

ยากินเอ็นอะเซตทิลซีสเตอีนในการป้องกันภาวะการทำงานของไตเสื่อม
จากการฉีดสารทึบรังสี

นาย ปัญญา ลีชาแสน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-1479-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 20 3048 70

ORAL N-ACETYLCYSTEINE IN THE PREVENTION
OF RADIOCONTRAST-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE

Mr. Panya Leechasan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2001

ISBN 974-03-1479-1

ปัญญา ลีชาแสน : ยากินเอ็นอะเซตทิลซีสดีเอ็นในการป้องกันภาวะการทำงานของไตเสื่อมจากการฉีดสารทึบรังสี (ORAL N-ACETYLCYSTEINE IN THE PREVENTION OF RADIOCONTRAST-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สุรพันธ์ สิทธิสุข; 96 หน้า. ISBN 974-03-1479-1.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงผลของยา กิน N-acetylcysteine ในการป้องกัน radiocontrast-induced acute renal failure จากการทำ coronary angiography หรือ angiocardiography ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency

วิธีการวิจัย เป็นการศึกษาชนิด prospective randomized trial ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency 102 คน (serum creatinine 1.5-6.0; ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 2.14 ± 0.23 ม.ก./ ด.ล., creatinine clearance จากสูตร Cockcroft-Gault 7.6 – 74.3; ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 30.76 ± 13.56 ม.ล./นาที่ ซึ่งได้รับการทำ coronary angiography หรือ angiocardiography ด้วยสารทึบรังสีชนิด nonionic, low osmolarity คือ iopromide หรือ iohexol ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้ยา กิน N-acetylcysteine 600 ม.ก. ทุก 12 ชั่วโมง ในช่วง 12 ชั่วโมงก่อนถึง 24 ชั่วโมงหลังฉีดและได้รับน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ (0.45% sodium chloride) 1 ม.ล./ก.ก./ชม. ในช่วง 12 ชั่วโมงก่อนถึง 12 ชั่วโมงหลังฉีด อีกกลุ่มหนึ่งได้ยาหลอก (placebo) และได้รับน้ำเกลือดังกล่าว

ผลการวิจัย มีผู้ป่วย 14 คน จากผู้ป่วยทั้งหมด 102 คน (13.7%) ที่มี radiocontrast-induced acute renal failure (มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine $\geq 25\%$ หรือมีการลดลงของค่า creatinine clearance $\geq 25\%$ ที่ 48 ชั่วโมงหลังการฉีด), มีผู้ป่วย 7 คน จาก 53 คน ในกลุ่ม N-acetylcysteine (13.2%) และผู้ป่วย 7 ราย จาก 49 คน ในกลุ่มควบคุม (control group) (14.3%) ที่มี radiocontrast-induced acute renal failure ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 1.000$), ผู้ป่วยในกลุ่ม N-acetylcysteine มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย serum cretinine แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.057$) จาก 2.18 ± 0.95 เป็น 2.32 ± 1.12 ม.ก./ ด.ล. และมีการลดลงของค่าเฉลี่ย creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.002$) จาก 31.00 ± 13.92 เป็น 29.50 ± 13.15 ม.ล./นาที่ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (control group) มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย serum creatinine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) จาก 2.09 ± 0.70 เป็น 2.33 ± 0.95 ม.ก./ ด.ล. และมีการลดลงของค่าเฉลี่ย creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.001$) จาก 30.51 ± 13.31 เป็น 28.17 ± 12.71 ม.ล./นาที่ ที่ 48 ชั่วโมงหลังฉีด, สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย serum creatinine และ creatinine clearance ที่ 48 ชั่วโมงหลังฉีดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.207$ และ 0.252 ตามลำดับ)

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา.....2544.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4375238930 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEYWORD : N-ACETYLCYSTEINE / RADIOCONTRAST MEDIUM / RENAL FUNCTION

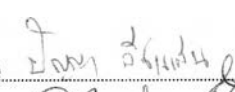
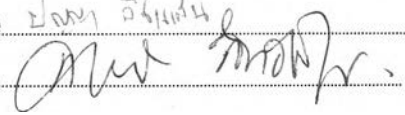
PANYA LEECHASAN : ORAL N-ACETYLCYSTEINE IN THE PREVENTION OF RADIOCONTRAST -
INDUCED ACUTE RENAL FAILURE. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF. SURAPUN SITTHISOOK,
M.D., 96 pp. ISBN 974-03-1479-1.

Objectives: To study the effect of oral N-acetylcysteine, to prevent radiocontrast-induced acute renal failure in chronic renal insufficiency patients.

Methods: We prospectively studied 102 patients with chronic renal insufficiency (serum creatinine 1.5-6.0; mean \pm SD = 2.14 ± 0.83 mg /dl, creatinine clearance from Cockcroft-Gault formula 7.6-74.3; mean \pm SD = 30.76 ± 13.56 ml /minute) who were undergoing coronary angiography or angiocardiology with nonionic, low osmolarity contrast media (iopromide or iohexol). Patients were randomly assigned either to receive the N-acetylcysteine (600 mg orally twice daily; 12 hours before till 24 hours after the administration of the contrast media) and half strength saline (1 ml /kg /hour; 12 hours before till 12 hours after the administration of the contrast media), or to receive placebo and half strength saline.

Results: 14 of 102 patients (13.7%) had an increase of at least 25% in the serum creatinine concentration or a decrease of at least 25% in the creatinine clearance 48 hours after the administration of the contrast media : 7 of the 53 patients in the acetylcysteine group (13.2%) and 7 of the 49 patients in the control group (14.3%), this difference was not significant (P= 1.000). In the acetylcysteine group, the mean serum creatinine concentration increased insignificantly (P= 0.057), from 2.18 ± 0.95 to 2.32 ± 1.12 mg /dl and the mean creatinine clearance decreased significantly (P= 0.002) from 31.00 ± 13.92 to 29.50 ± 13.15 ml / minute, where as in the control group, the mean serum creatinine concentration increased significantly (P= 0.001) from 2.09 ± 0.70 to 2.33 ± 0.95 mg /dl and the mean creatinine clearance decreased significantly (P= 0.001) from 30.51 ± 13.31 to 28.17 ± 12.71 ml /minute 48 hours after the administration of the contrast media. There was no significant difference of serum creatinine and creatinine clearance between the two groups at 48 hours after the administration of the contrast media (P= 0.207 and 0.252 respectively).

Conclusions: Oral N-acetylcysteine 600 mg twice daily; 12 hours before till 24 hours after the administration of the contrast media did not prevent radiocontrast-induced acute renal failure by iopromide or iohexol; nonionic, low osmolarity contrast media, in patients with chronic renal insufficiency.

DepartmentMedicine..... Student's signature 
Field of studyMedicine..... Advisor's signature 
Academic year.....2001..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ



วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดีของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรพันธ์ สิทธิสุข อาจารย์ที่ปรึกษาที่ได้กรุณาแนะนำแนวทางและให้ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย ขอขอบคุณผู้ปวยทุกท่านที่ได้เข้าร่วมในการวิจัยนี้ ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่และพยาบาลประจำ หน่วย ICCU โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ได้ช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด ขอขอบคุณ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการตรวจตัวอย่างเลือดของผู้ปวย เป็นอย่างดี ขอขอบคุณ คุณวีรุฒติ ลวพิมล ที่ช่วยหาเอกสารอ้างอิงเพิ่มเติม และสุดท้ายขอขอบคุณ คุณอัญชลี พัทธภรณ์ ที่ช่วยประสานงานและจัดทำรูปเล่มวิทยานิพนธ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฐ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3. วิธีการวิจัย.....	22
4. ผลการวิจัย.....	26
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	83
รายการอ้างอิง.....	87
ภาคผนวก	
ก. แบบฟอร์มในการเก็บหรือบันทึกข้อมูล.....	92
ข. Study protocol.....	93
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	96

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ชนิดและคุณสมบัติของสารทึบรังสี.....	7
2. ผลการตรวจหาค่า serum creatinine และ serum urea nitrogen จากตัวอย่างเลือดผู้ป่วย 30 คน.....	26
3. ตาราง two way ANOVA ของการตรวจหาค่า serum creatinine จากตัวอย่างเลือดผู้ป่วย 30 คน.....	28
4. ตาราง two way ANOVA ของการตรวจหาค่า serum urea nitrogen จากตัวอย่างเลือดผู้ป่วย 30 คน.....	29
5. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย 102 คน.....	30
6. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย 102 คน.....	31
7. ตารางแจกแจงความถี่อายุของผู้ป่วย 102 คน.....	32
8. ตารางแจกแจงความถี่น้ำหนักของผู้ป่วย 102 คน.....	35
9. ตารางแจกแจงความถี่ค่าความดันโลหิตตัวบนของผู้ป่วย 102 คน.....	40
10. ตารางแจกแจงความถี่ค่าความดันโลหิตตัวล่างของผู้ป่วย 102 คน.....	43
11. ตารางแจกแจงความถี่ค่า serum urea nitrogen ของผู้ป่วย 102 คน.....	45
12. ตารางแจกแจงความถี่ค่า serum creatinine ของผู้ป่วย 102 คน.....	48
13. ตารางแจกแจงความถี่ค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย 102 คน.....	50
14. ตารางแจกแจงความถี่ปริมาณสารทึบรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ.....	55
15. ตารางแสดงรายละเอียดของผู้ป่วยในกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	62
16. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	65
17. แสดงอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วยกลุ่มย่อย เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	70
18. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี ในผู้ป่วยที่มี serum creatinine เดิม ≤ 3 ม.ก./ด.ล. เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	71

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
19. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี ในผู้ป่วยที่มี serum creatinine เดิม > 3 ม.ก./ด.ล. เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	72
20. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีในผู้ป่วยที่มี serum creatinine เดิม ≤ 2 ม.ก./ด.ล. เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	74
21. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีในผู้ป่วยที่มี serum creatinine เดิม > 2 ม.ก./ด.ล. เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	75
22. แสดงอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน, และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	77
23. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีในผู้ป่วยเป็นเบาหวาน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	78
24. แสดงค่า serum urea nitrogen, serum creatinine และ creatinine clearance ที่ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	79
25. แสดงอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยตามระดับ serum creatinine และการเป็นหรือไม่เป็นเบาหวานร่วมด้วย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	81
26. แสดงอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยตามปริมาณของสารทึบรังสี/น้ำหนักตัว โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine และกลุ่มควบคุม.....	82
27. แสดงอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนที่คาดว่าเกิดจากยา N-acetylcysteine เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine กับกลุ่มควบคุม.....	83

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
28.	แสดงลักษณะของผู้ป่วยในศิษยานี้กับการศึกษาของ Tepel.....	85

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. แสดงโครงสร้างสารทึบรังสี.....	7
2. กลไกการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure.....	16
3. กลไกการเกิด radiocontrast-induced acute renal failuer.....	16
4. แสดงการสังเคราะห์ glutathione.....	20
5. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่อายุของผู้ป่วย 102 คน.....	34
6. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่น้ำหนักของผู้ป่วย 102 คน.....	39
7. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ค่าความดันโลหิตตัวบนของผู้ป่วย 102 คน.....	42
8. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ค่าความดันโลหิตตัวล่างของผู้ป่วย 102 คน.....	44
9. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ค่า serum urea nitrogen ของผู้ป่วย 102 คน.....	47
10. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ค่า serum creatinine ของผู้ป่วย 102 คน.....	49
11. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ค่า creatinine clearance ของผู้ป่วย 102 คน.....	54
12. กราฟ Histogram แสดงการแจกแจงความถี่ปริมาณสารทึบรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ.....	58
13. แผนภูมิวงกลมแสดงเปอร์เซ็นต์ของเพศของผู้ป่วย 102 คน.....	59
14. แผนภูมิวงกลมแสดงเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน.....	60
15. แผนภูมิวงกลมแสดงเปอร์เซ็นต์ NYHA class I-III ของผู้ป่วย 102 คน.....	61
16. แสดงอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure (RCIARF) ระหว่างกลุ่ม N-acetylcysteine (NAC) กับกลุ่มควบคุม (control group).....	64
17. กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า serum creatinine ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับ สารทึบรังสี ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	67
18. กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า serum BUN ก่อนและที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับ สารทึบรังสี ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	68

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
19. กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ก่อนและที่ 48 ชั่วโมง หลังได้รับสารทีบริงสี ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	69

คำอธิบายคำย่อ

ก.ก.	กิโลกรัม
ชม.	ชั่วโมง
ด.ล.	เดซิลิตร
ม.ก.	มิลลิกรัม
ม.ม.	มิลลิเมตร
ม.ล.	มิลลิลิตร
AAP	alanine aminopeptidase
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor
ANP	atrial natriuretic peptide
ARB	angiotensin receptor blocker
CI	confidence interval
CT scan	computer tomographic scan
dl	decilitre
EDRP	endothelium-derived relaxing factor
GRF	glomerular filtration rate
Hg	mercury
kg	kilogram
l	litre
mg	miligram
min	minute
mm	millimeter
mosm	milliosmole
NAG	N-acetyl-beta-D-glucosaminidase
No	nitric oxide
NSAIDS	non-steroidal antiinflammatory drugs
PG	prostaglandin
Po ₂	partial pressure of oxygen
VCAM	vascular cell adhesion molecule