
Proteinuria in Kidney Transplant Recipients

Chanyanuch Rakpithayanon, Natavudh Townamchai

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Proteinuria is a common complication following kidney transplantation and is a strong predictor of transplant rejection, allograft loss, and mortality. It can arise from several causes, including immune rejection of the transplanted kidney, underlying glomerular diseases, or tubular damage caused by immunosuppressive medications. The key to managing proteinuria in transplant recipients is identifying and directly addressing the underlying cause. Additionally, lifestyle modifications—such as quitting smoking and reducing salt and protein intake—are recommended. Blocking the renin-angiotensin system shows promise in reducing proteinuria, although its long-term effects on graft and patient survival remain uncertain. Research into new therapies for post-transplant proteinuria continues, with drugs like sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors showing promising results in reducing proteinuria and slowing the decline in allograft function. However, more studies are needed to confirm their efficacy and safety in kidney transplant recipients.

Keywords: albuminuria; KT; recurrent GN; renal transplant; immunosuppression; transplant glomerulopathy; chronic rejection

Corresponding author: Chanyanuch Rakpithayanon

Email: chanyanuch.ra@gmail.com

Received: 3 September 2024; Revised: 17 October 2024; Accepted: 20 October 2024



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ชญานุช รัชช์พิทยานนธ์ และ ณัฐภูมิ ไทวนำชัย

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การเกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะหลังการปลูกถ่ายไตนั้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะสลัดไต การสูญเสียไต และการเสียชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะนั้นเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงพยากรณ์โรคในไต เช่น ภาวะการสลัดไต ภาวะไตอักเสบกลับเป็นซ้ำ หรือผลจากยากดภูมิคุ้มกัน วิธีการรักษาภาวะโปรตีนรั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ดีที่สุดคือการรักษาสาเหตุของที่ทำให้เกิดโปรตีนที่รั่ว นอกจากนี้ผู้ป่วยยังควรได้รับคำแนะนำในการปรับพฤติกรรม เช่น หยุดสูบบุหรี่และจำกัดปริมาณเกลือและโปรตีนในอาหาร การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ renin-angiotensin system พบว่าอาจสามารถช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนของความสามารถในการป้องกันการสูญเสียไต หรือลดอัตราการเสียชีวิต ยาอื่น ๆ ที่อาจช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ เช่น ยาในกลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors ยังมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

คำสำคัญ: โปรตีนรั่ว; เปลี่ยนไต; สลัดไต; ยากดภูมิ; ไตอักเสบ

บทนำ

ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะมีความสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะนั้นมีความสัมพันธ์กับความเสื่อมของการทำงานของไตที่เร็วกว่าผู้ป่วยโรคไตที่ตรวจไม่พบโปรตีนในปัสสาวะ การเข้าสู่ภาวะที่ต้องรับบำบัดทดแทนทางไต และนอกจากนี้ยังพบว่าภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด¹ ที่เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอีกด้วย โดยทาง kidney disease-improving global outcomes (KDIGO) ได้แนะนำให้มีการตรวจวัดระดับโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะเพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่มีความเสี่ยงของการดำเนินของโรคไตวายเรื้อรังและให้ติดตามผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด²

มีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะโปรตีนรั่วในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตอยู่ที่ร้อยละ 7.5 ถึง 45 โดยแตกต่างกันไป

ในแต่ละรายงานขึ้นอยู่กับระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไตและตัวชี้วัดของระดับโปรตีนในปัสสาวะ³ แต่จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นจำนวนมากที่มีภาวะโปรตีนรั่วนี้ ข้อมูลจากหลายการศึกษาวิจัย⁴ พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ตรวจพบว่ามีโปรตีนรั่วในปัสสาวะนั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดความเสี่ยงของไตที่ปลูกถ่าย (graft failure) และอัตราการตายอย่างชัดเจน ซึ่งความเสี่ยงนั้นมีระดับที่สูงมากขึ้นตามระดับของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ เช่น การศึกษาของ Fernández-Fresnedo G. และคณะ⁵ ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วตั้งแต่ 0.5 ถึง 1 กรัมต่อวัน จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด graft failure เพิ่มขึ้น 2.33 เท่า และมีอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น 2.05 เท่า และถ้าหากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด graft failure เป็น 3.46 เท่า และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเป็น 2.3 เท่า ดังแสดงใน **รูปที่ 1**

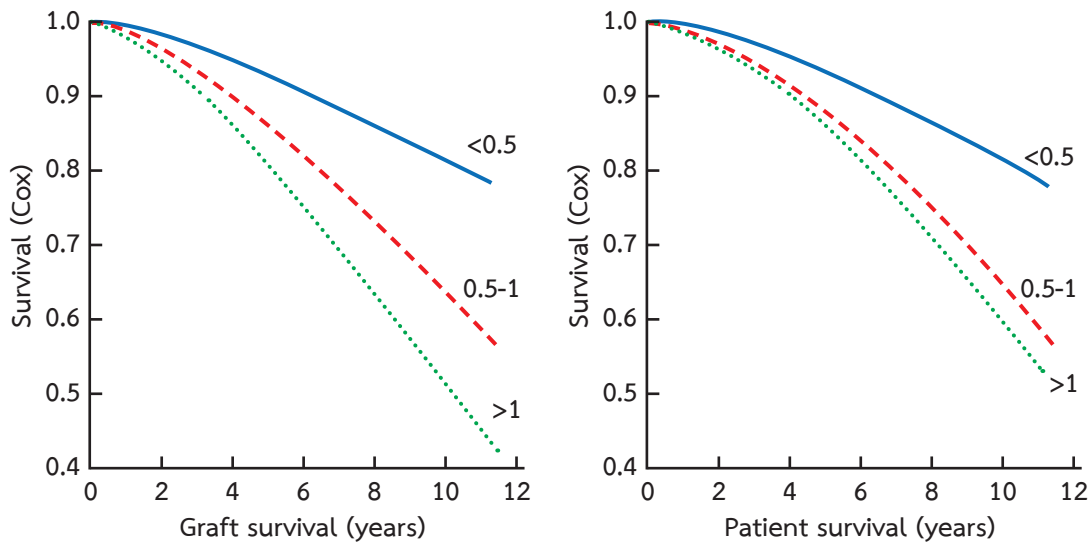
ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ชญานุช รัชช์พิทยานนธ์

อีเมล: chanyanuch.ra@gmail.com

รับบทความ: 3 กันยายน 2567; **ปรับปรุงแก้ไข:** 17 ตุลาคม 2567; **รับตีพิมพ์:** 20 ตุลาคม 2567



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.



รูปที่ 1 แสดงความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตเสื่อมหลังจากการปลูกถ่ายและอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (ดัดแปลงจาก Fernández-Fresnedo G. และคณะ⁵)

นอกจากอัตราตายและความเสื่อมของไตหลังปลูกถ่ายแล้วยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ⁶ ในประเทศไทยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตอันดับที่ 2 ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 20.4 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เสียชีวิตทั้งหมด⁷ จึงอาจจะสรุปได้ว่าการตรวจพบโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นปัญหาที่ควรได้รับการรักษาเพื่อป้องกันผลที่จะเกิดขึ้นตามมาได้

สาเหตุของโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

โดยทั่วไปแล้วจะมีการแบ่งสาเหตุที่ทำให้ตรวจพบโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะออกเป็น 4 สาเหตุ ดังนี้

1. ภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย (native residual proteinuria)
2. ภาวะสลายไต (rejection)
3. ภาวะไตอักเสบโกลเมอรูลัส (glomerular disease)
4. ภาวะเป็นพิษจากยากกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug toxicity)

ซึ่งแต่ละสาเหตุนี้มีความเสี่ยงของการเกิดโรค อาการแสดง การดำเนินโรค และพยากรณ์ของโรคที่แตกต่างกันโดยจะกล่าวโดยรายละเอียดต่อไป

ภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย (native residual proteinuria)

ในปัจจุบันที่มีการเข้าถึงการปลูกถ่ายไตได้มากขึ้นรวมถึงมีการปลูกถ่ายไตในลักษณะก่อนเริ่มการบำบัดทดแทนไต (pre-

emptive kidney transplantation) ทำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหลายคนยังมีปัสสาวะเหลืออยู่ในปริมาณหนึ่งก่อนปลูกถ่ายไต จึงเกิดเป็นคำถามตามมาว่า เมื่อมีการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะหลังจากปลูกถ่ายไต โปรตีนนั้นเกิดจากการรั่วออกทางไตเดิมของผู้ป่วย (native kidney) หรือจากทางไตใหม่ที่ได้รับการปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย (allograft)

Myslak M. และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษารวบรวมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะที่ยังเหลืออยู่ทั้งหมด 115 คน เป็นผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 52 ปี (± 14 ปี) เพศชายร้อยละ 63 ได้รับการบำบัดทดแทนไตก่อนปลูกถ่ายไตคิดเป็นร้อยละ 26 ของทั้งหมด ในการศึกษานี้ได้ทำการติดตามผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตจนครบอย่างน้อย 1 ปี โดยตรวจติดตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังปลูกถ่ายไต พบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะนั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากค่าเฉลี่ยก่อนปลูกถ่ายไตที่ 3,650 มิลลิกรัมต่อวัน เหลือเพียง 550 มิลลิกรัมต่อวันที่ 3 สัปดาห์หลังปลูกถ่ายไต และเหลือเพียง 472 มิลลิกรัมต่อวันที่ 1 ปีหลังปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยที่ยังตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันนั้นพบว่ามีความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของ allograft ทั้งหมดไม่ว่าจะเป็นภาวะสลายไต (acute rejection) โรคไตโกลเมอรูลัส (glomerular disease) หรือจากภาวะความเสื่อมของไตหลังปลูกถ่าย (chronic allograft nephropathy)

จากการศึกษาข้างต้นจึงสรุปได้ว่าโปรตีนที่รั่วทางปัสสาวะที่ตรวจพบได้นั้นอาจจะเกิดจากภาวะโปรตีนที่รั่วจากไตเดิมของผู้ป่วย แต่มักจะลดลงอย่างรวดเร็วเหลือปริมาณไม่เกิน 500 มิลลิกรัม

ในระยะเวลาไม่เกิน 1 ปีหลังจากปลูกถ่ายไต หากยังคงตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันนั้นไม่ควรเกิดจาก native kidney และควรทำการตรวจค้นความผิดปกติของไตที่ปลูกถ่ายเพื่อหาสาเหตุของโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ

ภาวะสลายไต (rejection)

ภาวะสลายไตนั้นเกิดได้จากหลายกลไก แบ่งออกเป็น 2 กลไกหลักได้แก่ การสลายไตที่เกิดเนื่องจากแอนติบอดี (antibody-mediated rejection, ABMR) และการสลายไตที่เกิดเนื่องจากภูมิคุ้มกันชนิดทีเซลล์ (T-cell mediated rejection, TCMR) ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดการสลายไตนั้นมีอาการทางคลินิกได้หลากหลายรูปแบบไม่ว่าจะเป็นปริมาณปัสสาวะออกน้อยลง ตรวจพบการทำงานของไตแย่ลง ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ หรือแม้กระทั่งไม่มีความผิดปกติของผลเลือดและผลปัสสาวะแต่พบภาวะสลายไตจากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เรียกว่า subclinical rejection ก็ได้

การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะเป็นอาการแสดงหนึ่งของการสลายไตได้ มีการศึกษาชนิดไปข้างหน้าเชิงสังเกตในประเทศสวีเดน⁹ แสดงให้เห็นว่าการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้อัตราส่วนระหว่างโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein to creatinine ratio; UPCR) ที่ 1 ปีหลังปลูกถ่ายไตนั้นสามารถพยากรณ์ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตที่เป็น ABMR ได้ โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC มากถึง 0.95 (95% CI 0.90–0.99; $p < 0.001$) และระดับโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 550 มิลลิกรัมต่อวันต่อ 1.73 ตารางเมตรมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ร้อยละ 81 และร้อยละ 80 ตามลำดับ แต่ทว่าการนำค่าโปรตีนรั่วในปัสสาวะนี้มาใช้ในการวินิจฉัย TCMR

นั้นมีความแม่นยำน้อยกว่ามาก โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC เพียง 0.68 (95% CI 0.59–0.79; $p = 0.002$) และสำหรับ vascular TCMR มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ที่ 0.77 (95% CI 0.66–0.89; $p = 0.007$)

ในอีกการศึกษาหนึ่งโดย Zhang Q. และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะกับพยาธิสภาพของเนื้อไต พบว่าปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะนั้นสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของ glomerular basement membrane double contours หรือคะแนน cg score ตามการจัดประเภทของ Banff 2018 มากที่สุด (spearman's $p = 0.231$, $p = 0.003$) ซึ่งเป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะสลายไตที่เกิดจากแอนติบอดีแบบเรื้อรัง (chronic active ABMR) หรือเกิดจากโรคไตกลเมอรูลัสอื่น ๆ ก็ได้เช่นกัน ดังนั้นการตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเพียงอย่างเดียวนั้นยังไม่สามารถนำมาใช้วินิจฉัยภาวะสลายไตได้ แต่สามารถนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาภาวะสลายไต เช่น การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อผู้บริจาคไต (donor specific antibody, DSA) หรือ การตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาต่อไป

ภาวะไตอักเสบกลเมอรูลัส (glomerular disease)

การตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นอาการแสดงหนึ่งของการไตอักเสบกลเมอรูลัส ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้นอาจเกิดได้จากโรคไตอักเสบกลเมอรูลัสเดิมที่เคยเป็นก่อนการปลูกถ่ายไตกลับเป็นซ้ำ (recurrent glomerular disease) หรืออาจจะเป็นการเกิดโรคไตอักเสบกลเมอรูลัสใหม่ (de novo glomerular disease) ก็ได้เช่นกัน โดยโรคที่ตรวจพบได้ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 โรคไตอักเสบกลเมอรูลัสที่พบการเกิดซ้ำหรือเกิดใหม่หลังปลูกถ่ายไต

Recurrent/de novo glomerular disease	
- Minimal change disease - Focal segmental glomerulosclerosis - Immunoglobulin A nephropathy - Membranous nephropathy - Membranoproliferative glomerulonephritis - Postinfectious glomerulonephritis - Thrombotic thrombocytopenic purpura	- Hemolytic uremic syndrome - Vasculitis - Diabetic nephropathy - Systemic lupus erythematosus - Amyloidosis - Light- and heavy-chain deposition diseases

โรคไตอักเสบกลเมอรูลัสที่กลับเป็นซ้ำหลังจากปลูกถ่ายไตสามารถตรวจพบได้จากการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตปลูกถ่าย ผู้ป่วยอาจจะมีประวัติหรือไม่มีประวัติโรคไตอักเสบกลเมอรูลัสมาก่อนก็ได้

อัตราการเกิดโรคไตอักเสบกลเมอรูลัสที่กลับเป็นซ้ำนั้นขึ้นอยู่กับลักษณะเฉพาะ การดำเนินโรคก่อนปลูกถ่ายไต และความเสี่ยงของผู้ป่วย

ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างโรคไตโกลเมอรูลัสที่พบการเกิดซ้ำหรือเกิดใหม่หลังปลูกถ่ายไตได้บ่อยดังนี้

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)

พบการเกิดซ้ำของโรค FSGS หลังปลูกถ่ายไตได้บ่อยถึงร้อยละ 30 ถึง 60 ของผู้ป่วยที่เคยได้รับวินิจฉัย FSGS ซึ่งพบเกิดซ้ำใน primary FSGS มากกว่า FSGS ที่เกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือ secondary FSGS โดยที่ยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคชัดเจน แต่เชื่อว่าเกิดจาก circulating factor ที่ยังไม่ทราบชนิดที่ทำให้ podocytes ทำงานผิดปกติไป ปัจจัยที่พบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค FSGS กลับเป็นซ้ำ ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อย เชื้อชาติผิวดำ ภาวะไตวายอย่างรวดเร็ว โปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมาก การผ่าตัดไตเดิมออกก่อนปลูกถ่ายไต และการปลูกถ่ายไตจาก living related donation^{11, 12} การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากข้อมูลของรายงานผู้ป่วย (case report) และรายงานกลุ่มผู้ป่วย (case series) พบว่าผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของ FSGS ร้อยละ 71 จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา และสามารถลดการสูญเสียไตจากโรคนี้ได้¹³

Membranous nephropathy (MN)

Membranous nephropathy เป็นโรคไตโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยเกิดการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เป็น MN ทั้งหมด แบ่งออกเป็น primary MN และ secondary MN ในปัจจุบันมีการตรวจพบสาเหตุของการเกิดโรค primary MN คือแอนติบอดีชนิดต่าง ๆ เช่น antibody to the phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R), thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) เป็นต้น ใน anti-PLA2R associated primary MN นั้นมีความเสี่ยงของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำที่แตกต่างกัน โดยถ้าหากยังตรวจพบ anti-PLA2R ในเลือดจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำสูงได้ถึงร้อยละ 50 และลดลงเป็นร้อยละ 30 ถ้าหากตรวจพบ anti-PLA2R ในการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อไตแต่ตรวจไม่พบในเลือด¹⁴ การรักษาโรคกลุ่มนี้แนะนำให้ใช้ยา rituximab 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งร่วมกับการให้การรักษาประคับประคองอื่น ๆ เช่น การให้ยากลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) blockade ยาขับปัสสาวะ และยาลดระดับไขมันในเลือด¹⁵

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN)

การเกิดซ้ำในโรค IgAN นั้นพบได้บ่อยประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็น IgAN เดิม ซึ่งการเกิด recurrent IgAN มักส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตในระยะยาว ก่อให้เกิดการสูญเสียไตได้ถึงร้อยละ 1.3 ถึง 18.8¹⁶ ความเสี่ยงการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำใน IgAN ได้แก่ อายุยังน้อยขณะได้รับการปลูกถ่ายไต เพศชาย และ

การดำเนินโรคอย่างรวดเร็วใน native kidney การรักษาโรค IgAN ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังมีข้อมูลไม่มากนัก แต่พบว่าการใช้ steroid (steroid withdrawal) มีความเสี่ยงของ recurrent IgAN มากกว่ากลุ่มที่ไม่หยุดยา steroid (OR 7.7, $p=0.03$) โดยมีระยะเวลา median time to recurrence หลังจากหยุดยา steroid อยู่ที่ประมาณ 59 (4.18-113.2) เดือน¹⁷ การเกิดโรคไตอักเสบ IgAN กลับเป็นซ้ำหลังจากการหยุดยา steroid ในฐานข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาที่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน¹⁸

ภาวะเป็นพิษจากยากดภูมิคุ้มกัน

(Immunosuppressive drug toxicity)

เนื่องจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีการพบผลข้างเคียงจากยามากขึ้น ยาที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน คือ tacrolimus, mycophenolate mofetil และ prednisolone แต่ก็มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ เช่น cyclosporin A, mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi), azathioprine, belatacept เป็นต้น

Calcineurin inhibitor (CNI) ได้แก่ tacrolimus หรือ cyclosporin A เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันและมีข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน การเกิดภาวะเป็นพิษจากยา calcineurin inhibitor แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ 1. ภาวะเป็นพิษแบบเฉียบพลัน ซึ่งผู้ป่วยมักมาด้วยอาการมือสั่น ความดันโลหิตสูง ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) พบมีโลหิตจางและเกล็ดเลือดต่ำจาก thrombotic microangiopathy (TMA) 2. ภาวะเป็นพิษแบบเรื้อรังจากยา calcineurin inhibitor ว่า chronic allograft injury (CAI) โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตจะพบลักษณะความผิดปกติ ได้แก่ arteriolar hyalinosis, tubulointerstitial striped fibrosis, glomerulosclerosis¹⁹ ถ้าหากผู้ป่วยตรวจพบ CAI ที่เกิดจากยา CNI แล้วนั้น KDIGO แนะนำให้ปรับลดระดับยาของ CNI หรือเปลี่ยนไปใช้ยากดภูมิคุ้มกันแทนการใช้ CNI²⁰

Mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีการนำมาใช้มากขึ้น การใช้ยากลุ่ม mTORi นี้ร่วมกับ tacrolimus ขนาดต่ำและ prednisolone พบว่าได้ผลดีไม่ต่างกับสูตรยากดภูมิคุ้มกันมาตรฐาน แต่พบว่ามีปัญหาเรื่องของโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้นได้ โดยกลไกที่ทำให้เกิดขึ้นนั้นเชื่อว่ายา mTORi มีผลต่อโปรตีน megalin และทำให้ประสิทธิภาพ

ในการดูกลับโปรตีนที่ท่อไตส่วนต้นลดลงและเกิดเป็นโปรตีนรั่วทางปัสสาวะเมื่อใช้ยากกลุ่มนี้ได้²¹

แนวทางปฏิบัติ KDIGO²⁰ แนะนำว่าการใช้ยา mTOR inhibitor อาจจะเป็นสาเหตุหรือทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะแย่งได้ ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีการตรวจพบโปรตีนมากกว่า 500-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน

การรักษาภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การรักษาโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะนั้นควรมุ่งไปในแง่ของการคัดกรองและตรวจติดตามระดับของโปรตีนในปัสสาวะอย่างสม่ำเสมอ ใน KDIGO²⁰ ระบุว่าควรคัดกรองโปรตีนที่รั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตโดยการตรวจวัดระดับโปรตีนหรืออัลบูมินในปัสสาวะก็ได้

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดย Ayub Akbari และคณะ²² ที่รวบรวม 8 การศึกษา พบความสัมพันธ์ของอัตรา

ส่วนระหว่างโปรตีนต่อครีเอตินีน (urine protein creatinine ratio, UPCR) อัลบูมินต่อครีเอตินีน (urine albumin creatinine ratio, UACR) และโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในคนไข้ปลูกถ่ายไตทั้งหมด 1,871 รายพบวาระดับ UPCR และ UACR มีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงดังแสดงในตารางที่ 2 จากการศึกษาชิ้นนี้ผู้เขียนจึงแนะนำสามารถตรวจคัดกรองโปรตีนในปัสสาวะด้วยการตรวจ UPCR หรือ UACR ก็ได้ แต่ถ้าหากตรวจพบแล้วก็ควรจะมีการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อยืนยันปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะก่อนที่จะส่งผู้ป่วยไปตรวจหาสาเหตุเพิ่มเติม และหากพบผลการตรวจที่ผิดปกติ ผู้ป่วยรายนั้นควรได้รับการตรวจค้นเพื่อสืบหาสาเหตุของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อที่จะสามารถให้การวินิจฉัยที่แม่นยำ การรักษาตามสาเหตุของภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบได้อย่างรวดเร็วจะช่วยป้องกันการสูญเสียไตหลังปลูกถ่ายไตได้

ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะของการตรวจ UPCR และ UACR ต่อระดับโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

	Sensitivity (ความไว) ร้อยละ	Specificity (ความจำเพาะ) ร้อยละ
Urine protein creatinine ratio (UPCR)	69-99	73-99
Urine albumin creatinine ratio (UACR)	79-100	81-98

นอกเหนือไปจากการรักษาตามสาเหตุ เช่น การรักษาภาวะสลายไต การรักษาโรคโกลเมอรูลัสที่ไม่ได้กล่าว ณ ที่นี้แล้วนั้นยังมีการรักษาอื่น ๆ ที่อาจจะยังมีข้อมูลในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำกัด

แต่โดยภาพรวมแล้วมีข้อมูลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและน่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 2

แนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

1. Screening	2. Investigation	3. Treatment	4. Other supportive treatments
- ประวัติและการตรวจร่างกาย - อาการปัสสาวะเป็นฟอง - ปริมาณปัสสาวะต่อวัน - อาการชาบวม หน้าตาบวม - แน่นท้อง - ระดับความดันโลหิต - การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ - Urinalysis - UPCR, UACR 24-hour urine protein	- Allograft biopsy - Differential diagnosis - Rejection - Transplant glomerulopathy - Recurrent/de novo glomerular disease - Immunosuppressive drug toxicity - Chronic allograft injury	ให้การรักษาตามสาเหตุที่ตรวจพบจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาในข้อที่ 2	- Non-pharmacological treatment - Salt restriction <2g/d - Protein restriction 0.5-0.8 g/kg/d - Smoking cessation - Pharmacological treatment - ACEi/ARB - Spironolactone - SGLT2 inhibitor

รูปที่ 2 แนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

การรักษาอื่น ๆ เพิ่มเติมจากการรักษาตามสาเหตุ (other supportive treatments)

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic management)

การเลิกบุหรี่ (smoking cessation)

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยหนึ่งที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²³⁻²⁶ และสัมพันธ์กับการเกิดการสูญเสียไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1.46 ถึง 1.74 เท่า^{27, 28} จึงเป็นที่มาของคำแนะนำของ KDIGO² ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังให้หยุดสูบบุหรี่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายไต และประเมินซ้ำทุกปีหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต²⁰

ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีความเสื่อมของไตหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่มากขึ้น ควรได้รับการประเมินเรื่องการสูบบุหรี่อีกครั้งถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตโดยตรง แต่การสอบถามและให้คำแนะนำเกี่ยวกับการเลิกบุหรี่ก็อาจจะยังได้ประโยชน์ในแง่การลดความเสี่ยงทางโรคหลอดเลือดหัวใจ ความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง และอัตราการเสียชีวิตในระยะยาว

การจำกัดเกลือ (salt restriction)

การรับประทานเกลือส่งผลต่อความเสื่อมของไตและการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม²⁹ โดยการรับประทานเกลือจะทำให้เกิดการกระตุ้น renin-angiotensin system (RAS) ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น เพิ่ม glomerular filtration fraction และ glomerular pressure ทำให้เกิดโปรตีนรั่วออกทางปัสสาวะมากขึ้น นอกจากนี้การสะสมของโซเดียมใน interstitium ของไตจะไปกระตุ้น T-cells และ immune cell ให้เกิด infiltration เข้าสู่เนื้อไตบริเวณรอบหลอดเลือด ส่งผลต่อการทำงานของหลอดเลือดในไตและการทำงานของไตที่แย่ลงตามมา

ใน multivariable logistic regression พบว่าการรับประทานโซเดียมสูงอนุมานจากการตรวจโซเดียมในปัสสาวะ (urine sodium-creatinine ratio) มีความสัมพันธ์กับค่าโปรตีนในปัสสาวะ โดยมี odds ratio 1.81 (95% CI = 1.55-2.12, $p < 0.001$)³⁰ และการจำกัดปริมาณโซเดียมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน จะสามารถชะลอความเสื่อมของไตและลดการบำบัดทดแทนไตได้³¹

De Vries LV และคณะ³² ได้ทำการศึกษาลงมือของการจำกัดปริมาณเกลือในอาหารที่น้อยกว่า 2 กรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิต systolic blood pressure ได้ 11 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิต diastolic

blood pressure ได้ 7 มิลลิเมตรปรอท แต่ทว่าจากการศึกษาขนาดเล็กนี้ยังไม่สามารถแสดงผลต่อการลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้

การจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหาร (dietary protein restriction)

การกินอาหารประเภทโปรตีนจะนำมาซึ่งการเกิด hyperfiltration ของหน่วยไต (nephron) ทำให้เกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะและความเสื่อมของไตได้ มีการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าการจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหารที่ในระดับ 0.55-0.7 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สามารถช่วยลดการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะและชะลอความเสื่อมของไตปลูกถ่ายไต^{33, 34} การศึกษาเชิงสังเกตโดย Bernardi A. และคณะ³⁵ ได้ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 48 คนเป็นระยะเวลาประมาณ 12 ปี โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้แบ่งออกเป็นสองกลุ่มตามปริมาณของโปรตีนที่รับประทาน พบว่าในกลุ่มที่รับประทานโปรตีน 0.8 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวันมีการรั่วของโปรตีนและความเสื่อมของไตที่ปลูกถ่ายน้อยกว่ากลุ่มที่รับประทานโปรตีนมากกว่า 1.4 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นอกจากนี้การจำกัดปริมาณโปรตีนในอาหารยังช่วยลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

การรักษาโดยการให้ยา (pharmacologic management)

Renin-angiotensin system (RAS) blockade

Renin-angiotensin system (RAS) blockade เป็นกลุ่มของยาลดความดันโลหิต angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) เช่นยา lisinopril และ ramipril และ angiotensin receptor blocker (ARB) เช่น ยา telmisartan losartan และ candesartan โดยการใช้ยาในกลุ่มนี้ในการรักษาโรคไตเสื่อมเรื้อรังนั้นมีการศึกษาพบว่าสามารถช่วยชะลอภาวะโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้ ยา ACEi/ARB สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตลดการบำบัดทดแทนทางไต ลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตได้ แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงจาก KDIGO³⁶ จึงได้มีการแนะนำให้ใช้ยา RAS blockade เป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม RAS blockade ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้นมีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอื่น ๆ คือสามารถลดระดับโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะได้ดี Hiremath S. และคณะ³⁷ ทำการรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 21 การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 1,549 คนที่ได้ยาในกลุ่ม ACEi หรือ ARB ไปนานโดยเฉลี่ยประมาณ 27 เดือน พบว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ย 470 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ทว่าใน meta-analysis³⁸ ที่รวบรวมการศึกษา randomized controlled trial ทั้งหมด

8 การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมด 1,503 คน ทุกการศึกษาได้ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี มี 1 การศึกษาที่ติดตามไปจนถึง 10 ปี พบว่าการใช้ยา RAS blockade ไม่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต (risk ratio (RR) 0.96; 95% CI 0.62-1.51) การสูญเสียไตหลังปลูกถ่าย (RR 0.76; 95% CI 0.49-1.18) หรือการเพิ่มของระดับครีเอตินีนเป็นสองเท่า (RR 0.84; 95% CI 0.51-1.39) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้รับยาในกลุ่มนี้

แนวทางปฏิบัติ KDIGO²⁰ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม RAS blockade เป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งสามารถช่วยลดระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ เพียงแต่ควรระมัดระวังและมองหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะอื่น ๆ เช่น ภาวะสลายไต หรือโรคไตกลomerulus ซึ่งต้องการการรักษาที่จำเพาะนอกเหนือจากการให้ยา ACEi หรือ ARB

Spironolactone

มีการศึกษานำร่องในการใช้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมด 11 รายที่ยังมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมากหลังจากได้ยา ACEi หรือ ARB แล้ว พบว่าการให้ยา spironolactone จนครบ 6 เดือนสามารถช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าร้อยละ 50 ของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะตั้งต้น โดยโปรตีนในปัสสาวะนั้นลดลงจาก 4.4 ± 1.4 กรัมต่อวัน เหลือ 2.3 ± 1.1 กรัมต่อวัน ที่ 6 เดือน³⁹ อีกการศึกษา retrospective cohort ในประเทศบราซิล⁴⁰ พบว่าการใช้ยา spironolactone ช่วยลดระดับโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนรั่วมากกว่า 1 กรัมต่อวันได้อย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ทำให้ค่าการทำงานของไตลดลงและไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

เนื่องจากยังเป็นเพียงข้อมูลจากการศึกษาขนาดเล็กจึงยังไม่มีความแนะนำในการใช้ยา spironolactone ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ชัดเจน แต่ถ้าหากผู้ป่วยได้รับการรักษาตามมาตรฐานแล้วยังมีโปรตีนในปัสสาวะหลงเหลือปริมาณมาก spironolactone ก็อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาได้

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor

Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitor เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่ออกฤทธิ์ที่ไตโดยยับยั้งช่องทาง SGLT-2 ที่ท่อไตส่วนต้น ส่งผลให้ไตไม่สามารถดูดกลับโซเดียมและกลูโคสส่วนเกินจากปัสสาวะได้ ทำให้มีปริมาณของโซเดียมและกลูโคสไปที่บริเวณส่วนปลายของท่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นตำแหน่งของ macula densa ที่ทำหน้าที่ดูดกลับโซเดียมเข้าเซลล์และเพิ่มการเปลี่ยนจาก ATP เป็น adenosine เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดฝอยไตขาเข้ากลomerulus (afferent

arteriole) และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดฝอยไตขาออกจากกลomerulus (efferent arteriole) กลไกนี้เรียกว่า tubulo-glomerular feedback (TGF)⁴¹ กระบวนการ TGF นี้เป็นสิ่งที่สำคัญที่ทำให้มีเลือดที่ผ่านเข้าสู่กลomerulus น้อยลง ลดภาวะ glomerular hyperfiltration, ลดความดันภายในกลomerulus (intraglomerular pressure), ลดการเกิดการบาดเจ็บภายในไต และทำให้โปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลง ซึ่งทำให้เกิดการชะลอการเสื่อมของไตได้

จากกลไกที่กล่าวมาทำให้มีการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม SGLT2-inhibitor ในแง่ของผลลัพธ์ทางไต ได้แก่ ยา canagliflozin (CREDESCENCE⁴²), dapagliflozin (DAPA-CKD⁴³) และ empagliflozin (EMPA-KIDNEY⁴⁴) ซึ่งพบว่าการใช้ทั้ง 3 ชนิดได้ผลลัพธ์ทางไตที่ดี คือลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ชะลอความเสื่อมของไต ลดการบำบัดทดแทนไต และลดอัตราการเสียชีวิตได้ แต่ทว่าทั้ง 3 การศึกษานี้ล้วนเป็นการศึกษาที่คัดผู้ป่วยปลูกถ่ายไตออก ทำให้ข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม SGLT-2 inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังหลังปลูกถ่ายไตนั้นยังมีจำกัด

ในปัจจุบันมีการศึกษาการใช้ยาลดระดับน้ำตาลกลุ่มนี้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวานมากขึ้น และมีรายงานในลักษณะของ RCT ขนาดเล็ก case series และ case report ถึงผลของการใช้ยาได้อย่างปลอดภัย⁴⁵ การศึกษาชนิดย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวาน 57 คนที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor มานานกว่า 1 ปี พบว่ายาสามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญจาก 321 มิลลิกรัมต่อวันเป็น 195 มิลลิกรัมต่อวัน ($p = 0.008$) แตกต่างจากผู้ปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้ยา SGLT2 inhibitor ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ยา SGLT2 inhibitor ไม่เกิดผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นกรด การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและอวัยวะเพศ และภาวะการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเลยจากการศึกษา⁴⁶

โดยสรุปผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นเบาหวานน่าจะสามารถใช้ยา SGLT2 inhibitor ได้อย่างปลอดภัยและได้ประโยชน์ในการลดระดับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ในส่วนของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ไม่ได้เป็นเบาหวานอาจจะต้องมีการศึกษาที่มากขึ้นเพื่อดูประโยชน์ของยาในแง่ของผลลัพธ์ทางไตต่อไป

สรุป

การปลูกถ่ายไตเป็นทางเลือกของการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุด ในปัจจุบันทั้งในแง่ของอัตราการเสียชีวิต และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อาการโปรตีนรั่วในปัสสาวะเป็นสัญญาณหนึ่งของพยาธิสภาพในไตหลังปลูกถ่ายที่จะนำมาสู่การสูญเสียไตหลังปลูกถ่าย (graft loss) โรคหัวใจและหลอดเลือด และการ

เสียชีวิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจหาสาเหตุที่ทำให้เกิดโปรตีนรั่วทางปัสสาวะไม่ว่าจะเป็นภาวะการสลายไตภาวะไตไกลเมอรูลัสอักเสบกลับเป็นซ้ำ หรือผลจากยากดภูมิคุ้มกัน และให้การรักษาย่างเหมาะสมตามแต่ละสาเหตุที่ตรวจพบ

นอกจากการรักษาโรคที่เป็นสาเหตุแล้ว แนวทางการรักษาโปรตีนรั่วทางปัสสาวะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตควรพิจารณาการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการเลือกใช้ยาที่เหมาะสม อาจจะได้ประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตและทำให้ไตที่ปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100552.
- Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85(1):49-61.
- Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1131-44.
- Ponticelli C, Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(9):909-17.
- Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 3:iii47-51.
- Molcho M, Rozen-Zvi B, Shteinmats T, Ben Dor N, Vahav I, Nesher E, et al. Temporal changes of proteinuria after kidney transplantation: association with cardiovascular morbidity and mortality. *J Nephrol*. 2020;33(5):1059-66.
- รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี 2565 [Internet]. บริษัท ปรีนท์แอนด์มอร์ จำกัด. 2022 [cited December 4, 2022]. Available from: <https://www.transplantthai.org/?page=annual-report-old>.
- Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant*. 2006;6(7):1660-5.
- Oblak M, Mlinsek G, Kojc N, Frelj M, Buturovic-Ponikvar J, Arnol M. Spot Urine Protein Excretion in the First Year Following Kidney Transplantation Associates With Allograft Rejection Phenotype at 1-Year Surveillance Biopsies: An Observational National-Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:781195.
- Zhang Q, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Duerr M, Naik MG, et al. Clinicopathologic Features and Risk Factors of Proteinuria in Transplant Glomerulopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:666319.
- Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler MC, Sberro R, Therivet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1321-8.
- Uffing A, Perez-Saez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):247-56.
- Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, et al. The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):104.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
- Leon J, Perez-Saez MJ, Batal I, Beck LH, Jr., Rennke HG, Canaud G, et al. Membranous Nephropathy Posttransplantation: An Update of the Pathophysiology and Management. *Transplantation*. 2019;103(10):1990-2002.
- Moroni G, Belingheri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P. Immunoglobulin A Nephropathy. Recurrence After Renal Transplantation. *Front Immunol*. 2019;10:1332.
- Di Vico MC, Messina M, Fop F, Barreca A, Segoloni GP, Biancone L. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation and steroid withdrawal. *Clin Transplant*. 2018;32(4):e13207.
- Leeaphorn N, Garg N, Khankin EV, Cardarelli F, Pavlakis M. Recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation in steroid continuation versus early steroid-withdrawal regimens:

- a retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Transpl Int*. 2018;31(2):175-86.
19. Leal R, Tsapepas D, Crew RJ, Dube GK, Ratner L, Batal I. Pathology of Calcineurin and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep*. 2018;3(2):281-90.
 20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
 21. Gleixner EM, Canaud G, Hermle T, Guida MC, Kretz O, Helmstadter M, et al. V-ATPase/mTOR signaling regulates megalin-mediated apical endocytosis. *Cell Rep*. 2014;8(1):10-9.
 22. Akbari A, Fergusson D, Kokolo MB, Ramsay T, Beck A, Ducharme R, et al. Spot urine protein measurements in kidney transplantation: a systematic review of diagnostic accuracy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):919-26.
 23. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, Honda R, Yokoyama H, Miyao M, et al. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2013;18(1):24-32.
 24. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res*. 2016;39(10):744-51.
 25. Lee S, Kang S, Joo YS, Lee C, Nam KH, Yun HR, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):92-8.
 26. Fu YC, Xu ZL, Zhao MY, Xu K. The Association Between Smoking and Renal Function in People Over 20 Years Old. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:870278.
 27. Lopez V, Martin M, Cobelo C, Aranda P, Cabello M, Sola E, et al. Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2883-5.
 28. Underwood PW, Sheetz KH, Cron DC, Terjimanian MN, Englesbe MJ, Waits SA. Cigarette smoking in living kidney donors: donor and recipient outcomes. *Clin Transplant*. 2014;28(4):419-22.
 29. Verma A, Popa C. The Interplay Between Dietary Sodium Intake and Proteinuria in CKD. *Kidney Int Rep*. 2023;8(6):1133-6.
 30. Cirillo M, Cavallo P, Zulli E, Villa R, Veneziano R, Costanzo S, et al. Sodium Intake and Proteinuria/Albuminuria in the Population-Observational, Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2021;13(4).
 31. Kim HJ, Jung CY, Kim HW, Park JT, Yoo TH, Kang SW, et al. Proteinuria Modifies the Relationship Between Urinary Sodium Excretion and Adverse Kidney Outcomes: Findings From KNOW-CKD. *Kidney Int Rep*. 2023;8(5):1022-33.
 32. de Vries LV, Dobrowolski LC, van den Bosch JJ, Riphagen IJ, Krediet CT, Bemelman FJ, et al. Effects of Dietary Sodium Restriction in Kidney Transplant Recipients Treated With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: A Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):936-44.
 33. Rosenberg ME, Salahudeen AK, Hostetter TH. Dietary protein and the renin-angiotensin system in chronic renal allograft rejection. *Kidney Int Suppl*. 1995;52:S102-6.
 34. Biesenbach G, Zazgornik J, Janko O, Hubmann R, Syre G. Effect of mild dietary protein restriction on urinary protein excretion in patients with renal transplant fibrosis. *Wien Med Wochenschr*. 1996;146(4):75-8.
 35. Bernardi A, Biasia F, Pati T, Piva M, D'Angelo A, Bucciantie G. Long-term protein intake control in kidney transplant recipients: effect in kidney graft function and in nutritional status. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3 Suppl 1):S146-52.
 36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
 37. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007;7(10):2350-60.
 38. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(1):78-86.

39. Gonzalez Monte E, Andres A, Polanco N, Toribio MJ, Santana R, Gutierrez Martinez E, et al. Addition of spironolactone to dual blockade of renin angiotensin system dramatically reduces severe proteinuria in renal transplant patients: an uncontrolled pilot study at 6 months. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2899-901.
40. de Sousa MV, Guida JP, do Valle CF, Camargo LF, Rivelli GG, Mazzali M. Spironolactone in Post-Transplant Proteinuria: A Safe Alternative Therapy. *Transplant Proc.* 2017;49(4): 813-6.
41. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, Cannistraci R, Perseghin G, Margonato A, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev.* 2021;26(2):337-45.
42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306.
43. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.
44. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.
45. Oliveras L, Montero N, Cruzado JM. Searching in the maze: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients to improve survival. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):909-13.
46. Demir ME, Ozler TE, Merhametsiz O, Sozener U, Uyar M, Ercan Z, et al. The results of SGLT-2 inhibitors use in kidney transplantation: 1-year experiences from two centers. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(11):2989-99.