

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย ในการป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน จากสารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง:

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

พญณินา โกยกุลย์ พามิลา ทรรคชะวิภาส นฤตยา วโรทัย ชีรศักดิ์ ตั้งวงศ์เลิศ เนาวนิตย์ นาทา บัญชา สติระพจน์
อุปัทม์ คุุณสินธุ์ และ อำนาจ ชัยประเสริฐ
หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มา โรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี การกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือดของอวัยวะ เช่น แขนหรือขา ในร่างกายชั่วคราว อาจมีประโยชน์ในการป้องกันอวัยวะที่สำคัญจากภาวะขาดเลือด เช่น หัวใจและไต อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้จากการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย ในการป้องกันภาวะไตวายจากสารทึบรังสียังไม่ชัดเจน

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประโยชน์การกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย ในการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง **วิธีดำเนินงานวิจัย** งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบเปิด เก็บข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ที่ได้รับสารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วง กรกฎาคม 2561 ถึง มกราคม 2562 โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือดในร่างกาย (รัดแขน) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรัดแขน (ควบคุม) ในอัตราส่วน 1:1 โดยการให้ใช้ block of 4 ซึ่งจะรัดแขนด้วยเครื่องวัดความดัน ด้วยความดัน 200 มม.ปรอท นาน 5 นาที หลังจากนั้นคลาย 5 นาที ทั้งหมด 4 รอบ ภายในเวลา 45 นาที ก่อนได้รับสารทึบรังสี โดยเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมด 70 ราย (35 รายในกลุ่มรัดแขน และ 35 รายในกลุ่มควบคุม) อายุเฉลี่ย 73.6 ± 9.9 ปี มีค่าอัตราการกรองผ่านไตก่อนได้รับสารทึบรังสีเฉลี่ย 45.3 ± 12.2 มล./นาที/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. มีผู้ป่วยชาย 42 ราย (60%) อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสีต่ำกว่าในกลุ่มรัดแขน (ร้อยละ 8.57 เทียบกับ ร้อยละ 0), p-value เท่ากับ 0.07 การเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินที่ 48 ชั่วโมงเทียบกับเริ่มต้น และ 48 ชั่วโมง เทียบกับที่ 24 ชั่วโมง ดีกว่าในกลุ่มรัดแขน คือ -0.09 ± 0.16 เทียบกับ -0.02 ± 0.20 , p-value เท่ากับ 0.13 และ 0.00 ± 0.12 เทียบกับ 0.08 ± 0.17 มก./ดล., p-value เท่ากับ 0.03 ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงของค่าอัตราการกรองของไตที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับ 24 ชั่วโมง ดีกว่าในกลุ่มรัดแขน; -0.0 ± 5.4 เทียบกับ -2.4 ± 6.3 มล./นาที/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ผู้ป่วยในกลุ่มรัดแขนมี 25 ราย (ร้อยละ 71.4) ที่มีอาการชาแขนบริเวณที่รัด และมีอาการเจ็บแขนบริเวณที่รัด 18 ราย (ร้อยละ 51.4) ให้คะแนนปวดเฉลี่ย 3.1 ± 1.2 จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน ซึ่งอาการดีขึ้นทันทีหลังหยุดรัดแขน **สรุป** การกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือดในร่างกาย อาจจะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

คำสำคัญ: ● การกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย ● ไตวายเฉียบพลัน ● สารทึบรังสี ● เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

เวชสารแพทย์ทหารบก 2563;73(1):27-37.

ได้รับต้นฉบับ 25 ธันวาคม 2562 แก้ไขบทความ 13 มกราคม 2563 รับลงตีพิมพ์ 9 กุมภาพันธ์ 2563

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.พญณินา โกยกุลย์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Original Article

Effect of Remote Ischemic Preconditioning to Prevent Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease Patient Undergoing Contrast-enhanced Computed Tomography: A Randomized Controlled Trial

Pruedtinart Goyadoolya, Pamila Tasanavipas, Narittaya Varothai, Theerasak Tangwonglert, Naowanit Nata, Bancha Stirapoj, Ouppatham Supasynndh and Amnart Chaiprasert

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

Abstract:

Background: Chronic kidney disease (CKD) is an important risk factor of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). Remote ischemic preconditioning (RIPC); transient ischemia followed by reperfusion of the extremity may subsequently protect against ischemia-induced injury in other organs. A case where RIPC can prevent CI-AKI after contrast-enhanced computed tomography (CT) has not been reported. **Method:** We conducted a randomized controlled trial in CKD patients, with glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73m², whom underwent contrast-enhanced CT during July 2018 to January 2019 at Phramongkutklao Hospital. All patients received standard protocols to prevent CI-AKI. Patients were allocated in 1:1 ratio to receive RIPC or not (control) by using block of 4 randomization. RIPC consists of 4 cycles of 5 minutes of cuff to induce arm ischemia with 5 minutes of reperfusion before undergoing contrast-enhanced CT. All patients were closely monitored for possible complications. **Results:** A total of 70 CKD patients (35 in the RIPC group, 35 in the control group) were enrolled. The mean age was 73.6 ± 9.9 years and the baseline GFR was 45.3 ± 12.2 mL/min/1.73m². Forty-two (60%) patients were male. The incidence of CI-AKI is lower in the RIPC group than the control group (8.57% vs 0%), p-value = 0.07. Changes of serum creatinine from the baseline to 48-hour and from 24-hour to 48-hour were better in the RIPC group than those in the control group: -0.09 ± 0.16 vs -0.02 ± 0.20 mg/dL, p-value = 0.13, and 0.00 ± 0.12 vs 0.08 ± 0.17 mg/dL, p-value = 0.03, respectively. Changes of GFR from 24-hour to 48-hour was also better in the RIPC group than those in the control group; -0.0 ± 5.4 vs -2.4 ± 6.3 mL/min/1.73m². In the RIPC group, 25 (71.4%) patients had local numbness. Eighteen (51.4%) patients experienced arm pain, with mean pain score 3.1 ± 1.2 of 10, which immediately resolved after the procedure. No serious complication was observed. **Conclusion:** RIPC may decrease the risk of CI-AKI in CKD patient undergoing contrast-enhanced CT, without any serious side effect.

Keywords: ● Acute kidney injury ● Computed tomography ● Remote ischemic preconditioning

RTA Med J 2020;73(1):27-37.

Received 25 December 2019 Corrected 13 January 2020 Accepted 9 February 2020

Corresponding author Pruedtinart Goyadoolya Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Rajvithi Rd., Ratchathewi Dist., Bangkok 10400

ความสำคัญและที่มา

ภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบแสงรังสี (contrast-induced nephropathy หรือ contrast-induced acute kidney injury; CI-AKI) เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยอุบัติการณ์การเกิด CI-AKI พบได้ประมาณ ร้อยละ 3.3¹ แต่อัตราการเกิดจะเพิ่มขึ้นได้ถึงร้อยละ 8.9 ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังอยู่เดิม² ถึงแม้ว่าจะมีการป้องกันที่ดีขึ้น แต่อุบัติการณ์ยังคงเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากปัจจุบันมีความก้าวหน้าทางการแพทย์พัฒนาไปอย่างมาก ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น ที่มีความจำเป็นที่ต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีต่างๆ ที่ต้องได้รับการฉีดสารทึบรังสี (contrast media) เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต้องฉีดสารทึบรังสี หรือการตรวจวินิจฉัยและการรักษาในครั้งเดียวกัน เช่น การฉีดสารทึบแสงรังสีเพื่อดูหลอดเลือดโคโรนารี (coronary angiography) ในผู้ป่วยที่สงสัยหลอดเลือดหัวใจตีบ ร่วมกับการทำหัตถการต่างๆ เช่น การขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยบอลลูน อีกทั้งแนวโน้มอายุของผู้ป่วยและจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากในอดีต เมื่อเกิดภาวะ CI-AKI แล้วส่งผลกระทบต่อโดยตรงต่อคนไข้ เช่น ค่าทำงานของไตแย่ลง เพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย³ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา⁴

กลไกการเกิดภาวะ CI-AKI เกิดจากสองกลไกหลัก กลไกแรกเกิดจากการที่สารทึบรังสีมีคุณสมบัติในการดึงน้ำและเกลือออกมาทางปัสสาวะ ซึ่งกระตุ้นภาวะ tubuloglomerular feedback ส่งผลให้เกิดการตีบลงของหลอดเลือดไตขาเข้า ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง ทำให้เกิดการบาดเจ็บของท่อไต (acute tubular necrosis) และอีกกลไกเกิดจากการที่สารทึบแสงรังสีมีผลก่อให้เกิดการบาดเจ็บที่ท่อไตได้โดยตรง โดยเฉพาะเมื่อมีอัตราการกรองที่ลดลงทำให้สารทึบรังสีต้องสัมผัสกับท่อไตนานขึ้น ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่มากขึ้นด้วย⁵

เนื่องจากภาวะ CI-AKI ไม่ได้มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจง ดังนั้นจึงมุ่งเน้นในทางป้องกันการเกิดเป็นหลัก โดยเริ่มตั้งแต่แพทย์ผู้ดูแลเห็นถึงความสำคัญ ตระหนักในปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละคน และพยายามแก้ไขในส่วนที่แก้ไขได้ เช่น การรักษาภาวะขาดสารน้ำ การควบคุมภาวะหัวใจวายให้ดีขึ้น การงดยาที่มีอันตรายต่อไต หรือยาที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต การเลือกสารทึบรังสี

ที่เหมาะสม รวมถึงการป้องกันต่างๆ ตามคำแนะนำของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012⁶ เช่น การให้สารน้ำ เพื่อลดภาวะขาดสารน้ำที่สามารถกระตุ้นการตีบลงของหลอดเลือดไตขาเข้าได้ โดยสารน้ำที่เลือกใช้คือ 0.9%NaCl หรือ sodium bicarbonate solution (คำแนะนำ ระดับ 1A) และ การให้ N-acetylcysteine (NAC) (คำแนะนำ ระดับ 2D) อย่างไรก็ตามการศึกษาขนาดใหญ่ล่าสุดในคนไข้กลุ่มโรคไตเรื้อรังพบว่าการให้ยาดังกล่าวไม่ได้ประโยชน์

ส่วนการกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือดในร่างกาย (remote ischemic preconditioning; RIPC) เป็นกระบวนการที่เพิ่งค้นพบในช่วงปี ค.ศ. 1986 คือการที่เรากระตุ้นให้อวัยวะหรือ vascular bed หนึ่ง เกิดภาวะขาดเลือด แล้วจะสามารถป้องกันอวัยวะสำคัญ เช่น หัวใจหรือไตที่มีภาวะขาดเลือดเช่นกัน โดยกลไกดังกล่าวจะกระตุ้นการสร้างโมเลกุลออกไซด์ ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการขยายของหลอดเลือด และกระตุ้นการสร้างโปรตีนต่างๆ (damage associated molecular patterns; DAMPs) แล้วทำให้เกิดภาวะ cell arrest ซึ่งเป็นกลไกที่คาดว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายได้ โดยสามารถสร้างสภาวะดังกล่าวโดยกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย โดยการรัดแขนหรือขาด้วยเครื่องวัดความดันประมาณ 200 มม.ปรอท ประมาณ 5 นาที แล้วปล่อยอีก 5 นาที สลับกัน ประมาณ 3-4 รอบ ซึ่งขั้นตอนดังกล่าวเป็นวิธีที่ไม่ก่อให้เกิดอันตราย ราคาไม่แพง และสามารถทำได้ทุกที่^{5,7}

จากการทบทวนวรรณกรรมในอดีตพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ RIPC เพื่อป้องกันภาวะ CI-AKI รวมทั้งหมด 13 การศึกษา⁷⁻¹⁹ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจ (9 การศึกษา)¹⁵⁻⁷ ส่วนการศึกษาที่เหลือนั้นศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการต่างๆ เช่น การเปลี่ยนลิ้นหัวใจเอออร์ติกผ่านสายสวน (transcatheter aortic valve replacement)¹⁶ การใส่หลอดเลือดเทียมรักษาหลอดเลือดแดงใหญ่ที่โป่งพองช่องท้อง (endovascular aortic aneurysm repair)¹⁷ การทำหัตถการที่ต้องใช้สารทึบรังสี¹⁸ และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต้องใช้สารทึบรังสี¹⁹ อย่างละ 1 การศึกษา โดยประมาณครึ่งของการศึกษาทั้งหมดพบว่า RIPC สามารถป้องกันภาวะ CI-AKI ได้ อย่างไรก็ตามมีเพียงหนึ่งการศึกษาเท่านั้นที่ทำการศึกษาในคนไข้ที่ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ต้องได้รับสารทึบรังสี¹⁹ ซึ่งการศึกษาดังกล่าวได้คัดเลือกกลุ่มประชากรทั้งหมด 87

คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 44 คน (ไม่ได้ทำ RIPC แบบจำลอง) และกลุ่มที่ได้รับ RIPC 43 คน โดยมีผู้ป่วยถึง 7 คนที่ได้รับการทำ RIPC ไม่ครบ protocol ประชากรที่ได้รับการศึกษามีเพียง 47 คน ที่มีค่าอัตราการกรองผ่านไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า 90 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. และไม่ได้รับเรื่องให้สารน้ำก่อนและหลังการฉีดสารทึบรังสี ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด CI-AKI ในกลุ่ม RIPC น้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (16/43 เทียบกับ 25/44, p-value เท่ากับ 0.07) แต่ถ้าประเมินผลเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 90 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. พบว่าอุบัติการณ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (5/23 เทียบกับ 13/24, p-value น้อยกว่า 0.02) ซึ่งจำนวนประชากรในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย โดยมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเพียง 47 คนเท่านั้น

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาการศึกษาประโยชน์จากการทำ RIPC ในการป้องกันภาวะ CI-AKI ในการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยไตวายระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาเท่านั้นที่ทำหลังการฉีดสีเพื่อทำการตรวจเอกซเรย์ ดังกล่าวข้างต้น โดยประชากรที่เข้ารับการศึกษาค่อนข้างน้อย และเป็นกลุ่มประชากรทั่วไปที่ไม่ใช่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และไม่ได้รับเรื่องให้สารน้ำเพื่อป้องกันภาวะ CI-AKI การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ทำขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและมีเชื้อชาติไทย

วัตถุประสงค์

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาประโยชน์ RIPC ในการลดอัตราการเกิดภาวะ CI-AKI จากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ 24 และ 48 ชั่วโมงหลังการฉีดสารทึบรังสี และวัตถุประสงค์รองเพื่อการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินิน (creatinine) eGFR ค่ายูเรียในเลือด (blood urea nitrogen; BUN) และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่แสดงถึงการบาดเจ็บของท่อไตหลังการฉีดสารทึบรังสี คือ อัตราส่วนระดับแอลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin-creatinine ratio; UACR) ที่ 24 และ 48 ชั่วโมงหลังฉีดสารทึบรังสี และศึกษาประโยชน์แอสซีนจาก RIPC ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ได้แก่ อัตราการล้างไต อัตราการนอนด้วยเรื้อรัง ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี และอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังฉีดสารทึบรังสี

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มประชากรและรูปแบบ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบเปิด ซึ่งได้ผ่านการพิจารณาโดยอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก (IRBRTA 714/2561) ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฉีดสารทึบรังสีเพื่อการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีเกณฑ์คัดเข้าการศึกษาคือ เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า eGFR ซึ่งวัดโดยวิธี Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) น้อยกว่า 60 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป แต่ไม่เกิน 90 ปี ที่ต้องได้รับการฉีดสารทึบแสงเพื่อตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และผู้ป่วยสามารถให้ความยินยอมได้ เกณฑ์คัดออกจากงานวิจัยคือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 15 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไต ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสารทึบรังสีในภาวะฉุกเฉินจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันหรือมีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่สามารถควบคุมได้ ผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสีมาก่อนภายในเจ็ดวัน ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำที่ต้องได้ยากระตุ้นหัวใจ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตไม่คงที่ ผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้สารทึบรังสี และผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดส่วนปลายบริเวณแขนขา จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยกำหนด Type I error ร้อยละ 5 และ Type II error ร้อยละ 10 และใช้สูตรการเกิดภาวะ CI-AKI ในกลุ่มที่ได้รับ RIPC เป็นร้อยละ 12 และกลุ่มควบคุม เป็นร้อยละ 40 จะต้องใช้จำนวนประชากร 100 คน หรือคิดเป็น 50 คนต่อกลุ่ม

ขั้นตอนการสุ่ม และการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย

ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มในอัตราส่วน 1:1 โดยการใช้คอมพิวเตอร์จัดกลุ่มแบบสุ่ม โดยการใช้วิธี block of 4 โดยกลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย (กลุ่ม RIPC) จะได้รับการรัดแขนด้วยเครื่องวัดความดัน โดยใช้ความดัน 200 มม.ปรอท นาน 5 นาที หลังจากนั้น คลาย 5 นาที ทั้งหมด 4 รอบ ภายในเวลา 45 นาทีก่อนได้รับสารทึบรังสี โดยถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อความดันที่ 200 มม.ปรอท จะปรับลดความดันเป็น 50 มม.ปรอท จากค่าความดันตัวบน (ถ้าค่านี้น้อยกว่า) โดยหลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยยังไม่สามารถทนได้ จะคัดออกจากการเป็นอาสาสมัคร ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมนั้น จะไม่ได้รับการรัดแขนก่อนได้รับสารทึบรังสี โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการดูแลเพื่อป้องกันภาวะ

ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี เช่น การใช้สารทึบรังสีกลุ่มเลือก ใช้สารทึบรังสีชนิด iso-osmolar หรือ low-osmolar (โดยในการศึกษานี้ใช้สารทึบรังสี ชนิด low-osmolar; iopromide เพียงชนิดเดียวเท่านั้น) การงดยาที่มีอันตรายต่อไตหรือยาที่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต เช่น ยาขับปัสสาวะ ยา metformin ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blockage (ARB) และยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และได้รับ 0.9%NaCl ทางหลอดเลือดดำ ในปริมาณ 1 มล./กก./ชม. นาน 6-12 ชั่วโมงก่อนและหลังได้สารทึบรังสี

การตรวจเลือดและปัสสาวะ

การเก็บเลือดเพื่อส่งเลือดตรวจ creatinine และ BUN และปัสสาวะส่งตรวจ UACR โดยจะส่งตรวจทั้งหมดสามครั้ง คือ เข้าวันที่ฉีดสารทึบรังสี หลังผู้ป่วยได้รับสารน้ำประมาณ 6 ชั่วโมง หลังจากนั้นตรวจติดตามผลเลือดและปัสสาวะอีกครั้งที่ 24 และ 48 ชั่วโมง หลังได้รับสารทึบรังสี โดยการตรวจเลือดและปัสสาวะจะถูกส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยจะวัด creatine โดยวิธี enzymatic method และคำนวณ eGFR โดยใช้สูตร CKD-EPI วัด BUN โดยวิธี urease/glutamate dehydrogenase couple enzyme และวัด UACR โดยวิธี immunoturbidimetric assay

การติดตามภาวะแทรกซ้อน

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น การเกิดภาวะน้ำเกิน การแพ้สารทึบรังสี และติดตามปริมาณปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ได้รับการรั้งแขนจะได้รับการติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างใกล้ชิด เช่น อาการปวด และอาการชา บริเวณแขนที่รั้ง

สถิติที่ใช้ในงานวิจัย

งานวิจัยครั้งนี้ทำการสร้างฐานข้อมูลและคำนวณผลทางสถิติด้วยโปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูปทางสถิติ โดยอธิบายลักษณะข้อมูลที่ได้จากการสุ่มตัวอย่างเพื่ออ้างอิงไปยังกลุ่มประชากร ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ซึ่งทำการวัดค่าแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) ในกรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณ และแสดงค่าการกระจายหรือค่าความถี่ (frequency, N) และร้อยละ (%) ในกรณีที่ข้อมูลเชิงกลุ่ม

ในลำดับของการวิเคราะห์หอนุমানทางสถิติ เลือกสถิติวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์ของผลการวิจัย โดยค่าสถิติทั้งหมดจะกำหนดค่าระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value น้อยกว่า 0.05 โดย

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ด้วยสถิติ Unpaired t-test, เปรียบเทียบสัดส่วนความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ด้วยสถิติ Chi square test, วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการศึกษาสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ระหว่างก่อนและหลังการรักษาภายในวิธีเดียวกัน ว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่ด้วยสถิติ Paired t-test

โดยในส่วนของผลลัพธ์หลัก ซึ่งเทียบอัตราการเกิดภาวะ CI-AKI จากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งในกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับ RIPC ภายใน 48 ชั่วโมง ระหว่างสองกลุ่มใช้การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี intention to treat analysis

ผลการศึกษา

ลักษณะข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วย 80 ราย ได้รับการคัดกรอง เหลือ 70 รายได้รับการคัดเลือกเข้างานวิจัย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ RIPC (รั้งแขน) 35 ราย และกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับรั้งแขน) 35 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 73.6 ± 9.9 ปี เป็นเพศชาย 44 ราย (ร้อยละ 62.9) และมีค่าเฉลี่ย eGFR ก่อนได้รับสารทึบรังสี 45.3 ± 12.2 มล./นาที/พื้นที่ผิวไต 1.73 ตร.ม. ผู้ป่วยได้รับปริมาณสารทึบรังสีเฉลี่ย 100.4 ± 12.2 มล. ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ดังตารางที่ 1 โดยผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีค่าเฉลี่ย eGFR เฉลี่ย ก่อนได้รับสารทึบรังสีไม่ต่างกัน

ผลลัพธ์หลัก

ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 4.3) มีภาวะ CI-AKI โดยทั้งหมดอยู่ในกลุ่มควบคุม คิดเป็นร้อยละ 8.6 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม RIPC ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ CI-AKI; p -value เท่ากับ 0.07

ผลลัพธ์รอง

การเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine ที่ 24 และ 48 ชั่วโมง
ที่ 24 ชั่วโมงค่า creatinine ลดลงทั้งสองกลุ่มเท่าๆ กัน ลดลง 0.09 ± 0.16 ในกลุ่ม RIPC และ 0.11 ± 0.14 มก./ดล. ในกลุ่มควบคุม; p -value เท่ากับ 0.78 ต่อมาที่ 48 ชั่วโมงเทียบกับที่ 24 ชั่วโมง พบว่า RIPC น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ คงที่ 0.00 ± 0.12 ในกลุ่ม RIPC และเพิ่มขึ้น 0.08 ± 0.17 มก./ดล. ในกลุ่มควบคุม; p -value เท่ากับ 0.03 เมื่อเทียบค่า creatinine ที่ 48 ชั่วโมงกับเริ่มต้นพบว่า ค่า creatinine ลดลงทั้งสองกลุ่ม โดยค่า creatinine ลดลงมากกว่าในกลุ่ม RIPC ที่ 48 ชั่วโมง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ ลดลง 0.09 ± 0.16

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของคนไข้ในแต่ละกลุ่ม

	RIPC (n = 35)	Control (n = 35)	p-value
อายุ, ปี	72.0 ± 10.3	75.3 ± 9.3	0.17
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	22 (62.9)	21 (60.0)	0.63
ดัชนีมวลกาย, กก./ตร.ม.	25.2 ± 9.3	25.2 ± 5.4	0.31
SBP, มม.ปรอท	128.8 ± 12.9	125.5 ± 13.1	0.29
โรคประจำตัว, คน (ร้อยละ)			
เบาหวาน	15 (42.9)	18 (51.4)	0.48
ความดันโลหิตสูง	28 (80.0)	29 (82.9)	0.76
โรทางเส้นเลือดหัวใจ	2 (5.7)	1 (2.9)	0.56
โรคทางหลอดเลือดสมอง	2 (5.7)	2 (5.7)	1.0
ยาประจำตัว, คน (ร้อยละ)			
ยาขับปัสสาวะ	3 (8.6)	6 (17.1)	0.29
ACEI/ARB	8 (22.9)	7 (20.0)	0.78
Statins	20 (57.1)	22 (62.9)	0.33
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ*			
creatinine, มก./ดล.	1.52 ± 0.53	1.43 ± 0.44	0.44
eGFR, มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม.	45.1 ± 12.4	45.6 ± 12.2	0.86
BUN, มก./ดล.	20.5 ± 8.8	20.4 ± 7.8	0.96
UACR, มก./ก.	316.2 ± 634.7	321.9 ± 715.5	0.97
เหตุการณ์ที่รับ			
การได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำ	35 (100%)	35 (100%)	1.0
ปริมาณสารที่บ่งชี้ที่ได้รับ, มล.	100 ± 6.9	100.9 ± 16.0	0.77

ข้อมูลนำเสนอในรูปของ จำนวน (ร้อยละ) และค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

RIPC, remote ischemic preconditioning; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen; UACR, urinary albumin creatinine ratio

ในกลุ่ม RIPC และลดลง 0.02 ± 0.20 มก./ดล. ในกลุ่มควบคุมตามลำดับ; *p* value เท่ากับ 0.13 ดังตารางที่ 2 และรูปที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของค่า eGFR ที่ 24 และ 48 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงของ eGFR สอดคล้องกับ creatinine โดยที่ 24 ชั่วโมงค่าของ eGFR เพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันเมื่อเทียบกับเริ่มต้น คือเพิ่มขึ้น 3.7 ± 7.6 กลุ่ม RIPC และ เพิ่มขึ้น 3.7 ± 4.8 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ในกลุ่มควบคุม; *p*-value เท่ากับ 0.96 ต่อมาที่ 48 ชั่วโมงเทียบ 24 ชั่วโมง ค่า eGFR คงที่ในกลุ่ม RIPC 0.0 ± 5.4 และลดลง 2.4 ± 6.3 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ในกลุ่ม RIPC; *p*-value เท่ากับ 0.10 และเมื่อเทียบ eGFR ที่ 48 ชั่วโมงเทียบกับเริ่มต้น eGFR

เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่มแต่มากกว่าในกลุ่ม RIPC โดยเพิ่มขึ้น 3.7 ± 7.4 ในกลุ่ม RIPC และเพิ่มขึ้น 1.36 ± 6.5 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. ในกลุ่มควบคุม; *p*-value เท่ากับ 0.18 อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของค่า BUN ที่ 24 และ 48 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงของค่า BUN ที่ 24 ชั่วโมง ลดลงในทุกสองกลุ่ม โดยลดลง 2.3 ± 5.4 มก./ดล.ในกลุ่ม RIPC และลดลงมากกว่า คือลดลง 3.6 ± 3.7 ในกลุ่มควบคุม *p*-value เท่ากับ 0.26 ต่อมาที่ 48 ชั่วโมง ระดับ BUN ในกลุ่มควบคุมมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากที่ 24 ชั่วโมง แต่ยังไม่ต่ำกว่าเริ่มต้น ในขณะที่กลุ่ม RIPC ยังคงลดลงต่อเนื่อง โดยการเปลี่ยนแปลง ที่ 48 ชั่วโมงจากเริ่มต้น

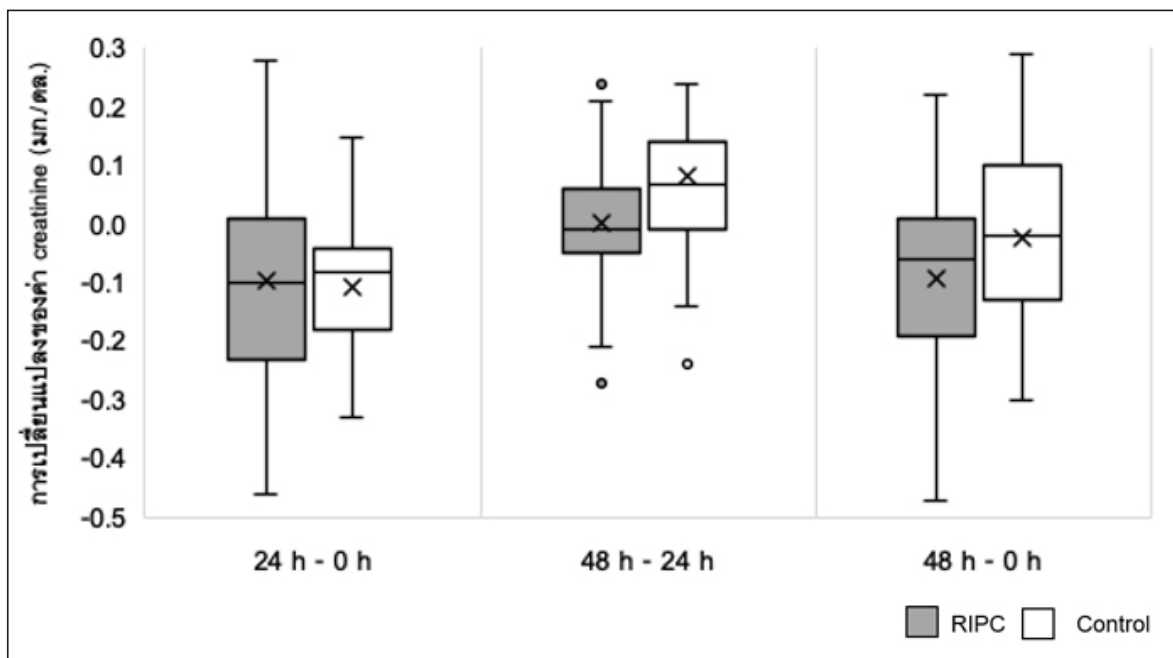
ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางห้องปฏิบัติ ที่ตั้งต้น 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง

การเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆ	RIPC (n = 35)	Control (n = 35)	p-value
การเปลี่ยนแปลงของ creatinine			
ที่ 24 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	-0.09 ± 0.16	-0.11 ± 0.14	0.78
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับที่ 24 ชั่วโมง	0.00 ± 0.12	0.08 ± 0.17	0.03
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	-0.09 ± 0.16	-0.02 ± 0.20	0.13
การเปลี่ยนแปลงของ eGFR			
ที่ 24 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	3.7 ± 7.6	3.7 ± 4.8	0.96
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับที่ 24 ชั่วโมง	-0.0 ± 5.4	-2.4 ± 6.3	0.10
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	3.7 ± 7.4	1.36 ± 6.5	0.18
การเปลี่ยนแปลงของ BUN			
ที่ 24 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	-2.3 ± 5.4	-3.6 ± 3.7	0.26
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับ 24 ชั่วโมง	-0.9 ± 5.4	0.5 ± 2.9	0.20
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	-2.8 ± 4.4	-2.9 ± 4.5	0.96
การเปลี่ยนแปลงของ UACR			
ที่ 24 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	79.6 ± 316.4	24.5 ± 198.8	0.90
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับ 24 ชั่วโมง	-70.9 ± 322.0	-7.0 ± 161.8	0.43
ที่ 48 ชั่วโมง เทียบกับตั้งต้น	30.9 ± 81.6	38.3 ± 148.2	0.29

ข้อมูลนำเสนอในรูปของ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

RIPC, remote ischemic preconditioning; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BUN, blood urea nitrogen;

UACR, urinary albumin creatinine ratio



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ creatinine ที่ตั้งต้น 24 ชั่วโมง และ 48 ชั่วโมง

ลดลง 2.8 ± 4.4 มก./ดล. ในกลุ่ม RIPC และลดลง 2.9 ± 4.5 ในกลุ่มควบคุม และ p -value เท่ากับ 0.20 โดยความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

การเปลี่ยนแปลงของค่า UACR ที่ 24 และ 48 ชั่วโมง

ที่ 24 ชั่วโมงแรก UACR เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม คือ เพิ่มมากกว่าในกลุ่ม RIPC กล่าวคือ เพิ่มขึ้น 79.6 ± 316.4 ในกลุ่ม RIPC และเพิ่มขึ้น 24.5 ± 198.8 ในกลุ่มควบคุม p -value เท่ากับ 0.90 แต่เมื่อตามต่อไป ที่ 48 ชั่วโมง ระดับ UACR ลดลงในทั้งสองกลุ่มจากที่ 24 ชั่วโมง แต่ยังเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับตั้งต้น โดยในกลุ่ม RIPC มีการเพิ่มของ UACR น้อยกว่า กลุ่มควบคุม กล่าวคือ เพิ่มขึ้น 30.6 ± 81.6 ในกลุ่ม RIPC และ เพิ่มขึ้น 38.3 ± 148.2 ในกลุ่มควบคุม p -value เท่ากับ 0.29 อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

อัตราการล้างไต การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตที่ 30 วัน

ที่ 30 วันหลังการรักษา ไม่มีผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มที่ต้องได้รับการล้างไต และไม่มีผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล หรือเสียชีวิตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่ม RIPC เสียชีวิตด้วยเรื่องมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมไม่มาติดตามอาการต่อและไม่สามารถติดต่อได้

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ไม่มีผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกน้อยทั้งสองกลุ่ม มีผู้ป่วย 2 รายเกิดภาวะน้ำเกิน โดยผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม RIPC 1 ราย และในกลุ่มควบคุม 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยแพ้สารทึบรังสี ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรั้งแขน พบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ได้แก่ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่ไม่สามารถทนความดันที่ 200 มม.ปรอทได้ที่รอบที่ 1 และ รอบที่ 2 อย่างละ 1 คน จึงได้ปรับลดความดันเป็น 50 มม.ปรอท จากค่าความดันตัวบน ได้แก่ 170 และ 180 มม.ปรอท ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งสองรายสามารถทำการรั้งแขนได้ต่อจนครบ ผู้ป่วย 25 ราย (ร้อยละ 71.4) มีอาการชาบริเวณแขนที่โดนรั้ง และผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 51.4) มีอาการปวดแขนที่รั้ง โดยคะแนนปวดอยู่ในช่วง คะแนนเฉลี่ย 3.1 ± 1.2 จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน และอาการดังกล่าวทุเลาลงทันทีหลังสิ้นสุดการรั้งแขน

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำในเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด CI-AKI ที่ต้องได้รับสารทึบรังสีจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบว่าการกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือด

ในร่างกาย อาจจะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เนื่องจากอัตราการเกิด CI-AKI ในกลุ่มที่รั้งแขนน้อยกว่า อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ สาเหตุเกิดจากประชากรศึกษาขี้น้อย และมีการติดตามผลเลือดเพียงแค่ 48 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ค่า creatinine ที่ 48 เทียบกับที่ 24 ชั่วโมง พบว่าดีกว่าในกลุ่ม RIPC และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผลลัพธ์รองอื่นๆ ที่ทำการศึกษา เช่น BUN UACR นั้นต่างมีผลดีกว่าในกลุ่ม RIPC อย่างไม่มีนัยสำคัญ สาเหตุคาดว่าเกิดจากค่าดังกล่าวไม่จำเพาะเจาะจงต่อภาวะ CI-AKI และมีปัจจัยกวนได้จากหลายสาเหตุ

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่าสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปลายเปิดศึกษาประโยชน์การกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายโดยการรั้งแขน ในการป้องกันการเกิดภาวะ CI-AKI จากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในทั้งกลุ่มประชากรทั่วไป และกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมด 87 ราย โดยมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 90 มล./นาที/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. เพียง 47 ราย โดยไม่ได้รับจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม. มีผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่ได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำโดยกำหนดนิยามของ CI-AKI คือมีการเพิ่มขึ้นของ creatinine เท่านั้น โดยพบว่า เฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเท่านั้นที่พบประโยชน์ของการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกาย ในการป้องกันการเกิดภาวะ CI-AKI กล่าวคือ เกิด CI-AKI 5 ราย จาก 23 ราย (ร้อยละ 12) ในกลุ่ม RIPC และ 13 ราย จาก 24 ราย (ร้อยละ 54) ในกลุ่มควบคุม; p -value เท่ากับ 0.02 จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด CI-AKI เยอะกว่าการศึกษาหนึ่งที่มีความเสี่ยงในการเกิดน้อยกว่า สาเหตุอาจเกิดจากเกณฑ์การวินิจฉัยที่กำหนดต่ำกว่าค่ามาตรฐาน การที่ผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับ 0.9%NaCl ทางหลอดเลือด และการที่ใช้สารทึบรังสีคนละชนิด ซึ่งอาจส่งผลให้ประโยชน์ของการกระตุ้นภาวะขาดเลือดที่มีผลในการป้องกัน CI-AKI ชัดเจนขึ้น

เช่นเดียวกันกับอีกหนึ่งการศึกษาใหญ่ซึ่งเป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่ม¹⁹ และมีกลุ่มควบคุมแบบปิด คือศึกษาประโยชน์การกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายโดยการรั้งแขน ในการป้องกันการเกิดภาวะ CI-AKI จากการสวนเส้นเลือดหัวใจซึ่งได้สารทึบรังสีเป็น iohexol ทางหลอดเลือดแดง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งหมด 100 คน ในกลุ่ม RIPC คน และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการทำ RIPC จำลอง 50 คน (นิยามคือมีค่า creatinine มากกว่า 1.4 มก./ดล. หรือ eGFR

น้อยกว่า 60 มล./นาที่/พื้นที่มวลกาย 1.73 ตร.ม.) โดยกำหนดนิยาม ของ CI-AKI คือการเพิ่มขึ้นของ creatinine มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 หรือ 0.5 มก./ดล. พบว่าการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายสามารถลด CI-AKI ได้ กล่าวคือเกิด CI-AKI 6 ราย (ร้อยละ 12) ในกลุ่ม RIPC และ 20 ราย (ร้อยละ 40) ในกลุ่มควบคุม odds ratio เท่ากับ 0.21, 95% confidence interval (CI): 0.07-0.57; *p*-value เท่ากับ 0.002 โดยจากการศึกษาดังกล่าวที่ได้ประโยชน์ คาดว่าเกิดจากประชากรมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า สารทึบรังสีที่ได้เป็นหลอดเลือดแดง และได้สารทึบรังสีคนละชนิดกับการศึกษา

เหตุผลในการเลือกการรัดแขนในการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายเนื่องมาจาก จากการศึกษารูปแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่ทำการศึกษาระยะของการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายในการป้องกัน CI-AKI ทั้งหมด 9 การศึกษา ประกอบด้วย การกระตุ้นภาวะขาดเลือดโดยการรัดแขน 7 การศึกษา โดยการรัดขา 1 การศึกษา และอีก 1 การศึกษารวมทั้งรัดแขนและขา พบว่า เฉพาะการกระตุ้นการขาดเลือดโดยการรัดแขนเท่านั้นที่สามารถลดอัตราการเกิด CI-AKI กล่าวคือ odds ratio เท่ากับ 0.41, 95%CI: 0.26-0.64; *p*-value น้อยกว่า 0.001 แต่การรัดขาไม่พบประโยชน์ดังกล่าวโดยพบว่า odds ratio เท่ากับ 1.41, 95%CI: 0.70-2.86; *p*-value เท่ากับ 0.34

โดยกลไกที่อธิบายประโยชน์ดังกล่าวยังไม่ชัดเจน แต่จากสมมติฐานคาดว่าเกิดจากสองกลไกหลัก ได้แก่ กลไกแรกคาดว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ nitrite ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับระดับ nitric oxide ในกระแสเลือด ซึ่งมีออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ทำให้คาดว่าสามารถลดภาวะตีบตัวของหลอดเลือดขาเข้าจากสารทึบรังสีได้^{20,21} นอกจากนี้ยังมีหลักฐานยืนยันว่าหากมีการยับยั้ง NOS isoforms โดย nonselective NOS inhibitor L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride) ทำให้ประโยชน์ที่ได้จาก RIPC หายไป²² ส่วนกลไกที่สอง เกิดจากการเพิ่มของ DAMPs มีการศึกษาพบว่า RIPC ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ DAMPs ซึ่งสารดังกล่าวได้ถูกกรองผ่านไต และส่งสัญญาณผ่าน toll-like receptor ที่อยู่ในเซลล์ของท่อไตส่วนต้น กระตุ้นให้เซลล์ไตเกิดภาวะ cell cycle arrest^{23,24} จากหลักฐานที่ตรวจพบ tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) และ insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) และมีการศึกษาพบว่า

ปริมาณ TIMP-2 และ IGFBP-7 (TIMP-2*IGFBP-7) ที่เพิ่มขึ้นสามารถบ่งชี้ความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสีได้^{23,25} ซึ่งเชื่อว่าภาวะ cell cycle arrest เป็นกลไกป้องกันของร่างกาย เนื่องจากขณะที่มีการบาดเจ็บของเซลล์เซลล์จะมีการเพิ่ม IGFBP-7 และ TIM-2 ซึ่ง IGFBP-7 ส่งผลให้มีการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน p53 และ p21 ส่วน TIMP-2 เพิ่มการแสดงออกของ p27 ซึ่งยีนเหล่านี้ทำหน้าที่ขัดขวางการทำงานของ cyclin-dependent protein kinase complexes (CyclD-CDK4 และ CyclE-CDK2) ทำให้เซลล์อยู่ในระยะ G1 ทำให้ไม่สามารถแบ่งตัวในช่วงที่มีการบาดเจ็บได้

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการศึกษา ได้แก่ อาการปวด และชาบริเวณที่รัด ซึ่งถือว่าไม่รุนแรง และขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคะแนนปวดค่อนข้างต่ำ โดยคะแนนปวดเฉลี่ยเพียงแค่ 3.1±1.2 จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน นอกจากนั้นอาการดังกล่าวทุเลาลงทันทีหลังสิ้นสุดการรัดแขน

การศึกษานี้มีข้อจำกัดของการศึกษาคือ จำนวนผู้ป่วยที่นำเข้าร่วมงานวิจัยไม่มาก และมีการติดตามผลเลือดเพียงแค่ 48 ชั่วโมง ซึ่ง CI-AKI อาจเกิดได้ถึง 96 ชั่วโมงหลังได้สารทึบรังสี แต่ส่วนมากมักเกิดใน 48 ชั่วโมงแรก อาจทำให้งานวิจัยนี้ไม่มีประสิทธิภาพพอที่แสดงความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ ได้แก่ creatinine เป็นค่าที่มีความไวต่ำ ส่วนค่า BUN และ UACR เป็นค่าที่ไม่จำเพาะต่อภาวะ CI-AKI อาจทำให้ไม่สามารถแสดงประโยชน์จากการกระตุ้นภาวะขาดเลือดในร่างกายในการป้องกันภาวะ CI-AKI ได้

สรุป

การศึกษานี้ยังไม่พบหลักฐานที่เพียงพอในการสนับสนุนว่าการกระตุ้นให้เกิดภาวะขาดเลือดในร่างกาย จะสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสีได้ ซึ่งอาจต้องเก็บข้อมูลเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวเป็นวิธีที่สามารถทำได้ไม่ยาก และสามารถทำได้ทุกที่โดยไม่มีความเสี่ยงที่รุนแรง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์แผนกโรคไต เจ้าหน้าที่โรคแผนกโรคไต กองอายุรกรรม และเจ้าหน้าที่แผนกรังสีวิทยา กองรังสีกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทุกท่านที่สนับสนุน

เอกสารอ้างอิง

1. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002 ;105(19):2259-64.
2. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8.
3. James MT, Samuel SM, Manning MA, Tonelli M, Ghali WA, Faris P, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):37-43.
4. Aubry P, Brillet G, Catella L, Schmidt A, Benard S. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):167.
5. Atanda AC, Olafiranye O. Contrast-induced acute kidney injury in interventional cardiology: Emerging evidence and unifying mechanisms of protection by remote ischemic conditioning. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(7):549-53.
6. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(3):299-307.
7. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, et al. Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation*. 2009;119(6):820-7.
8. Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation*. 2012;126(3):296-303.
9. Luo SJ, Zhou YJ, Shi DM, Ge HL, Wang JL, Liu RF. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing coronary stent implantation. *Can J Cardiol*. 2013;29(9):1084-9.
10. Igarashi G, Iino K, Watanabe H, Ito H. Remote ischemic preconditioning alleviates contrast-induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease. *Circ J*. 2013;77(12):3037-44.
11. Yamanaka T, Kawai Y, Miyoshi T, Mima T, Takagaki K, Tsukuda S, et al. Remote ischemic preconditioning reduces contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2015;178:136-41.
12. Savaj S, Savoj J, Jebraili I, Sezavar SH. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(6):457-60.
13. Xu X, Zhou Y, Luo S, Zhang W, Zhao Y, Yu M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation. *Angiology*. 2014;65(8):660-6.
14. Ghoolobi A, Sajjadi SM, Shabestari MM, Eshraghi A, Shamloo AS. The Impact of Remote Ischemic Pre-Conditioning on Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Coronary Angiography and Angioplasty: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Electron Physician*. 2015;7(8):1557-65.
15. Balbir Singh G, Ann SH, Park J, Chung HC, Lee JS, Kim ES, et al. Remote Ischemic Preconditioning for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Diabetics Receiving Elective Percutaneous Coronary Intervention. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164256.
16. Kahlert P, Hildebrandt HA, Patsalis PC, Al-Rashid F, Jánosi RA, Nensa F, et al. No protection of heart, kidneys and brain by remote ischemic preconditioning before transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Interim-analysis of a randomized single-blinded, placebo-controlled, single-center trial. *Int J Cardiol*. 2017;231:248-254.
17. Walsh SR, Boyle JR, Tang TY, Sadat U, Cooper DG, Lapsley M, et al. Remote ischemic preconditioning for renal and cardiac protection during endovascular aneurysm repair: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther*. 2009;16(6):680-9.
18. Menting TP, Sterenberg TB, de Waal Y, Donders R, Wever KE, Lemson MS, et al. Remote Ischemic Preconditioning to Reduce Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(4):527-32.
19. Healy DA, Feeley I, Keogh CJ, Scanlon TG, Hodnett PA, Stack AG, et al. Remote ischemic conditioning and renal function after contrast-enhanced CT scan: A randomized trial. *Clin Invest Med*. 2015;38(3):E110-8.
20. Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Heusch G, Kelm M. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res*. 2014;114(10):1601-10.
21. Murillo D, Kamga C, Mo L, Shiva S. Nitrite as a mediator of ischemic preconditioning and cytoprotection. *Nitric Oxide*. 2011;25(2):70-80.

22. Claytor RB, Aranson NJ, Ignatz RA, Lalikos JF, Dunn RM. Remote ischemic preconditioning modulates p38 MAP kinase in rat adipocutaneous flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2007;23(2):93-8.
23. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. RenalRIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(21):2133-41.
24. Zarbock A, Kellum JA. Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care Med.* 2016;44(3):607-16.
25. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(1):R25.

