

รายงานวิจัย

Research Articles

สัดส่วนและความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบ
ที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไฮโดรคลาสิมิกแอนตินิวโทรฟิล (ANCA)
จากการใช้ยาไฮดรอลาซีนกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ
**The Proportion and Clinical Differences of Hydralazine Associated ANCA Associated
Vasculitis Compared to Primary ANCA Associated Vasculitis**

มานุษ ฐวุฒิพงษ์* อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา*
Manoch Ouwuttipong* Angkana Norasetthada*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก
*Department of Internal Medicine, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital

Corresponding author e-mail address: doctormanoch@hotmail.com

Received: April 29, 2025

Revised: July 29, 2025

Accepted: August 18, 2025

Abstract

Hydralazine, known as drug, induced anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV), is a vasodilator used as an adjunct drug for the treatment of moderate to severe hypertension and heart failure with a reduced ejection fraction. AAV is a rare phenomenon, that causes severe pulmonary and nephritis syndrome. This retrospective study was conducted to compare the proportion and differences of AAV in patients taking hydralazine compared to primary ANCA-associated vasculitis, 75 cases of AAV were found, 38 cases were hydralazine-AAV, accounting for 50.67% of AAV. The presence of red blood cells in the urine, diffuse alveolar hemorrhage, inflammation of the lungs and respiratory failure were no difference between the two groups. Treatment was not difference between both groups, with plasma exchange, intravenous pulse methylprednisolone, cyclophosphamide, dialysis from the beginning, and the need for long-term dialysis, was up to more than 30% in both groups. The mortality rate was very high in both groups. In conclusion, hydralazine causes more than half of all ANCA-associated vasculitis cases. Clinical manifestation, laboratory, serologic studies, treatment, the need for long-term dialysis and mortality are not different in both groups.

Keywords: anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA), primary ANCA-associated vasculitis (AAV), hydralazine-associated ANCA-associated vasculitis (hydralazine-AAV)

Buddhachinaraj Med J 2025;42(2):175-86.

บทคัดย่อ

ยาไฮดราลาซีนนั้นเป็นที่ทราบกันดีว่าเหนียวทำให้เกิดนิวโทรฟิลิกไซโตพลาสซึมแอนติบอดี (ANCA) ที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดอักเสบ (AAV) ได้ เป็นยาที่ใช้รักษาความดันโลหิตสูงปานกลางถึงรุนแรงและภาวะหัวใจล้มเหลวที่หัวใจบีบตัวลดลง โรค AAV เป็นโรคที่หายากซึ่งทำให้เกิดกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบอย่างรุนแรง การศึกษาแบบย้อนหลังครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ โดยพบ AAV 75 คนซึ่ง 38 คนเกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน (ร้อยละ 50.7 ของ AAV ทั้งหมด) การพบเซลล์เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ เลือดออกจากรูขุมขนแบบกระจาย การอักเสบของปอด และระบบทางเดินหายใจล้มเหลวไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา การฉีด methylprednisolone และ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ การฟอกไตตั้งแต่เริ่มต้นและความจำเป็นในการฟอกไตในระยะยาวมากกว่าร้อยละ 30 ในทั้งสองกลุ่ม ทั้งสองกลุ่มมีอัตราการตายสูงมาก สรุปได้ว่ายาไฮดราลาซีนทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ถึงกว่าครึ่งของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ทั้งหมด ลักษณะทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา การล้าช้าระยะยาว และอัตราการเสียชีวิตในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

คำสำคัญ : แอนติบอดีต่อต้านนิวโทรฟิลไซโตพลาสซึม (ANCA), โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ, โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน

พุทธชินราชเวชสาร 2568;42(2):175-86.

บทนำ

ไฮดราลาซีนเป็นยาขยายหลอดเลือดที่ใช้เป็นยาเสริมสำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงปานกลางถึงรุนแรงและโรคหัวใจล้มเหลวที่มีสัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง (ที่ทนยาสารยับยั้ง Angiotensin converting enzyme หรือตัวปิดตัวรับแองจิโอเทนซินไม่ได้) ยาไฮดราลาซีนมักมีส่วนเกี่ยวข้องกับสาเหตุในการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีไซโตพลาสซึม [anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA), ANCA associated vasculitis (AAV)] ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่หายากที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบที่มีอาการรุนแรง (Pulmonary renal syndrome)¹⁻⁸ โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนมีอุบัติการณ์ร้อยละ 5.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 100 มก./วัน ถึงร้อยละ 10.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 200 มก./วันเป็นเวลานานกว่า 3 ปี⁹

ทฤษฎีสำหรับกลไกของ AAV ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน ได้แก่ (1) ยาไฮดราลาซีนจับกับ myeloperoxidase (MPO) ที่นำไปสู่การตายของนิวโทรฟิลซึ่งส่งผลให้เกิดการผลิตแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อตนเอง

หลายตัว (2) การย้อนกลับที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนของการปิดสัญญาณ epigenetic ของ MPO และโปรตีน 3 (PR3) นำไปสู่การแสดงออกของออโตแอนติเจนของนิวโทรฟิลที่เพิ่มขึ้น¹⁰ และ (3) การหยุดความทนทานในอะซิทีเลเตอร์ของยาไฮดราลาซีน¹¹

แอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อตนเองที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนรวมถึง AAV และโรคภูมิต้านทานที่เกิดจากยาเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทราบกันมานาน ซึ่ง AAV ก่อนข้างจะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่หายากของยาไฮดราลาซีน¹²⁻¹³ โดยมีรายงานผู้ป่วยน้อยกว่า 100 รายจนถึงปัจจุบัน¹⁴ โดยทั่วไปจะตรวจพบ ANCA ในผู้ป่วยดังกล่าวที่มีอาการของหลอดเลือดอักเสบโดยมีความจำเพาะต่อ PR3, MPO หรือทั้งสองอย่าง มีรายงานผู้ป่วย AAV จำนวนหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาบางชนิดก่อนหน้านี้โดยพบว่ายา 2 ชนิดที่มักเกี่ยวข้องกับการเหนียวทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ได้แก่ ยาไฮดราลาซีนและยาโปรพิลไทโอราซิล¹⁵ โรคภูมิต้านทาน AAV ที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนอาจมีความทับซ้อนกัน¹³ ผู้ป่วย AAV ที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนมักมีอาการ

รุนแรงกว่าผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากหลอดเลือดไตและปอดอักเสบ ต้องการการรักษาที่เข้มข้นรวดเร็วและเหมาะสม¹⁶ และพบการเสียชีวิตสูงตลอดจนผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตจากการรักษาด้วย ลักษณะทางคลินิกของ AAV ที่เกิดจากยานี้คล้ายกับ AAV ปฐมภูมิ¹⁵ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกพบผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดรอลาซีนค่อนข้างบ่อย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกิดจากยาไฮดรอลาซีนกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ เพื่อให้ตระหนักถึงผลข้างเคียงรุนแรงที่อาจเกิดจากยาไฮดรอลาซีน

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective chart review) ศึกษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567 โดยศึกษาในผู้ป่วยที่กลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบอย่างรวดเร็ว [rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)] ผลการตรวจทางเซรุ่มวิทยาพบ ANCA, มีหรือไม่มีอาการปอดอักเสบตามเกณฑ์ของ The 2022 ACR/EULAR classification for AAV criteria¹⁷ และใช้หรือไม่ใช้ยาไฮดรอลาซีน ไม่รวมผู้ป่วยที่มีประวัติ AAV, systemic lupus erythematosus หรือโรคภูมิคุ้มกันตนเอง/เนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ อยู่ก่อนแล้ว, ผู้ป่วยที่พบการสัมผัสกับยาโปรพิลไทโอยูเรซิล โคเคน หรือการบำบัดด้วยยาต่อต้าน Tumor necrotic factor- α และผู้ป่วยที่เริ่มต้นการรักษาด้วยยาไฮดรอลาซีนเฉพาะในช่วงเวลาที่นำเสนอครั้งแรกด้วยอาการของกลุ่มหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเฉียบพลัน รวมทั้งผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้บันทึกชื่อยาเดิมที่ใช้ก่อนเกิด AAV; โดยศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคล อาการทางคลินิก ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา และผลการรักษาของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกิดจากยาไฮดรอลาซีน

เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ

หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลระบุนรหัส บันทึกคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอเป็นค่าความถี่, ค่าร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮดรอลาซีนที่มีกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบก้าวหน้าอย่างรวดเร็วที่เกี่ยวข้องกับ ANCA กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบก้าวหน้าอย่างรวดเร็วที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิด้วยสถิติ Fisher's exact test หรือ chi-square test, Independent t-test, และ Mann-Whitney U test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามเอกสารเลขที่ HREC No.012/2568 ลงวันที่ 29 มกราคม พ.ศ. 2568

ผลการศึกษา

ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2563 ถึงปี พ.ศ. 2567 พบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA 75 คน เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮดรอลาซีน 38 คน (ร้อยละ 50.7) และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ 37 คน (ร้อยละ 49.3) โดยผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดรอลาซีนและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิเป็นเพศหญิง 30 คน (ร้อยละ 78.9) และ 22 คน (ร้อยละ 59.4) ตามลำดับ ($p = 0.067$), มีอายุเฉลี่ย 70.1 ปีและ 61.5 ปีตามลำดับ ($p = 0.005$), เป็นโรคความดันโลหิตสูง 38 คน (ร้อยละ 100) และ 21 คน (ร้อยละ 56.8) ตามลำดับ ($p < 0.001$), เป็นโรคไขมันในเลือดสูง 30 คน (ร้อยละ 78.9) และ 14 คน (ร้อยละ 37.8) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1

ผลการตรวจทางเซรุ่มวิทยาพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดรอลาซีนและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิพบ ANA ชนิด homogenous 30 คน

(ร้อยละ 83.3) และ 16 ราย (ร้อยละ 45.7) ตามลำดับ ($p < 0.001$), พบ ANCA ทั้งสองชนิด (p-ANCA/myeloperoxidase-ANCA และ c-ANCA/anti-proteinase 3-ANCA) 9 คน (ร้อยละ 23.7) และ 2 คน (ร้อยละ 5.4) ตามลำดับ ($p = 0.047$), พบค่าคอมพลีเมนต์ C3

ในเลือดต่ำ 9 คน (ร้อยละ 23.7) และ 9 คน (ร้อยละ 24.3) ตามลำดับ ($p = 0.948$), พบค่าคอมพลีเมนต์ C4 ในเลือดต่ำ 2 คน (ร้อยละ 5.3) และ 0 คน ตามลำดับ ($p = 0.494$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบจาก ANCA ที่เกี่ยวข้องกับไฮดราลาซีน กับกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ ($n = 75$)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	กลุ่มที่ได้รับยาไฮดราลาซีน ($n = 38$)	กลุ่ม ANCA ปฐมภูมิ ($n = 37$)	
เพศ			0.067 ^a
หญิง	30 (78.9)	22 (59.5)	
ชาย	8 (21.1)	15 (40.5)	
อายุ (ปี)	70.08 $\pm$ 7.97	61.54 $\pm$ 16.01	0.005 ^b
โรคความดันโลหิตสูง	38 (100.0)	21 (56.8)	< 0.001 ^a
โรคเบาหวาน	15 (39.5)	10 (27.0)	0.253 ^a
โรคไขมันในเลือดสูง	30 (78.9)	14 (37.8)	< 0.001 ^a
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	27 (71.1)	21 (60.0)	0.320 ^a
Ckd_stage			0.143 ^a
ไตเสื่อมระยะที่ 1	10 (26.3)	14 (40.0)	
ไตเสื่อมระยะที่ 2	8 (21.1)	7 (20.0)	
ไตเสื่อมระยะที่ 3	14 (36.8)	14 (40.0)	
ไตเสื่อมระยะที่ 4	5 (13.2)	0	
ไตเสื่อมระยะที่ 5	1 (2.6)	0	
โรคประจำตัวอื่น*	3 (10.0)	1 (3.5)	0.612 ^a
ปอดอักเสบ	30 (78.9)	26 (70.3)	0.388 ^a
การตกเลือดของกล้ามเนื้อแบบกระจาย	24 (63.2)	21 (56.8)	0.572 ^a
ภาวะการหายใจล้มเหลว	24 (63.2)	20 (54.1)	0.423 ^a
ค่า BUN เริ่มต้น	62.0 (44.0, 81.0)	69.0 (53.0, 81.0)	0.356 ^c
ค่า Creatinine เริ่มต้น	5.3 (4.1, 7.7)	6.1 (3.9, 8.8)	0.442 ^c
ค่าโปรตีนในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีน	3.2 (1.8, 4.3)	3.4 (2.2, 5.8)	0.437 ^c
เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 5/HPF	38 (100.0)	36 (97.3)	0.493 ^a
ANA: homogenous	30 (83.3)	16 (45.7)	< 0.001 ^a
Anti-dsDNA	3 (10.0)	1 (3.5)	0.612 ^a
p-ANCA/anti_MPO	36 (94.7)	34 (94.4)	1.000 ^a
c-ANCA/anti_PR3	10 (26.3)	5 (13.5)	0.166 ^a
พบ ANCA ทั้งสองชนิด	9 (23.7)	2 (5.4)	0.047 ^a
ค่า creatinine ครึ่งสุดท้าย	3.99 (2.52, 6.02)	4.46 (3.33, 7.39)	0.209 ^c
คอมพลีเมนต์ C3 ในเลือดต่ำ [†]	9 (23.7)	9 (24.3)	0.948 ^a
คอมพลีเมนต์ C4 ในเลือดต่ำ [‡]	2 (5.3)	0	0.494 ^a

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบจาก ANCA ที่เกี่ยวข้องกับไฮดราลาซีน กับกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ (n = 75) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	กลุ่มที่ได้รับยาไฮดราลาซีน (n = 38)	กลุ่ม ANCA ปฐมภูมิ (n = 37)	
ขนาดของยาไฮดราลาซีน (มิลลิกรัม/วัน)	150 (75, 200)	0 (0,0)	< 0.001 ^c
ระยะเวลาของการได้รับยาไฮดราลาซีน (เดือน)	50 (8, 72)	0 (0,0)	< 0.001 ^c
รักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง	23 (60.5)	21 (58.3)	0.848 ^a
รักษาด้วยยาฉีด methylprednisolone ขนาดสูง	32 (84.2)	32 (86.5)	0.781 ^a
รักษาด้วยยาฉีด cyclophosphamide	18 (47.4)	13 (35.1)	0.282 ^a
รักษาด้วยการฟอกเลือดล้างไตตั้งแต่เริ่มต้น	29 (76.3)	27 (72.9)	0.739 ^a
รักษาด้วยการล้างไตต่อเนื่องนานเกิน 2 เดือน	12 (31.6)	13 (36.1)	0.680 ^a
ระยะเวลาของการติดตามการรักษา (เดือน)	1 (0, 18)	4 (0, 24)	0.214 ^c
เสียชีวิต	22 (57.9)	23 (65.7)	0.492 ^a
เสียชีวิตภายใน 1 เดือน	16 (43.2)	10 (28.6)	0.195 ^a
เสียชีวิตภายใน 3 เดือน	4 (15.4)	6 (17.7)	1.000 ^a
เสียชีวิตภายใน 12 เดือน	1 (5.0)	4 (17.4)	0.351 ^a
เสียชีวิตภายใน 24 เดือน	0	2 (15.4)	0.480 ^a

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), HPF: high power field

^aChi-square test or Fisher's exact test, bIndependent t-test, cMann-Whitney U test

[†]ต่ำกว่า 90 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, [‡]ต่ำกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ค่ามัธยฐานของขนาดยาไฮดราลาซีนที่ใช้คือ 150 มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาคือ 50 เดือน, สำหรับการรักษา ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดราลาซีนและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิได้รับการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง 23 คน (ร้อยละ 60.5) และ 21 คน (ร้อยละ 58.3) ตามลำดับ (p = 0.848), ได้รับรักษาโดยการฟอกเลือดล้างไตตั้งแต่เริ่มต้น 29 คน (ร้อยละ 76.3) และ 27 คน (ร้อยละ 72.9) ตามลำดับ (p = 0.739), ได้รับรักษาโดยการฟอกเลือดล้างไตต่อเนื่องนานเกิน 2 เดือน 12 คน (ร้อยละ 31.6) และ 13 คน (ร้อยละ 36.1) ตามลำดับ (p = 0.680); ส่วนผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดราลาซีนและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิพบปอดอักเสบ 30 คน (ร้อยละ 78.9) และ 26 ราย (ร้อยละ 70.3) ตามลำดับ (p = 0.388), ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบในกลุ่มที่

ใช้ยาไฮดราลาซีนและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิเสียชีวิต 22 คน (ร้อยละ 57.9) และ 23 คน (ร้อยละ 65.7) ตามลำดับ (p = 0.492) ดูรายละเอียดในตารางที่ 1 โดยการเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังเข้ารับการรักษาในกลุ่มที่ใช้ยาไฮดราลาซีนพบ 16 คน (ร้อยละ 43.2) ในกลุ่ม ANCA ปฐมภูมิพบ 10 คน (ร้อยละ 28.6) ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิต 13 คนจาก 22 คน (ร้อยละ 59.1) และ 11 คนจาก 23 คน (ร้อยละ 47.8) เกิดจากการติดเชื้อในปอดและไต รองลงมาคือภาวะหัวใจหยุดเต้นจากกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome: ARDS)

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนกลุ่มที่เสียชีวิตและกลุ่มที่รอดชีวิตเป็นเพศหญิง 20 คน (ร้อยละ 30.9) และ 10 คน (ร้อยละ 62.6) ตามลำดับ (p = 0.050), พบการตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย 18 คน (ร้อยละ 81.8) และ

6 คน (ร้อยละ 37.5) ตามลำดับ ($p = 0.005$), พบปอดอักเสบ 21 คน (ร้อยละ 95.5) และ 9 คน (ร้อยละ 56.3) ตามลำดับ ($p = 0.005$), พบภาวะการหายใจล้มเหลว 17 ราย (ร้อยละ 77.3) และ 7 ราย (ร้อยละ 43.8) ตามลำดับ ($p = 0.034$), ได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดล้างไตต่อเนื่องนานเกิน 2 เดือน 3 คน (ร้อยละ 13.6)

และ 9 คน (ร้อยละ 56.3) ตามลำดับ ($p = 0.005$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 2 ทั้งนี้ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนเสียชีวิต 22 คน (ร้อยละ 57.9) และรอดชีวิต 16 คน (ร้อยละ 42.1)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนระหว่างผู้ที่เสียชีวิตกับผู้ที่ยังรอดชีวิต ($n = 38$)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	ผู้ที่เสียชีวิต ($n = 22$)	ผู้ที่ยังรอดชีวิต ($n = 16$)	
เพศ			0.050 ^a
หญิง	20 (90.9)	10 (62.5)	
ชาย	2 (9.1)	6 (37.5)	
อายุ (ปี)	71.4 $\pm$ 7.1	68.3 $\pm$ 9.0	0.270 ^b
โรคความดันโลหิตสูง	22 (100.0)	16 (100.0)	-
โรคเบาหวาน	9 (40.9)	6 (37.5)	0.832 ^a
โรคไขมันในเลือดสูง	18 (81.8)	12 (75.0)	0.698 ^a
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	15 (68.2)	12 (75.0)	0.729 ^a
Ckd_stage			0.296 ^a
ไตเสื่อมระยะที่ 1	7 (31.8)	3 (18.8)	
ไตเสื่อมระยะที่ 2	5 (22.7)	3 (18.8)	
ไตเสื่อมระยะที่ 3	5 (22.8)	9 (56.3)	
ไตเสื่อมระยะที่ 4	4 (18.2)	1 (6.3)	
ไตเสื่อมระยะที่ 5	1 (4.5)	0	
ปอดอักเสบ	21 (95.5)	9 (56.3)	0.005 ^a
การตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย	18 (81.8)	6 (37.5)	0.005 ^a
ภาวะการหายใจล้มเหลว	17 (77.3)	7 (43.8)	0.034 ^a
ค่า BUN เริ่มต้น	61.0 (44.0, 81.0)	64.5 (45.0, 84.0)	0.906 ^c
ค่า Creatinine เริ่มต้น	5.3 (4.0, 7.7)	5.8 (4.1, 8.7)	0.615 ^c
ค่าโปรตีนในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีน	3.3 (1.8, 4.0)	2.5 (1.5, 5.4)	1.000 ^c
เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 5/HPF	22 (100.0)	16 (100.0)	-
ANA: homogenous	19 (95.0)	11 (68.8)	0.069 ^a
Anti-dsDNA	2 (12.5)	1 (7.1)	1.000 ^a
p-ANCA/anti_MPO	21 (95.5)	15 (93.8)	1.000 ^a
c-ANCA/anti_PR3	5 (22.7)	5 (31.3)	0.713 ^a
พบ ANCA ทั้งสองชนิด	5 (22.7)	4 (25.0)	1.000 ^a
ค่า creatinine ครึ่งสุดท้าย	4.7 (2.5, 6.0)	3.4 (2.1, 6.1)	0.383 ^c
คอมพลีเมนต์ C3 ในเลือดต่ำ [†]	4 (18.2)	5 (31.3)	0.450 ^a
คอมพลีเมนต์ C4 ในเลือดต่ำ [‡]	1 (4.6)	1 (6.3)	1.000 ^a

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของผู้โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนระหว่างผู้ที่เสียชีวิตกับผู้ที่ยังรอดชีวิต (n = 38) (ต่อ)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	ผู้ที่เสียชีวิต (n = 22)	ที่ยังรอดชีวิต (n = 16)	
ขนาดของยาไฮดราลาซีน (มิลลิกรัม/วัน)	175 (75, 200)	125 (87.5, 200)	0.641 ^c
ระยะเวลาของการได้รับยาไฮดราลาซีน (เดือน)	36 (12, 57)	71 (50, 84)	0.115 ^c
รักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง	15 (68.2)	8 (50.0)	0.256 ^a
รักษาด้วยยาฉีด methylprednisolone ขนาดสูง	18 (81.8)	14 (87.5)	1.000 ^a
รักษาด้วยยาฉีด cyclophosphamide	9 (40.9)	9 (56.3)	0.350 ^a
รักษาด้วยการฟอกเลือดล้างไตตั้งแต่เริ่มต้น	18 (81.8)	11 (68.8)	0.450 ^a
รักษาด้วยการล้างไตต่อเนื่องนานเกิน 2 เดือน	3 (13.6)	9 (56.3)	0.005 ^a
ระยะเวลาของการติดตามการรักษา (เดือน)	0 (0, 1)	20 (5, 34)	< 0.001 ^c

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), HPF: high power field

^aChi-square test or Fisher's exact test, ^bIndependent t-test, ^cMann-Whitney U test

[†]ต่ำกว่า 90 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, [‡]ต่ำกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิกลุ่มที่เสียชีวิตและกลุ่มที่ยังรอดชีวิตเป็นเพศหญิง 17 คน (ร้อยละ 73.9) และ 4 คน (ร้อยละ 33.3) ตามลำดับ (p = 0.031), พบปอดอักเสบ 21 คน (ร้อยละ 91.3) และ 4 คน (ร้อยละ 33.3) ตามลำดับ (p = 0.005) พบการตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย 16 คน (ร้อยละ 69.6) และ 4 คน (ร้อยละ 33.3) ตามลำดับ (p = 0.040) ดูรายละเอียดในตารางที่ 3 ทั้งนี้ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิเสียชีวิต 23 คน (ร้อยละ 62.2) และรอดชีวิต 12 คน (ร้อยละ 32.4) ผู้ป่วย 2 คนไม่ทราบผลการรักษา โดยในทั้งสองกลุ่ม ๆ ละ 1 คนขอย้ายกลับไปรักษาต่อตามสิทธิการรักษา

มีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต 14 คน เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน 4 คนและกลุ่ม ANCA ปฐมภูมิ 10 คน ทุกคนผลเป็น pauci-immune, crescentic glomerulonephritis ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพราะการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ The 2022 ACR/EULAR classification for AAV criteria ใช้ข้อมูลการตรวจพบ p-ANCA, c-ANCA เป็นหลัก ส่วนแพทย์เฉพาะทางโรคไตบางคนอาจตัดชิ้นเนื้อตรวจร่วมด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการตรวจทางเซรุ่มวิทยาแอนติบอดี (ซึ่งมักใช้ในการวินิจฉัยโรคเอสแอลอีที่เกิดจากยา) ในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนส่งตรวจแอนติบอดี 6 คน ในกลุ่ม ANCA ปฐมภูมิส่งตรวจแอนติบอดีเพียง 1 คน และผลเป็นลบทั้งหมด

ตารางที่ 3 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิระหว่างผู้ที่เสียชีวิตกับผู้รอดชีวิต (n = 37)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)		p-value
	ผู้เสียชีวิต (n = 23*)	ผู้รอดชีวิต (n = 12 [§])	
เพศ			0.031 ^a
หญิง	17 (73.9)	4 (33.3)	
อายุ (ปี)	67.2 $\pm$ 13.3	52.6 $\pm$ 17.3	0.020 ^b
โรคความดันโลหิตสูง	15 (65.2)	5 (41.7)	0.181 ^a
โรคเบาหวาน	6 (26.1)	3 (25.0)	1.000 ^a
โรคไขมันในเลือดสูง	11 (47.8)	3 (25.0)	0.282 ^a
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	14.0 (63.6)	6.0 (54.6)	0.714 ^a
Ckd_stage			0.889 ^a
ไตเสื่อมระยะที่ 1	8 (36.4)	5 (45.5)	
ไตเสื่อมระยะที่ 2	4 (18.2)	2 (18.2)	
ไตเสื่อมระยะที่ 3	10 (45.4)	4 (36.4)	
ปอดอักเสบ	21 (91.3)	4 (33.3)	< 0.001 ^a
การตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย	16 (69.6)	4 (33.3)	0.040 ^a
ภาวะการหายใจล้มเหลว	15 (65.2)	4 (33.3)	0.072 ^a
ค่า BUN เริ่มต้น	70.0 (60.0, 82.0)	58.0 (47.0, 80.0)	0.322 ^c
ค่า Creatinine เริ่มต้น	6.07 (4.23, 9.93)	4.17 (2.20, 5.09)	0.876 ^c
ค่าโปรตีนในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีน	3.37 (2.43, 6.11)	2.5 (1.5, 5.4)	0.845 ^c
เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 5/HPF	22 (95.6)	12 (100.0)	1.000 ^a
ANA: homogenous	10 (47.6)	5 (41.7)	0.741 ^a
Anti-dsDNA	1 (5.6)	0	1.000 ^a
p-ANCA/anti_MPO	23 (100)	9 (81.8)	0.098 ^a
c-ANCA/anti_PR3	1 (4.4)	4 (33.3)	0.038 ^a
พบ ANCA ทั้งสองชนิด	1 (4.4)	1 (8.3)	1.000 ^a
ค่า creatinine ครึ่งสุดท้าย	4.46 (3.36, 6.17)	5.39 (2.90, 10.74)	0.476 ^c
คอมพลีเมนต์ C3 ในเลือดต่ำ [†]	6 (26.1)	2 (16.7)	0.685 ^a
คอมพลีเมนต์ C4 ในเลือดต่ำ [†]	0	0	-
รักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง	13 (59.1)	6 (50.0)	0.610 ^a
รักษาด้วยยาฉีด methylprednisolone ขนาดสูง	20 (87.0)	10 (83.3)	1.000 ^a
รักษาด้วยยาฉีด cyclophosphamide	7 (30.4)	4 (33.3)	1.000 ^a
รักษาด้วยการฟอกเลือดล้างไตตั้งแต่เริ่มต้น	18 (78.3)	7 (58.3)	0.258 ^a
รักษาด้วยการล้างไตต่อเนื่องนานเกิน 2 เดือน	7 (30.4)	6 (50.0)	0.292 ^a
ระยะเวลาของการติดตามการรักษา (เดือน)	1.0 (0,11)	25.0 (15.5, 30.0)	< 0.001 ^c

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), HPF: high power field

^aChi-square test or Fisher's exact test, ^bIndependent t-test, ^cMann-Whitney U test[†]ต่ำกว่า 90 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, [‡]ต่ำกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร^{*}ผู้ป่วยขอย้ายกลับไปรักษาตามสิทธิการรักษา 1 ราย[§]ผู้ป่วยขอย้ายกลับไปรักษาตามสิทธิการรักษา 1 ราย

วิจารณ์

ลักษณะทางคลินิกของ AAV ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีนที่เด่นชัดคือกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่อักเสบก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว โรคหลอดเลือด รวมถึงการอักเสบของปอดนั้นหายาก นอกเหนือจาก MPO-ANCA ไตเตอร์สูงแล้ว การประเมินทางเซรุ่มวิทยา มักพบแอนติบอดี ANA (anti-nuclear antibody), แอนติบอดีต่อต้านฮิสโตน และภาวะคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำ¹⁶ นอกจากนี้ยังมีรายงานกรณีที่เกี่ยวข้องกับการตรวจพบ PR3-ANCA¹⁵ ความหายากของผู้ป่วยแม้จะใช้ยาไฮโดราลาซีนอย่างแพร่หลายแสดงให้เห็นถึงความหายากของปัจจัยอื่น ๆ ในบทบาทเชิงสาเหตุของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีน ซึ่งโรค AAV ปฐมภูมิเป็นโรคที่ค่อนข้างหายาก โดยมีความชุก (prevalence) ประมาณ 200-400 รายต่อล้านคน¹⁸ มีอุบัติการณ์ (incidence) 10-20 รายต่อล้านคน¹⁹ โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากยาไฮโดราลาซีนมีอุบัติการณ์ร้อยละ 5.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 100 มก./วัน ถึงร้อยละ 10.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 200 มก./วันเป็นเวลานานกว่า 3 ปี⁹ แต่มีรายงานหนึ่งพบผู้ป่วย 10 ใน 30 รายที่มี AAV และแอนติบอดีต่อต้านไมอีโอเปอร์ออกซิเดส (MPO) ที่มีไตเตอร์สูงในผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮโดราลาซีน¹¹

ศูนย์ดูแลระดับตติยภูมิในอเมริกาเหนือได้รายงานว่าพบผู้ป่วย 12 คนที่มีหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากไฮโดราลาซีน ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการหลอดเลือดอักเสบหลังจากสัมผัสกับไฮโดราลาซีนเป็นเวลานาน (ค่ามัธยฐาน 21 เดือน)¹⁴ อีกทั้งมีรายงานพบการเริ่มมีอาการของ AAV ในผู้ป่วยที่ใช้ไฮโดราลาซีน 6 สัปดาห์หลังจากเริ่มต้น²⁰ ซึ่งต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่เกิดโรคหลังใช้ยานาน 28 ถึง 72 เดือน นอกจากนี้จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีน ได้แก่ เพศหญิง โรคต่อมไทรอยด์ และจีโนไทป์แอนติเจนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ (HLA)-DR4 อะเซทิเลชัน (ขบวนการเผาผลาญหรือทำลายยา) ของตับช้า และการพบยีนโมฆะสำหรับ C4 (null gene for C4) แม้ว่าความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีนดูเหมือนจะขึ้นกับปริมาณของยาไฮโดราลาซีนที่ใช้

แต่กลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีนดูเหมือนจะไม่ขึ้นกับปริมาณยา จากการทบทวนรายงานของกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีนพบการใช้ยาไฮโดราลาซีนตั้งแต่ 50 ถึง 300 มก. ต่อวันและระยะเวลาของการใช้ยาตั้งแต่สองสามสัปดาห์ถึงนานกว่าทศวรรษ²¹ มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงภายในสัปดาห์¹⁶ หรือปี²² หลังจากเพิ่มขนาดยาไฮโดราลาซีนซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีนที่พบในผู้หญิงสามในสี่และใช้ยาไฮโดราลาซีนตั้งแต่ 75 ถึง 200 มก. ต่อวัน ต่างกันที่เกิดโรคหลังใช้ยานาน 8 ถึง 72 เดือน

ในปี ค.ศ. 2018 Kumar และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาผู้ป่วย AAV 323 คนพบว่าผู้ป่วย 12 คนใช้ยาไฮโดราลาซีน (ร้อยละ 3.7) ซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้มาก ระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาด้วยยาไฮโดราลาซีนคือ 22 เดือน และขนาดยาเฉลี่ยคือ 146 กรัม ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 70.3 ปี โดยเป็นผู้หญิงมากกว่า สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ โดยผลการตรวจทางเซรุ่มวิทยาของผู้ป่วยทั้ง 12 คนพบ ANA และ ANCA เป็นผลบวก ซึ่งผล ANCA เป็นชนิด p-ANCA/myeloperoxidase-ANCA 11 คนและเป็นชนิด c-ANCA/anti-proteinase 3-ANCA 1 คน สอดคล้องกับผลการศึกษานี้ ผู้ป่วย 11 คนพบมีแอนติบอดีต่อ dsDNA โดยผู้ป่วย 9 คน (ร้อยละ 75) มีภาวะคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำ ซึ่งพบได้มากกว่าผลการศึกษานี้ ผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับโปรตีนในปัสสาวะที่แตกต่างกันและผู้ป่วย 11 คนพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ อัตราส่วนโปรตีนในปัสสาวะต่อครีเอตินีนอยู่ระหว่าง 0.2 ถึง 1.7 ซึ่งต่ำกว่าในผลการศึกษานี้ และผู้ป่วย 7 คนมีปอดอักเสบ (ร้อยละ 58.3)¹⁴ ซึ่งพบน้อยกว่าผลการศึกษานี้

Santoriello และคณะ²³ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่ามีกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA จากการตรวจชิ้นเนื้อไตระหว่างปี ค.ศ. 2006 ถึงปี ค.ศ. 2019 ในผู้ป่วย 1,858 คนพบผู้ป่วย 80 ราย (ร้อยละ 4.3) ที่กลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดราลาซีน ซึ่งน้อยกว่าในผลการศึกษานี้มาก ผู้ป่วยกว่าสามในสี่ใช้ไฮโดราลาซีนเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งปี โดยมี

ปริมาณเฉลี่ยต่อวันประมาณ 250 มก./วัน การทดสอบ ANCA พบ p-ANCA/ myeloperoxidase-ANCA ร้อยละ 98 รวมถึงร้อยละ 39 ที่มี p-ANCA/myeloperoxidase-ANCA และ c-ANCA/ anti-proteinase 3-ANCA ในเชิงบวก ซึ่งมักมาพร้อมกับแอนติบอดีต่อต้านนิวเคลียส (ร้อยละ 89) ใกล้เคียงกับผลการศึกษาในแอนติบอดีต่อต้านฮิสโตน (ร้อยละ 98) และภาวะคอมพลีเมนต์ต่ำในเลือด (ร้อยละ 58) ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาในการรักษาด้วยการหยุดใช้ยาไฮดราลาซีนและให้ยากดภูมิคุ้มกันผลลัพธ์คล้ายกับ ANCA ปฐมภูมิ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในนั้นคือลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนไม่แตกต่างจากภาวะหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ จากทั้งการศึกษาก่อนหน้านี้^{9,18,20,22} และผลการศึกษาในโดยขนาดของยาไฮดราลาซีนแตกต่างกันตั้งแต่ 50 ถึง 300 มก. ต่อวัน²⁰ ระยะเวลาที่ใช้ยาตั้งแต่ภายในสัปดาห์¹⁶ หรือปี²² โดยในการศึกษานี้ขนาดของยาที่ใช้เฉลี่ยคือ 150 มิลลิกรัมต่อวันและใช้ยานานถึง 50 เดือนก่อนเกิดโรค

ความชุกของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ในการศึกษาในที่พบมากถึงร้อยละ 50.7 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งหมด น่าจะเกิดจากการรับรู้ที่ดีขึ้นและความพร้อมของการทดสอบ ANCA และเนื่องจากโรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลกเป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่รับต่อผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจังหวัด โรงพยาบาลอำเภอ โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล และสถานบริการทางสาธารณสุขปฐมภูมิ ซึ่งหลายที่มียาลดความดันโลหิตจำกัด ใช้ยาไฮดราลาซีนค่อนข้างบ่อย จากผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน 38 รายพบผู้ป่วยแพ้ยา amlodipine 11 รายและแพ้ยา enalapril 5 ราย จึงต้องเปลี่ยนมาใช้ยาไฮดราลาซีนซึ่งผู้ป่วย 3 รายมีโรคความดันโลหิตสูงรุนแรงใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดรวมทั้งยาไฮดราลาซีนโดยไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดเลยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวที่มีสัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ

ไม่ได้ระบุเหตุผลที่ต้องใช้ยาไฮดราลาซีน จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบสัดส่วนของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนสูงถึงร้อยละ 50.7

อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง ไม่สามารถระบุปัจจัยเสี่ยงและอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ในผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮดราลาซีนได้ จึงควรศึกษาไปข้างหน้า (Cohort study) ต่อไป อีกทั้งมีผู้ป่วย 3 รายที่มีโรคความดันโลหิตสูงแต่ไม่ได้บันทึกชื่อยาเดิมที่ใช้จึงต้องคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากแยกไม่ได้ว่าโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกิดขึ้นเป็นชนิดปฐมภูมิหรือเกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนหรือไม่

ข้อมูลที่น่าเสนอนี้สรุปได้ว่าพบโรคหลอดเลือดอักเสบในผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮดราลาซีนร้อยละ 50.7 ของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี พ.ศ. 2563 ถึงปี พ.ศ. 2567; ค่า BUN และ creatine พื้นฐาน, ค่าโปรตีนในปัสสาวะ, การมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ, การตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย, ปอดอักเสบ และภาวะการหายใจล้มเหลวทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยพบปอดอักเสบมากกว่าสองในสามทั้งสองกลุ่ม; ส่วนการรักษา อันได้แก่การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (plasma exchange), การให้ยากดภูมิขนาดสูง (intravenous pulse methylprednisolone และ cyclophosphamide), การฟอกเลือดล้างไตตั้งแต่เริ่มต้นและระยะยาวไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนและกลุ่ม ANCA ปฐมภูมิจำเป็นต้องล้างไตต่อเนื่องระยะยาวถึงหนึ่งในสาม ทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตสูงมาก (กว่าครึ่งในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนและสองในสามในกลุ่ม ANCA ปฐมภูมิ) อัตราการเสียชีวิตในทั้งสองกลุ่มพบได้สูงในเพศหญิง ส่วนใหญ่จากปอดอักเสบและกว่าสามในสี่เกิดการตกเลือดของถุงลมแบบกระจาย และภาวะการหายใจล้มเหลว ค่ามัธยฐานของขนาดยาไฮดราลาซีนที่ใช้คือ 150 มิลลิกรัมต่อวัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาคือ 50 เดือน ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ในสถานบริการสาธารณสุขทุกระดับควรตระหนักถึงผลข้างเคียงของยาไฮดราลาซีนที่อาจ

ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ซึ่งมีอัตราการเจ็บป่วย การต้องล้างไตระยะยาว และอัตราการเสียชีวิตที่สูง จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรตรวจปัสสาวะ ตรวจเลือดดูค่า BUN และ creatinine ทุกครั้ง ถ้าพบว่ามีโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงรั่วในปัสสาวะ มากกว่า 5/HPF ค่า BUN และ creatinine สูงขึ้น ควรรับหยุดยาและเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นที่ออกฤทธิ์ ขยายหลอดเลือดเช่นเดียวกัน เช่น ยา doxazocin หรือ ยา prazosin หรือใช้ยากลุ่มอื่น และเฝ้าติดตามผู้ป่วย กลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด ถ้าหยุดยาไฮดราลาซีนแล้วผลการ ตรวจดังกล่าวไม่ดีขึ้นควรตรวจ ANCA และให้การรักษา อย่างถูกต้องเหมาะสมทันที

เอกสารอ้างอิง

1. Doughem K, Battisha A, Sheikh O, Konduru L, Madoukh B, Mohammed B, et al. Hydralazine-induced ANCA associated vasculitis (AAV) presenting with pulmonary-renal syndrome (PRS): A case report with literature review. *Curr Cardiol Rev* 2021;17(2):182-7.
2. Nasr SH, D'Agati VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):682-90.
3. Gandhi P, Khurana B, Munjal RS, Sekar A, Gandhi RG. Hydralazine-induced vasculitis. *Cureus* 2023;15(2):e35306. doi: 10.7759/cureus.35306
4. Mulkareddy V, Bhalla V, Mangla A. Hydralazine-induced ANCA-associated vasculitis: A rare cause of diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2020;157(6 Suppl):A364. doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.408

5. Scheuing W, Kumar N, Davis W, Quinet R. Case report: Hydralazine-induced ANCA-associated vasculitis. *The Rheumatologist* 2021 [updated 2021 Feb 16]. Available from: <http://www.therheumatologist.org/article/casereport-hydralazine-induced-anca-associated-vasculitis>
6. Tu W, Fayman B, Ward SC, Mamoon Y, Bandagi SS. Hydralazine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Asymptomatic and renal-restricted presentation. *Am J Case Rep* 2021;22:e931263. doi: 10.12659/AJCR.931263
7. Zuckerman R, Patel M, Costanzo EJ, Donis H, Haj RA, Seyedali S, et al. Hydralazine-associated adverse events: A report of two cases of hydralazine-induced ANCA vasculitis. *J Bras Nefrol* 2018;40(2):193-7.
8. Al-Abdoun A, Siyal AM, Seid H, Bekele A, Garcia P. Hydralazine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with pulmonary-renal syndrome: A case report. *J Med Case Rep* 2020;14(1):47. doi: 10.1186/s13256-020-02378-w
9. Aeddula NR, Pathireddy S, Ansari A, Juran PJ. Hydralazine-associated antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis with pulmonary-renal syndrome. *BMJ Case Rep* 2018;(2018):bcr2018227161. doi: 10.1136/bcr-2018-227161.
10. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: Immune-mediated injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1300-10.

11. Pendergraft WF 3rd, Niles JL. Trojan horses: Drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(1): 42-9.
12. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988;318(22):1460-2.
13. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009;19(3): 338-47.
14. Kumar B, Strouse J, Swee M, Lenert P, Suneja M. Hydralazine-associated vasculitis: Overlapping features of drug-induced lupus and vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48(2):283-7.
15. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: Prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):405-13.
16. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: Comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009;19(3): 338-47.
17. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(3):400-6.
18. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D. ANCA-associated vasculitis: An update. *J Clin Med* 2021;10(7):1446. doi: 10.3390/jcm10071446
19. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3): 447-61.
20. Zuckerman R, Patel M, Costanzo EJ, Dounis H, Haj RA, Seyedali S, et al. Hydralazine-associated adverse events: A report of two cases of hydralazine-induced ANCA vasculitis. *J Bras Nefrol* 2018;40(2): 193-7.
21. Doughem K, Battisha A, Sheikh O, Konduru L, Madoukh B, Al-Sadawi M, et al. Hydralazine-induced ANCA associated vasculitis (AAV) presenting with pulmonary-renal syndrome (PRS): A case report with literature review. *Curr Cardiol Rev* 2021;17(2): 182-7.
22. McKinnon RA, Nebert DW. Possible role of cytochromes P450 in lupus erythematosus and related disorders. *Lupus* 1994;3(6): 473-8.
23. Santoriello D, Bomback AS, Kudose S, Batal I, Stokes MB, Canetta PA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis complicating treatment with hydralazine. *Kidney Int* 2021;100(2):440-6.