข้างสูง ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะดังกล่าวกับผลลัพธ์ของระบบหัวใจและหลอดเลือดและระบบไต

คำสำคัญ: เลือดข้น; ยาเบาหวาน; หัวใจขาดเลือด; หลอดเลือดแดงอุดตัน; หลอดเลือดหัวใจอุดตัน; ไตวาย; ไตเรื้อรัง

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is highly prevalent and associated with microvascular and macrovascular complications, leading to an increased risk of death.¹⁻³ Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) were introduced in 2013-2014.⁶ In 2015, the landmark clinical trial (EMPA-REG) that investigated cardiovascular and renal

outcomes which involved more than 7,000 participants found that empagliflozin significantly reduced the risk of the primary composite endpoint including cardiovascular death, nonfatal heart attack, or nonfatal stroke.⁷ The subsequent study of empagliflozin in patients with chronic kidney disease (CKD) revealed a significant reduction in the composite renal outcome of the

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ลัดดาพร วงษ์ลือชัย

อีเมล: eve306@gmail.com

รับบทความ: 24 กุมภาพันธ์ 2567; ปรับปรุงแก้ไข: 17 เมษายน 2567; รับผิดชอบ: 17 เมษายน 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.

progression of kidney disease, death from renal causes, or death from cardiovascular causes.⁸ Similarly, the study of dapagliflozin in patients with CKD (DAPA-CKD) that evaluated over 4,000 patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 25-75 mL/minute/1.73 m² and the urinary albumin-to-creatinine ratio of 200 - 5,000 mg/gm also found a reduction in the composite renal outcome.⁹ Therefore, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2022 and American Diabetes Association 2022 guidelines recommend SGLT2i as the first-line treatment in T2DM with CKD.^{10,11}

In the EMPA-REG study, an increase in hemoglobin of 0.8 g/dL and hematocrit of 4.8 % in the empagliflozin group compared with -0.1 g/dL and 0.9% in the placebo group was observed. The beneficial effect on cardiovascular outcome was also suggested.⁷ The results from the Dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE TIMI 58) also demonstrated a lower rate of cardiovascular death or hospitalization for heart failure in the dapagliflozin group.¹² The results from a systematic review and meta-analysis of 40 randomized controlled trials, which included more than 20,000 patients, demonstrated that SGLT2i caused a significant increase in hematocrit levels [weighted mean difference (95% confidence interval): 2.67 (2.53-2.82), *P* <0.001].¹³

Anemia is one of the non-traditional risk factors for cardiovascular disease in patients with CKD.^{5,14} The results from landmark studies and meta-analysis suggested that the beneficial effects of SGLT2i in correcting anemia in both CKD and non-CKD patients are associated with a reduction in cardiovascular events and CKD progression.^{7,13} One of the proposed mechanisms is an increase in erythropoietin production after SGLT2i treatment. Erythropoietin is produced from peritubular fibroblast-like interstitial cells in the renal cortex called renal erythropoietin-producing cells (REPs). SGLT2i induces hypoxia in the renal tubulointerstitium and triggers the upregulation of hypoxia-inducible transcription factors.¹⁵ SGLT2i also decreases proinflammatory molecules produced by stressed renal tubular epithelial cells.¹⁶ These molecules stimulate the conversion of REPs from hypoxia-responsive cells to fibrogenic

myofibroblasts that have decreased sensitivity to hypoxic response and produce inflammatory cytokines and fibrotic molecules instead of erythropoietin.¹⁷ The second mechanism involves the inhibition of hepcidin. Hepcidin is an iron regulatory protein that binds to ferroportin in the plasma membrane, thereby inhibiting its ability to transport iron.¹⁸ In T2DM, an increase in proinflammatory cytokines activates STAT3 and increases the gene expression of hepcidin.^{19,20} Dapagliflozin reduces circulating concentrations of hepcidin and ferritin and increases the levels of the hepcidin inhibitor, erythroferrone.¹⁸

Erythrocytosis is defined as a mean increase in red blood cell concentration (hemoglobin or red blood cells per total blood volume) beyond the normal range (hemoglobin >18.5 g/dL in males or >16.5 g/dL in females), or hemoglobin and hematocrit levels surpassing the 99th percentile for the same age and gender group. In addition, erythrocytosis can manifest as an increase in hemoglobin of ≥ 2 g/dL from baseline.²¹ Erythrocytosis is caused by both primary and secondary factors. The most common causes of erythrocytosis typically arise from conditions that result in hypoxemia or erythropoietin overproduction. This includes smoking, sleep apnea, living in high altitude areas, carbon monoxide poisoning, cerebellar hemangioblastoma, parathyroid carcinoma, or meningioma. Erythrocytosis is also a common side effect of various drug therapies, including diuretics, testosterone, and recombinant human erythropoietin.²²

The present study examined the changes in hemoglobin and the predictors of erythrocytosis in patients with T2DM who received SGLT2i treatment. Differences in cardiovascular events and renal outcomes between the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups were also investigated.

Materials and Methods

This retrospective cohort study was conducted between January 2020 and December 2022 at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Thailand. This study was approved by the Research Ethics Committee of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (approval number 65068).

The study included 9,077 patients who were taking SGLT2i (Empagliflozin and Dapagliflozin). The inclusion criteria were as follows: (1) age ≥ 18 years; (2) diagnosis of T2DM; (3) receiving SGLT2i for more than three consecutive months and (4) having hemoglobin and/or hematocrit levels before and after 3-12 months of the SGLT2i treatment. The exclusion criteria were underlying anemia caused by impaired bone marrow function, active bleeding, history of chronic blood loss, and receiving erythropoietin-stimulating agent injection.

Definitions

In this study, we defined erythrocytosis as the increase in hemoglobin level ≥ 2 g/dL from baseline before SGLT2i treatment. Cardiovascular events and renal outcomes recorded were acute coronary syndrome, acute stroke, congestive heart failure, acute kidney injury, progression of CKD (sustained decline in eGFR), metabolic acidosis (including diabetic ketoacidosis), and urinary tract infection.

Sample size calculation

The sample size was calculated using the G*Power Version 3.1 program with F tests family, Linear Multiple regression: Fixed Model, R2 deviation from zero. An α level of 0.05, power of 0.8, and 22 factors of interest (including dummy variables) were used, with an effect size of 0.07 (small to medium, based on mean comparison from minimum = 0.01 to 0.1 for maximum sample size). A minimum of 328 patients were required for the study.²³

Statistical analysis

Data are presented with mean $\pm$ standard deviation. Univariate logistic regression analysis was conducted to examine the factors predicting erythrocytosis. Differences between the two groups were compared using the Student T-test or chi-square test. Spearman’s correlation was used to analyze the association between two continuous variables. The correlation between the ranges of eGFR and hemoglobin was analyzed by One-way ANOVA. The relationships between erythrocytosis with cardiovascular events and renal outcomes were analyzed using Cox proportional hazards regression models with appropriate adjustments for confounders. All statistical analyses were performed with STATA version SE 17.0 (Stata Corp LLC), using a two-sided significance level of 5%.

Results

Table 1 shows the baseline characteristics and laboratory data of all patients. The average hemoglobin and hematocrit were 12 ± 1.6 g/dL and 36.8 ± 5 %, respectively. The average eGFR was 74.2 mL/min/1.73 m². The albuminuria level was <30 mg/g in 100 patients (44.6%), 30-300 mg/g in 88 patients (39.3%), and >300 mg/g in 35 patients (15.6%). Dapagliflozin was administered to 195 patients (58%) and empagliflozin was administered to 141 patients (42%).

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Baseline characteristics	N = 336
Female, N (%)	158 (47)
Age >60 years, N (%)	222 (66)
Age (years)	65 $\pm$ 10.7
Body mass index (kg/m ²)	27.32 $\pm$ 5.3
Co-morbidities, N (%)	
• Hypertension	308 (91.7)
• Dyslipidemia	333 (99.1)
• Coronary arterial disease	87 (25.9)
• Cerebrovascular disease	17 (5.1)
• Chronic kidney disease	124 (36.9)
• Obstructive sleep apnea	26 (7.7)
• Morbid obesity	31 (9.2)
Stages of chronic kidney disease, N (%)	
• Stage 1	122 (36.3)
• Stage 2	95 (28.3)
• Stage 3	110 (32.7)
• Stage 4	8 (2.4)
• Stage 5	1 (0.3)
Hemoglobin (g/dL)	12 $\pm$ 1.6
Hematocrit (%)	36.8 $\pm$ 5
eGFR (mL/min.1.73m ²)	74.2 $\pm$ 25.6
LDL-Cholesterol (mg/dL)	99.1 $\pm$ 29.7
Albuminuria (mg/g) (N; %)	(N = 224)
• <30	100 (44.6)
• 30-300	88 (39.3)
• > 300	35 (15.6)
Types of SGLT2i (N; %)	
• Dapagliflozin	195 (58)
• Empagliflozin	141 (42)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low density lipoprotein; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Changes in hemoglobin and hematocrit levels over time are shown in **Figure 1**. The average hemoglobin and hematocrit levels gradually increased from baseline, with the highest hemoglobin and hematocrit levels observed at >24 months. The differences in the hemoglobin and hematocrit levels from baseline are presented in **Figure 2**. The median differences in hemoglobin from baseline were 0.7, 1, 1.3, and 1.5 g/dL

at 3, 6, 12, and >24 months, respectively. The greatest increases in hemoglobin and hematocrit at >24 months were 1.5 g/dL (interquartile range 0.6 - 2.3) and 4.8 % (interquartile range 1.7 - 6.9), respectively. Erythrocytosis was observed in 125 patients (37.2%) at 12-24 months and >24 months. These 125 patients were categorized into the erythrocytosis group, leaving 211 patients in the non-erythrocytosis group.

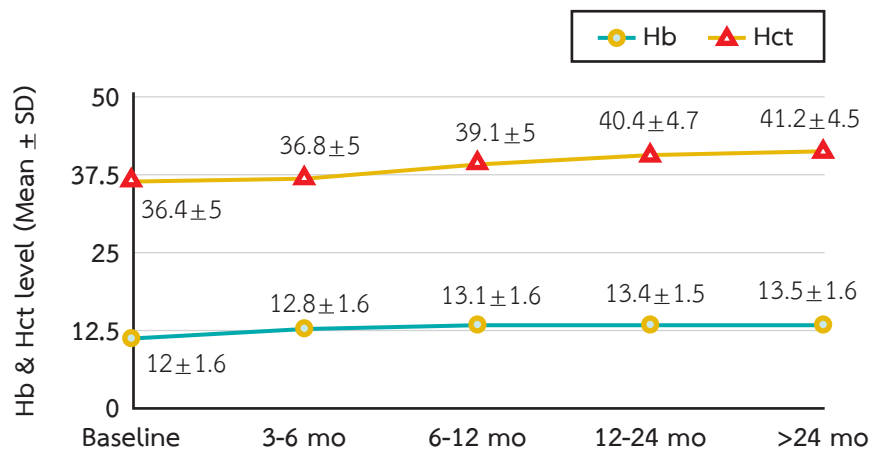


Figure 1 Changes in hemoglobin and hematocrit after sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors treatment Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; mo, months; SD, standard deviation

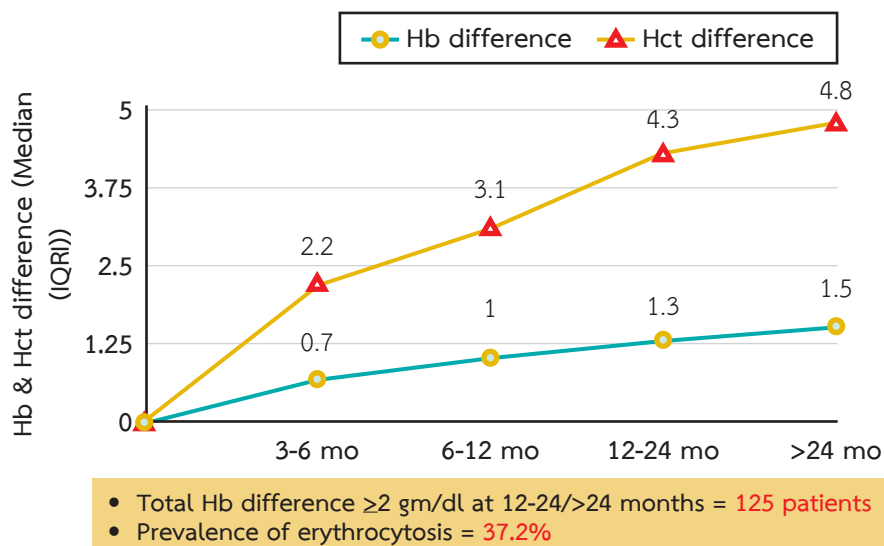


Figure 2 Changes in hemoglobin and hematocrit from baseline after sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors treatment Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; mo, months; IQR, interquartile range

Table 2 shows the results of the predictors of erythrocytosis. Age >60 years, using beta-blockers and thiazides, lower baseline hemoglobin/hematocrit, and kidney function were associated with erythrocytosis. The trends of hemoglobin levels in the group of patients

with erythrocytosis and without erythrocytosis are shown in **Figure 3**. In the group with erythrocytosis, the increase in the hemoglobin levels was more evident compared with the group without erythrocytosis.

Table 2 Logistic regression analyses of the predictors of erythrocytosis

Parameters	Non-erythrocytosis (N = 211)	Erythrocytosis (N = 125)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P
Female (N, %)	97 (64.0)	61 (36)	1.12 (0.72– 1.74)	0.616
Age >60 years (N, %)	128 (57.7)	94 (42.3)	1.97 (1.20 - 3.21)	0.007
Co-morbidities (N, %)				
• Hypertension	190 (61.7)	118 (38.3)	1.86 (0.77 - 4.52)	0.169
• Dyslipidemia	210 (63.1)	123 (36.9)	0.29 (0.03 - 3.26)	0.318
• Cardiovascular disease	48 (55.2)	39 (44.8)	1.54 (0.94 - 2.53)	0.088
• Cerebrovascular disease	12 (70.6)	5 (29.4)	0.69 (0.24 - 2.01)	0.497
• Chronic kidney disease	68 (54.8)	56 (45.2)	1.71 (1.08 - 2.69)	0.021
• Obstructive sleep apnea	20 (76.9)	6 (23.1)	0.48 (0.19 - 1.23)	0.128
• Congestive heart failure	17 (68)	8 (32)	0.78 (0.33 - 1.86)	0.577
• Morbid obesity	21 (67.7)	10 (32.3)	0.79 (0.36 - 1.73)	0.551
Antihypertensive drugs (N, %)				
• ACEI/ARB	133 (63)	79 (63.2)	1.01 (0.64 - 1.59)	0.976
• Beta-blocker	59 (28)	53 (42)	1.9 (1.19 - 3.02)	0.007
• Calcium-channel blocker	96 (45.5)	60 (48)	1.11 (0.71 - 1.72)	0.657
• Thiazide	3 (1.42)	9 (7.2)	5.38 (1.43 - 20.26)	0.013
• Furosemide	31 (14.7)	23 (18.4)	1.31 (0.72 - 2.37)	0.372
Antihyperglycemic drugs				
• Sulfonylurea	84 (39.8)	52 (41.6)	1.08 (0.69-1.69)	0.747
• Metformin	156 (73.9)	86 (68.8)	0.78 (0.48-1.27)	0.311
• Insulin	65 (30.8)	40 (32)	1.06 (0.66-1.7)	0.819
• DPP4 inhibitors	108 (51.2)	71 (56.8)	1.25 (0.8-1.96)	0.319
• GLP1-receptor agonist	16 (7.56)	12 (9.6)	1.29 (0.59-2.83)	0.519
Cardiovascular disease drugs				
• Aspirin	95 (45)	58 (46.4)	1.06 (0.68 - 1.65)	0.807
• Clopidogrel	19 (9)	14 (11.2)	1.27 (0.61 - 2.64)	0.514
• Statins	198 (93.8)	118 (94.4)	1.11 (0.43 - 2.85)	0.834
• Ezetimibe	25 (11.9)	13 (10.4)	0.86 (0.42 - 1.76)	0.686
• Cilostazol	6 (2.8)	4 (3.2)	1.13 (0.31 - 4.08)	0.853
• Ticagrelor	2 (1)	3 (2.4)	2.57 (0.42 - 15.59)	0.305
• DOACs	4 (1.9)	4 (3.2)	1.71 (0.42 - 6.96)	0.454
• Warfarin	1 (0.5)	5 (4)	8.75 (1.01-75.77)	0.049
Laboratory data				
• Hemoglobin (g/dL)	12.4 ± 1.5	11.2 ± 1.5	0.59 (0.5 - 0.7)	<0.001
• Hematocrit (%)	38.1 ± 4.5	34.5 ± 4.9	0.84 (0.79 - 0.89)	<0.001
• Creatinine (mg/dl)	0.89 (0.6 - 1.15)	1.02 (0.79-1.33)	1.71 (1.05 - 2.79)	0.031
• eGFR (mL/min/1.73 m ²); median (IQR)	79 (55 - 99)	69 (49 - 92)	0.98 (0.98 - 0.99)	0.005

Parameters	Non-erythrocytosis (N = 211)	Erythrocytosis (N = 125)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P
CKD stages (N; %)				
• stage 1	84 (39.8)	38 (30.4)	1	
• stage 2	63 (29.9)	32 (25.6)	1.12 (0.63 - 1.99)	0.692
• stage 3	58 (27.5)	52 (41.6)	1.98 (1.16 - 3.39)	0.012
• stage 4	5 (2.4)	3 (2.4)	1.33 (0.30 - 5.84)	0.709
• stage 5	1 (0.5)	0 (0)	NA	NA
Type of SGLT2i (N; %)				
• Dapagliflozin	126 (59.7)	68 (54.4)	1	
• Empagliflozin	82 (38.8)	57 (45.6)	1.29 (0.82-2.02)	0.269

ACEI/ARB; angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; GLP1, glucagon-like peptide-1; DOACs; direct oral anticoagulants; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; SGLT2i; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

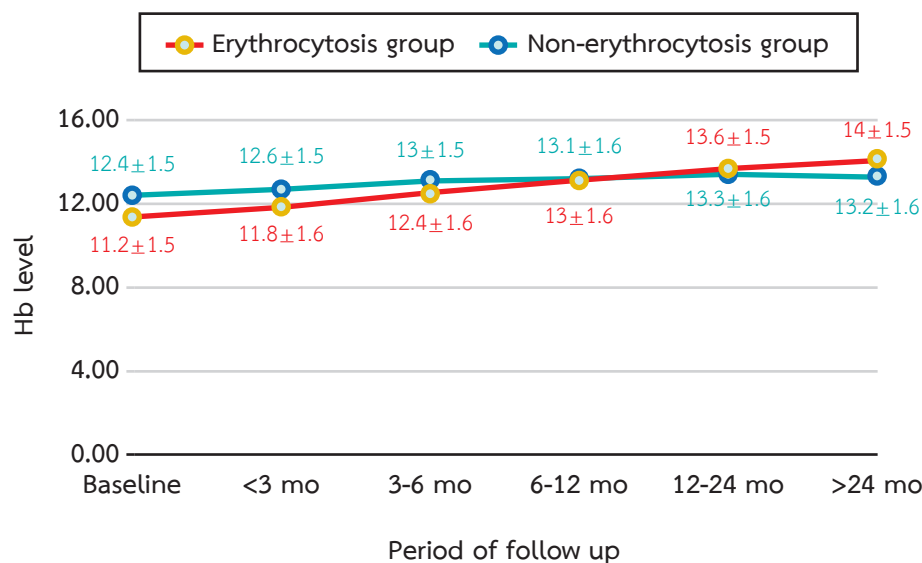


Figure 3 Trends in hemoglobin levels in erythrocytosis and non-erythrocytosis groups

Hb; hemoglobin; mo, months

The eGFR values during the follow-up period of the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups are shown in **Figure 4**. The erythrocytosis group had a lower eGFR baseline. An initial drop in eGFR was observed in both

groups. Thereafter, a gradual return of eGFR to baseline was observed in both groups, with a tendency towards a heightened preservation of renal function in the erythrocytosis group.

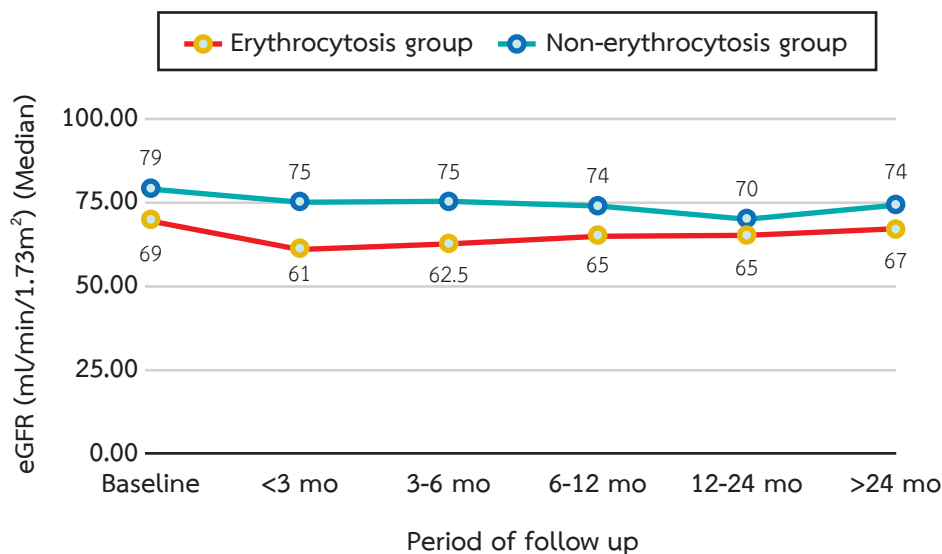


Figure 4 Changes in estimated glomerular filtration rate in the erythrocytosis and non-erythrocytosis group
eGFR, estimated glomerular filtration rate; mo, months

The correlation between hemoglobin levels and eGFR at >24 months is shown in **Figure 5**. There was a weak but significant correlation between hemoglobin levels and eGFR ($r = 0.316$, $P < 0.001$). **Figure 6** shows the changes in hemoglobin levels from baseline and the average hemoglobin levels according to the ranges of eGFR (<30, 30-59, ≥ 60 mL/min/1.73 m²) at >24 months.

The increase in hemoglobin from baseline was lowest in the group with eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m², but between-group differences did not reach statistical significance ($P=0.46$). The average hemoglobin level at >24 months was highest in the group with eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m² with a significant difference between the 3 groups ($P < 0.001$).

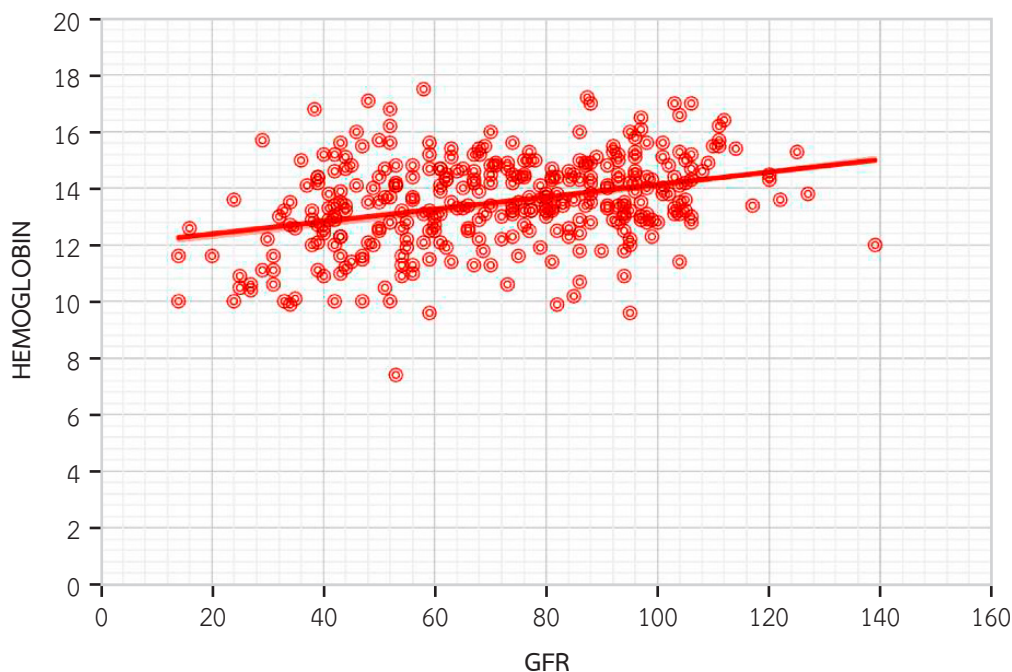


Figure 5 Correlation between hemoglobin levels and estimated glomerular filtration rate at > 24 months
GFR, glomerular filtration rate

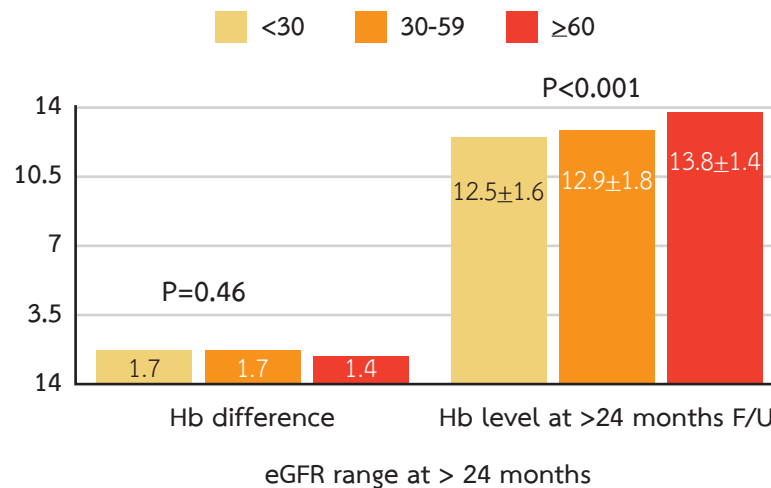


Figure 6 Changes in hemoglobin levels from baseline and the average hemoglobin levels at >24 months according to kidney function

eGFR, estimated glomerular filtration rate; Hb, hemoglobin

Cardiovascular events and renal outcomes

The cardiovascular events and renal outcomes associated with SGLT2i treatment in patients with and without erythrocytosis are presented in **Table 3**. There

were no differences in cardiovascular events and renal outcomes between the two groups. A tendency toward an increase in mortality was observed in the non-erythrocytosis group.

Table 3 Cardiovascular events and renal outcomes in the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups

Adverse events (N/%)	Non-erythrocytosis (N = 211)	Erythrocytosis (N = 125)	P-value
Cardiovascular events	15 (7.1)	10 (8)	0.764
• Acute coronary syndrome	5 (2.4)	4 (3.2)	0.732
• Acute stroke	4 (1.9)	1 (0.8)	0.655
• Congestive heart failure	6 (2.8)	5 (4)	0.546
Deep venous thrombosis	1 (0.5)	0 (0)	1.000
Renal events	21 (10)	15 (12)	0.558
• Acute kidney injury	6 (2.8)	2 (1.6)	0.715
• CKD progression	7 (3.3)	6 (4.8)	0.563
• Metabolic acidosis (including diabetic ketoacidosis)	1 (0.5)	1 (0.8)	1.000
• Urinary tract infection	9 (4.3)	8 (6.4)	0.443
Death from any cause	6 (2.8)	0 (0)	0.057
• Sepsis	2 (1)	0 (0)	0.531
• Thrombotic cardiovascular events	1 (0.5)	0 (0)	1.000
• Heart failure	2 (1)	0 (0)	0.531
• Malignancy	1 (0.5)	0 (0)	1.000

CKD, chronic kidney disease

Discussion

The present study investigated the changes in hemoglobin, prevalence, and predictors of erythrocytosis and cardiovascular events and renal outcomes associated with erythrocytosis after SGLT2i treatment in patients with T2DM. A gradual increase in hemoglobin levels over time was observed after SGLT2i treatment. The prevalence of erythrocytosis was 32.7%. Predictors of erythrocytosis included older age, using thiazide diuretics and beta-blockers, and lower hemoglobin and kidney function at baseline. There was no difference in cardiovascular events and renal outcomes between the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups.

An increase in hemoglobin after SGLT2i treatment has been reported previously.¹³ Similar to previous studies, the present study demonstrated a significant increase in hemoglobin from baseline after SGLT2i treatment. The prevalence of erythrocytosis in the present study appeared to be higher than that in previous studies that reported a 2-4% increase in hematocrit relative to placebo after 8 weeks of SGLT2i treatment.²⁴ It is possible that this study had a longer follow-up period, and the continued increase of hemoglobin was observed beyond 8 weeks of treatment. The decline in eGFR at the beginning of treatment with SGLT2i could be explained by the diuretic effect of the drug. However, an increase in hemoglobin was observed beyond the early period indicating that hemoconcentration was not responsible for the increase in hemoglobin and hematocrit. As mentioned earlier, SGLT2i can enhance erythropoiesis through several mechanisms.¹⁵⁻¹⁸

This study also showed that both erythrocytosis and non-erythrocytosis groups were able to maintain eGFR throughout the study period. There was a trend that suggested better preservation of eGFR in the erythrocytosis group at 24 weeks. The weak correlation between hemoglobin and eGFR was also evident, with the group with lower eGFR at baseline being more likely to develop erythrocytosis. The greater change in hemoglobin after SGLT2i treatment in the group of patients with lower eGFR and hemoglobin at baseline might be partly responsible for the trend toward the preservation of

eGFR in the erythrocytosis group. Previous studies have demonstrated an association between the increase in hemoglobin and better renal function after SGLT2i treatment.^{7,8,9}

Regarding cardiovascular events and renal outcomes, there was no significant difference in the incidence of cardiovascular events and renal outcomes between the erythrocytosis and non-erythrocytosis groups. However, there was a borderline statistically significant difference in mortality between the two groups, with no deaths in the erythrocytosis group and six deaths in the non-erythrocytosis group. This finding could be partly explained by the lower hemoglobin level in the non-erythrocytosis group.

Limitations

This study was a retrospective observational study; therefore, the study was subjected to selection bias and confounding variables. The effects of SGLT2i on outcomes could not be ascertained because of the lack of a control group. The study was conducted in a single center, thereby limiting the generalizability of the results. The findings from the present study require confirmation from larger randomized trials with longer follow-up periods.

Conclusion

A gradual increase in hemoglobin levels was observed after SGLT2i treatment in patients with T2DM. The prevalence of erythrocytosis was high, and the predictors of erythrocytosis included lower hemoglobin and kidney function at baseline. The presence of erythrocytosis did not significantly affect cardiovascular events and renal outcomes.

References

1. Vejakama P, Ingsathit A, Attia J, Thakkinstian A. Epidemiological Study of Chronic Kidney Disease Progression: A Large-Scale Population-Based Cohort Study. *Medicine* (Baltimore). 2015;94(4):e475.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

- and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861–9.
3. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(4):487–97.
 4. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, Korpaisarn S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015;108(11):879–84.
 5. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(12):672–81.
 6. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(4):463–86.
 7. 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.
 8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–27.
 9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46.
 10. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–S127.
 11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022;40(1):10–38.
 12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57.
 13. Wang X, Fu R, Liu H, Ma Y, Qiu X, Dong Z. The effects of sodium glucose co-transporter (SGLT) 2 inhibitors on hematocrit levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2021;10(6):6467–81.
 14. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):125–34.
 15. Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, Vlahakos VD, Bacharaki D, Raptis AE, et al. Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):349–56.
 16. Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol.* 2015;6:167.
 17. Souma T, Nezu M, Nakano D, Yamazaki S, Hirano I, Sekine H, et al. Erythropoietin Synthesis in Renal Myofibroblasts Is Restored by Activation of Hypoxia Signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(2):428–38.
 18. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa057.
 19. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance. *Mol Med.* 2008;14(3–4):222–31.
 20. Fleming RE. Iron and inflammation: cross-talk between pathways regulating hepcidin. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(5):491–4.
 21. Mithoowani S, Laureano M, Crowther MA, Hillis CM. Investigation and management of erythrocytosis. *CMAJ.* 2020;192(32):E913–8.
 22. Gašperšič J, Kristan A, Kunej T, Zupan IP, Debeljak N. Erythrocytosis: genes and pathways involved in disease development. *Blood Transfus.* 2021;19(6):518–32.
 23. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–91.
 24. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation.* 2019;139(17):1985–7.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย