

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

Radiocontrast and Kidney

ความเป็นมาของสารทึบรังสี (radiocontrast media) เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 1923 ซึ่ง E.D. Osborne เป็น venereologist ที่ Mayo clinic สังเกตพบว่าผู้ป่วย syphilis ที่ได้รับการรักษาด้วย sodium iodine จะมีเงาทึบรังสี x-ray ในทางเดินปัสสาวะ⁸⁻⁹ จากนั้นในปีค.ศ.1933 Moses Swick ได้มีแนวความคิดถึงการใช้อยอดีนเนตเบนซีนคอมพาวนด์⁸⁻⁹ เป็นสารทึบรังสี เพื่อช่วยตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา หลังจากนั้นก็มีรายงานถึง acute renal failure ว่าอาจสัมพันธ์กับการได้รับสารทึบรังสี^{9, 10} และต่อ ๆ มาก็เป็นที่ยืนยันว่าสารทึบรังสีสามารถทำให้เกิดผลแทรกซ้อน คือ acute renal failure ตามมาได้

สารทึบรังสี^{8, 10}

สารทึบรังสีเป็นสารที่ประกอบด้วย benzene ring และมี iodine 3 atoms ใน benzene ring สารทึบรังสีสามารถแบ่งออกเป็น 3 ชนิด ตามคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี

1. ionic, high osmolarity

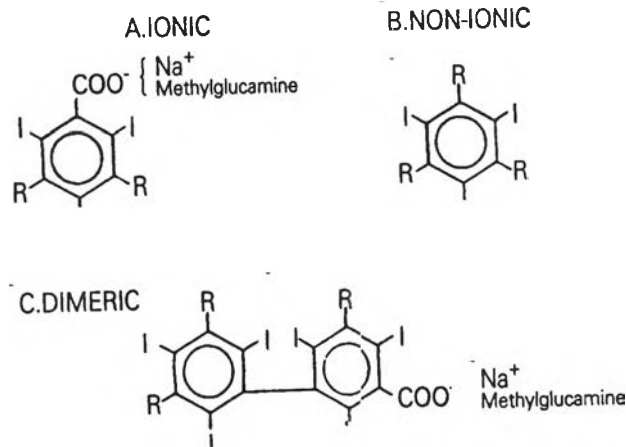
สารทึบรังสีกลุ่มนี้ประกอบด้วย iodine 3 atoms ที่ตำแหน่งที่ 2, 4, 6 ของ benzene ring และมี carboxyl group ที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งจับกับ cation เช่น sodium หรือ methylglucamine สารทึบรังสีกลุ่มนี้จะละลายโดยการแตกตัวเป็น ion มี osmolarity สูง มีผลข้างเคียง เช่น อาการปวดขณะฉีดยา, thrombophlebitis ตำแหน่งที่ฉีดยา และร้อนนูนบวมตามตัวบ่อยกว่ากลุ่ม nonionic, low osmolarity ตัวอย่างของสารทึบรังสี กลุ่มนี้คือ sodium diatrizoate, sodium iohalamate

2. nonionic, low osmolarity

สารทึบรังสีกลุ่มนี้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง เป็นผลให้สามารถเข้าสู่กระแสเลือดได้โดยไม่ต้องแตกตัวเป็น ion ทำให้มี osmolarity ต่ำกว่าชนิดแรก ตัวอย่างของสารทึบรังสีกลุ่มนี้คือ iopamidol, iohexol

3. Dimeric compound

สารทึบรังสีกลุ่มนี้ ถูกดัดแปลงโดยใช้ benzene ring 2 rings มาต่อกัน และมี carboxyl group เพียง 1 ตำแหน่ง ซึ่งจับกับ cation เช่น sodium หรือ methylglucamine สารทึบรังสีชนิดนี้จะมีปริมาณ iodine เป็น 2 เท่า ในขณะที่ osmotic load เท่ากับสารทึบรังสี 2 ชนิดแรก



ภาพที่ 1 แสดงโครงสร้างสารทึบรังสี^{8, 10}

ตารางที่ 1 ชนิดและคุณสมบัติของสารทึบรังสี⁸

	Iodine (mg/dl)	Osmolality (mosm/l)	Molecular weight (dalton)
<i>Ionic</i>			
Sodium diatrizoate	300	1500	614
Meglumine iothalamate	282	1217	614
Sodium/meglumine/diatrizoate	288	1511	614
Sodium iothalamate	400	1965	614
<i>Nonionic</i>			
Metrizamide	280	450	789
Iohexol	300	620	821
Iopamidol	300	616	777

Radiocontrast-induced acute renal failure

ภาวะ acute renal failure ที่เกิดตามหลังการได้รับสารทึบรังสีนั้น มีชื่อเรียกกันหลายชื่อ^{1-4, 8-10, 20-21} เช่น contrast media-associated nephropathy, radiocontrast-induced nephropathy, radiocontrast nephropathy, contrast medium-induced acute renal failure, radiocontrast media-induced acute renal failure และ radiocontrast-induced acute renal failure, ภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure เป็นสาเหตุให้ระยะเวลาของการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น, ผู้ป่วยบางรายต้องได้รับการทำ dialysis, เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล, บางราย renal function ไม่กลับสู่สภาพเดิมก่อนได้รับสารทึบรังสี และเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วย¹⁻⁷

อุบัติการณ์^{2-10, 20-23}

อุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure พบได้ตั้งแต่ 0-93% สาเหตุที่มีความแตกต่างของอุบัติการณ์ค่อนข้างมากทั้งนี้ขึ้นกับ

1. เกณฑ์การวินิจฉัย radiocontrast-induced acute renal failure ต่างกัน เช่น serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิม 0.3 ม.ก./ด.ล., 0.5 ม.ก./ด.ล., 0.6 ม.ก./ด.ล., 1 ม.ก./ด.ล. หรือ 25%, 40%, 50% ที่ 24, 48, 72 ชั่วโมง หลังได้รับสารทึบรังสี
2. กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา โดยหากศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงก็จะมีอุบัติการณ์สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่าหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยง
3. การป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา โดยหากมีการป้องกันการเกิดก็จะมีอุบัติการณ์การเกิดต่ำกว่า
4. ลักษณะของการศึกษา หากเป็นการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุม (control group) จะทำให้ประเมิน อุบัติการณ์สูงกว่าความเป็นจริง ทั้งนี้พบว่าในบางการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม จะพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารทึบรังสีแต่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย radiocontrast-induced acute renal failure

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่ renal function ปกติ และไม่เป็นเบาหวานจะมีอุบัติการณ์ต่ำมาก⁸ อย่างการศึกษาของ Cramer และคณะ ทำการศึกษาผู้ป่วยโดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 93 คน กลุ่มที่หนึ่งได้รับสารทึบรังสี กลุ่มที่สองได้รับ normal saline พบว่า กลุ่มที่ได้รับ

สารทึบรังสีพบ acute renal failure 2.1% ส่วนกลุ่มควบคุมพบ acute renal failure 1.3% เมื่อใช้การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine 0.5 ม.ก./ด.ล.เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure นั้น บางปัจจัยเสี่ยงก็ชัดเจนเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป บางปัจจัยเสี่ยงก็ยังไม่แน่ชัดยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่

1. chronic renal insufficiency^{1-4, 8-10, 20, 22-23} ภาวะ chronic renal insufficiency เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด และพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยที่สุดในการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure บางรายงานพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure มีภาวะ chronic renal insufficiency เป็นปัจจัยเสี่ยงถึง 60%⁴

ในการศึกษาของ Davidson และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 1,144 คน ที่ได้รับการทำ cardiac catheterization พบว่า จะเริ่มเสี่ยงต่อ radiocontrast-induced acute renal failure เมื่อ serum creatinine สูงกว่า 1.2 ม.ก./ด.ล. ส่วนการศึกษาของ Michael W. Rich²³ และคณะ พบว่า เมื่อ serum creatinine สูงกว่า 1.5 ม.ก./ด.ล.จะเป็นปัจจัยเสี่ยง นอกจากนี้ยังพบว่ายิ่ง serum creatinine เดิมก่อนได้รับสารทึบรังสีสูง ยิ่งเพิ่มอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure^{1, 2, 4, 9} ดังเช่น การศึกษาของ Barrett และคณะ พบอุบัติการณ์ 6% ในผู้ป่วยที่ serum creatinine เดิมเท่ากับ 1.4-2.2 ม.ก./ด.ล. และ 17% ในผู้ป่วยที่ serum creatinine เดิมสูงกว่า 2.25 ม.ก./ด.ล.และการศึกษาของ Moore และคณะ พบอุบัติการณ์ 4.7%, 14.3%, 20% ในผู้ป่วยที่ serum creatinine เท่ากับ 1.5-1.9 ม.ก./ด.ล., 2.0-2.4 ม.ก./ด.ล. และ 2.5-2.9 ม.ก./ด.ล.ตามลำดับ

2. dehydration หรือ volume depletion^{2, 8-10} เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ยอมรับกันทั่วไป ดังจะเห็นได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่จะให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure จะต้องทำให้สัตว์ทดลองเกิดภาวะ dehydration ก่อน

ในคนไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ hydration และไม่ให้ hydration กับอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ทั้งนี้เพราะเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้วว่า dehydration หรือ volume depletion เป็นปัจจัยเสี่ยง จึงผิดจริยธรรมหากจะทำการศึกษาดังกล่าว แต่มีการเปรียบเทียบโดยอ้อม โดยการศึกษาของ Solomon และคณะ⁶ ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency (ค่าเฉลี่ย serum creatinine 2.1 ± 0.6 ม.ก./ด.ล.) ซึ่งได้รับการทำ cardiac angiography และดูผลของ 0.45% sodium chloride, 0.45% sodium chloride + mannitol และ

0.45% sodium chloride + furosemide พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ 0.45% sodium chloride อย่างเดียว 1 ม.ล./ก.ก./ชม. ในช่วงเวลา 12 ชั่วโมงก่อนถึง 12 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี มีอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure 11% โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยว่า serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิม 0.5 ม.ก./ด.ล. ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี ซึ่งอุบัติการณ์ต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่ลักษณะผู้ป่วยและเกณฑ์การวินิจฉัยใกล้เคียงกัน แต่ผู้ป่วยได้รับ hydration ในเวลาสั้นกว่า ซึ่งเป็นการยืนยันทางอ้อมว่า การให้ hydration ซึ่งจะไปแก้ไขภาวะ dehydration หรือ volume depletion จึงทำให้อุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ลดลง

3. เบาหวาน^{2-4, 7-10, 21, 23} เบาหวานไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure แต่ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency และมีเบาหวานร่วมด้วยจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นกว่าผู้ป่วย chronic renal insufficiency แต่ไม่มีเบาหวานร่วมด้วย 2-6 เท่า

4. ปริมาณของสารทึบรังสี^{1-2, 4-5, 8-10, 20, 23} มีทั้งการศึกษาที่สนับสนุนและคัดค้านว่าปริมาณของสารทึบรังสี เป็นปัจจัยเสี่ยง ตัวอย่างของการศึกษาที่สนับสนุนเช่น Manske และคณะ ศึกษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 (insulin dependent diabetic mellitus) ที่มี creatinine clearance เดิมต่ำกว่า 30 ม.ล./นาที 59 คน ที่ได้รับการทำ coronary angiography ด้วยสารทึบรังสีชนิด low osmolarity พบว่า อุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ในผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสี น้อยกว่า 30 ม.ล. เท่ากับ 26% ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสี มากกว่า 30 ม.ล. เท่ากับ 79% นอกจากนี้การศึกษาของ Cigarroa และคณะ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ cardiac angiography 115 คน พบว่า การจำกัดปริมาณสารทึบรังสี ที่ใช้ระหว่าง cardiac catheterization สามารถลดอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ได้ โดยพบว่าปริมาณสารทึบรังสี ที่สามารถใช้โดยไม่ทำให้ renal function แย่ลง คือ

$$\text{ปริมาณสารทึบรังสี} = \underline{5 \text{ ม.ล.} \times \text{น้ำหนักตัวของผู้ป่วย (ก.ก.) (สูงสุดไม่เกิน 300 ม.ล.)}}$$

serum creatinine (ม.ก./ด.ล.)

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยทุกรายที่เกิด radiocontrast-induced acute renal failure ในการศึกษาของ Cigarroa และคณะ เป็นผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency และเป็นเบาหวาน ตัวอย่างการศึกษาที่คัดค้าน เช่น การศึกษาของ Miller และคณะ เป็นการศึกษาแบบ prospective ในผู้ป่วย 200 คน ซึ่งได้รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือดแดง หรือหลอดเลือดดำ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณของสารทึบรังสี กับการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure

5. ชนิดของสารทึบรังสี^{2, 4, 6-7, 10} การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า การใช้สารทึบรังสีชนิด nonionic, low osmolarity จะมีอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ต่ำกว่าการใช้

สารทึบรังสีชนิด ionic, high osmolarity อย่างการศึกษาของ Rudnick และคณะ ซึ่งเป็น prospective, multicenter ในผู้ป่วย 1,196 คน โดยผู้ป่วย 509 คน มี serum creatinine เดิม มากกว่าเท่ากับ 1.5 ม.ก./ด.ล. ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 210 คน ที่เป็นเบาหวานร่วมด้วย ซึ่งได้รับการทำ coronary angiography โดยใช้สารทึบรังสีชนิด nonionic, low osmolarity คือ iohexol หรือ สารทึบรังสีชนิด ionic, high osmolarity คือ diatrizoate พบว่า มี radiocontrast –induced acute renal failure ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency อยู่ก่อนเท่านั้น โดยอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency อยู่ก่อน แต่ไม่เป็นเบาหวาน เท่ากับ 4% จากการใช้สารทึบรังสีชนิด nonionic, low osmolarity และ 7% จากการใช้สารทึบรังสีชนิด ionic, high osmolarity อุตบัติการณ์ ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency อยู่ก่อนและเป็นเบาหวานร่วมด้วย เท่ากับ 12% จากการใช้สารทึบรังสีชนิด nonionic, low osmolarity และ 27% จากการใช้สารทึบรังสีชนิด ionic, high osmolarity ซึ่งสอดคล้องกับ metaanalysis ของ Barrett BJ และคณะ ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วยที่มี chronic renal insufficiency อยู่ก่อน การใช้สารทึบรังสีชนิด low osmolarity จะมีอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ต่ำกว่าสารทึบรังสีชนิด high osmolarity แต่มีบางการศึกษาที่คัดค้าน เช่น การศึกษาของ Solomon และคณะ⁶ ซึ่งทำให้ผู้ป่วย chronic renal insufficiency (ค่าเฉลี่ย serum cratinine 2.1 ± 0.6 ม.ก./ด.ล.) ซึ่งเป็นเบาหวานร่วมด้วย 50% ซึ่งได้รับการทำ coronary angiography ด้วยสารทึบรังสีชนิด low osmolarity 68% และสารทึบรังสีชนิด high osmolarity 32% แล้วดูผลของ 0.45% sodium chloride, 0.45% sodium chloride + mannitol และ 0.45% sodium chloride + furosemide ในการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ถึงชนิดของสารทึบรังสีต่ออุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure พบว่าไม่มีความแตกต่าง นอกจากนี้ก็มี PRINCE study ซึ่งทำโดย Melissa A และคณะ⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย 98 คน ที่มี chronic renal insufficiency (ค่าเฉลี่ย serum creatinine 2.49 ม.ก./ด.ล.) ที่ได้รับการทำ coronary angiography โดยสารทึบรังสีชนิด low osmolarity คือ diatrizoate 26.5% และสารทึบรังสีชนิด high osmolarity คือ ioxaglate meglumine 73.5% เพื่อดูผลของ 0.45% sodium chloride เทียบกับ 0.45% sodium chloride + furosemide +dopamine ขนาดต่ำ ± mannitol ในการศึกษาวิเคราะห์ถึงชนิดของสารทึบรังสีต่ออุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure พบว่าไม่มีความแตกต่าง

6. congestive heart failure^{1, 8-10} ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่บางการศึกษาก็สนับสนุน บางการศึกษาก็คัดค้าน

7. route ของสารทึบรังสีที่ให้^{1, 9} มีการอ้างถึงว่าการให้ทางหลอดเลือดแดงทำให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure มากกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ แต่ทั้งนี้ส่วนหนึ่ง

ของ renal failure จากการให้ทางหลอดเลือดแดงอาจเกิดจาก atheromatous emboli ในขณะที่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงการให้สารทึบรังสีทางหลอดเลือดแดงกับหลอดเลือดดำที่มีการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ให้ใกล้เคียงกัน

8. การได้รับสารทึบรังสีซ้ำ ๆ ในเวลาใกล้ ๆ กัน^{2,9} ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันชัดเจน

9. nephrotoxic agents⁸⁻¹⁰ เช่น non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) อย่างการศึกษาในสัตว์ทดลองจะทำให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure ต้องทำให้สัตว์ทดลองเกิด dehydration หรือ volume depletion และให้ indomethacin ก่อนได้รับสารทึบรังสี แต่ไม่มีการศึกษาในคนที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับ nephrotoxic agents เช่น NSAIDs กับ radiocontrast-induced acute renal failure

10. Multiple myeloma^{1-2, 8-10} McCarthy และ Becker ได้ทำการทบทวนการศึกษา retrospective 7 การศึกษา มีผู้ป่วย multiple myeloma รวม 476 คน พบอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure 0.6-1.25% ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่า multiple myeloma ไม่น่าจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของ radiocontrast-induced acute renal failure

สรุป ปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนและยอมรับกันคือ

1. ภาวะ chronic renal insufficiency โดยเฉพาะยิ่ง serum creatinine เดิมก่อนได้รับสารทึบรังสียิ่งสูง ยิ่งเพิ่มอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure

2. ภาวะ chronic renal insufficiency ที่มีเบาหวานร่วมด้วย ยิ่งเพิ่มโอกาสเสี่ยงมากกว่าภาวะ chronic renal insufficiency ที่ไม่เป็นเบาหวาน

3. dehydration หรือ volume depletion

4. ชนิดของสารทึบรังสี พบว่าในผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่เป็นหรือไม่เป็นเบาหวานร่วมด้วยการใช้สารทึบรังสีชนิด low osmolarity จะมีอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ต่ำกว่าการใช้สารทึบรังสีชนิด high osmolarity

ปัจจัยเสี่ยงที่ยังถกเถียงกันอยู่ เช่น

1. ปริมาณของสารทึบรังสี

2. congestive heart failure

ปัจจัยเสี่ยงที่มีการอ้างถึง แต่ไม่มีการศึกษาที่ยืนยันชัดเจน เช่น

1. route ของสารทึบรังสี ที่ให้

2. การได้รับสารทึบรังสี ซ้ำ ๆ ในเวลาใกล้ ๆ กัน
3. การได้รับสาร nephrotoxic อื่นร่วมด้วย เช่น NSAIDS⁹

ภาวะหรือโรคที่มีข้อมูลชัดเจนแล้วว่าไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยง คือ

1. เบาหวานที่ไม่มี chronic renal insufficiency
2. multiple myeloma

อาการและการดำเนินโรค^{1-2, 4, 6, 8-10, 20, 23}

radiocontrast-induced acute renal failure เป็น acute renal failure ที่มีการทำนายโรคระยะยาวค่อนข้างดี ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่มีอาการ มักตรวจพบจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine โดย serum creatinine จะเริ่มขึ้นใน 24-48 ชั่วโมง และถึง peak ใน 1-5 วัน และลดลงถึงระดับเดิมใน 5-10 วัน และมักไม่เกิน 21 วัน บางราย serum creatinine อาจลดลงแต่สูงกว่าระดับเดิม การศึกษาของ Michael W. Rich พบว่าประมาณ 20% จะมี serum creatinine ลดลงแต่สูงกว่าระดับเดิม 0.3-0.4 ม.ก./ด.ล. ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเป็น nonoliguric acute renal failure 5-10% ที่จะเกิด oliguric acute renal failure ซึ่งมักจะไม่ตอบสนองต่อ loop diuretic และต้องการ dialysis ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับ serum creatinine เดิมสูง ในรายที่เกิด oliguric acute renal failure มักจะเกิด oliguria ประมาณ 2-5 วัน แต่หากเดิมผู้ป่วยมี serum creatinine เดิมสูงมาก ๆ จะเกิด oliguria นานกว่าและกลับสู่ภาวะเดิมช้ากว่า มีผู้ป่วยบางรายที่อาจเกิด irreversible renal failure และต้องได้รับ long term dialysis

การวินิจฉัย^{2, 4, 8-10, 20}

ในทางปฏิบัติเราวินิจฉัยภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure จาก serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง และการดำเนินโรคเข้าได้ดังที่กล่าวไป และไม่มีสาเหตุอื่นของ acute renal failure

มีการตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ แต่ไม่ใช่ลักษณะที่จำเพาะสำหรับ radiocontrast-induced acute renal failure เช่น urinalysis อาจพบ renal tubular epithelial

cells, coarse granular cast, amorphous sediment บางครั้งอาจพบ urate หรือ calcium oxalate crystal และอาจมี mild proteinuria อาจตรวจพบ fractional excretion of sodium < 1% ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี oliguric acute renal failure ตรวจพบ persistent nephrogram ที่ 24-48 ชั่วโมง ได้ ซึ่งพบว่าไม่จำเพาะต่อ radiocontrast-induced acute renal failure สามารถพบได้ใน renal failure จากสาเหตุใดก็ได้

การวินิจฉัยแยกโรค^{2, 8-9, 20}

ต้องแยก radiocontrast-induced acute failure ออกจาก acute renal failure จากสาเหตุอื่น เช่น prerenal, acute interstitial nephritis, glomerulonephritis โดยอาศัยประวัติได้รับสารทึบรังสี รวมทั้งลักษณะการดำเนินโรคที่กล่าวมาข้างต้น หากเกิด renal failure ช้ากว่า 72 ชั่วโมง ให้มองหาสาเหตุอื่นของ renal failure เสมอ นอกจากนี้ต้องวินิจฉัยแยกภาวะ cholesterol microemboli ซึ่งเกิดจากการแตกของ aortic atheromatous plaque ขณะทำการสวนหลอดเลือดแดงเพื่อฉีดสารทึบรังสี, ภาวะ cholesterol microemboli จะมีการเกิดโรคช้ากว่า ภาวะ renal failure จะเป็น rapidly progressive และมักพบอาการแสดงของ microemboli ตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น livedo reticularis, ischemia หรือ gangrene ของนิ้วมือนิ้วเท้า, อาการทางสมองจาก cerebral embolism, amaurosis fugax ปวดท้องเนื่องจาก ischemic bowel, myositis หรือ rhabdomyositis, labile hypertension การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ eosinophilia, ESR สูง และ serum amylase สูงได้ การพยากรณ์โรคไม่ดีเพราะส่วนใหญ่จะมี oliguric renal failure ซึ่งไม่ reversible และมี multiorgan infarction รวมถึงอัตราการตายสูง การทำ renal biopsy จะพบลักษณะจำเพาะคือ cholesterol emboli

กลไกการเกิด^{1-2, 4, 8-12}

มีสมมติฐานของการเกิด radiocontrast-induced acute failure ที่กล่าวถึงอยู่ 4 สมมติฐาน

1. ischemic injury

มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure พบว่า renal biopsies พบ injury ของ medullary thick ascending limb of Henle's loop โดย injury จะพบในบริเวณที่ห่างจาก vascular bundles ซึ่งสนับสนุน hypoxic injury นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึง mediators เกี่ยวกับ renal vasodilators / vasoconstrictors โดยให้ prostaglandin และ

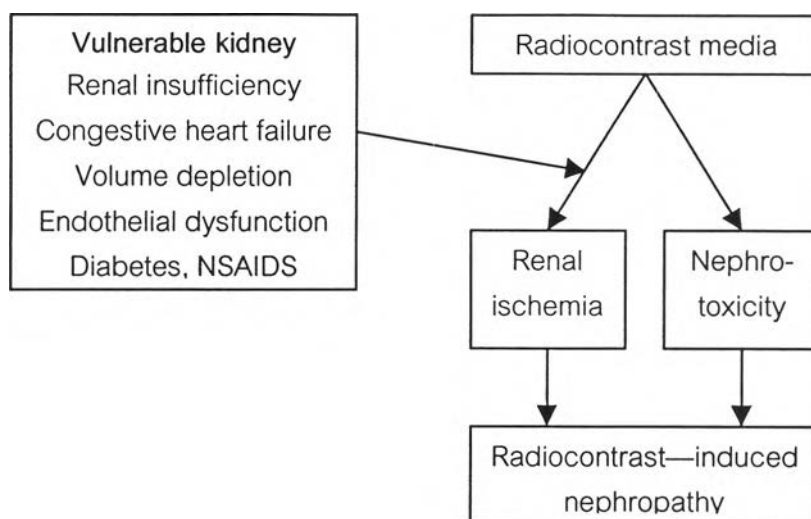
nitric oxide สามารถป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure และเมื่อให้สารยับยั้ง nitric oxide synthesis ก็สามารถทำให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure และก็พบลักษณะ renal biopsy ที่คล้ายคลึงกับที่กล่าวไปข้างต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า medullary Po₂ ต่ำ หลังจากให้สารทึบรังสีในสัตว์ทดลอง ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากความไม่สมดุลของ mediators เกี่ยวกับ renal vasodilators / vasoconstrictors ทำให้มี renal ischemia ร่วมกับการที่มี osmotic load จากสารทึบรังสี ทำให้ renal tubule มี high transport activity ซึ่ง medullary thick ascending limb of Henle's loop เป็นตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการขาดเลือดอยู่แล้ว ร่วมกับเป็นตำแหน่งที่มี high transport activity จึงเกิด injury ต่อ medullary thick ascending limb of Henle's loop และ radiocontrast-induced acute renal failure ตามมา

mediator ที่มีการศึกษาหรือมีการกล่าวถึง ซึ่งอาจมีส่วนในการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure เช่น renin-angiotensin, calcium, adenosine, endothelin, prostaglandin (PG), endothelium-derived relaxing factor (EDRF), nitric oxide (NO), thromboxane, atrial natriuretic peptide (ANP), leukotriene B₄, vasopressin, histamine, kallikrein, peptidoleukotriene

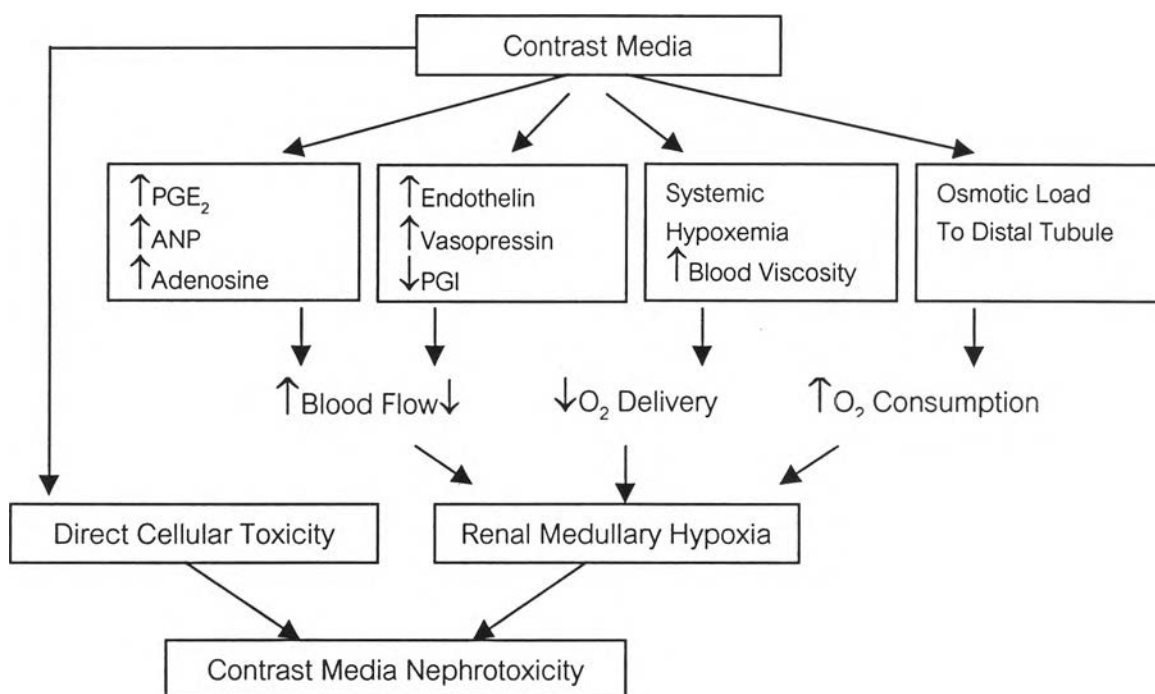
2. direct toxicity ของสารทึบรังสีต่อ renal tubular cells โดยในการทดลองนำ proximal tubular cell มา incubate กับสารทึบรังสี พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของ cellular metabolism มีการปล่อย intracellular enzymes สู่ภายนอก cells และทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทาง histology ซึ่งเข้ากับว่ามี toxicity ต่อ cells การศึกษาในคนพบว่ามี proximal tubular enzymes เช่น N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), lysosomal enzyme และ alanine aminopeptidase (AAP) ออกมากับปัสสาวะหลังได้รับสารทึบรังสี นอกจากนี้ α 1-microglobulin และ β 2-microglobulin ซึ่งปกติจะถูก reabsorbed กลับผ่านทาง proximal tubules จะพบว่าถูกขับออกมาทางปัสสาวะ

3. บทบาทของ reactive oxygen species 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 glomerular filtration rate (GFR) จากสารทึบรังสี ได้

4. tubular obstruction อาจมีบทบาทในการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure เนื่องจาก พบว่าสารทึบรังสี อาจทำให้การขับ uric acid ออกมาทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ซึ่งหากเกิดร่วมกับภาวะ dehydration จะเพิ่มโอกาสทำให้เกิด urate crystal และเกิด tubular obstruction ได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของการพบ tubular obstruction จาก urate crystal ที่ชัดเจน



ภาพที่ 2 กลไกการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure¹



ภาพที่ 3 กลไกการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure⁴

การป้องกัน^{1-4, 6-10, 15, 21-25}

การป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure นั้นเป็นสิ่งสำคัญและทำได้เนื่องจากจะทราบล่วงหน้าแล้วว่าผู้ป่วยรายใดที่จะต้องได้รับสารทึบรังสี และมีปัจจัยเสี่ยงใดที่สามารถหลีกเลี่ยงและแก้ไขได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับสารทึบรังสี วิธีการป้องกันที่ควรทำและยอมรับกันทั่วไปคือ

1. หลีกเลี่ยงการใช้สารทึบรังสีโดยไม่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น chronic renal insufficiency
2. หากจำเป็นต้องใช้สารทึบรังสี ให้ใช้ปริมาณของสารทึบรังสีให้น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น
3. ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่มี serum creatinine สูง ๆ หรือ ผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่เป็นเบาหวานร่วมด้วย การเลือกใช้สารทึบรังสีชนิด low osmolarity จะช่วยลดอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure เมื่อเทียบกับการใช้สารทึบรังสีชนิด high osmolarity
4. หลีกเลี่ยงการให้ nephrotoxic agent อื่นร่วมด้วย เช่น non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS), angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) ฯ
5. การให้ hydration ก่อน, ระหว่าง และหลังได้รับสารทึบรังสีอย่างการศึกษาของ Solomon และคณะ⁶ ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency 78 คน ที่มีค่าเฉลี่ย serum creatinine เท่ากับ 2.1 ± 0.6 ม.ก./ด.ล. ที่ได้รับการทำ cardiac angiography พบว่า การให้ 0.45% sodium chloride 1 ม.ล./ก.ก./ชม. ทางหลอดเลือดดำในช่วง 12 ชั่วโมงก่อนถึง 12 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีจะช่วยลดอุบัติการณ์ของ radiocontrast-induced acute renal failure ได้

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พยายามหาวิธีป้องกันนอกเหนือจากที่ทำกันอยู่ที่กล่าวแล้วข้างต้น เช่น การให้ furosemide, dopamine ขนาดต่ำ, mannitol, atrial natriuretic peptide (ANP), calcium channel blocker, aminophylline ทางหลอดเลือดดำ, การให้ theophylline กิน ไม่สามารถป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure และยังมีการศึกษาที่ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าอาจมีผลเสีย คือ ทำให้เกิด radiocontrast-induced acute renal failure มากกว่าการให้ 0.45% sodium chloride อย่างเดียว เช่น furosemide, mannitol, dopamine ขนาดต่ำ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเล็ก ๆ ที่ดูผลของ hemodialysis ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่ได้รับสารทึบรังสี ซึ่งเป็นการศึกษาเล็ก ๆ ได้ผลขัดแย้งกัน

มีการศึกษาการป้องกันการเกิด radiocontrast-induced acute renal failure โดยยา N-acetylcysteine โดย Martin Tepel และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วย chronic renal insufficiency 83 คน ซึ่งมีค่าเฉลี่ย serum creatinine 2.4 ± 1.3 ม.ก./ด.ล. พบว่ายา N-acetylcysteine 600 ม.ก. วันละ 2 ครั้ง 24 ชั่วโมงก่อนถึง 24 ชั่วโมงหลัง ร่วมกับ 0.45% sodium chloride 1 ม.ล./ก.ก./ชม. ทางหลอดเลือด 12 ชั่วโมงก่อนถึง 12 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสีสามารถลดอุบัติการณ์เกิด radiocontrast-induced acute renal failure เมื่อเทียบกับการให้ 0.45% sodium chloride อย่างเดียว

สรุป การป้องกันที่สำคัญ คือ

1. หลีกเลี่ยงการใช้สารทึบรังสีโดยไม่จำเป็น
2. หากจำเป็นต้องให้สารทึบรังสีให้ปริมาณน้อยที่สุด
3. เลือกให้สารทึบรังสีชนิด low osmolarity ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง
4. หลีกเลี่ยงการให้ nephrotoxic agent อื่นร่วมด้วย เช่น NSAIDs, ACEI
5. ให้ hydration ในรายที่ไม่มีข้อห้าม โดยให้ 0.45% sodium chloride 1 ม.ล./ก.ก./ชม. 12 ชั่วโมงก่อนถึง 12 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี

สำหรับยา N-acetylcysteine คงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การรักษา^{1, 8, 20}

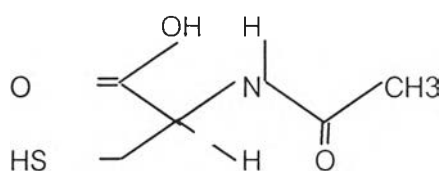
การรักษาหลังจากเกิดภาวะ radiocontrast-induced acute renal failure ไม่มีการรักษาที่จำเพาะที่แตกต่างจากการรักษา acute renal failure ทั่วไป

N-acetylcysteine

N-acetylcysteine มีชื่ออื่นที่อาจเรียกกัน คือ Acetylcysteine, N-acetyl-L-cysteine L- α -acetamido- β -mercaptopropionic acid²⁶

N-acetylcysteine เป็น N-acetyl derivative ของ L-cysteine ซึ่งเป็น amino acid ที่เกิดเองในธรรมชาติ²⁶⁻²⁸ เริ่มมีการใช้ N-acetylcysteine ในทางคลินิกตั้งแต่ประมาณปี ค.ศ. 1950¹⁸ โดยใช้ในโรคปอดที่มีเสมหะเหนียว เช่น chronic bronchitis, cystic fibrosis

มีสูตรโครงสร้างทางเคมี^{19, 26-28} คือ $C_5H_9NO_3S$



มีน้ำหนักโมเลกุล^{19, 26, 28-29} เท่ากับ 163.2 นั่นคือ 1 กรัม = 6.1 มิลลิโมล²⁶, sulfhydryl group (SH) ทำให้ N-acetylcysteine มีผลทาง biological activity³⁰ ต่าง ๆ ในขณะที่ acetyl group ที่แทนที่ amino group ทำให้ N-acetylcysteine ถูก oxidized และ metabolized น้อยลง³⁰

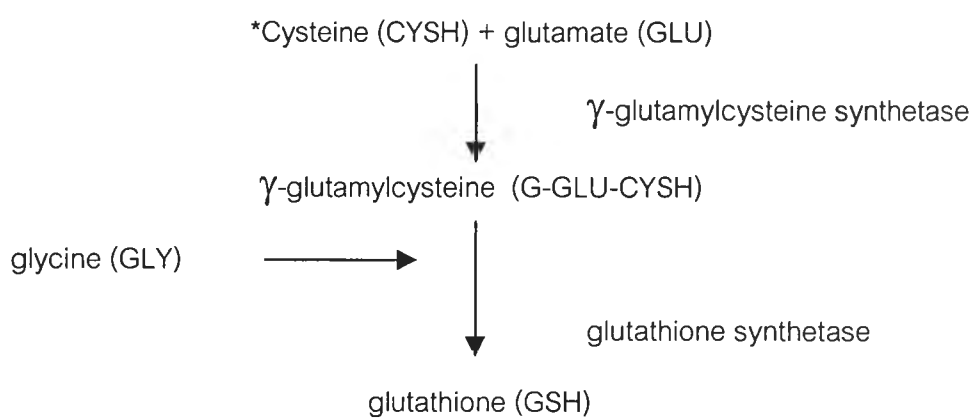
N-acetylcysteine จะมีลักษณะเป็นผงสีขาว มีกลิ่น acetic อ่อน ๆ^{17, 24-25} สามารถละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์^{19, 26-27} เมื่อละลายเป็นสารละลายจะมีกลิ่นคล้าย hydrogen sulfide ของไข่เน่า²⁶ ซึ่งเป็นลักษณะของสารที่มี sulfhydryl เป็นส่วนประกอบ, N-acetylcysteine มี incompatibility^{26-27, 29} กับยาง, โลหะบางอย่าง เช่น เหล็ก, ทองแดง, ยาปฏิชีวนะบางตัวเช่น amphotericin-B tetracyclines, erythromycin-lactobionate, ampicilin sodium, iodized oil, trypsin และ hydrogen peroxide, มีจุดหลอมเหลว = 109-110 องศาเซลเซียส²⁶

N-acetylcysteine มี pKa = 9.5²⁶, สารละลายในน้ำ 1% มี pH = 2.0-2.8^{19, 26}, sterile solution ที่มีใช้จะถูก buffered ด้วย sodium hydroxide มี pH=7²⁶, ยาที่ใช้กันส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป acetylcysteine sodium¹⁹, ควรเก็บยาในบรรจุภัณฑ์ที่อากาศเข้าไม่ได้ อุณหภูมิต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียส และพ้นจากแสง^{26, 29} โดยทั่วไปยาที่เก็บไว้พ้นแสงจะเก็บได้เฉลี่ย 24 เดือน²⁶, สารละลายที่เจือจางแล้วควรใช้ภายใน 1 ชั่วโมง^{26-27, 29}

N-acetylcysteine ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร^{19, 28, 30-31}, มีค่า bioavailability = 4-10%^{18-19, 28, 32-34}, ระดับยาในเลือดหลังจากกินจะถึง peak plasma concentration ในเวลา 0.5-2 ชั่วโมง^{19, 30, 32}, การที่มี bioavailability ต่ำ เชื่อว่าจากการที่มี metabolism ของยาที่ผนังลำไส้และ first pass metabolism ที่ตับ^{19, 28}, พบว่ายาจะจับกับโปรตีน 50% ที่ 4 ชั่วโมง หลังจากกินหรือฉีดเข้าทางเส้นเลือด^{19, 32-33} และลดลงเหลือ 20% ที่ 12 ชั่วโมง หลังจากกิน³²⁻³³, ยา กินมี volume of distribution = 0.33-0.47 ลิตร/ก.ก.³² ส่วนยาฉีดเข้าทางเส้นเลือดมี volume of distribution = 0.46-0.55 ลิตร/ก.ก.³³, ยา กินมี half life = 6.25 ชั่วโมง^{19, 32-33} ส่วนยาฉีดเข้าทางเส้นเลือดมี half life = 5.58-6 ชั่วโมง^{18-19, 28, 32-33}, ยาจะถูกขับออกทางไต^{19, 28, 32-33} 20-30% ในรูปของ inorganic-

sulphate, taurine และ unchanged³²⁻³⁴ โดยมี renal clearance = 0.11-0.21 ลิตร/ชม./ก.ก.³²⁻³³, ยา N-acetylcysteine ในร่างกายจะอยู่ในรูป parent compound และ metabolites เช่น N, N-diacetylcysteine, cysteine โดยจะอยู่ในรูป free form หรือ protein bound โดย labile disulphide bonds หรือเป็นส่วนหนึ่งของโปรตีน^{19, 28}, ภายใน cells N-acetylcysteine จะถูกเปลี่ยนเป็น L-cysteine ซึ่งเป็น amino acid ที่ใช้สังเคราะห์ glutathione ซึ่งเป็น tripeptide³⁵⁻³⁶

ภาพที่ 4 แสดงการสังเคราะห์ glutathione



* Cysteine เป็น limiting component ในการสังเคราะห์ glutathione เนื่องจากมีปริมาณความเข้มข้นภายใน cells ต่ำที่สุดในบรรดา amino acid ทั้งสามตัว³⁶

นอกจากนี้ N-acetylcysteine ยังมีคุณสมบัติเป็น antioxidant^{18, 27-28, 35} เนื่องจากมี free thiol group (SH)

มีการนำ N-acetylcysteine มาใช้ในทางคลินิก ดังนี้

1. ลดความเหนียวของเสมหะในโรคปอด เช่น acute bronchitis, chronic bronchitis, cystic fibrosis ฯ โดย free sulfhydryl group จะไปลด cross linkage จาก disulphide bond ใน mucoprotein ของเสมหะ^{18, 27-28, 32}

2. antidote สำหรับ paracetamol (acetaminophen) overdose โดยป้องกัน hepatotoxicity จาก paracetamol overdose โดย N-acetylcysteine จะเป็น precursor ในการ

สังเคราะห์ glutathione ซึ่งจะจับกับ^{18-19, 26-27, 32, 34} toxic reactive metabolite ซึ่งเชื่อว่า N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)^{18, 26-27} และขับออกจากร่างกาย นอกจากนี้ N-acetylcysteine ยังช่วยเพิ่มการขับ paracetamol ออกจากร่างกายโดย sulphate conjugation³⁰

3. มีการนำหรือคิดที่จะใช้ N-acetylcysteine มารักษาหรือป้องกันโรคหรือภาวะที่เกิดจาก oxidative stress เช่น

3.1 ใช้ป้องกันการเกิด hemorrhagic cystitis^{28, 32} จากยา cyclophosphamide, ifosfamide โดย cysteine จะทำปฏิกิริยากับ chloroacetic acid ซึ่งเป็น metabolite ของยา cyclophosphamide, ifosfamide ที่มีพิษต่อระบบทางเดินปัสสาวะ

3.2 ใช้ป้องกันการเกิด doxorubicin-induced cardiomyopathy^{28, 32} ซึ่ง doxorubicin จะทำให้เกิด free radicals ซึ่งจะทำลาย guanylate cyclase ใน myocardial tissue พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ N-acetylcysteine กินก่อนให้ doxorubicin ทำให้ guanylate cyclase activity ใน myocardial tissue ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้ N-acetylcysteine กินก่อน

3.3 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในคนแต่ผลยังไม่แน่ชัด^{18, 28} โดยใช้ใน Adult respiratory-distress syndrome (ARDS), airborne oxidant, ischemic reperfusion injury ต่อ myocardium และ neuron ในสมอง, sepsis, antimutagen, anticarcinogen, HIV-1 infection

adverse drug reactions จากยา N-acetylcysteine พบได้ค่อนข้างน้อย^{27, 32, 34, 37} ที่พบได้มีคลื่นไส้, อาเจียน, ถ่ายเหลว บางรายอาจมีผื่นผิวหนัง สำหรับยาฉีดทางเส้นเลือดจะพบ anaphylactoid reaction ได้^{19, 29, 34} ซึ่งจะมีอาการ เช่น flushing, rash angioedema, bronchospasm, tachycardia, hypotension, respiratory distress พบได้ 0.3-3% แต่จะพบได้บ่อยขึ้นหาก overdose

ข้อห้ามใช้³⁵ คือ 1. ผู้ป่วยที่แพ้ acetylcysteine

2. ในชื่อการค้าบางชนิด เช่น Fluiimucil[®] ห้ามใช้ในผู้ป่วย phenylketouria เนื่องจากมี aspartame เป็นส่วนประกอบ

ปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ไม่ค่อยมี^{32, 37}