ผลประเมินการทำงานของไต ที่ 1 ปีหลังหยุดยา Non-steroidal anti-inflammatory drug ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 2 ถึง 5 ที่ใช้ยา Non-steroidal anti-inflammatory drug อย่างต่อเนื่อง เทียบกับกลุ่มควบคุมโรคไตเรื้อรังในระยะเดียวกันที่ไม่มีประวัติใช้ยา

ธีรพล เมืองไพศาล พ.บ.
สรวิษ์ เตชะเทียมจันทร์ พ.บ.
วงศ์ทิพารัตน์ มัณยานนท์ ภ.บ.
โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช 260 ถนนพหลโยธิน อำเภอเมืองลพบุรี จังหวัดลพบุรี 15000

Abstract : Evaluated the Changes of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients Who Regularly used Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug After 1 Year Drug Withdrawal Compared with Control Chronic Kidney Disease

Muangpaisan T
Tajatiamjan S
Manyanon W
King-Narai Hospital, 260 Pahonyothin Rd., Mueang Lopburi, Lopburi, 15000
(E-mail: mteerapon@gmail.com)

NSAIDs are widely used; however, they are also nephrotoxicity with both acute and chronic effects on kidney function especially in chronic kidney disease (CKD) patients. Currently, it is not known whether natural history of NSAIDs kidney disease in a long term if we can stop drug usage. This study was a prospective controlled cohort study when cases were CKD patients stage 2-5 who had discontinued NSAIDs and control were CKD patients who did not take NSAIDs. After enrolled study, all patients were evaluated for etiology of CKD and received standard medical care for CKD including ACE inhibitor or ARB, blood pressure target < 130/80 mmHg. For NSAIDs group, types of NSAIDs kidney disease were classified as 1. hemodynamic mediated acute kidney injury 2. acute interstitial nephritis 3. renal papillary necrosis and 4. NSAIDs with other kidney diseases. Intensive counselling of NSAIDs toxicity were endorsed to all patients and NSAIDs prescription were not allowed during study. The study divided into two phases, the first phase (first two-three months) was designed for treating NSAIDs kidney problems and the second phase (next 12 months) was for caring of CKD. A control group was enrolled at the second phase of the study. Result of the study, there were 48 patients enrolled in each group. For NSAIDs group, increasing of eGFR for 4.3 ml/min in the first phase followed by 0.9 ml/min per 1.73 m^2 in the second phase were observed. For control group, the second phase, decreasing in eGFR for-2.3 ml/min per 1.73 m^2 per year were observed. Comparison between groups a difference during second phase were 3.2 ml/min per 1.73 m^2 per year (p-value = 0.071), but total difference in eGFR were 5.2 ml/min per 1.73 m^2 per year when combined phase 1 and 2 (p-value = 0.017). In the first phase, the most eGFR improvement was observed in acute interstitial nephritis group (32.0 ± 45.3 ml per min) and then hemodynamic mediated acute kidney injury (6.0 ± 20.0 ml/min). In second phase, there was marked improvement of renal function in renal papillary necrosis group (6.5 ± 9.4 ml/min per year). Conclusion: Our results indicated that avoidance of NSAIDs used in CKD patients for 1 year were associated with improved renal function. It was important to know type of NSAIDs kidney disease before treatment because it may effect outcomes and prognosis.

Keywords : Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Chronic kidney disease, Renal function

บทคัดย่อ

ยากลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายแต่มีผลเสียต่อไตทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ยังไม่ทราบว่าการหยุดยาระยะยาวจะมีผลฟื้นการทำงานของไตเพียงใด จึงได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินการทำงานของไตหลังหยุดยา NSAIDs เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 ที่มีประวัติใช้ยา NSAIDs ต่อเนื่อง เทียบกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเดียวกันที่ไม่มีประวัติใช้ยา NSAIDs เป็นกลุ่มควบคุมหลังเข้าการศึกษาทั้งสองกลุ่มได้รับการวินิจฉัยสาเหตุของโรคไต ระยะของโรคไตเรื้อรังและดูแลโรคไตเรื้อรังตามมาตรฐาน ควบคุมความดันโดยมีเป้าหมายต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท โดยยา enalapril หรือ losartan สำหรับกลุ่ม NSAIDs มีการสืบค้นตามขั้นตอนเพื่อวินิจฉัยชนิดของโรคไตจาก NSAIDs ได้แก่ 1. hemodynamic mediated acute kidney injury 2. acute interstitial nephritis 3. renal papillary necrosis และ 4. NSAIDs ร่วมกับโรคไตเรื้อรังอื่นๆ ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้หยุดยา NSAIDs รวมทั้งติดตามการหยุดยาเป็นเวลา 1 ปี การศึกษาแบ่งเป็นสองช่วง ช่วงที่หนึ่ง ระยะเวลาสองถึงสามเดือนแรกจะทำการหยุดยา NSAIDs และการรักษาตามประเภทของโรค ช่วงที่สอง ระยะเวลา 12 เดือนถัดมา เป็นการรักษาโรคไตเรื้อรังและงด NSAIDs โดยกลุ่มควบคุมจะเข้าสู่การศึกษาช่วงที่สอง ผลการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 48 ราย ค่า GFR ในกลุ่ม NSAIDs จะฟื้นตัวมากในช่วงแรกคิดเป็น 4.3 มิลลิลิตรต่อนาที และเพิ่มขึ้น 0.9 มิลลิลิตรต่อนาที/1.73 ม.^{2} ต่อปี ในช่วงที่สองขณะที่กลุ่มควบคุมนั้นค่า GFR ลดลง -2.3 มิลลิลิตรต่อนาที/1.73 ม.^{2} ต่อปี หรือคิดเป็นความแตกต่าง 3.2 ml/min per 1.73 m^2 ต่อปี ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.071) เมื่อวิเคราะห์ค่า GFR รวมสองช่วงพบว่าการฟื้นตัวของไตในกลุ่ม NSAIDs จะสูงกว่ากลุ่มควบคุม 5.2 มิลลิลิตรต่อนาที/1.73 ม.^{2} มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.017) เมื่อจำแนกการฟื้นตัวของไตตามประเภทของโรคไตที่เกิดจาก NSAIDs พบว่าในช่วงแรกพบการฟื้นตัวของไตมากสุดในกลุ่ม acute interstitial nephritis (32.0 ± 45.3 มิลลิลิตรต่อนาที) ตามมาด้วย hemodynamic mediated acute kidney injury (6.0 ± 20.0 มิลลิลิตรต่อนาที) ช่วงที่สองคือ renal papillary necrosis (6.5 ± 9.4 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อปี) สรุปการหยุดยา NSAIDs ต่อเนื่อง 1 ปีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีประวัติใช้ยาอย่างต่อเนื่องทำให้การทำงานของไตดีขึ้นการวินิจฉัยชนิดของโรคไตจากยา NSAIDs มีความสำคัญต่อการรักษาและพยากรณ์โรค

คำสำคัญ : ยาแก้อักเสบ non-steroidal anti-inflammatory drugs โรคไตเรื้อรัง การทำงานของไต

บทนำ

ภาวะไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขปัจจุบันพบอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จากข้อมูล Thailand SEEK project พบผู้ป่วยไตเรื้อรังร้อยละ 17.5[1] การชะลอไตวายจึงมีความสำคัญเพราะจะลดการเข้าสู่ end stage renal disease ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง แนวทางเวชปฏิบัติของสมาคมโรคไตแนะนำให้ผู้ที่มีภาวะไตเสื่อมหลีกเลี่ยงการได้รับยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และ COX2 inhibitors[2] เนื่องจากมีผลเสียต่อไตทั้งระยะสั้นและระยะยาว ผลต่อไตในระยะสั้นคือทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ hemodynamic mediated acute kidney injury และ acute interstitial nephritis[3] กลุ่มเสี่ยงคือผู้สูงวัยหรือผู้ที่ได้รับยาไม่นาน[4] หลังเกิดไตวายเฉียบพลันมีรายงานการเกิดไตวายเรื้อรัง โดยเฉพาะกรณีที่พยาธิสภาพเป็น acute interstitial nephritis[5-6] การศึกษาผลกระทบต่อการทำงานของไตระยะยาวในกรณีที่มีการใช้ยา NSAIDs ต่อเนื่องยังมีความขัดแย้งกันเพราะความแตกต่างในวิธีการและกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา การศึกษาที่สรุปว่าเพิ่มอัตราการเสื่อมของไตจะเกิดในผู้สูงวัยที่มีโรคไตเสื่อมอยู่เดิมและมีการใช้ยา NSAIDs รวมมากกว่า 5,000 เม็ด[7-8] ส่วนการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ทำในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี และมีค่าการทำงานของไตที่สูงกว่า 60 ml/min per 1.73 m^2 ซึ่งในกลุ่มนี้แม้ใช้ยาในขนาดสูงกว่า 2,500 เม็ด หรือ 3,000 กรัมตลอดชีวิตก็ไม่ทำให้ไตวายมากขึ้น[9-12] meta-analysis สรุปว่าการใช้ยา NSAIDs ขนาดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ขั้นที่ 3 ไม่เพิ่มความเสื่อมของไต ยกเว้นถ้าใช้ในขนาดสูงอย่างต่อเนื่อง[13] วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตหลังหยุดยา NSAIDs เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 ที่มีประวัติใช้ยา NSAIDs โดยมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเดียวกันที่ไม่มีประวัติใช้ยา NSAIDs ภายในสามเดือนเป็นกลุ่มควบคุม และสองศึกษาการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตหลังหยุดยา NSAIDs แยกย่อยในกลุ่ม renal papillary necrosis, acute interstitial nephritis และ hemodynamic mediated renal failure

วัตถุและวิธีการ

เป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้าแบบมีกลุ่มควบคุม ดำเนินการระหว่างวันที่ 15 สิงหาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ. 2557 การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช โดยมีเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยคือ 1. ผู้ป่วยนอกโรคไตเรื้อรังระยะ 2-5 จากสาเหตุต่างๆ

ที่มาติดตามที่โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชมีประวัติการใช้ NSAIDs และหรือ cyclooxygenase-2 inhibitors ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการศึกษา 2. มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปและยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษา เกณฑ์คัดออกได้แก่ 1. ค่า GFR ≤ 6 ml/min per 1.73 m^2 2. สตรีมีครรภ์ 3. โรคมะเร็ง 4. ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อรุนแรง 5. โรคตับแข็ง กลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยนอกโรคไตเรื้อรังระยะ 2-5 ที่มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชที่ไม่มีประวัติการใช้ NSAIDs และหรือ cyclooxygenase-2 inhibitors ภายใน 3 เดือน 2. อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปและยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษา เกณฑ์คัดออกเช่นเดียวกับกลุ่ม NSAIDs ดำเนินการศึกษาโดยกลุ่ม NSAIDs ต้องผ่าน pre-enrollment ระยะ 2-3 เดือนขณะที่กลุ่มควบคุมจะเข้าสู่ enrollment phase ดังแผนภูมิแสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านล่าง

1. Pre-enrollment **ระยะเวลา** 2-3 เดือนเฉพาะกลุ่ม NSAIDs	2. Enrollment **และการติดตาม** ระยะเวลาทั้งสิ้น 12 เดือน (เดือนที่ 0 ถึงเดือนที่ 12)
แรกรับ (วันที่ 0) ตรวจ creatinine, GFR, CBC, Ultrasound kidneys (ทำ renal biopsy, CT kidneys เมื่อมีข้อบ่งชี้ตามที่อธิบายในวัตถุและวิธีการ) ตรวจ creatinine, GFR วันที่ 7, 1, 2 และที่ 3 เดือน ตรวจ CBC, creatinine, electrolyte, albumin, LDL cholesterol, GFR, urine protein, urine creatinine	กลุ่ม NSAIDs - CBC, creatinine, electrolyte, albumin, LDL cholesterol, GFR, urine protein, urine creatinine ในเดือนที่ 12 กลุ่มควบคุม - CBC, creatinine, electrolyte, albumin, LDL cholesterol, GFR , urine protein, urine creatinine ในเดือนที่ 0,12

PRE | เดือน 0 | เดือนที่ 12

ระยะที่ 1 pre-enrollment phase (เฉพาะกลุ่ม NSAIDs) มีจุดมุ่งหมายเพื่อ 1. วินิจฉัยโรคไตเรื้อรังเดิมและโรคไตจากยา NSAIDs (ผู้ป่วยบางรายมีทั้งสองสาเหตุ บางรายโรคไตเรื้อรังเกิดจากยา NSAIDs) 2. รักษาภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา NSAIDs ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะพื้นฐาน ได้แก่ complete blood count, BUN, creatinine, electrolyte, albumin, LDL cholesterol, uric acid, urinary analysis, spot urine protein-creatinine, คำนวณ glomerular filtration rate โดยใช้สูตร CKD-EPI โดยมีการตรวจ creatinine, GFR วันที่ 7, 1, 2 และ 3 เดือน โรคไตที่เกิดจาก NSAIDs แบ่งเป็นชนิดไตวายเฉียบพลัน (acute ontop chronic kidney disease) และไตวายเรื้อรัง มีนิยามการวินิจฉัยและแนวทางการรักษา ดังนี้

ไตวายเฉียบพลัน (acute ontop chronic kidney disease) หมายถึงค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น ≥ 50% ของค่าเดิมภายใน 7 วัน หรือหลังรักษาแล้วค่า serum creatinine ลดลง ≥ 50%[14] ทราบจากการเจาะเลือดตรวจ creatinine แรกรับและที่ 7 วัน จากนั้นจะหาสาเหตุว่าเป็นโรคใดในสองกลุ่มย่อยคือ

1.1 hemodynamically mediated acute kidney injury วินิจฉัยโดยมีลักษณะปัสสาวะเป็น bland sediment และหลังหยุดยา 72 ชั่วโมง มีค่าการทำงานไตที่ดีขึ้น

1.2 acute interstitial nephritis วินิจฉัยจากผล renal pathology โดยพิจารณาทำในรายที่ผลตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดขาวและไม่พบเชื้อจากผลเพาะเชื้อปัสสาวะหรือมีระดับ proteinuria ≥ 1.0 กรัม/วัน หรือกรณีที่ไตวายไม่ทราบสาเหตุ

ไตวายเรื้อรังหมายถึงค่า serum creatinine เปลี่ยนแปลงไม่เกิน 50% จากค่าเดิม ภายใน 12 สัปดาห์ ทราบจากการเจาะเลือด creatinine แรกรับและที่ 3 เดือน จากนั้นจะแบ่งประเภทกลุ่มย่อยออกเป็นสองประเภท คือ 2.1 NSAIDs with other CKD (เมื่อพบว่าสาเหตุโรคไตเรื้อรังไม่ได้เกิดจาก NSAIDs) และ 2.2 renal papillary necrosis โดยจะทำการส่งตรวจขั้นพื้นฐาน ได้แก่ urine analysis, urine protein-creatinine ratio และ ultrasound KUB กรณีที่พบว่าไตมีขนาดเล็กหรือมี medullary calcification จาก ultrasound จะส่งตรวจ non-contrast CT scan ของไตหรือ intravenous pyelogram อ่านผล CT โดยรังสีแพทย์ 1 ท่าน ซึ่งไม่ทราบรายละเอียดของผู้ป่วยและอายุรแพทย์โรคไต 1 ท่าน เกณฑ์วินิจฉัยใช้ของ DeBroe ประกอบด้วย 1. ขนาดไตที่เล็กโดยวัดความยาวและแบบ anterior-posterior dimension จาก axial CT slice ของไตที่ตำแหน่ง hilum ในถือว่าผิดปกติถ้าผลรวมของการวัดน้อยกว่า 103 และ 96 มิลลิเมตรต่อไตแต่ละข้างทั้งสองข้างในเพศชาย

และหญิง 2. Calcifications ที่ renal papilla ทั้งสองข้าง โดยต้องมีขนาด ≥1 มิลลิเมตร 3. พบรอยหยักที่ไตทั้งสองข้าง โดยมีรอยหยักข้างละสามรอย[16] โดยความผิดปกติเรื่องรอยหยักของไตนี้ไม่ค่อยพบในการศึกษานี้ จึงใช้การอ่านโดยแยกว่าเป็น 1. ขอบไตเรียบ 2. ขอบไตขรุขระหรือ 3. ขอบหยัก จากนั้นจึงให้เกรด โดยเกรด 1 คือมีไตเล็กสองข้างร่วมกับขอบหยัก 3 รอยต่อข้าง เกรด 2 ไตเล็กสองข้างร่วมกับ calcified renal papilla และ เกรด 3 หมายถึงการพบทั้งสามลักษณะ[17] ผู้ป่วยทั้งกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มควบคุมจะได้รับการประเมินสาเหตุของโรคไตเรื้อรังที่เป็นร่วมด้วยตามแนวทางมาตรฐาน ได้แก่ diabetic nephropathy, glomerulonephritis, hypertensive nephrosclerosis and renovascular hypertension, cystic kidney disease, chronic tubulointerstitial nephritis และ obstructive uropathy ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำเรื่อง NSAIDs และการรักษาอื่นๆ เพื่อให้หยุดการใช้ยาไป 1 ปี มีการคัดเลือกผู้สังเกตคอยบันทึกข้อมูลการใช้ยา NSAIDs ที่บ้านร่วมกับตรวจสอบการใช้ยา NSAIDs จากเวชระเบียนตลอดการศึกษา การรักษาเพื่อการชะลอไตเสื่อมดำเนินการตามแนวทางรักษามาตรฐานจากนั้นผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับการดูแลในเรื่องชะลอไตเสื่อมในระยะ enrollment phase

ระยะที่ 2 enrollment phase ผู้ป่วยทั้งกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาชะลอไตเสื่อมตามมาตรฐาน โดยคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท เริ่มยา enalapril ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับเพิ่มขนาดยาจนถึงเป้าหมาย 20-40 มิลลิกรัมต่อวัน ในกรณี intolerance ใช้ยา losartan 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน กรณีที่ยังควบคุมความดันไม่ได้จะได้รับยาความดันในลำดับต่อมาคือ amlodipine 10 มิลลิกรัมต่อวัน atenolol 50-100 มิลลิกรัมต่อวัน hydralazine 200-300 มิลลิกรัมต่อวัน และ furosemide เมื่อมีอาการบวม ในเรื่อง proteinuria reduction มีเป้าหมายสองระดับขึ้นกับค่าตั้งต้น ถ้าระดับ proteinuria ตั้งต้น≤1.0 กรัม/วัน มีเป้าหมายลดระดับ proteinuria≤0.5 กรัม/วัน ในกรณีที่ proteinuria ตั้งต้น>1 กรัม/วัน มีเป้าหมายลด proteinuria ให้≥50 % จากค่าตั้งต้น ผู้ป่วยจะได้รับการควบคุมระดับ LDL-c ให้ต่ำกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ด้วยยา simvastatin ทำการติดตามผู้ป่วยทุก 4 เดือนไปเป็นระยะเวลา 12 เดือนและตรวจเลือดและปัสสาวะเมื่อครบ 12 เดือน

การคำนวณขนาดตัวอย่างจากงานศึกษาที่ผ่านมา การลดลงของ GFR ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 คือ 6.6 ml/min per 1.73 m^2/year ค่า SD เท่ากับ 9.9 และคาดว่าหลังหยุดยา NSAIDs จะทำให้ค่า GFR ดีขึ้นร้อยละ 50.0 หรือการลดลงของ GFR เป็น 3.3 ml/min per1.73 m^2/year จะได้ค่า δ^2= 76.03 กำหนดให้ความแตกต่างของการรักษาทั้งสองแบบเท่ากับ 3.3 (6.6-3.3) และกำหนดให้ค่า α= 0.05 อำนาจการทดสอบร้อยละ 80.0 จะได้จำนวนตัวอย่าง 41 รายต่อกลุ่ม เผื่อกรณีผู้ป่วยออกจากการศึกษาร้อยละ 20.0 จำนวนตัวอย่างสำหรับการศึกษา 49 รายต่อกลุ่มวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการแจกแจงความถี่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือในรูปร้อยละตามความเหมาะสม ก่อนวิเคราะห์จะทำการศึกษาว่าการกระจายของข้อมูลเป็น normal distribution โดยทดสอบ Kolmogorov-Smirnov และค่า skewness coefficient เปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องระหว่างกลุ่ม NSAIDs กับกลุ่มควบคุมแบบคู่เทียบโดยสถิติ paired t-test เปรียบเทียบตัวแปร categorical ใช้สถิติ chi-square โดยค่า P value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ผล

การศึกษานี้มีผู้ป่วยกลุ่ม NSAIDs ทั้งสิ้น 48 รายและกลุ่มควบคุมที่จับคู่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะเดียวกันทั้งสิ้น 48 ราย ทั้งหมดได้รับการติดตามจนครบ 12 เดือน โดยไม่มีรายใดออกจากการศึกษาตารางที่ 1 เปรียบเทียบประชากรระหว่างกลุ่ม พบว่าใกล้เคียงกันในด้าน อายุเฉลี่ย น้ำหนัก เพศ โรคร่วม ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจ สาเหตุของโรคไตในกลุ่มควบคุมมีสาเหตุจาก glomerulonephritis มากกว่าในกลุ่ม NSAIDs คิดเป็นร้อยละ 31.3 และ ร้อยละ 6.3 ตามลำดับ เนื่องจากการศึกษานี้เลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจากโรคไตเรื้อรัง stage เดียวกัน ค่าความสัมพันธ์ของตัวแปร stage เมื่อดูจาก Somers'd test พบว่ามีความสอดคล้องกันตามสถิติ ($p<0.001$) ในด้านข้อมูลการรักษา จำนวนยาความดันที่ได้รับ ขนาดยา enalapril หรือ ยา losartan รวมถึงขนาดยาลดไขมันไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะ	กลุ่ม NSAIDs (48 ราย)	กลุ่มควบคุม (48 ราย)	p-value
อายุ (mean)	68.4 ± 11.9	64.7 ± 13.3	0.185
เพศหญิง	17 (35.4)	22 (45.8)	0.332
น้ำหนักก่อนรักษา (กิโลกรัม)	64.5 ± 11.5	63.7 ± 10.4	0.724
โรคร่วม			
• Hypertension	44 (91.7)	46 (95.8)	0.687
• Diabetes	15 (31.3)	24 (50.0)	0.064
• Coronary artery disease	3 (6.3)	4 (8.3)	0.902
สาเหตุของไตวาย	**ราย (ร้อยละ)**	**ราย (ร้อยละ)**	
• Unknown	10 (20.8)	10 (20.8)	0.514
• Hypertension	10 (20.8)	8 (16.7)	
• Diabetes mellitus	9 (18.8)	11 (22.9)	
• Glomerular disease	3 (6.3)	15 (31.3)	
• ภาวะอื่นๆ	5 (10.5)	4 (8.4)	
• Chronic NSAIDs kidney disease	11 (22.0)	0 (0)	
CKD stage			
• Stage 3	17 (35.4)	20 (41.7)	Somers'd test
• Stage 4	23 (47.9)	26 (54.2)	P<0.001*
• Stage 5	4 (8.3)	2 (4.2)	
จำนวนยาความดันเฉลี่ย	2.1 ± 1.4	2.5 ± 1.5	0.207
ใช้ยา Enlapril ขนาดเฉลี่ย	14.5 ± 10.6	16.7 ± 11.3	0.246
ใช้ยา Losartan ขนาดเฉลี่ย	65 ± 24.2	85 ± 24.2	0.423
ได้รับ Simvastatin ขนาดเฉลี่ย	14.9 ± 9.2	18.9 ± 9.1	0.135

ตัวเลขในวงเล็บแสดงจำนวนร้อยละ, ไม่แสดงผู้ป่วย CKD stage 2 เพราะมีจำนวนน้อย
**Somers'dtest ค่า p < 0.001 หมายถึงตัวแปร stage กลุ่ม NSAIDs กับกลุ่มควบคุมมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกัน*

ชนิดของโรคไตในกลุ่ม NSAIDs แบ่งเป็น hemodynamic mediated acute kidney injury 24 ราย (ร้อยละ 50.0) acute interstitial nephritis 2 ราย (ร้อยละ 4.2) renal papillary necrosis 9 ราย (ร้อยละ18.8) และโดย 13 จาก 48 รายที่เหลือ (NSAIDs with other CKD) เป็นลักษณะโรคไตเรื้อรังจากเหตุอื่นที่ไม่เข้าเกณฑ์ renal papillary necrosis และไม่พบลักษณะของไตวายเฉียบพลันใดๆ ยา NSAIDs ที่ตรวจพบ 3 ลำดับแรกได้แก่ Diclofenac, Ibuprofen และ Mefenamic acid ตามลำดับ ขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าการศึกษาอยู่ที่ 3,625.3 ± 5,215.0 มิลลิกรัม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะผู้ป่วยและข้อมูลการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
การวินิจฉัยโรคไตจากยา NSAIDs	
Acute ontop chronic kidney disease	
- Hemodynamic mediated acute kidney injury	24 (50.0)
- Acute interstitial nephritis	2 (4.2)
โรคไตเรื้อรัง	
- Renal papillary necrosis	9 (18.8)
- NSAIDs with other CKD	13 (27.0)
ยา NSAIDs	
- Diclofenac	26 (54.2)
- Ibuprofen	11 (22.9)
- Mefenamic acid	5 (10.4)
ขนาดของ NSAIDs ที่ได้รับภายใน 3 เดือน	ขนาด (มิลลิกรัม)
• ค่าเฉลี่ยขนาดยา NSAIDs	3,625.3 ± 5,215.0

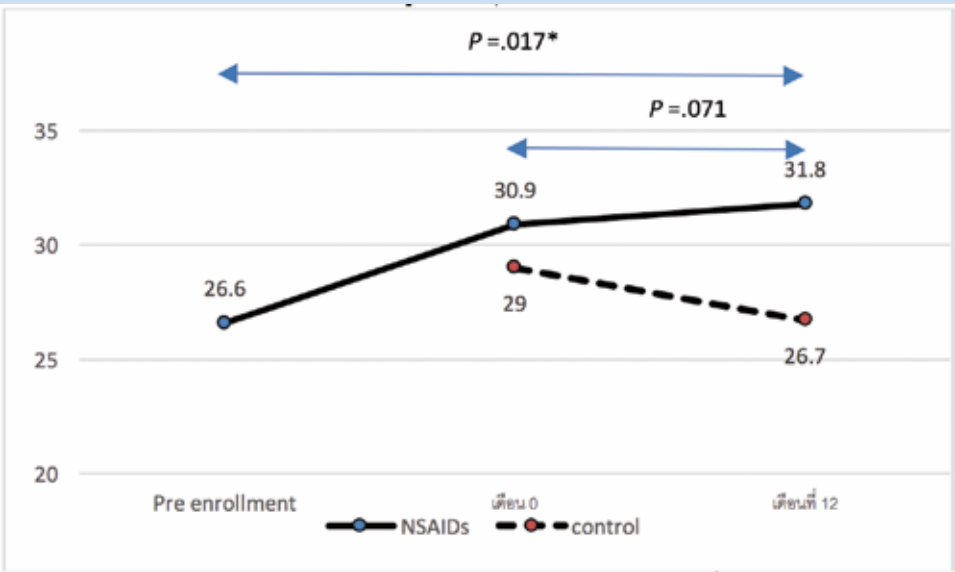
ผลลัพธ์ระดับ hemoglobin, การลดโปรตีนในปัสสาวะเมื่อติดตามไป 12 เดือน ไม่แตกต่างกัน แต่ systolic blood pressure ของกลุ่ม NSAIDs ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-8.6 ± 26.2 มิลลิเมตรปรอท, p-value = 0.032) ขณะที่ diastolic blood pressure ไม่ต่างกัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์การรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มควบคุมระหว่างเดือนที่ 0 - เดือนที่ 12 (enrollment phase)

parameter	กลุ่ม NSAIDs		กลุ่มควบคุม		ความแตกต่าง	p-value (2-tailed)
	เดือน 0	เดือน 12	เดือน 0	เดือน 12		
Hemoglobin (กรัมต่อเดซิลิตร)	11.1	11.4	11.5	11.5	0.3 ± 0.2	0.303
SBP (มิลลิเมตรปรอท)	136	133	128	135	-8.6 ± 26.2	0.032*
DBP (มิลลิเมตรปรอท)	75	74	72	73	-1.1 ± 19.1	0.702
ค่าโปรตีนในปัสสาวะ (กรัม/วัน)	1.2	1.4	1.1	1.3	-0.2 ± 2.4	0.592

ค่า GFR เดือน 0 ของกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มควบคุมคือ 30.9 และ 29.0 ml/min per 1.73 m^2 (ไม่แตกต่างทางสถิติ) โดยกลุ่ม NSAIDs หลังหยุดยามีการเพิ่มขึ้นของ GFR 0.9 ± 9.7 ml/min per 1.73 m^2 ขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่า GFR ลดลง-2.3 ±6.8 ml/min per 1.73 m^2 เมื่อวิเคราะห์ match T test พบความแตกต่างของ GFR ในกลุ่ม NSAIDs สูงกว่ากลุ่มควบคุม 3.2 ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p-value = 0.071) เปรียบเทียบ GFR เดือนที่ 12 กับ Pre enrollment พบว่าค่า GFR กลุ่ม NSAIDs สูงกว่ากลุ่มควบคุม 5.2 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.017) (รูปที่ 1) การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ย GFR ที่ 12 เดือนหลังหยุดยา NSAIDs แยกตาม CKD stage พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้น 1.9, 0.2 และ 1.7 ml/min per 1.73 m^2 ใน CKD stage 3, 4 และ 5 ตามลำดับ

รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ย GFR ระหว่างกลุ่ม NSAIDs และกลุ่มควบคุม ขณะ Pre enrollment เดือนที่ 0 และหลังติดตามการรักษาไป 12 เดือน โดย GFR ช่วง Pre enrollment ถึงเดือนที่ 0 เป็นข้อมูลจากกลุ่ม NSAIDs



สถิติ Paired-T test : p-value =0.017 เทียบระหว่าง NSAIDs กับกลุ่มควบคุมที่โรคไตระยะเดียวกัน

การเปลี่ยนแปลงของ GFR แยกตามชนิดโรคไตกลุ่ม NSAIDs พบว่าช่วง pre enrollment ถึงเดือน 0 โรค hemodynamic mediated acute kidney injury และ acute interstitial nephritis มี GFR เพิ่มขึ้น 6.0±20.0 และ 32.0±45.3 ml/min per 1.73 m^2 ตามลำดับ แต่ในระหว่างเดือนที่ 1-12 นั้น GFR คงที่ในกลุ่ม hemodynamic mediated acute kidney injury และลดลงในกลุ่ม acute interstitial nephritis (-0.9±10.4 และ -7.5±2.1 ml/min per 1.73 m^2 ตามลำดับ) ขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม renal papillary necrosis และ NSAIDs with other CKD จะมีแนวโน้ม GFR ดีขึ้นโดยพบว่าเพิ่มขึ้น 6.5±9.4 และ 1.5±7.8 ml/min per 1.73 m^2 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของ GFR แยกตามประเภทของโรคไตในกลุ่ม NSAIDs

ประเภทของโรคไตกลุ่ม NSAIDs	จำนวน (ร้อยละ)	ช่วงที่ 1 pre enrollment	ช่วงที่ 2 เดือน 12-เดือน 0	รวมสองช่วง เดือน 12-pre enrollment
Hemodynamic mediated acute kidney injury	24 (50.0)	GFR เพิ่ม6.0±20.0	GFR ลด -0.9±10.4	GFR เพิ่ม 5.2±23.3
Acute interstitial nephritis	2 (4.2)	GFR เพิ่ม32.0±45.3	GFR ลด -7.5±2.1	GFR เพิ่ม 24.5±43.1
Renal papillary necrosis	9 (18.8)	GFR ลด -1.2±15.8	GFR เพิ่ม 6.5±9.4	GFR เพิ่ม 5.3±17.2
NSAIDs with other CKD	13 (27.0)	GFR เพิ่ม 0.5±5.4	GFR เพิ่ม 1.5±7.8	GFR เพิ่ม 2.0±6.2

ในกลุ่ม renal papillary necrosis มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 9 ราย มี 7 ราย ที่ได้รับการทำ CT KUB อีก 2 ราย เป็นการวินิจฉัยจาก IVP พบว่าส่วนใหญ่จะอยู่ใน classification 3 โดยมีขนาดไตเล็กและขอบไตขรุขระเป็นข้อที่พบในผู้ป่วยทุกราย ตามมาด้วย medullary calcifications ไม่พบรายใดเลยที่มีรอยหยักของไต[3] ตามเกณฑ์ดั้งเดิม ดู CT KUB แสดงลักษณะ renal papillary necrosis (รูปที่ 2)

ตารางที่ 5 ผลการตรวจพบ CT KUB ในผู้ป่วย renal papillary necrosis พร้อมทั้งขนาดยา NSAIDs ที่ใช้ (n=7)

ผู้ป่วย (เพศ)	ขนาดไต (mm)		ขอบไต	calcifications	ขนาดสะสม NSAIDs (กรัม)	classifications
	ขวา	ซ้าย				
1 (ช)	87	97	ขอบไตขรุขระ	1 ข้าง	Brufen (1,092)	2
2 (ญ)	96	89	ขอบไตขรุขระ	2 ข้าง	Brufen (876)	3
3 (ช)	102	87	ขอบไตขรุขระ	2 ข้าง	Diclofenac (46.8)	3
4 (ญ)	86	80	ขอบไตขรุขระ	0	Brufen (4,368)	1
5 (ญ)	90	95	ขอบไตขรุขระ	2 ข้าง	ANT	3
6 (ช)	100	102	ขอบไตขรุขระ	2 ข้าง	Voltaren (93.6)	3
7 (ญ)	89	85	ขอบไตขรุขระ	2 ข้าง	Brufen (3,600)	3

รูปที่ 2 ภาพ CT scan ชนิด non-contrast แสดงลักษณะ renal papillary necrosis

1

1. การวัดขนาดไตในแบบ antero-posterior diameter และลักษณะขอบไตขรุขระ

2

2. medullary calcification

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นผลดีต่อไตหลังหยุดยา NSAIDs นาน 12 เดือนในผู้ป่วยกลุ่ม NSAIDs โดยมีการควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่ดียกเว้นระดับความดันโลหิตกลุ่ม NSAIDs ที่ดีกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งอาจเกิดจากลดการคั่งของเกลือและน้ำซึ่งเป็นผลข้างเคียงของ NSAIDs ค่า GFR จะฟื้นตัวมากสุดในระยะสองเดือนแรกหลังหยุดยา คิดเป็น 4.3 ml/min และเพิ่มขึ้น 0.9 ml/min per 1.73 m^2 ต่อปี เมื่อหยุดยาและติดตามต่อไปอีก 12 เดือน ขณะที่กลุ่มควบคุมนั้นค่า GFR ลดลง -2.3 ml/min per 1.73 m^2 ต่อปี หรือคิดเป็นความแตกต่าง 3.2 ml/min per 1.73 m^2 ต่อปีแต่ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าวิเคราะห์ตั้งแต่ทราบว่าผู้ป่วยใช้ยา NSAIDs แล้วหยุดยาไปจนครบ 12 เดือน ค่า GFR เพิ่มขึ้น 5.2 ml/min per 1.73 m^2 ซึ่งดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การใช้ยา NSAIDs ปริมาณมากอาจทำให้เกิดโรคไตเรื้อรัง แต่มีอุบัติการณ์ต่ำเมื่อเทียบกับจำนวนการสั่งใช้ยาชนิดนี้ที่มาก[17] นอกจากนี้ระยะเวลาที่ใช้ยามานานจะสัมพันธ์กับการ

เกิดโรคไตเสื่อม[18] การศึกษาที่ได้แสดงผลดีของการหยุดยา NSAIDs รายงานถึงการเพิ่ม GFR มากสุดเฉพาะที่ 3 เดือนแรก แต่จากนั้นค่า GFR กลับลดลงเล็กน้อยในเดือนที่ 6 หลังหยุดยา โดยที่ 3 เดือนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง stage 3, 4 และ 5 มี GFR เพิ่มขึ้น 1.0, 3.7 และ 13.8 ml/min per 1.73 m^2 ตามลำดับ และที่ 6 เดือน ค่า GFR ลดลง-0.5, -0.5 และ -1.8ml/min per 1.73 m^2 [19] ข้อแตกต่างคือเป็นการศึกษาย้อนหลังทำให้ไม่สามารถควบคุมตัวแปรที่สำคัญที่มีผลต่อการชะลอไตเสื่อมได้แก่ การควบคุมความดันโลหิต การใช้ยา ACE inhibitor หรือ ARB การรักษาภาวะซีด นอกจากนี้ยังไม่ทราบประเภทของโรคไตที่เกิดจากยา NSAIDs

เมื่อวิเคราะห์ผลดีของการหยุด NSAIDs ต่อการฟื้นตัวของไตช่วงที่ 1 (pre-enrollment phase) โดยแยกตามประเภทของ NSAIDs kidney disease พบว่า acute interstitial nephritis และ hemodynamic mediated acute kidney injury มีการฟื้นตัวมากสุด คิดเป็น 32 และ 6 ml/min per 1.73 m^2 ตามลำดับ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงมากนักในกลุ่ม NSAIDs with other CKD และ renal papillary necrosis ช่วงที่ 2 เมื่อหยุดยาจนหายจากไตวายเฉียบพลันแล้วติดตามไป 12 เดือน พบว่า renal papillary necrosis มีค่า GFR เพิ่มมากสุดคือ 6.5 ml/min per 1.73 m^2 per year ขณะที่ acute interstitial nephritis และ hemodynamic mediated acute kidney injury มีการลดลงของ GFR ที่ -7.5 และ -0.9 ml/min per 1.73 m^2 per year ตามลำดับ จากข้อมูลในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า NSAIDs kidney disease ส่วนใหญ่ขณะมาพบแพทย์จะมีภาวะ acute kidney injury แอบแฝง ช่วงสองเดือนแรกหลังหยุดยาการทำงานของไตดีขึ้นมากโดยเฉพาะกลุ่ม acute interstitial nephritis และ hemodynamic mediated acute kidney injury แต่การติดตามในระยะที่สองพบว่าทั้งสองกลุ่มมีการทำงานของไตลดลงแม้จะหยุดยา NSAIDs แล้วอาจเป็นผลจากการเกิด fibrosis หลัง acute kidney injury และหรือเกิดจากการเสื่อมของโรคไตพื้นฐาน[20] ภาวะ renal papillary necrosis เป็นโรคไตเรื้อรังที่พบลักษณะพยาธิสภาพเป็น papillary necrosis และ chronic interstitial nephritis สัมพันธ์กับการใช้ยาแก้ปวดมาเป็นเวลานาน[21] ซึ่งน่าจะมีอุบัติการณ์ลดลงมากหลังปี ค.ศ. 1990 ซึ่งมีการถอนยาแก้ปวดสูตรผสมออกจากตลาด[22] แต่ก็อาจเกิดจากการใช้ยา NSAIDs ปริมาณมากในระยะเวลานานก็ได้เช่น[23] เชื่อว่า NSAIDs กดการสร้าง renal prostaglandin พบว่า renal blood flow ที่ renal medulla นั้นจะขึ้นกับการผลิต prostaglandin จึงทำให้เกิดภาวะขาดเลือดขึ้นในส่วน renal medulla โดยเฉพาะในสภาวะที่ต้องพึ่งพิง การเพิ่ม renal prostaglandin เช่น โรคไตเรื้อรัง การขาดสารน้ำ การใช้ยาขับปัสสาวะ อายุมาก[24] การศึกษานี้พบ renal papillary necrosis ร้อยละ 18.8 ต่ำกว่าในรายงานของ Segasothy และคณะจากประเทศมาเลเซียที่พบ renal papillary necrosis ร้อยละ 26.6[25] ผลการหยุด NSAIDs และการทำงานของไตใน renal papillary necrosis รายงานที่ใหญ่และติดตามผู้ป่วยนาน 5 ปี ทำในผู้ป่วย 78 ราย โดยร้อยละ 50 ใช้ยา NSAIDs พบว่าถ้าหยุดยา ค่า GFR จะเพิ่มขึ้น 1.8 ml/min/year[26] การศึกษานี้พบว่าค่า GFR เพิ่ม 5.3 ml/min/year อาจเกิดจากความแตกต่างวิธีศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษา ชนิดของโรคไตเรื้อรังอื่นๆ ที่พบร่วม รูปแบบการรักษา ข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษานี้คือไม่สามารถลดผลกระทบของยา NSAIDs ได้อย่างสิ้นเชิงในกลุ่มควบคุมเพราะอาจมี recall bias เช่น มีการใช้ยา NSAIDs ในอดีตแต่หยุดไปนานก่อนสามเดือนแต่จำไม่ได้ หรือผู้ป่วยไม่สามารถระบุชนิดยาแก้ปวดได้ ซึ่งการศึกษาพยายามลดผลกระทบโดยการคัดเลือกกลุ่มควบคุมที่ไม่มีการสั่งใช้ยา NSAIDs ในเวชระเบียน

สรุป

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ต่อเนื่อง การหยุดยาจะทำให้มีการทำงานของไตที่ดีขึ้นทั้งในระยะสั้นและที่ 1 ปี การวินิจฉัยโรคไตที่เกี่ยวข้องกับยา NSAIDs มีความสำคัญเพราะมีผลต่อการรักษาและพยากรณ์โรค ผู้ป่วยที่มาด้วย acute kidney injury สาเหตุที่พบบ่อยคือ hemodynamic mediated acute kidney injury และต้องระวัง interstitial nephritis ไว้เสมอเมื่อค่าการทำงานไตไม่ฟื้นตัวภายใน 1 สัปดาห์ กลุ่มหลังนี้เมื่อได้รับการรักษาจะฟื้นการทำงานของไตได้เร็วในระยะแรกแต่ตามด้วยการเสื่อมของไตในระยะต่อมา ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการใช้ NSAIDs ขนาดสูงยังคงพบ renal papillary necrosis ได้จึงควรได้รับการส่งตรวจ CT scan ของไต กลุ่มนี้เมื่อหยุดยาจะมีค่าการทำงานของไตดีขึ้นในระยะ 1 ปี เนื่องจากการศึกษานี้มีขนาดประชากรที่เล็กจึงควรทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้นและติดตามผู้ป่วยนานขึ้นเพื่อทำให้ทราบลักษณะการดำเนินโรคในระยะยาวต่อไป

References

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:1567-75.
2. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย.แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2552
3. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. J Assoc Physicians India 2004; 52:632-40.
4. Evan JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G, et al. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs and hospitalization for acute renal failure.QJM 1995; 88:551-7.
5. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1984; 310:563-72.
6. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. Clin Nephrol 2000; 54:179-90.
7. Gooch K, Cullenton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med 2007; 120:280.e1-7.
8. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1994; 331:1675-9.
9. Ibanez L, Morlans M, Vidal X, Martinez MJ, Laporte JR. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. Kidney int. 2005; 67:2393–8.
10. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM, et al. Analgesic use and renal function in men. JAMA 2001; 286:315-21.
11. Van der woude FJ, Heinemann LA, Graf H, Lewis M, Moehner S, Assmann A, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. BMC nephrol 2007; 8:15.
12. Curhan GC, Knight EL, Rosener B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. Arch Intern Med 2004; 164:1519-24.
13. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. Fam Pract 2013; 30:247-55.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8:R204-12.
15. De Broe ME, Elseviers MM. Over-the - counter analgesic use. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 2098-103.
16. Henrich WL, Clark RL, Kelly JP, Buckalew VM, Fenves A, Finn WF, et al. Non-contrast-enhanced computerized tomography and analgesic related kidney disease: report of the national analgesic nephropthy study. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1472-80.
17. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. Am J Kidney Dis 1996; 28:S56-62.
18. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. Ann Intern Med 1991; 115:165-72.

References

19. *Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng X, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. Kidney int 2013; 84:174-8.*
20. *Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6:2567-72.*
21. *Murray TG, Goldberg M. Analgesic-associated nephropathy in the U.S.A.: epidemiologic, clinical and pathogenetic features. Kidney Int 1978; 13:64-71.*
22. *De Broe ME, Elseviers MM. Analgesic nephropathy. N Engl J Med 1998; 338:446-52.*
23. *Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM, 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.*
24. *Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ 2nd, et al. Clinical implicatioins of prostaglandin and thromboxane A2 formation. N Engl J Med 1988; 319:689-98.*
25. *Segasothy M, Samad SA, Zulfigar A, Bennett WM. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. Am J Kidney Dis 1994; 24:17-24.*
26. *Mackinnon B, Bouton-Jones M, Mclaughlin K. Analgesic-associated nephropathy in the West of Scotland: a 12-year observational study. Nephol Dial Transplant 2003;18: 1800-5.*