

## โรคไตที่เกิดจากยา



การบำบัดรักษาด้วยยาจัดเป็นกลยุทธ์สำคัญในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มโรคต่างๆ ทั้งโรคเฉียบพลันและโรคเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม ยาบางชนิดกลับกลายเป็นสาเหตุของการเกิดโรคไตในหลากหลายรูปแบบ ตั้งแต่พบการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine ในเลือด การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จนกระทั่งถึงการเกิดโรคไตเรื้อรังที่นำไปสู่การบำบัดทดแทนไต<sup>1</sup> การทำงานของไตลดลงที่เกิดจากยาพบอุบัติการณ์ได้ถึงร้อยละ 20 ในกลุ่มผู้ป่วยในชุมชน<sup>2</sup> และยังพบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ร้อยละ 22 และผู้ป่วยเด็กร้อยละ 34 เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล<sup>1</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยวิกฤตพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 30 โดยที่ 1 ใน 4 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา<sup>1,3</sup>

กลไกการเกิดพิษต่อไตจากยาแต่ละชนิด สามารถแบ่งออกได้ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงความดันใน glomerulus<sup>1,2,4</sup> โดยทั่วไปนั้น ไตมีความสามารถในการควบคุมแรงดันใน glomerulus ผ่านหลอดเลือด afferent และ efferent arteriole ด้วยระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) เพื่อรักษาอัตราการกรองของไตและสร้างปัสสาวะ ดังนั้นการได้รับยาที่ส่งผลต่อระบบ RAAS ได้แก่ ยา nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือยาลดความดันกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) จะส่งผลต่อการควบคุมแรงดันใน glomerulus และทำให้การทำงานของไตลดลงได้

2. การเกิดพิษที่ท่อไต<sup>1,2,4</sup> ยาส่วนใหญ่เกิดพิษที่ท่อไตบริเวณ proximal tubule เนื่องจากเป็นส่วนที่ต่อเนื่องมาจาก glomerulus และมีหน้าที่ในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น และดูดกลับยาหรือสารบางชนิดเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้บริเวณนี้มีความเข้มข้นของยาสูง กลไกการเกิดพิษที่ท่อไตมาจากการรบกวนการทำงานของ mitochondria และการขนส่งสารผ่านท่อไต รวมถึงการเพิ่ม oxidative stress และ free radical ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น aminoglycoside, amphotericin B, adefovir, cidofovir, tenofovir, cisplatin, contrast dye และ zoledronic acid

3. การเกิดการอักเสบ<sup>1,2,4</sup> ยาทำให้เกิดการอักเสบบริเวณ glomerulus, เซลล์ท่อไต และ interstitium ทำให้เกิด fibrosis และรอยโรคที่ไต (renal scarring) กลไกการเกิดการอักเสบยังสามารถแบ่งได้หลายรูปแบบ ดังนี้

- ภาวะ glomerulonephritis เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นจากระบบภูมิคุ้มกันและมักพบร่วมกับการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ hydralazine, lithium, NSAIDs, propylthiouracil
- ภาวะ acute interstitial nephritis ซึ่งเป็นผลจากกระบวนการแพ้ยาโดยไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยยาจะไปจับกับ antigen ในไต หรือตัวยามีคุณสมบัติเป็น antigen ที่เข้าไปแทรกอยู่ในบริเวณ interstitium และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย อาจพบอาการไข้ ผื่น และมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงขึ้น ยาที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ allopurinol, beta-lactams, quinolones, sulfonamides, vancomycin, acyclovir, diuretics, NSAIDs และกลุ่ม proton-pump inhibitor เช่น omeprazole, pantoprazole และ lansoprazole
- ภาวะ chronic interstitial nephritis กลไกคล้ายคลึงกับ acute interstitial nephritis แต่เกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป และไม่ค่อยพบอาการแพ้ยา ตัวอย่างยากลุ่มนี้ได้แก่ calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus) และ lithium นอกจากนี้ภาวะ chronic interstitial nephritis ยังเกิดได้จากการใช้ยาแก้ปวด paracetamol, aspirin และ NSAIDs เป็นระยะเวลานานในขนาดสูง เช่น การรับประทานยา paracetamol มากกว่า 1 กรัมต่อวันเป็นเวลามากกว่า 2 ปีขึ้นไป หรือในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังอยู่เดิมก่อนการใช้ยาแก้ปวดเหล่านี้ ภาวะนี้จะต้องอาศัยการซักประวัติเพื่อทราบประวัติการใช้ยา และหยุดหรือปรับยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งภาวะ chronic interstitial nephritis สามารถทำให้เกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายได้

4. การเกิด crystal nephropathy<sup>1,2,4</sup> ภาวะนี้เกิดจากการใช้ยาที่ละลายน้ำได้ไม่ดี เมื่อยาถูกกรองผ่าน glomerulus และผ่านเข้าสู่ท่อไตส่วน distal ความเข้มข้นของยาส่วนนี้จะสูงขึ้นจนเกิดการตกผลึกของยาและทำให้เกิดภาวะไตวายได้ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น ampicillin, ciprofloxacin, sulfonamides, acyclovir, ganciclovir, methotrexate และ triamterene ปัจจัยเสี่ยงในการเกิด crystal nephropathy ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยาในปัสสาวะและค่า pH ของปัสสาวะ ร่วมกับภาวะขาดน้ำและมีการทำงานของไตที่ลดลงอยู่เดิม ปัจจัยเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด crystal nephropathy มากขึ้น

การป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยาเป็นมาตรการที่สำคัญเพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดโรคไตเรื้อรังและนำไปสู่การบำบัดทดแทนไต เช่น การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางช่องท้อง การป้องกันการเกิดพิษต่อไตจำเป็นต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจถึงความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจากยาของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>2</sup> ความเสี่ยงจากตัวผู้ป่วย ได้แก่ ผู้ป่วยขาดน้ำ (intravascular volume depletion) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยเบาหวาน การได้รับยาที่มีพิษต่อไตมากกว่า 1 ชนิด ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วย sepsis และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร<sup>2,4</sup>

ตัวอย่างยาที่พบบ่อยที่เป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ ยากลุ่ม NSAIDs ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดพิษต่อไตด้วยกลไกมากกว่า 1 กลไกตามที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น อาการและอาการแสดงของการเกิดพิษต่อไตมีได้ตั้งแต่การเกิดไตวายเฉียบพลัน ภาวะน้ำเกิน ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ความดันเลือดสูง ภาวะ acute interstitial nephritis ภาวะ glomerulonephritis และโรคไตเรื้อรัง<sup>2,5</sup> ดังนั้น ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำการเลือกใช้ยากลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนี้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 (eGFR มากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) และ 2 (eGFR ในช่วง 60-90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ที่ไม่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต สามารถเลือกใช้และติดตามการรักษาด้วยยา NSAIDs เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (eGFR ในช่วง 30-60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) โดยเฉพาะที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต ไม่ควรใช้ยากลุ่ม NSAIDs นานติดต่อกันเกิน 5 วัน เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต หากมีความจำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม NSAIDs แบบต่อเนื่องในผู้ป่วยบางราย ควรให้ความรู้ผู้ป่วยในการติดตามอาการและอาการแสดงของการเกิดพิษต่อไตจากยา NSAIDs ร่วมกับผู้ป่วยควรได้รับการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ การเลือกใช้ยา NSAIDs ที่มีค่า

ครึ่งชีวิตสั้น เช่น diclofenac (1-2 ชั่วโมง) หรือ ibuprofen (1.8-2 ชั่วโมง) เมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มนี้ที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว เช่น piroxicam (45-50 ชั่วโมง) เป็นอีกหนึ่งคำแนะนำในการเลือกใช้อยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคไตที่อาจช่วยลดโอกาสการเกิดพิษต่อไตได้ และควรประเมินและจัดการภาวะขาดน้ำของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะขาดน้ำ เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็ง โรคหัวใจล้มเหลว และโรค nephrotic syndrome ควรหลีกเลี่ยงการใช้อยากลุ่ม NSAIDs และหากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับยา NSAIDs ร่วมกับยากลุ่ม ACEIs, ARBs, diuretics หรือยาที่มีผลเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือด เช่น ยา spironolactone ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วย<sup>5</sup>

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 (eGFR ในช่วง 15-30 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตมากกว่า 1 ชนิด และผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีโรคร่วมหลายชนิด และมีอาการของโรคไตเรื้อรัง เช่น ภาวะอเล็กโทรไลต์ผิดปกติ ภาวะสมดุลกรดต่างผิดปกติ ภาวะน้ำเกิน การใช้ยากลุ่ม NSAIDs ส่งผลให้อาการเหล่านี้แย่ลงได้ ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 4 และหากมีความจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยยา NSAIDs ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นติดต่อกันไม่เกิน 5 วัน ร่วมกับติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 (eGFR น้อยกว่า 15 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ไม่ควรได้รับยากลุ่ม NSAIDs เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงมากในการเกิดพิษต่อไต<sup>5</sup>

มาตรการที่สำคัญในการป้องกันการเกิดพิษจากยา เริ่มตั้งแต่ การเลือกใช้ยาที่ไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อไต หากจำเป็นต้องใช้ยาที่มีพิษต่อไต ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายและทำการจัดการปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นเพื่อลดโอกาสเกิดพิษต่อไต ก่อนการเริ่มยาทุกครั้งควรทำการประเมินการทำงานของไตของผู้ป่วยแต่ละรายเสมอด้วยสมการ Cockcroft-Gault หรือ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) เพื่อพิจารณาการเลือกใช้ยาหรือปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไต การได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอและเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายจัดเป็นมาตรการที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความต้องการของสารน้ำก่อนการเริ่มยาที่มีผลต่อไต โดยเฉพาะการให้ยาในกลุ่ม ACEIs, ARBs และ NSAIDs หากผู้ป่วยได้รับยากลุ่มนี้และมีภาวะขาดน้ำร่วมด้วย จะส่งผลเพิ่มพิษต่อไตจากการเปลี่ยนแปลงความดันใน glomerulus ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น<sup>2,4,5</sup>

อีกมาตรการหนึ่งที่น่าสนใจและมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้น คือการนำระบบคอมพิวเตอร์มาใช้ในการช่วยตรวจจับความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจากยา จากการศึกษา NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action)<sup>6</sup> ที่มีการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ช่วยตรวจจับความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาที่มีพิษต่อไตมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไป เมื่อได้รับการแจ้งเตือนจากระบบคอมพิวเตอร์ เกสซ์กรจะทำหน้าที่ในการประเมิน แนะนำการใช้ยา และตรวจติดตามการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดไตวายเฉียบพลันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงร้อยละ 23.6 ในช่วงการติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ปี ดังนั้นการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ร่วมกับการทำงานแบบสหสาขาวิชาชีพสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันจากยาได้

สำหรับบริบทในประเทศไทยยังมีสิ่งที่ทำหายอีกประการหนึ่งคือ การใช้ยาชุดที่ประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงได้จากแหล่งที่มาต่างๆ โดยยาชุดส่วนใหญ่ประกอบไปด้วยยาแก้ปวดโดยเฉพาะกลุ่ม NSAIDs มากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป ร่วมกับอาจมียา steroid ในยาชุดนั้นๆด้วย และการใช้ยาสมุนไพรในรูปแบบต่างๆ เช่น ยาลูกกลอน ยาต้ม ยาหม้อ ที่มีการใส่ steroid ซึ่งการใช้ steroid เป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ โรคความดันเลือดสูง เบาหวาน และอาจส่งเสริมให้การทำงานของไตลดลงได้<sup>7</sup> ดังนั้นการใช้ยาชุดหรือสมุนไพรเหล่านี้เป็นระยะเวลานานจึงส่งผลให้เกิดทั้งโรคไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรังและนำไปสู่การเกิดไตวายระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต

เกสซ์กรจึงมีบทบาทสำคัญอย่างมากไม่ว่าจะเป็นเกสซ์กรในสถานปฏิบัติการเภสัชชุมชน เภสัชกรโรงพยาบาล เภสัชกรในหน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิในการให้ความรู้เรื่องการใช้ยา NSAIDs อันตรายจากการใช้ยาชุด การใช้ยาหรือสมุนไพรที่มี steroid ร่วมด้วย เพื่อสร้างความเข้าใจให้กับประชาชนในการหลีกเลี่ยงการใช้ยาหรือสมุนไพรเหล่านี้ การชັกรประวัติ และจัดทำรายการยาทั้งยาที่ได้รับจากสถานพยาบาล และยาที่ผู้ป่วยซื้อใช้เอง จะทำให้บุคลากรทางการแพทย์ทราบถึงรายการยาที่ถูกต้องและเป็นปัจจุบันของผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ลดโอกาสการใช้ยาซ้ำซ้อน และลดโอกาสการได้รับยาที่มีพิษต่อไต นอกจากนี้ การชັกรประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย โดยเฉพาะการทำงานของไต การประเมินสารน้ำในผู้ป่วย จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์มีความตระหนักถึงการเลือกและปรับขนาดการใช้ยาที่ส่งผลต่อการทำงานของไต ทำให้การใช้ยามีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไตมากยิ่งขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Nolin TD., Perazella MA. Drug-Induced Kidney Disease. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e. McGraw Hill; 2020.
2. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008 Sep 15;78(6):743-50. Bentley ML., Corwin HL., Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. Crit Care Med. 2010;38:S169-S174.
3. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Aug;17(8):1220-1233.
4. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? Am J Kidney Dis. 2020 Oct;76(4):546-557.
6. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. Kidney Int. 2020 Mar;97(3):580-588.
7. Lexicomp. (n.d.). Prednisolone: Drug information. UpToDate. Retrieved February 2, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/prednisolone-systemic-drug-information>

