

DRUG-INDUCED NEPHROTOXICITY

บุญธรรม จิระจันทร์

ยาที่เราใช้กันในปัจจุบันพบว่ามีมากมายหลายชนิดที่ทำให้เกิดพิษต่อไต และทำให้เกิดความผิดปกติในระบบไตได้หลายอย่าง เช่น acute renal failure, nephrotic syndrome และ electrolyte imbalance ต่าง ๆ ในบทนี้จะขอกล่าวถึงพิษจากยาที่มีผลต่อไตว่ามีในรูปลักษณะใดได้บ้าง และเกิดจากยาอะไรได้บ้าง นอกจากนี้ยังจะกล่าวถึงรายละเอียดของยาบางชนิดบางกลุ่มที่พบบ่อย ๆ ในการทำให้เกิดพิษต่อไต อย่างไรก็ตาม ก่อนจะกล่าวถึงเรื่องตัวยา อยากจะให้ทราบว่าเพราะเหตุใดไตจึงเป็นอวัยวะที่มีโอกาสเกิดพิษจากยาได้บ่อย ๆ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด drug-induced nephrotoxicity

1. ไตมีโอกาสได้รับยาในระดับที่สูงและจำนวนมาก เนื่องจากไตได้รับเลือดมาเฉลี่ยประมาณ 1 ใน 4 ของ cardiac output
2. พื้นผิวของ renal tubular epithelium เมื่อนำมาต่อรวมกันจะได้เนื้อที่เป็นจำนวนมาก ทำให้มีโอกาสสูงที่จะสัมผัสกับยาที่ออกมาใน glomerular filtrate ที่ไหลผ่านใน tubular lumen
3. ไตมี specific transport mechanism จำนวนมากทำให้มีโอกาสสูงที่จะดูดซึมเอายาเข้าไปในไตได้ง่ายและอาจสูงจนเกิดเป็นพิษในไตได้
4. ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นของไตจะทำให้เพิ่มความเข้มข้นของยาที่มีอยู่ในน้ำ luminal fluid ตามไปด้วย จึงมีโอกาสสูงจนเกิดเป็นพิษต่อ tubular cell
5. Renal tubule อาจสามารถเปลี่ยนแปลงยาบางชนิดที่ไม่เป็นพิษต่อไตเปลี่ยนไปเป็นสารใหม่ที่เกิดพิษขึ้นได้โดยขบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ
6. Renal tubular cell มีขบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ มากมาย และต้องการเอนไซม์ หรือ co-factor ต่าง ๆ มากมายเช่นกัน ทำให้มีโอกาสสูงที่ยาจะเข้าไปขัดขวางขบวนการเหล่านี้ได้ และทำให้เกิดความผิดปกติตามมา

Clinical spectrum ของ drug induced nephrotoxicity

ผลของพิษจากยาที่มีต่อไต มีได้หลายรูปแบบ ดังนี้คือ

- Acute functional renal failure
- Renal vasculitis
- Glomerulonephritis
- Lithiasis
- Acute tubular necrosis
- Electrolyte imbalance
- Acute interstitial nephritis
- Acid-base disorder

I. Acute functional renal failure

คือภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดการลดลงของ glomerular filtration rate ซึ่งเป็นผลจากการควบคุมของ pre และ post glomerular resistance ของ arteriole ผิดปกติ ในปัจจุบันยาที่ทำให้เกิด functional renal failure ที่พบบ่อยคือ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

1.1 ACEI

ในบางภาวะหรือโรคบางชนิดเช่น โรคตับแข็ง¹, nephrosclerosis², bilateral renal artery stenosis หรือ renal artery stenosis ของผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว จะต้องอาศัย angiotensin II (A II) ในการทำให้เกิดการบีบรัดของ efferent arteriole ของ glomeruli เพื่อที่จะคง GFR ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่เมื่อได้ยา ACEI จะทำให้ A II ลดลง และทำให้ GFR ลดลงตามจึงเกิดภาวะ functional renal failure

1.2 NSAID

ในผู้ป่วยที่มีภาวะของ hypovolemia โรคตับแข็ง โรคหัวใจล้มเหลว โรคไตวายเรื้อรัง จะอาศัย prostaglandin ที่มี dilatation effect เพื่อเพิ่ม renal blood flow นอกจากนี้ prostaglandin ยังมีส่วนสำคัญในการสร้าง renin ซึ่งเป็น mediator ในการสร้าง angiotensin II หากขาด prostaglandin ก็ทำให้ A II ลดลงด้วย ด้วยเหตุนี้ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะดังกล่าวหากได้ NSAID จะทำให้เกิด functional renal failure ได้

2. Glomerulonephritis

มียาหลายชนิดที่ทำให้เกิด proteinuria จาก glomerulonephritis และอาจจะรุนแรงจนเป็น nephrotic syndrome glomerulonephritis ที่พบบ่อยที่สุดที่มีสาเหตุจากยาคือ membranous glomerulonephritis พวกนี้มักจะมี proteinuria อาจมากถึงขนาด nephrotic syndrome แต่มักไม่พบ sediments ผิดปกติในปัสสาวะ ไม่มีความดันโลหิตสูงและ GFR ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยาที่พบบ่อย ได้แก่ D-penicillamine, gold salt, lithium, NSAID และ captopril□

Captopril พบอุบัติการณ์ของ proteinuria ได้ถึงร้อยละ 1 ของผู้ป่วย ที่ใช้ยาในขนาด 450-600 มิลลิกรัม/วัน ในรายงานของ Pigott³ พบผู้ป่วย 65 รายเกิด proteinuria จากการใช้ captopril และมี 13 รายเป็น nephrotic syndrome และได้ทำ renal biopsy พบเป็น membranous glomerulonephritis proteinuria นี้จะหายไปเมื่อหยุดใช้ยา การเกิด glomerulonephritis จาก captopril เข้าใจว่าเป็นผลจาก sulfhydryl group ในตัวยาเองคล้ายกับ D-penicillamine

นอกจากนี้ยังมีรายงานจากยาอื่น ๆ อีกหลายชนิดที่ทำให้เกิด proteinuria และ nephrotic syndrome ได้เช่น procainamide⁴, hydantoin⁵, probenecid⁶, tolbutamide⁷, chlorpropamide⁸, quinidine⁹, dapsone¹⁰, psolaren¹¹, methiamazole, interferon¹², phenidione¹³ และ carbutamide¹⁴

3. Acute tubular necrosis (ATN)

ATN เป็น nephropathy อีกกลุ่มหนึ่งที่พบได้บ่อยมากจากการใช้ยา ทำให้เกิด acute renal failure ตามมา และอาจรุนแรงจนต้องทำ dialysis ยาที่พบบ่อย

3.1 Antibiotics ได้แก่ aminoglycoside, cephalosporin, Vancomycin, Polymyxin และ ciprofloxacin

3.2 NSAID

3.3 Contrast media

3.4 Antitumor drug ได้แก่ cisplatin, streptozotocin, semustin (methy CCNU), methotrexate, mithramycin และ cytosine arabinoside

4. Acute interstitial nephritis (AIN)

มียาหลายชนิดที่มีรายงานทำให้เกิด acute interstitial nephritis ดังตารางที่ 1 แต่ยาที่พบบ่อยคือ antibiotic กลุ่ม B-lactam และ NSAID รองลงมาเป็น sulphonamide, rifampicin, phenidone, thiazide, triamterene, cimetidine และ allopurinol อุบัติการณ์ของ acute interstitial nephritis ที่เกิดจากยาพบได้ประมาณร้อยละ 0.8 ของ ARF ทั้งหมด

Clinical manifestation ของ AIN

AIN ที่เกิดจากยาไม่เกี่ยวข้องกับขนาดของยาที่ให้และระยะเริ่มต้นของโรคอาจเกิดขึ้นเป็นวันถึงหลายสัปดาห์ หลังจากที่ได้รับยาอาการและสิ่งที่ตรวจพบได้อาจมีไข้ ผื่น ปวดข้อ hematuria อาจเป็น gross เลย์ก็ได้ eosinophilia และ ARF ในปัสสาวะอาจพบ proteinuria ซึ่งโดยมากจะไม่มากถึงขั้น nephrotic range (ยกเว้นที่เกิดจาก NSAID) จะพบเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและ cast ของเม็ดเลือดทั้งสองชนิดได้ ARF ที่เกิดจาก AIN มักเป็น non-oliguric นอกจากนี้อาจพบ hyperchloremic metabolic acidosis ร่วมด้วย ถ้าตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ ในชิ้นเนื้อไตจะพบ mononuclear cell infiltration ใน interstitium (lymphocyte, monocyte, macrophage และอาจพบ eosinophil ได้ด้วย) นอกจากนี้อาจพบ epithelioid granuloma ใน interstitium การพบ granuloma มักจะร่วมกับ AIN ที่เป็น oliguric และมักจะมี permanent renal impairment หลงเหลือหลังจาก AIN หายไป อาจตรวจพบ antibody ในเลือดผู้ป่วยที่มีต่อ penicillin, rifampicin หรือยาอื่นที่คิดว่าแพ้ได้ หรือแม้แต่ antibody ต่อ tubular basement membrane ใน AIN ที่เกิดจาก methicillin, cephalothin และ hydantoin การรักษาที่สำคัญคือหยุดยา แต่มีรายงานการใช้ prednisolone ขนาด high dose ในการรักษา AIN มีทั้งรายงานที่บอกว่าทำให้ ARF ฟื้นตัวเร็วขึ้น และรายงานที่บ่งบอกว่าไม่มีประโยชน์ในการใช้ prednisolone Neilson แนะนำให้ใช้ prednisolone ใน AIN ที่ยังคงมี azotemia หลังจากหยุดยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุไปแล้ว 1 สัปดาห์ และให้อยู่นาน 3-4 สัปดาห์ หากไม่ได้ผลให้หยุด prednisolone AIN ที่เกิดจากยาส่วนใหญ่ GFR จะกลับเป็นปกติเหมือนเดิมหลังหยุดยาที่เป็นสาเหตุ มีน้อยรายที่จะมี renal impairment คงเหลืออยู่ โดยเฉพาะ AIN ที่เกิดในคนสูงอายุและมี epithelioid granuloma ในตารางที่ 2 แสดงลักษณะเด่นๆที่ตรวจพบได้ทางคลินิกใน drug-related AIN

ตารางที่ 1 Drugs associated with acute interstitial nephritis

Antibiotics	Analgesics and NSAIDs	Others
<u>B-lactam antibiotics</u>	<u>Analgesic</u>	<u>Diuretics</u>
Amoxicillin	Aminopyrin	Chlorthalidone
Ampicillin	Antrafenin	Furosemide
Carbenicillin	Aspirin	Thiazides
Methicillin	Floctafenin	Tienilic acid
Nafcillin	Glafenin	Triamterene
Oxacillin	Paracetamol	<u>Anticonvulsive agents</u>
Penicillin G	(acetaminophen)	Carbamazepine
Piperacillin	Sulphinpyrazone	Diazepam
Cefaclor	<u>NSAIDs</u>	Diphenylhydantoin
Cefotaxime	Alclofenac	Phenobarbitone
Cephalothin	Diclofenac	Phenytoin
Cephradine	Diflunisal	Valproic acid
<u>Other antibiotics</u>	Fenclofenac	
Erythromycin	Fenoprofen	<u>Others</u>
Ethambutol	Ibuprofen	Amaline
Gentamicin	Indomethacin	Allopurinol
Isoniazid	Ketoprofen	Alpha-methyldopa
Lincomycin	Mefenamic acid	Amphetamine
Polymyxin sulphate	Naproxen	Azathioprine
<u>Quinolones</u>	Niflumic acid	Bethanidine
Piromidic acid	Phenylbutazone	Captopril
Ciprofloxacin	Piroxicam	Cimetidine
Norfloxacin	Pirprofen	Clofibrate
Rifampicin	Sulindac	Contrast agents
Spiramycin	Tolmetin	D-Penicillamine
Sulphonamides	Zomepirac	Gold and bismuth salts
Co-trimoxazole		Herbal medicines
Tetracyclines		Interferon-alfa
Minocycline		Phenidione
Vancomycin		Warfarin sodium

4.1 Antibiotics

4.1.1 B-lactam

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม beta-lactam นับว่าเป็นยาที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิด AIN โดยเฉพาะ methicillin ซึ่งพบอุบัติการณ์ที่ทำให้เกิด AIN ได้ร้อยละ 12-20¹⁵ และมักจะเกิดหลังจากได้ยา 2-60 วัน จะมีอาการทั้งทาง renal และ extrarenal คล้ายที่ได้กล่าวมาข้างต้น นอกจากนี้ penicillin G¹⁶⁻¹⁷, ampicillin¹⁸ และ amoxicillin ก็ทำให้เกิด AIN ได้เช่นเดียวกัน ส่วน cephalosporin นั้นพบรายงานที่ทำให้เกิด AIN น้อยมากและยังไม่พบ cross-reaction กับ penicillin ในการเกิด AIN

4.1.2 Sulfonamide

Co-trimoxazole ทำให้เกิด AIN ได้^{18,19} ทั้งในขนาดยาที่ปกติและสูง AIN ที่เกิดจาก sulfonamide มักไม่พบ extrarenal manifestation เช่น ไข้ ผื่น ปวดข้อ ดังที่พบใน methicillin แต่จะพบเพียง renal manifestation เท่านั้นซึ่งเหมือนกับที่ได้กล่าวมาข้างต้น

4.1.3 Rifampicin

AIN ที่เกิดจาก rifampicin²⁰⁻²² มีรายงานตั้งแต่ 1970 มักจะเกิดกับผู้ป่วยที่ใช้ยาแบบไม่ต่อเนื่อง หยุดยาแล้วกลับมารับประทานใหม่ อาการมักจะเกิดภายในไม่กี่ชั่วโมงถึงหลายวันหลังทานยา จะมีอาการ fever, chill, myalgia, lumbar pain, nausea และ vomiting ปัสสาวะสีคล้ายน้ำปลา นอกจากนี้ อาจพบ skin rash, eosinophilia, thrombocytopenia, hemolysis และ hepatitis AIN ที่เกิดจาก rifampicin มักเป็น oliguric ARF และมักต้องบำบัดด้วยการทำ dialysis การหยุดยาจะทำให้ AIN หายไป แต่ต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์ steroid พบว่าไม่ได้ประโยชน์

4.1.4 ยาอื่นๆ

นอกจากนี้ก็มีรายงานจาก vancomycin^{21,22}, erythromycin^{23,24} และ quinolone derivatives ได้แก่ piromidic acid¹⁹, norfloxacin²⁵ และ ciprofloxacin^{26,27}

4.2 NSAID

AIN ที่เกิดจาก NSAID²⁸ มักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุและใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหลายเดือน หรือเป็นปี AIN ที่เกิดจะไม่แสดง extrarenal manifestation เหมือนใน methicillin จะพบเพียง progressive renal impairment และความผิดปกติทางปัสสาวะที่แปลกกว่ายาชนิดอื่นคือมี ลักษณะ nephrotic syndrome ร่วมด้วยถึงร้อยละ 80 ผลจากการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยกล้องจุลทรรศน์ นอกจากพบ ความผิดปกติที่ interstitium แบบ AIN แล้ว จะพบความผิดปกติที่ glomeruli แบบ minimal change NSAID เกือบทุกตัวทำให้เกิด AIN ได้ การรักษาคือการหยุด NSAID ส่วน steroid นั้นพบว่าไม่มีประโยชน์ ใน ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ AIN ที่เกิดจากยา beta-lactam และ NSAIDs

4.3 Glafenin

เป็น analgesic¹⁸ มีรายงานการทำให้เกิด AIN โดยเฉพาะในรายที่กินปริมาณมาก ๆ

4.4 Diuretics

Thiazide, triamterene หรือ furosemide^{19,30} มีรายงานทำให้เกิด AIN ได้ทั้งสิ้น และให้อาการคล้ายกับที่เกิดจาก methicillin และจะหายเองโดยการหยุดยา โดยไม่มีความจำเป็นต้องใช้ steroid ในการรักษา

ตารางที่ 2 Diagnostic features in drug-related, acute interstitial nephritis

Proteinuria มัก <1 กรัม/24 ชั่วโมง ; มักไม่ค่อย >1 กรัม/24 ชั่วโมง (อาจพบได้ใน NSAIDs)
FE _{Na} มัก >1
Increased urinary leucocytes
Macroscopic hematuria
Fever, skin rash, arthralgias, and/or hepatocellular damage
Blood eosinophilia
Eosinophiluria
Thrombocytopenia, autoimmune hemolysis
Gallium scanning
Renal biopsy

ตารางที่ 3 Clinical and pathologic features เด่นๆที่พบได้ใน AIN ที่เกิดจากยา B-lactams และ NSAIDs

	B-lactams	NSAIDs
Age	Any	Older
Male : female	3:1	1:2
Time of development	2-60 days	months
Fever, rash, blood eosinophilia, and/or eosinophiluria	Frequent	Rare
Non-oliguric, acute renal failure	Frequent	Frequent
Nephrotic syndrome	Very rare	Frequent
Requirement for dialysis	15-20%	30-40%
Cellular infiltrates in renal biopsy		
Lymphocytes	Common	Common
Eosinophils	Frequent	Sometimes
Epithelioid granulomas	Sometimes	Rare
Circulating anti-TBM antibodies	Inconstant	Absent
Renal recovery	Usual	Frequent
Efficacy of steroid therapy	?	?

4.5 Other

Cimetidine^{16,19,32,33}, allopurinol^{16,31} ก็มีรายงานพบ AIN ได้บ่อย ๆ ลักษณะคล้ายกับ methicillin นอกจากนี้ยังมียาอีกมากมายที่ทำให้เกิด AIN พบได้ไม่บ่อยแต่มีรายงานดังที่แสดงไว้ในตารางยาที่ 1

5. Drug-induced renal vasculitis

vasculitis ที่เกิดจากยานั้นพบได้ไม่บ่อย และมักจะเป็น extrarenal manifestation สำหรับ vasculitis ที่เกิดใน renal artery นั้นพบได้น้อย แต่สามารถทำให้เกิด ARF ยาที่มีรายงานได้แก่ penicillin, sulfonamide และ amphetamine³⁴ อาการแสดงทางไตที่พบ ได้แก่ proteinuria, hematuria, hypertension และ renal impairment ส่วนอาการนอกไตที่พบได้แก่ cutaneous eruption หรือ nodule, abdominal pain, pancreatitis, arthritis และ pulmonary hemorrhage ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์จะพบ fibrinoid necrosis ในชั้น intima และ media ของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กและขนาดกลาง มี cellular infiltration รอบ ๆ เส้นเลือดและมี fibrin อุคในรูของเส้นเลือด พบว่าการใช้ high dose steroid ร่วมกับการหยุดยา จะทำให้โรคสงบและหายเร็วขึ้น

6. Drug-induced lithiasis

จากข้อมูลการศึกษาจากต่างประเทศพบว่าร้อยละ 1-2 ของผู้ป่วยเป็นนิ่วในไตมีสาเหตุจากยา และพบในผู้ชายมากเป็น 3 เท่าของผู้หญิง ยาที่สามารถทำให้เกิดนิ่วได้ ได้แก่

6.1 Sulfonamides

ยาในกลุ่ม sulfonamide สามารถตกตะกอนในปัสสาวะ ทำให้เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้ โดยเฉพาะ sulfonamide รุ่นเก่า ๆ เช่น sulfaperine, sulfaguanidine และ sulfadiazine นอกจากจะละลายในน้ำไม่ดีแล้ว ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาก็ต้องใช้จำนวนมากยิ่งเสริมโอกาสให้เกิดการตกตะกอนสูง การตกตะกอนโดยมากเป็นผลจาก N-acetylated ของ sulfonamide แต่ยา sulfonamide ที่ผลิตมาใหม่ในรุ่นหลังพบว่าการละลายน้ำดีขึ้นและขนาดของยาที่ใช้ก็น้อยลงทำให้การเกิดตะกอนในทางเดินปัสสาวะลดลง เช่น sulfametrole, sulfamethopyrazine, sulfamethoxazole เป็นต้น

6.2 Allopurinol

Allopurinol เป็นยาที่ใช้ลดระดับ uric acid ในเลือดของผู้ป่วยโรคเก๊าท์, Lesch-Nyhan syndrome และ leukemia ตัว allopurinol เองทำให้เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้โดยกลไกต่อไปนี้

ก. Allopurinol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ xanthine oxidase ทำให้มี xanthine และ hypoxanthine คั่งในเลือด ซึ่งอาจสูงถึง 30 เท่าของระดับปกติ เนื่องจากไม่สามารถเปลี่ยนเป็น uric acid ตัว xanthine และ hypoxanthine ก็จะถูกขับออกมาทางปัสสาวะ แต่ละลายน้ำไม่ดีจึงตกตะกอนเกิดเป็นนิ่วได้

ข. Allopurinol ถูกเปลี่ยนเป็น oxypurinol ในร่างกาย และถูกขับออกทางปัสสาวะ แต่สารตัวนี้ก็มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อยจึงอาจตกตะกอนเป็นนิ่วได้

6.3 Glafenine

มีรายงานพบนิ่วที่มีส่วนประกอบของ glafenic acid และ hydroxylated form ของ glafenic acid ปนกับ calcium oxalate ในนิ่วของผู้ป่วยที่รับประทาน glafenine วันละ 2-3 เม็ดติดต่อกันนานหลาย ๆ ปี

6.4 Carbonic anhydrase inhibitors

Acetazolamide ปัจจุบันนิยมใช้ในโรคทางจักษุในผู้ป่วยที่เป็น glaucoma ตัว acetazolamide ทำให้เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้โดยกลไกดังนี้คือ

ก. Acetazolamide เป็น carbonic anhydrase inhibitor มีผลทำให้ลดการดูดซึมของ bicarbonate ที่ proximal tubule ทำให้มี bicarbonate ออกมากับปัสสาวะสูง ทำให้ปัสสาวะเปลี่ยนจากฤทธิ์ที่เป็นกรด มาเป็นด่าง calcium phosphate ในปัสสาวะจึงตกตะกอนกลายเป็นนิ่วได้

ข. ลดการขับ citrate และ magnesium ทางปัสสาวะ ทำให้มีปริมาณต่ำในปัสสาวะ สารทั้ง 2 ตัวนี้ทราบกันดีว่าเป็น stone inhibitor ดังนั้นเมื่อขาดสารทั้ง 2 ตัวก็ทำให้มีโอกาสเกิดนิ่วได้ง่ายขึ้น

6.5 Triamterene

Triamterene สามารถทำให้เกิดนิ่วได้ในกรณีที่ใช้ในขนาด 150-300 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกัน เป็นเวลาหลายปี กลไกการเกิดนิ่ว มีดังนี้คือ

ก. Triamterene และ metabolite ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะละลายน้ำได้ไม่ดี และจะตกตะกอนได้ง่ายโดยเฉพาะในภาวะที่มี NaCl อยู่สูง

ข. Triamterene และ metabolite จะชักนำการตกตะกอนของ monohydrated calcium oxalate

6.6 Antacid

Antacid เช่น silicate, aluminum hydroxide และ magnesium hydroxide เมื่อใช้ติดต่อกันในระยะ นาน ๆ อาจทำให้เกิด metabolic alkalosis ปัสสาวะมีฤทธิ์เป็นด่างมากขึ้น ทำให้ calcium phosphate ตก ตะกอนง่ายในน้ำที่มีฤทธิ์เป็นด่าง เป็นสาเหตุของนิ่วในทางเดินปัสสาวะได้

6.7 ยาอื่นๆ

Furosemide มีรายงานการเกิด nephrocalcinosis ในไตของเด็กที่คลอดก่อนกำหนดซึ่งมีสาเหตุ จาก hypercalciuria นอกจากนี้ก็มีรายงานจากยา piridoxilate, phenazopyridine เป็นต้น

7. **Electrolyte imbalance**

7.1 Hyponatremia ยาที่ทำให้เกิด hyponatremia มีดังนี้คือ

7.1.1 Decreased total body sodium

7.1.1.1 Diuretic ทุกชนิดรวมถึง mannitol ด้วย

7.1.1.2 Laxative abuse

7.1.2 Normal total body sodium

7.1.2.1 ยาที่มี ADH-like action ได้แก่ oxytocin, deamino-D-arginine vasopressin

7.1.2.2 ยาที่เพิ่มการหลั่ง ADH ได้แก่ chlorpropamide, clofibrate, cyclophosphamide vincristin, carbamazepine, amitriptyline, isoproterenol, nicotin และ morphine

7.1.2.3 ยาที่เสริมของ ADH ที่ไต ได้แก่ chlorpropamide, cyclophosphamide และ indomethacin

7.2 Hypernatremia ยาที่ทำให้เกิด hypernatremia มีดังนี้คือ

7.2.1 Decreased total body sodium ได้แก่ osmotic diuretic เช่น mannitol, urea

7.2.2 Increased total body sodium ได้แก่

- Hypertonic saline ในการรักษา hyponatremia หรือทำ abortion

- Sodium bicarbonate ที่ใช้ในการรักษา acidosis หรือระหว่าง CPR

- Mineralocorticoid

7.3 Hypokalemia มียามากมายหลายชนิดที่ทำให้เกิด hypokalemia ดังนี้คือ

7.3.1 Transcellular redistribution

- Beta2-adrenergic agonist เช่น salbutamol, terbutaline
- Theophylline intoxication

7.3.2 Extrarenal loss

- Laxative abuse

7.3.3 Renal loss

- Diuretic ยกเว้น K-sparing diuretics
- Antibiotics เช่น aminoglycoside, penicillin โดยเฉพาะในกรณี high dose เนื่องจาก penicillin จะถูกขับทางไตในรูป non-absorbable anion จึงต้องดึง K^+ ออกมาด้วย เพื่อให้ประจุบวกและลบสมดุลทำให้มี K^+ สูญเสียทางปัสสาวะมากกว่าปกติ

- Steroid
- Mineralocorticoid

7.4 Hyperkalemia ยาที่ทำให้เกิด Hyperkalemia มีดังนี้คือ

7.4.1 Transcellular redistribution ได้แก่

- Mannitol
- Beta2-adrenergic blockade เช่น propranolol
- Succinylcholine

7.4.2 Excessive potassium intake

- Potassium supplement (excess)
- Potassium penicillin

7.4.3 Impaired renal excretion

- NSAID
- ACEI
- Heparin
- K-sparing diuretic เช่น amiloride, triamterene และ spironolactone
- Cyclosporin A

7.5 Hypocalcemia ยาที่ทำให้เกิด Hypocalcemia มีดังนี้คือ

7.5.1 Calcium chelating agents ได้แก่ citrate จากการให้เลือด และ EDTA

7.5.2 Phosphate excess ได้แก่ การให้ฟอสเฟตทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก

7.5.3 Vitamin D deficiency ได้แก่กลุ่มยากันชัก เช่น dilantin, phenobarbiturate

7.6 Hypercalcemia ยาที่ทำให้เกิด hypercalcemia มีดังนี้

7.6.1 Vitamin overdose ได้แก่การให้ vitamin A หรือ D มากเกินไป

7.6.2 Chlorothiazide diuretic

7.6.3 Theophyllin toxicity

7.6.4 Antacid โดยเฉพาะเมื่อทานร่วมกับนมเป็นเวลานานจนเกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า milk-alkali syndrome

7.7 Hypomagnesemia ยาที่ทำให้เกิด hypomagnesemia มีดังนี้

7.7.1 Aminoglycoside

7.7.2 Cisplatin

7.7.3 Cyclosporin A

7.7.4 Amphotericin-B

7.7.5 Diuretic ได้แก่ furosemide และ thiazide ส่วน K-sparing diuretic และ acetazolamide ไม่ทำให้เกิด hypomagnesemia

7.8 Hypermagnesemia มักจะเกิดกับผู้ป่วยที่เป็นไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรัง และรับประทานยาที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ เช่น $MgSO_4$ ที่ใช้ในการรักษา eclampsia, milk of magnesia ที่ใช้เป็นยาระบายหรือ $Mg(OH)_2$ ที่ผสมใน antacid เนื่องจากแมกนีเซียมจะต้องถูกขับออกทางไต ดังนั้นเมื่อเกิดภาวะไตวาย จึงมีโอกาที่จะเกิด severe hypermagnesemia จากยาเหล่านี้ได้

8. Acid-base disorder

8.1 Metabolic acidosis ยาที่ทำให้เกิด metabolic acidosis มีดังนี้

8.1.1 Wide anion gap metabolic acidosis

- Lactic acidosis ได้แก่ biguanide, INH overdose
- Salicylate
- Paraldehyde
- Nalidixic acid

8.1.2 Normal anion gap metabolic acidosis

- Intravenous amino acid solution for hyperalimentation
- Laxative abuse
- Diuretic เช่น Acetazolamide, amiloride
- Antibiotic เช่น Amphotericin B
- Lithium

8.2 Metabolic alkalosis

8.2.1 Saline responsive ยาที่ทำให้เกิด metabolic alkalosis ชนิดนี้ ได้แก่

8.2.1.1 Renal alkalosis

- Diuretic เช่น loop diuretic และ chlorothiazide
- Antibiotic เช่น carbenicillin, penicillin

8.2.1.2 Exogenous alkalosis

- $NaHCO_3$ excess

- Antacid
- Citrate excess จาก Blood transfusion

8.2.2 Saline unresponsive ยาที่ทำให้เกิด metabolic alkalosis ชนิดนี้เป็น exogenous mineralocorticoid ได้แก่

- Licorice, carbenoxolone
- Mineralocorticoid hormone
- Steroid

การป้องกันและรักษา drug-induced nephrotoxicity

มีหลักเกณฑ์ที่ไปดังนี้คือ

1. หยุดยาที่ทำให้เกิด nephropathy และหลีกเลี่ยงไปใช้ยาตัวอื่น
2. ให้เสาะหา ป้องกัน และแก้ไขปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิด nephropathy จากยานั้น
3. หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ dehydration ในผู้ป่วยขณะใช้ยาเพราะจะทำให้เกิด renal ischemia ซึ่งจะส่งเสริมให้เกิดพิษจากยาได้ง่ายขึ้น

4. การให้ sodium chloride มีรายงานมากมายว่า ช่วยป้องกัน drug induced nephrotoxicity จากยาบางชนิด เช่น Cis-platin โดยมีผู้อธิบายว่าการให้ sodium chloride จะเพิ่ม tubular flow ป้องกันการอุดตัน นอกจากนี้ยังไปลดระดับ renin ทำให้ renal blood flow ดี เพราะฉะนั้นการให้น้ำเกลือ 0.9% NaCl มีประโยชน์ทั้ง hydration และได้ sodium chloride ไปพร้อมกัน

5. การใช้ furosemide ในการป้องกัน drug induced nephropathy ก็มีการกล่าวถึง โดยอธิบายว่า furosemide จะไปเพิ่มปริมาณปัสสาวะเพื่อป้องกันการอุดตัน เพิ่ม renal blood flow ลดการดูดกลับของโซเดียม และลดการใช้ O₂ ในขบวนการ chloride co-transport ที่ thick ascending limb แต่การใช้ furosemide นี้หากดูแลไม่ดี จะทำให้เกิด hypovolemia และ electrolyte imbalance ได้

นอกจากนี้ยังมีการพูดถึงการใช้ calcium channel inhibitor และยาที่ไปยับยั้งการทำงานของระบบ renin-angiotensin เช่น ACEI, renin antagonist

Clinical spectrum ของ drug-induced nephropathy ชนิดต่าง ๆ

1. Antibiotics

1.1 Aminoglycoside

Aminoglycoside เป็นยาปฏิชีวนะที่นิยมใช้กันมากในวงการแพทย์นับแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อโรค และยังมีราคาถูกด้วย ในทางตรงกันข้าม aminoglycoside ก็มีพิษต่อไต (nephrotoxicity) ระบบประสาทหู (ototoxicity) และระบบการทรงตัว (vestibulotoxicity) ยาในกลุ่ม aminoglycoside นั้นมีหลายชนิด เช่น gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin, streptomycin และ neomycin ถ้าจะจัดเรียงตามความรุนแรงของ nephrotoxicity จะเป็นดังนี้คือ neomycin > gentamicin > tobramycin > amikacin > netilmicin > streptomycin ถึงแม้เราจะรู้ถึง nephrotoxicity ที่เกิดจาก

aminoglycoside กันดีขึ้น แต่ก็ยังพบอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 4-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับ amino-glycoside³⁵ มีผู้รวบรวมรายงานของภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจาก aminoglycoside พบว่าเกิดจาก gentamicin ร้อยละ 14.0⁴⁶, tobramycin ร้อยละ 12.0, amikacin ร้อยละ 9.4 และ netilmicin ร้อยละ 8.7 ของผู้ป่วยที่ใช้นั้น

1.1.1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด aminoglycoside nephrotoxicity

- ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถแก้ไขได้

1. Age
2. Sex
3. Obesity
4. Preexisting liver disease
5. Preexisting kidney disease
6. Underlying disease

- ปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้⁴¹

1. Daily dose, interval, duration
2. Specific aminoglycoside
3. volume depletion
4. Hypokalemia
5. Hypomagnesemia
6. Metabolic acidosis
7. Concurrent medical agents (furosemide, amphotericin B, vancomycin, cephalosporin, NSAID, ACEI, cyclosporin A, cisplatin และ contrast media)

อายุ ในผู้ป่วยสูงอายุพบว่ามีโอกาสเกิดพิษจาก aminoglycoside สูงกว่าในคนอายุน้อยมาก แม้จะมีการปรับขนาดของยาที่ใช้ให้เหมาะสมกับ GFR ที่ถูกต้องของผู้ป่วยแล้วก็ตาม เหตุผลเชื่อว่าเกิดจาก renal tubular cell ของคนสูงอายุมีการสะสมของ aminoglycoside ได้มากกว่าปกติและไวต่อการเกิดพิษ นอกจากนี้การช่อมแซมก็เกิดได้ไม่ดีเท่าในคนหนุ่มสาว

เพศ พบว่าพิษจาก aminoglycoside นั้นมักจะพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง แต่ไม่ทราบเหตุผลชัดเจน

ความอ้วน ในคนอ้วนจะมีปริมาณของน้ำเมื่อคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักตัวลดลง ทำให้การคำนวณขนาดของยาสูงกว่าที่ควรจะเป็นจึงทำให้เกิดพิษได้ง่าย ถึงกระนั้นก็ตามแม้จะคำนวณตามปริมาณที่มีอยู่จริงในร่างกายหลังจากที่ฉีดเข้าสู่ร่างกาย ก็ยังพบว่ามีโอกาสเกิดเป็นพิษจาก aminoglycoside สูงกว่าคนที่น้ำหนักร่างกายปกติ เนื่องจาก renal tubular cell ในคนอ้วนไวต่อการเกิดพิษของ aminoglycoside

โรคตับเรื้อรัง⁴⁵ ผู้ป่วยมักมีความผิดปกติเกี่ยวกับ hemodynamic, volume และ electrolyte ในร่างกายอันเกิดจากตัวโรคตัวเอง นอกจากนี้ยังพบว่าขณะที่พบว่า serum creatinine อยู่ในเกณฑ์ปกติ

หากตรวจวัดหา GFR โดยตรง จะพบว่าลดลงต่ำกว่าระดับปกติแล้ว ด้วยเหตุนี้โอกาสการให้ยาเกินขนาด จึงพบได้สูงในคนไข้กลุ่มนี้

โรคไตเรื้อรัง พบว่าพิษจาก aminoglycoside มักเกิดจากการให้ขนาดของยาตาม GFR ที่ปกติ พบว่าการเกิดพิษจาก aminoglycoside นั้นจะพบได้เท่ากับในคนที่มีความผิดปกติ

Underlying disease อื่น ๆ การให้ aminoglycoside ในผู้ป่วยที่มี sepsis ถึงแม้จะไม่มี clinical hypotension⁴⁴ ให้เห็นชัดเจนก็อาจเกิดพิษจาก aminoglycoside ได้ง่ายและรวดเร็ว

Aminoglycoside นั้นเป็นยาที่มี therapeutic range แคบ ทำให้มีโอกาสเกิดพิษได้ง่าย นอกจากขนาดของยาที่ให้ต่อวันแล้วยังขึ้นกับจำนวนวันที่ได้รับยา แม้จะปรับขนาดของยาต่อวันให้ถูกต้องแล้ว หากให้ยานานเกินไปก็เกิดเป็นพิษได้ พบว่าการให้ยาโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะมีโอกาสเกิดพิษน้อยกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่การบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ ภายใน 1-2 ชั่วโมงนั้นจะเกิดเป็นพิษน้อยกว่าฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว

การเลือกชนิดของ aminoglycoside ก็มีผลต่อการเป็นพิษต่อไต จากการศึกษาพบว่าพิษต่อไตที่เกิดจาก aminoglycoside เรียงตามลำดับจากมากไปน้อยมีดังนี้ gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin

Volume depletion และ hypokalemia นั้นเพิ่มการเกิดพิษต่อไต หากมีการใช้ aminoglycoside เนื่องจาก tubular cell จะไวต่อยามากกว่าปกติ magnesium เองจะไปแย่งกับ aminoglycoside ที่เป็นประจุบวกเหมือนกันในการจับ brush border ของ proximal tubule ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดเป็นพิษต่อไตจาก aminoglycoside

Metabolic acidosis จะทำให้ aminoglycoside มีความเป็นประจุบวกมากขึ้นกว่าปกติ ก็เพิ่มความสามารถในการยึดเกาะกับ brush border ของ proximal tubule ได้มากขึ้น

การให้ aminoglycoside ร่วมกับยาอื่นในขณะเดียวกันต้องระมัดระวังยาที่มีพิษต่อไต เพราะจะมีการเสริมซึ่งกันและกันในการเกิดพิษต่อไต

1.1.2 Clinical manifestation of aminoglycoside nephrotoxicity

1.1.2.1 ARF

อุบัติการณ์ของ ARF ที่เกิดจาก aminoglycoside พบได้ร้อยละ 4-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา มักเกิดในสัปดาห์ที่ 1-2 หลังได้รับยา และมักเป็นแบบ nonoliguric⁴³ ถ้าสังเกตปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับ aminoglycoside อาจจะมีลักษณะ polyuria³⁶ ก่อนที่จะแสดงลักษณะ ARF การที่เกิด polyuria นั้นเป็นเพราะ aminoglycoside จะมีฤทธิ์ยับยั้ง adenylate cyclase ทำให้ ADH ออกฤทธิ์ต่อ collecting tubule ในการดูดซึมน้ำกลับผิดปกติ และเชื่อว่า aminoglycoside ไปทำลาย tubulointerstitium ทำให้ส่วนของ medullary interstitium ไม่สามารถรักษา hypertoxicity ไว้ได้ และเนื่องจาก aminoglycoside จะทำลายส่วนของ proximal tubule ดังนั้นจึงอาจตรวจพบ glycosuria, aminoaciduria ซึ่งมีลักษณะคล้าย Fanconi-like syndrome ได้ นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติในปัสสาวะ ได้แก่ proteinuria, leukocyturia และ enzymuria³⁷ enzyme ที่ขับออกมาเพิ่มขึ้นมาจาก brush border เช่น alkaline phosphatase³⁹, leucine aminopeptidase, r-glutamyltransferase และ enzyme ที่มาจาก lysosome เช่น N-acetyl-

glucosaminidase (NAG) enzymuria เพียงเป็นตัวบอกว่ามีการทำลาย proximal tubule จะพบได้ทุกรายที่ได้รับ aminoglycoside ไม่ว่าจะเกิด ARF หรือไม่ก็ตาม

1.1.2.2 Electrolyte imbalance

Aminoglycoside ทำให้เกิด renal loss³⁹ ของโปแตสเซียมและแมกนีเซียมจนเกิด hypokalemia และ hypomagnesemia สาเหตุเกิดจากความผิดปกติที่ proximal tubule นอกจากนี้ยังพบว่า aminoglycoside มีฤทธิ์ของ non-depolarized neuromuscular blocking effect โดยเฉพาะในขนาดของยาที่สูง ๆ และเมื่อเกิดร่วมกับ hypokalemia จะทำให้เกิด muscle paralysis ได้

1.1.3 Pathogenesis

Aminoglycoside ถูกกรองผ่าน glomeruli แล้วไปจับกับ phospholipid receptor ที่ brush border ของ proximal tubule เนื่องจากคุณสมบัติที่มีประจุไฟฟ้าบวกในตัวของ aminoglycoside เอง⁴² หลังจากนั้น aminoglycoside จะซึมผ่านเข้าไปใน proximal tubular cell โดยขบวนการ endocytosis เมื่อเข้าไปใน tubular cell แล้วจะเกิดการเปลี่ยนแปลงใน permeability ของ lysosome⁴⁰ และมีการปล่อย enzyme ออกมาทำลายตัวเซลล์เอง³⁸ ทำให้ mitochondria ทำงานผิดปกติ ผลที่สุดก็มีการทำลายของเซลล์ aminoglycoside จะสะสมในเนื้อไตได้มากกว่าในอวัยวะอื่น เนื่องจาก half-life ของยาที่สะสมอยู่ใน tubular cell นานกว่าในเลือด และพบในปริมาณที่มากกว่าในเลือดถึง 10 เท่า โดยเฉพาะที่บริเวณ cortex ของไต ด้วยเหตุนี้พิษที่เกิดจากการสะสมของ aminoglycoside จึงมากขึ้นเรื่อย ๆ หลังจากการให้ยาเข้าสู่ร่างกาย และระดับที่สะสมมากจนเกิดพิษนั้น มักจะเกิดในสัปดาห์ที่ 1 หรือ 2 ของการให้ยา

1.1.4 Prevention and Treatment

- (1) จะต้องมีการ indication ที่เหมาะสมในการตัดสินใจใช้ aminoglycoside
- (2) จะต้องเสาะหา risk factors ที่จะช่วยทำให้เกิดพิษได้ง่ายและมากขึ้น จาก amino-glycoside ดังได้กล่าวมาแล้ว และแก้ไขหรือป้องกันในส่วนที่ทำได้
- (3) การเลือกชนิดของ aminoglycoside ควรเลือกชนิดที่มี nephrotoxicity น้อยที่สุด เช่น netilmicin
- (4) การปรับขนาดของ aminoglycoside นั้นให้ปรับตาม creatinine clearance ซึ่งได้จากการเก็บตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง แต่ในกรณีที่ไม่สะดวกอาจพิจารณาคำนวณจากสูตรของ Cockcroft and Gault (ดังในบทที่ 1)
ในการปรับขนาดยาของ aminoglycoside ตาม creatinine clearance นั้นง่าย เนื่องจากมีลักษณะเป็นกราฟเส้นตรง (รูปที่ 1) กล่าวคือ ในขณะที่ Ccr 0 มิลลิลิตร/นาที ขนาดของ aminoglycoside เท่ากับ 10 % ของปกติ และขณะที่ Ccr 120 มิลลิลิตร/นาทีนั้น ขนาดของ aminoglycoside จะเท่ากับ 100 % ของขนาดปกติต่อวัน ในกรณี CCr = 20 มิลลิลิตร/นาที ขนาดของ aminoglycoside จะเหลือเพียง 25 % ของปกติ
- (5) ระยะเวลาห่างของการให้ยา (interval) aminoglycoside โดยทั่วไปมักจะแบ่งให้ทุก 8 หรือ 12 ชั่วโมง แต่ระยะหลังมีรายงานการให้ aminoglycoside⁵⁶ เพียงวันละครั้ง (single daily dose) โดยผลในการทำลายเชื้อโรคไม่แตกต่างไปจากเดิม เนื่องจาก aminoglycoside มี postantibiotic effect

รูปที่ 1 กราฟแสดงขนาดยา aminoglycoside (กราฟ A) เป็น dose fraction ของขนาดปกติต่อวัน

โดยเทียบกับ creatinine clearance

นอกจากนี้ยังพบว่าอุบัติการณ์ที่จะเกิด ARF ลดลงกว่าการแบ่งให้ (divided dose) เหตุผลเนื่องจาก aminoglycoside ที่ผ่าน glomeruli และถูกดูดซึมเข้าสู่ proximal tubular cell ลดลง

(6) ระยะเวลาที่ให้ (duration) เวลาที่เหมาะสมไม่ควรเกิน 10-12 วัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุไม่ควรเกิน 7 วัน

(7) หลังจากให้ aminoglycoside ควรตรวจหา serum creatinine ทุก 2-3 วัน ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ควรตรวจ serum creatinine ทุกวัน นอกจากนี้อาจต้องพิจารณาเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดู creatinine clearance หรือดู enzymuria ซึ่งจะไวกว่าการดูค่า serum creatinine ถ้าเริ่มพบลักษณะที่มีการทำลายของ proximal tubule จะต้องหยุดการใช้หรือปรับลดขนาดยาลงให้เหมาะสม

(8) เมื่อเกิด ARF ขึ้นให้หยุดยา ยกเว้นในกรณีที่จำเป็นอาจให้ยาต่อ แต่ต้องปรับ doses ให้เหมาะสม และควรเจาะเลือดดูระดับของ aminoglycoside เพื่อหา peak และ trough level

(9) ไม่มีการรักษาเฉพาะเพื่อให้ ARF ที่เกิดจาก aminoglycoside หายเร็วขึ้น การดูแลเหมือนในผู้ป่วย ARF ทั่ว ๆ ไป โดยทั่วไปจะ recovery ภายใน 2-3 สัปดาห์

(10) มีรายงานการใช้ polyaspartic acid⁵²⁻⁵⁷ ร่วมกับ aminoglycoside เพื่อป้องกันพิษต่อ tubular cell ที่เกิดจาก aminoglycoside แต่ไม่ลดประสิทธิภาพในการทำลาย bacteria

1.2 Amphotericin B

เป็น antifungal drug ที่มีประสิทธิภาพสูงสุดที่ใช้รักษาทางการแพทย์ในปัจจุบัน แต่ตัว amphotericin B นั้นมีพิษต่อไตสูงมาก อาจถึงร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเต็มขนาดของยาเพื่อการรักษา

1.2.1 Clinical manifestation ของ Amphotericin B nephrotoxicity

1.2.1.1 Acute renal failure (ARF) ผู้ป่วยที่ได้รับ amphotericin B⁴⁷ จะพบว่ามีการเพิ่มของ serum creatinine โดยเฉพาะในกรณีนี้

- มี hypovolemia
- ใช้ร่วมกับ nephrotoxic drug อื่น เช่น aminoglycoside, cyclosporin A, NSAID
- ใช้ amphotericin B มากกว่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และจำนวนยาสะสมรวมกันเกิน 600 มิลลิกรัม

กลไกที่ทำให้เกิด ARF มีดังนี้

- Amphotericin B ไปทำลาย tubular cell โดยตรง เนื่องจากไปยับยั้งการสร้าง sterol ที่ cell membrane
- Afferent arteriolar constriction จากกลไกของ tubuloglomerular feedback
- Deoxycholate ที่เป็นตัวละลายของ amphotericin B ที่ผสมอยู่มีผลทำลาย tubular cell โดยตรง
- Amphotericin B มีผลโดยตรงทำให้เกิด renal vasoconstriction

1.2.1.2 Distal renal tubular acidosis (RTA)

ทำให้เกิด distal RTA ชนิด back leak จากการที่ไปยับยั้งการสร้าง sterol ที่ cell membrane ของ tubular cell ทำให้ H^+ ที่ขับออกมาจาก intercalated cell ซึมกลับเข้าสู่ circulation ได้

1.2.1.3 Hypomagnesemia

1.2.2 Prevention

(1) ใช้ amphotericin B ในขนาดน้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และรวมกันไม่เกิน 600 มิลลิกรัม จะลดอุบัติการณ์ของ ARF

(2) หลีกเลี่ยงการใช้ amphotericin B ในขณะที่ hypovolemia และร่วมกับ nephrotoxic drug อื่น

(3) ให้ 0.9% NaCl 1000 ml ทางหลอดเลือดดำภายใน 3-4 ชั่วโมง ก่อนการการให้ amphotericin B

(4) การให้ calcium channel blocker จะช่วยลด renal vasoconstriction จาก amphotericin B

(5) มีรายงานการใช้ amphotericin B ใน phospholipid vesicle (liposome) liposome นี้จะถูกเก็บกินเข้าไปใน reticuloendothelial system ทำให้ amphotericin B สัมผัสโดยตรงกับตัวเชื้อรา amphotericin B จึงกระจายไปยังไตน้อยลง และทำให้เกิดพิษน้อยลง

1.3 Vancomycin

Vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้เฉพาะกับการรักษา methicillin resistant staphylococcus aureus (MRSA) และในกรณี pseudomembranous enterocolitis ที่เกิดจาก Clostridium difficile แต่เดิม vancomycin ทำให้เกิด ARF ได้บ่อย แต่เนื่องจากในระยะแรกของการผลิตพบว่า purity ไม่ดีมีสารอื่นผสมทำให้เกิด ARF หลังจากการพัฒนาให้ vancomycin มี purity ดีขึ้น อุบัติการณ์ ARF ลดลงไปมากแต่ก็ยังมีรายงานบ้างโดยเฉพาะในกรณีใช้ร่วมกับ aminoglycoside หากใช้ vancomycin ตัวเดี่ยวโดด ๆ มักไม่เกิด ARF ยกเว้นในกรณีที่ใช้ในขนาดสูงมาก ๆ และเป็นระยะเวลาานาน นอกจากนี้ vancomycin อาจทำให้เกิด acute interstitial nephritis ได้แต่พบไม่บ่อย

1.4 Sulfonamide

ดังได้กล่าวมาแล้วทำให้เกิด ARF ได้จาก Intratubular crystallization และ AIN นอกจากนี้ trimethoprim จะทำให้ creatinine secretion ลดลง ทำให้ระดับ creatinine ในเลือดสูงกว่าปกติได้

1.5 Tetracycline

มีฤทธิ์เป็น antianabolic ผลทำให้เกิด azotemia และ hyperkalemia ได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี renal insufficiency อยู่เดิม แต่พบว่า doxycycline มีผล antianabolic น้อยมากเมื่อเทียบกับ tetracycline ยา demeclocycline มีฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ ADH ที่ collecting tubule ทำให้เกิด nephrogenic DI ได้ นอกจากนี้การใช้ tetracycline ที่หมดอายุจะทำให้เกิด proximal RTA ได้

1.6 Acyclovir

มีรายงานการใช้ acyclovir ที่ให้ทางกระแสเลือดทำให้เกิด ARF เป็นผลจาก intratubular crystal obstruction ของยา acyclovir ป้องกันได้โดยการให้ยาซ้ำ ๆ ทางกระแสเลือดแทนการฉีด bolus

1.7 Foscanet

เป็น antiviral drug ที่ใช้ในการรักษา cytomegalovirus (CMV) retinitis ยาตัวนี้ให้ได้เฉพาะทางหลอดเลือดดำ พบว่าทำให้เกิด ARF เป็นแบบ acute tubular necrosis ได้ถึงร้อยละ 65 ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ โดยเฉพาะพวกที่มี renal insufficiency อยู่เดิม และการใช้ร่วมกับ nephrotoxic drug อื่นเช่น aminoglycoside พบว่าการให้ hydration โดย 0.9% NaCl อาจป้องกัน foscanet nephrotoxicity ได้

1.8 Pentamidine

เป็นยาที่ใช้รักษา pneumocystis pneumonia โดยเฉพาะในผู้ป่วย AIDS พบว่าเกิด azotemia ได้ถึงร้อยละ 25 ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบ RTA type IV ร่วมด้วย

2. Analgesic

ยาในกลุ่ม analgesic เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และติดต่อกันนานหลายทศวรรษแล้ว ได้แก่ salicylate, anilides และ pyrazolone และในนามที่รู้จักกันในท้องตลาดคือ aspirin, phenacetin, acetaminophen และ antipyrine ยาในกลุ่ม analgesic นี้มีเพียง aspirin ที่จัดเป็น NSAID ด้วย เนื่องจากไม่เพียงมีฤทธิ์ลดไข้แก้ปวด แต่มีฤทธิ์ anti-inflammatory ด้วย ตำรับยาของ analgesic มักใช้ในรูป combination เช่น ในยุโรปเองชอบใช้ phenacetin + caffeine + antipyrine ในประเทศอังกฤษนิยมใช้ aspirin + caffeine (codeine) + phenacetin (acetaminophen) โดยมีความเชื่อว่าจะออกฤทธิ์เสริมกัน⁵⁸ ทำให้ลดไข้แก้ปวดดีขึ้น

2.1 Renal manifestation ของ analgesic nephrotoxicity

Analgesic nephropathy เป็น chronic tubulointerstitial nephropathy ที่มักพบ papillary necrosis ร่วมด้วย^{59,60} เกิดจากการรับประทาน analgesic จำนวนมากติดต่อกันนานเป็นเวลาหลายปี 49-51

นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติในระบบอื่นร่วมด้วยรวมเรียกว่า analgesic syndrome

Analgesic nephropathy อาจเริ่มด้วยความผิดปกติเกี่ยวกับ tubular function เช่น urinary concentration, acidification และ electrolyte handling ต่าง ๆ ทำให้เกิด polyuria, renal tubular acidosis, hyponatremia จาก natriuresis ตรวจปัสสาวะอาจพบ mild proteinuria, leukocyturia, hematuria (ในกรณีมี papillary necrosis หรือ infection) หรือชั้นเนื้อของ papilla ที่หลุดออกมากับปัสสาวะ เมื่อเวลาผ่านไปก็เริ่มมี renal impairment จนเป็น chronic renal failure นอกจากนี้มักจะพบมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย อุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกที่บริเวณ renal pelvis, ureter และ bladder สูงกว่าคนปกติ โดยเฉพาะมะเร็งชนิดที่เป็น uroepithelial carcinoma

กลไกในการเกิด analgesic nephropathy

(1) Papillotoxin อาจเป็นพิษโดยตรงจาก analgesic เนื่องจากพบระดับของยา paracetamol (acetaminophen), phenacetin หรือ acetylsalicylic acid⁶¹ ในความเข้มข้นที่สูงที่บริเวณ medulla โดยที่ acetaminophen จะถูก cytochrom P-450 เปลี่ยนไป high reactive metabolite ที่สามารถทำลายเนื้อเยื่อ ซึ่งขบวนการนี้ก็เกิดที่ไตเช่นเดียวกับในตับ และใช้ glutathione เป็นตัวไปจับกับ reactive metabolite ที่เกิดจึงไม่เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อ แต่เนื่องจากระดับ acetaminophen ที่ medulla มีระดับสูงจึงทำให้ glutathione ไม่เพียงพอที่จะไปจับทำให้ reactive metabolite ส่วนที่เหลือทำลายเนื้อเยื่อได้ นอกจากนี้พบว่า prostaglandin⁶² เป็นตัวที่ช่วย oxidation สารพวก reactive metabolite ในบริเวณ medulla ของไตด้วย ดังนั้นในกรณีที่ได้รับ acetylsalicylic acid จะไปลด prostaglandin ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อจาก reactive metabolite ได้ จากกลไกดังกล่าวจึงพออธิบายว่า analgesic ที่มีส่วนผสมของ phenacetin หรือ acetaminophen ร่วมกับ acetylsalicylic acid จะมีผลทำให้เกิด analgesic nephropathy มากกว่าตัวอย่างที่ใช้ไตใด ๆ

(2) Hemodynamic factor

มี analgesic บางตัวมีฤทธิ์คล้าย NSAID⁶³ ในการยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้มีผลต่อ vasodilatory prostaglandin ที่ medulla ทำให้เลือดไปเลี้ยงน้อยจนเกิด papillary necrosis แต่พบว่า acetaminophen และ phenoacetin ไม่มีผลต่อ prostaglandin เหมือนใน acetylsalicylic acid

2.2 พยาธิสภาพที่ไต แบ่งเป็น 3 ระยะ⁵⁹ ดังนี้คือ

2.2.1 Capillary sclerosis จะพบที่ mucosa ที่ renal pelvis และส่วนบนของ ureter

2.2.2 Renal papillary necrosis

2.2.3 การเปลี่ยนแปลงที่ cortical parenchyma จะมี cortical atrophy, interstitial fibrosis และ lymphocyte infiltration ใน interstitium

นอกจากจะเกิด analgesic nephropathy การใช้ analgesic นาน ๆ จะทำให้เกิดความผิดปกติที่ระบบอื่นของร่างกายด้วย ซึ่งรวมเรียกว่า analgesic syndrome กลุ่มอาการนี้ประกอบด้วย

- Cardiovascular complication^{64,65} เกิด atherosclerosis เร็วกว่าปกติ มีความดันโลหิตสูง และมีอัตราการตายจากสาเหตุโรคหัวใจสูงขึ้นกว่าปกติ

- Gastrointestinal complication⁶⁶ ได้แก่ peptic ulcer, erosive gastritis

- Hematological complication⁶⁷ ได้แก่ anemia, agranulocytosis

- Skeletal complication⁶⁸ มีปัญหาเกี่ยวกับระบบกระดูก เช่น อาการปวด กระดูกบางผิดปกติ

- Psychosomatic aspect⁶⁹ ได้แก่ depression, irritation, anxiety headache, insomnia

2.3 Treatment

2.3.1 หยุดการใช้ analgesic จะทำให้ nephropathy ที่เกิดหยุดลุกลามหรืออาจดีขึ้น

2.3.2 Hydration โดยทานน้ำให้ได้ปัสสาวะวันละ 2 ลิตร

2.3.3 รักษาการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหากมี

2.3.4 แก้ไขการอุดตันทางเดินปัสสาวะซึ่งเกิดจากชิ้นเนื้อตายของ papilla⁵¹ ที่หลุดออกมาอุด

2.3.5 การรักษาเกี่ยวกับไตวายเรื้อรังคล้ายกับที่เกิดจากสาเหตุอื่น

2.4 Prevention

หลีกเลี่ยงการใช้ analgesic ติดต่อกันนานเป็นปี ๆ พบว่า analgesic ทุกตัวไม่ว่าจะ phenacetin, acetaminophen, salicylate และ pyrazolone โดยตัวมันเองสามารถทำให้เกิด analgesic nephropathy ส่วน codeine, caffeine และ barbiturate นั้นไม่มีพิษโดยตรงต่อไต และในกรณีที่เป็นยาสูตรผสมดังที่กล่าวมาข้างต้นจะยิ่งทำให้อุบัติการณ์เกิด analgesic nephropathy สูงขึ้นและพบได้เร็วขึ้น เนื่องจากพิษที่เกิดต่อไตสูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าทั้ง codeine, caffeine และ barbiturate ที่ผสมอยู่คล้ายทำให้เกิดเสฟติดจึงทำให้มีความอยากใช้ยาสูตรผสมเป็นประจำทุกวัน ด้วยเหตุผลดังกล่าวหากจำเป็นต้องใช้ analgesic ใช้ให้โดด ๆ ไม่แนะนำยาที่เป็นสูตรผสม และอย่าใช้ติดต่อกันนาน ๆ

3. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

ในปัจจุบัน NSAID จัดเป็นกลุ่มยาอันหนึ่งที่มีการใช้มากที่สุด และมีชนิดของยาหลากหลาย มีการแข่งขันทางด้านการค้าในตลาดสูง NSAID ถูกนำมาใช้ในการรักษาทางวงการแพทย์มากมาย เช่น รักษาอาการปวดศีรษะ ปวดประจำเดือน ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ นอกจากคุณสมบัติที่ได้จาก NSAID มีมากมายแล้ว แต่ก็พบโทษที่เกิดจากผลข้างเคียงของยาได้ โดยเฉพาะทางด้านระบบไต เช่น acute renal failure, nephrotic syndrome และ hyperkalemia เป็นต้น NSAID มีคุณสมบัติในการยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้มีฤทธิ์ anti-inflammatory, analgesic และ antipyretic

3.1 Prostaglandin (PG)

PG เป็นสาร unsaturated fatty acid ที่สังเคราะห์จาก phospholipid ที่ cell membrane โดยอาศัย phospholipase A₂⁷⁰ ย่อยสลาย phospholipid ไปเป็น arachidonic acid แล้ว cyclooxygenase จะเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น prostaglandin endoperoxide ซึ่งจะถูก prostaglandin synthetase เปลี่ยนไปเป็น specific prostaglandin ชนิดต่างต่อไป PG ที่ถูกสร้างขึ้นในไตมีหลายชนิดเป็น PGE₂, PGF₂, prostacycline PGI₂ และ thromboxane A₂ โดยจะพบ PGI₂ มากที่ renal cortex ส่วน PGE₂ จะพบมากที่ renal medulla

หน้าที่ของ prostaglandin ในไต

(1) Renal blood flow (RBF) และ glomerular filtration rate (GFR)⁷¹ ตัว PG ที่สร้างขึ้นในไต จะมีหน้าที่รักษาสมดุลของเลือดที่มาเลี้ยงไตและ GFR ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เช่นในภาวะที่มี angiotensin II catecholamine และ alpha-adrenergic stimuli มากจะเกิดการบีบรัดตัวของ renal vessels จะทำให้เลือดมาเลี้ยงไตลดลงผลจะทำให้ GFR ลดลงด้วย แต่ขณะเดียวกันภายในไตก็จะมีการกระตุ้นการสร้าง PG เพิ่มขึ้น เพื่อป้องกันหรือลดการบีบรัดตัวของ renal vessel ทำให้เลือดมาเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นหรือสู่ภาวะปกติ ดังนั้น PG จะมีผลโดยตรงต่อตัว renal vessels, renal blood flow และ GFR

(2) Renin กลไกการกระตุ้นการหลั่ง renin⁷² จะผ่าน baroreceptor, adrenergic stimuli และ prostaglandin (PGE₂, PGI₂) ดังนั้นในกรณีที่ให้ NSAID ในผู้ป่วยบางรายจะทำให้เกิดภาวะ hyporeninemia, hypoaldosteronism และ hyperkalemia แต่ในทางกลับกันก็สามารถเอาคุณสมบัตินี้ของ

NSAID ไปรักษา hypokalemia ที่เกิดใน Bartter's syndrome ซึ่งเชื่อว่า hypokalemia ที่เกิดมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากการสร้าง PG มากผิดปกติ

ตารางที่ 4 Chemical classification of some of the more commonly prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs

Chemical family	Generic name
Carboxylic acids	
Salicylates	Aspirin Diflunisal Benorylate
Acetic acids	Tolmetin Diclofenac
Indoles	Indomethacin Sulindac
Propionic acids	Ibuprofen Naproxen
	Ketoprofen Flubiprofen
	Fenoprofen
Fanamates	Mefenamic acid Flufenamic acid
Pyrazoles	Phenylbutazone Oxyphenbutazone
Oxicams	Piroxicam

ตารางที่ 5 The important renal effects of prostaglandins and thromboxane

	Site of action	Action	Effect
PGI ₂ (prostacyclin)	Glomeruli	Vasodilatation	Increased GFR
PGE ₂	Medulla	Vasodilatation	Increased Na excretion Inhibition of ADH
PGE ₂ , PGI ₂	Intrarenal arterioles	Vasodilatation	Increased renal perfusion
	Efferent arterioles	Vasodilatation	Increased Na excretion
	Juxtaglomerular apparatus	Increased cAMP	Increased renin release
PGE ₂ , PGI ₂ and PGF ₂ alfa	Distal tubules	Inhibition of cAMP	Inhibition of ADH
TxA ₂	Intrarenal arterioles	Vasoconstriction	Decreased renal perfusion

(3) *Natriuresis* และ *diuresis* PG เองมีผลต่อ renal tubule ทำให้เกิด *natriuresis*⁷³ เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังยับยั้งฤทธิ์ของ ADH ที่ collecting tubule มีผลให้เกิด *diuresis* ด้วย ในภาวะปกติผลของ PG ในด้านนี้จะมีไม่มาก แต่อาจเกิดอาการบวมจากการคั่งของน้ำและเกลือได้ โดยเฉพาะพวกที่เป็น cirrhosis, nephrotic syndrome และ heart failure

3.2 Clinical nephrotoxicity ที่เกิดจาก NSAID

3.2.1 Acute renal failure (ARF)

ในภาวะที่ร่างกายมี renin สูงเช่น cirrhosis, heart failure, chronic renal failure และ sodium depletion จะต้องอาศัย PG ในการรักษาสมดุลของ renal blood flow และ GFR ดังนั้นเมื่อได้รับ NSAID เข้าไปจะทำให้การสร้าง PG ลดลง ทำให้เกิด ARF ตามมาได้ ARF ที่เกิดเป็นจาก hemodynamic change ทำให้เกิด renal ischemia หากหยุดยาทันที ARF จะ recovery ทันที ในกรณีนี้เป็นเพียง functional renal failure แต่หากหยุดยาช้าเกินไปจนเกิดการทำลายของ tubule จนเกิด organic renal failure หรือที่เรียกว่า acute tubular necrosis โดยสรุปผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะดังกล่าวข้างต้นเมื่อได้รับ NSAID จะเกิด ARF ภายใน 2-3 วันแรกหลังได้รับยา เพราะฉะนั้นการป้องกันคือหลีกเลี่ยงการใช้ NSAID ในผู้ป่วยเหล่านี้ หากใช้แล้วเกิด ARF สิ่งสำคัญในการรักษาคือการหยุดยา NSAID และรักษาแบบประคับประคองเกี่ยวกับ ARF ในกรณีที่รุนแรงอาจต้องได้รับการรักษาโดย dialysis จนกว่าจะเข้าสู่ recovery phase

3.2.2 Acute interstitial nephritis (AIN)

การใช้ NSAID แล้วทำให้เกิด AIN จนเกิด ARF มักพบว่าในการให้ NSAID กับผู้ป่วยสูงอายุ และใช้ NSAID มานานนับเดือนนับปี ในบางรายอาจมี allergic reaction คล้าย AIN ที่เกิดจาก methicillin คือมีไข้, ผื่น, ปวดข้อ และ eosinophilia แต่พบได้ไม่บ่อย นอกจากนี้ในบางรายอาจพบ AIN⁷⁴ ร่วมกับ heavy proteinuria จนเกิด nephrotic syndrome²⁹ ได้ NSAID ทุกตัวสามารถทำให้เกิด AIN ได้ แต่ที่พบบ่อยคือ fenoprofen⁷⁵ จะพบความผิดปกติในปัสสาวะ คือมี sterile leukocyturia และ albuminuria อาจมากถึง nephrotic range เจาะเลือดพบ azotemia หากได้ทำ renal biopsy จะพบ tubulointerstitial mononuclear cell infiltration ซึ่ง mononuclear cell ส่วนใหญ่จะเป็น T lymphocyte นอกจากนี้จะพบ patchy tubular cell necrosis จากการที่พบ T-lymphocyte จำนวนมากใน tubulointerstitium ทำให้เชื่อว่า pathogenesis นั้นจะต้องผ่านกลไกของ immune โดยมีผู้อธิบายว่า NSAID ลดการสร้าง PG เนื่องจากไปยับยั้ง cyclooxygenase ทำให้เกิดการสร้าง leukotriene เพิ่มขึ้นผ่าน lipoxygenase ตัว leukotriene นั้นเป็น potent chemotactic ของ lymphocyte ทำให้ immunological control ผิดไป ทำให้เกิด AIN ส่วน proteinuria ที่เกิดก็เป็นผลจาก lymphokine ของ T-lymphocyte ทำให้เพิ่ม glomerular permeability ทำให้อัลบูมินหลุดรอดเข้ามาในปัสสาวะอาจมากจนเกิด nephrotic syndrome ได้ การรักษาก็เพียงหยุดยา NSAID เท่านั้น ทั้ง AIN และ proteinuria ก็หายไปได้ แต่อาจต้องใช้เวลาหลายเดือนถึงเป็นปี ในกรณีรุนแรงอาจต้องรักษาด้วย dialysis มีบางรายงานพบว่า renal function อาจฟื้นคืนไม่หมดและอาจเกิด interstitial fibrosis และเปลี่ยนไป chronic renal failure ได้ต่อไป มีรายงานการให้ prednisolone เป็นขนาด 30-60 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ และลดลงอย่างรวดเร็วหลังจาก renal function ดีขึ้น แต่ก็ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปของการใช้ steroid ในการรักษา

3.2.3 Renal papillary necrosis (RPN)

Renal papillary necrosis เกิดได้กับผู้ป่วยที่ใช้ NSAID จำนวนมาก ๆ ติดต่อกันหลาย ๆ ปี ซึ่งลักษณะนี้คล้ายใน analgesic nephropathy กลไกที่ทำให้เกิด renal papillary necrosis เชื่อว่ามี 2 กลไก

3.2.3.1 NSAID ลด renal medullary blood flow เนื่องจาก PG จะเป็นตัวรักษาสมดุลให้เลือดมาเลี้ยงที่ medulla เมื่อได้ NSAID ทำให้ PG ลดลง medulla ก็ขาดเลือดมาเลี้ยง และทำให้เกิด ischemic necrosis ได้

3.2.3.2 ที่ medulla ในไตอาศัย PG ในการทำลาย high reactive metabolite ที่เกิดขึ้นเพื่อไม่ให้เกิดการทำลายต่อเซลล์ได้ ดังนั้นเมื่อให้ NSAID จะทำให้ PG ลดลงก็จะเพิ่มโอกาสการทำลาย medulla จาก high reactive metabolite ได้

การวินิจฉัย renal papillary necrosis ได้จากการมี hematuria และพบชิ้นเนื้อของ papilla หลุดออกมากับปัสสาวะ

การตรวจทางรังสี อาจพบ medullary cavities, papillary calcification, calyceal horn, ring shadow และ clubbed calyces การรักษาทำได้โดยการหยุดยา NSAID ดูแลรักษาเกี่ยวกับ superimposed infection และ obstruction ที่เกิดจากเนื้อตายของ infection และ obstruction ที่เกิดจากเนื้อตายของ papilla หลุดมาอุด renal papilla necrosis ที่เกิดขึ้นมักจะมี azotemia ร่วมด้วย และมักจะทำให้เกิด chronic renal failure ตามมา

3.2.4 Chronic renal failure (CRF)

การใช้ NSAID อยู่ติดต่อกันนาน ๆ เป็นเวลาหลายปี อาจทำให้เกิด CRF⁷⁶ ได้ โดยเป็นลักษณะ chronic tubulointerstitial nephritis พวกนี้ถ้าดู histopathology จะพบ tubulointerstitial fibrosis, tubular atrophy และมี patchy mononuclear cell infiltration ตรวจทางปัสสาวะมักพบ proteinuria และ sterile leukocyturia จากรายงานการศึกษา CRF ที่พบนั้นส่วนใหญ่ไม่มี AIN หรือ renal papillary necrosis นำมาก่อน การรักษาคือหยุดยา NSAID แต่ไม่สามารถทำให้ CRF ดีขึ้น เพียงแต่จะลดการทำลายต่อเนื่องจาก NSAID ทำให้การดำเนินของโรคเข้าสู่ end-stage renal disease ช้าลง

3.2.5. Edema

บวมเกิดจากการคั่งของเกลือและน้ำ เราทราบกันแล้วว่า PG มีฤทธิ์ natriuresis และ diuresis ดังนั้นเมื่อให้ NSAID ก็ทำให้เกิดอาการบวมได้ นอกจากนั้นอาจมี hyponatremia ร่วมด้วย การรักษาทำได้โดยการหยุดยา และหากจำเป็นต้องใช้ NSAID ต่อ อาจพิจารณาให้ร่วมกับ diuretic แต่ต้องระวังการเกิด severe hyponatremia⁷⁷

3.2.6 Hyperkalemia

PG เป็นตัวจักรสำคัญในการหลั่ง renin ผลจาก renin หลังทำให้เกิด angiotensin II และ aldosterone เมื่อได้ NSAID จะทำให้เกิด hyporeninemic hypoaldosteronism⁷⁸⁻⁷⁹ ทำให้ลดการขับของ potassium ทางไต ผลคือเกิด hyperkalemia และอาจพบ mild metabolic acidosis ร่วมด้วย hyperkalemia จะเห็นชัดเจนในกรณีให้ NSAID ในผู้ป่วยที่มี chronic renal failure การรักษาทำได้โดยการหยุด NSAID และรักษาภาวะ hyperkalemia

3.2.7 Glomerulonephritis

มีรายงาน NSAID ทำให้เกิด glomerulonephritis เป็น mesangial proliferation glomerulonephritis นอกจากนี้ยังพบร่วมกับ vasculitis แต่รายงานที่กล่าวนั้นมีน้อยมาก และ NSAID ที่พบก็คือ

piroxicam⁸⁰ การรักษาคือการหยุด NSAID ส่วนอาการทาง vasculitis และ glomerulonephritis มีผู้แนะนำให้ใช้ steroid ในการรักษา⁸¹

Sulindac (Clinoril)

NSAID ทุกชนิดมีผลต่อ PG ในไต ยกเว้น sulindac⁸² ซึ่งเป็น NSAID ที่ต้องไป metabolize ที่ตับจึงจะได้ active product ในรูป sulfide แต่ active sulindac เมื่อผ่านเข้าไปในไตจะถูก oxidation เป็น sulfoxide ซึ่งเป็น inactive product ดังนั้น sulindac จึงออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PG ทั่วร่างกาย ยกเว้นที่ไต แต่ระยะหลังมีรายงานพบว่าการใช้ sulindac ในขนาดสูง ๆ ก็พบว่าการสร้าง PG ในไตลดลงได้ ดังนั้นโดยสรุป sulindac จัดว่าเป็น NSAID ตัวเดียวที่ไม่ยับยั้งการสร้าง PG ในไต แต่ก็ขอให้ใช้ด้วยความระมัดระวัง

4. Antineoplastic drugs

4.1 Alkylating agent

4.1.1 Cisplatin Cisplatin มีชื่อทางเคมีว่า cis-diammine dichloroplatinum (CDDP) เป็น antineoplastic drug ที่ดีและมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งสูงมาก โดยเฉพาะ solid tumor⁹⁷ เช่น testicular carcinoma, ovarian carcinoma, bladder carcinoma, osteosarcoma, neuroblastoma, head and neck carcinoma แต่ในทางกลับกันตัว cisplatin ก็มีพิษต่อระบบไต, ทางเดินอาหาร, ระบบโลหิต และระบบการได้ยินเสียง ในยุคแรกๆ ของการนำ cisplatin มาใช้บำบัดรักษาโรคมะเร็งนั้น ใช้ในขนาดยาสูงคือมากกว่า 100 มิลลิกรัม/ตร.เมตร จึงพบอุบัติการณ์ของ acute renal failure จาก Cisplatin สูงมาก และในบางรายก็กลายเป็น chronic renal failure

4.1.1.1 Clinical manifestation ของ Cisplatin nephropathy

(1) Acute renal failure (ARF)

Cisplatin เป็นพิษต่อไตจนทำให้เกิด ARF นั้นพบได้ค่อนข้างบ่อย เป็นอาการแทรกซ้อนที่แพทย์ผู้ช้ยา Cisplatin ต้องระมัดระวัง และอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาตัวนี้ ARF จะพบได้บ่อยมากหากใช้ยา Cisplatin ในขนาดสูงเกิน 100 มิลลิกรัม/ตร.เมตร Cisplatin เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วส่วนใหญ่จะขับออกทางไตโดยผ่าน glomerular filtration ส่วนน้อยที่จะขับทาง tubular secretion Cisplatin เองมีผลลด renal blood flow เนื่องจากทำให้เกิด renal vasoconstriction นอกจากนี้ยังมีพิษโดยตรงต่อ tubular cell จากการศึกษาพบว่ายา Cisplatin จะสะสมใน tubular cell ได้ในระดับที่สูงถึง 5 เท่าเมื่อเทียบกับในเลือด⁹⁹ การใช้ Cisplatin ในการรักษาโรคมะเร็งติดต่อกันหลาย ๆ ครั้ง และมีผลเป็นพิษต่อไตหลายครั้งติดต่อกันอาจทำให้ renal function เสียไปอย่างถาวร จนกลายเป็น chronic renal failure

(2) Hypomagnesemia

Cisplatin ทำให้เกิด hypomagnesemia⁹⁸ ได้มากกว่าร้อยละ 50 และอาจคงอยู่ได้นานนับปี แม้หลังหยุดยาแล้ว hypomagnesemia เกิดจากมี magnesium สูญเสียไปทางปัสสาวะมากผิดปกติเป็นผลจากพิษของ Cisplatin ต่อ renal tubule โดยเฉพาะที่ distal และ collecting tubule นอกจากนี้ผลของ hypomagnesemia ยังทำให้เกิด hypocalcemia และ hypokalemia ร่วมด้วย

4.1.1.2 Pathogenesis

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอนที่ทำให้เกิด Cisplatin nephrotoxicity แต่มีหลาย hypothesis ที่ได้อธิบายไว้

- (1) เกิดจาก platinum atom ที่ได้จาก Cisplatin และเป็นพิษต่อ cell
- (2) Stereospecificity ของ Cisplatin ระหว่าง cis และ trans-dichlorodiamine เชื่อว่าพิษที่เกิดกับไตเป็นมาจาก cis-form
- (3) Biotransformation ของ Cisplatin เชื่อว่าพิษที่เกิดนั้นเป็นจาก Cisplatin ไปรวมตัวกับน้ำในเซลล์ซึ่งเป็นภาวะแวดล้อมที่มี chloride ต่ำ ทำให้เกิด monochloro-monoaquodiammine platinum หรือ diaquodiammine platinum¹⁰⁰ ซึ่งจะไปทำลาย purine และ pyrimidine base nucleus
- (4) เชื่อว่า Cisplatin ทำให้เกิด reactive metabolites ในร่างกาย และไปทำลาย macro-molecule ในเซลล์

4.1.1.3 Prevention

- (1) ใช้ Cisplatin ในขนาดน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น โดยเฉพาะในขนาดน้อยกว่า 120 มิลลิกรัม/ตร.เมตร จะทำให้อุบัติการ ARF น้อย และการใช้ slow infusion มากกว่า 30 นาที ใน 0.9% NaCl 250 มิลลิตร และหากต้องให้ขนาดมากกว่า 200 มิลลิกรัม/ตร.เมตร แนะนำให้ผสมกับ 3% NaCl แทน¹⁰² พบว่าจะเกิด ARF น้อยลง
- (2) การให้ saline hydration ควรให้ 0.9% NaCl รวมกับ KCl 20 mEq/ลิตร 150-200 มิลลิตร/ชั่วโมง โดยให้ก่อนการให้ยา 12 ชั่วโมง และให้ไปตลอดการให้ Cisplatin จนหยุดยาแล้วให้ต่ออีก 12-24 ชั่วโมง
- (3) การเพิ่ม tubular flow โดยการให้ furosemide และ mannitol ก็จะช่วยลดความเข้มข้นของยา และเวลาที่สัมผัสกับ tubular cell
- (4) การให้ probenecid เพื่อยับยั้งการดูดกลับของ Cisplatin ที่ tubule
- (5) ในกรณีที่จะใช้ Cisplatin ในแบบ intraperitoneal route¹⁰³ เช่นในกรณี advanced stage ovarian carcinoma, mesothelioma และ malignant carcinoid ก็พบการเกิด ARF ได้เนื่องจาก Cisplatin จะดูดซึมเข้าสู่ circulation ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำการให้ thiosulfate¹⁰⁴ ทางหลอดเลือดดำเพื่อเข้าไปจับกับ Cisplatin ทำให้ไม่มีพิษต่อไต และขณะเดียวกันก็หมดคุณสมบัติของ antineoplastic drug เนื่องจากเราต้องการผลการฆ่าเซลล์มะเร็งภายในช่องท้องเท่านั้น การทำวิธีนี้อาจเพิ่มขนาดของยา Cisplatin ในช่องท้องได้ถึง 270 มิลลิกรัม/ตร.เมตร โดยไม่เกิด ARF

4.1.2 Cyclophosphamide (CPA)

CPA จัดเป็น antineoplastic drug ที่ใช้กันแพร่หลายมานานนับหลายปี ใช้ในการรักษา hematologic malignancy, lymphoma, multiple myeloma และ solid tumor บางชนิด อาการข้างเคียงนั้นมีตั้งแต่กด bone marrow, คลื่นไส้อาเจียน และมีพิษต่อไต ตัว CPA เองเมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะต้องผ่านไปที่ตับเพื่อจะถูกเปลี่ยนไปเป็น active metabolite จึงจะมีฤทธิ์ของ antineoplastic drug

4.1.2.1 Clinical manifestation ของ Cyclophosphamide nephrotoxicity

(1) Acute hemorrhagic cystitis พบได้ในกรณีที่ให้ CPA ในขนาดสูงทางหลอดเลือดดำ เช่น ให้ CPA 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำจะทำให้มี active form ของ CPA ขับออกทางปัสสาวะมากและเกิดการทำลาย urothelium ในทางเดินปัสสาวะ แต่เนื่องจากในกระเพาะปัสสาวะเป็นอวัยวะที่มีโอกาสสัมผัสกับ active form ของ CPA ในความเข้มข้นสูงและเป็นเวลานาน จึงเกิดการอักเสบและมีเลือดออกจากเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะ

(2) Hyponatremia พบไม่ค่อยบ่อย แต่มักจะพบในกรณีที่ให้ CPA ในขนาดสูง ๆ เช่น 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จะทำให้เกิด hyponatremia ได้ hyponatremia ที่เกิดเป็นผลจาก active metabolite ของ CPA ทำให้ distal และ collecting tubule¹⁰⁵ ตอบสนองต่อฤทธิ์ของ ADH มากผิดปกติ และมีการดูดน้ำกลับมากกว่าปกติทำให้เกิด dilutional hyponatremia แต่ระดับของ ADH ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

4.1.2.2 Prevention

(1) Acute hemorrhagic cystitis หลีกเลี่ยงการใช้ CPA high dose หากจำเป็นต้องใช้ควรให้ saline hydration 150-200 มิลลิกรัม/ชั่วโมง ตลอดเวลาที่ให้ยาและหลังจากนั้นอีก 24 ชั่วโมงเพื่อทำให้ความเข้มข้นของ active metabolite จาก CPA ในกระเพาะปัสสาวะเจือจางลง

(2) Hyponatremia ควรให้ 0.9% NaCl solution hydration¹⁰⁵ (150-200 มิลลิลิตร/ชั่วโมง) 4-6 ชั่วโมงก่อน, ระหว่าง และ 24 ชั่วโมงหลังการให้ CPA เพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำ และทำให้ ADH หลังออกมาน้อยที่สุด พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาขับปัสสาวะ

4.1.3 Streptozotocin (ST)

ST เป็นสารในกลุ่ม nitrosourea ได้มาจาก streptomyces acromogenes เป็นยาที่ใช้รักษา metastatic islet cell carcinoma ของ pancreas และ carcinoid tumor ตัว ST เองและ metabolite จะถูกขับทางไตประมาณร้อยละ 70

4.1.3.1 Clinical manifestation ของ ST

(1) Hypophosphatemia ST จะไปทำลาย proximal tubule¹⁰⁶ ทำให้ลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟต และมีการสูญเสียฟอสเฟตออกมากับปัสสาวะ ในบางรายอาจมีความผิดปกติแบบ Fanconi's syndrome ปรากฏการณ์นี้จะพบเมื่อให้ ST 2 กรัม/ตร.เมตร/สัปดาห์

(2) Proteinuria เป็น glomerular proteinuria¹⁰⁷ เกิดขึ้นหลังจากได้ ST แต่มักไม่ถึงขนาด nephrotic range และหากยังให้ ST ต่อไปอาจทำให้เกิด renal failure ได้

4.1.3.2 Prevention

(1) ควรจะให้ ST 1.5 กรัม/ตร.เมตร/สัปดาห์ หรือ 0.5 กรัม/ตร.เมตร/วัน ติดต่อกัน 5 วัน และให้เพียงเดือนละครั้ง

(2) ให้ติดตามดู proteinuria และ tubular dysfunction ดังที่ได้กล่าวมาเบื้องต้น หากพบควรจะหยุดการให้ ST ต่อ

(3) การให้ saline hydration ก็อาจช่วยลดพิษที่จะเกิดต่อไตได้

4.1.4 Semustine

Semustine (methyl CCNU) เป็น lipid-soluble nitrosourea ใช้ในการรักษา malignant melanoma, brain tumor และ malignant lymphoma¹⁰⁸ Semustine สามารถซึมผ่าน blood brain barrier ได้ดี เนื่องจากคุณสมบัติที่ละลายในไขมันได้ดี ยาตัวนี้จะถูกทำลายอย่างรวดเร็วหลังจากเข้าสู่ร่างกายได้เพียง 20 นาที และร้อยละ 60 ของ metabolite ที่เกิดขึ้นจะถูกขับทางปัสสาวะ ซึ่งอาจใช้เวลานานถึง 72 ชั่วโมง

4.1.4.1 Clinical manifestation ของ Semustine nephrotoxicity

พบว่าเกิด renal function impairment หลังจากหยุดการให้ยาไปพบได้ตั้งแต่ 1 เดือนถึง 4-5 ปีและจะกลายเป็น chronic renal failure จนถึงต้องทำ chronic dialysis โดยมากจะพบในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ และมักเกิดกับการให้ยาขนาดมากกว่า 1,400 มิลลิกรัม/ตร.เมตร¹⁰⁹ ผลจากการตรวจชิ้นเนื้อไตพบมี glomerulosclerosis, tubular atrophy, interstitial fibrosis

4.1.4.2 Prevention

ควรใช้ Semustine ในขนาดที่น้อยกว่า 1,400 มิลลิกรัม/ตร.เมตร ทำให้โอกาสเกิด nephrotoxicity น้อย และควรเลือกใช้ในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก

4.2 Antimetabolites

4.2.1 Methotrexate (MTX)

เป็น antineoplastic drug ที่รู้จักกันมานาน ใช้ในการรักษา gestational trophoblastic choriocarcinoma, acute lymphocytic leukemia, bladder cancer, breast carcinoma, squamous cell carcinoma ของ head and neck และ osteogenic sarcoma อาการแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ myelosuppression, mucositis, diarrhea, dermatitis และ hepatitis MTX เป็น folic acid analogue จะไปจับกับ dihydrofolate reductase แทนตัว folic acid เองผลทำให้ขาด folate ในเซลล์ที่จะไปใช้ในขบวนการ metabolism ต่าง ๆ

4.2.1.1 Clinical manifestation ของ MTX nephrotoxicity

(1) Acute renal failure (ARF)

MTX มักจะทำให้เกิด ARF ในกรณีที่ให้ high doses (50-250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม)¹¹⁰ ARF ที่เกิดจะเป็นแบบ nonoliguric คือ serum creatinine เพิ่มสูงขึ้นขณะที่ GFR ลดลง แต่ยังมีปริมาณปัสสาวะออกมาเหมือนปกติ กลไกที่ทำให้เกิด ARF ได้แก่

- MTX และ metabolite จะถูกขับทางไตโดยผ่าน glomerular filtration และ tubular secretion เป็นส่วนใหญ่ ทั้ง MTX และ metabolite ที่ถูกขับออกมาที่ปัสสาวะจะมาตกตะกอนที่ distal tubule เนื่องจากบริเวณนี้มี pH เป็นกรด ในกรณีที่ให้ MTX high dose และผู้ป่วยมี dehydration จะมีโอกาสตกตะกอนของ MTX และ metabolite เกิด intrarenal obstruction¹¹¹ ทำให้เกิด ARF

- High dose MTX มี direct toxicity ต่อ renal tubule มีรายงานพบ ARF จากการให้ high dose MTX โดยไม่พบ Intrarenal MTX precipitation แต่พบ proximal tubular necrosis แทน

- High doses ของ MTX จะทำให้ renal blood flow ลดลงผลจาก renal vasoconstriction

4.2.1.2 Prevention

(1) หลีกเลี่ยงการใช้ high dose MTX

(2) Hydration และ alkalinization ของปัสสาวะให้ pH มากกว่า 7.0 โดยแนะนำให้ 5%D/W 1000 มิลลิลิตร + sodium bicarbonate 44-66 mEq ทางกระแสเลือดในอัตรา 150-200 มิลลิลิตร/ชั่วโมง

4.2.2 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU จะถูกเปลี่ยนไปเป็น fluoro-deoxyuridine monophosphate ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของ thymidylate synthetase ทำให้สร้าง DNA ไม่ได้

4.2.2.1 Clinical manifestation ของ 5-FU nephrotoxicity

Hemolytic uremic syndrome (HUS)

มีรายงานการให้ 5-FU ร่วมกับ Mitomycin-C^{112,113} ในการรักษามะเร็งลำไส้และตับอ่อน แล้วพบ ARF, microangiopathic hemolytic anemia และ thrombocytopenia จากผลตรวจชิ้นเนื้อไตพบ intimal hyperplasia ของ artery, พบ fibrin thrombi ใน arteriole, glomerular necrosis, tubular atrophy ซึ่งลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับ HUS

4.2.3 5-Azacytidine (5-AZ)

5-AZ เป็น pyrimidine compound ใช้รักษาใน refractory acute nonlymphocytic leukemia มีรายงานพบว่าการให้ 5-AZ ทำให้เกิด proximal tubular dysfunction¹¹⁴ทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการดูดซึมกลับของ glucose, bicarbonate, phosphate, sodium ผลทำให้เกิด renal glycosuria, polyuria, hypophosphatemia และเกิด proximal RTA ความผิดปกตินี้เริ่มพบได้ตั้งแต่ระยะแรกของการให้ 5-AZ และจะหายเป็นปกติอย่างรวดเร็วหลังหยุดการให้ยา

4.2.4 Cytosine Arabinoside (CA) และ 6-Thioguanine

CA ยับยั้งการทำงานของ DNA polymerase ทำให้ไม่สามารถสร้าง DNA ใช้รักษา acute leukemia และ non-Hodgkin's lymphoma ส่วน 6-thioguanine ก็ใช้รักษา acute leukemia เช่นกัน มีรายงานว่า ยาทั้งสองชนิดทำให้เกิด renal insufficiency ได้ และหายไปหลังจากหยุดยา

4.3 Antitumor antibiotics

4.3.1 Mitomycin-C (MMC)

เป็น antibiotic ที่ได้จาก Streptomyces caespitosus และมาใช้รักษามะเร็งหลายชนิด เช่น squamous cell CA ของ cervix, ใช้รักษา transitional cell CA ของ bladder โดยใส่เข้าไปในกระเพาะปัสสาวะโดยตรง นอกจากนี้ยังอาจใช้ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น 5-FU และ doxorubicin ในการรักษามะเร็งของกระเพาะอาหาร และตับอ่อน ตัว MMC เองจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบทั้งหมด อาจมี MMC ขับทางปัสสาวะบ้างแต่ในปริมาณน้อย

Clinical manifestaion ของ MMC nephrotoxicity

Hemolytic uremic syndrome (HUS)

มีรายงานการให้ MMC แล้วพบ proteinuria และเกิด ARF มักจะพบเมื่อให้ MMC ไปหลาย ๆ course ติดต่อกันทุกเดือน โดยเฉลี่ยจะเป็นประมาณ 6 เดือนขึ้นไป ขนาดของยาที่ได้รับรวมกัน 1.5-4.0 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ARF ที่พบจะร่วมกับ microangiopathic hemolytic anemia และ thrombocytopenia¹¹⁵ มีลักษณะเข้าได้กับ HUS พบว่าการทำ plasma exchange เป็นการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน ในกรณีที่ ARF เป็นมาก หน้าท้องโตอาจไม่กลับคืน โอกาสเกิด HUS จะสูงขึ้นหากให้ MMC ร่วมกับ 5-FU และมีความรุนแรงของโรคสูง

4.3.2 Mithramycin

เป็น antibiotic ที่ได้จาก Streptomyces tanashiensis ยาตัวนี้ปัจจุบันนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งน้อยลง แต่อาจจะมีอยู่บ้างในการรักษา testicular carcinoma และ glioblastoma

Clinical manifestation ของ Mithramycin nephrotoxicity

Acute renal failure

มีรายงานการใช้ mithramycin ในขนาด 25-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ติดต่อกัน 5 วัน ทำให้เกิด proteinuria และ creatinine clearance ลดลง จากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์พบ swelling, hydropic degeneration และ necrosis ของ tubule ทั้งที่ proximal และ distal tubule ส่วน glomeruli ปกติ ปัจจุบันยังมีการใช้ mithramycin low doses 25 ไมโครกรัม/กิโลกรัม¹¹⁶ ในการรักษา hypercalcemia ที่เกิดจากโรคมะเร็ง จะทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดกลับสู่ปกติได้ เนื่องจากไปลด bone absorption และให้เพียงครั้งเดียว การใช้ mithramycin ในขนาด low doses นั้นไม่ทำให้เกิด renal insufficiency ตามมา

4.3.3 Doxorubicin (Adriamycin)

เป็นยารักษาโรคมะเร็งที่ใช้กันแพร่หลายในปัจจุบัน ทั้งใน solid tumor และมะเร็งในระบบโลหิต doxorubicin มีพิษต่อไตในสัตว์ทดลอง แต่เมื่อมาใช้ในผู้ป่วยพบว่าไม่มีพิษต่อไตเลยอาจเป็นเพราะเกี่ยวกับขนาดของยาที่จะทำให้เกิดพิษต่อไตนั้นจะต้องสูงมาก ซึ่งกว่าจะถึงระดับนั้นจะเกิด cardiomyopathy เสียก่อน ด้วยเหตุนี้ขนาดที่ใช้จึงไม่มีพิษต่อไต

5. Biologic agent

5.1 Interferon

Interferon เป็น glycoprotein ที่มีฤทธิ์ antitumor, antiviral, immune modulation ด้วย มี 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

- Alfa interferon (leukocyte หรือ lymphoblastoid)
- Beta interferon (fibroblast)
- Gamma interferon (immune)

ปัจจุบันมีการนำ interferon มารักษามะเร็งเช่น hairy-cell leukomia, ALL ในเด็ก

5.1.1 Clinical manifestation ของ interferon nephrotoxicity

5.1.1.1 Nephrotic syndrome

ผู้ป่วยที่ได้ interferon อาจพบ proteinuria¹¹⁷ ได้หลังการรักษา 2 สัปดาห์ proteinuria อาจมากจนถึง nephrotic range ได้ และจะหายไปหลังหยุดยาไปได้ 2 สัปดาห์ พวกที่มี proteinuria มากจนเกิด nephrotic syndrome นั้น การตรวจชิ้นเนื้อไตมีลักษณะเข้าได้กับ minimal-change disease และไม่พบ immune complex ในกระแสเลือดและที่ไต เชื่อว่าการเกิด nephrotic syndrome นี้เป็นผลของ interferon เองหรือกระตุ้นการหลั่ง mediator บางชนิดทำให้มีการเปลี่ยนแปลงที่ glomerular basement membrane และเพิ่ม permeability ทำให้ albumin สามารถกรองออกมากับปัสสาวะได้

5.1.1.2 Acute renal failure

ARF ที่เกิดจากการให้ interferon นั้นเกิดจาก acute interstitial nephritis ¹¹⁷ จากการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ interstitial edema, interstitial filtration ของเซลล์ lymphocyte, eosinophil และ plasma cell นอกจากนี้ยังพบ focal necrosis ของ tubule ร่วมด้วย และไม่พบร่องรอยของ immune complex ในไตเช่นเดียวกับการเกิด nephrotic syndrome interferon อาจทำให้เกิดกลไกทาง immune ผิดปกติและไปทำให้เกิด interstitial nephritis ขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด acute tubular necrosis จากการให้ interferon ด้วย¹¹⁸

5.2 Interleukin-2

Interleukin-2 เป็นสารพวก glycoprotein มีน้ำหนักโมเลกุล 15,000 ดาลตัน สามารถเพิ่ม ฤทธิ์ของ natural killer cell และเพิ่มประสิทธิภาพการตอบสนองของ immune ต่อ antigen ต่าง ๆ ปัจจุบัน interleukin-2 เริ่มมีบทบาททางการแพทย์ เนื่องจากสามารถผลิตได้ในปริมาณมาก ๆ โดยวิธี

recombinant DNA technique เริ่มมีการใช้ interleukin-2 ร่วมกับ lymphokine-activated killer cell ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในระยะ metastasis เช่น melanoma, renal cell และ colorectal cancer

5.2.1 Clinical manifestation ของ Interleukin-2 nephrotoxicity

5.2.1.1 Acute renal failure

การใช้ interleukin-2 ในการรักษามะเร็งนั้นยังมีปัญหา เนื่องจากต้องใช้ขนาดยาที่สูง และมักจะทำให้เกิด ARF ตามมา¹¹⁹ แต่เมื่อหยุดยา IL-2 ก็พบว่าหน้าที่ไตกลับคืนสู่ปกติ กลไกที่ทำให้เกิด ARF จาก IL-2 มีดังนี้

(1) Capillary leak syndrome IL-2 นั้นจะไปเพิ่ม permeability ของเส้นเลือดฝอยทำให้น้ำใน intravascular compartment ลดลง ทำให้เกิด hypotension, oliguria, sodium retention ตามมา¹¹⁹

(2) Uric acid overproduction เป็นผลจาก lymphokine-activated killer cell และเซลล์มะเร็งถูกทำลาย และเกิด uric acid crystal ไปอุดตัน renal tubule ทำให้เกิด acute uric acid nephropathy

(3) NSAID (Indocid) มักจะให้ร่วมกับการใช้ IL-2 เพื่อลดอาการไข้ และหนาวสั่นอันเป็นผลจาก IL-2 NSAID จะไปมีผลต่อ vasodilatory prostaglandin ทำให้เกิด renal ischemia ได้

5.2.2 Prevention

ปัจจุบันมีความพยายามลดอุบัติการณ์ ARF จากการให้ IL-2 โดยลดขนาดของ IL-2 ที่ใช้ และใช้ infusion ช้า ๆ แทน bolus นอกจากนี้จะใช้ IL-2 ร่วมกับ lymphokine activated killer cell ใน initial course ส่วนในระหว่าง maintenance course ที่ให้ทุกสัปดาห์จะใช้ IL-2 เพียงตัวเดียว

6. Lithium

Lithium ได้ถูกค้นพบตั้งแต่ 1970⁸³ ถึงคุณสมบัติทางการแพทย์ ในการรักษาผู้ป่วยทางจิตเวช ที่นิยมใช้คือใช้ป้องกันในผู้ป่วย bipolar และ unipolar affective disorder แต่เนื่องจาก lithium ในร่างกาย มี therapeutic range แคบ จึงมักทำให้เกิดพิษได้ง่าย ตัว lithium เองจะถูกกรองผ่าน glomeruli ได้ดี เหมือน sodium และจะถูกดูดซึมกลับที่ proximal tubule ไม่มี secretion reabsorption ที่ distal และ collecting tubule clearance ของ lithium มีค่าร้อยละ 20-25 ของ GFR การดูดซึมของ lithium ที่ proximal tubule ขึ้นกับปริมาณน้ำและ sodium ⁸⁴ ถ้าน้ำและ sodium ที่ไหลผ่าน proximal tubule มาก lithium ก็จะถูกดูดซึมกลับน้อย

6.1 Clinical manifestation ของ lithium nephrotoxicity

6.1.1 Polyuria (Nephrogenic DI)

ผู้ป่วยที่รับประทาน lithium จะพบ polyuria ได้ถึง 40 ml/h แต่อาการมักไม่รุนแรงและจะหายเองเมื่อหยุดยา พบว่า lithium จะทำให้ collecting tubule ตอบสนองต่อ ADH ลดลง ทำให้เกิดลักษณะ nephrogenic DI ⁸⁵ เชื่อว่า lithium จะไปยับยั้งการสร้าง cycle AMP ผ่าน adenylyclase หลังจากที่ ADH มาจับกับ receptor ที่ collecting tubule

6.1.2 Distal renal tubular acidosis (Distal RTA)

ผู้ป่วยที่ได้ lithium พบว่า lithium มีผลต่อ distal tubule⁸⁶ ทำให้เสียความสามารถ acidification เมื่อให้ acid loading พบว่า urine pH ยังมากกว่า 5.5 ขณะที่ fractional excretion ของ bicarbonate ปกติ แต่ลักษณะของ distal RTA เป็นแบบ incomplete

6.1.3 Progressive impairment of urinary concentrating ability

ผู้ป่วยที่รับประทาน lithium อยู่ยาวนานเป็นปี ๆ มักจะมี polyuria แต่ลักษณะที่เกิดไม่เหมือน polyuria ที่เกิดแบบ nephrogenic DI จาก lithium ซึ่งเมื่อหยุดยาอาการ polyuria จะหายไป แต่พวกนี้แม้หยุดยา ก็ยังมีอาการอยู่ต่อ การตรวจชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์พบ chronic focal interstitial nephropathy ทำให้เข้าใจว่าการรับประทาน lithium อยู่ยาวนานจะทำให้เกิดการทำลาย interstitium ทำให้สูญเสีย concentrating capacity⁸⁷

6.1.4 Decreased Glomerular filtration rate (GFR)

Lithium สามารถทำให้เกิด ARF ได้ในกรณีที่เกิด acute intoxication จาก overdose ของ lithium ARF ที่เกิดเป็นแบบ acute tubular necrosis (ATN) นอกจากนี้พบว่าการรับประทาน lithium อยู่ยาวนาน ๆ เป็นประจำจะมี GFR โดยเฉลี่ยตามเกณฑ์อายุต่ำกว่าคนที่ไม่ได้ทาน lithium ⁸⁸⁻⁸⁹ จากการตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่ามีลักษณะ chronic focal interstitial nephropathy มากกว่าคนทั่วไปในเกณฑ์อายุเดียวกัน แต่ยังไม่สามารถสรุปได้เด่นชัดว่า lithium ทำให้เกิด chronic focal interstitial nephropathy เนื่องจากสามารถพบได้ในผู้ป่วยทางจิตเวชอื่นที่ได้อายา neuroleptic แต่ไม่ได้ lithium ด้วย

6.1.5 Nephrotic syndrome

มีรายงานการเกิด nephrotic syndrome จากยา lithium ซึ่งทำให้เกิดลักษณะ minimal change disease และหายไปเมื่อหยุดยา lithium

6.2 Prevention and Treatment

6.2.1 หลีกเลี่ยงการเกิด lithium toxicity โดยพยายามตรวจเลือดให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 0.4-0.6 มิลลิโมล/ลิตร

6.2.2 ในกรณีเกิด polyuria จาก nephrogenic DI พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ thiazide ซึ่งตามปกติจะทำให้ polyuria ที่เกิดจาก nephrogenic DI ดีขึ้น แต่จะทำให้เกิด hypovolemia ผลตามมาจะมี การดูดซึมของ lithium เข้าสู่ร่างกายทาง proximal tubule เพิ่มขึ้น ทำให้เกิด acute intoxication ถ้าจำเป็นควรใช้ amiloride⁹⁰ ซึ่งจะทำให้กลไกเดียวกับ thiazide แต่ amiloride มีคุณสมบัติพิเศษไปลดการดูดซึมของ lithium ที่ proximal tubule ได้ ทำให้โอกาสเกิด acute intoxication ลดลง

6.2.3 Chronic focal interstitial nephropathy เชื่อว่าเป็นผลจากการใช้ lithium ติดต่อกันเป็นเวลานานเป็นปี และยังมีสัมพันธ์กับการเกิด acute intoxication การใช้ยา lithium ในผู้ป่วยเป็นเวลานาน มีความจำเป็น แต่สิ่งที่หลีกเลี่ยงได้คือป้องกันการเกิด acute intoxication ซึ่งทำได้โดยป้องกันไม่ให้เกิด dehydration ตรวจเลือดระดับยา lithium สม่ำเสมอให้อยู่ในเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้น และปรับขนาดยาของ lithium นอกจากนี้ควรตรวจ creatinine clearance เป็นระยะด้วย

7. Constrast media

Contrast media เป็นสารเคมีที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยทางรังสี ถึงแม้จะไม่ได้จัดเป็นยาโดยตรง แต่ทางการแพทย์ก็ใช้กันเป็นประจำ และเป็นสารที่ทำให้เกิด nephropathy ได้ โดยเฉพาะใช้กับผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่เดิม หรือใช้ร่วมกับ nephrotoxic agent อื่น ๆ contrast media ที่มีใช้กันอยู่ เช่น diatrizoate, lothalamate และatrizoate นำมาใช้ในการทำ intravenous urography, angiography, cholecystography และ computerized tomography แต่เดิมคิดว่า contrast media ที่ใช้กันทั่วไปนั้นไม่มีพิษต่อไต แต่หลังจากปี ค.ศ.1970 วงการแพทย์เริ่มตื่นตัวเกี่ยวกับพิษต่อไตของ contrast media 120 และพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น จนกล่าวได้ว่า contrast media เป็น nephrotoxic agent ตัวหนึ่ง

7.1 Risk factors ได้แก่

- Dose of contrast media
- Abdominal aortic angiography
- Multiple studies in 72 hours
- Dehydration
- Advanced age
- Diabetes mellitus
- Impaired renal function
- Multiple myeloma
- Impaired liver function
- Congestive heart failure

จากการศึกษาถึง contrast media nephropathy ในผู้ป่วยที่ไม่มี risk factor พบว่ามีอุบัติการณ์น้อยมาก อาจน้อยกว่าร้อยละ 10 แต่ในกรณีที่มี risk factor จะพบอุบัติการณ์สูงขึ้น ผู้ป่วยมี impaired renal function อยู่เดิมก่อนได้รับ contrast media พบว่าหลังจากได้รับ contrast media แล้ว renal function จะเลวลงพบได้ถึงร้อยละ 31 ผู้ป่วยโรคเบาหวานมักเกิด contrast media nephropathy และพบอุบัติการณ์สูงกว่ากลุ่มโรคอื่น ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยกลุ่มเป็นโรคเบาหวานและไม่เป็นโรคเบาหวานในระดับ serum creatinine ต่าง ๆ พบว่าอุบัติการณ์ของ contrast media nephropathy ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานสูงกว่าแม้ในผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเรื้อรังอยู่เดิม เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมักมี risk factors อื่นเช่น hypertension และ arteriosclerotic peripheral vascular change จึงมีผลให้ผู้ป่วยเบาหวานเกิด contrast media nephropathy สูงกว่ากลุ่มอื่น

Multiple myeloma ก็จัดเป็น risk factor ที่จะเกิด contrast media nephropathy โดยเฉพาะเมื่อมี impaired renal function เนื่องจากใน multiple myeloma มี Bence-Jone protein และ Tamn-Horsfall protein จำนวนมากใน renal tubule จึงทำให้เกิดการตกตะกอนของโปรตีนเหล่านี้ร่วมกับ contrast media ได้ง่ายและมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าตัว contrast media เช่น diatrizoate ยังไปเพิ่มความเข้มข้นของ Bence-Jone protein ต่อ renal tubule ด้วย

นอกจากนี้ยังมี risk factors อื่น ๆ อีกเช่น dose และ route ของการใช้ contrast media กลุ่มที่ใช้ขนาดของ contrast media มากในแต่ละครั้งก็จะมีโอกาสสูงขึ้น มีผู้กล่าวว่ากรณีฉีด contrast media เข้าสู่

ทาง artery จะเกิดพิษสูงกว่าทาง vein โดยเฉพาะฉีดเข้าไปในบริเวณ abdominal aorta ภาวะที่ renal blood flow น้อยเช่น dehydration, congestive heart failure ก็จะมีโอกาสเกิดพิษต่อไตสูงกว่าปกติ

7.2 Clinical manifestation

Contrast media nephropathy ที่เกิดมีความรุนแรงแตกต่างกันได้หลายระดับ อาจจะมีเพียงแต่ renal function ลดลงเล็กน้อยจนถึงขนาด oliguric renal failure และมีความผิดปกติมากจนต้องได้รับการรักษาด้วยการทำ dialysis acute renal failure ส่วนใหญ่แล้วจะหายเป็นปกติ แต่มีบางรายที่อาจต้องทำ dialysis ไปตลอดโดยเฉพาะพวกที่มี chronic renal failure อยู่เดิม

Acute renal failure ที่เกิดจาก contrast media ส่วนใหญ่เกินร้อยละ 50 จะเป็น oliguric พบว่า serum creatinine และ BUN จะสูงขึ้นผิดปกติภายใน 2 วัน และระดับจะสูงสุดใน 3-5 วัน และจะกลับเข้าสู่ปกติภายใน 10-14 วัน ในกรณีที่รุนแรงอาจต้องได้รับการรักษาด้วย Dialysis โดยเฉพาะกลุ่มที่มี impaired renal function อยู่เดิม

ตารางที่ 6 Prevalence of Contrast Nephropathy by Route of Injection (Intravenous or Intraarterial), Renal Function, and Presence or Absence of Diabetes Mellitus

Risk factor	Prevalence of contrast nephropathy				
	Retrospective (3) ^a	Intravenous		Intraarterial	
		Prospective (5) ^a	Retrospective (4) ^a	Prospective (6) ^a	
Nondiabetics					
Creatinine ≤1.5 mg/dl	1%(3/264)	6%(18/283)	7%(38/509)	7%(27/396)	
Creatinine >1.5 mg/dl	8%(7/82)	37%(34/92)	20%(64/313)	16%(12/77)	
Diabetics					
Creatinine ≤1.5 mg/dl	3%(1/35)	28%(2/7)	7%(2/30)	9%(13/147)	
Creatinine >1.5 mg/dl	65%(32/49)	92%(11/12)	46%(12/26)	45%(23/51)	

การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สามารถบอกเจาะจงได้ว่า ARF นี้เกิดจาก contrast media ตรวจปัสสาวะอาจพบ hyalin cast, calcium oxalate หรือ amorphous urate crystal แต่ที่แปลกมักจะมีพบ ถ.พ. สูง urine sodium ต่ำ และถ้าคำนวณหา fractional excretion ของ sodium (FENa) จะพบว่า <1%

7.3 Pathogenesis

Contrast media nephropathy เกิดจากกลไกใดนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าเป็นผลมาจากตัว contrast media ในเรื่องของ hyperosmolarity, ionic activity, และ iodine content นอกจากนี้ contrast media ยังมีพิษโดยตรงต่อ renal tubule และทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง เชื่อว่าพิษต่อไตที่เกิดขึ้นจะเป็นผลรวมของกลไกทั้งหลายรวมกัน

7.3.1 Direct nephropathy¹²¹ ต่อ renal tubule พบว่าหลังให้ contrast media ทำให้เกิด vacuolization ที่ proximal renal tubule และ thick ascending limb เชื่อว่าเกิดจาก pinocytosis เอา contrast media เข้าไปใน tubule cell

7.3.2 Renal ischemia^{122,123} เชื่อว่า contrast media มีผลเฉพาะต่อ renal artery ทำให้เกิดการหดตัวและเกิด renal ischemia กลไกอันนี้เป็นผลจาก hyperosmolarity จากตัวของ contrast media ทำให้เกิด tubuloglomerular feedback มีผลให้ afferent arteriole หดตัว กล่าวคือ contrast media ทำให้มีน้ำและ solute ผ่านเข้าไปที่ distal tubule จำนวนมากผิดปกติ กลไกนี้คล้ายการเกิด ARF จากการใช้ mannitol จำนวนมาก

7.3.3 Contrast media จะทำให้ความดันโลหิตลดลง เป็นผลจาก peripheral vasodilation และมีฤทธิ์ไปกดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ cardiac output ลดลง เลือดที่ไปเลี้ยงไตก็จะลดลงไปด้วย แต่ไม่พบในกรณีที่ใช้ nonionic contrast media

7.3.4 Rheologic effect การให้ contrast media พวกที่มี osmolarity สูง ๆ จะทำให้เม็ดเลือดแดงเกาะตัวกันเป็นก้อนมีผลอุดตันใน microcirculation แต่ถ้าใช้ contrast media ตัวใหม่ ๆ ที่มี osmolarity ต่ำ ก็จะไม่เกิดน้อยลง

7.3.5 Intratubular obstruction หลังจากที่ใช้ contrast media ไปแล้วพบว่า มี proteinuria เพิ่มขึ้น มี calcium oxalate และ uric acid มากขึ้น มี Tamm-Horsfall glycoprotein เพิ่มขึ้น และในกรณี multiple myeloma¹²⁴ จะมี Bence-Jone protein ประกอบกับมีปัสสาวะน้อยผลทำให้เกิดการตกตะกอนสารดังกล่าวรวมกับ contrast media ที่ขับออกมา และเกิดการอุดตันใน renal tubule

7.3.6 Hypersensitivity reaction¹²⁵ ต่อ contrast media ซึ่งพบน้อย จะออกมาในลักษณะคล้ายกับ drug-induced acute interstitial nephritis

ตารางที่ 7 Mechanisms and Evidence of Radiographic Contrast Agent Nephrotoxicity

Volume depletion in "preparation" for study
After contrast administration
Renal ischemia
Decreased cardiac output and peripheral vasoconstriction
Selective renal vasoconstriction
Decreased blood flow in microcirculation
Osmotic diuresis with volume depletion
Glomerular damage
Nonselective proteinuria
Tubular injury
Cytoplasmic vacuolization ("osmotic nephrosis")

Enzymuria
Intratubular obstruction
Increased uric acid and oxalate excretion
Possible Tamm-Horsfall protein-contrast medium precipitation
Possible light chain-contrast medium precipitation
Acute interstitial nephritis
Renal biopsy results
Eosinophiluria

7.4 Prevention และ therapy

7.4.1 หลีกเลี่ยงการใช้ contrast media ในผู้ป่วยที่มี risk factors โดยไปเลือกใช้วิธีการตรวจชนิดอื่น แต่ในกรณีที่หลีกเลี่ยงไม่ได้จริง ๆ ควรปฏิบัติดังนี้

- ใช้ขนาดของ contrast media ให้น้อยที่สุด
- การใช้ contrast media แต่ละครั้งให้ห่างกันไม่น้อยกว่า 4-5 วัน เพื่อหลีกเลี่ยงการสะสม ของ contrast media
- เลือก contrast media ชนิดใหม่ ๆ ที่เป็น nonionic¹²⁶ และมี osmolarity ต่ำ ๆ เช่น metrizamide, iohexol และ iopamidol
- ระวังผู้ป่วยที่มี dehydration
- การใช้ saline hydration 200 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ระหว่างที่ใช้ contrast media แต่ต้องระวังในผู้ป่วยที่มี cardiovascular instability
- การให้ mannitol¹²⁷ ร่วมกับหรือ furosemide ทันทีหลังที่ได้ contrast media สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงลงได้ ทำให้เพิ่มปริมาณปัสสาวะ ป้องกัน intratubular obstruction และเพิ่มเลือดไปเลี้ยงไตโดยผ่าน prostaglandin ดังนั้นผู้ป่วยพวกนี้ควรงดการให้ NSAID มิฉะนั้นการให้ mannitol และ/หรือ furosemide จะไม่ได้ประโยชน์
- การทำปัสสาวะให้เป็นต่างโดยให้ pHมากกว่า 7 จะช่วยลดการตกตะกอนของ contrast media, uric acid และ Bence-Jones protein ป้องกันการเกิด intratubular obstruction

7.4.2 การป้องกัน contrast media nephropathy โดยวิธีต่าง ๆ ดังกล่าว ส่วนมากมัก ได้ผลดี การที่แพทย์คอยระวังโรคแทรกซ้อนทางไตที่อาจเกิดขึ้นนี้จะทำให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้น และให้การรักษาได้แต่เนิ่น ๆ และเมื่อเกิด ARF ขึ้นแล้ว ก็ให้การรักษาไปตามแบบของ ARF ถ้าในรายที่เป็นรุนแรงอาจต้องพิจารณาทำ dialysis ส่วนใหญ่แล้ว ARF ที่เกิดจาก contrast media จะหายเป็นปกติได้

8. Gold salts

มีการใช้ gold salts ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis gold salts ที่ใช้นั้นได้แก่ sodium aurothiopropanol sulfonate, sodium aurothiosulfate และ aurothioglucose ในรูปยาฉีดทั้งหมด

8.1 Clinical manifestaion ของ Gold salt nephrotoxicity

8.1.1 Nephrotic syndrome

ผู้ป่วยที่ได้รับ Gold salt ในการรักษา rheumatoid arthritis นั้นสามารถพบ proteinuria ได้ ร้อยละ 2.6-5.3⁹¹ และอาจรุนแรงถึงขนาดเป็น nephrotic syndrome ได้ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่มี proteinuria ลักษณะของ proteinuria ที่เกิดขึ้นจะเกิดหลังจากได้ gold salts นานติดต่อกันตั้งแต่ 5-6 เดือนขึ้นไป บางรายเกิดหลังจากได้ยาติดต่อกันเป็นปีก็มี จากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มี proteinuria⁹² พบว่าร้อยละ 90 เป็น membranous nephropathy อีกเกือบร้อยละ 10 เป็น minimal change disease มีบางรายอาจพบเป็น mesangial glomerulonephritis ได้บ้างแต่เป็นส่วนน้อย กลไกการเกิด nephropathy จาก gold salt จนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด บางทฤษฎีก็ว่าเกิดจาก gold ทำให้เกิด immune complex ไปเกาะ บ้างก็ว่าเกิดจาก gold ไปเกาะที่ glomerular basement membrane และ

ตารางที่ 8 Prevention of Contrast Nephropathy in High-Risk Patient

Procedure	Mechanism of prevention
Avoid contrast studies	Limit unnecessary exposure to contrast medium.
Use nonionic, less hyperosmolar contrast media	Decrease direct toxicity and osmotic diuresis
Reduce doses of contrast medium	Limit dose-dependent toxicity
Avoid multiple sequential studies	Limit cumulative toxicity from contrast media and dehydration from preparations.
Avoid concomitant nephrotoxic or vasoactive drugs	Concomitant B-blocker and calcium antagonist therapy can potentiate contrast medium-induced systemic hypotension. Nonsteroidal antiinflammatory drugs can decrease renal blood flow
Saline hydration	Improve renal blood flow and decrease intratubular concentration of contrast medium uric acid oxalate, and protein
Furosemide and/or mannitol infusion	Increases renal blood flow and decrease intratubular solute and protein concentration
Alkalinize urine to pH 7.5	Increase uric acid solubility and decrease tubular damage by Bence Jones proteins
Allopurinol therapy for patient with hyperuricemia	Decrease uricosuria, particularly with cholecystographic agents.

มี antibody ไปเกาะที่เรียกว่า in situ แต่ไม่สามารถตรวจพบ gold antigen ที่ glomeruli nephrotic syndrome ที่เกิดมักจะไม่ มี hypertension, hematuria และ renal insufficiency ร่วมด้วย

8.1.2 Prevention และ Treatment

- การป้องกันการเกิด nephropathy จาก gold salt นั้นมีผู้แนะนำให้ใช้ gold salt ตัวใหม่คือ auranofin ซึ่งใช้ทานได้ การใช้ auranofin⁹² พบว่าอุบัติการณ์ของ proteinuria มีเพียงร้อยละ 1-2 เท่านั้น และหากเกิด proteinuria ลักษณะจะคล้ายกับที่เกิดกับ gold salt ตัวอื่น

- การรักษา proteinuria หรือ nephrotic syndrome ที่เกิดจาก gold salt นั้น ทำได้โดยการหยุดยา แต่กว่า proteinuria จะหายไปอาจใช้เวลา 4-18 เดือน มีผู้ทดลองใช้ prednisolone และ immunosuppressive drug รักษา nephrotic syndrome ที่เกิดจาก gold salt ได้ผลไม่แตกต่างกับกลุ่มที่รักษาโดยการหยุดยาเท่านั้น

9. D-Penicillamine

เป็นยาที่ใช้ในการรักษา inflammation ที่เกิดใน rheumatoid arthritis และใช้เป็น chelating agent สำหรับ heavy metal เช่น Wilson's disease⁹⁴, chronic lead poisoning เนื่องจากประเทศไทย กำลังพัฒนาเข้าสู่ประเทศอุตสาหกรรม ทำให้มีการใช้ยาตัวนี้มากขึ้นในวงการแพทย์ไทย

9.1 Clinical manifestation ของ D-penicillamine nephrotoxicity

Nephrotic syndrome

อุบัติการณ์ของ proteinuria ที่เกิดจากการใช้ D-penicillamine นั้นพบได้ร้อยละ 10-20 มีตั้งแต่ mild จนถึง nephrotic syndrome อุบัติการณ์ของ nephrotic syndrome พบได้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มี proteinuria จาก D-penicillamine ผู้ป่วยจะเกิด proteinuria หลังจากทานยาติดต่อกันนาน 7-18 เดือน⁹⁵ มีบางรายอาจนานถึง 5-10 ปีจึงเกิด proteinuria ก็มี ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของขนาดยาในร่างกาย จากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางกล้องจุลทรรศน์ ของผู้ป่วยที่มี proteinuria พบว่าร้อยละ 85 เป็น membranous nephropathy ที่เหลือจะเป็น minimal change disease, mesangioproliferative glomerulo nephritis และ focal necrotizing glomerulonephritis นอกจากนี้ D-penicillamine ยังทำให้เกิด lupus-like syndrome⁹⁶ และมี renal involvement ร่วมด้วย มีรายงานว่า D-penicillamine ทำให้เกิด rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) และมี dyspnea, hemoptysis, pleural effusion ร่วมกับ gross hematuria ลักษณะดังกล่าวคล้าย Goodpasture's syndrome เพียงแต่ไม่พบ anti GBM antibody เท่านั้น

9.2 Treatment

- ในกรณีที่เกิด proteinuria หรือ nephrotic syndrome ให้หยุดยา D-penicillamine ก็เพียงพอ แต่จะต้องใช้เวลา 6-8 เดือนขึ้นไป proteinuria ถึงจะหาย มีรายงานว่าหากไม่หยุดยาและยังคงให้ D-penicillamine ต่อไป ปรากฏว่า proteinuria กลับหายไปได้เหมือนกัน อย่างไรก็ตาม แนะนำว่าควรหยุดการใช้ยา หาก proteinuria มากถึงขั้น nephrotic syndrome

- ในกรณีที่เกิด lupus-like syndrome และ renal involvement แนะนำให้หยุดยา D-penicillamine และให้การรักษาด้วย high does prednisolone, cyclophosphamide จนกระทั่งการทำ plasmapheresis

1. Wood LJ, Goergen S, Stockigt JR, et al. Adverse effects of captopril in treatment of resistant ascites, a state of functional bilateral renal artery stenosis. *Lancet* 1985;2:1008-9.
2. Davin JC, Maheiu PR. Captopril-associated renal failure with endarteritis but not renal artery stenosis in transplant recipient. *Lancet* 1985;1:820.
3. Pigott PV. Side effects induced by captopril multicenter results satellite symposium of the 8th European Congress of Cardiology 1980;46.
4. Whittingham S, Mackay IR. Systemic lupus erythematosus by procainamide. *Aust Ann Med* 1970;4:358-61.
5. Barnett HL, Simons DJ, Wells RC. Nephrotic syndrome occurring during Tridione therapy. *Am J Med* 1948;4:760-4.
6. Ferris TF, Morgan WS, Levitin H. Nephrotic syndrome caused by probenecid. *N Engl J Med* 1961;265:381-3.
7. Schnall C, Weiner JS. Nephrosis occurring during tolbutamide administration. *JAMA* 1958;167:214-5.
8. Appel GB, D'Agati V, Bergman M, et al. Nephrotic syndrome and immune complex glomerulonephritis associated with chlorpropamide therapy. *Am J Med* 1983;74:337-42.
9. Yudis M, Meehan JJ. Quinidine-induced lupus nephritis. *JAMA* 1976;235:2000.
10. Belmont A. Dapsone-induced nephrotic syndrome. *JAMA* 1967;200:262-3.
11. Eysenck S, Greist MC, Brandt KD, et al. Systemic lupus erythematosus. Association with psoralen-ultraviolet A treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1979;115:54-6.
12. Averbuch A. Acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome following recombinant leucocyte interferon therapy for mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1984;310:32-34.
13. Tait KB. Nephropathy during phenindione therapy. *Lancet* 1960;2:1198-9.
14. Csapo G, Hodi M. Carbutamide. *Lancet* 1966;1:324.
15. Appel GB, Kunis HL. Acute tubulointerstitial nephritis. In: R.S. Cotran, B.M. Brenner, eds. *Tubulointerstitial nephropathies*. New York: Churchill, 1983:152-85.
16. Handa SP. Drug induced acute interstitial nephritis. *Can Med Ass J* 1986;135:1278-81.
17. Joh K, et al. Experimental drug-induced allergic nephritis mediated by antigen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:337-44.
18. Mignon F, Mery J, Mongenot B, et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol* 1984;13:219-45.
19. Grunfeld JP. Acute interstitial nephritis. In: R.W. Schrier, ed. *Diseases of the kidney*. 4th ed. Vol 2. Boston: Little, Brown, 1988:1461-87.
20. Cheng JT, Kalm T. Potassium wasting and other renal tubular defect with rifampicin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1984;4:379-82.

21. Quinn BP, Wall BM. Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continuous therapy with rifampicin. *Am J kidney Dis* 1989;14:217-20.
22. Qunibi Wy, Goelwin J. Toxic nephropathy during continuous rifampicin therapy. *South Med J* 1980; 73:791-2.
23. Linton AL. Acute interstitial nephritis due to drugs (Review). *Ann Intern Med* 1980;93:735-41.
24. Rosenfeld J. Interstitial nephritis with acute renal failure after erythromycin. *BMJ* 1983;286:938-9.
25. Boelart J. Case report of renal failure during norfloxacin therapy. *Clin Nephrol* 1986;25:272.
26. Hootkins R. Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy. *Clin Nephrol* 1989;32:75-8.
27. Rippelmeyer DJ. Ciprofloxacin and allergic interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1988;10:170.
28. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *QJ Med* 1988;66:97-115.
29. Colvin RB. Interstitial nephritis. In: CC Tisher and BM Brenner, eds. *Renal pathology with clinical and functional correlation*. 1989.
30. Cameron JS. Immunologically-mediated interstitial nephritis: primary and secondary. *Adv Nephrol* 1989;18:207-48
31. Grussendorf M. Systemic hypersensitivity to allopurinol with acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1981;1:105-109.
32. Kaye WA. Cimetidine-induced interstitial nephritis with response to prednisolone therapy. *Arch Intern med* 1983;165:107-23.
33. Watson AJS. Immunologic studies in cimetidine-induced nephropathy and polymyositis. *N Engl J Med* 1983;308:142-5.
34. Bennett WM, et al. Drug-related syndrome in clinical nephrology. *Ann Intern Med* 1977;87:582-90.
35. Hoer LD, et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Med* 1983;74:243-51.
36. Benett WM, et a. The concentrating defect in experimental gentamicin nephrotoxicity. *Clin Research* 1978;26:540.
37. Mondrof AW, et al. Effect of aminoglycoside on proximal tubular membrane of human kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:133-47.
38. Luft FC, et al. Gentamicin gradient pattern and morphologic changes in human kidneys. *Nephron* 1977;18:167-72.
39. Kaloyanides GJ, Pastoriza-Munoz E. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1980;18:571-82.

40. Morin JP, et al. Gentamicin induced nephrotoxicity: a cell biopsy approach. *Kidney Int* 1980;18:583-90.
41. Leitman PS, and Smith CR. Aminoglycoside nephrotoxicity in human. *Rev Infect Dis* 1983;5:284-93
42. Humes HD. Clinical and pathophysiological aspects of aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1982;2:5-29.
43. Hume HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988;33:900-11.
44. Zager RA, and Sherma KM. Gentamicin increases renal susceptibility to an acute ischemia insult. *J Lab Clin Med* 1983;101:670-8.
45. Moore RD, et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients treat with aminoglycoside. *Ann Intern Med* 1984;100:352-7.
46. Kahlmeter G, and Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity. A review. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 9-22.
47. Bennett JE. Antifungal Agents. In: Mandell GL,ed. Principles and practice of infectious diseases 2nd ed. New York: John Wiley and Son Inc.,1985:263-70.
48. Stevens PE, et al. Systemic and disseminated candidiasis complicating acute renal failure. *Nephrol, Dial Transplant* 1988;3:84-6.
49. Nanra RS. Analgesic nephropathy. *Med J Aust* 1976;1:745.
50. Nanra RS. Clinical and pathological aspects of analgesic nephropathy. *Br J Clin Pharmacol. (Suppl 2)* 1980;10:359S.
51. Nanra RS. et al Analgesic nephropathy Etiology, clinical syndrome and clinicopathologic correlations in Australia. *Kidney Int.* 1978;13:79.
52. Williams PD, Hottendorf GH. Inhibition of the renal membrane binding and nephrotoxicity of gentamicin by polyasparagine and polyaspartic acid in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1985;47:317-320.
53. Williams PD, Hottendorf GH. A membrane model for studying mechanisms of nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol* 1986;24:805.
54. Gilbert DN, Wood CA, Kohlhepp SJ et al. Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Infect Dis* 1989;159:945-953.
55. Kishore BK, Kallary Z, Lambricht P et al. Mechanism of protection afforded by polyaspartic acid against gentamicin-induced phospholipidosis. I. Polyaspartic acid binds gentamicin and displaces it from negatively charged phospholipid layers in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:867-874.
56. Gilbert DN. Once daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:399-405.

57. Bing OHL, Brook WW, Messer JV. Heart muscle viability following hypoxia: protective effect of acidosis. *Science* 1973;180:1297-1298.
58. Kincaid-Smith P. Renal toxicity of non-narcotic analgesic. *Med Toxicol* 1986;1(suppl) : 14-22.
59. Burry AF, et al. Phenacetin and renal papillary necrosis. *Med J Aust* 1966;53:873-9.
60. Kincaid-Smith P. Pathogenesis of the renal lesion associated with the abuse of analgesic. *Lancet* 1967; 1: 259-62.
61. Molland EA, Experimental renal papillary necrosis. *Kidney Int* 1978;112:1383-8.
62. Bach PH, Hardy TC. Relevance of animal models to analgesic-associated renal papillary necrosis in humans. *Kidney Int* 1985;28:605-13.
63. Allen SM, et al. Renal papillary necrosis in children with chronic arthritis. *Am J Dis Children* 1986;140:220-22.
64. Kincaid-Smith P. Analgesic nephropathy in Australia, Contribution to Nephrology 1979;16:57-64.
65. Nanra RS. Clinical and pathological aspects of analgesic nephropathy. *Bri J Clin Pharmacol* 1980;10:395S-68S.
66. Gault MH, Wilson DR. Analgesic nephropathy in Canada. *Kidney Int* 1978;13:58-63.
67. Carro-Ciampi G. Phenacetin abuse; a review. *Toxicology* 1978;10:311-39.
68. Fellner SK. The clinical syndrome of analgesic abuse. *Arch Intern Med* 1969;124:379-82.
69. Murray TG. Analgesic-associated nephropathy in the U.S.A.: epidemiologic clinical and pathogenetic features. *Kidney Int* 1978;13:64-71.
70. Morrison A, Biochemistry and pharmacology of renal arachidonic acid metabolism. *Am J Med* 1986;80(IA):3-11.
71. Smith WL. Renal prostaglandin biochemistry. *Electrolyte Metabolism* 1981;6:10-26.
72. Ciabattini G, Renal effect of anti-inflammatory drug. *Eur J Med* 1980;3:310-21.
73. Lote CJ. Renal prostaglandin and sodium excretion. *Q J Exp Physiol* 1982;67:377-85.
74. Abraham PA. Glomerular and interstitial disease induced by NSAID. *Am J Nephrol* 1984;4:1-6.
75. Curt GA et al. Reversible renal failure with nephrotic syndrome due to fenoprofen calcium. *Ann Intern Med* 1980;92:72-3.
76. Adam DH, et al. NSAID and renal failure. *Lancet* 1986;1:57-60.
77. Blum M. Ibuprofen-induced hyponatremia. *Rheumatol Rehabil* 1980;19:258-9.
78. Galler M. Reversible acute renal insufficiency and hyperkalemia following indomethacin therapy. *JAMA* 1981;246:154-5.
79. Goldzer RC, et al. Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Inter Me* 1980;141:802-4.

80. Goebal KM, et al. Reversible over nephropathy with Henoch-Schonlein purpura due to piroxicam. *BMJ* 1980;151:802-4.
81. Carmichael J and Shamkel SW. Effect of Non-steroidal anti-inflammatory drug on Prostaglandin and renal function. *Am J Med* 1985;78:992-1000.
82. Ciabattoni G, et al. Effect of Sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease. *N Engl J Med* 1984;310:279-83.
83. Baastrup PC, et al. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic depressive and recurrent-depressive disorder. *Lancet* 1970;2:326-30.
84. Thromsen K,. Lithium clearance: a new method for deterring proximal and distal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 1984;37:217-23.
85. Forrest JN, et al. On the mechanism of lithium-inducee diabetes insipidus in man and the rat. *J Clin Invest* 1974;53:1115-23.
86. Battle D, et al. Distal nephron function in patient receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int* 1982;21:477-85.
87. Bicht G. Impairment of renal concentrating ability by lithium. *Lancet* 1978;1:1310.
88. Boton R, et al. Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunctional associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney dis* 1987;10:329-45.
89. Hansen HE. Renal toxicity of lithium. *Drugs* 1981;22:461-76.
90. Battle DC, et al. Ameloration of Polyuria by Amiloride in patient receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985;10:329-45.
91. Kean WF, et al. Gold therapy in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Arthritis and Rheumatism* 1983;26:705-11.
92. Fillastre JP, et al. Proteinuric nephropathies associated with drugs and substances of abuse. In: ED.Cameron and RJ.Glasscock,eds. *The nephrotic syndrome*. New York, Dekker, 1988: 697-744.
93. Ward JR, et al. Comparison of auronofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumat* 1983;26:1303-15.
94. Walshe JM. Toxic reaction to pencillamine in patient with Wilson's disease. *Postgrad Med J* 1968;44:6-8.
95. Kirby JD, et al. D-penicillamine and immune complex deposition. *Ann Rheumat Dis* 1979;38:344-6.
96. Harkcom TH, et al. D-penicillamine and lupus erythematosus-like syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:1012.
97. Rogencweig M, et al. Cis-diamminedichloroplatinum (II). a new anticancer drugs. *Ann Intern Med* 1977;86:803.

98. Schilsky RL, et al. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Int Med* 1979;90:929.
99. Safirstein R, et al. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 1985;25:753.
100. Rosenberg B. Cisplatin: Its History and Possible Mechanism of Action. In: A.W. Prestayko, ed. *Cisplatin Current Status and New development*. New York: Academic press, 1980.
101. Hayes D, et al. Amelioration of renal toxicity by manitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372.
102. Ozols RF, et al. High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med*. 1984;100:19.
103. Lucas WE, et al. Intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;154:474.
104. Howell SB. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982;97:845.
105. Defronzo RA, et al. Cyclophosphamide and the kidney. *Cancer* 1974;33:483.
106. Sadoff L. Nephrotoxicity of Streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 1970;54:457.
107. Schein P, et al. Clinical antitumor activity and toxicity of Streptozotocin. *Cancer* 1974;34:993.
108. Wasserman TH, et al. Clinical comparisons of the nitrosourea. *Cancer* 1975;36:1258.
109. Micetich KC, et al. Nephrotoxicity of semustine in patients with malignant melanoma receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Med* 1981;71:967.
110. Condit P. Renal toxicity of Methotrexate. *Cancer* 1969;23:126.
111. Hande KR, et al. Pharmacology and pharmacokinetics of high dose methotrexate in man. In: HM Pinedo, ed. *Clinical Pharmacology of Antineoplastic drugs*. New York: Elsevier/North Holland, 1978.
112. Hanna WT, et al. Renal disease after Mitomycin C therapy. *Cancer* 1981;48:2583.
113. Jones BG, et al. Intravascular hemolysis and renal impairment after blood transfusion in two patients on long-term 5-fluorouracil and mitomycin C. *Cancer* 1980;1:1275.
114. Peterson BA, et al. 5-Azacytidine and renal tubular dysfunction. *Blood* 1981;57:182.
115. Pric TM, et al. Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin C. *Cancer* 1985; 55: 51.
116. Kiang PT, et al. Mechanism of the hypocalcemia effect of mithramycin. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;48:341.
117. Averbuch SD, et al. Acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome following recombinant leukocyte A interferon therapy for mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1984;310:32.
118. Ault BH, et al. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med* 1984;319:1397.

119. Beldegrum A, et al. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 1987;106:817.
120. Cramer BC, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. *Arch Intern Med* 1985;145:87.
121. Eayman SN, et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988;82:401.
122. Bakris GL. A role for calcium in radiocontrast-induced reduction in renal hemodynamic. *Kidney Int.* 1985; 27: 465.
123. Caldicott WJH. Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence of vasoconstriction induced by renin angiotensin system. *Invest Radiol* 1970;5:539.
124. Healy JK. Acute oliguria renal failure associated with multiple myeloma. *BMJ* 1963;1:1126.
125. Ansell G. Adverse reactions to contrast agents. *Invest Radiol* 1970;5:374.
126. Bettmann MA. Angiographic contrast agent: Conventional and new media compared. *Am J Roentgenol* 1982;139:787.
