

22

โรคไตกับยาต้านอักเสบ ชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs and kidney disease)

กวิตา จินตนาปราโมทย์
สมกัญญา ตั้งสง่า

บทนำ

ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) เป็นกลุ่มยาที่ถูกนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในทางการแพทย์ เพื่อใช้ในการลดไข้ และบรรเทาอาการปวด นอกจากนี้ นั้นตัวยายังมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบและต้านเกล็ดเลือดได้อีกด้วย⁽¹⁾ โดยจากผลการสำรวจทางด้านสุขภาพพบว่าประมาณร้อยละ 14 ของประชากรในประเทศไทย มีประวัติไข้ยาแก้ปวด รวมถึงยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) โดยเฉลี่ยถึง 2-3 วันต่อสัปดาห์ โดยกลุ่มอายุที่รับประทานยาแก้ปวดมากที่สุด คือกลุ่มผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป⁽²⁾

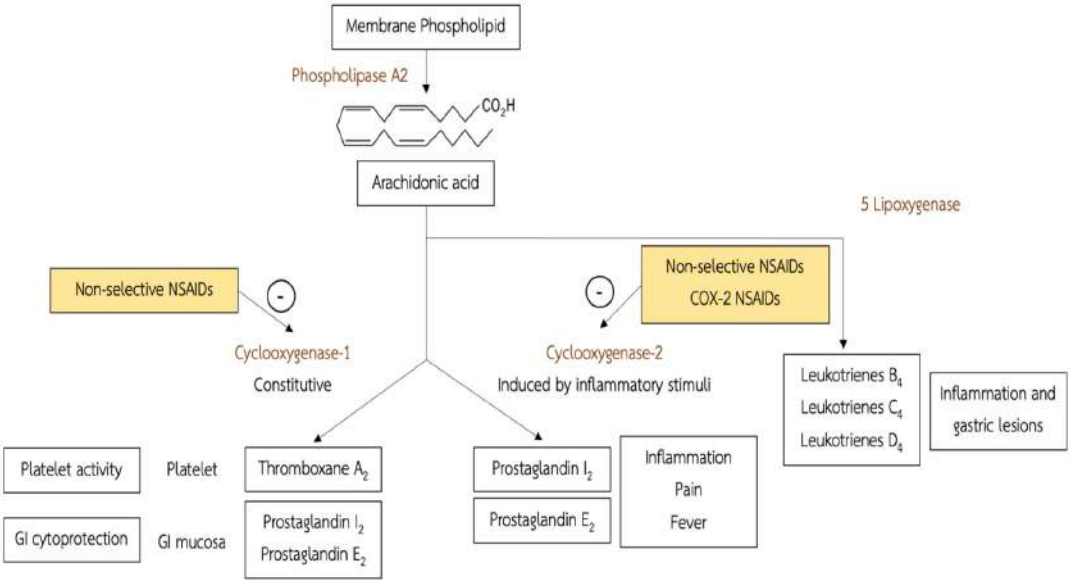
อย่างไรก็ตามนอกจากประโยชน์แล้วนั้น ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยังมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาซึ่งพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรืออาการอาหารไม่ย่อย (dyspepsia) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 10-20⁽³⁾ ส่วนผลข้างเคียงต่อไตเองนั้นพบได้เพียงประมาณร้อยละ 1-5 ของผู้ป่วย⁽⁴⁾ แต่หากเกิดขึ้นอาจส่งผลกระทบต่อภาวะทุพพลภาพหรือเสียชีวิต (morbidity and mortality) ได้ ดังนั้นการเลือกใช้อย่างเหมาะสมจะสามารถช่วยลดและป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ เหล่านี้ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (mechanism of action of NSAIDs)^(5,6)

โดยปกติเมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับการบาดเจ็บ จะมีการกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยสาร arachidonic acid ออกมาจากบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ผ่านกระบวนการ hydrolysis โดยใช้เอนไซม์ (enzyme) phospholipase A2 ในการย่อยสลาย membrane phospholipids หลังจากนั้นสาร arachi-

donic acid ก็จะถูกเปลี่ยนไปเป็น prostaglandin (PG), prostacyclin (PI) และ thromboxane (TX) ด้วย เอนไซม์ cyclooxygenase (COX) นอกจากนี้บางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็น leukotrienes ผ่านการทำงานของ เอนไซม์ lipoxygenase (LOX)

เอนไซม์ cyclooxygenase ถูกแบ่งออกเป็น 2 isoform หลัก ได้แก่ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) แต่ละ isoform ก็มีหน้าที่ในการทำงานที่แตกต่างกัน โดยเอนไซม์ COX-1 นั้นสามารถพบได้ในภาวะปกติ มีหน้าที่หลักในการดูแลสมดุลของร่างกาย โดยจะมีหน้าที่เปลี่ยนสาร arachidonic acid เป็น thromboxane A₂ (TXA₂) prostaglandin E₂ (PGE₂) และ prostacyclin (PGI₂) ซึ่ง thromboxane A₂ จะมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือด โดยกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันเพื่อ ป้องกันการเกิดเลือดออกมากเกินไป ในส่วนของ prostaglandin E₂ และ prostacyclin จะออกฤทธิ์เพื่อ ป้องกันการบาดเจ็บที่เยื่อทางเดินอาหารเป็นหลัก แต่ในขณะเดียวกันก็มีผลต่อการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต ด้วย ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในหัวข้อถัดไป ในส่วนของเอนไซม์ COX-2 นั้นส่วนใหญ่จะหลั่งต่อเมื่อร่างกายมีการบาดเจ็บหรือเกิดมีการอักเสบเกิดขึ้น ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการสร้าง prostaglandin E₂ และ prostacyclin มากขึ้นเช่นเดียวกัน และสารเหล่านี้จะกระตุ้นการอักเสบในร่างกายทำให้เกิดอาการไข้ ปวด หรือมีการอักเสบ (inflammation) ตามมา (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. การสร้างและการออกฤทธิ์ของ prostaglandin (ดัดแปลงจาก Garret A. FitzGerald และคณะ)⁽⁵⁾

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) คือการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้ลดการสร้าง prostaglandins ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบดังที่ได้กล่าวมาในข้างต้น การได้รับยาจึงสามารถช่วยบรรเทาอาการอักเสบได้ ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) สามารถแบ่งได้หลายชนิด อ้างอิงตามโครงสร้างเคมี ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ และความจำเพาะต่อการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase โดยถ้า

แบ่งตามความจำเพาะของการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase โดยใช้ค่าความเข้มข้นของยาที่มีผลต่อการยับยั้งการสร้าง prostaglandin ได้ร้อยละ 50 คิดเป็นอัตราส่วนของ COX-2 ต่อ COX-1 (IC_{50} COX-2: COX-1) จะสามารถแบ่งยาออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่⁽⁷⁾

1. Non-specific COX inhibitors หรือ **classical NSAIDs** หรือ **conventional NSAIDs** หมายถึงยาต้านการอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ที่มีค่า IC_{50} COX-2: COX-1 มากกว่า 1 ซึ่งยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ aspirin, diclofenac, indomethacin, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, sulindac, piroxicam, tenoxicam, mefenamic acid, nabumetone และ flurbiprofen

2. COX-2 selective inhibitors หมายถึงยาต้านการอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ที่มีค่า IC_{50} COX-2: COX-1 อยู่ระหว่าง 1-0.01 กล่าวคือยาสามารถยับยั้งได้ทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 แต่จะสามารถยับยั้ง COX-2 ได้ดีกว่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam, nimesulide และ etodolac

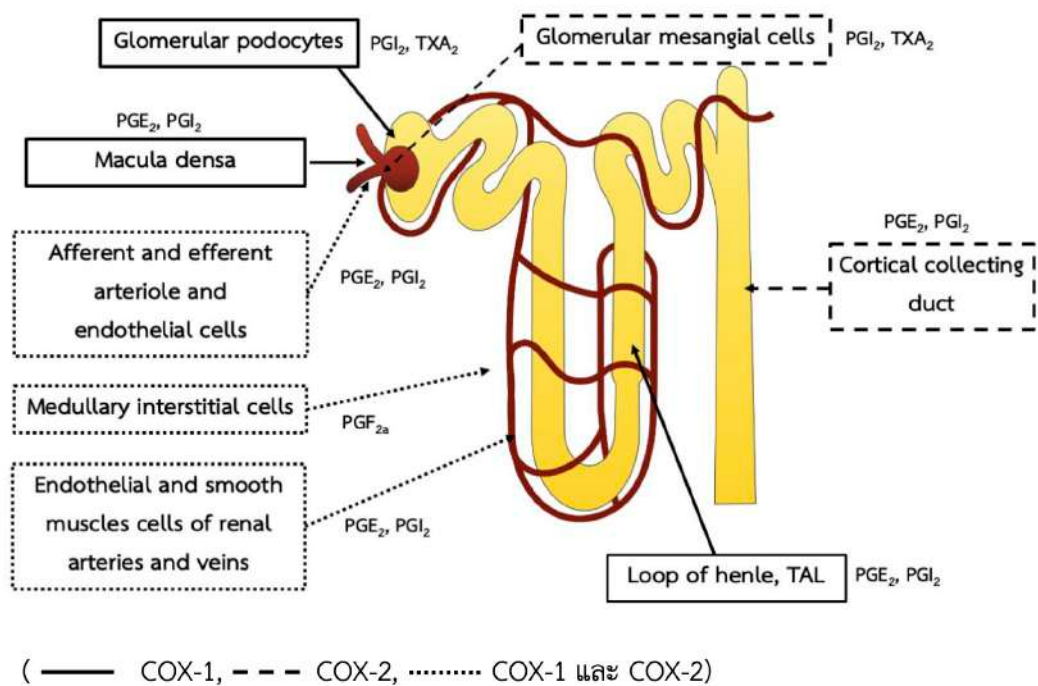
3. COX-2 specific inhibitors หมายถึงยาต้านการอักเสบชนิดไม่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ที่มีค่า IC_{50} COX-2: COX-1 น้อยกว่า 0.01 กล่าวคือยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 เท่านั้น ได้แก่ ยา celecoxib, parecoxib และ etoricoxib

กลไกการออกฤทธิ์ของ prostaglandins ต่อการทำงานของไต (prostaglandins and the kidney)

จากที่ได้กล่าวมาในข้างต้นการหลั่งเอนไซม์ COX นั้นมีผลต่อการควบคุมสมดุลของร่างกาย และควบคุมการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงไต โดยเอนไซม์ COX-1 นั้นจะหลั่งออกมาในภาวะปกติ แต่เอนไซม์ COX-2 จะมีการหลั่งออกมามากขึ้นเมื่อร่างกายมีการอักเสบหรือมีภาวะความเครียด (stress)

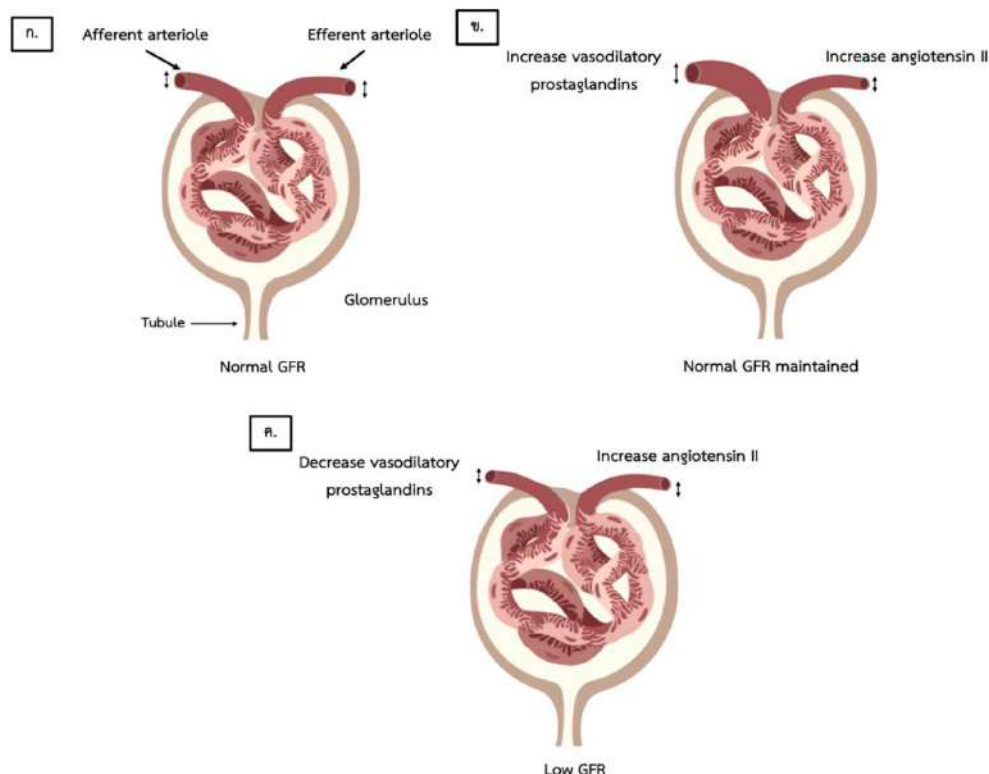
โดยเอนไซม์ทั้งสองชนิดจะพบที่ในส่วนต่าง ๆ ของหน่วยไต (nephron) ซึ่งมีความแตกต่างกัน ดังรายละเอียดต่อไปนี้ (รูปที่ 2)

- Cyclooxygenase-1 (COX-1) พบมากที่บริเวณ glomerular mesangial cells และ collecting duct
- Cyclooxygenase-2 (COX-2) พบมากที่บริเวณ glomerular podocytes, loop of henle, thick ascending limb loop of Henle และ macula densa
- สามารถพบทั้ง COX-1 และ COX-2 ได้ที่ afferent และ efferent arteriolar endothelial cells, medullary interstitial cells และ endothelial/smooth muscle cells ของหลอดเลือดแดงและดำของไต (renal arteries and veins)



รูปที่ 2. การแสดงออกของเอนไซม์ cyclooxygenase และชนิดของสาร prostaglandins ในส่วนต่าง ๆ ของหน่วยไต (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

ดังนั้นเมื่อร่างกายมีการอักเสบ ขาดสารน้ำ (dehydration) หรือมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective circulatory volume) จะมีการกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งเอนไซม์ COX เพิ่มมากขึ้น ซึ่งส่งผลให้ระดับสาร prostaglandins ในเลือดสูงขึ้นตามมา โดย prostaglandins เป็นสารสำคัญที่ทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดที่เข้าไปสู่ไต (afferent arteriole) เพื่อคงปริมาณของเลือดที่เข้าไปหล่อเลี้ยงไต (renal blood flow) ไม่ให้ลดลง ดังนั้นเมื่อได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) จะทำให้มีการสร้างสาร prostaglandins ที่ลดลง และจะทำให้กลไกในการควบคุมปริมาณเลือดที่เข้าไปหล่อเลี้ยงไตเสียไป ซึ่งถ้าร่างกายมีภาวะที่ขาดสารน้ำ หรือการลดลงของปริมาณเลือดที่ไหลเวียนร่วมด้วย ก็จะนำไปสู่ภาวะการฉีกขาดเลือดของไตในที่สุด (รูปที่ 3)⁽⁹⁾



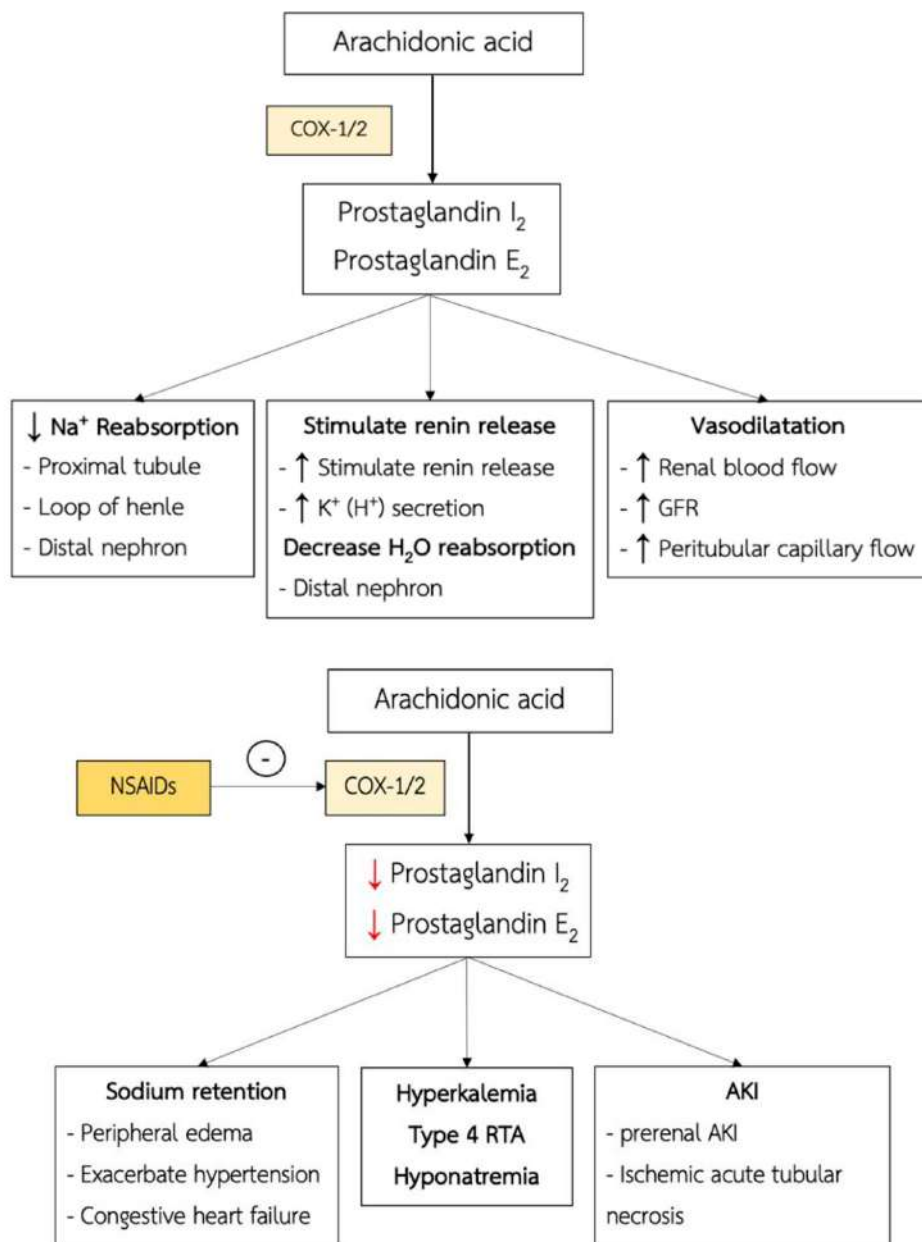
รูปที่ 3. กลไกการควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต (renal autoregulation) และผลจากยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) (ดัดแปลงจาก J. Gary Abuelo และคณะ)⁽⁹⁾ ภาวะปกติ (3ก), ในภาวะที่มีเลือดไปหล่อเลี้ยงไตลดลง (decreased renal blood flow) จะมีกลไกควบคุมการไหลเวียนของเลือด (autoregulation) โดยการเพิ่มสาร prostaglandins เพื่อขยายหลอดเลือดนำเข้าไปสู่ไต (afferent arteriole) และกระตุ้นการหลั่ง angiotensin II เพื่อหดหลอดเลือดขาออกจากไต (efferent arteriole) เพื่อคงปริมาณของเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพื่อปรับสมดุลอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ให้กลับมาเท่าปกติ (3ข), ในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ทำให้เสียความสามารถในการขยายหลอดเลือดนำเข้าไปสู่ไต (afferent arteriole) ซึ่งส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงไตลดลง และทำให้เกิดการลดลงของอัตราการกรองไต (glomerular filtration rate, GFR) ตามมา (3ค)

สาร prostaglandins นั้นยังออกฤทธิ์ที่ส่วนอื่น ๆ ของหน่วยไต ดังตารางที่ 1 โดยสาร prostaglandins นั้นจะมีหน้าที่ช่วยยับยั้งการดูดกลับโซเดียม (sodium reabsorption) และน้ำ (water reabsorption) ที่ท่อไต ทำให้ผลคือมีการขับโซเดียม (natriuresis) และน้ำ (aquaresis) ออกจากร่างกายเพิ่มมากขึ้น นอกจากนั้นสาร prostaglandins ยังไปออกฤทธิ์ที่ juxtaglomerular apparatus เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายมีการหลั่งสาร renin ทำให้มี angiotensin และ aldosterone ที่เพิ่มมากขึ้นตามมา ซึ่ง aldosterone จะไปออกฤทธิ์ที่ principal cells ที่บริเวณ collecting duct ส่งผลให้มีการขับโพแทสเซียม (potassium) และกรด (H^+) ออกจากร่างกายในที่สุด

เมื่อร่างกายได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร prostaglandins ทำให้มีการขับโซเดียมและน้ำที่ลดลง จึงเกิดการคั่งของเกลือและน้ำ (salt water retention) ตามมา นอกจากนี้ยังทำให้มีหลังสาร renin ลดลง ทำให้ลดการขับโพแทสเซียมและกรดยูริกด้วย (รูปที่ 4)

ตารางที่ 1. กลไกและตำแหน่งของการออกฤทธิ์ของสาร prostaglandins กับส่วนต่าง ๆ ของหน่วยไต (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

Eicosanoid	ตำแหน่ง	การออกฤทธิ์	ผลต่อไต
Prostaglandin E ₂ Prostaglandin I ₂	Juxtaglomerular apparatus ของไต	กระตุ้นการทำงานของ renin angiotensin aldosterone system (RAAS)	มีการดูดกลับของน้ำและโซเดียมมากขึ้นที่บริเวณ proximal convoluted tubule และดูดกลับโซเดียม รวมถึง ขับโพแทสเซียมที่ distal convoluted tubule ด้วยฤทธิ์ของ aldosterone
	Medulla, inner cortex	ขยายหลอดเลือดไต (arteriolar vasodilatation) ยับยั้งการสร้าง cAMP	ทำให้มีเลือดไปหล่อเลี้ยงไตมากขึ้น ลดการออกฤทธิ์ของ antidiuretic hormone (ADH) และเพิ่มการขับปัสสาวะ (diuresis)
	Loop of henle	ลดการดูดกลับโซเดียม	เพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และลด medullary osmotic gradient
	Glomerulus	ลดการเกิดการหดตัวของ เซลล์ podocyte และการหดตัวของหลอดเลือดไต (arteriolar vasoconstriction)	การลดการเกิดการหดตัวของเซลล์ podocyte ทำให้ glomerular surface area คงตัวได้ และไม่เกิดการลดลงของอัตราการกรองของไต(GFR)
Thromboxane A ₂	Glomerulus	เกิดหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) และเกิดการหดตัวของเซลล์ podocyte (podocyte contraction)	ลดเลือดที่ไปหล่อเลี้ยงไต และลดอัตราการกรองของไต (GFR)
Prostaglandin F _{2a}	Medullary interstitial and tubular cells	ปรับเปลี่ยนการดูดกลับของน้ำ และโซเดียม	ควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่



รูปที่ 4. ผลของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ต่อการทำงานของไต (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ต่อไต (NSAIDs and kidney disease)

การเกิดการทำลายไต (kidney damage) ที่เกิดจากการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้นไม่ใช่ภาวะที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นการใช้ยาในคนปกติที่ไม่ได้มีความเสี่ยงและไม่ใช้ในขนาดที่สูงเกินไป แต่อย่างไรก็ตามมีปัจจัยหลาย ๆ อย่างที่ทำให้ยาามีผลต่อไตมากยิ่งขึ้น ได้แก่

1. ภาวะที่ทำให้ระดับของยาสูงขึ้นกว่าปกติ หรือมีระยะครึ่งชีวิตที่ยาวนานขึ้น เช่น
 - a. ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) ซึ่งปกติยาจะจับกับอัลบูมิน ถ้าร่างกายมีระดับอัลบูมินที่ลดต่ำลงก็จะทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระ (free form) เยอะขึ้น
 - b. โรคไตเรื้อรัง (CKD) หรือภาวะไตวาย ที่ทำให้การขับยาออกทางปัสสาวะลดลง ร่วมกับมีการสะสมของสารพิษยูริมีก (uremic toxins) ซึ่งจะแย่งจับกับอัลบูมินทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระสูงขึ้น
 - c. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) โดยปกติกรดยูริกจะถูกขับออกทางไตทาง proximal tubule เช่นเดียวกับยา ดังนั้นเมื่อระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น ร่างกายก็จะพยายามขับกรดยูริกออก ทำให้การขับยาออกลดลง
 2. ภาวะที่ร่างกายมีภาวะขาดสารน้ำ (dehydration) หรือมีภาวะปริมาณเลือดที่ไหลเวียนลดลง ก็จะมีผลทำให้ความจำเป็นมากขึ้นที่ต้องใช้สาร prostaglandins ในการขยายหลอดเลือดที่เข้าไปสู่ไต (afferent arteriole) หากมีการได้รับยาในช่วงนี้ก็จะทำให้ไตไม่สามารถขยายหลอดเลือดเพื่อเพิ่มเลือดที่ไปเลี้ยงไตได้เพียงพอ จึงเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้มากยิ่งขึ้น
 3. การได้รับยาอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น renin-angiotensin-aldosterone-system blockers หรือยาที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เป็นต้น
- โดยผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ต่อไต สรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ผลข้างเคียง และภาวะแทรกซ้อนต่อไตที่พบได้จากการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (ดัดแปลงจาก Megan baker และคณะ)⁽⁸⁾

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) - ภาวะความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic) - ภาวะการบาดเจ็บของท่อไตแบบเฉียบพลัน (acute tubular injury)
ภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ (electrolyte abnormalities) - ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) - ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)
ภาวะน้ำเกินและการคั่งของเกลือและน้ำ (hypervolemia and salt water retention) ความดันโลหิตสูง (hypertension)
ความผิดปกติต่อโครงสร้างของไต (Structural abnormalities) - โรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (acute interstitial nephritis, AIN) - กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) - Minimal change disease - Membranous nephropathy - Renal papillary necrosis
โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD)

1. ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (NSAIDs and acute kidney injury)

การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) เพิ่มความเสี่ยงของเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) มากขึ้นถึง 1.6-2.2 เท่า โดยกลไกหลักที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นเกิดจากความผิดปกติของการไหลเวียนเลือด (hemodynamic mediated) เป็นหลัก โดยกลไกคือ ตัวยาไปยับยั้งการสร้างสาร prostaglandins ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการขยายหลอดเลือดที่เข้าไปสู่ไต (dilated afferent arterioles) เพื่อคงให้เลือดไปหล่อเลี้ยงไตได้เพียงพอ ซึ่งถ้ากลไกนี้เสียไปจากการได้รับยา ก็จะทำให้เลือดที่ไปหล่อเลี้ยงไตลดลง และเกิดการลดลงของอัตราการกรองของไต (GFR) ตามมา

ภาวะที่ร่างกายต้องการการตอบสนองโดยการขยายหลอดเลือดนำเข้าไปสู่ไต (afferent arterioles) ได้แก่ ภาวะที่ร่างกายขาดสารน้ำ (volume depletion) มีปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective circulatory volume) ลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อการหดหลอดเลือด เช่น calcineurin inhibitors หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะซึ่งทำให้ร่างกายมีปริมาณสารน้ำที่ลดลง รวมถึงการได้รับยา renin-angiotensin-aldosterone-system blockage ซึ่งยาเหล่านี้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดออกจากไต (efferent arteriole) ซึ่งทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงโกลเมอรูลัส (glomerular capillary pressure) ลดลง และเกิดการลดลงของอัตราการกรองของไตในที่สุด

ตารางที่ 3. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (risk factors of AKI in NSAIDs use patients) (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

ภาวะขาดสารน้ำ (true circulating volume depletion)
- มีอาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน กินได้น้อย - ได้รับยาขับปัสสาวะ - การออกกำลังกาย
ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนลดลง (effective circulatory volume depletion)
- ภาวะหัวใจวาย (heart failure) - กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) - ตับแข็ง (cirrhosis) - อัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia)
มีปริมาณสะสมของยาในขนาดสูง (high cumulative dose exposure)
มีการใช้ยา calcineurin inhibitors หรือยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ในการหดหลอดเลือด (vasoconstrictors)
ได้รับยา RAAS inhibitors และ/หรือ ยาขับปัสสาวะ
ผู้สูงอายุ

โดยจากที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) ส่วนใหญ่นั้นเกิดจากความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดเป็นหลัก ทำให้การเกิดไตวายเฉียบพลันส่วนใหญ่เป็นแบบย้อนกลับได้ (reversible renal ischemia) แต่อย่างไรก็ตามในบางรายอาจมีการขาดเลือดของไตจนเกิดภาวะการตายของท่อไต (acute tubular necrosis, ATN) นอกจากนั้นยังมีกลไกอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (acute interstitial nephritis, AIN) หรือ renal papillary necrosis ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีการดำเนินโรคแบบปัสสาวะออกปกติ (non-oliguria) ซึ่งถ้าได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ช่วงต้น และได้รับการหยุดยา ส่วนใหญ่การทำงานของไตก็จะกลับมาเป็นปกติได้ภายใน 1 สัปดาห์ แต่ก็มีผู้ป่วยบางรายที่มีการดำเนินโรครุนแรง หรือมีการดำเนินโรคชนิดปัสสาวะออกน้อย (oliguria) ทำให้การทำงานของไตกลับเป็นปกติได้ช้า หรือไม่สามารถกลับเป็นปกติได้ โดยที่ในบางรายอาจรุนแรงจนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy)⁽¹⁰⁾

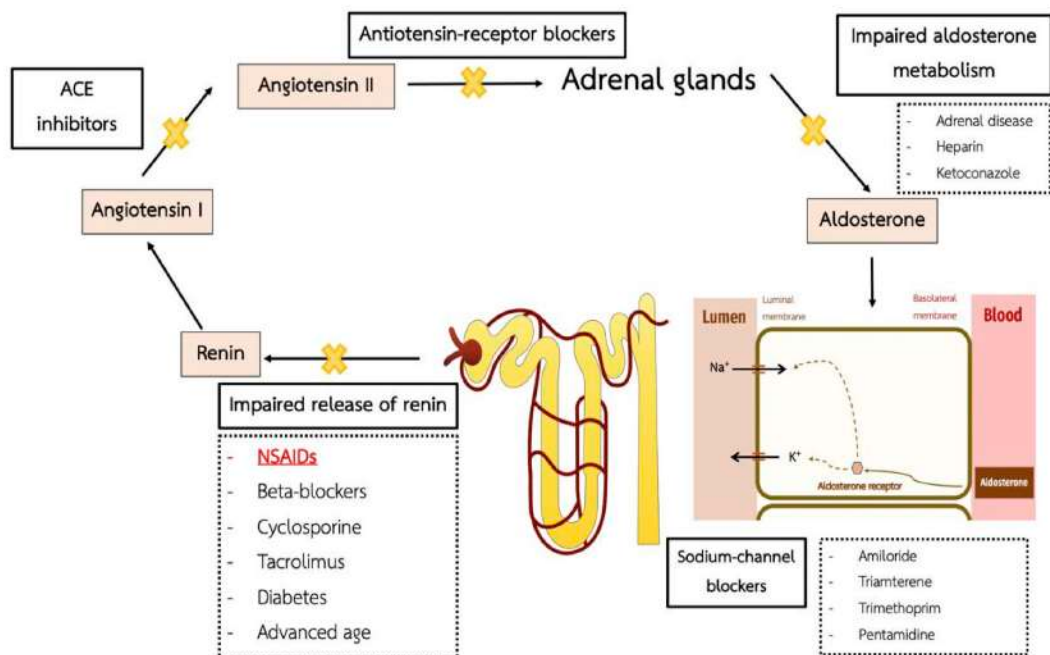
2. ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ (NSAIDs and electrolyte disorder)

เนื่องจากสาร prostaglandins มีผลกระตุ้นการหลั่ง renin ทำให้เกิดการกระตุ้น RAAS ทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมและกรด นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) รวมถึงออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ antidiuretic hormones (ADH) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ทำหน้าที่ดูดน้ำท่อไตส่วน collecting duct กลับสู่ร่างกาย ซึ่งผลจากการยับยั้ง ADH ทำให้เกิดการขับน้ำออกจากร่างกาย (aquaresis) ดังนั้นการได้รับยา NSAIDs ทำให้มีผลยับยั้งสาร prostaglandins ทำให้เกิดภาวะเกลือแร่ผิดปกติ ดังนี้

2.1 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (Hyperkalemia)

การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจากยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้น กลไกหลักคือผ่านทางการยับยั้งการหลั่งสาร renin ทำให้เกิดภาวะขาด aldosterone (aldosterone deficiency) ซึ่งปกติแล้ว aldosterone เป็นตัวหลักที่จะกระตุ้นการดูดกลับโพแทสเซียมที่บริเวณ principal cells ของ collecting duct ดังนั้นการขาด aldosterone จึงทำให้ไตไม่สามารถขับโพแทสเซียมได้ ทำให้มีเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงตามมา (รูปที่ 5)

นอกจากกลไกที่กล่าวมาข้างต้น การที่มีโซเดียมมาที่บริเวณ collecting duct ลดลง ทำให้ลดการเปลี่ยนแปลงของประจุไฟฟ้า (electrochemical gradients) โดยมีปริมาณโซเดียมที่เข้าเซลล์ลดลง ทำให้ไม่สามารถแลกเปลี่ยนโพแทสเซียมออกจาก principal cells ได้ จึงเกิดการขับโพแทสเซียมลดลงที่ท่อไตอีกด้วย รวมถึงถ้ามีภาวะไตวายเกิดขึ้นก็จะทำให้โพแทสเซียมเองถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะได้ลดลงเช่นเดียวกัน



รูปที่ 5. บทบาทของ Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS) กับการควบคุมสมดุลโพแทสเซียม (ดัดแปลงมาจาก Palmer BF. และคณะ)⁽¹¹⁾

การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงนั้น มักเกิดขึ้นในผู้ที่มีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูง หรือได้รับยาอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมสูงร่วมด้วย ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ที่ได้รับยาด้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (risk factors of hyperkalemia) (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

การใช้ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (รูปที่ 5)
การได้รับ contrast media ร่วมกับการใช้ RAAS inhibitor
อายุ >65 ปี
โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน, hyporeninemic hypoaldosteronism, type 4 RTA
มีประวัติโพแทสเซียมในเลือดสูงมาก่อน
ผู้ป่วยที่เพิ่งออกจากโรงพยาบาลในช่วง 1 เดือน (previous hospitalization)
มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย

ซึ่งภาวะโรคไตเรื้อรัง (CKD) เองนั้น จากงานวิจัยพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเหล่านี้ มักจะมีอายุมาก หรือมีโรคอื่น ๆ ร่วม เช่น เบาหวาน หรือได้รับยาาร่วมเช่น angiotensin converting enzymes inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) ทำให้มักจะเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยเหล่านี้

2.2 ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (Hyponatremia)

การเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ จากการได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้น กลไกหลักเกิดจากที่ร่างกายจะมีการทำงานของ antidiuretic hormone (ADH) ที่เพิ่มมากขึ้นในภาวะที่ขาดสาร prostaglandins ดังนั้นการที่ร่างกายขาดสาร prostaglandins จากการได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) จะทำให้ ADH มีการทำงานเพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการดูดกลับน้ำบริเวณท่อไตส่วน collecting duct เพิ่มมากขึ้น ทำให้ร่างกายมีการสะสมของปริมาณน้ำเปล่า (free water) และเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำตามมา⁽¹²⁾

โดยผู้ป่วยที่มีภาวะต่าง ๆ ดังนี้ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโซเดียมต่ำที่เพิ่มมากขึ้น ได้แก่

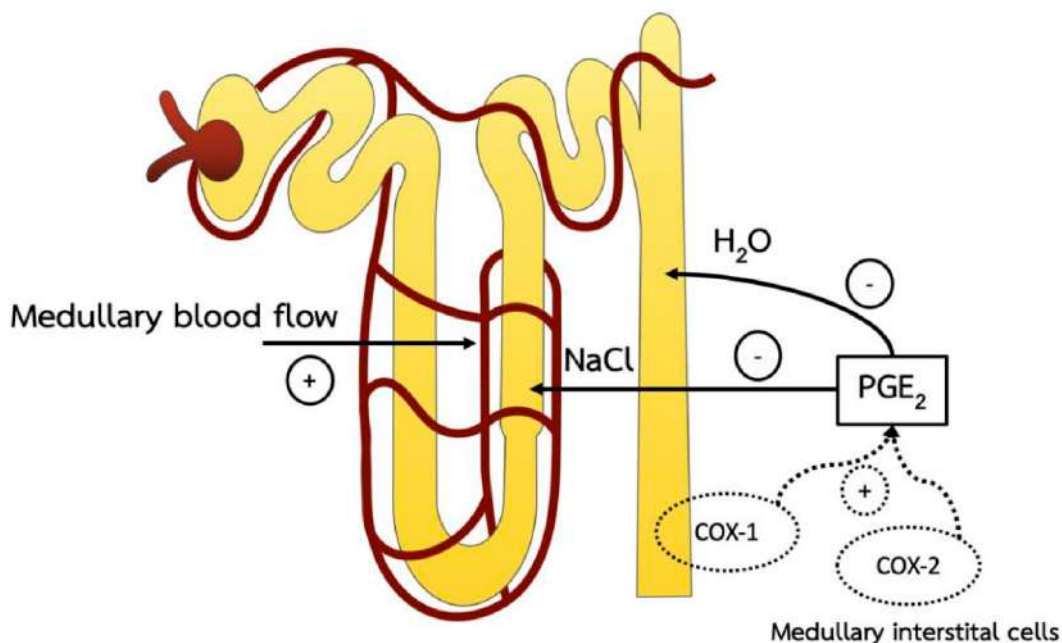
- ผู้ที่มีภาวะขาดสารน้ำ (dehydration) หรือมีปริมาณเลือดที่ไหลเวียน (effective circulatory volume) ลดลง ซึ่งจะทำให้ร่างกายมีการหลั่ง ADH ที่มากขึ้น เพื่อดูดกลับน้ำเข้าสู่ร่างกาย
- ผู้ที่มีความเสี่ยง หรือมีภาวะ syndrome of inappropriate diuretic hormone (SIADH) ซึ่งเป็นภาวะที่ร่างกายมีการหลั่ง ADH ที่เพิ่มขึ้นกว่าปกติ เมื่อได้รับยาจะทำให้ร่างกายมีการตอบสนองต่อ ADH เพิ่มขึ้น ก็จะทำให้เกิดโซเดียมต่ำลง
- ผู้ที่ดื่มน้ำปริมาณมาก หรือมีการเสียโซเดียมจากร่างกายที่เพิ่มมากขึ้น เช่น การออกกำลังกายอย่างหนัก⁽¹³⁾
- การใช้ยาขับปัสสาวะ ชนิด thiazides⁽¹⁴⁾

ซึ่งภาวะโซเดียมในเลือดต่ำดังกล่าวนี้สามารถกลับเป็นปกติเองได้หลังจากหยุดยา

3. ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) และความดันโลหิตสูง (hypertension)

3.1 ภาวะน้ำเกิน (hypervolemia)

สาร prostaglandins มีหน้าที่หลักในการทำให้เกิดการขับโซเดียม (natriuresis) และขับน้ำ (aquaresis) ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น (รูปที่ 6) ดังนั้นเมื่อได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ก็จะทำให้ร่างกายไม่สามารถทำการขับโซเดียม และน้ำได้ ซึ่งจะทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำตามมา (salt water retention) ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการบวม (edema) ความดันโลหิตสูง (hypertension) หรือกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจวาย (heart failure) ตามมาได้⁽¹⁵⁾



รูปที่ 6. ผลของ prostaglandins ในการควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ (Role of prostaglandins on the regulation of sodium and water excretion) (ดัดแปลงจาก Brenner & Rector's the kidney textbook)⁽¹⁶⁾

ซึ่งภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) จะเกิดได้มากกว่าปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) เนื่องจากในภาวะปกติของผู้ป่วยเหล่านี้ ร่างกายจะมีการปรับตัวให้มีเลือดไปหล่อเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น โดยการเพิ่มการหลั่ง ADH และกระตุ้น RAAS อยู่แล้ว จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดการคั่งของน้ำและเกลือที่มากขึ้น การรักษาคือการหยุดยา และพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะตามความรุนแรงของอาการ เพื่อลดการคั่งของน้ำและเกลือ

3.2 ความดันโลหิตสูง (hypertension)^(17, 18)

การให้ยาด้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้นทำให้ความดันโลหิตสูงได้ถึง 3-6 mmHg โดยกลไกหลักเกิดจากการกระตุ้นการดูดกลับเกลือและน้ำอย่างที่ได้อธิบายมาข้างต้น นอกจากนี้ยังอาจทำให้ความดันโลหิตสูงได้จากยาที่ทำให้มีความต้านทานของหลอดเลือดที่เพิ่มมากขึ้น (increased peripheral vascular resistance) อีกด้วย

โดยความเสี่ยงของการเกิดความดันโลหิตสูงหลังได้รับยา ได้แก่

- ผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง
- ผู้ที่มีภาวะ hyporeninemic เช่น ผู้สูงอายุ หรือเป็นเบาหวาน⁽¹⁹⁾

4. ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อโครงสร้างของไต

4.1 โรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (Acute interstitial nephritis, AIN)

โรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) พบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ⁽²⁰⁾ โรคนี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ยา การติดเชื้อ หรือโรคทางระบบ (systemic disease) อื่น ๆ โดยยาหลายชนิดที่ทำให้เกิดโรคได้ เช่น ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) หรือยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors เป็นต้น โดยเกิดได้ตั้งแต่หลังเริ่มยาเป็นหลักวันจนถึงหลายเดือน โดยที่อาจมีลักษณะบางประการที่ทำให้สงสัยภาวะนี้มากยิ่งขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับตรวจพบ eosinophilia หรือพบความผิดปกติของปัสสาวะ เช่น eosinophiluria, pyuria หรือ ตรวจพบ white blood cell (WBC) casts แต่อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (definite diagnosis) จำเป็นต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อไตตรวจ (kidney biopsy)⁽²¹⁾

การเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้นยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการที่ยาไปยับยั้ง cyclooxygenase pathway จึงทำให้มีการทำงานที่มากขึ้นของ lipoxygenase pathway ทำให้ arachidonic acid ถูกเปลี่ยนเป็น leukotrienes เพิ่มขึ้น (รูปที่ 1) ซึ่ง leukotrienes เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้ ส่งผลกระตุ้นให้ T-cells lymphocyte เข้ามาบริเวณเนื้อเยื่อส่วน interstitial เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ interstitium ตามมา⁽²²⁾

การได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) สามารถทำให้เกิดภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน (AKI) บริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ได้เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า แต่อย่างไรก็ตาม ก็ยังเป็นโรคที่พบได้น้อยมาก โดยที่การเกิดโรคนั้นไม่ได้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ โดยยาที่พบได้มากที่สุดในกลุ่มนี้ ได้แก่ Fenoprofen ในปัจจุบันมีการรายงานว่าการเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) นั้นพบได้ตั้งแต่หลังได้รับยาตั้งแต่ 2 สัปดาห์ถึง 18 เดือน โดยระยะเวลาเฉลี่ยอยู่ที่ 5.4 เดือน ซึ่งส่วนใหญ่แล้วการเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้นมักจะมีการร่วมกับกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) โดยมักพบพยาธิสภาพแบบ minimal change disease แต่อาจพบพยาธิสภาพแบบอื่น ๆ ร่วมด้วยได้ เช่น membranous nephropathy หรือ focal segmental glomerulosclerosis

การเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs นั้นค่อนข้างมีลักษณะที่แตกต่างจากการเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) จากยาในกลุ่มอื่น กล่าวคือ จะพบภาวะ hypersensitivity ได้แก่ อาการ ไข้ ผื่น และ eosinophilia ได้น้อยกว่า รวมถึงตรวจพบ eosinophiluria ได้น้อยกว่าเช่นเดียวกัน และสามารถพบภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะร่วมด้วยได้มากกว่ายาชนิดอื่น ๆ⁽²³⁾

ตารางที่ 5. ความแตกต่างระหว่างโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) จากยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) และยาอื่น ๆ (ดัดแปลงจาก Robert W.Schrier และคณะ)⁽²⁴⁾

ลักษณะเฉพาะ	ภาวะไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium จากยา NSAIDs (NSAIDs-induced AIN)	ภาวะไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium จากยาอื่นๆ (Typical drug-induced AIN)
ระยะเวลาที่ได้รับยา	5 วัน ถึงมากกว่า 1 ปี	5-26 วัน
ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)	7-8%	80%
ภาวะ Eosinophilia	17-18%	75-80%
การตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมใน 24 ชั่วโมง	> 90%	< 10%
ภาวะ Eosinophiluria	0-5%	80-85%

การรักษาในปัจจุบันยังแนะนำให้หยุดยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุ โดยส่วนใหญ่ภาวะไตวายเฉียบพลันจะดีขึ้น แต่หากอาการไม่ดีขึ้นหลังหยุดยา อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยการให้ยาสเตียรอยด์ (corticosteroid) ในระยะเวลาดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนในการใช้สเตียรอยด์ในการรักษาภาวะนี้มากเพียงพอ⁽²⁰⁾

4.2 กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome)^(25, 26)

กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) นั้นสามารถพบได้ในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการบวม ปัสสาวะเป็นฟอง ตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อวัน หรือตรวจพบภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) โดยอุบัติการณ์การพบโรคไม่บ่อย จากงานวิจัยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) สูงขึ้นได้ทั้งในผู้ที่ได้รับยามา >2 สัปดาห์ ได้รับยาอยู่ในปัจจุบัน หรือผู้ที่หยุดยามาแล้ว 2 เดือนถึง 2 ปี โดยความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 1.06 1.55 และ 1.24 เท่าตามลำดับ โดยโรคในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่ minimal change disease และ membranous nephropathy ที่พบได้รองลงมา

Minimal change disease เป็นกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) ที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) โดยส่วนใหญ่แล้วมักจะเกิดร่วมกับโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ซึ่งผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการบวม ปัสสาวะเป็นฟอง ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยเชื่อว่ากลไกการเกิดโรคนั้นเหมือนกลไกที่ทำให้ยาเกิดโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) กล่าวคือ เกิดจากการที่มีการยับยั้งการสร้าง prostaglandins ทำให้เกิดมีการสร้าง leukotrienes มากขึ้น และเกิดการกระตุ้น T cells และเกิดการทำลาย podocytes แล้วเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะตามมา ทั้งนี้การเกิดกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) นั้นสามารถพบโดยไม่เกี่ยวข้องกับโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ก็ได้ ซึ่งผู้ป่วยก็จะมาพบแพทย์ด้วยอาการของกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) เพียงอย่างเดียว โดยไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) ร่วมด้วย ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรค minimal

change disease จากยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้น จะสามารถหายจากโรคได้เอง หลังจากหยุดยา แต่ในบางรายอาจต้องการการรักษาโดยใช้สเตียรอยด์ในช่วงระยะเวลานั้น ๆ เช่นเดียวกับการรักษาโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN)

นอกจากนี้อีกโรคที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ก็คือ โรค membranous nephropathy ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมาด้วยกลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) เพียงอย่างเดียว โดยมักไม่มีโรคไตอักเสบเฉียบพลันบริเวณเนื้อเยื่อ interstitium (AIN) ร่วมด้วย ซึ่งการตรวจชิ้นเนื้อก็จะพบ glomerular basement membrane ที่มีขนาดหนาขึ้น ร่วมกับตรวจพบ electron-dense subepithelial deposits ที่บริเวณหลอดเลือดฝอยไต (glomerular capillary loops) และตรวจพบ diffuse foot process effacement

โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ดีขึ้นได้เองหลังจากหยุดยาเช่นเดียวกัน และสามารถกลับเป็นซ้ำได้หลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) อีกครั้ง แม้จะได้รับการเปลี่ยนชนิดของยาแล้วก็ตาม

4.3 Renal papillary necrosis⁽²⁷⁾

การได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) มีผลในการลดสาร prostaglandins ซึ่งมีความสำคัญกับกลไกควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต (renal autoregulation) โดยเมื่อร่างกายมีภาวะขาดสารน้ำ (dehydration) จะทำให้ร่างกายตอบสนองโดยเพิ่ม prostaglandins เพื่อขยายหลอดเลือดที่เข้าไปสู่ไต (afferent arterioles)

โดยปกติแล้วเนื้อเยื่อไตส่วน medulla เป็นส่วนที่มีเลือดไปเลี้ยง (blood supply) น้อยกว่าเนื้อเยื่อส่วน cortex ดังนั้นเมื่อมีเลือดไปเลี้ยงไตลดลงจากการเสียกลไกควบคุมการไหลเวียนเลือดหลังจากได้รับยา ก็จะทำให้เลือดไปหล่อเลี้ยงไตลดลง ก็จะทำให้เนื้อเยื่อไตส่วน medulla ที่ขาดเลือดได้ง่าย เกิดการขาดเลือดตามมา นอกจากนั้นบริเวณเนื้อเยื่อไตส่วน medulla นั้นเป็นส่วนที่มีความเข้มข้นของสารมากที่สุด ทำให้เกิดการสะสมของยา NSAIDs หรือ NSAIDs metabolite ที่เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย จึงทำให้เกิดเนื้อเยื่อตาย (ischemic necrosis) ในที่สุด

โดยภาวะนี้ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ระยะสั้นเป็นจำนวนมากในช่วงที่ร่างกายมีภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง (severe dehydration) ซึ่งทำให้เลือดไปเลี้ยงไตส่วน medulla ลดลง และที่ใดมีความเข้มข้นของยา NSAIDs หรือ NSAIDs metabolite ที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้มีผลทำลายเซลล์ท่อไต (direct cellular injury) โดยตรงได้อีกด้วย

อาการสำคัญที่จะพบในผู้ป่วยคือ

- 1. มีอาการปวดบริเวณบั้นเอว (flank pain) และปัสสาวะแสบขัด (dysuria) โดยพบประมาณร้อยละ 50
- 2. ปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria)

อาการเหล่านี้ก็ใกล้เคียงกับอาการของนิ่วในทางเดินปัสสาวะ ซึ่งอาจทำให้เกิดการวินิจฉัยผิด ดังนั้นการซักประวัติการได้รับยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ก็เป็นประวัติที่สำคัญที่ทำให้คิดถึงโรคในกลุ่มนี้มากขึ้น

การรักษาของภาวะนี้คือการหยุดยา และให้สารน้ำทดแทน (rehydration) โดยผลระยะยาวของการ

ทำงานต่อไตค่อนข้างน้อย โดยส่วนใหญ่จะมีผลกับการเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (concentrated urine) เนื่องจากจะทำให้ท่อไตในบริเวณ medulla ที่มีผลต่อการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นเสียไป

5. ผลข้างเคียงของยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ที่ทำให้เกิดภาวะโรคไตเรื้อรัง (NSAIDs and chronic kidney disease)⁽²⁸⁻³⁰⁾

การเกิดภาวะโรคไตเรื้อรัง (CKD) กับการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) นั้นยังไม่ทราบบทบาทที่ชัดเจน แต่จัดเป็นภาวะที่อยู่ในกลุ่มโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) ซึ่งเป็นภาวะที่มีการเสื่อมของไตอย่างค่อยเป็นค่อยไป (progressive CKD) โดยเกิดจากการใช้กลุ่มยาแก้ปวดอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายปี โดยมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ร่วมกับยาแก้ปวดตัวที่สอง เช่น acetaminophen, phenacetin, pyrazolones เป็นต้น หรือรวมกับการได้ยา codeine หรือ caffeine

โดยกลไกการเกิดโรคคล้ายกับการเกิด papillary necrosis คือ กล่าวคือเกิดจากการที่ยา caffeine สามารถเปลี่ยนเป็น adenosine ที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ได้ และเมื่อได้รับร่วมกับ NSAIDs ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไตลดลง โดยเฉพาะในส่วนเนื้อเยื่อไตส่วน medulla ร่วมกับเมื่อได้รับยา acetaminophen ซึ่งบางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็น N-acetyl-benzoquinone-imide (NAPQI) ที่เป็นพิษ โดย NAPQI จะถูกจับโดย glutathione เพื่อเปลี่ยนเป็นสารที่ไม่มีพิษ ซึ่งทำให้ glutathione ในร่างกายลดลง ทำให้ร่างกายเกิดภาวะที่มี oxidative stress ได้ง่ายขึ้น ซึ่งก็มีผลอย่างมากกับเนื้อเยื่อไตบริเวณส่วน medulla ที่มีความเข้มข้นของสารปริมาณมากอย่างที่ได้อธิบายไป

อาการส่วนใหญ่มักจะพบว่าผู้ป่วยมาพบแพทย์แล้วตรวจพบว่ามีความผิดปกติของไตเรื้อรัง (CKD) โดยเมื่อตรวจปัสสาวะอาจพบว่าเม็ดเลือดขาว (sterile pyuria) เม็ดเลือดแดง หรือพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (non nephrotic range proteinuria, <1.5 กรัมต่อวัน)

โดยในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะ โดยให้การรักษาเหมือนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) ทั่วไป แต่อย่างไรก็ตามในภาวะนี้จะพบว่าผู้ป่วยมีอุบัติการณ์ของการเกิด urothelial cancer ที่เพิ่มมากขึ้น จึงควรพิจารณาตรวจคัดกรองภาวะนี้ร่วมด้วยในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากยาแก้ปวด

คำแนะนำในการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง (Recommendation of NSAIDs use in CKD patients)⁽⁸⁾

ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ถือเป็นยาที่สำคัญอีกตัวหนึ่ง ที่ควรระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังร่วม (CKD) ด้วย เนื่องจากทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) หรือความดันโลหิตสูง (hypertension) อย่างที่ได้กล่าวมาในข้างต้น แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาแก้ปวดตัวอื่น ๆ เช่นการใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม opioids ในผู้ป่วยเหล่านี้ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดยาเกินขนาดได้เช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงอาจต้องพิจารณาเลือกยาให้เหมาะสม

โดยปัจจุบันการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1

หรือ 2 ที่ไม่มีความเสี่ยงอย่างอื่น (predisposing factors) ที่ได้กล่าวมาข้างต้น ถือว่ามีความเสี่ยงที่ค่อนข้างต่ำต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ โดยอาจมีการตรวจติดตามเช่นเดียวกับในคนปกติที่ไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรัง แต่ในผู้ที่เป็โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีความเสี่ยง (risk factors) อื่น ๆ ร่วมด้วย จะเริ่มมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงมากขึ้น จึงมีคำแนะนำว่าถ้ามีความจำเป็นอาจพิจารณาให้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่

สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 5 วัน เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน และแนะนำให้ตรวจติดตามผลเลือด 2-3 สัปดาห์หลังได้รับยา การใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ในระยะยาวในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้น จึงอาจพิจารณาการใช้เป็นราย ๆ ไป โดยเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์และโทษของการได้รับยา และในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ตารางที่ 6. คำแนะนำในการใช้ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง (ดัดแปลงจาก Megan Baker และคณะ)⁽⁸⁾

ผลข้างเคียงที่พบ	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-2 (CKD Stage 1-2)	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 (CKD stage 3)	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4 (CKD stage 4)	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ไม่ได้ รับการบำบัดทดแทนไต (CKD stage 5, no KRT)
ภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI)	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงต่ำ ใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ	ความเสี่ยงปานกลาง เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงสูงมาก เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป
	ความเสี่ยงสูงขึ้น ถ้ามีการใช้ RAAS inhibitors และ/หรือ การใช้ยาขับปัสสาวะ (diuretic) มากกว่าประชากรทั่วไป			
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงสูงปานกลาง เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงสูง เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป
ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป ความเสี่ยงอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน	ความเสี่ยงอาจจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป (ข้อมูลยังไม่เพียงพอ)	ความเสี่ยงอาจจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป (ข้อมูลยังไม่เพียงพอ)
ภาวะน้ำเกิน (hypervolemia)	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงต่ำ เทียบเท่ากับประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการคั่งของเกลือแร่และน้ำ และมีการลดลงของ GFR	ความเสี่ยงสูงเนื่องจากการคั่งของเกลือแร่และน้ำ และมีการลดลงของ GFR

ผลข้างเคียงที่พบ	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-2 (CKD Stage 1-2)	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 (CKD stage 3)	โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4 (CKD stage 4)	โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ไม่ได้ รับการบำบัดทดแทนไต (CKD stage 5, no KRT)
ความดันโลหิตสูง (hypertension)	ความเสี่ยงเหมือนจะ เพิ่มขึ้นเทียบกับ ประชากรทั่วไป โดย ขึ้นกับระดับของ ระดับ renin ในเลือด	ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เทียบกับ ประชากรทั่วไป โดย ขึ้นกับระดับของระดับ renin ในเลือด	ความเสี่ยงเพิ่มขึ้น เนื่องจากกระตุ้นให้ เกิดภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) และเกิดการ หดของหลอดเลือด (systemic vasoconstriction)	ความเสี่ยงสูงขึ้นเนื่องจาก กระตุ้นให้เกิดภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) และเกิดการ หดของหลอดเลือด (systemic vasoconstriction)
การเสื่อมลงของ โรคไตเรื้อรัง (progression of CKD)	ไม่เพิ่มความเสี่ยงใน การใช้ NSAIDs	ไม่เพิ่มความเสี่ยงใน การใช้ NSAIDs	เหมือนจะเพิ่มความเสี่ยง ระดับปานกลาง	เพิ่มความเสี่ยงในระดับปาน กลางถึงสูง

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะโรคไตเรื้อรัง แต่มีความเสี่ยง (risk factors) อื่น ๆ ที่มีความจำเป็นต้องใช้สาร prostaglandins เพื่อเป็นกลไกควบคุมการไหลเวียนของเลือด (autoregulation) เพื่อคงปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต เช่น มีภาวะหัวใจวาย (heart failure) กลุ่มอาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (nephrotic syndrome) ตับแข็ง (cirrhosis) หรือผู้ที่ได้รับยาที่อาจส่งผลต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต หรือมีความเสี่ยงจะเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงก็ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ด้วยเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 7. แสดงยา NSAIDs ชนิดต่าง ๆ และขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽⁸⁾

ชนิดของยา NSAIDs	ชื่อการค้า	ระยะเวลาครึ่งชีวิต	ขนาดยารวม	ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ใน โรคไตเรื้อรัง (CKD dosing)
Carboxylic acids				
Salsalate	Disalcid	1 ชั่วโมง	1.5-3 กรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
Choline Mg ⁺⁺ trisalicylate	Trilisate	0.25 ชั่วโมง	1.5-3 กรัม (2-3 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
Diflunisal	Dolobid	7.5-8 ชั่วโมง	0.5-1.5 กรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1 ครั้ง/วัน)
Acetic acids				
Indomethacin	Indocin	5-10 ชั่วโมง	75-150 มิลลิกรัม (2-4 ครั้ง/วัน)	ขนาดปกติ (1-2 ครั้ง/วัน)
Tolmetin	Tolectin	1 ชั่วโมง	400-2,400 มิลลิกรัม (2-3 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)

ชนิดของยา NSAIDs	ชื่อการค้า	ระยะเวลาครึ่งชีวิต	ขนาดยารวม	ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในโรคไตเรื้อรัง (CKD dosing)
Sulindac	Clinoril	16.4 ชั่วโมง	200-400 มิลลิกรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1 ครั้ง/วัน)
Diclofenac	Voltaren, Cataflam	1-2 ชั่วโมง	100-150 มิลลิกรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
	Arthrotec	2 ชั่วโมง	100 มิลลิกรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
Etodolac	Lodine	6.4 ชั่วโมง	400-1,200 มิลลิกรัม (2-4 ครั้ง/วัน)	ขนาดปกติ (1-2 ครั้ง/วัน)
Ketorolac	Toradol	5-6 ชั่วโมง	Oral: 40 มิลลิกรัม (4 ครั้ง/วัน) IV: 60-120 มิลลิกรัม (4 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน) ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
Propionic acids				
Ibuprofen	Motrin, Rufen	1.8-2 ชั่วโมง	800-3,200 มิลลิกรัม (4 ครั้ง/วัน)	ขนาดปกติ (2 ครั้ง/วัน)
Naproxen	Naprosyn, Anaprox	12-17 ชั่วโมง	500-1,000 มิลลิกรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1 ครั้ง/วัน)
	Aleve	-	450 มิลลิกรัม (2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1 ครั้ง/วัน)
Ketoprofen	Orudis	2-4 ชั่วโมง	225 มิลลิกรัม (3 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1-2 ครั้ง/วัน)
Flurbiprofen	Ansaid	5-7 ชั่วโมง	200-300 มิลลิกรัม (2-3 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1 ครั้ง/วัน)
Fenoprofen	Naflon	2.5-3 ชั่วโมง	1,200-2,400 มิลลิกรัม (4 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2 ครั้ง/วัน)
Oxaprozin	Daypro	38-44 ชั่วโมง	1,200 มิลลิกรัม (1 ครั้ง/วัน)	ควรหลีกเลี่ยง
Enolic acids				
Piroxicam	Feldene	45-50 ชั่วโมง	10-20 มิลลิกรัม (1 ครั้ง/วัน)	ควรหลีกเลี่ยง
Fenamates				
Mefenamic acid	Ponstel	2 ชั่วโมง	1,000 มิลลิกรัม (4 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (2-3 ครั้ง/วัน)
Meclofenamate	Meclomen	1-5 ชั่วโมง	150-400 มิลลิกรัม (3-4 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1-2 ครั้ง/วัน)
Naphthylkanones				
Nabumetone	Relafen	23-30 ชั่วโมง	1,000-1,500 มิลลิกรัม (2-3 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1-2 ครั้ง/วัน)
COX-2 Inhibitors				
Celecoxib	Celebrex	11 ชั่วโมง	100-400 มิลลิกรัม (1-2 ครั้ง/วัน)	ลดขนาดยา (1-2 ครั้ง/วัน)

unสรุป

ยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs) เป็นยาที่สามารถบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบได้เป็นอย่างดี โดยที่โอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาที่เกิดขึ้นต่อไตนั้นพบได้ไม่บ่อยนัก ดังนั้นความสำคัญ

คือการเลือกใช้อย่างเหมาะสม โดยควรใช้ในรายที่มีข้อบ่งชี้ พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (GFR) < 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร หรืออยู่ในภาวะที่จำเป็นต้องใช้กระบวนการควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต (renal autoregulation) รวมถึงมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น สูงอายุ มีโรคร่วม หรือมีการใช้ยาอื่น ๆ ที่อาจส่งผลเพิ่มผลข้างเคียงของยา นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เพราะอาจทำให้เกิดภาวะโรคไตเรื้อรังที่เกิดจากยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) ตามมาได้เช่นเดียวกัน หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น การให้ยาในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ และมีการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด ก็จะช่วยป้องกันผลกระทบต่ไต หรือหากมี ก็จะช่วยให้ตรวจพบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้ได้รับการรักษาและหยุดยาได้อย่างทันท่วงที ป้องกันการดำเนินโรคเป็นโรคไตเรื้อรังได้

เอกสารอ้างอิง

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-5.
2. สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 [จุลสาร]. นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข, 2557
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1888-99.
4. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13S-24S.
5. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(11):879-90.
6. Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? *Am J Med Sci.* 2001;321(3):181-90.
7. Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, Dubois RN, Simon LS, van de Putte LB. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol.* 1998;25(12):2298-303.
8. Baker M, Perazella MA. NSAIDs in CKD: Are They Safe? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(4):546-57.
9. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007;357(8):797-805.
10. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124-30.
11. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004;351(6):585-92.
12. Perazella MA. COX-2 selective inhibitors: analysis of the renal effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1(1):53-64.
13. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JM, Reid SA, Holtzhausen LM. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(4):618-22.
14. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(4):1106-11.
15. Sriperumbuduri S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(2):163-70

16. K. Skorecki, G.M. Chertow, P.A. Marsden, et al. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
17. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):477-84.
18. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289-300.
19. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens*. 2006;24(8):1457-69.
20. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461-70.
21. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2046-9.
22. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(2):804-17.
23. Schrier R.W. *Diseases of the kidney & Urinary tract*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
24. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2003;325(6):349-62.
25. Merida E, Praga M. NSAIDs and Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(9):1280-2.
26. Rose BD, Post TW. NSAIDs: Acute kidney injury (acute renal failure) and nephrotic syndrome. In *UpToDate*. Vol 7.2, 2013.
27. Hariforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(6):669-81.
28. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM, Jr., et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(1):162-5.
29. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*. 1998;338(7):446-52.
30. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72(4):517-20.