

Review Article

Anticoagulant-related nephropathy

Wasin Bunpeth, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine Phramongkutklao Hospital and College of Medicine***Abstract**

Anticoagulant-related nephropathy (ARN) is recognized form of kidney injury in which over anticoagulation with International Normalized Ratio (INR) of > 3.0 causes glomerular hemorrhage, tubular injury, and intratubular red cells and red cell casts obstruction. The main mechanism includes warfarin-induced thrombin depletion, deletion in activated protein C and endothelial protein C receptor signaling. The definite diagnosis is to kidney biopsy, which is at high risk of bleeding disorders. Early diagnosis and timely cessation of the offending medication has the potential to prevent renal progression. Treatments for ARN is crucial to balance the risks and benefits of anticoagulation and optimize treatment.

Keywords: anticoagulant-related nephropathy, warfarin-related nephropathy, hematuria

โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด

วศิน บุญเพชร, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy) เป็นภาวะที่เกิดจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด มักสัมพันธ์กับระดับไอเอ็นอาร์ที่มากกว่า 3 ทำให้เกิดเลือดออกในโกลเมอรูลัส มีการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต ทำให้เกิดการบาดเจ็บของท่อไตตามมา โดยกลไกเกิดจากการลดลงของทรอมบิน ร่วมกับการกระตุ้นโปรตีนซีบีบีบนผิวหลอดเลือดทำให้เกิดภาวะไตวาย การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การตัดชิ้นเนื้อไต ซึ่งมีความเสี่ยงสูงจากภาวะเลือดออกผิดปกติ ดังนั้นต้องอาศัยอาการทางคลินิก และผลการตรวจเลือดในการวินิจฉัยโรคเป็นสำคัญ หลักการรักษาคือ การรักษาแบบประคับประคอง โดยการหยุดยาด้านการแข็งตัวของเลือด ปรับการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และรักษาปัจจัยเสี่ยงของไตวายอื่น ๆ

คำสำคัญ: สารต้านการแข็งตัวของเลือดที่เกี่ยวข้องกับโรคไต, ปัสสาวะเป็นเลือด

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

บทนำ

ปัจจุบันมีการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั่นพลิ้ว และผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัดเปลี่ยนข้อ โดยมีทั้งยากลุ่มเก่าที่ใช้มาเป็นระยะเวลานาน เช่น ยา warfarin และยากลุ่มใหม่ ๆ ที่ออกฤทธิ์ต้านลิ่มเลือดโดยตรง (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอย่างจำเพาะ ในปัจจุบันประกอบด้วยยาสองกลุ่ม ได้แก่ direct thrombin inhibitor (dabigatran) และ factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban และ endoxaban) เมื่อใช้กลุ่มยาดังกล่าวมากขึ้นจึงมีรายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการใช้ยา หนึ่งในนั้นคือ โรคไตจากสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant-related nephropathy)

Anticoagulant-related nephropathy หรือที่เรียกอีกอย่างในอดีตว่า warfarin-related nephropathy เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างหนึ่ง ที่เกิดจากการได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดเกินขนาด ไม่ว่าจะเป็นยา warfarin หรือ NOAC^{1,2} ในระยะแรกของการเริ่มยา โดยมีรายงานมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และเมื่อเกิดโรคจะเพิ่มอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรัง และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรทราบถึงหลักการวินิจฉัยโรค

กลไกการเกิดโรค และแนวทางการป้องกันและรักษา anticoagulant-related nephropathy ในปัจจุบัน

ความเป็นมาของโรค

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy เป็นภาวะที่พบได้บ่อยมากขึ้นในเวชปฏิบัติ แต่มีการวินิจฉัยโรคจริงในทางคลินิกน้อยกว่าความเป็นจริง และการวินิจฉัยโรคที่ล่าช้าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต อัตราทุพพลภาพ และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย¹

ยา warfarin เป็นยาที่ถูกค้นพบมานานกว่า 60 ปี และเป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ภาวะ anticoagulant-related nephropathy ถูกรายงานครั้งแรก^{2,3} ในปี ค.ศ. 1964 โดย Reily และคณะ ในผู้ป่วยที่มาด้วยปัสสาวะเป็นเลือด โดยไม่ทราบสาเหตุจำนวน 35 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 200 ราย ที่ได้รับยา warfarin โดยภาวะดังกล่าวไม่ได้สัมพันธ์กับระดับโปรทรอมบินในเลือด⁴

ต่อมาในปี ค.ศ. 2009 ได้มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย 9 ราย ที่ไม่ทราบสาเหตุ² โดยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีการได้รับยา warfarin ร่วมกับมีระดับการแข็งตัวของเลือดมากกว่าเกณฑ์ก่อนที่จะมีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีรายงานการตรวจชิ้นเนื้อไตพบเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส (glomerular hemorrhage) เม็ดเลือดแดงผิดปกติ (dysmorphic red blood cells) การตาย

เฉพาะส่วนของท่อไตแบบเฉียบพลัน (acute tubular necrosis) และการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต (occlusive red blood cell tubular casts) และมีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา warfarin และยาการแข็งตัวของเลือด NOAC หลังการตัดไต และตรวจพยาธิสภาพพบลักษณะของ acute tubular necrosis และ glomerular hemorrhage เช่นเดียวกับพยาธิสภาพดังกล่าวข้างต้น⁵

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของกลุ่มอาการ anticoagulant-related nephropathy ยังไม่ทราบเป็นที่แน่นอน เนื่องจากมีข้อจำกัดจากขาดเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคที่ชัดเจน และรายงานส่วนใหญ่ไม่มีการตรวจพยาธิสภาพไต ดังนั้น อุตติการณ์จากรายงานต่าง ๆ จึงมีหลากหลายขึ้นกับรูปแบบการศึกษา โดยจากรายงานขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต จำนวน 8,636 ราย จาก Ohio State University Wexner Medical Center พบภาวะ anticoagulant-related nephropathy 41 ราย หรือร้อยละ 0.5 โดยพบในผู้ป่วยได้รับยา warfarin 28 ราย ยา NOAC 2 ราย ยาต้านเกล็ดเลือด 1 ราย ยาเฮปาริน 4 ราย และเกิดจากภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) 6 ราย⁶ เห็นได้ว่าพบความชุกของโรคค่อนข้างต่ำ ซึ่งอาจเกิดได้จากสาเหตุดังต่อไปนี้

1. ไม่ทราบจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ที่ได้รับยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด
2. อายุรแพทย์โรคไต พยายามหลีกเลี่ยงการเจาะชิ้นเนื้อไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากกังวลการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันขณะหยุดยาต้านการแข็งตัวของเลือดและความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกบริเวณที่เจาะชิ้นเนื้อไต หลังจากเริ่มยาสารต้านการแข็งตัวของเลือด
3. ไม่คิดถึงภาวะ anticoagulant-related nephropathy เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย เช่น โรคไตเรื้อรังอยู่เดิม มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่เดิม ร่วมกับได้รับยากลุ่มต่าง ๆ เช่น angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB) และ diuretics ทำให้แพทย์คิดถึงภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นมากกว่า anticoagulant-related nephropathy

ปัจจัยเสี่ยงของโรค

การเกิด warfarin-related nephropathy สัมพันธ์กับการมีระดับการแข็งตัวของเลือดมากเกินค่าปกติ หรือระดับไอเอ็นอาร์ (INR) ที่มากกว่า 3 โดยเกิดขึ้นในช่วง 8 สัปดาห์ของการใช้ยา¹ ร่วมกับโรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการเกิดโรค โดยมีรายงานการเกิดโรคร้อยละ 33-37 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีโรคไตเรื้อรังพบเพียงร้อยละ 16.5^{1,8} โดยเชื่อว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความสามารถในการขจัดยาที่ลดลง จากการศึกษาของ Dreisbach และคณะ พบว่าระดับยา warfarin เพิ่มขึ้นได้มากถึงร้อยละ 50 ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของ cytochrome P450 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰

สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคอื่น ๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ ภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น การใช้ยากลุ่มอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น แอสไพริน ACEI, ARB และ calcium channel blockers และปัจจัยทางพันธุกรรมจากยีนที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมของยา (gene polymorphisms affecting warfarin metabolism) เช่น CYP2C9*3 polymorphism

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา warfarin จะมีการเกิด warfarin-related nephropathy อย่างน้อยหนึ่งครั้ง ในช่วงที่รับยาร้อยละ 20.5^{1,9} ซึ่งคาดว่าเป็นผลจากปัจจัยอื่น ๆ มารบกวนทำให้ระดับยา INR สูงขึ้น เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะ และยาอื่น ๆ หรืออาจมีกลไกอื่นที่เป็นสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น drug-induced tubulointerstitial nephritis, spontaneous atheroembolic disease, calciphylaxis จาก microvascular calcification, intimal proliferation และ vascular microthrombi

กลไกการเกิดโรค

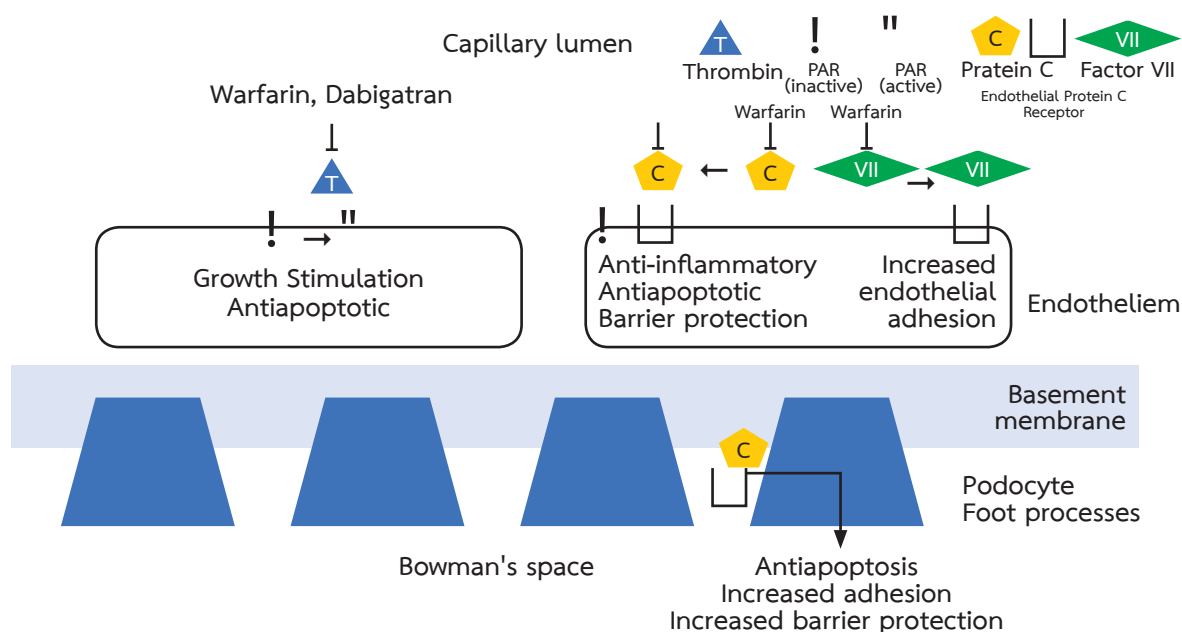
กลไกการเกิดเลือดออกในปัสสาวะจากยาแล้วนำไปสู่ภาวะ anticoagulant-related nephropathy อธิบายจากการที่ glomerular filtration barrier ถูกทำลาย ทำให้เกิดเลือดออกใน Bowman space หรือเรียกว่า glomerular hemorrhage และเลือดออกในท่อไต (renal tubule) เกิดเป็น red blood cell (RBC) casts ในท่อไต ซึ่งทำให้เกิดการอุดตัน และการขาดเลือดของเซลล์ท่อไต² ร่วมกับระดับฮีโมโกลบินหรือเหล็กที่ปลดปล่อยจากเซลล์เม็ดเลือดแดงทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ ส่งผลให้ปริมาณหน่วยไต (nephron mass) ลดลง ดังนั้นหน่วยไตที่เหลืออยู่จึงเกิด hyperfiltration injury นำไปสู่ภาวะไตเรื้อรัง

กลไกระดับโมเลกุลยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ thrombin ซึ่งเป็นสารกันแข็งตัวของเลือดแบบพึ่งฟิงวิทามินเค (vitamin K-dependent coagulation) ทำให้ระดับ proteinase-activated receptors (PARs) ภายในเซลล์ของผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญทำให้เกิดการทำลายของผนังหลอดเลือด¹¹ ซึ่งนำไปสู่การเกิดเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส ดังแสดงกลไกการเกิดโรดดัง **รูปที่ 1** โดยมีการศึกษาในสัตว์ทดลองใช้ PARs antagonist และการให้วิตามินเคสามารถลดการเกิดโรคได้¹²

นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตสูงอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา warfarin หรือยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ เช่น dabigatran ที่มีการทำลายของหลอดเลือดจากการลดลงของทรอมบิน นำไปสู่การที่โกลเมอรูลัสถูกทำลาย¹³ และการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การให้โปรตีนซีสามารถลดขบวนการ apoptosis ต่อเซลล์ podocytes ได้^{14,15} และสามารถลดอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ได้

อย่างไรก็ตามมีข้อคัดค้านทฤษฎีดังกล่าวดังนี้

1. การกระตุ้นการสร้าง PARS ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด โดยไม่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกในโกลเมอรูลัส และไม่ได้มีลักษณะพยาธิสภาพใดดังกล่าว¹⁶⁻¹⁸
2. การใช้ PARS antagonist เช่น vorapaxar ไม่ลดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เมื่อเทียบกับกลุ่มทดลอง¹⁹



PAR, proteinase-activated receptor

รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy

ลักษณะอาการทางคลินิก

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ INR มากกว่า 3.0 ส่วนใหญ่ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันเกิดภายใน 8 สัปดาห์หลังได้รับยาต้านลิ่มเลือด โดยมีการทำงานของไตลดลง และปัสสาวะเป็นเลือดร่วมด้วย ส่วนใหญ่เป็น microscopic hematuria มากกว่า gross hematuria โดยอาจพบเม็ดเลือดแดงชนิด dysmorphic RBCs หรือ RBC casts ได้ แต่มักไม่พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ แต่อย่างไรก็ตาม หากไม่พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะไม่สามารถตัดภาวะนี้ออกไปได้ เนื่องจากอาจตรวจเจอเป็นครั้งคราวหรืออาจเป็นจากเม็ดเลือดแดงอุดตันภายในหลอดเลือดโกลเมอรูลัส และมีการอุดตันของเม็ดเลือดแดงในท่อไต (occlusive red blood cell tubular casts)

จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไต พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 61 ปี โดยเป็นเพศชาย ร้อยละ 60 น้ำหนักเฉลี่ย 99 กก. โดยสาเหตุของความจำเป็นที่ต้องได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดจากหัวใจเต้นผิดจังหวะ

รองลงมาคือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และ antiphospholipid syndrome ตามลำดับ โรคร่วมพบ ความดันโลหิตสูงได้ร้อยละ 23 และโรคเบาหวานร้อยละ 13 ระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 1.29 มก./ดล.ก่อนการให้ยา และระดับครีเอตินินในเลือดสูงสุดขณะวินิจฉัยโรคเฉลี่ย 4.16 มก./ดล.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ควรสงสัยภาวะ anticoagulant-related nephropathy ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร่วมกับมีระดับ INR ที่มากกว่า 3 และมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย โดยการส่งตรวจเบื้องต้นประกอบด้วย การตรวจพื้นฐาน ตั้งแต่การตรวจปัสสาวะเพื่อตรวจหาเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะและการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อแยกภาวะท่อไตอุดตันออกไป

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การตรวจชิ้นเนื้อไต พบภาวะเลือดออกภายในโกลเมอรูลัส คือการพบเม็ดเลือดแดงใน Bowman space การตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง หรือ acanthocytes อุดตัน

ในท่อไตส่วนปลาย พบลักษณะของ acute tubular necrosis และเซลล์อักเสบสะสมภายใน tubulointerstitium ร่วมด้วยถึงร้อยละ 54 จาก oxidative stress จากการที่ไอออนอิสระ (free iron) และฮิโมโกลบินมีผลต่อท่อไตโดยตรง

ลักษณะของโกลเมอรูลัสอื่น ๆ จะปกติจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ทั้ง light, immunofluorescence และ electron microscopy อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่าโรคทางโกลเมอรูลัสร่วมด้วยคือ IgA-predominant immune complexes ภายในโกลเมอรูลัสร้อยละ 43, IgG-predominant immune complexes ร้อยละ 10 pauci-immune crescentic necrotizing glomerulonephritis ร้อยละ 13 โรคไตอักเสบลูปัสระยะที่ 1 และ 2 ร้อยละ 7 focal segmental glomerulosclerosis ร้อยละ 10 และโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) ร้อยละ 3⁶

การวินิจฉัย

ยังไม่มีกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน แต่มีการเสนอแนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะนี้คือ ปัสสาวะเป็นเลือด โดยที่ไม่มีลิ่มเลือด ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน⁷ ในผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา warfarin หรือยาต้านลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์โดยตรง โดยเฉพาะมีระดับ INR มากกว่า 3.0 ในผู้ป่วยได้รับยา warfarin โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายเหตุของไตวายเฉียบพลันและปัสสาวะเป็นเลือดได้ เช่น กรวยไตอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ ลิ่มเลือดอุดตัน หรือแพ้ยา เป็นต้น อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต

การพบเม็ดเลือดแดงในท่อไตเป็นภาวะที่พบได้ในสภาวะปกติภายหลังจากการทำหัตถการ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย Brodsky และคณะ ได้กำหนดวิธีแยกเม็ดเลือดแดงที่พบในท่อไตเป็นพยาธิสภาพที่แท้จริง หรือเป็นรอยโรคจากการทำหัตถการ ดังนี้

1. การพบเม็ดเลือดแดงผิดปกติ (dysmorphic RBCs) ในโกลเมอรูลัส จากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงว่าการบาดเจ็บดังกล่าวจาก glomerular filtration barrier ที่เสียไป
2. ตำแหน่งที่พบเม็ดเลือดออก กระจายทั่ว ๆ ไม่เฉพาะเจาะจงตามแนวขอบของชิ้นเนื้อไต
3. ไม่พบภาวะกรวยไตอักเสบ หรือสาเหตุอื่น ๆ ที่สามารถอธิบายการมีเลือดออกในโกลเมอรูลัสได้⁸

การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคเช่นเดียวกับการหาสาเหตุภาวะไตวายเฉียบพลันทั่วไป ซึ่งอาจเป็นได้ทั้งจากภาวะก่อนไต (prerenal disease) เช่นจากที่ร่างกายขาดสารน้ำ หรือการได้รับยากลุ่มต่าง ๆ เช่น ACE inhibitors, ARB, nonsteroidal anti-inflammatory

drugs และการได้รับสารทึบรังสี เป็นต้น หรือสาเหตุจากตัวตนเอง ได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือดก่อให้เกิด toxic acute tubular necrosis การขาดเลือดมาเลี้ยงไตก่อให้เกิด ischemic acute tubular necrosis ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ภาวะฟอสฟอรัสตกตะกอนที่ไต (acute phosphate nephropathy) นอกจากนี้ยังมีภาวะอื่น ๆ ที่มีรายงานแล้วทำให้การทำงานของไตผิดปกติในกลุ่มนี้ เช่น ภาวะยูริกในเลือดสูง (urate from acute cast overproduction) หรือภาวะออกซาเลตในเลือดที่สูง (oxalate from acute high intake) หรือภาวะที่มีท่อไตอุดตันจาก myeloma cast nephropathy และสุดท้ายต้องหาภาวะหลังไต (post renal obstruction) เช่น การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ และทางเดินปัสสาวะอุดตันจากลิ่มเลือด

การรักษา

ปัจจุบันยังขาดการศึกษาระดับสูงถึงแนวทางการรักษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นเพียงคำแนะนำว่า ผู้ป่วยได้รับการตรวจยืนยันด้วยการเจาะชิ้นเนื้อไตจากยา อาจพิจารณาเปลี่ยนยาเป็น dabigatran ซึ่งมีรายงานอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ที่น้อยกว่า แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับ dabigatran หรือ rivaroxaban อยู่ อาจพิจารณาลดขนาดยา NOAC ลง แต่ถ้าผู้ป่วยใช้ยา apixaban อยู่ อาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยา rivaroxaban หรือ dabigatran เป็นต้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิด anticoagulant-related nephropathy ของ warfarin และ NOAC ไม่มีความแตกต่างกันแสดงใน ตารางที่ 1

การรักษาส่วนใหญ่เป็นเพียงการรักษาแบบประคับประคอง รวมถึงการปรับระดับยา INR ให้กลับสู่เกณฑ์ปกติ และก็ยังไม่มีการศึกษาที่สนับสนุนว่า ถ้าลดระดับยาสู่เกณฑ์ปกติอย่างรวดเร็วจะช่วยลดการทำลายพยาธิสภาพที่ไต เน้นเพียงการควบคุมความดันโลหิต เพื่อลดภาวะ glomerular hydrostatic pressure และพิจารณาการใช้ยาอื่น ๆ เช่น แอสไพรินเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy โดยหลักสำคัญคือ การวินิจฉัยโรคอย่างรวดเร็ว และป้องกันการเกิดโรค โดยควรมีการติดตามระดับยา หรือ INR และค่าการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มดังกล่าว และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค

การพยากรณ์โรค

จากการศึกษาและติดตามผู้ป่วยจำนวน 4,006 ราย เป็นระยะเวลา 60 เดือน¹ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และมีภาวะไตเรื้อรังร่วมด้วยจะมีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และไม่มีภาวะไตเรื้อรังกลับพบว่า มีพยากรณ์โรค

ที่ดีกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีภาวะ anticoagulant-related nephropathy และจากการศึกษาเดียวกันพบว่า เมื่อติดตามไป 5 ปี พบว่า อัตราการอยู่รอดลดลงในกลุ่มที่เกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy เมื่อเทียบกับไม่เกิดโรคลดลงคือ ร้อยละ 58 เทียบกับร้อยละ 73 ($p < 0.001$)

แนวทางป้องกัน

หลักการป้องกันการเกิดภาวะ anticoagulant-related nephropathy มีดังต่อไปนี้

1. ควรตรวจระดับ INR และค่าการทำงานของไตทุก 3-4 สัปดาห์ ในช่วง 3 เดือนแรกของการได้รับ ยาด้านลิ่มเลือด เนื่องจากภาวะนี้ส่วนใหญ่เกิดในช่วง 6-8 สัปดาห์แรก หลังการได้รับยา และไม่ควรปรับระดับยาเร็วเกินไป

2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป ควรได้รับการตรวจ

ค่าการทำงานของไตทุก 3-6 เดือน ในช่วงที่ได้รับยาดัง ตารางที่ 2

3. ผู้ป่วยทุกรายที่มีระดับ INR เกินกว่าเกณฑ์ ควรได้รับการเจาะประเมินค่าการทำงานของไตร่วมด้วย และติดตามอย่างใกล้ชิดจนกว่าระดับ INR จะกลับมาในเกณฑ์เป้าหมาย

4. ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านลิ่มเลือด ถ้ามีระดับค่าการทำงานของไตลดลงควรได้รับการตรวจปัสสาวะ และการอัลตราซาวด์ไต โดยพบเพียงปัสสาวะเป็นเลือดต่อนักถึงภาวะนี้ไว้ด้วยเสมอ

5. อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดในเรื่องของความปลอดภัยจากการใช้ยาด้านลิ่มเลือด และผลต่อไต รวมทั้งอุบัติการณ์ของการเกิด anticoagulant-related nephropathy เราจึงควรติดตามระดับยาและค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะช่วง 3 เดือนแรก

ตารางที่ 1 อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา direct oral anticoagulant (DOAC) และยา warfarin

Study (DOAC arm)	DOAC arm		Warfarin arm		Risk ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total	
RE-LY (dabigatran)	119	6059	96	5998	1.22(0.94-1.60)
ROCKET (rivaroxaban)	263	7111	282	7125	0.93(0.79-1.10)
ENGAGE AF (endoxaban)	735	7002	668	7012	1.10(0.99-1.21)
Total	1117	20172	1046	20135	1.07(0.98-1.16)

ตารางที่ 2 ความถี่ในการตรวจค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านลิ่มเลือด

Drugs	Initiation (3 months)	Maintenance		
		GFR > 60 mL/min	GFR 30-60 mL/min	GFR < 30 mL/min
Warfarin	3-4 weeks	6 months	2-3 months	2-3 months
DOAC	3-4 weeks	12 months	6 months	3 months

GFR, glomerular filtration rate; DOAC, direct oral anticoagulant

บทสรุป

ภาวะ anticoagulant-related nephropathy เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ แต่อย่างไรก็ตามเป็นภาวะที่อาจสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ด้วยการติดตามระดับการแข็งตัวของเลือด การวินิจฉัยโรคที่สำคัญคือ การตรวจปัสสาวะปนเลือดร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin ที่มีระดับ INR มากกว่า 3.0 หรือยาด้านลิ่มเลือดที่ออกฤทธิ์โดยตรง โดยไม่มีสาเหตุอื่นของไตวายเฉียบพลันและการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อไต การวินิจฉัยที่รวดเร็ว

จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ดีขึ้น และอาจชะลอการเกิดภาวะโรคไตเรื้อรังในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. 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.

2. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hami-rani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. 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.
3. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095–106.
4. Reilly EB, Perry A, Fujita K, Nakamura RM. Haematuria and anticoagulants. *Lancet* 1964; 1: 554–6.
5. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1856–62.
6. Brodsky SV, Satoskar A, Hemminger J, et al. Anticoagulant-related nephropathy in kidney biopsy. *Kidney medicine* 2019; 1(2):51–56.
7. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulant-related nephropathy. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 461–7.
8. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, Wu H, Bhatt U, Nadasdy T, Hebert LA. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c142–6.
9. An JN, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, Chin HJ, Na KY, Chae DW. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013; 8: e57661.
10. Dreisbach AW, Japa S, Gebrekale AB, Mowry SE, Lertora JJ, Kamath BL, Rettie AE. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 475–7.
11. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258–64.
12. Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV. 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* 2013; 29: 2228–34.
13. Ware KM, Vance JC, Muni N, Hebert LA, Satoskar AA, Nadasdy G, Ivanov I, Nadasdy T, Rovin BH, Brodsky SV. Oral warfarin and the thrombin inhibitor dabigatran increase blood pressure in rats: hidden danger of anticoagulants? *Am J Hypertens* 2014; 28: 182–9.
14. Christiaans SC, Wagener BM, Esmon CT, Pittet JF. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: L455–66.
15. Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, Grone E, Zhou Q, Shah-zad K, Muller-Krebs S, Schwenger V, Gerlitz B, Grinnell BW, Griffin JH, Reiser J, Grone HJ, Esmon CT, Nawroth PP, Isermann B. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes. *Blood* 2012; 119: 874–83.
16. Malik AB, Fenton JW 2nd. Thrombin-mediated increase in vascular endothelial permeability. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 193–9.
17. Minami T, Sugiyama A, Wu SQ, Abid R, Kodama T, Aird WC. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 41–53.
18. Darrow AL, Fung-Leung WP, Ye RD, Santulli RJ, Cheung WM, Derian CK, Burns CL, Damiano BP, Zhou L, Keenan CM, Peterson PA, Andrade-Gordon P. Biological consequences of thrombin receptor deficiency in mice. *Thromb Haemost* 1996; 76: 860–6.
19. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinier J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366: 1404–13.
20. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1078–94.
21. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney

- function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912–21.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
25. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.