ความสัมพันธ์ของการเกิดโรคไตกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ศุภวิวัชร โรจนสิงหะ (พ.บ.)[1] และ ศิริกัญญา โรจนสิงหะ (พ.บ.)[2]

[1]หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหัวหิน จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ประเทศไทย
[2]แผนกอายุรศาสตร์ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

บทคัดย่อ

บทนำ โรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant-Related Nephropathy: ARN) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและมักถูกมองข้าม ส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและการดำเนินโรคไตเรื้อรังที่เร็วขึ้น

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับระบาดวิทยา พยาธิกำเนิด ปัจจัยเสี่ยง การวินิจฉัย การรักษา และแนวทางป้องกันภาวะ ARN

วิธีการศึกษา ทบทวนวรรณกรรมและสังเคราะห์ข้อมูลจากงานวิจัยที่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูล PubMed และ Scopus ระหว่างปี ค.ศ. 2009-2024 ที่เกี่ยวข้องกับ ARN ในผู้ป่วยที่ได้รับ Warfarin และ Direct Oral Anticoagulants (DOACs)

ผลการศึกษา ARN เกิดจากสองกลไกหลักคือ 1) ภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัสจากการสูญเสียฤทธิ์ปกป้องเซลล์ของทรอมบิน และ 2) การอุดตันของท่อไตด้วยตะกอนเม็ดเลือดแดง นำไปสู่การบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ คือ การได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แม้ DOACs จะมีความเสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลันโดยรวมต่ำกว่า warfarin แต่ก็สามารถทำให้เกิด ARN ได้ การวินิจฉัยทำได้โดยอาศัยเกณฑ์ทางคลินิก เนื่องจากการตรวจชิ้นเนื้อไตมีความเสี่ยงสูง การรักษาหลักคือการหยุดยาและแก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติ

สรุป ARN เป็นภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงที่ป้องกันได้ การติดตามการทำงานของไตและระดับการแข็งตัวของเลือดอย่างใกล้ชิด รวมถึงการปรับขนาดยาอย่างเหมาะสม เป็นหัวใจสำคัญในการลดความเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

คำสำคัญ ยาวาร์ฟาริน ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ภาวะการบาดเจ็บต่อไต โรคไตเรื้อรัง

นิพนธ์ที่รับผิดชอบ ศุภวิวัชร โรจนสิงหะ
หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหัวหิน
จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ ประเทศไทย
E-mail: jojo.sup@gmail.com

The association of anticoagulant-related nephropathy with clinical outcomes

Supawiwatch Rodjanasingha (M.D.)[1] and Sirigunya Rodjanasingha (M.D.)[2]

[1]Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Hua Hin Hospital, Prachuap Khiri Khan, Thailand
[2]Department of Internal Medicine, Golden Jubilee Medical Center, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Abstract

Introduction: Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is a significant and often under-recognized complication that leads to acute kidney injury (AKI) and an accelerated chronic kidney disease (CKD) progression.

Objective: To systematically review the epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, management and preventive strategies for ARN.

Methods: A literature review was conducted by synthesizing data from studies published in the PubMed and Scopus databases between 2009 and 2024, regarding ARN in patients receiving Warfarin and other direct oral anticoagulants (DOACs).

Results: ARN results from two primary mechanisms: 1) glomerular hemorrhage due to the loss of thrombin's cytoprotective signaling, and 2) the tubular obstruction by red blood cell casts, leading to AKI. The key risk factor is excessive anticoagulation, particularly in patients with pre-existing CKD. Although DOACs are associated with a lower overall risk of AKI as compared to Warfarin, they can still induce ARN. Diagnosis is primarily based on clinical criteria due to the high risk of renal biopsy. The cornerstone of management is the prompt cessation of anticoagulation and reversal of coagulopathy.

Conclusion: ARN is a serious but preventable complication. Rigorous monitoring of renal functions and coagulation levels, along with the appropriate adjustments to dosage are crucial to mitigate risk and reduce patient mortality.

Keywords: Warfarin, Direct oral anticoagulants, Acute kidney injury, Chronic kidney disease

Corresponding Author: Supawiwatch Rodjanasingha
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Hua Hin Hospital, Prachuap Khiri Khan, Thailand,
E-mail: jojo.sup@gmail.com

Received: February 16, 2026 Revised: March 18, 2026 Accepted: March 23, 2026

การอ้างอิง

ศุภวิวัชร โรจนสิงหะ และ ศิริกัญญา โรจนสิงหะ. ความสัมพันธ์ของการเกิดโรคไตกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด. บูรพาเวชสาร. 2569; 13(1): 67-81.

Citation

Rodjanasingha S and Rodjanasingha S. The association of anticoagulant-related nephropathy with clinical outcomes. Bu J Med. 2026; 13(1): 67-81.

บทนำ

โรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy: ARN) เป็นภาวะที่ได้รับการกล่าวถึงครั้งแรกและมีการศึกษาอย่างจริงจังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009[1] หลังจากที่มีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยเฉพาะ warfarin เมื่อทศวรรษ 1950[2] ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เกินขนาด และมีค่า International Normalized Ratio (INR) สูงกว่าช่วงการรักษา โดยมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่โดดเด่น คือ การบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) ร่วมกับการพบเลือดออกในโกลเมอรูลัส (glomerular hemorrhage) อย่างรุนแรง ตามมาด้วยการเกิดตะกอนเม็ดเลือดแดง (red blood cell casts) จำนวนมากและส่งผลให้เกิดการอุดตันของท่อไต[3]

ดังนั้นการทำความเข้าใจอย่างลึกซึ้งเกี่ยวกับพยาธิสภาพ ปัจจัยเสี่ยง ลักษณะทางคลินิก และแนวทางการจัดการโรคนี้ จึงจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่รวดเร็ว การปรับแผนการรักษา และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน การแข็งตัวของเลือดได้อย่างมีประสิทธิผล

วัตถุประสงค์

1. ทบทวนความสำคัญของยาต้านการแข็งตัวของเลือด
2. นิยามโรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
3. อธิบายความเป็นมาของโรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด
4. เพื่อสรุปแนวทางการรักษา การพยากรณ์โรค และมาตรการป้องกันที่สำคัญ
5. นำเสนอลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการการวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค
6. สรุปแนวทางการรักษา การพยากรณ์โรค และมาตรการป้องกันที่สำคัญ

ความสำคัญของยาต้านการแข็งตัวของเลือด

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดแบ่งตามวิธีการบริหารยาได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ ชนิดฉีด และชนิดรับประทาน เนื่องจากยาชนิดฉีด ได้แก่ heparin ไม่พบหลักฐานการทำให้เกิด ARN ในบทความนี้จึงเน้นเฉพาะยาชนิดรับประทาน ได้แก่ ยาในกลุ่ม vitamin K antagonists (VKAs) และ direct oral anticoagulants (DOACs) ดังนี้

1. Vitamin K antagonists (VKAs) ได้แก่ warfarin ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ทศวรรษ 1950[2] เพื่อป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยลิ้นหัวใจเทียม ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ การใช้ warfarin จำเป็นต้องมีการติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอ โดยค่าเป้าหมายของช่วงการรักษาอยู่ที่ 2.00-3.00 ขึ้นอยู่กับข้อบ่งใช้หากค่า INR ต่ำกว่าช่วงการรักษาจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หากสูงกว่าช่วงการรักษา (supratherapeutic INR) โดยเฉพาะมากกว่า 3.00 จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก รวมถึงโรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy: ARN)

2. Direct oral anticoagulants (DOACs)[4]: เป็นยากลุ่มใหม่เริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ ค.ศ. 2010 ได้แก่ dabigatran ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง (direct thrombin inhibitor) และ rivaroxaban, apixaban, edoxaban เป็น factor Xa inhibitors ซึ่งเข้ามาแทนที่ warfarin สำหรับ DOACs มีข้อดี คือไม่จำเป็นต้องติดตามค่า INR เป็นประจำ และมีครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า warfarin อย่างไรก็ตามก็มีข้อควรระมัดระวังเนื่องจาก DOACs ส่วนใหญ่มีการขับออกทางไต โดยเฉพาะ dabigatran ขับออกทางไตสูงถึงร้อยละ 80 การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต

บกพร่องโดยไม่ปรับขนาดยา จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะ ARN

นิยาม

1. โรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy: ARN) หมายถึง ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาดและค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษา โดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น นิยาม warfarin-related nephropathy และ anticoagulant-related nephropathy (ARN) มีดังนี้

2. Warfarin-related nephropathy (WRN) หมายถึง ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin เกินขนาด และมีค่า INR สูงกว่าช่วงการรักษาร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อไต พบว่ามีเลือดออกในโกลเมอรูลัสและตะกอนเม็ดเลือดแดงอุดตันในท่อไตจำนวนมาก[3]

3. Anticoagulant-related nephropathy (ARN) หมายถึง ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs ได้แก่ dabigatran, rivaroxaban และ apixaban เมื่อมีการใช้ DOACs อย่างแพร่หลายต่อจาก warfarin พบผู้ป่วย ARN เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาคล้ายคลึง WRN ดังนั้นคำจำกัดความจึงถูกขยายจาก WRN ไปเป็น ARN เพื่อให้ครอบคลุมถึงยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกชนิดที่ทำให้เกิดภาวะ ARN

ARN ยังเป็นภาวะที่มักถูกวินิจฉัยโดยการแยกสาเหตุอื่นออกไป (diagnosis of exclusion) เนื่องจากการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่ายเป็นความเสี่ยงสูง[5] จึงเป็นข้อจำกัดในการวินิจฉัย

ความเป็นมาของโรค

ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม vitamin K antagonists (VKAs) เช่น warfarin ถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวางตั้งแต่ปี ค.ศ. 1954[2] เริ่มมีรายงานว่า warfarin มีผลต่อไตในปี ค.ศ. 1970[6] จากการค้นพบ ARN ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1964 โดย Reily et al[7] ได้ตั้งข้อสังเกตว่า ระดับ plasma-prothrombin complex มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะปัสสาวะปนเลือดในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยา warfarin แต่การศึกษาในขณะนั้นยังไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน ระหว่างระดับ plasma-prothrombin กับการพบภาวะปัสสาวะปนเลือด

ในระยะต่อมา เมื่อมีการนำยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานออกฤทธิ์โดยตรง (DOACs) หรือที่เคยเรียกว่า novel oral anticoagulants (NOACs)[4] มาใช้มากขึ้น มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะ AKI ในลักษณะเดียวกันภายหลังการได้รับยา dabigatran (direct thrombin inhibitor) และยาในกลุ่ม factor Xa inhibitors (เช่น rivaroxaban, apixaban)[4] จึงเป็นที่มาของการขยายคำจำกัดความภาวะ ARN ที่ครอบคลุมเฉพาะ warfarin คือ warfarin-related nephropathy ไปเป็น anticoagulant-related nephropathy (ARN) ซึ่งหมายถึงภาวะการบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน (AKI) ที่เกิดขึ้นในบริบทของการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดทั้งที่อยู่ในระดับการรักษาหรือสูงกว่าช่วงการรักษา

ระบาดวิทยา

การศึกษาความชุก (prevalence) ของการเกิดภาวะโรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ARN) ยังมีข้อจำกัดในการประเมินภาวะโรคที่ต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้อย่างแน่ชัดจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งในทางปฏิบัติการเจาะชิ้นเนื้อไตมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด[8] ส่งผลให้ข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของ ARN ส่วนใหญ่มาจากการศึกษาย้อนหลังที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอย่างเดียว โดยไม่มีการยืนยันทาง

พยาธิวิทยา อย่างไรก็ตามจากการศึกษา systematic review และ meta-analysis โดย Martins et al[8] พบว่าอัตราความชุกของ ARN ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin และมีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา (supratherapeutic INR >3.00) โดยมีช่วงพิสัยกว้าง คือระหว่าง ร้อยละ 19.00 - 63.00 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยค่าเฉลี่ยรวมจากการวิเคราะห์อยู่ที่ประมาณร้อยละ 31 (95% CI: 22-42)[9] ความแปรปรวนของอัตราความชุกนี้เกิดจากความแตกต่างของประชากร เกณฑ์การวินิจฉัยที่ใช้และระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยในแต่ละการศึกษา

การศึกษาที่สำคัญโดย Brodsky et al[10] ในปี ค.ศ. 2011 ได้รายงานอัตราการเกิด ARN จากการวิเคราะห์ข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง 15,258 ราย ที่ได้รับ warfarin ระหว่างปี ค.ศ. 2005-2009 พบว่าในกลุ่มที่ค่า INR สูงเกิน 3.00 มีการเกิด presumptive warfarin-related nephropathy ร้อยละ 20.50 ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด เมื่อจำแนกตามสถานะการทำงานของไต (serum creatinine) ในช่วงเวลาเดียวกัน (จำนวน 4,006 ราย) พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) อยู่ก่อนแล้วมีความเสี่ยงสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตราการเกิด ARN ร้อยละ 33.00 เทียบกับร้อยละ 16.50 ในกลุ่มที่ไม่มี CKD[6] ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ARN สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มี CKD และยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา DOACs ได้เข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) โดยค่อย ๆ แทนที่ warfarin จากข้อมูลทางระบาดวิทยาในสหรัฐอเมริกา พบว่าการใช้ DOACs เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 4.70 ในปี ค.ศ. 2011 เป็นร้อยละ 47.90 ในปี ค.ศ. 2020 ในขณะที่การใช้ warfarin ลดลงจากร้อยละ 52.40 เหลือร้อยละ 17.70 ในช่วงเวลาเดียวกัน[11] เนื่องจาก DOACs มีข้อได้เปรียบหลายประการ ได้แก่ ครึ่งชีวิตที่สั้นกว่าและไม่จำเป็นต้องติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอ แม้ว่าในระยะหลังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิด ARN จากการใช้ DOACs เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง[12] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาโดยการทดลองทางคลินิกและการศึกษาเชิงสังเกตขนาดใหญ่ ชี้ให้เห็นว่า DOACs อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดการบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ warfarin[13] โดย dabigatran มีความเสี่ยงต่อการเกิด AKI ลดลงประมาณร้อยละ 30.00[14] โดย dabigatran มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของ AKI ที่ต่ำที่สุดเมื่อเทียบ dabigatran กับ warfarin (hazard ratio, HR = 0.68, 95% CI: 0.59-0.77); dabigatran เทียบกับ apixaban (HR = 0.82, 95% CI: 0.68-0.99) และ dabigatran เทียบกับ rivaroxaban (HR = 0.84, 95% CI: 0.72-0.98)[15] และจากการศึกษา population-based cohort ขนาดใหญ่จากประเทศแคนาดา โดยติดตามผู้ป่วยภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วอายุมากกว่า 66 ปี จำนวน 20,683 ราย พบว่า DOACs มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของ AKI ที่ต่ำกว่า warfarin ทุกระดับของการทำงานของไตพื้นฐาน[14] แม้ว่า DOACs จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด AKI ที่ต่ำกว่า warfarin แต่สิ่งที่ควรระวัง คือ ARN ยังคงสามารถเกิดได้ในผู้ใช้ DOACs แม้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ[16]

ปัจจัยเสี่ยงของโรค

การเกิด ARN มักเป็นผลจากปฏิกิริยาร่วมกันของหลายปัจจัย สมมติฐานที่สำคัญ คือ การมีปัจจัยกระตุ้นหลักสองประการเกิดขึ้นพร้อมกัน (Two-Hit Hypothesis) ดังนี้

1. ปัจจัยเสี่ยงแรก คือ การได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด (excessive anticoagulation) สำหรับ VKA (warfarin) โดยทั่วไปแล้วภาวะ ARN

สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา VKA ที่ INR ระดับใดก็ได้ แต่มีรายงานหลายการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ INR ที่สูงกว่าช่วงการรักษาโดยเฉพาะ INR > 3.00[10] สำหรับ DOACs ได้แก่ dabigatan อาจเกิดขึ้นได้ในระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic level) และระดับยาที่สูงเกินไป (supratherapeutic level) เนื่องจาก DOACs โดยเฉพาะ dabigatran มีการขับออกทางไต (renal clearance) เป็นหลักถึงร้อยละ 80.00 ดังนั้นการใช้ขนาดยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญ[17]

2. ปัจจัยเสี่ยงที่สอง ภาวะไตวายเรื้อรังที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว (pre-existing chronic kidney disease: CKD) การมีจำนวนหน่วยไต (nephrons) ที่ลดลงในผู้ป่วย CKD ทำให้หน่วยไตที่เหลืออยู่เกิดภาวะการไหลเวียนเลือดและแรงดันในโกลเมอรูลัสสูงขึ้น (hyperperfusion/hyperfiltration) ซึ่งทำให้โกลเมอรูลัสที่มีความเสียหายอยู่แล้วเกิดความเปราะบาง และเสี่ยงต่อการเลือดออกได้ง่ายภายใต้สภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดต่ำลง (anticoagulation)[1]

ปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่น ๆ

ข้อมูลจาก Meta-analysis แสดงให้เห็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะ ARN[10] ดังนี้

1. อายุมาก (older age) ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงสูงขึ้นเนื่องจากการทำงานของไตที่ลดลงตามวัย (age-related decline in GFR) และมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกได้ง่ายกว่า

2. โรคเบาหวาน (diabetes mellitus: DM) มักสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัส (diabetic nephropathy) ที่ทำให้โครงสร้างเสียหายอยู่ก่อนแล้ว

3. โรคความดันโลหิตสูง (hypertension: HT) สัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดไตแข็งตัว (nephrosclerosis) และการทำลายโครงสร้างของโกลเมอรูลัส

4. โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure: HF) มักเป็นสาเหตุหลักที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และยังเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะกลุ่มอาการหัวใจและไตล้มเหลว (cardio-renal syndrome)

5. พันธุกรรม (pharmacogenetics) สำหรับ warfarin ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญยาและเมแทบอลิซึม เช่น CYP2C9 และ VKORC1 มีผลต่อความไวต่อยาและทำให้เกิด INR ที่สูงเกินไปได้ง่ายขึ้น[18]

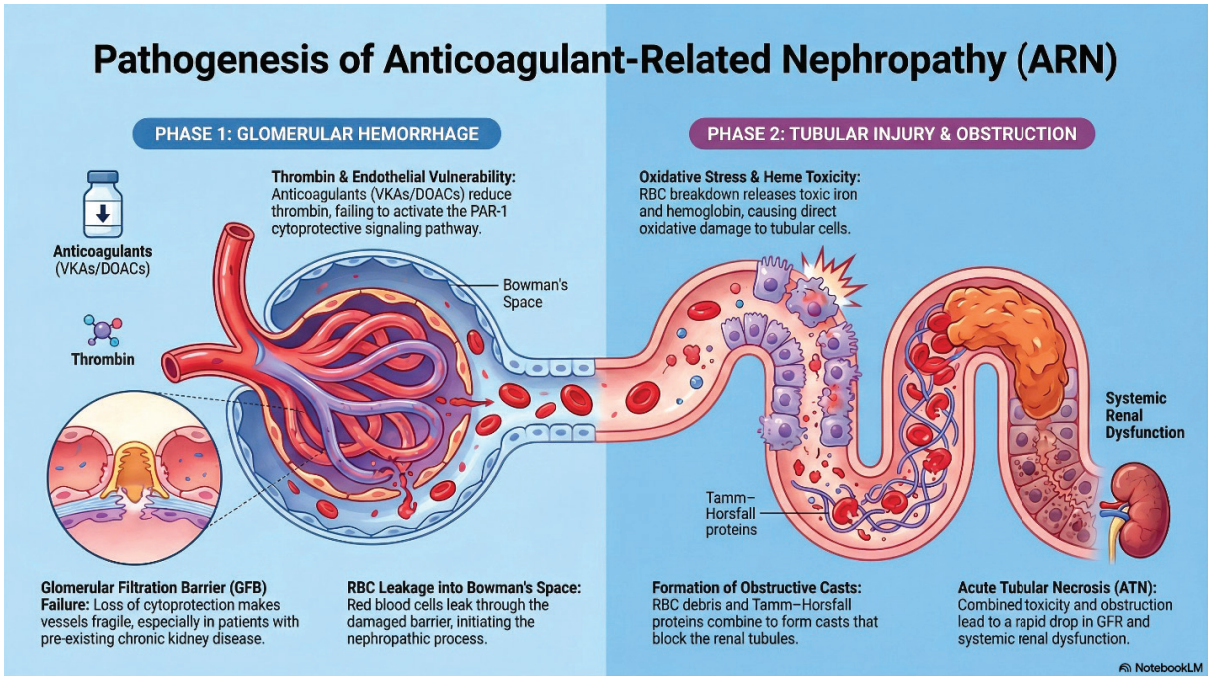
พยาธิกำเนิดภาวะ ARN

กลไกการเกิด ARN ประกอบด้วย กลไกการเกิดภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัส การอุดตันของท่อไตจนทำให้เกิดการบาดเจ็บของท่อไต (รูปที่ 1) ดังนี้

1. กลไกการเกิดภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัส (glomerular hemorrhage)[12] เกิดจากกระบวนการร่วมกันของภาวะขาดทรอมบิน (thrombin deficiency) และการทำลายเยื่อบุหลอดเลือด (endothelial injury) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทั้งชนิด VKA และ DOACs เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการลดระดับหรือยับยั้งการทำงานของทรอมบิน ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด แต่ยังมีหน้าที่สำคัญในสภาวะปกติในการกระตุ้นสัญญาณการปกป้องเซลล์ (cytoprotective signaling) ภายในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cells) ผ่านตัวรับ protease-activated receptor-1 (PAR-1) ซึ่งช่วยคงสภาพโครงสร้างและการทำงานของชั้นเยื่อบุให้คงทนต่อแรงดันและสารพิษภายในกระแสเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ เมื่อระดับของทรอมบินลดต่ำลงมากจากฤทธิ์ของยา การส่งสัญญาณผ่าน PAR-1 จะลดลงตามไปด้วย ส่งผลให้กลไกการปกป้องเซลล์ (cytoprotective mechanism) สูญเสียไป และเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดภายในโกลเมอรูลัสเกิดภาวะเปราะบางต่อความเสียหาย (endothelial susceptibility) ภาวะดังกล่าวเมื่อ

เกิดร่วมกับการมีโรคไตเรื้อรังเดิม เช่น glomerular hyperfiltration, diabetic nephropathy หรือ hypertensive nephrosclerosis จะทำให้ glomerular filtration barrier (GFB) สูญเสียความสามารถในการต้านทานแรงดันภายในโกลเมอรูลัส ส่งผลให้เกิดการรั่วของเม็ดเลือดแดงเข้าสู่ Bowman's space และนำไปสู่ภาวะ glomerular hemorrhage ในที่สุด

2. การอุดตันของท่อไตและการบาดเจ็บ (tubular obstruction and Injury) ภายหลังจากเกิดเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส เม็ดเลือดแดงที่รั่วเข้าสู่ Bowman's space จะถูกขับผ่านไปตามท่อหน่วยไต (renal tubules) ในปริมาณมากกว่าปกติ การสลายตัวของเม็ดเลือดแดงในท่อไตจะปลดปล่อย hemoglobin, heme และ iron ซึ่งเป็นสารก่อพิษต่อเซลล์ท่อไตโดยตรงผ่านกระบวนการ oxidative stress และ lipid peroxidation ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต (tubular cell injury) และเพิ่มความเปราะบางต่อการเกิด acute tubular necrosis (ATN) นอกจากนี้ เม็ดเลือดแดงและเศษเซลล์ที่สลายตัว จะรวมตัวกับโปรตีน Tamm–Horsfall protein (uromodulin) ภายในท่อหน่วยไตส่วนต้นและส่วนปลายก่อตัวเป็น casts ที่มีลักษณะเป็นทรงกระบอก ซึ่งทำให้เกิดการอุดตันทางเดินของท่อไต ทำให้ความดันในท่อไตเพิ่มสูงขึ้นและการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงอย่างเฉียบพลัน ส่งผลให้เกิดภาวะ acute tubular necrosis (ATN) และนำไปสู่การทำลายการทำงานของไตในระดับระบบ (systemic renal dysfunction) ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ anticoagulant-related nephropathy (ARN)



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy, Abbreviations: GFB: glomerular filtration barrier, PAR-1: protease-activated receptor-1, ATN: acute tubular necrosis **ที่มา:** ภาพวาดต้นฉบับโดยผู้นิพนธ์ (Original figure by the author)

ลักษณะสำคัญทางคลินิก

อาการสำคัญทางคลินิกของ ARN ที่พบบ่อย ได้แก่

1. ไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) ผู้ป่วยจะมีภาวะการทำงานของไตที่แย่ลงอย่างรวดเร็ว โดย creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (เพิ่มขึ้น มากกว่า 0.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มขึ้น ร้อยละ 50 จากค่าพื้นฐาน) ระยะเวลาในการเกิดภาวะนี้มักอยู่ในช่วงหลายวันถึงหลายสัปดาห์หลังจากที่ค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา หรือหลังจากการเริ่มยา DOACs ภายใน 2 เดือนแรก[6]

2. ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) การมีปัสสาวะสีแดงหรือสีน้ำตาลที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (gross hematuria) และการมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะจำนวนมากที่ตรวจพบได้ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ (microscopic hematuria)

3. อาการร่วมอื่น ๆ อาการที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ได้แก่ อาจมีรอยช้ำง่าย เลือดออกตามไรฟัน หรือมีภาวะเลือดออกในอวัยวะอื่นร่วมด้วยได้ แต่ ARN จัดเป็นการบาดเจ็บของไตที่เป็นภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่ (localized renal injury) ซึ่งไม่จำเป็นต้องเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในส่วนอื่นของร่างกาย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยภาวะ ARN ควรสงสัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) ร่วมกับการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระดับ INR ที่สูงเกินกว่าช่วงการรักษา การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญประกอบด้วย การตรวจระดับ serum creatinine ซึ่งจะพบการเพิ่มขึ้นอย่างเฉียบพลันตามเกณฑ์ AKIN (Acute Kidney Injury Network) หรือ KDIGO โดยมักพบ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL ภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์หลังจากมีค่า INR สูงเกิน 3.00 ในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin[6] สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ DOACs แม้ว่าจะไม่สามารถใช้ค่า INR ในการติดตามได้ แต่การวินิจฉัย ARN ก็ยังคงอาศัยการพบ AKI ที่ไม่มีสาเหตุชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในขนาดสูงหรือมีระดับยาสูงเกินกว่าปกติ[3]

การตรวจปัสสาวะ (urinalysis) มีบทบาทสำคัญในการประเมิน ARN โดยมักพบ hematuria ทั้งที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือพบเฉพาะภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ร่วมกับ proteinuria ในระดับ subnephrotic range (โดยทั่วไปน้อยกว่า 1-2 g/day)[12] การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อาจพบ dysmorphic red blood cells และสำคัญที่สุด คือ พบ red blood cell (RBC) casts ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่บ่งชี้การเกิด glomerular hemorrhage

การวินิจฉัย

ส่วนใหญ่เป็นการวินิจฉัยโดยการตัดสาเหตุอื่นออกไป (diagnosis of exclusion) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก ได้แก่

1. การบาดเจ็บของไตเฉียบพลัน (AKI) การเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine โดยอาจจะมีหรือไม่มีภาวะ CKD มาก่อนก็ได้

2. ภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดสูงเกินไป สำหรับ VKA ค่า INR สูงกว่า 3.00 หรือสูงกว่าช่วงการรักษาที่กำหนด (supratherapeutic INR) ภายใน 8 สัปดาห์ สำหรับ DOACs มีระดับยาในเลือดที่สูงหรือมีการใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี CrCl ต่ำกว่า 30-50 ml/min/1.73m²

3. ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) โดยมี gross หรือ microscopic hematuria อย่างมีนัยสำคัญ

4. ไม่มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจนของภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ภาวะขาดน้ำ การอุดตันทางเดินปัสสาวะ (obstruction) ยาที่เป็นพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) หรือโรคไตอักเสบเฉียบพลันอื่น ๆ

5. การตรวจชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) เป็นวิธีการยืนยันวินิจฉัย anticoagulant-related nephropathy อย่างแน่ชัด (definitive diagnosis) โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ (pathological hallmarks) ประกอบด้วย การพบ acute tubular necrosis ร่วมกับตะกอนเม็ดเลือดแดงที่อุดกั้นท่อไต (occlusive red blood cell casts) โดยความรุนแรงของภาวะ acute kidney injury และปริมาณ RBC casts ที่พบไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพที่โกลเมอรูลัส[1] ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคไตแฝง (underlying nephropathy) ร่วมด้วย เช่น IgA nephropathy, diabetic nephropathy, hypertensive nephrosclerosis หรือ idiopathic nodular glomerulosclerosis[13]

การตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรค

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ได้แก่ การวัด urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) หรือ albumin-to-creatinine ratio (ACR) เพื่อประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอย่างแม่นยำยิ่งขึ้น การตรวจเลือดเพื่อประเมินสาเหตุอื่น ๆ ของ AKI เช่น การตรวจ complement levels (C3, C4), antinuclear antibodies (ANA), anti-glomerular basement membrane antibodies และ antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) อาจช่วยแยกโรคจากภาวะโกลเมอรูโลเนไฟรติสชนิดอื่น ๆ ได้[12] สิ่งสำคัญ คือ ต้องมีการประเมินว่าผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังอยู่ก่อนหรือไม่ โดยการตรวจสอบผลการตรวจ serum creatinine ในอดีตเนื่องจากผู้ป่วยที่มี chronic kidney disease (CKD) มีความเสี่ยงต่อการเกิด ARN สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[14] แม้ว่าการยืนยันการวินิจฉัยอย่างแน่ชัดจำเป็นต้องใช้การตรวจชิ้นเนื้อไต แต่ข้อจำกัดด้านความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทำให้การวินิจฉัยส่วนใหญ่อาศัยข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก

การรักษา

การรักษาภาวะ ARN ส่วนใหญ่เน้นไปที่การยับยั้งภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัสอย่างรวดเร็วและการให้การดูแลแบบประคับประคองเพื่อลดการบาดเจ็บของท่อไต

1. การจัดการยาต้านการแข็งตัวของเลือด

1.1 หยุดยาชั่วคราว การหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ที่เป็นสาเหตุโดยเร็วที่สุด เพื่อปรับยาให้อยู่ในช่วงการรักษาที่กำหนด (therapeutic range)

1.2 การแก้ไขภาวะ anticoagulation เกินขนาด

สำหรับ Warfarin การจัดการภาวะ warfarin-induced coagulopathy ขึ้นอยู่กับระดับ INR และการเกิดภาวะเลือดออก สำหรับผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา (INR 4.50 - 10.00) โดยไม่มีภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ การหยุดยา warfarin ชั่วคราวร่วมกับการให้ vitamin K ทางปาก ขนาด 1.00 - 2.50 มิลลิกรัม สามารถลดค่า INR กลับสู่ช่วงบำบัดภายใน 24 ชั่วโมง ได้ร้อยละ 85-95 ของผู้ป่วย โดยไม่ก่อให้เกิดความต้านทานต่อยา หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีค่า INR สูงมาก (>9.00) แนะนำให้ใช้ vitamin K ขนาดสูงขึ้น คือ 2.50-5.00 มิลลิกรัมทางปาก[15] สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงหรือคุกคามชีวิต การให้ four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) ร่วมกับ vitamin K 5-10 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ ให้การแก้ไขภาวะแข็งตัวของเลือดได้อย่างรวดเร็วกว่าการให้ fresh frozen plasma (FFP) อย่างมีนัยสำคัญ โดยจำเป็นใช้ปริมาตรน้อยกว่าและมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำเกินน้อยกว่า[15] การเลือกวิธีการแก้ไขควรคำนึงถึงความรุนแรงของการเลือดออก

ความเร่งด่วนในการแก้ไข และความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันในแต่ละผู้ป่วย

ปัจจุบันมียาที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการแก้ฤทธิ์ของ DOACs ที่ได้รับการรับรองจาก FDA ได้แก่ idarucizumab (praxbind) สำหรับ dabigatran และ andexanet alfa (andexxa) สำหรับ factor Xa inhibitors (apixaban และ rivaroxaban) โดยยาทั้งสองชนิดแสดงประสิทธิภาพสูงในการแก้ไขการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดภายในไม่กี่นาทีหลังการให้ยา[16] Idarucizumab ให้ในขนาด 5 กรัมทางเส้นเลือดดำ (2 ขวด ๆ ละ 2.50 กรัม) โดยสามารถลดค่า coagulation parameters ได้ทันทีในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดและยังคงประสิทธิภาพอย่างน้อย 24 ชั่วโมง Andexanet alfa มี 2 ขนาด คือ low-dose (400 mg bolus ตามด้วย 4 mg/min infusion เป็นเวลา 2 ชั่วโมง) และ high-dose (800 mg bolus ตามด้วย 8 mg/min infusion) ขึ้นอยู่กับยาที่ใช้และเวลาที่รับประทานครั้งสุดท้าย[17] ในกรณีที่ไม่มี specific reversal agents หรือเพื่อลดต้นทุน 4F-PCC สามารถใช้ในขนาด 25-50 units/kg เป็นทางเลือกในการแก้ไขผลของ DOACs ในส่วนของการแก้ไขความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดต่อผลของการทำงานของไตที่ดีขึ้นยังมีหลักฐานจำกัดและขัดแย้งกัน โดยพบว่าการหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดสามารถทำให้การทำงานของไตฟื้นตัวได้บางส่วน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพื้นฐานค่าการทำงานของไตเดิมปกติ[18] ไม่มีหลักฐานว่า แก้ไขภาวการณ์แข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ช่วยปรับปรุงผลลัพธ์ของการเกิด ARN[19] และประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยไม่สามารถฟื้นคืนสู่ระดับการทำงานของไตเดิม[20] การกลับมาให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดใหม่ ต้องประเมินความเสี่ยงและผลประโยชน์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือดอย่างรอบคอบ โดยอาจพิจารณาให้ในขนาดที่ลดลง หรือเปลี่ยนชนิดของยาภายใต้การติดตาม INR/CrCl อย่างเข้มงวด

2. การดูแลแบบประคับประคอง

การจัดการภาวะ AKI ตามหลักการทั่วไป เช่น การควบคุมสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ และอาจจำเป็นต้องพิจารณาการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy: RRT) หากพบภาวะไตวายรุนแรง[5]

การพยากรณ์โรค

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy มีผลกระทบต่อการพยากรณ์โรคอย่างมีนัยสำคัญ จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin พบว่า อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ในผู้ป่วย ARN ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ARN อย่างชัดเจน (ร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 73, $P< 0.001$)[6] โดยความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นนี้ เป็นอิสระจากปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น อายุ เพศ ภาวะหัวใจล้มเหลว และเบาหวาน นอกจากนี้ผู้ป่วย ARN ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคของไตเรื้อรังที่เร่งขึ้น (accelerated CKD progression) โดยพบว่าประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยไม่สามารถฟื้นคืนสู่ระดับการทำงานของไตเดิม[20] และอาจพัฒนาเป็นโรคไตวายระยะสุดท้าย end-stage renal disease (ESRD) ในที่สุด การวินิจฉัยและจัดการภาวะ ARN อย่างรวดเร็วรวมถึงการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากเริ่มใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงมีความสำคัญในการป้องกันผลกระทบระยะยาวต่อไต

การป้องกัน

1. การเฝ้าระวังควบคุม INR อย่างเข้มงวด (tight INR control)

สำหรับผู้ที่ใช้ Warfarin การติดตามค่า INR อย่างสม่ำเสมอและถี่ถ้วนเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ supratherapeutic INR (INR > 3.00) ถือเป็นมาตรการป้องกันที่สำคัญที่สุด ควรมีการปรับขนาดยาอย่างระมัดระวังเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงการรักษา (เช่น

การเริ่มหรือหยุดยาอื่นที่ส่งผลต่อการเมตาบอลิซึม warfarin) หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการ

2. การประเมินและปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต (Renal dose adjustment in patients with chronic kidney disease and acute kidney injury)

การประเมินและปรับขนาดยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตเป็นสิ่งสำคัญในการป้องกันภาวะ ARN ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) แนวทางการรักษาแนะนำให้ใช้ DOACs เป็นตัวเลือกแรกในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 1-3 (eGFR ≥30 mL/min/1.73m²) โดยต้องมีการปรับขนาดยาตามระดับการทำงานของไต[21] สำหรับผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 (eGFR 15-29 mL/min/1.73m²) สามารถใช้ apixaban, rivaroxaban หรือ edoxaban ในขนาดที่ลดลง ขณะที่ warfarin ยังคงเป็นตัวเลือกแรกในผู้ป่วย end-stage renal disease (ESRD)[22] อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในผู้ป่วยที่เกิด acute kidney injury (AKI) จำเป็นต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษ จากการศึกษาพบว่า ร้อยละ 73 ของผู้ป่วยที่ได้รับ vitamin K antagonists (VKAs) มีค่า INR เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเกิด AKI (ค่ามัธยฐาน 3.17 เทียบกับ 2.24, *(P*< 0.0001)) โดยร้อยละ 54 มีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษา และร้อยละ 24 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเลือดออก[23] ผู้ป่วยเพศหญิงมีดัชนีมวลกายต่ำและเป็นเบาหวาน มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะ over-anticoagulation ในช่วง AKI[23] ดังนั้น การติดตามค่าการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ (อย่างน้อยปีละครั้ง หรือบ่อยขึ้นในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3-4) การตรวจวัด INR อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับ VKAs โดยเฉพาะเมื่อเกิด AKI และการปรับขนาดยา DOACs ตามระดับ creatinine clearance ที่คำนวณด้วยสมการ Cockcroft-Gault จึงมีความจำเป็นในการป้องกันภาวะ ARN[24]

3. การจัดการปัจจัยเสี่ยงร่วม

การควบคุมโรคประจำตัวที่ทำให้ไตเสียหาย เช่น โรคเบาหวาน (DM) และโรคความดันโลหิตสูง (HT) อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นการป้องกันการบาดเจ็บของโกลเมอรูลัส ซึ่งจะลดความเสี่ยงของการเลือดออกในโกลเมอรูลัสได้

4. การให้ความรู้ผู้ป่วย

การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการที่ต้องสังเกต เช่น ปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกผิดปกติ หรืออาการของ AKI เพื่อให้สามารถมาพบแพทย์ได้ทันท่วงทีเมื่อมีภาวะ INR สูงเกินไป

วิจารณ์

ภาวะไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ARN) นับเป็นความท้าทายทางคลินิกที่สำคัญ เนื่องจากเป็นภาวะแทรกซ้อนที่วินิจฉัยได้ยากและส่งผลกระทบสูงต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย แม้กลไกการเกิดโรคจะเริ่มเข้าใจมากขึ้น แต่ความท้าทายที่สำคัญ คือ การวินิจฉัยในเวชปฏิบัติจริง เนื่องจากข้อจำกัดของการตรวจชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก การทบทวนวรรณกรรมนี้ชี้ให้เห็นว่า ARN ไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ warfarin และมีค่า INR สูงเกินช่วงการรักษาเท่านั้น แต่ยังสามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ที่ได้รับ DOACs แม้จะมีข้อดีในเรื่องความปลอดภัยโดยรวมก็ตาม ประเด็นสำคัญที่นำไปสู่ช่องว่างทางวิชาการ คือ การขาดแนวทางเฝ้าระวัง ARN ที่ชัดเจนในผู้ที่ใช้ DOACs โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริบทที่แพทย์จำนวนมากอาจเข้าใจว่า DOACs “ปลอดภัย” และไม่จำเป็นต้องติดตามค่าห้องปฏิบัติการใด ๆ เลย อาจเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนและนำไปสู่ความเสี่ยงต่อผู้ป่วยได้ การสังเคราะห์องค์ความรู้ในบทความนี้ ชี้ให้เห็นถึงความจำเป็นอย่างยิ่งยวดในการสร้างความตระหนักรู้และการพัฒนาแนวทางการติดตามการทำงานของไตอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดทุกราย

ตลอดจนการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อค้นหาตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่สามารถช่วยวินิจฉัย ARN ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น โดยไม่ต้องพึ่งพาการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งจะเป็นก้าวสำคัญที่จะยกระดับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป

สรุป

โรคไตที่สัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (ARN) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและร้ายแรงของการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมักเกิดขึ้นจากปฏิสัมพันธ์ระหว่าง INR ที่สูงเกินไป ร่วมกับมีพยาธิสภาพของไตเดิมที่แฝงอยู่ (CKD) ลักษณะสำคัญทางพยาธิสรีรวิทยา ของโรคจากการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยพบภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัส ตามมาด้วยการอุดตันและการบาดเจ็บของท่อไตจากพิษของฮีมและเหล็ก การวินิจฉัย ARN วินิจฉัยโดยการตัดชิ้นเนื้อไตมีความเสี่ยงสูง เนื่องจาก ARN สัมพันธ์กับการดำเนินโรคทำให้เกิดภาวะไตเรื้อรังและอัตราการตายที่สูงขึ้นในระยะยาว การตระหนักถึงความเสี่ยง การติดตามค่า INR/CrCl อย่างใกล้ชิด และการตอบสนองต่อภาวะ INR สูงเกินไปอย่างทันท่วงทีจึงเป็นหัวใจสำคัญในการป้องกันและลดความรุนแรงของภาวะนี้ การวิจัยในอนาคตควรเน้นที่การพัฒนาตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่ไม่ต้องตรวจชิ้นเนื้อไต ความเสียหายของไตจาก ARN ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป

องค์ความรู้ใหม่

จากการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ก่อให้เกิดองค์ความรู้สำคัญที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ 3 ประการ ได้แก่

ประการแรก บทความนี้ได้เน้นย้ำ “ทฤษฎีสองปัจจัยกระตุ้น (Two-Hit Hypothesis)” ที่มีความละเอียดมากขึ้น โดยอธิบายถึงบทบาทของทรอมบิน (thrombin) ในการรักษาสภาพเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดผ่านตัวรับ PAR-1 ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเดิมแฝงอยู่ มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในโกลเมอรูลัส (glomerular hemorrhage) ได้แม้ระดับ INR จะอยู่ในช่วงการรักษาก็ตาม ความเข้าใจนี้ช่วยให้แพทย์สามารถระบุผู้ป่วยเสี่ยงสูงได้ดีขึ้น โดยไม่พิจารณาเพียงแค่ระดับ INR ที่สูงเกินเท่านั้น

ประการที่สอง บทความนี้ได้สังเคราะห์หลักฐานที่ชัดเจนว่า DOACs แม้จะมีความเสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยรวมต่ำกว่า warfarin แต่ก็ไม่ได้ปลอดภัยจาก ARN อย่างสิ้นเชิง ความเสี่ยงนี้สัมพันธ์โดยตรงกับการขับยาออกทางไตเป็นสำคัญ การค้นพบนี้ท้าทายแนวคิดเดิมที่ว่า “DOACs ไม่ต้องติดตามค่า INR ก็ปลอดภัย” โดยชี้ให้เห็นว่าการไม่ติดตามการทำงานของไตเลย อาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยและนำไปสู่ภาวะดังกล่าวได้

ประการที่สาม บทความนี้ได้เสนอแนวคิดที่ชัดเจนเกี่ยวกับ “แนวทางการติดตามการทำงานของไต (Renal Function Monitoring Paradigm)” สำหรับผู้ใช้ DOACs โดยเน้นว่าการประเมินอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) หรือค่าการกรองครีตินิน (creatinine clearance: CrCl) ก่อนเริ่มยาและการติดตามอย่างสม่ำเสมอ มีความสำคัญควบคู่ไปกับการติดตาม INR ในผู้ใช้ warfarin เพื่อป้องกัน ARN ซึ่งสอดคล้องกับเนื้อหาในบทความที่ได้กล่าวถึงในส่วนของการป้องกันและการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต องค์ความรู้นี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการวางระบบการดูแลผู้ป่วยและการให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ เพื่อให้การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดมีประสิทธิภาพสูงสุดและปลอดภัยที่สุด

References

1. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. Am J Kidney Dis. 2009; 54: 1121-6.
2. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2787-93.
3. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. J Thromb Haemost. 2016; 14: 461-7.
4. Zakrocka I, Załuska W. Anticoagulant-related nephropathy: Focus on novel agents. A review. Adv Clin Exp Med. 2022; 31: 165-73.
5. Kock RV, Berend K, Florquin S, Ten Cate H. Pitfalls in anticoagulant-related nephropathy. Clin Nephrol. 2023; 100: 284-9.
6. Dajani YF. Hematuria in patients on anticoagulants. N Engl J Med. 1977; 297: 222.
7. Reilly EB, Perry A, Fujita K, Nakamura RM. Haematuria and anticoagulants. The Lancet. 1964; 283: 554.
8. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, et al Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 2228-34.de Aquino Moura KB, Behrens PMP, Pirolli R, Sauer A, Melamed D, Veronese FV, et al Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2019; 12 : 400-7.
9. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011; 80: 181-9.
10. Navar AM, Kolkailah AA, Overton R, Shah NP, Rousseau JF, Flaker GC, et al Trends in Oral Anticoagulant Use Among 436 864 Patients With Atrial Fibrillation in Community Practice, 2011 to 2020. J Am Heart Assoc. 2022; 11: e026723.
11. Escoli R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. Case Rep Nephrol. 2015; 2015: 298261.
12. Trujillo H, Sandino J, Cavero T, Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano Á M, et al IgA Nephropathy Is the Most Common Underlying Disease in Patients With Anticoagulant-Related Nephropathy. Kidney Int Rep. 2022; 7: 831-40.
13. Piran S, Traquair H, Chan N, Robinson M, Schulman S. Incidence and risk factors for acute kidney injury in patients with excessive anticoagulation on warfarin: a retrospective study. J Thromb Thrombolysis. 2018; 45: 557-61.
14. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. J Thromb Haemost. 2009; 7 Suppl 1: 107-10.

15. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, et al Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet. 2015; 386: 680-90.
16. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med. 2015; 373: 2413-24.
17. Nonaka E, Takashima T, Matsumoto K, Fukuda M, Rikitake S, Miyazono M. Warfarin-related nephropathy: A case report of a delayed renal function improvement. Clin Case Rep. 2021; 9: e04105.
18. Brittanee S, Matthew D, Hannah S, Gregory G. Warfarin Related Kidney Damage: A Confusing Case of Thrombophlebitis Masquerading as Infection. J Prim Care Community Health. 2023; 14: 21501319231159978.
19. Chen S, Liao D, Yang M, Wang S. Anticoagulant-related nephropathy induced by direct-acting oral anticoagulants: Clinical characteristics, treatments and outcomes. Thromb Res. 2023; 222: 20-3.
20. Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2024; 55: 146-64.
21. Kumar S, Lim E, Covic A, Verhamme P, Gale CP, Camm AJ, et al Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 2204-15.
22. Süfling L, Greinert D, Girndt M. Risk of overanticoagulation during acute kidney injury in patients treated with vitamin K antagonists. Nephrol Dial Transplant. 2022; 37: 681-6.
23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021; 42: 373-498.