

Review Article

Analgesic nephropathy

Malinporn Jampong, Bancha Satirapoj

Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Abstract

Analgesic nephropathy is a chronic kidney disease leading to end stage renal disease that can be prevented or often arrest renal progression. The term usually refers to kidney injury induced by excessive and long use of analgesics or analgesic mixtures, especially combinations including phenacetin. The incidence of disease is uncertain because a definite diagnostic criterion is rarely made. Renal pathologic findings are characterized by renal papillary necrosis and chronic interstitial nephritis. This condition is common found among middle-aged women in around 50 to 80% of females. Commonly used drugs associated with analgesic nephropathy include aspirin, salicylamide and acetaminophen. The main mechanisms of kidney injury are accumulation of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, the reactive metabolite of acetaminophen producing lipid peroxides and arylation of tissue proteins and renal medullary ischemia. Clinical manifestations of analgesic nephropathy are generally nonspecific. It constitutes a slowly progressive form of kidney injury with and without sterile pyuria. Some patients develop renal colic from necrotic renal papillae with obstructive uropathy. Diagnostic criteria have been defined based on history of analgesic consumption and renal computed tomography scanning without contrast. The observation of decreased renal mass, combined with either bumpy contour or papillary calcification showed a high sensitivity and specificity for diagnosing disease. The first line of treatment is to discontinue the offending drug to prevent any further damage without specific treatment. The clinical course varies and depends mainly on the extent of renal damage. In addition to renal impairment, prolonged heavy analgesic use can lead to atherosclerotic disease and urothelial carcinoma.

Keywords: analgesic nephropathy, analgesic drug, papillary necrosis, chronic interstitial nephritis

โรคไตเรื้อรังจากการใช้ยาแก้ปวด

มลินพร แจ่มพงษ์, บัญชา สติระพจน์
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังจากการใช้ยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) เป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่สามารถป้องกัน และชะลอความเสื่อมได้หากวินิจฉัยได้เร็ว สาเหตุเกิดจากการใช้ยาแก้ปวดหลายชนิดหรือใช้ยาในรูปแบบผสมนานติดต่อกันหลายปี อุบัติการณ์ที่แท้จริงของโรคยังไม่แน่ชัด เนื่องจากไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน ลักษณะพยาธิสภาพทางไตที่สำคัญได้แก่ renal papillary necrosis และ chronic interstitial nephritis การดำเนินโรคค่อยเป็นค่อยไปจนเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรัง ประมาณร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วยเป็นเพศหญิง วัยกลางคน และส่วนใหญ่มีประวัติเจ็บป่วยเรื้อรังนำมาก่อน เป็นสาเหตุของการใช้ยาแก้ปวดต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยยาที่มีรายงานบ่อยได้แก่ แอสไพริน salicylamide และ acetaminophen เป็นต้น กลไกการเกิดโรคที่สำคัญเกิดจากการสะสมของสาร N-acetyl-p-benzoquinoneimine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของยา acetaminophen ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ผ่านกระบวนการ lipid peroxidation ร่วมกับเนื้อไตส่วน medulla และส่วนปลายของ papilla เกิดภาวะขาดเลือด อาการแสดงของโรคไม่จำเพาะ ตรวจพบการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่อง บางรายอาจตรวจพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ บางรายอาจมีอาการปวดบั้นเอวเป็นผลจาก renal papillary necrosis และชิ้นเนื้อไตอุดตันทางเดินปัสสาวะ การส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ใช้สารทึบสี พบไตมีขนาดเล็กและรูปร่างผิดปกติเป็นลักษณะ bumpy contour หรือพบหินปูนบริเวณเนื้อไต papilla มีความไวและแม่นยำสูงในการวินิจฉัยโรค ปัจจุบันไม่มีการรักษาจำเพาะ เมื่อสงสัย analgesic nephropathy ควรหยุดยาแก้ปวดในทันที หรือลดปริมาณให้น้อยที่สุด ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว และมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรังจากการใช้ยาแก้ปวด, ยาแก้ปวด, เนื้อไตส่วนแบปิลลาตาย, เนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ท่อไตอักเสบเรื้อรัง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400 Email: satirapoj@yahoo.com

บทนำ

โรคไตเรื้อรังจากการใช้ยาแก้ปวด (analgesic nephropathy) เป็นหนึ่งในสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่สามารถป้องกันและชะลอความเสื่อมได้ หากวินิจฉัยได้ในระยะเริ่มแรก ในอดีต analgesic nephropathy ถูกเรียกว่า phenacetin nephritis เนื่องจากมีรายงานอุบัติการณ์ของโรคได้บ่อยในช่วงที่ยา phenacetin นิยมนำมาใช้เป็นส่วนผสมในยาแก้ปวด และมีใช้อย่างแพร่หลายในสหรัฐอเมริกาและยุโรป มุลนิธิโรคไตให้คำนิยามของ analgesic nephropathy คือ “โรคไตที่เกิดจากการใช้ยาที่มีส่วนผสมของสารอย่างน้อยสองชนิดเป็นเวลานานหลายปี ได้แก่ ยากลุ่มลดไข้ ยาแก้ปวด ยา codeine และ caffeine เป็นต้น โดยทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตได้แก่ ลักษณะเนื้อไตส่วน papilla ตาย (renal papillary necrosis) และเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ท่อไตมีการอักเสบ

เรื้อรัง (chronic interstitial nephritis) และดำเนินโรคจนเข้าสู่ภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง”¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติใช้ยาแก้ปวดหลายชนิด หรือเป็นรูปแบบยาผสม ยาที่มีรายงานเป็นสาเหตุของโรคส่วนใหญ่เป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยสามารถซื้อได้ทั่วไปและใช้ยาต่อเนื่องนานหลายปี²

Analgesic nephropathy มีความสำคัญโดยพบเป็นสาเหตุอันดับที่ 10 ของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย คิดเป็นร้อยละ 0.18 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดจากรายงานของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2558 นอกจากนี้ analgesic nephropathy มีรายงานเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งของเยื่อบุผิวในระบบทางเดินปัสสาวะ (urothelial carcinoma)³ และการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว จึงเป็นที่มาของการเขียนบททวนวรรณกรรมเรื่อง analgesic nephropathy ในครั้งนี้

ระบาดวิทยา

สถิติจากการรวบรวมข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะของประเทศแคนาดาปี ค.ศ. 1981-1983 พบจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยมีสาเหตุจาก analgesic nephropathy จำนวน 14 รายต่อปี^{4,5} ในช่วงปี ค.ศ. 1960-1970 ยา phenacetin ถูกใช้เป็นส่วนผสมหลักในยาแก้ปวดหลายชนิด มีจุดประสงค์เพื่อลดอาการปวด ลดไข้ โดยเป็นที่นิยมแพร่หลายภายหลังมีรายงานการศึกษาจากประเทศออสเตรเลียและยุโรป พบ phenacetin เป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะไตเรื้อรัง จึงเป็นเหตุให้เพิกถอนการใช้ยาดังกล่าว⁶ ช่วงปี ค.ศ. 1980-1990 ประเทศอเมริกา สก๊อตแลนด์ เบลเยี่ยม และออสเตรเลียรายงานสาเหตุของภาวะไตเรื้อรังจาก analgesic nephropathy พบประมาณร้อยละ 10-15 ของสาเหตุทั้งหมด หลังจากการจับใช้ยา phenacetin ปี ค.ศ. 1996 องค์การ U.S. Renal Data System report ของสหรัฐอเมริกา รายงานอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยสาเหตุ analgesic nephropathy ลดลงเหลือร้อยละ 1 ในประชากรผิวขาว และร้อยละ 0.8 ในประชากรทุกเชื้อชาติในสหรัฐอเมริกา

อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ที่แท้จริงของโรคยังไม่แน่ชัด เนื่องจากไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน และการวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจากภาวะอื่น ๆ ก่อน analgesic nephropathy ส่วนใหญ่พบในเพศหญิงมากกว่าชาย โดยร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วยที่รายงานเป็นเพศหญิง และพบในช่วงอายุ 30-70 ปี โดยอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นในผู้สูงอายุ⁷

สาเหตุการเกิดโรค

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ หรือเจ็บป่วยเรื้อรังนานมาก่อน เป็นเหตุให้ใช้ยาแก้ปวดหลายชนิด หรือใช้ในรูปแบบยาผสม โดยมีส่วนประกอบจากยาที่มีรายงานได้แก่ แอสไพริน antipyrene, phenacetin, acetaminophen, salicylamide และยาอื่นที่มีรายงานดังแสดงในตารางที่ 1 ใช้เพื่อบรรเทาอาการปวด อักเสบ ลดไข้ และมีส่วนประกอบจาก caffeine หรือ codeine ซึ่งทำให้ผู้ใช้เกิดการเสพติด โดยประวัติการใช้ยาที่มีรายงานการเกิด analgesic nephropathy ได้แก่ ใช้ยาแก้ปวดต่อเนื่องอย่างน้อย 5 เม็ดต่อวัน ติดต่อกันอย่างน้อย 5 ปี⁸

ตารางที่ 1 ยาที่มีรายงานการเกิด analgesic nephropathy โดยมีผลทำให้เกิดการตายของเนื้อไตส่วน papilla โดยตรง¹⁷

Analgesic agents	Acetaminophen, Aminopyrine, Antipyrene, Aspirin, Phenacetin
Combination of analgesic agents	Aspirin, Antipyrene, Caffeine Aspirin, Phenacetin, Caffeine Aspirin, Phenacetin, Caffeine Aspirin, Pentazocine
Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs	Alclofenac, Benoxaprofen, Fenoprofen, Flufenamic, Glafenine, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Meclofenamic, Mefenamic, Naproxen, Oxyphenbutazone, Phenylbutazone, Tolfenamic, Zomepirac

Phenacetin เป็นยาที่มีรายงานการเกิด analgesic nephropathy มากที่สุด เมื่อเข้าสู่ร่างกาย อนุพันธ์ของยาจะถูกเมแทบอลิซึมเป็น acetaminophen และถูกเปลี่ยนแปลงต่อเป็นสารที่ทำลายเนื้อไต จากการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมในสหรัฐอเมริกาโดยติดตามผู้ป่วยจำนวน 554 รายพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยา phenacetin เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังประมาณ 5.1 เท่า และยา acetaminophen เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังประมาณ 3.2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่ใช้ยา⁹ จากการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมของ Michael F. และคณะในปี ค.ศ. 2001 ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มเข้าสู่โรคไตเรื้อรังจำนวน 1,924 รายในประเทศสวีเดน พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ acetaminophen อย่างต่อเนื่องเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณยา

ที่ใช้เพิ่มขึ้น จากรายงานพบว่าปริมาณ acetaminophen ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 500 กรัม/ปี หรือมากกว่า 1.4 กรัม/วัน จะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าประชากรทั่วไปประมาณ 5.3 เท่า¹⁰ จากการศึกษาของ Gary C Curhan และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาแก้ปวดลดไข้เรื้อรัง จำนวน 1,697 รายในสหรัฐอเมริกา พบว่า acetaminophen มีส่วนสำคัญกับการเกิด analgesic nephropathy โดยในผู้ป่วยที่ใช้ acetaminophen สะสมรวมมากกว่า 500 กรัม มีความเสี่ยงจะพบค่าอัตราการกรองไตต่ำกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร มากกว่าประชากรทั่วไป 2 เท่า¹¹ โดยสรุปการใช้ acetaminophen ในปัจจุบันจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของเภสัชกร สุกฤษฏี กาญจนสุระกิจ และคณะ ในปีค.ศ. 2020 รวบรวม 5 การศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 13,114 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ใช้

acetaminophen อย่างต่อเนื่อง มีโอกาสพบอัตราการทำงานของไตลดลงมากกว่าประชากรทั่วไป 1.23 เท่า¹²

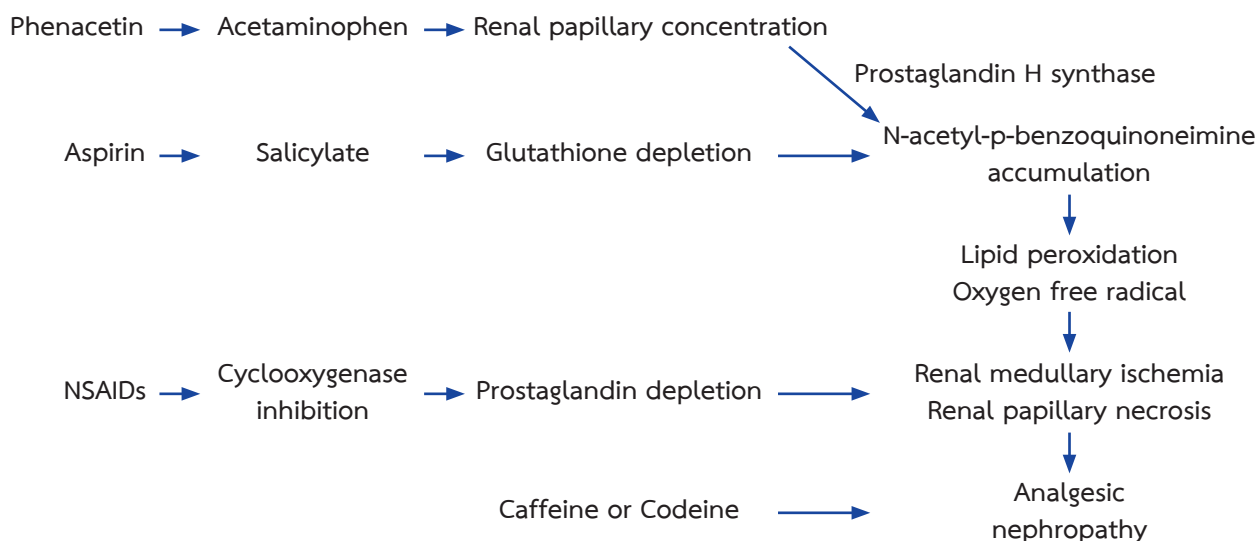
จากการศึกษาของ Thomas V. Perneger และคณะ ในปี ค.ศ. 1994 ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 716 ราย ในสหรัฐอเมริกา ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยาแอสไพรินกับค่าการทำงานของไตที่ลดลงในระยะยาว¹³ ตรงข้ามกับการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมของ Morlans M. และคณะ ศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จำนวน 340 รายในสหรัฐอเมริกาพบว่าแอสไพรินเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 2.5 เท่าเทียบกับประชากรทั่วไป¹⁴ และการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมของ Michael F. และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาแอสไพรินสะสมรวมมากกว่า 500 กรัม/ปี เพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าประชากรทั่วไป 3.3 เท่า¹⁰ โดยสรุปสำหรับยาแอสไพรินในปัจจุบัน พบว่าการใช้ยาแอสไพรินขนาดปกติต่อเนื่องเป็นเวลานานในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติและไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคไต ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Michael F. และคณะ พบว่าการใช้แอสไพรินขนาดปกติร่วมกับ acetaminophen เป็นเวลานานจะเพิ่มโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ¹⁵

กลไกการเกิดโรค

Acetaminophen ถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ prostaglandin H synthase เปลี่ยนเป็นสาร N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ผ่านขบวนการ lipid peroxidation และเกิด oxygen-free radical เกิดขบวนการ arylation ของเนื้อเยื่อโปรตีน เซลล์ตายและเกิดแคลเซียมสะสม

โดย NAPQI ที่เกิดขึ้นจะสะสมปริมาณมากที่สุดที่บริเวณเนื้อไตส่วน medulla และส่วนปลายของเนื้อไต papilla ในภาวะปกติ NAPQI ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อโดย glutathione ได้อนุพันธ์ที่ไม่เป็นพิษและขจัดออกจากร่างกาย แต่ในภาวะที่ใช้แอสไพรินควบคู่กันพบว่า แอสไพรินจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น salicylate และมีผลยับยั้งขบวนการ Hexose monophosphate shunt ในไต ส่งผลทำให้ปริมาณ glutathione ลดลงอย่างมาก โดยส่งผลให้มี NAPQI สะสมมากขึ้น เกิดขบวนการ lipid peroxidation โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณเนื้อไตส่วน medulla ตลอดจนส่งผลให้มีการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อในบริเวณดังกล่าว¹⁶

โคมิเอนไซม์ cyclooxygenase อยู่มากที่สุดไนบริเวณ medullary interstitial และเซลล์ท่อไต collecting tubule ยาในกลุ่ม NSAIDs และแอสไพรินมีผลยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase มีผลลดการผลิตสาร prostaglandin ที่ช่วยขยายหลอดเลือด และมีผลให้ปริมาณเลือดที่เข้ามาเลี้ยงเนื้อเยื่อที่ไตลดลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เนื้อไตส่วน medulla และทำให้ส่วนปลายของ papilla เกิดการขาดเลือดตามมา² นอกจากนี้ภาวะที่ร่างกายขาดสารน้ำจะทำให้มีปริมาณความเข้มข้นของแอสไพริน และ acetaminophen ในไตเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก จึงช่วยส่งเสริมให้มีการบาดเจ็บของไตเพิ่มขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยที่ใช้ยาในรูปแบบผสมโดยมีทั้งแอสไพริน และ acetaminophen ร่วมกับมีส่วนผสมของ codeine หรือ caffeine ที่ทำให้เกิดการเสพติดยา และใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะเพิ่มความเสี่ยงที่พบ analgesic nephropathy โดยมีระยะเวลาการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังมากกว่า 10-15 ปี¹⁶ สรุปกลไกการเกิดโรคแสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการเกิด analgesic nephropathy ดัดแปลงจาก Duggin และคณะ¹⁶

การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพไต

ระยะแรก เมื่อเกิดการสะสมของ NAPQI มากขึ้น เกิดขบวนการ lipid peroxidation ได้ออกซิเจนอนุมูลอิสระร่วมกับมีภาวะขาดเลือด ทำให้เกิดการทำลายของโครงสร้างภายในเนื้อไตส่วน medulla เป็นส่วนแรก โดยผนังหลอดเลือดฝอย (vasa recta capillaries) หนาตัว ท่อไตฝอย Loops of Henle ตาย และเนื้อเยื่อ interstitial ของ medulla ตายเป็นบริเวณกว้าง จากนั้นเริ่มมีการบาดเจ็บที่ท่อไต collecting tubule รวมถึงท่อไตส่วน Bellini⁷

ระยะท้าย ผนังหลอดเลือดหนาตัวเป็นพังผืด (capillary sclerosis) เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไตไม่เพียงพอเนื้อเยื่อที่บริเวณ cortex ถูกทำลาย เซลล์ fibroblasts เข้ามาในบริเวณที่อักเสบ

สร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้น ท่อไตฝอยทั้งในส่วน cortex และ medulla เกิดพังผืดตึงรั้ง (interstitial fibrosis) พบเซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาอยู่ในบริเวณดังกล่าวปริมาณมาก โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล พบการอักเสบอย่างมากที่เนื้อเยื่อ interstitium มีพังผืดเกิดขึ้นในโกลเมอรูลัส (focal segmental glomerulosclerosis) การทำงานของไตลดลง จนเข้าสู่ไตเรื้อรัง และสามารถตรวจพบ papillary calcification ได้⁷ แสดงในตารางที่ 2

ผลจากการทำลายเนื้อเยื่อไตเรื้อรังทำให้พบเยื่อผนังทางเดินปัสสาวะมีการเจริญที่ผิดปกติ (urothelial hyperplasia) และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะท่อไตและกระเพาะปัสสาวะ โดยส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายหลัง analgesic nephropathy ประมาณ 15-25 ปี¹⁷

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพไตร่วมกับอาการแสดงแต่ละระยะของโรคไตจากยาแก้ปวด¹⁷

ระยะแรก	พยาธิสภาพเกิดขึ้นที่เนื้อไตส่วน papilla หลอดเลือดฝอย vasa recta หนาตัว ปริมาณเลือดที่เข้าไปเลี้ยงไตลดลง ท่อไตฝอยและเนื้อเยื่อ interstitial ของ medulla ตายเป็นบริเวณกว้าง จากนั้นเริ่มมีการบาดเจ็บที่ท่อไต collecting tubule รวมถึงท่อไตส่วน Bellini เนื่องจากขาดออกซิเจน ไตสูญเสียความสามารถในการดูดกลับสารน้ำ
ระยะท้าย	เนื้อเยื่อบริเวณ cortex ถูกทำลาย เซลล์ fibroblasts เข้ามาในบริเวณที่อักเสบ สร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้น ท่อไตถูกทำลายเป็นบริเวณกว้าง เนื้อเยื่อ interstitium อักเสบเรื้อรัง เซลล์เม็ดเลือดขาวเข้ามาในบริเวณดังกล่าว เกิดหินปูนในเนื้อไตส่วนที่ตาย มีพังผืดเกิดขึ้นในโกลเมอรูลัส ไตสูญเสียความสามารถในการเก็บเกลือแร่ การทำงานของไตลดลง เซลล์เยื่อบุท่อไตเติบโตผิดปกติ เยื่อบุท่อไตบางส่วนเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง และพบภาวะความดันโลหิตสูง

อาการและอาการแสดงของโรค

ความผิดปกติที่พบได้แบ่งเป็น 2 ระยะ

ระยะแรก¹⁸

- ปัสสาวะบ่อย และปัสสาวะกลางคืน เนื่องจากเนื้อไตสูญเสียความสามารถในการเก็บน้ำและเกลือแร่ เป็นผลจากการอักเสบเรื้อรังของเนื้อเยื่อ interstitium
- ปวดบั้นเอวพบได้ร้อยละ 25-85 เป็นผลจากเนื้อไตส่วน papilla ตาย และหลุดลอกออกมาที่กรวยไตหรือท่อไต หากชิ้นเนื้อดังกล่าวไปอุดตันทางเดินปัสสาวะของไตทั้ง 2 ข้าง ก็อาจพบภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยได้
- อาการของกระเพาะปัสสาวะอักเสบเรื้อรัง แต่ตรวจเพาะเชื้อไม่พบเชื้อก่อโรคพบได้ร้อยละ 30-60

ระยะท้าย¹⁸

- การทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่อง
- ภาวะความดันโลหิตสูง
- ภาวะเลือดจางพบได้ร้อยละ 60-90 โดยระดับความรุนแรงของเลือดจางมากกว่าค่าการทำงานของไตที่ลดลง
- ปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวเป็นผลมาจากเนื้อไตส่วน papilla ตาย หรือเกิดเนื้องอกในระบบทางเดินปัสสาวะพบได้ร้อยละ 50-100

- โปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1-2 กรัม/วัน
- อาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย เนื่องจากยาแก้ปวดที่ใช้มีส่วนผสมของ NSAIDs ซึ่งทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารพบได้ร้อยละ 40-60

การวินิจฉัยเพิ่มเติม

ปัจจุบัน analgesic nephropathy ไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน อาศัยประวัติการใช้ยาแก้ปวดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ แต่ไม่พบการติดเชื้อ (sterile pyuria) ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1-2 กรัม/วัน น้อยรายที่พบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเกิน 3.5 กรัม/วัน² ซึ่งเป็นผลมาจากการบาดเจ็บเรื้อรังของโกลเมอรูลัส และเกิดพยาธิสภาพแบบ focal segmental glomerulosclerosis⁷ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ ร่วมกับพลาสมา ครีเอตินินในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยาแก้ปวดเรื้อรัง เพื่อช่วยในการวินิจฉัย analgesic nephropathy ตั้งแต่ระยะแรก เมื่อสงสัยภาวะดังกล่าวการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ใช้สารทึบรังสี พบไตมีขนาดเล็กและรูปร่างผิดปกติเป็นลักษณะตะปุ่มตะป่ำ (bumpy contour) หรือพบหินปูนบริเวณเนื้อไต papilla³ ช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้มากขึ้น

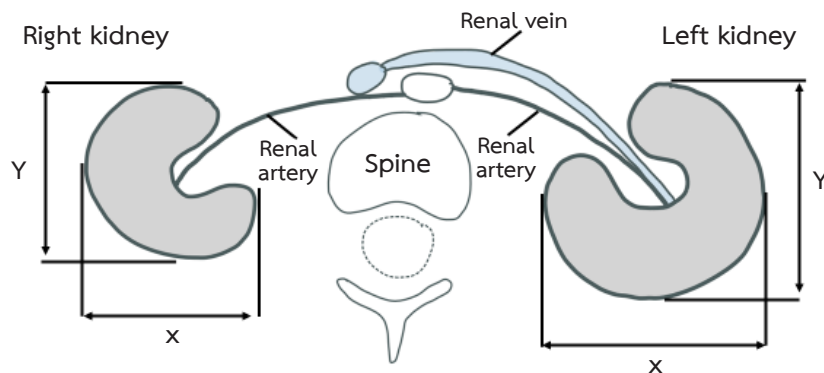
จากรายงานของ Marc E. และคณะ นำเสนอเกณฑ์การวินิจฉัย analgesic nephropathy จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ไม่ใช้สารทึบรังสี โดยพิจารณาขนาดและรูปร่างของไต ดังนี้³

- วัดขนาดไตจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในแนวตัดขวาง โดยผลรวมของด้านกว้างและยาวของไตแต่ละข้าง ถ้าน้อยกว่า 103 มม. ในเพศชาย หรือน้อยกว่า 96 มม. ในเพศหญิง แสดงว่าไตมีขนาดเล็กแสดงในรูปที่ 2
- รูปร่างไต bumpy contour จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ในแนวตัดขวาง โดยไตรูปร่าง bumpy contour คือ พบรอยหยักที่ไตอย่างน้อย 3 รอยขึ้นไป แสดงในรูปที่ 3,4

- ตำแหน่งหินปูนบริเวณเนื้อไต papilla แสดงในรูปที่ 3,4 หากพบลักษณะของไตดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ร่วมกับมีประวัติการใช้ยาที่เข้าได้ ความไวและความจำเพาะจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการวินิจฉัย analgesic nephropathy อยู่ที่ร้อยละ 90 แสดงในตารางที่ 3

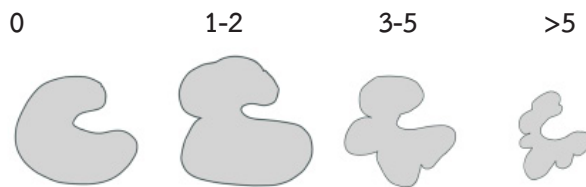
Computed tomography finding in analgesic nephropathy



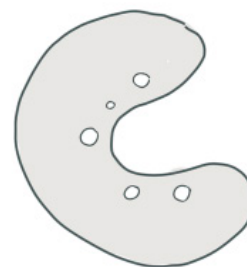
รูปที่ 2 การวัดขนาดไตจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยผลรวมของด้าน X และ Y ของไตแต่ละข้าง ถ้าน้อยกว่า 103 มม. ในเพศชาย หรือน้อยกว่า 96 มม. ในเพศหญิง บ่งบอกถึงไตมีขนาดเล็ก³

Computed tomography finding in analgesic nephropathy

Number of indentations

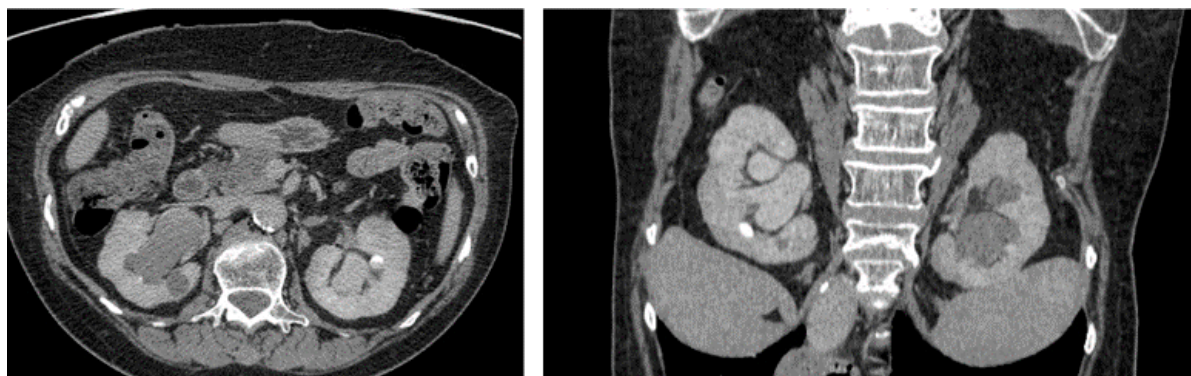


A) Bumpy Kidneys



B) Renal papillary calcifications

รูปที่ 3 รูปร่างของไตจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บ่งชี้ถึงภาวะ analgesic nephropathy A) ไตมีรูปร่างตะปุ่มตะป่ำ พบรอยหยักที่ไตอย่างน้อย 3 รอยขึ้นไป B) ตำแหน่งของหินปูนที่เนื้อไตส่วน³



รูปที่ 4 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงรูปร่างไตตะปุ่มตะป่ำ และพบหินปูนที่เนื้อไตส่วน papilla ทั้งสองข้างในผู้ป่วยรายนี้พบลักษณะ pelvicalyceal dilatation ของไตทั้งสองข้าง

ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของลักษณะไตที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง³

ลักษณะที่พบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
ไตขนาดเล็ก ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง	95 77	10 86
ไตรูปร่างตะปุ่มตะป่ำ ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง	50 62	90 93
หินปูนที่เนื้อไตส่วน papilla ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง	87 92	97 100
ไตขนาดเล็กร่วมกับรูปร่างตะปุ่มตะป่ำหรือพบหินปูนที่เนื้อไตส่วน papilla ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง	90 77	90 100

การวินิจฉัยแยกโรค

จากพยาธิสภาพพบลักษณะการตายของเนื้อไตบริเวณ medulla และเนื้อไตส่วน papilla พบได้ร้อยละ 25-85 ของผู้ป่วย analgesic nephropathy แต่อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพดังกล่าวสามารถพบได้ในภาวะอื่นเช่นเดียวกัน เช่น โรคไตจากเบาหวาน sickle cell disease¹⁹ โรคไตที่เกิดจากภาวะอุดกั้นทางเดินปัสสาวะ ภาวะกรวยไตอักเสบจากการติดเชื้อ ภาวะติดเชื้อวัณโรคในระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะหลอดเลือดแดงอักเสบทั่วร่างกาย โรคไตในผู้ป่วยตับแข็ง และโรคไตจากพิษสุราเรื้อรัง²⁰ เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัย analgesic nephropathy ยังไม่ชัดเจน จำเป็นต้องอาศัยประวัติการใช้ยาแก้ปวดเป็นเวลานาน ร่วมกับพบรูปร่างและขนาดของไต

ที่เปลี่ยนแปลงจากในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และค้นหาสาเหตุของไตวายจากภาวะอื่นร่วมด้วยเสมอ

ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

โรคหลอดเลือดแดงแข็ง

จากการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมของ Ulrich C และคณะ ปี ค.ศ. 1991 ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยา phenacetin เป็นเวลา 20 ปี จำนวน 623 ราย พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 2.9 เท่า เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจล้มเหลวและโรคหลอดเลือดสมองตีบ 1.8 เท่า และเพิ่มโอกาสเกิดโรคความดันโลหิตสูง 1.6 เท่าเทียบกับคนปกติ

เป็นผลมาจาก phenacetin ทำให้ผนังหลอดเลือดฝอยหนาตัวและเป็นพังผืดทั่วร่างกาย จึงมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น²¹

มะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ

เชื่อว่าอนุพันธ์ของยา phenacetin คือ N-hydroxylated phenacetin มีการสะสมปริมาณมากในเนื้อไต และทำให้เกิดขบวนการทำลายเนื้อไต เยื่อบุท่อไต และเยื่อบุระบบทางเดินปัสสาวะ ในระยะยาวเซลล์บริเวณดังกล่าวจึงมีการเติบโตผิดปกติ (urothelial atypia) และกลายเป็นมะเร็ง²² โดยมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะที่มีรายงานสัมพันธ์กับ analgesic nephropathy ได้แก่ transitional cell carcinoma, renal cell carcinoma และ sarcoma โดยพยาธิสภาพที่พบส่วนใหญ่เป็นหลายตำแหน่งในทางเดินปัสสาวะ และมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่สัมพันธ์กับยาแก้ปวด ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็ง ได้แก่ มีประวัติให้ phenacetin สะสมมากกว่า 9.1 กก. หรือนานกว่า 17 ปี ในเพศหญิง²³

จากการศึกษาติดตามผู้ป่วยย้อนหลังของ Ingemar B. และคณะ ในประเทศสวีเดน จากผลพยาธิสภาพทางไตผู้ป่วย analgesic nephropathy จำนวน 56 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจาก analgesic nephropathy มีลักษณะเยื่อบุทางเดินปัสสาวะที่เติบโตผิดปกติ (urothelial atypia) 27 ราย จากทั้งหมด 56 ราย และพบมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ 4 ราย²⁴ จากการศึกษาแบบกลุ่มควบคุมของ Maegret M. และคณะ ในประเทศออสเตรเลีย โดยศึกษาชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยที่มีหลักฐานของมะเร็งที่กรวยไต (renal pelvis cancer) จำนวน 66 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยา phenacetin หรือพบหลักฐานของเนื้อไตส่วน papilla ตายเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่ไตและระบบทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้น 3.5-7 เท่า และหากมีประวัติการใช้ยา phenacetin ร่วมกับพบเนื้อไตส่วน papilla ตาย จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่ไตและระบบทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้น 20 เท่าของคนปกติ²² นอกจากนี้มีรายงานร้อยละ 8-10 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย analgesic nephropathy พบมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยจากรายงานพบมะเร็งหลังจากเริ่มใช้ยานาน 15-25 ปี โดยมีอาการปัสสาวะเป็นเลือด หรือพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะจากการตรวจวิเคราะห์ ดังนั้นหากพบอาการดังกล่าวควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะ⁵ แสดงในตารางที่ 4

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากยาแก้ปวดที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

เพิ่มอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากสาเหตุอื่นถึงร้อยละ 10 บางการศึกษาจึงแนะนำให้พิจารณาตัดไตเดิมของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเป็นมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตใหม่ แต่อย่างไรก็ตามขาดการศึกษาขนาดใหญ่ยืนยันคำแนะนำดังกล่าว²⁴

การรักษา

เมื่อสงสัย analgesic nephropathy ผู้ป่วยควรหยุดยาแก้ปวดในทันที หรือลดปริมาณให้น้อยที่สุดเพื่อป้องกันการอักเสบและการตายของเนื้อไตที่เพิ่มขึ้น ระยะแรกของโรคควรพิจารณาให้สารน้ำเพื่อให้ปริมาณเลือด และออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อบริเวณไตอย่างเพียงพอ² สืบค้นเพิ่มเติมหาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและทำการรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการบาดเจ็บของไตเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการดำเนินโรคขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของไตที่เปลี่ยนแปลง หากมีการทำลายและเกิดพังผืดในเนื้อไตเป็นบริเวณกว้าง ส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายแม้จะหยุดยาแล้วก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีรายงานยาหรือการรักษาที่จำเพาะ แนะนำให้ดูแลรักษาแบบประคับประคองตามระยะของโรคไตเรื้อรัง เนื่องจาก analgesic nephropathy มีรายงานเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งในเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ ผู้ป่วยทุกรายจึงควรได้รับการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะทุกปี และพิจารณาส่งพบศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ เพื่อสืบค้นเพิ่มเติมกรณีปัสสาวะผิดปกติ

การพยากรณ์โรค

จากรายงานของ Mackinnon B. และคณะ ศึกษาผู้ป่วย analgesic nephropathy จำนวน 78 ราย ในประเทศสกอตแลนด์ พบว่าเพศชาย และการตรวจโปรตีนในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงสัมพันธ์กับอัตราการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดแดงแข็งเป็นโรคร่วมและอัตราการทำงานของไตต่ำมากตั้งแต่แรกวินิจฉัยโรคเพิ่มความเสี่ยงของการเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตและเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ²⁵ การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเนื้อไตที่ถูกทำลาย และปริมาณพังผืดในเนื้อไต ผู้ป่วยที่หยุดยาที่เป็นสาเหตุในระยะเริ่มต้น บางรายพบว่าการอัตราการทำงานของไตอาจคงที่ หรือดีขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามหากพยาธิสภาพไตมีการอักเสบและเป็นพังผืดปริมาณมากแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย²⁵

ตารางที่ 4 ข้อมูลการศึกษา analgesic nephropathy และการเกิดภาวะแทรกซ้อน

Study design	Location, year of study	Case patients	Controls	Definition of analgesic abuse	Odd ratio of renal failure compared with controls	Odd ratio of urothelial cancer compared with controls	Odd ratio of CVD compared with controls
McCredie et al. ²² (Case-control studies)	Australia, 1986	• 7 patients with urothelial cancer without RPN • 27 patients with urothelial cancer with RPN	1,195 population based	>1000 g. of PhA per lifetime	-	3.6 20	-
Dubach et al. ²¹ (Prospective controlled cohort studies)	Switzerland, 1991	623 women who regular phenacetin used	621 healthy women	Urine positive for N-acetyl-p-aminophenol*	PhA 8.1	1.9	2.9
Perneger et al. ¹³ (Case-control studies)	German, 1994	716 patients with ESRD	361 population based	>5000 pills per lifetime	AC 2.4 AS 1.0 NSAIDs 8.8	-	-
Fored et al. ¹⁰ (Case-control studies)	Sweden, 2001	926 patients with early CRF	998 population based	Twice a week for 2 months	AS 2.5 AC 2.5 AS+AC 2.2	-	-
Blohme et al. ²⁴ (Observational studies)	Sweden, 1981	84 patients with ESRD due to analgesic nephropathy		History of regular consumption of PhA	-	4 cases of urothelial malignancy among 84 patients	-
Curhan et al. ¹¹ (Observational studies)	USA, 2004	1,697 healthy women		500-2999 g. of AC per lifetime	AC 2.33 (Compare with cumulative of AC < 100 g. per lifetime)	-	-

AC: acetaminophen, AS: aspirin, PhA: phenacetin containing analgesics, NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, RPN: renal papillary necrosis, CRF: chronic renal failure

*N-acetyl-p-aminophenol คือสารอนุพันธ์ของ phenacetin

สรุป

Analgesic nephropathy มีลักษณะการดำเนินโรคอย่างค่อยเป็นค่อยไป พยาธิสภาพในไตที่สำคัญ ได้แก่ การอักเสบเรื้อรังที่เนื้อเยื่อ interstitium และพบการตายของเนื้อไตส่วน papilla พบบ่อยในผู้หญิง วัยกลางคน ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน อาศัยประวัติการใช้ยาที่ต้องสงสัยเป็นเวลานานกว่า

3-4 ปี โดยเฉพาะยาในรูปแบบผสมที่มีแอสไพริน และ acetaminophen ร่วมกับพบไตขนาดเล็กและรูปร่าง bumpy contour จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ในระยะยาวพบอุบัติการณ์ของมะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้น การวินิจฉัย analgesic nephropathy ได้ตั้งแต่วัยเริ่มแรก และหยุดยาที่เป็นสาเหตุอาจช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM, Jr., et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:162-5.
2. Sampathkumar K, Rajiv A, Sampathkumar D. Analgesic Nephropathy—A Painful Progression. *Clinical Medicine Insights: Urology.* 2016;9: S13179.
3. De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic Nephropathy. *N Engl J Med.* 1998; 338(7):446-52.
4. Fenton S, Desmeules M, Copleston P, Arbus G, Froment D, Jeffery J, et al. Renal replacement therapy in Canada: a report from the Canadian Organ Replacement Register. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:134-50.
5. Gault MH, Wilson DR. Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management, and outcome. *Kidney Int.* 1978;13:58-63.
6. Yaxley J. Common Analgesic Agents and Their Roles in Analgesic Nephropathy: A Commentary on the Evidence. *Korean J Fam Med.* 2016;37:310-6.
7. Vadivel N, Trikudanathan S, Singh AK. Analgesic nephropathy. *Kidney Int.* 2007;72:517-20.
8. Schlondorff D. Renal prostaglandin synthesis. Sites of production and specific actions of prostaglandins. *Am J Med.* 1986;81:1-11.
9. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, Buckalew VM, Jr., Dennis VW, Blythe WB, et al. Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1989;320:1238-43.
10. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1801-8.
11. Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1519-24.
12. Kanchanasurakit S, Arsu A, Siriplabpla W, Duangjai A, Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2020;39:81-92.
13. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of Kidney Failure Associated with the Use of Acetaminophen, Aspirin, and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1675-9.
14. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;30:717-23.
15. Forel CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, Aspirin, and Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1801-8.
16. Duggin GG. Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:S39-47.
17. Bach PH, Hardy TL. Relevance of animal models to analgesic-associated renal papillary necrosis in humans. *Kidney Int.* 1985;28:605-13.
18. Murray TG, Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the U.S.A.: epidemiologic, clinical and pathogenetic features. *Kidney Int* 1978;13:64-71.
19. Pereira BJ, de Andrade R. Renal papillary necrosis in a patient with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38:267-70.
20. Jung DC, Kim SH, Jung SI, Hwang SI, Kim SH. Renal Papillary Necrosis: Review and Comparison of Findings at Multi-Detector Row CT and Intravenous Urography. *RadioGraphics* 2006;26:1827-36.
21. Dubach UC, Rosner B, Stürmer T. An Epidemiologic Study of Abuse of Analgesic Drugs. *N Engl J Med.* 1991;324:155-60.
22. McCredie M, Stewart JH, Carter JJ, Turner J, Mahony JF. Phenacetin and papillary necrosis: independent risk factors for renal pelvic cancer. *Kidney Int.* 1986;30:81-4.
23. Nanra RS. Renal effects of antipyretic analgesics. *Am J Med.* 1983;75:70-81.
24. Blohmé I, Johansson S. Renal pelvic neoplasms and atypical urothelium in patients with end-stage analgesic nephropathy. *Kidney Int.* 1981;20:671-5.
25. Mackinnon B, Boulton-Jones M, McLaughlin K. Analgesic-associated nephropathy in the West of Scotland: a 12-year observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1800-5.