

Patients with Nephrotic Syndrome

นพ.วสันต์ สุเมธกุล

บทนำ

กลุ่มอาการ Nephrotic เป็นโรคที่พบบ่อยทางคลินิก ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงคือ มีอาการบวม, มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าวันละ 3.5 กรัม, มีระดับซีรัมอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 30 กรัมต่อลิตร และมีระดับซีรัมคลอเลสเตอรอล สูง (มักสูงกว่า 300 มกต่อซีซี) ทั้งนี้ ผู้ป่วยมักจะสังเกตเห็นอาการบวมเป็นอาการแรก และผู้ป่วยบางรายจะสังเกตเห็นว่าปัสสาวะมีฟองมากกว่าปกติร่วมด้วย ซึ่งบ่งบอกว่ามีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ

กลุ่มอาการ Nephrotic นี้ แม้ว่าจะมีอาการแสดงมาก กล่าวคือบางรายมีอาการบวมรุนแรงมาก แต่การพยากรณ์โรคมักจะดี กล่าวคือหากได้รับการรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วยส่วนมากจะมีการทำงานของไตในระยะยาว (10 ปี) ดีมาก และหากได้รับการรักษาที่เหมาะสมก็ไม่ควรเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ทั้งนี้ ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินก่อนว่ากลุ่มอาการ Nephrotic syndrome ที่เกิดขึ้นนี้ เป็นชนิด ทุติยภูมิ (Secondary) คือเกิดขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับโรคทางกายชนิดอื่นที่ทราบสาเหตุ เช่น โรค SLE, เบาหวาน, amyloidosis, เกิดจากการทานยาบางชนิด เช่น NSAID, captopril, gold, phenindione, heroin, probenecid หรือเกิดจากการติดเชื้อบางชนิด เช่น ไวรัสตับอักเสบ บี, ซี การติดเชื้อ HIV, syphilis, malaria, leprosy, schistosomiasis หรือเกิดสัมพันธ์กับเนื้องอก (malignancy) บางชนิดเช่น multiple myeloma, light chain deposit disease, lymphoma, leukemia, มะเร็งของเต้านมและทางเดินอาหาร เป็นต้น ทั้งนี้ หากประเมินแล้วว่าโรค Nephrotic ที่เป็นอย่างนี้ไม่ได้เกิดจากสาเหตุใด (Secondary Nephrotic syndrome) ก็จะจำแนกว่าผู้ป่วยเป็นโรค Nephrotic ชนิดปฐมภูมิกล่าวคือเกิดขึ้นเองโดยไม่มีสาเหตุที่ชัดเจน ซึ่งจะได้กล่าวถึงต่อไป

ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มอาการ Nephrotic

กลุ่มอาการ Nephrotic มีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกัน ตามสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค ทั้งนี้ หากใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยา สามารถจำแนกกลุ่มโรคนี้เป็น 5 สาเหตุดังนี้

1. Minimal Change Disease (MCD)
2. Mesangial proliferative glomerulonephritis (Mes GN)
3. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)
4. Membranous nephropathy (MN)
5. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)

ในทางคลินิก สาเหตุของกลุ่มอาการ Nephrotic จะเกิดจากสาเหตุใด ขึ้นอยู่กับความชุกของโรคทางระบาดวิทยาและข้อชี้บ่งในการเจาะไต (renal biopsy) ร่วมด้วย สำหรับข้อมูลในประเทศไทย กลุ่มอาการ Nephrotic ในผู้ใหญ่ ที่พบบ่อยที่สุดคือโรคที่เป็น variant ของ Minimal change disease ที่เรียกว่า Ig M nephropathy (1) กล่าวคือมีลักษณะจาก Light microscope คล้ายคลึงกับ Minimal change disease แตกต่างตรงที่มักจะมี mesangial proliferation ร่วมด้วยไม่มากนัก และเมื่อย้อม Immunofluorescence จะพบว่ามีเม็ดเลือดของ Ig M บริเวณ mesangial area ในความเข้มข้นตั้งแต่ น้อยไปถึงมาก (จึงเรียกโรคนี้ว่า Ig M nephropathy) ทั้งนี้ จะพบ Ig M nephropathy ได้ถึงร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยโรคที่พบบ่อยรองมาได้แก่โรค FSGS และ Membranous nephropathy โดย

พบได้ร้อยละ 20-30 ตามลำดับ สำหรับโรค MPGN นั้น พบได้ในสัดส่วนน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับโรคอื่นของ Primary nephrotic syndrome

การประเมินผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ Nephrotic

กระบวนการประเมินผู้ป่วยควรเริ่มจากการส่งตรวจทาง serology เพื่อตรวจหาว่าผู้ป่วยมีสาเหตุที่ระบุได้ (Secondary cause) หรือไม่ได้แก่การตรวจ antinuclear antibody, fasting plasma glucose, HBsAg, anti HCV, anti HIV, VDRL การซักประวัติเรื่องยาที่ใช้อยู่เป็นประจำ และส่งเลือดวัดระดับ complement ว่าต่ำหรือไม่ ทั้งนี้ หากมีผลการตรวจ serology ชี้บ่งว่าเป็น secondary nephrotic syndrome ก็จะทำให้การนำบิรักษาตามสาเหตุของโรคต่อไป และหากผลการตรวจ serology พบว่าเป็น primary nephrotic syndrome ก็ควรแนะนำผู้ป่วยทำการเจาะชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ชัดเจนว่าผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นชนิดใด เพราะการรักษาและการพยากรณ์โรคจะแตกต่างกัน ประโยชน์ของการเจาะชิ้นเนื้อไต นอกจากจะบอกชนิดของพยาธิวิทยาแล้ว ยังใช้ในการกำกับการรักษาและบอกการพยากรณ์โรคด้วย ดังจะได้กล่าวต่อไป

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการเจาะไตได้ หรือต้องการรับการรักษาทางยาไปก่อน อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยา corticosteroid โดยมีสมมติฐานว่า MCD หรือ Ig M nephropathy เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก และในผู้ใหญ่ที่มีอายุระหว่าง 20-30 ปี และจะตอบสนองดีต่อ corticosteroid ในอัตราร้อยละ 70-80 อย่างไรก็ตาม ไม่ควรคิดว่าผู้ป่วยเป็น MCD หรือ Ig M nephropathy และจะต้องแนะนำผู้ป่วยให้รับการเจาะไต ดีกว่าการรักษาโดยการสุ่มให้ corticosteroid หากผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมี gross hematuria
2. ผู้ป่วยมี RBC cast
3. ผู้ป่วยมี hypocomplementemia
4. ผู้ป่วยมี การทำงานของไตลดลง ในเกณฑ์ acute renal failure
5. ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงที่รุนแรง (severe uncontrolled hypertension)

หากพิจารณาให้การรักษาด้วยยา corticosteroid โดยมีสมมติฐานว่าผู้ป่วยเป็น Minimal change disease (MCD) หรือ Ig M nephropathy ควรพิจารณาให้ยา prednisolone ชนิดรับประทาน ในขนาด 1 มก ต่อกิโลกรัมต่อวัน มีข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น MCD (2-6) จะมีอัตราการตอบสนองต่อ corticosteroid ช้ากว่าผู้ป่วยเด็ก และมีสัดส่วนที่ตอบสนองน้อยกว่าผู้ป่วยเด็ก (7) (รูปที่ 1) อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกตคือผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะเริ่มมี diuresis ก่อนและตามมาด้วยอาการยุบบวม ต่อมาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจะลดลง หลังจากนั้นระดับอัลบูมินในเลือดจะสูงขึ้น ส่วนอาการไขมันในเลือดสูงจะดีขึ้นเป็นลำดับสุดท้าย และจะเข้าสู่เกณฑ์ปกติช้ากว่าการเปลี่ยนแปลงอื่น ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการเจาะไต ควรตอบสนองต่อยา corticosteroid ภายใน 4-8 สัปดาห์ โดยอัตราการตอบสนองจะสูงขึ้นตามระยะเวลาที่รักษา และหากผู้ป่วยยังไม่หายจากกลุ่มอาการ Nephrotic หลังได้รับยา corticosteroid แล้ว 8 สัปดาห์ ควรได้รับคำแนะนำให้เจาะไตเพื่อประเมินชนิดของพยาธิสภาพ ทั้งนี้ หากการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันว่าผู้ป่วยเป็น MCD หรือ Ig M nephropathy ควรประเมินการตอบสนองต่อ corticosteroid ดังนี้

1. หากผู้ป่วยตอบสนองต่อ corticosteroid กล่าวคือปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลง อาการบวม น้อยลง และระดับซีรั่มอัลบูมินสูงขึ้น ควรจำแนกผู้ป่วยว่า มีการตอบสนองสมบูรณ์ (complete remission) กล่าวคือระดับโปรตีนในปัสสาวะลดลงน้อยกว่า 500 มิลลิกรัม ต่อวัน หรือมีการ

ตอบสนองไม่สมบูรณ์ (partial remission) กล่าวคือ โปรตีนในปัสสาวะลดลง แต่ยังอยู่ระหว่าง 500- 2000 มิลลิกรัม ต่อวัน

ในกรณี complete remission ให้พิจารณาลดยา prednisolone ลงช้า ๆ สัปดาห์ละ 5-10 มิลลิกรัม ควบคู่ไปกับการติดตามผู้ป่วย โดยมีข้อพึงระวังว่าโรคอาจกลับมาเป็นใหม่ได้ มากถึงร้อยละ 50 และหากลดยาช้า ๆ ก็จะทำให้โรคสงบได้ดี โดยทั่วไป ระยะเวลาของการลดยาในระดับที่ต่ำกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน ควรจะใช้เวลาไม่เร็วกว่า 4-6 เดือนจึงจะหยุดยาได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยมี partial remission หลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ และผลการเจาะชิ้นเนื้อไต เป็น MCD หรือ Ig M nephropathy สามารถเลือกการรักษาได้สองวิธีคือ ให้ทาน prednisolone ต่อไปจนถึง 16 สัปดาห์ หรือพิจารณาให้ทานยา cytotoxic agents ได้แก่ cyclophosphamide ในขนาด 2 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 2-3 เดือน คู่กับ prednisolone ในขนาดต่ำ (2-6) โดยปรับขนาดตามผลการเจาะปริมาณเม็ดเลือดขาว หรือให้ทานยา cyclosporin ในขนาด 3-5 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6-12 เดือน คู่กับ prednisolone ในขนาดต่ำ (8) ทั้งนี้ จะเลือกการรักษา โดยให้ทานยา prednisolone ขนาดสูงต่อไป หรือให้ทานยา cytotoxic agents ควรเลือกโดยการ ประเมินว่า ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงของยา prednisolone เช่น cushingoid appearance, เบาหวาน, ความดันสูง , proximal myopathy มากหรือไม่ ซึ่งหากมีผลข้างเคียงดังกล่าวมาก ควรให้การรักษา โดยทานยา cyclophosphamide หรือ cyclosporin ร่วมกับการลดขนาดยา prednisolone เหลือ 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนของยา corticosteroid ลงได้

2. หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา corticosteroid ควรส่งต่อผู้ป่วยไปพบอายุรแพทย์โรคไต เพื่อการ ประเมินเพิ่มเติม ทั้งนี้ มีความเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยอาจมีโรค FSGS อยู่ด้วย ทั้งนี้ มีรายงานว่า การรักษา ด้วยยา cyclosporin จะช่วยให้ผู้ป่วยที่เป็น steroid resistant FSGS ได้ผลดีขึ้น (9)

การรักษาผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ Nephrotic

หากผู้ป่วยได้รับการเจาะไตแล้วพบว่าเป็น MCD หรือ Ig M nephropathy ผู้ป่วยควรได้รับการ รักษาด้วยยา corticosteroid ตามที่ได้กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตาม ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา corticosteroid ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจจริงสีปอด และตรวจจุลจากระ เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีโรคอื่น โรคปอด หรือติดเชื้อ หนองพยาธิในระบบทางเดินอาหารร่วมด้วยหรือไม่ หากพบว่ามีวัณโรคปอด หรือติดเชื้อหนองพยาธิ จะต้องให้ การรักษาโรคดังกล่าวก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา corticosteroid เสมอ

หากผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบว่าเป็น focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) ควร พิจารณาพบทวนอย่างละเอียดว่าผู้ป่วยมี secondary causes หรือไม่ โดยเฉพาะ HIV associated nephropathy, resolving glomerulonephritis, obesity, vesicoureteral reflux หรือเป็น ระยะแรกของ diabetic nephropathy เป็นต้น ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่เป็น secondary FSGS ควรจะได้รับการ รักษาด้วย angiotensin converting enzyme inhibitor หรือ Angiotensin II receptor blocker สำหรับผู้ป่วยที่เป็น primary FSGS มักจะมี microscopic hematuria ประมาณร้อยละ 50 และ ผู้ป่วย ส่วนมากจะตอบสนองต่อ corticosteroid ไม่ค่อยดี (น้อยกว่าร้อยละ 50) และมีโอกาสกำเริบสู่ไตวายระยะ ท้ายสูงถึง 40-70 % ในเวลา 5-10 ปี (10) โดยมีผู้ป่วยประมาณ 10-15 % ที่กำเริบเข้าสู่ไตวายระยะท้ายได้ เร็ว (ในเวลาน้อยกว่า 5 ปี) ทั้งนี้ การรักษาด้วย cyclosporine จะช่วยให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น

(9) ทั้งนี้ การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและการตอบสนองต่อ corticosteroid กล่าวคือหากมี interstitial fibrosis มาก จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี และผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อ corticosteroid (มี complete remission หรือ การรักษาสามารถลดโคโปรตีนในปัสสาวะลงเหลือน้อยกว่าวันละ 1 กรัม) จะมีการพยากรณ์โรคดี ในทางตรงกันข้าม หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตเสื่อมลงตั้งแต่เริ่มการรักษา ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroid หรือมีโปรตีนในปัสสาวะในปริมาณสูงมากกว่าวันละ 10 กรัม ติดต่อกันเป็นเวลานาน ก็จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี การรักษาผู้ป่วย FSGS นอกจากจะคำนึงถึงการให้ยา corticosteroid แล้ว ยังต้องรักษาภาวะความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูงควบคู่กันไปด้วย เพราะทั้งสองปัญหานี้ จะมีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในระยะยาวด้วย

หากผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าเป็น membranous nephropathy ผู้ป่วยควรจะได้รับ การทบทวนว่ามี secondary causes ตัวอย่างเช่น SLE, viral hepatitis, solid organ tumor หรือเกิดจากการทายนินิดใดหรือไม่ มีการประมาณว่าผู้ป่วย membranous nephropathy จะมี underlying causes ได้มากถึง 20-30 % สำหรับผู้ป่วยที่เป็น primary membranous nephropathy มักจะมีการพยากรณ์โรคดี กล่าวคือ 20-30 % ของผู้ป่วยจะหายเองได้ (spontaneous remission) (11) และ 30-40 % ของผู้ป่วยจะมี persistent proteinuria โดยที่ระดับการทำงานของไตคงที่ อย่างไรก็ตาม จะมีผู้ป่วยประมาณ 20-30 % ที่การทำงานของไตเสื่อมลงจนเข้าสู่ระยะ ESRD สิ่งที่ต้องระวังคือผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีอัตราการเกิด renal vein thrombosis สูงถึง 5-30 % สำหรับการรักษานั้น ผู้ป่วยส่วนมากจะตอบสนองต่อ corticosteroid ไม่ค่อยดี (ประมาณ 42 %) (รูปที่ 2) แต่การรักษาด้วยยา cytotoxic agents เช่น chombucil(12), cyclophosphamide (13) หรือ cyclosporin (14) จะช่วยให้การตอบสนองดีขึ้น (รูปที่ 2) ทั้งนี้ การพิจารณาเลือกการรักษาควรอยู่ในดุลยพินิจของอายุรแพทย์โรคไต ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าวันละ 8 กรัม, มีการทำงานของไตเสื่อมลงเมื่อเริ่มวินิจฉัย, มีความดันโลหิตสูง, มี interstitial fibrosis และ tubular atrophy และมีการเสื่อมของไต (ประเมินจากการคำนวณความชันของกราฟ 1/ serum creatinine) เร็ว จะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี

การรักษาผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ Nephrotic นอกจากจะคำนึงถึงบทบาทของการตรวจพบทางพยาธิวิทยาแล้ว การรักษาในภาพรวม จะต้องระลึกเสมอว่าผู้ป่วยอาจจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ 5 ประเภทดังต่อไปนี้

1. การเกิด hypercoagulation : กล่าวคือผู้ป่วย Nephrotic จะมีระดับ fibrinogen, von Willebrand factor และ Lipoprotein (a) ในเลือดสูงขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้ platelet จับกับผนังหลอดเลือดมากขึ้น (increase platelet aggregation) จึงมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนจากภาวะ thrombo-embolism สูงขึ้น ทั้งนี้ ควรเฝ้าระวังการเกิด thrombo-embolism หากผู้ป่วยมีระดับซีรัมอัลบูมิน ต่ำกว่า 20 กรัมต่อลิตร และผู้ป่วยมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น membranous nephropathy ความผิดปกติในเลือดที่มักจะพบร่วมด้วยคือระดับ Protein C, Protein S, anti thrombin III และ plasminogen activator ในเลือดมักจะต่ำลง
2. การติดเชื้อ : ผู้ป่วย nephrotic จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย ทั้งนี้ อาจเป็นจากกลไกของโรคเอง คือมีการรั่วขององค์ประกอบของ complement ที่เรียกว่า opsonins ออกทางปัสสาวะ ซึ่งมีผลทำให้ร่างกายติดเชื้อจุลินทรีย์ที่มีผนังแคปซูลเป็นองค์ประกอบ (encapsulated organism) เช่น เชื้อ klebsiella pneumoniae หรือ pneumococcal pneumoniae เป็นต้น นอกจากนี้ การที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา

corticosteroid หรือ cytotoxic agents ชนิดอื่น ก็เป็นปัจจัยเสริมให้ผู้ป่วย nephrotic เกิดการติดเชื้อได้ง่ายขึ้นอีก ตัวอย่างการติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ spontaneous bacterial peritonitis และ chickenpox เป็นต้น

3. การเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อ cardiovascular diseases: มักจะเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วยที่เป็น steroid nonresponsive nephrotic syndrome โดยมีปัจจัยที่สำคัญคือการเกิดไขมันในเลือดสูง ซึ่งจะมีผลทำให้ระดับ LDL cholesterol สูงขึ้น, LDL receptor น้อยลง และการที่มีระดับ Lipoprotein (a) สูงขึ้น การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ ร่วมกับกลไกของการเกิดความเสียหายของ vascular endothelial cell จะมีผลทำให้เกิด coronary artery disease ในผู้ป่วย nephrotic ได้ ทั้งนี้ มีการศึกษาว่าผู้ป่วย nephrotic มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ coronary สูงกว่าประชากรทั่วไป 2.5 เท่า และมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าประชากรทั่วไป 5.5 เท่า (15)

สาเหตุของภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วย nephrotic เกิดจากการที่ oncotic pressure ในเลือดลดลง ซึ่งจะมีผลทำให้มีการสร้าง lipoprotein ชนิดที่มี apolipoprotein B และ cholesterol เป็นองค์ประกอบ จากตับ เพิ่มขึ้น (16) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า lipoprotein ที่สร้างมากขึ้นนี้ จะถูกทำลายช้ากว่าปกติ (17) และปัจจัยทั้งการสร้างที่มากขึ้นและการทำลายที่น้อยลงนี้ จะมีผลทำให้ผู้ป่วยมีระดับ cholesterol และ triglyceride สูงตรงตามใดที่กลุ่มอาการ nephrotic ยังไม่เข้าสู่ระยะสงบ

ทั้งนี้ มีสมมติฐานว่า ไขมันที่สูงจะก่อให้เกิด การทำลายไต โดยการกระตุ้น mesangial cell, ชักนำให้มีการเคลื่อนย้ายของ macrophage มาที่ไต, กระตุ้นการสร้าง mesangial matrix และกระตุ้นการสร้าง vasoactive substances จากหลอดเลือด กลไกต่าง ๆ เหล่านี้ จะมีผลทำให้เกิดการเสียหายของเนื้อเยื่อไตเพิ่มเติมไปจากพยาธิสภาพหลัก กลไกที่เกิดขึ้นนี้ จะมีผลร่วมกับการเกิดความดันโลหิตสูงและปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะ และนำไปสู่การเสื่อมของไตอย่างต่อเนื่องได้ การเกิดไขมันในเลือดสูงนี้ นอกจากจะทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อไตแล้ว ยังมีผลเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว (18) ทั้งนี้ มีรายงานว่ายาที่ใช้รักษาภาวะไขมันในเลือดสูงที่ดีที่สุดสำหรับกลุ่มผู้ป่วย nephrotic คือ กลุ่มยา statins และอนุพันธ์ของ bile acid (19) โดยมีข้อมูลว่ายา statins จะช่วยลด total และ LDL cholesterol ลงได้ประมาณ 20-40 % แต่จะช่วยลด lipoprotein (a) และ triglyceride ได้ไม่มาก ตามที่ได้กล่าวมาแล้วในเบื้องต้นว่าการเกิดไขมันสูงในผู้ป่วย nephrotic จะมีผลทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งและการทำลายเนื้อไต ดังนั้น กลุ่มยาจึงมีประโยชน์และมีที่ใช้มากที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่เป็น steroid nonresponsive nephrotic syndrome

4. การทำงานของไตลดลงและกำเริบเข้าสู่โรคไตระยะท้าย

ผู้ป่วยที่เป็น steroid resistant nephrotic syndrome จะมีโอกาสกำเริบเป็นไตวายเรื้อรังระยะท้าย ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของโรคที่เป็นสาเหตุ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่เป็น FSGS จะมีโอกาสกำเริบเป็นไตวายเรื้อรังระยะท้าย (ESRD) สูงถึง 50 % ภายใน 10 ปี และผู้ป่วยที่เป็น membranous nephropathy จะมีโอกาสกำเริบเป็น ESRD สูงถึง 35 % ภายใน 10-20 ปี ปัจจัยเสี่ยงที่เร่งการเสื่อมของไตคือ ภาวะความดันโลหิตสูง, มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมาก และภาวะไขมันในเลือดสูง ทั้งนี้ ข้อมูลจากผู้ป่วยที่เป็น membranous nephropathy พบว่าอัตราการลดลงของ GFR จะสัมพันธ์กับระดับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ กล่าวคือ หากค่าโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่าวันละ 1 กรัม จะมีผลทำให้ GFR จะลดลงประมาณ 3 ซีซี ต่อนาที ต่อปี, หากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะวันละ 1-3 กรัม จะมีผลทำให้ GFR ลดลงประมาณ 6 ซีซี ต่อนาที ต่อปี และหากมี

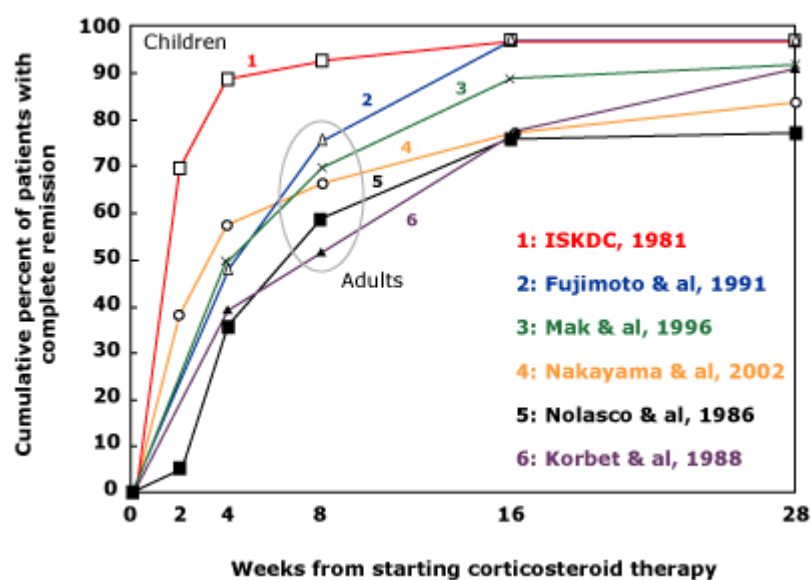
โปรตีนรั่วในปัสสาวะวันละ 3-7 กรัม จะมีผลทำให้ GFR ลดลงประมาณ 10 ซีซี ต่อนาที ต่อปี และหากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าวันละ 7 กรัม จะมีผลทำให้ GFR ลดลงได้มากถึง 17 ซีซี ต่อนาที ต่อปี

5. ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบบ่อยแต่มีความสำคัญ ได้แก่การเกิด acute renal failure, anemia, hypothyroidism และ hypovitaminosis D โรคแทรกเหล่านี้ โดยเฉพาะ ภาวะซีด, การเกิด hypothyroidism และ การขาดวิตามินดี เป็นผลของการสูญเสีย transferrin, thyroxine binding globulin และ vitamin D binding protein ออกทางปัสสาวะพร้อม ๆ กับการเกิด proteinuria

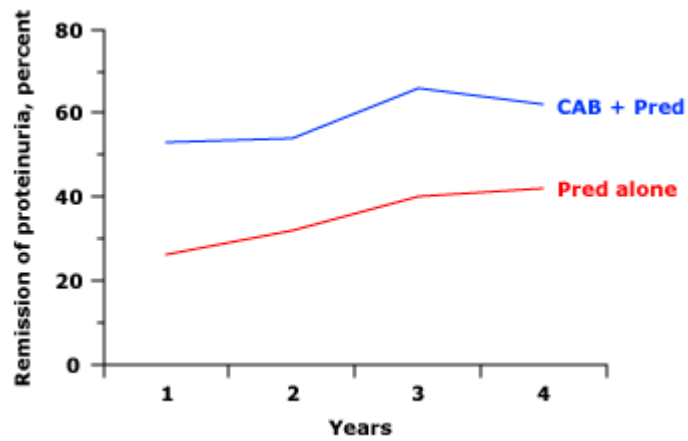
สำหรับ acute renal failure นั้น พบได้ในผู้ใหญ่โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ มากกว่าผู้ป่วยเด็ก (20) โดยมีกลไกการเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ การที่มี ischemic tubular injuries อันเนื่องมาจาก oncotic pressure ในเลือดลดลง, การเกิด interstitial edema, การได้รับยาขับปัสสาวะ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการขาด effective circulating volume (21) ซึ่งมีการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของ endothelin 1 ในเนื้อไตของผู้ป่วย minimal change disease ที่ได้รับยาขับปัสสาวะและเกิด acute renal failure นอกจากนี้ การที่ผู้ป่วยบางรายได้รับยาที่มีพิษต่อไตเช่น NSAID ก็จะเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด acute renal failure ได้ การเกิด acute renal failure นี้ เป็นโรคแทรกที่สำคัญและบางรายต้องรักษาโดยการทำการ dialysis ดังนั้น จึงควรวินิจฉัยให้ได้ตั้งแต่แรกเริ่ม และพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยเพื่อพบอายุรแพทย์ต่อไป

บทสรุป

กลุ่มอาการ nephrotic เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ ชนิดปฐมภูมิ ควรได้รับการคำแนะนำให้รับการรักษาขึ้นเนื้อไตเพื่อวางแผนการรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วยที่เป็น MCNS และ Membranous nephropathy ส่วนมากจะมีการพยากรณ์โรคดี โดยมีอัตราการอยู่รอดที่สิบปี สูงมาก (1) สำหรับ ผู้ป่วยที่เป็น FSGS การพยากรณ์โรคจะขึ้นอยู่กับการตอบสนองต่อ corticosteroid กล่าวคือรายที่ตอบสนองต่อ corticosteroid จะมีโอกาสกำเริบเข้าสู่ไตวายระยะท้ายประมาณร้อยละ 40-70 การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ nephrotic นอกจากจะคำนึงถึงการให้ยากดภูมิคุ้มกันแล้ว จะต้องเฝ้าระวังโรคแทรกซ้อน โดยเฉพาะการติดเชื้อ การเกิดไตวายเฉียบพลัน การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดลิ่มเลือดง่าย (hypercoagulation) และวางแผนการรักษาเพื่อชะลอไม่ให้ไตเสื่อมเข้าสู่ไตวายระยะท้าย ทั้งนี้ หากผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมก็จะมีพยากรณ์โรคดี และสามารถหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเป็นอันตรายได้



รูปที่ 1. แสดงอัตราการตอบสนองต่อ corticosteroid ของผู้ป่วย Adult onset minimal change disease (เอกสารอ้างอิง 2-6) ซึ่งพบว่าให้ผลตรงกันคือตอบสนองต่อ corticosteroid น้อยกว่าและช้ากว่าผู้ป่วยเด็ก (เอกสารอ้างอิง 7)



รูปที่ 2. แสดงอัตราที่ผู้ป่วย จะตอบสนองต่อยา chlormabucil ร่วมกับ prednisolone ขนาดต่ำ ซึ่งพบว่าให้ผลการตอบสนองดีกว่าการให้ยา prednisolone ชนิดเดียว (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 12)

References.

1. V. Sumethkul, A. Sakulseangprapha, P. Chalermpanyakorn, S, Indraprasit. Survival analysis of Thai patients with Ig M nephropathy, Focal Segmental Glomerulosclerosis and Membranous Nephrotic syndrome. J. Med.Assoc.Thai 2000;83:S123-9.
2. Nolasco, F, Cameron, JS, Heywood, EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: A long-term follow-up. Kidney Int 1986; 29:1215-23.
3. Fujimoto S; Yamamoto Y; Hisanaga S; Morita S; Eto T; Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991;17:687-92.
4. Korbet SM; Schwartz MM; Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. Am J Nephrol. 1988;8:291-7.
5. Mak SK; Short CD; Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:2192-201.
6. Nakayama M; Katafuchi R; Yanase T; Ikeda K; Tanaka H; Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002;39:503-12.
7. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr 1981;98:561-4.
8. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int 1999 ;70:S3-16.
9. Cattran DC; Appel GB; Hebert LA; Hunsicker LG; Pohl MA; Hoy WE; Maxwell DR; Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999;56:2220-6.
10. Rydel JJ; Korbet SM; Borok RZ; Schwartz MM . Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis 1995 ;25:534-42.
11. Schieppati A; Mosconi L; Perna A; Mecca G; Bertani T; Garattini S; Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993;329:85-9.
12. Ponticelli C; Zucchelli P; Passerini P; Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. N Engl J Med 1992;327:599-603.
13. Ponticelli C; Altieri P; Scolari F; Passerini P; Roccatello D; Cesana B et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. Am Soc Nephrol 1998;9:444-50.
14. Cattran DC; Appel GB; Hebert LA; Hunsicker LG; Pohl MA; Hoy WE; Maxwell DR; Kunis CL. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int 2001;59:1484-90.
15. Ordonez JD; Hiatt RA; Killebrew EJ; Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993;44:638-42.
16. Joven J; Villabona C; Vilella E; Masana L; Alberti R; Valles M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. N Engl J Med 1990;323:579-84.

17. Demant T; Mathes C; Gutlich K; Bedynek A; Steinhauer HB; Bosch T; Packard CJ; Warwick GL. A simultaneous study of the metabolism of apolipoprotein B and albumin in nephrotic patients. *Kidney Int* 1998;54:2064-80.
18. Radhakrishnan J; Appel AS; Valeri A; Appel GB. The nephrotic syndrome, lipids, and risk factors for cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:135-42.
19. Wheeler DC; Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-46.
20. Waldman M; Crew RJ; Valeri A; Busch J; Stokes B; Markowitz G; D'Agati V; Appel G . Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes . *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:445-53.
21. Chen CL; Fang HC; Chou KJ; Lee JC; Lee PT; Chung HM; Wang JS. Increased endothelin 1 expression in adult-onset minimal change nephropathy with acute renal failure . *Am J Kidney Dis* 2005;45:818-25.