

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันได้มีการทำ diagnostic และ interventional procedures ซึ่งใช้สารทึบรังสีกันมากขึ้น¹ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับสารทึบรังสีคือ ภาวะ acute renal failure ที่เกิดตามหลังจากการได้รับสารทึบรังสีหรือที่เรียกกันว่า radiocontrast-induced acute renal failure มากขึ้น ผู้ป่วยที่เกิด radiocontrast-induced acute renal failure จะมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น, ผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการทำ dialysis, เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล, บางราย renal function ไม่กลับสู่สภาพเดิมก่อนได้รับสารทึบรังสีและเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วย¹⁻⁷ ซึ่งเมื่อเกิดภาวะไตเสื่อมจากการได้รับสารทึบรังสี ไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ดังนั้นการป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure จึงเป็นสิ่งที่ดีที่สุดใน

กลไกการเกิด^{1, 2, 4, 8-12} radiocontrast-induced acute renal failure นั้น มีสมมติฐานของการเกิด 4 สมมติฐาน

1. ischemic injury
2. direct toxicity ของสารทึบรังสีต่อ renal tubular cells
3. บทบาทของ reactive oxygen species
4. tubular obstruction จาก urate crystal

สำหรับบทบาทของ reactive oxygen species ต่อการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure นั้น มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสารทึบรังสีเพิ่ม lipid peroxidation ซึ่งเป็น marker ของ renal injury จาก reactive oxygen species นอกจากนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ catalase หรือ superoxide dismutase ซึ่งเป็น oxidative free radical scavenger และ allopurinol ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการสร้าง oxygen free radical สามารถป้องกันการลดลงของ glomerula filtration rate (GFR) จากสารทึบรังสีได้

ในปัจจุบันได้มีการกล่าวถึงการนำ antioxidant เพื่อมาใช้ป้องกันภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure เนื่องจากเชื่อว่าหนึ่งในกลไกการเกิด เกิดจาก reactive oxygen

species ดังกล่าวข้างต้น และหนึ่งใน antioxidant ที่มีการศึกษา คือ N-acetylcysteine มีการศึกษาในหนู¹³พบว่า N-acetylcysteine ช่วยลด vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression ที่ glomerular mesangial cells จากการกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide ซึ่งเชื่อว่า VCAM-1 ถูกกระตุ้นผ่านทาง oxidative mechanism นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในหนู¹⁴ พบว่า N-acetylcysteine ช่วยป้องกันการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ในภาวะ renal ischemia จากการ clamp renal artery และเมื่อดูพยาธิสภาพของไตในวันที่ 7 หลังกระตุ้นให้เกิด renal ischemia ก็พบว่าดีกว่ากลุ่มควบคุม (control group) ซึ่งสันนิษฐานว่ากลไกที่เกี่ยวข้องคือ oxidative mechanism ในคนได้มีการศึกษาโดย Martin Tepel¹⁵ และคณะ ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency 83 คน ที่ระดับเฉลี่ย serum creatinine เท่ากับ 2.4 ± 1.3 ม.ก./ ด.ล. ได้รับ สารทึบรังสี 75 ม.ล. ทางหลอดเลือดดำจากการทำ CT scan ที่บริเวณอกและท้อง พบว่ายากิน N-acetylcysteine 600 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง 24 ชั่วโมงก่อนถึง 24 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี พบว่าสามารถป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure โดยให้คำจำกัดความว่ามีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine อย่างน้อย 0.5 ม.ก./ ด.ล. จากเดิม ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี

ผู้ทำการศึกษาดังกล่าวต้องการทราบว่ายากิน N-acetylcysteine จะสามารถป้องกันภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure หลังการทำ coronary angiography หรือ angiocardiology ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency ซึ่งเป็นการฉีดเข้าหลอดเลือดแดง และปริมาณสารทึบรังสี ต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วยก็มากกว่าการศึกษาข้างต้นว่าได้ผลหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงผลของยากิน N-acetylcysteine ในการป้องกัน การเกิด radiocontrast-induced acute renal failure หลังการทำ coronary angiography หรือ angiocardiology ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency

สมมติฐาน

การให้ยา N-acetylcysteine กิน 600 ม.ก. ทุก 12 ชั่วโมง ในช่วง 12 ชั่วโมงก่อนถึง 24 ชั่วโมงหลังการทำ coronary angiography หรือ angiocardiology ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency สามารถป้องกันการเกิดภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency หมายถึง ผู้ป่วยที่มีค่า serum creatinine เดิม \geq 1.3 ม.ก./ ด.ล. และไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า 15% เมื่อเทียบกับค่าเมื่อ 1 เดือน ก่อนที่จะเข้ามาในการศึกษา
2. ภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure หมายถึง ค่า serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากเดิม \geq 25% หรือ creatinine clearance โดยคำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault ลดลง \geq 25% จากค่าเดิม ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี
3. creatinine clearance คำนวณโดยสูตร Cockcroft-Gault¹⁶

$$\text{สำหรับผู้ชาย} = \frac{140 - \text{อายุ (ปี)} \times \text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)}}{72 \times \text{serum creatinine (ม.ก./ ด.ล.)}}$$

$$\text{สำหรับผู้หญิง} = \frac{140 - \text{อายุ (ปี)} \times \text{น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)} \times 0.85}{72 \times \text{serum creatinine (ม.ก./ ด.ล.)}}$$

สำหรับค่า creatinine clearance ที่คำนวณออกมาจะมีหน่วยเป็น ม.ล./นาที

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยชนิด prospective , double blind, randomised control study

ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้มีการใช้ยา N-acetylcysteine ในการศึกษา ซึ่งมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง และคนมาก่อนแล้ว ซึ่งผลการศึกษาไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายใด ๆ นอกจากมีรายงานถึงอาการ รู้สึกไม่สบายท้อง (GI discomfort) และอาการวิงเวียน (dizziness) ซึ่งอัตราการเกิดไม่แตกต่างจาก กลุ่มที่ได้รับยาหลอก¹⁵ นอกจากนี้ผู้ศึกษายังได้ทำการค้นแล้วว่า N-acetylcysteine ไม่มี drug interaction กับยาหัวใจต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยอาจกินอยู่ ยกเว้น N-acetylcysteine กับ nitrates มีทั้งการศึกษาทั้งที่สนับสนุนและคัดค้าน¹⁷⁻¹⁹ ว่ายา N-acetylcysteine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น thiol donor ช่วยลดหรือป้องกันภาวะ nitrate tolerance ได้

ผู้ป่วยที่จะเข้าในการศึกษานี้ทุกคนจะได้รับคำแนะนำถึงผลข้างเคียงต่าง ๆ รวมถึงความไม่สะดวกสบายที่อาจเกิดระหว่างการศึกษานี้ และให้เซ็นติไบยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ไว้

ข้อจำกัดในการวิจัย^{2, 4, 8-10, 20}

การที่มี acute renal failure หลังจากได้รับสารทึบรังสีไม่จำเป็นว่าจะต้องเกิดจากรadiocontrast-induced acute renal failure ปัจจุบันยังไม่มีการวินิจฉัยที่จำเพาะ แต่อาศัยจากประวัติที่สัมพันธ์กับการได้รับสารทึบรังสี และการดำเนินโรคที่เข้าได้ และตัดสาเหตุอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของ acute renal failure ออกไป ตัวอย่างของ acute renal failure จากสาเหตุอื่นเช่น ภาวะ cholesterol microemboli ซึ่งจะมี onset การเกิดโรคช้ากว่า, ภาวะ renal failure จะเป็น rapidly progressive และมักพบอาการแสดงของ microemboli ตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น livedo reticularis, ischemia หรือ gangrene ของนิ้วมือนิ้วเท้า อาการทางสมองจาก vertebral embolism, amaurosis fugax, ปวดท้องเนื่องจาก ischemic bowel, myositis หรือ rhabdomyositis, labile hypertension การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ eosinophilia, ESR สูง และ serum amylase สูงได้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

เพื่อดูว่ายาгин N-acetylcysteine ดังกล่าวจะมีผลในการป้องกันภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่ได้รับการทำ coronary angiography หรือ angiocardiology หรือไม่ ซึ่งหากมีผลในการป้องกันก็จะได้ใช้ในการป้องกันภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure ร่วมกับการให้ 0.45% sodium chloride ซึ่งยา N-acetylcysteine จัดเป็นยาที่มีราคาไม่แพง น่าจะมีประโยชน์คุ้มค่าน่ามากกว่าการที่ไม่ป้องกันแล้วเกิด acute renal failure และผลแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาอีกมาก