

รายงานวิจัย

Research Articles

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไต
ที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไฮโดรคลอไรด์ของแอนตินิวโทรฟิล (ANCA)
จากการใช้ยาไฮดรอลาซีน

**Incidence and Risk Factors of Hydralazine Associated ANCA
Associated Glomerulonephritis**

มานิช อุ้วฒพิพงษ์* 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: September 23, 2025

Revised: November 28, 2025

Accepted: December 3, 2025

Abstract

Hydralazine, known as drug induced anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV), has an incidence of 5.4% in patients receiving 100 mg/day to 10.4% in patients receiving 200 mg/day for more than 3 years. In Thailand, there have been no reported incidence of ANCA-related vasculitis associated with hydralazine. This prospective study aimed to assess the incidence and risk factors of AAV for associated with hydralazine in total 345 hydralazine used patients. The median dose of hydralazine used was 150 mg/day, and the median duration of treatment was 20 months. The AAV group had a higher dosage of hydralazine use than the group that did not develop AAV. A possible predictor of AAV was hydralazine dose-dependent. Hydralazine more than 100 mg/day increased the risk of AAV by 2.64-fold (95%CI = 1.16-6.95). If homogenous antinuclear antibodies (ANA) were present, the risk increased by 9.09-fold (95%CI = 3.09-26.45), C-reactive protein (CRP) more than 5 mg/L the risk increased by 13.78-fold (95%CI = 1.80-29.08) and low complement 3 level increased the risk by 10.4-fold (95%CI = 3.94-25.93). The incidence of AAV with hydralazine use was 6.7%. Risk factors for disease development were the dose of hydralazine. Possible predictors of AAV included the presence of homogenous type of ANA, CRP greater than 5 mg/L, elevated creatinine, and low complement 3 levels.

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

Buddhachinaraj Med J 2025;42(3):292-301.

บทคัดย่อ

ยาไฮดราลาซีนอาจทำให้เกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิล (ANCA) มีอุบัติการณ์ร้อยละ 5.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 100 มก.ต่อวันและร้อยละ 10.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 200 มก.ต่อวันนานกว่า 3 ปี ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน การศึกษาแบบไปข้างหน้าครั้งนี้นำถึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิลจากการใช้ยาไฮดราลาซีน โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 345 คน ค่ามัธยฐานของขนาดยา คือ 150 มก.ต่อวัน ระยะเวลาการใช้ยา 20 เดือน กลุ่มที่เป็นโรคไตขนาดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรค ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของโรคขึ้นกับขนาดยาที่มากกว่า 100 มก.ต่อวันโดยมีโอกาสดำเนินโรคเพิ่มขึ้น 2.84 เท่า (95%CI = 1.16-6.95), ค่า CRP ที่มากกว่า 5 มก.ต่อลิตรมีโอกาสดำเนินโรค 7.24 เท่า (95%CI = 1.80-29.08), พบ ANA ชนิด homogenous เพิ่มโอกาสเกิดโรค 9.03 เท่า (95%CI = 3.09-26.45), คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำเพิ่มโอกาสการเกิดโรค 10.1 เท่า (95%CI = 3.94-25.93), พบอุบัติการณ์ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับ ANCA จากการใช้ยาไฮดราลาซีนเท่ากับร้อยละ 6.7 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคคือขนาดของยา ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดโรค ได้แก่ พบ ANA ชนิด homogenous, CRP มากกว่า 5 มก./ลิตร, ค่าครีเอตินินที่สูงขึ้น และระดับ C3 ต่ำ

คำสำคัญ : แอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิล (ANCA), โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA, โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีน

พุทธชินราชเวชสาร 2568;42(3):292-301.

บทนำ

ไฮดราลาซีนเป็นยาขยายหลอดเลือดที่ใช้เป็นยาเสริมสำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงปานกลางถึงรุนแรงและโรคหัวใจล้มเหลวที่มีสัดส่วนการบีบตัวของหัวใจลดลง (ที่ทนยาสารยับยั้ง Angiotensin converting enzyme หรือตัวปิดตัวรับแองจิโอเทนซินไม่ได้) ยาไฮดราลาซีนมักมีส่วนเกี่ยวข้องกับสาเหตุในการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิล [anti-nutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA), ANCA associated vasculitis (AAV)] ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่หายากที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบที่มีอาการรุนแรง (pulmonary renal syndrome)¹⁻⁸ AAV เป็นกลุ่มของโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดกลางที่เกี่ยวข้องกับ ANCA การย้อมสีไซโตพลาสซึมแบบกระจาย [cytoplasmic-ANCA (c-ANCA)] และการย้อมสีระหว่างนิวเคลียส [perinuclear-ANCA (p-ANCA)] เป็นรูปแบบการเรืองแสงหลักสองรูปแบบที่สามารถระบุได้โดยปฏิกิริยาอิมมูโน-

ฟลูออเรสเซนซ์ทางอ้อม รูปแบบ c-ANCA จะเกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อโปรตีนเอส 3 (PR3) เท่านั้น ในทางตรงกันข้ามรูปแบบ p-ANCA อาจเกิดจากโปรตีนหลายชนิด ส่วนใหญ่รวมถึง myeloperoxidase (MPO), cathepsin G, elastase, β -glucuronidase และอื่นๆ⁹ แม้ว่าขณะนี้จะมีหลักฐานเพิ่มขึ้นที่สนับสนุนผลการก่อโรคของแอนติบอดีเหล่านี้ใน AAV แต่กลไกการผลิต ANCA ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้¹⁰⁻¹¹ โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากยาไฮดราลาซีนมีอุบัติการณ์ร้อยละ 5.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 100 มก./วัน ถึงร้อยละ 10.4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 200 มก./วันเป็นระยะเวลานานกว่า 3 ปี¹² ถึงแม้ว่ายาไฮดราลาซีนจะถูกแทนที่ด้วยยาลดความดันโลหิตรุ่นใหม่แล้วในหลายประเทศ แต่ในประเทศกำลังพัฒนายังคงใช้ยานี้อย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นยาราคาถูก¹³

ในประเทศไทยมีรายงานการเกิดโรค AAV ในผู้ป่วยที่ใช้ไฮดราลาซีนร้อยละ 50.7 เมื่อเทียบกับโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ปฐมภูมิ¹⁴ แต่ยังไม่มี

รายงานอุบัติการณ์การเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไฮโดรลาลซีนแอนตินิวโทรฟิล (ANCA) จากการใช้ยาไฮโดรลาลซีน การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไฮโดรลาลซีนแอนตินิวโทรฟิลจากการใช้ยาไฮโดรลาลซีนเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด AAV จากยาไฮโดรลาลซีน

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยแบบไปข้างหน้า (cohort study) ครั้งนี้ศึกษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ระหว่างวันที่ 1 พฤษภาคมถึงวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2568 โดยศึกษาในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาไฮโดรลาลซีน อายุ 18 ปีขึ้นไป ไม่รวมผู้ที่มีประวัติของ AAV, โรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ อยู่ก่อนแล้ว, ผู้ป่วยที่มีบันทึกการใช้ Propylthiouracil (โปรพิลไทโอยูเรซิล) Methimazole (เมไทมาโซล) โคเคน หรือการบำบัดด้วยยาต่อต้าน Tumor necrotic factor- α , ผู้ป่วยที่มีนิ่วในไต และผู้ป่วยที่เริ่มต้นการรักษาด้วยยาไฮโดรลาลซีนเฉพาะในช่วงเวลาที่นำเสนอครั้งแรกด้วยอาการของกลุ่มหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเฉียบพลันหรือมีไตวายระยะสุดท้ายอยู่ก่อนแล้ว โดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโดยทบทวนข้อมูลส่วนบุคคล, อาการทางคลินิก, ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ผลการตรวจในห้องปฏิบัติการ ได้แก่ BUN, ครีเอตินีน (creatinine), การตรวจปัสสาวะ (urinalysis), ค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ (urine protein urine/creatinine ratio), ค่าการอักเสบ C-reactive protein (CRP), คอมพลีเมนต์ 3 และ 4 โดยจะส่งตรวจ p-ANCA, c-ANCA, ANA (anti-nuclear antibody) และ anti-dsDNA เฉพาะในรายที่ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะตั้งแต่หรือมากกว่า 3/HPF (high power field) ร่วมกับพบค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะตั้งแต่หรือมากกว่า 0.5, การวินิจฉัยโรคกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไฮโดรลาลซีนแอนตินิวโทรฟิลตามเกณฑ์ของ The 2022 ACR/EULAR classification for AAV criteria¹⁵ เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เกิดโรค

การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม n4studies¹⁶ อ้างอิงจากการใช้อุบัติการณ์การเกิดโรค AAV พบได้ 10-20 คนต่อประชากร 1 ล้านคน¹⁷ โรคหลอดเลือดอักเสบที่เกิดจากยาไฮโดรลาลซีนมีอุบัติการณ์ร้อยละ 5.4-10.4¹² เมื่อข้อมูลไม่สมบูรณ์ร้อยละ 20 จะได้ขนาดตัวอย่าง = 170 ในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นขนาดตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม = 340 หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูล ระบุรหัส บันทึกกลางคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาไฮโดรลาลซีนที่มีกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบกับกลุ่มที่ไม่เกิดกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตอักเสบด้วยสถิติ chi-square test, Fisher's exact test, Wilcoxon rank sum test, ตรวจสอบตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกส์ (logistic regression analysis) ด้วยสถิติ Binary logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ตามเอกสารเลขที่ HREC No.045/2568 ลงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2568

ผลการศึกษา

มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 345 คน พบอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีนร้อยละ 6.7 [เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีน 23 คน (ร้อยละ 6.7) และ 322 คน (ร้อยละ 93.3) ตามลำดับ] ในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีนเป็นเพศหญิง 10 คน (ร้อยละ 43.5) และ 177 คน (ร้อยละ 55) ตามลำดับ ($p = 0.394$), ค่ามัธยฐานของครีเอตินีนก่อนได้รับยาไฮโดรลาลซีนเท่ากับ 1.50 (1.30, 2.47) มก./เดซิลิตรและ 1.54 (1.10, 2.32) มก./ดล.ตามลำดับ ($p = 0.522$), ค่ามัธยฐานของ BUN วันที่เริ่มศึกษาเท่ากับ 51 (31.0, 72.5) และ 26 (18.0, 38.8) ตามลำดับ ($p < 0.001$); ผลการตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการพบว่าในกลุ่มที่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบมีค่าโปรตีนในปัสสาวะต่อค่าครีเอตินีน, เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ, ค่าการอักเสบ CRP สูงกว่า; คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำและพบ ANA มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบ; ค่ามัธยฐานของขนาดยาไฮโดรคลอโรควินที่ใช้ต่อวันในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรคลอโรควิน คือ 150 (75, 200) มิลลิกรัมและ 100 (75, 150) มิลลิกรัมตามลำดับ ($p = 0.021$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรคลอโรควิน คือ 20 (3.5, 45) เดือนและ 22 (8.0, 45.8) เดือนตามลำดับ ($p = 0.607$);

ในผู้ที่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบตรวจพบ ANCA ชนิด p-ANCA ร้อยละ 65.2, ชนิด c-ANCA ร้อยละ 43.5 และพบ ANCA ทั้งสองชนิดร้อยละ 8.4, พบการอักเสบของหลอดเลือดปอดร่วมด้วยร้อยละ 43.5; ปัจจัยอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดไตอักเสบ ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคไขมันสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคต่อมไทรอยด์ โรคไตเสื่อม ดูรายละเอียดในตารางที่ 1 และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA รายใด ตรวจพบ anti-ds DNA เลย (ยาไฮโดรคลอโรควินทำให้เกิดทั้งโรคหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA และโรค lupus ได้²²⁻²³)

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบ ($n = 345$)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	ค่ามัธยฐาน (Q1,Q3)/จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มหลอดเลือดไตอักเสบ ($n = 23$)	กลุ่มที่ไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบ ($n = 322$)	
อายุ (ปี)	68.0 (60.0, 74.0)	69.0 (57.0, 76.0)	0.971 ^a
เพศ			0.394 ^b
หญิง	10 (43.5)	177 (55.0)	
ชาย	13 (56.5)	145 (55.0)	
โรคประจำตัว			
โรคความดันโลหิตสูง	23 (100.0)	318 (99.4)	1.000 ^c
โรคเบาหวาน	9 (39.1)	187 (58.1)	0.120 ^b
โรคไขมันในเลือดสูง	16 (96.6)	273 (84.8)	0.074 ^c
โรคหัวใจขาดเลือด	3 (13.0)	80 (24.8)	0.305 ^b
โรคต่อมไทรอยด์	0	21 (6.5)	0.380 ^c
โรคหลอดเลือดสมอง	5 (21.7)	60 (18.8)	0.783 ^c
โรคหัวใจล้มเหลว	6 (26.1)	75 (23.4)	0.972 ^b
ค่าครีเอตินีนก่อนเริ่มยาไฮโดรคลอโรควิน	1.50 (1.30, 2.47)	1.54 (1.10, 2.32)	0.522 ^a
ค่า BUN วันที่เริ่มต้นศึกษา	51.0 (31.0, 72.5)	26.0 (18.0, 38.8)	< 0.001 ^a
ค่าครีเอตินีนวันที่เริ่มต้นศึกษา	4.72 (3.53, 8.99)	1.82 (1.21, 3.10)	< 0.001 ^a
ค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ	2.34 (1.20, 3.92)	0.46 (0.17, 1.79)	< 0.001 ^a
ค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ > 0.5	21 (91.3)	140 (47.3)	< 0.001 ^b
พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 3/HPF	23 (100.0)	37 (12.6)	< 0.001 ^c
ANA ชนิด homogenous	15 (65.2)	13 (17.1)	< 0.001 ^b
ANA ชนิด speckle	5 (21.7)	4 (5.3)	0.029 ^c
แอนติบอดีไซโตพลาสซึมชนิด p-ANCA	15 (65.2)	0	< 0.001 ^c
แอนติบอดีไซโตพลาสซึมชนิด c-ANCA	10 (43.5)	0	< 0.001 ^c
แอนติบอดีไซโตพลาสซึมทั้งสองชนิด	2 (8.4)	0	0.052 ^c
การอักเสบของหลอดเลือดปอด	10 (43.5)	0	< 0.001 ^c
ขนาดของยาไฮโดรคลอโรควิน (มก./วัน)	150.0 (75.0, 200.0)	100.0 (75.0, 150.0)	0.021 ^a

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบ (n = 345) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	ค่ามัธยฐาน (Q1,Q3)/จำนวน (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มหลอดเลือดไตอักเสบ (n = 23)	กลุ่มที่ไม่เกิดหลอดเลือดไตอักเสบ (n = 322)	
ขนาดของยาไฮโดรลาลาซีน > 100 มก./วัน	13 (56.5)	106 (33.3)	0.039 ^b
ระยะเวลาที่ใช้ยาไฮโดรลาลาซีน (เดือน)	20.0 (3.5, 45.0)	22.0 (8.0, 45.8)	0.607 ^a
ค่าการอักเสบ CRP	18.90 (9.25, 40.60)	2.50 (1.10, 6.40)	< 0.001 ^a
ค่าการอักเสบ CRP > 5 มก.ต่อลิตร	20 (87.0)	105 (32.6)	< 0.001 ^b
คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำ [†]	16 (69.6)	58 (18.0)	< 0.001 ^c
คอมพลีเมนต์ 4 ต่ำ [‡]	1 (4.3)	3 (0.9)	0.243 ^c

^aWilcoxon rank sum test, ^bchi-square test, ^cFisher's exact test, [†]ต่ำกว่า 90 มก.ต่อ ดล., [‡]ต่ำกว่า 9 มก.ต่อ ดล.

BUN: blood urea nitrogen, HPF: high power field, ANA: anti-nuclear antibody, p-ANCA: perinuclear-ANCA,

c-ANCA: cytoplasmic-ANCA, ANCA: anti-nutrophilic cytoplasmic antibody, CRP: C-reactive protein

ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้สัดส่วนความน่าจะเป็นของการเกิดโรค (odds ratio) โดยวิเคราะห์ตัวแปรที่ละตัว พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดไตอักเสบขึ้นกับขนาดของยาไฮโดรลาลาซีน โดยขนาดของยาที่มากกว่า 100 มก.ต่อวันมีโอกาสดังกล่าว 2.64 เท่า (ค่า 95% CI = 1.12-6.21), ค่าการอักเสบ CRP ที่มากกว่า 5 มก.ต่อลิตรมีโอกาสดังกล่าว 13.78 เท่า (ค่า 95% CI = 4.00-47.4) [แต่ค่า CI กว้างอาจมีตัวแปรอื่นที่รบกวนต้องวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวต่อ] ค่าโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะที่มากกว่า 0.5 มีโอกาสดังกล่าว 13.78 เท่า (ค่า 95% CI = 4.00-47.40) [แต่ค่า CI

กว้างอาจมีตัวแปรอื่นที่รบกวนต้องวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวต่อ], ค่า BUN ในวันที่เริ่มต้นการศึกษาเพิ่มขึ้น 1 มก.ต่อ ดล. มีโอกาสดังกล่าว 1.04 เท่า หรือร้อยละ 4 (ค่า 95% CI = 1.02-1.05), ค่าครีเอตินินในวันที่เริ่มต้นการศึกษาเพิ่มขึ้น 1 มก.ต่อ ดล. มีโอกาสดังกล่าว 1.25 เท่า หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 25 (ค่า 95% CI = 1.12-1.38), การตรวจพบ ANA ชนิด homogenous มีโอกาสดังกล่าว 9.09 เท่า (ค่า 95% CI = 3.19-25.85), การตรวจพบ ANA ชนิด speckle มีโอกาสดังกล่าว 5 เท่า (ค่า 95% CI = 1.22-20.53) และคอมพลีเมนต์ 3 ต่ำมีโอกาสดังกล่าว 10.40 เท่า (ค่า 95% CI = 4.09-26.44) ดูรายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้สัดส่วนความน่าจะเป็นของการเกิดโรคโดยวิเคราะห์ตัวแปรที่ละตัว (Univariable Odds ratio)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	Odds ratio (95% CI) ^a
อายุ (ปี)	1.00 (0.97-1.03)
เพศหญิง	0.63 (0.27-1.48)
โรคความดันโลหิตสูง	NA
โรคเบาหวาน	0.46 (0.20-1.10)
โรคไขมันในเลือดสูง	0.41 (0.16-1.05)
โรคหัวใจขาดเลือด	0.45 (0.13-1.57)
โรคต่อมธรรยธ	NA
โรคหลอดเลือดสมอง	1.20 (0.43-3.37)
โรคหัวใจล้มเหลว	1.15 (0.44-3.03)
ค่า BUN วันที่เริ่มต้นการศึกษา	1.04 (1.02-1.05)
ค่าครีเอตินินวันที่เริ่มต้นการศึกษา	1.25 (1.12-1.38)

ตารางที่ 2 ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้สัดส่วนความน่าจะเป็นของการเกิดโรคโดยวิเคราะห์ตัวแปรทีละตัว (Univariable Odds ratio) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	Odds ratio (95% CI) ^a
ค่าครีเอตินีนก่อนเริ่มใช้ยาไฮดราลาซีน	1.30 (0.84-2.00)
ค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ	1.09 (1.00-1.20)
ค่าโปรตีนต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ > 0.5	13.78 (4.00-47.40)
พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 3/HPF	NA
ANA ชนิด homogenous	9.09 (3.19-25.85)
ANA ชนิด speckle	5.00 (1.22-20.53)
ขนาดของยาไฮดราลาซีน (มก./วัน)	1.01 (1.00-1.01)
ขนาดของยาไฮดราลาซีน > 100 มก./วัน	2.64 (1.12-6.21)
ระยะเวลาที่ใช้ยาไฮดราลาซีน	1.00 (0.99-1.01)
ค่าการอักเสบ CRP	1.03 (1.01-1.04)
ค่าการอักเสบ CRP > 5 มก.ต่อลิตร	13.78 (4.00-47.4)
คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำ [†]	10.40 (4.09-26.44)
คอมพลีเมนต์ 4 ต่ำ [‡]	4.82 (0.48-48.25)

^aBinary logistic regression, [†]ต่ำกว่า 90 มก.ต่อ ดล., [‡]ต่ำกว่า 9 มก.ต่อ ดล.

NA: not available, BUN: blood urea nitrogen, HPF: high power field, ANA: anti-nuclear antibody, CRP: C-reactive protein

เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวพบว่าขนาดของยาไฮดราลาซีนที่มากกว่า 100 มก.ต่อวันมีโอกาทำให้เกิดโรค 2.84 เท่า (ค่า 95%CI = 1.16-6.95) ค่า CRP ที่มากกว่า 5 มก.ต่อลิตร มีโอกาสเกิดโรค 7.24 เท่า (ค่า 95%CI = 1.80-29.08) [แต่ CI กว้างหมายถึงอาจมีตัวแปรแทรกซ้อนหรือขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ] หรือถ้าพบ ANA ชนิด homogenous เพิ่มโอกาสเกิดโรค 9.03 เท่า (ค่า 95%CI = 3.09-26.45) [แต่ CI กว้างหมายถึงอาจมีตัวแปรแทรกซ้อนหรือขนาดตัวอย่างไม่

เพียงพอ] คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำเพิ่มโอกาสการเกิดโรค 10.1 เท่า (ค่า 95%CI =3.94-25.93) [แต่ CI กว้างหมายถึงอาจมีตัวแปรแทรกซ้อนหรือขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ] ค่าครีเอตินีนในวันที่เข้าร่วมการศึกษาที่สูงขึ้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรค 1.36 เท่า (ค่า 95% CI = 1.20-1.55) หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 36 ค่า BUN ในวันที่เข้าร่วมการศึกษาที่สูงขึ้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรค 1.03 เท่า (ค่า 95% CI =1.02-1.05) หรือเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ดูรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้สัดส่วนความน่าจะเป็นของการเกิดโรคโดยวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัว (multivariable Odds ratio)

ข้อมูลทางคลินิก	Adjusted Odds ratio (95% CI) ^a
ขนาดของยาไฮโดรลาลซีนมากกว่า 100 มก./วัน	2.84 (1.16-6.95) ^a
ค่าการอักเสบ CRP มากกว่า 5 มก.ต่อลิตร	7.24 (1.80-29.08) ^b
ANA ชนิด homogenous	9.03 (3.09-26.45) ^c
ANA ชนิด speckle	5.52 (1.30-23.42) ^c
คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำ	10.10 (3.94-25.93) ^c
ค่า BUN ในวันที่เข้าร่วมการศึกษาที่สูงขึ้น	1.03 (1.02-1.05) ^d
ค่าครีเอตินินในวันที่เข้าร่วมการศึกษาที่สูงขึ้น	1.36 (1.20-1.55) ^d

^a Binary logistic regression, 95% CI: 95% confidence interval

^a ปรับตามระยะเวลาของการใช้ยาไฮโดรลาลซีน เพศหญิง และอายุ

^b ปรับโดยพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 3/HPF และค่าโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ > 0.5

^c ปรับโดยปริมาณยาไฮโดรลาลซีนและระยะเวลาของการใช้ยาไฮโดรลาลซีน

^d ปรับโดยปริมาณยาไฮโดรลาลซีน ระยะเวลาของการใช้ยาไฮโดรลาลซีน และอายุ

CRP: C-reactive protein, ANA: anti-nuclear antibody, BUN: blood urea nitrogen

วิจารณ์

ผลการศึกษาครั้งนี้พบอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีนร้อยละ 6.7 ค่ามัธยฐานของขนาดยาไฮโดรลาลซีนที่ใช้คือ 150 (75, 200) มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาคือ 20 (3.5, 45) เดือน สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^{1-8,12} ความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีน ได้แก่ ขนาดของยาไฮโดรลาลซีนซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹² ปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดไตอักเสบ ได้แก่ อายุ โรคประจำตัว เช่น โรคเบาหวาน โรคไขข้อสูง โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคต่อมไทรอยด์ โรคไตเสื่อมก่อนใช้ยา ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบความเสี่ยง ได้แก่ เพศหญิง, โรคต่อมไทรอยด์ จีโนไทป์แอนติเจนเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ (Human leukocyte antigen-DR4: HLA-DR4), acetylation (ขบวนการเผาผลาญหรือทำลายยา) ของตับช้า และการพบยีนโมฆะสำหรับ C4 (null gene for C4) แม้ว่าความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีนดูเหมือนจะขึ้นกับปริมาณของยาไฮโดรลาลซีนที่ใช้ แต่กลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีน

ดูเหมือนจะไม่ขึ้นกับปริมาณยา จากการทบทวนรายงานของกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีนพบการใช้ยาไฮโดรลาลซีนตั้งแต่ 50 ถึง 300 มก. ต่อวันและระยะเวลาของการใช้ยาตั้งแต่สองสามสัปดาห์ถึงนานกว่าทศวรรษ¹⁸ มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการปอดและไตอักเสบรุนแรงภายในสัปดาห์¹⁹ หรือปี²⁰ ซึ่งผลการศึกษาพบการอักเสบของหลอดเลือดปอดร่วมด้วยสูงถึงร้อยละ 43.5 ความเกี่ยวข้องของชนิดของโรคต่อมไทรอยด์กับโรค AAV นั้นยังไม่สามารถระบุได้²⁰ ซึ่งไม่พบปัจจัยเหล่านี้ในผลการศึกษา นอกจากนี้ผลการศึกษาไม่ได้รวมผู้ป่วยที่ใช้ยาโปรฟิไทโอยูเรซิลและเมโทมามโซลซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษ เนื่องจากเป็นยาที่อาจทำให้เกิดโรค AAV ได้²² แต่มีผู้ป่วยโรคไทรอยด์ต่ำ 21 คน (ร้อยละ 6.5) ซึ่งไม่มีรายใดเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบ จึงมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่าโรคต่อมไทรอยด์มีผลต่อโรค AAV ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮโดรลาลซีน

ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไต ได้แก่ ปริมาณยาไฮโดรลาลซีนที่มากกว่า 100 มก. ต่อวันมีโอกาทำให้เกิดโรคเพิ่มขึ้น 2.84 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹² AAV และโรคลูปัสที่เกิดจากยาไฮโดรลาลซีนเป็นภาวะ

แทรกซ้อนที่ทราบกันมานาน ซึ่ง AAV ก่อนข้างจะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่หายากของยาไฮดราลาซีน²³⁻²⁴ ลักษณะทางคลินิกของ AAV ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนที่เด่นชัดคือกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่อักเสบก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว โรคนอกไตรวมถึงการอักเสบของปอด นอกเหนือจาก p-ANCA ไตเตอร์สูงแล้ว การประเมินทางเซรุ่มวิทยามักพบ ANA ชนิด homogenous และภาวะคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำ²⁴ จากผลการศึกษาพบว่าถ้าพบ ANA ชนิด homogenous เพิ่มโอกาสการเกิดโรคเป็น 9.03 เท่า, คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำเพิ่มโอกาสการเกิดโรคเป็น 10.1 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้²⁵ และเนื่องจากโรคหลอดเลือดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA เป็นโรคที่ทำให้เกิดการอักเสบทั้งระบบในร่างกาย (systemic inflammation) จะตรวจพบค่าการอักเสบ CRP ที่สูง¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าค่า CRP ที่มากกว่า 5 มีโอกาสเกิดโรคเป็น 7.24 เท่า ค่าครีเอตินินที่สูงขึ้นเพิ่มโอกาสการเกิดโรคร้อยละ 36 และผลการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ที่เกี่ยวข้องกับยาไฮดราลาซีนรายใดตรวจพบ anti-ds DNA เลย (หมายความว่าไม่มีรายใดเกิดทั้งโรคลูปัสและ AAV จากยาไฮดราลาซีน)

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้คือไม่ได้เจาะเลือดตรวจ ANCA ในผู้ป่วยทุกราย ตรวจเฉพาะผู้ที่ตรวจคัดกรองปัสสาวะพบการอักเสบของไตโดยดูจากการพบเม็ดเลือดแดงและโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3/HPF และ 0.5 ตามลำดับ เนื่องจากการตรวจ ANCA เป็นการตรวจทางเซรุ่มวิทยาที่ต้องส่งตรวจในห้องปฏิบัติการนอกโรงพยาบาล มีค่าใช้จ่ายสูง รวมทั้งการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มาตรวจตามนัดของแพทย์ประจำผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเก็บปัสสาวะตรวจไม่ได้จึงไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาแม้พบค่าครีเอตินินในช่วง 2-3 เดือนก่อนหน้านี้เพิ่มขึ้น (ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดไตหรือเหตุอื่นๆ) เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวโดยการปรับผลการตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 3/HPF และค่าโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะตั้งแต่ 0.5 ขึ้นไปให้คงที่ พบว่าค่า CRP

ที่มากกว่า 5 มก./ลิตรมีโอกาสเกิดโรค 7.24 เท่า ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บปัสสาวะตรวจได้เมื่อพบค่าครีเอตินินเพิ่มสูงขึ้นอาจมีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA ได้โดยเฉพาะถ้าค่าการอักเสบ CRP สูง ผลการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับ ANCA จากการใช้ยาไฮดราลาซีนครั้งนี้จึงอาจต่ำกว่าที่ควรจะเป็น และตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตโดยใช้สัดส่วนความน่าจะเป็นของการเกิดโรค เช่น การตรวจพบ ANA ชนิด homogenous, คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำ และค่าการอักเสบ CRP ที่มากกว่า 5 มก./ลิตร เพิ่มโอกาสการเกิดโรค แต่ CI กว้างหมายถึงอาจมีตัวแปรแทรกซ้อนหรือขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ ควรศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้

ข้อมูลที่น่าเสนอแนะสรุปได้ว่าอุบัติการณ์การเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิล (ANCA) จากการใช้ยาไฮดราลาซีนคือร้อยละ 6.7, บัณฑิตเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไตที่เกี่ยวข้องกับแอนติบอดีต่อไซโตพลาสซึมแอนตินิวโทรฟิลคือขนาดของยาไฮดราลาซีนต่อวัน, ตัวทำนายที่เป็นไปได้ของการเกิดการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดฝอยในไต ได้แก่ การตรวจพบ ANA ชนิด homogenous, คอมพลีเมนต์ 3 ต่ำ, ค่าครีเอตินินสูงขึ้น และค่าการอักเสบ CRP ที่มากกว่า 5 มก./ลิตร ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮดราลาซีนควรตรวจการทำงานของไตและตรวจปัสสาวะเป็นระยะ ถ้าพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่า 3/HPF และค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นควรตรวจค่าการอักเสบ CRP ถ้าสูงกว่า 5 มก./ลิตร ค่าโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะมากกว่า 0.5 ควรตรวจ ANCA, ANA, C3 เพื่อดูว่าเกิดภาวะหลอดเลือดไตอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ ANCA จากการใช้ยาไฮดราลาซีนหรือไม่ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคไตวายหรือเกิดหลอดเลือดปอดอักเสบซึ่งอาจเกิดการเจ็บป่วยรุนแรงและถึงแก่ชีวิตได้

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, Agati D', Park VDH, 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. doi: 10.2215/CJN.04391007
3. Gandhi PT, Khurana B, Munjal RS, Sekar A, Gandhi RG. Hydralazine-induced vasculitis. *Cureus* 2023;15(2):e35306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36994251/>
4. Makadia A, Persaoud V, Patel V, Choudhur S. Hydralazine-induced Vasculitis: A rare diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2023; 164(4): A4019-4020.
5. Scheuing WJ, Kumar N, Davis W, Quinet R. Case report: Hydralazine-induced ANCA-associated vasculitis. *The Rheumatologists* 2021;16. <https://www.the-rheumatologist.org/article/case-report-hydralazine-induced-anca-associated-vasculitis/4/>
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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993184/>
7. Zuckerman R. A report of two cases of hydralazine-induced ANCA vasculitis. *J Braz Nefro* 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. Radice A, Sinico RA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmunity* 2005;38(1):93-103. doi: 10.1080/08916930400022673.
10. Arrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmun Rev* 2016;15(7):704-13. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.007.
11. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(2):91–101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y
12. 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
13. Kandler MR, Mah GT, Tejani AM, Stabler SN, Salzwedel DM. Hydralazine for essential hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD004934. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004934.pub4>
14. Ouwuttipong M, Norasetthada A. The proportion and clinical differences of hydralazine associated ANCA associated vasculitis compare to primary ANCA associated vasculitis. *Buddhachinaraj Med J* 2025;42(2):175-86.

15. 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.
16. Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V, McNeil E. n4Studies: Sample size calculation for an epidemiological study on a smart device. *Siriraj Med J* 2016;68(3):160-70.
17. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):447-61. doi: 10.1016/j.rdc.2010.04.002
18. 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.
19. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: Comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009;19(3):338-47.
20. McKinnon RA, Nebert DW. Possible role of cytochromes P450 in lupus erythematosus and related disorders. *Lupus* 1994;3(6):473-8
21. Mercuzot C, Letertre S, Daien CI, Zerkowski L, Guilpain P, Terrier B, et al. Comorbidities and health-related quality of life in patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2021;20(1):102708. doi:10.1016/j.autrev.2020.102708
22. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(7):1300-10.
23. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988;318(22):1460-2.
24. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: Comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009;19(3):338-47.
25. Yokogawa N, Vivino FB. Hydralazine-induced autoimmune disease: Comparison to idiopathic lupus and ANCA-positive vasculitis. *Mod Rheumatol* 2009;19(3):338-47.