บทที่ 1

บทนำ

ภาวะไตวาย (kidney failure) เป็นภาวะเสื่อมการทำงานของไต ซึ่งความผิดปกติอาจเกิดจากความผิดปกติของไตเองหรือความผิดปกติของระบบการทำงานอื่นของร่างกาย ส่งผลให้การทำงานของไตลดลง[1] ผู้ป่วยเหล่านี้มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาทดแทนการทำงานของไต (renal replacement therapy;RRT)[2,3] ได้แก่การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis;PD) การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis;HD) หรือการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation;KT) ซึ่งจากการศึกษาด้านระบาดวิทยาของโรคไตพบว่าจำนวนผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการรักษาทดแทนการทำงานของไต (end-stage renal disease;ESRD) มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทุกปี จากรายงานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.2001[4] พบความชุกของผู้ป่วย ESRD เท่ากับ 308 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี ค.ศ.1998 และเพิ่มจำนวนขึ้นเป็น 315 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี ค.ศ.1999 โดยโรคเบาหวาน (diabetes mellitus) ความดันเลือดสูง (hypertension) และไตอักเสบโกเมอรูโลเนไฟรตีส (glomerulonephritis) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะ ESRD ที่พบมากที่สุดเรียงตามลำดับในประชากรอเมริกัน สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยไทยจากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย ESRD โดยมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ.2540-2543[5] พบว่าความชุกของการเกิดภาวะ ESRD เพิ่มขึ้นเช่นกัน โดยเพิ่มขึ้นจาก 54.4 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี พ.ศ. 2541 เป็น 99.4 คนต่อประชากร 1 ล้านคนในปี พ.ศ. 2543 และในปี พ.ศ. 2540 อุบัติการณ์ของภาวะ ESRD ในผู้ป่วยใหม่เท่ากับ 362 รายและเพิ่มเป็น 522 รายในปี พ.ศ. 2543 ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าภาวะ ESRD เป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งทางด้านสาธารณสุขของประเทศ เนื่องจากมีแนวโน้มสูงขึ้นที่จะพบผู้ป่วยใหม่และการรักษาทดแทนการทำงานของไตต้องเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมากเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้

ปัจจุบันการรักษาทดแทนการทำงานของไตด้วยวิธี HD เป็นวิธีการรักษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดเมื่อเทียบกับ PD และ KT[2] โดยเป้าหมายที่สำคัญในการให้การรักษาผู้ป่วย ESRD คือทดแทนการทำงานของไตให้ผู้ป่วยสามารถดำรงชีวิตได้ ตลอดจนให้การรักษาและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ซึ่งเกิดขึ้นได้ทั้งในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดและไม่ได้รับการฟอกเลือด ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้แก่ ความผิดปกติของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ (volume and electrolyte imbalance) ภาวะความดันเลือดสูง ภาวะเลือดจาง (anemia) ความผิดปกติของข้อและกระดูกจากโรคไต (renal osteodystrophy) ความผิดปกติของ

ของสมดุลกรด-ด่าง (acid-base imbalance) ความผิดปกติของระบบหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular complication) ความผิดปกติที่เกิดจากการคั่งของของเสียในเลือด (uremia) และความผิดปกติของระดับสารเคมีในเลือดเช่น แอลบูมิน (albumin;Alb) กรดยูริก (uric acid) หรือฮอร์โมนบางชนิด เป็นต้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อสุขภาพโดยรวมและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

ความผิดปกติของกระดูกและข้อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วย ESRD เนื่องจากอาการแสดงของความผิดปกตินี้ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย[6,7] ทำให้เกิดความเจ็บปวดแบบเรื้อรัง ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ความผิดปกติของกระดูกและข้อในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ ความผิดปกติของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) เป็นสาเหตุหนึ่งที่พบมาก การศึกษาเชิงสำรวจของ Salem[8] ในผู้ป่วย HD จำนวน 621 ราย พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism;2^0-HPT) คือระดับ PTH สูงมากกว่า 3 เท่าของระดับปกติ (ระดับ PTH ปกติเท่ากับ 15-65 pg/ml) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย HD จำนวนมากมีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของกระดูกและข้อ ลักษณะความผิดปกติที่สำคัญของกระดูกที่พบจากภาวะ 2^0-HPT[7,9,10] คือ high turn over bone disease โดยมีการเพิ่มขึ้นของ bone resorption surface, osteoclastic, osteoblastic activity, endosteal fibrosis และจำนวน osteaclast และยังพบการเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบของ osteoid ผลของความผิดปกติต่างๆนี้ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายของโมเลกุลแคลเซียม ฟอสฟอรัส และแมกนีเซียม ออกสู่กระแสเลือดและเกิดการตกตะกอนตามเนื้อเยื่อได้

การศึกษาเพื่อหาพยาธิกำเนิดของภาวะ 2^0-HPT พบว่า การลดลงของระดับวิตามินดี (calcitriol) และแคลเซียม (calcium;Ca) และภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน (hyperphosphatemia) เป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดความผิดปกติ เนื่องจากวิตามินดี แคลเซียม และฟอสเฟต (phosphate;PO_4) มีบทบาทในการควบคุมการสร้างและหลั่ง PTH จากต่อมพาราไทรอยด์[10] เมื่อเกิดภาวะไตวายไตจะไม่สามารถสังเคราะห์วิตามินดีและไม่สามารถควบคุมสมดุลของ Ca และ PO_4 ได้ ภาวะขาดวิตามินดีทำให้การดูดซึมแคลเซียมจากระบบทางเดินอาหารลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด (hypocalcemia) ซึ่งภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดจะกระตุ้นให้ต่อมพาราไทรอยด์สร้างและหลั่ง PTH ในปริมาณที่มากผิดปกติ[11]

การคั่งของ PO_4 ซึ่งเป็นผลจากภาวะไตวายทำให้เกิดภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน และเกิดความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์ โดย PO_4 ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ parathyroid messenger RNA (PTH mRNA) ในเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์ ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์และเกิดภาวะ hyperplasia ของต่อมพาราไทรอยด์ รวมถึงกระตุ้นให้มีการสร้างและหลั่ง PTH เพิ่มขึ้น[12] การศึกษาในสัตว์ทดลองโดย Slatoposky และคณะ[13] แสดงให้เห็นผลของระดับ PO_4 ในอาหารที่มีต่อระดับ PTH ระดับ PTH mRNA และการเกิดภาวะ hyperplasia ของต่อมพาราไทรอยด์ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบการได้รับอาหารที่มีปริมาณ PO_4 ต่ำ (ร้อยละ 0.2) และปริมาณ PO_4 สูง (ร้อยละ 0.8) ในหนูปกติและหนูที่มีภาวะไตวาย ผลการศึกษาพิจารณาจากระดับ PTH และน้ำหนักของต่อมพาราไทรอยด์หลังได้รับอาหารดังกล่าวเป็นเวลา 2 เดือน ผลการศึกษาพบว่าหนูที่ได้รับอาหารที่มีปริมาณ PO_4 สูงมีค่าเฉลี่ยระดับ PTH เพิ่มขึ้นจาก 29.1 ± 6.1 pg/ml เป็น 130 ± 25 pg/ml และน้ำหนักของต่อมพาราไทรอยด์เพิ่มขึ้นประมาณ 1.2 เท่าของน้ำหนักเริ่มต้น คือจาก 0.882 ± 0.05 μg/g of body weight เพิ่มเป็น 1.80 ± 0.13 μg/g of body weight ในทางตรงกันข้ามหนูที่ได้รับอาหารที่จำกัดปริมาณ PO_4 มีระดับ PTH ไม่ต่างจากหนูปกติ และระดับ PTH ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญกว่าหนูที่ได้รับอาหารที่มี PO_4 สูง การศึกษาครั้งนี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ Ca และวิตามินดี สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยไตวายของ Kates และคณะ[14] แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PO_4 และระดับ PTH โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic kidney failure;CKF) จำนวน 84 คน พบว่าในผู้ป่วย CKF ที่มีระดับ creatinine<3 mg/dl ระดับ PO_4 มีความสัมพันธ์กับระดับ PTH ในลักษณะเส้นตรงเชิงบวก (positive correlation) คือเมื่อระดับ PO_4 มีค่าสูงขึ้นระดับ PTH จะเพิ่มสูงขึ้นด้วย โดยค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอย (regression coefficient;r) ระหว่างระดับ PO_4 และระดับ PTH เท่ากับ 0.62 ($p<0.01$)

ความผิดปกติที่เป็นผลจากภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินนอกจากทำให้เกิดภาวะ hyperplasia ของต่อมพาราไทรอยด์และเพิ่มระดับ PTH แล้ว ยังมีผลลดการตอบสนองการรักษาภาวะ 2^0-HPT ด้วยวิตามินดี[15] ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ PTH ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมได้จากขนาดวิตามินดีที่ได้รับ ทำให้ต้องได้รับวิตามินดีขนาดเพิ่มขึ้นเพื่อให้ได้ผลการรักษาตามที่ต้องการ ทั้งนี้เพราะ PO_4 มีผลให้ต่อมพาราไทรอยด์เกิดภาวะดื้อต่อวิตามินดี (vitamin D resistance) อีกทั้งการได้รับวิตามินดีในขนาดสูงอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากคือภาวะแคลเซียมสูงในเลือดและภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน เนื่องจากวิตามินดีออกฤทธิ์เพิ่มการดูดซึม Ca และ PO_4 ในทางเดินอาหาร ซึ่งในภาวะที่ Ca และ PO_4 มีปริมาณสูงขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการตกตะกอนของ Ca ที่หลอดเลือดและลิ้นหัวใจ ก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบหลอดเลือดและหัวใจได้ ดังนั้นการควบคุมปริมาณ

PO_4 ไม่ให้เกิดภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินในผู้ป่วย ESRD จึงมีความสำคัญ และควรเลือกเป็นแนวทางการรักษาและป้องกันอันดับแรกในการแก้ไขภาวะ 2^0-HPT

การแก้ไขและป้องกันการเกิดภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน ทำได้ด้วยการควบคุมอาหารที่มีปริมาณ PO_4 สูงควบคู่กับการได้รับยาจับฟอสเฟต (phosphate binder) เพื่อลดการดูดซึม PO_4 จากทางเดินอาหาร การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PO_4 และระดับ PTH[14] และต่อมา Teruel และคณะ[16] ได้ศึกษาผลการใช้ยาจับฟอสเฟตเพื่อแก้ไขภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน ในกลุ่มผู้ป่วย HD ที่มีภาวะ 2^0-HPT (ระดับ PTH สูงกว่า 250 pg/ml) และไม่ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดีจำนวน 31 ราย ผู้ป่วยได้รับยาจับฟอสเฟตชนิดเกลือแคลเซียมหรือเกลืออลูมินัมเพื่อลดระดับ PO_4 การติดตามผลการศึกษาระยะเวลา 12 เดือนพบว่าผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 71) มีระดับ PTH ลดลงจากการลดระดับ PO_4 และไม่ต้องได้รับวิตามินดี โดยระดับ PTH ลดลงจากค่าเริ่มต้นคือ 538$\pm$256 pg/ml เป็น 251$\pm$218 pg/ml ($p<0.05$) และระดับ PO_4 ลดลงจากค่าเริ่มต้นคือ 5.5$\pm$1.7 mg/dl เป็น 4.4$\pm$1.5 mg/dl ($p<0.05$) เช่นเดียวกับการศึกษา Indridason และคณะ[17] ซึ่งติดตามกลุ่มผู้ป่วย HD ที่มีระดับ PTH ระหว่าง 150-600 pg/ml จำนวน 52 คน และศึกษาเปรียบเทียบผลการลดระดับ PTH ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจับฟอสเฟตชนิดเกลือแคลเซียมหรือเกลืออลูมินัมและวิตามินดี ผลการศึกษาเป็นระยะเวลา 40 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาจับฟอสเฟตมีระดับ PTH ลดลงเช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับวิตามินดี โดยระดับ PTH ลดลงจาก 325$\pm$46.2 pg/ml เป็น 160$\pm$44.5 pg/ml ($p<0.05$) และระดับ PO_4 ลดลงจาก 4.0$\pm$0.35 mg/dl เป็น 3.5$\pm$0.42 mg/ml ($p<0.05$)

จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นความสำคัญของการแก้ไขภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินในการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะ 2^0-HPT สำหรับผู้ป่วย HD การลดระดับ PO_4 สามารถลดระดับ PTH ได้ดังแสดงในการศึกษาที่ผ่านมา แต่ยังคงขาดรายงานการศึกษาถึงลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างการลดระดับ PO_4 และการเปลี่ยนแปลงระดับ PTH ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินและมีภาวะ 2^0-HPT ทำให้ขาดข้อมูลที่แสดงถึงลักษณะและระดับความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าว ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ช่วยสนับสนุนความสำคัญในการนำหลักการการลดระดับ PO_4 มาใช้กำหนดแนวทางการแก้ไขและป้องกันภาวะ 2^0-HPT ที่เกิดกับผู้ป่วย HD ได้ การศึกษาวิจัยครั้งนี้จึงได้รับความสนใจและจัดทำขึ้น เพื่อให้สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปพัฒนาแนวทางการรักษาและป้องกันภาวะ 2^0-HPT ให้เกิดความเหมาะสมกับผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในอนาคตต่อไป

1.1 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา

1. ลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างการลดระดับฟอสเฟตในซีรัมและการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง

2. การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของผู้ป่วยเทียบกับค่าเฉลี่ยพื้นฐานที่เวลา 3 เดือนและ 6 เดือน หลังผู้ป่วยได้รับยาจับฟอสเฟตเพื่อแก้ไขภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินตามแนวทางที่กำหนด

3. การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยระดับฟอสเฟตในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่ทำการวัดเทียบกับค่าเฉลี่ยพื้นฐาน หลังผู้ป่วยได้รับยาจับฟอสเฟตเพื่อแก้ไขภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินตามแนวทางที่กำหนด

1.2 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงลักษณะและระดับความสัมพันธ์ระหว่างการลดระดับฟอสเฟตในซีรัมและการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูง

2. ทราบถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของผู้ป่วยทั้งหมดกับค่าเฉลี่ยพื้นฐาน ในระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือนหลังผู้ป่วยได้รับยาจับฟอสเฟตเพื่อแก้ไขภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินตามแนวทางที่กำหนด ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

3. ทราบถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับฟอสเฟตในซีรัมในแต่ละครั้งที่ทำการตรวจวัดหลังผู้ป่วยได้รับยาจับฟอสเฟตตามแนวทางที่กำหนดกับค่าพื้นฐาน ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่

4. สามารถนำผลการศึกษาไปพัฒนาแนวทางการรักษาและป้องกันภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในอนาคตต่อไป

1.3 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

-ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ คือภาวะที่พบความผิดปกติของระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยไตวาย โดยระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ของผู้ป่วยมีค่าสูงกว่า 200 pg/ml

-ภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกิน คือภาวะที่ระดับฟอสเฟตในซีรัมของผู้ป่วยสูงกว่า 5.5 mg/dl

-ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด (hypercalcemia) คือภาวะที่ระดับแคลเซียมในซีรัมของผู้ป่วยสูงกว่า 10.5 mg/dl

-การวัดผลทางห้องปฏิบัติการระหว่างดำเนินการวิจัย คือการตรวจวัดระดับสารเคมีในเลือดโดยการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (predialysis) และส่งตรวจ ณ ห้องปฏิบัติการที่กำหนด

-ผู้ป่วยที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดสูงก่อนเข้าร่วมการวิจัย คือผู้ป่วยที่มีผลตรวจระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ครั้งสุดท้ายภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัยมีค่าสูงกว่า 200 pg/ml

-ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินก่อนเข้าร่วมการวิจัย คือผู้ป่วยที่มีผลตรวจระดับฟอสเฟตในซีรัม 2 ครั้งสุดท้ายก่อนเข้าร่วมการวิจัยสูงกว่า 5.5 mg/dl โดยระยะห่างของเวลาในการตรวจแต่ละครั้งไม่เกิน 3 เดือนและไม่น้อยกว่า 1 เดือน

-ระดับฟอสเฟตเป้าหมาย คือระดับฟอสเฟตในซีรัมที่มีค่าระหว่าง 2.5-5.5 mg/dl

-corrected calcium ($Ca_{corrected}$) คือระดับ Ca ในเลือดที่ได้ปรับจากค่าตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการด้วยสมการทางคณิตศาสตร์ เพื่อแสดงระดับ Ca ที่แท้จริงของผู้ป่วยในกรณีที่ระดับ Alb ของผู้ป่วยต่ำกว่า 4 g/dl สมการที่ใช้คำนวณคือ

$$Ca_{corrected} = [(4.0\text{-serum Alb}) \times 0.8] + \text{measured Ca}$$

-%Absolute prediction error คือค่าร้อยละที่แสดงความแตกต่างระหว่างค่าระดับสารที่ได้จากการคำนวณด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นและค่าระดับสารที่ได้จากการตรวจวัด สมการที่ใช้คำนวณคือ

$$\%\text{Absolute prediction error} = \frac{(\text{ค่าตรวจวัด} - \text{ค่าจากการคำนวณ}) \times 100}{\text{ค่าตรวจวัด}}$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย