

บทความพื้่นวิชา

Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity

เนติร์ตน์ กิตติญาณปัญญา และ บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา calcineurin inhibitors (CNI) มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน รวมถึงความผิดปกติของท่อไต บางรายอาจมีความรุนแรงนำไปสู่การสูญเสียหน้าที่ของไตอย่างถาวรเกิดโรคไตเรื้อรัง ฉะนั้นควรทราบและตระหนักถึงผลดังกล่าว เพื่อมีการติดตาม และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการใช้ยา CNI เพื่อไตที่ได้รับการปลูกถ่ายนั้นมีประสิทธิภาพยาวนานที่สุด

Calcineurin inhibitors

Calcineurin inhibitors (CNI) ออกฤทธิ์จับกับโปรตีน cyclophilins ในไซโตพลาสซึมของ T-lymphocyte เกิดเป็นโมเลกุลเชิงซ้อน (drug-receptor complex) มีฤทธิ์ยับยั้ง calcineurin ทำให้ไม่เกิดขบวนการ dephosphorylation ของ nuclear factor of activated T-cell (NF-AT) และขบวนการ transcription ของโปรตีน และไซโตคายน์ต่างๆ เช่น interleukin-2 (IL-2) เป็นต้น ยา CNI จึงมีผลลดการแบ่งตัว และเพิ่มจำนวนของ T-lymphocyte ส่งผลลดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยากลุ่มนี้จึงถูกนำมาใช้ในการป้องกันภาวะสลัดไต (graft rejection)

CNI ที่มีใช้ในปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ cyclosporine และ tacrolimus การปลูกถ่ายไตมีการใช้ยาในกลุ่มนี้มากถึงร้อยละ 94 แม้ว่าชื่อเคมีของยาทั้งสองชนิดนี้จะแตกต่างกัน แต่กลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน รวมทั้งมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะสลัดไต และเกิดผลข้างเคียงกับไตใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาขนาดสูง หรือต่อเนื่องเป็นระยะเวลา

ภาวะพิษต่อไตจากยา CNI (CNI nephrotoxicity)

กลไกการเกิดโรค (Pathogenesis)

ภาวะ CNI nephrotoxicity มีรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1978 เชื่อว่ายา cyclosporine ทำให้เลือดมาเลี้ยงไตลดลง ส่งผลให้มีการลดลงของหน้าที่ไต หรืออาจกล่าวได้ว่ายามีผลต่อ renal

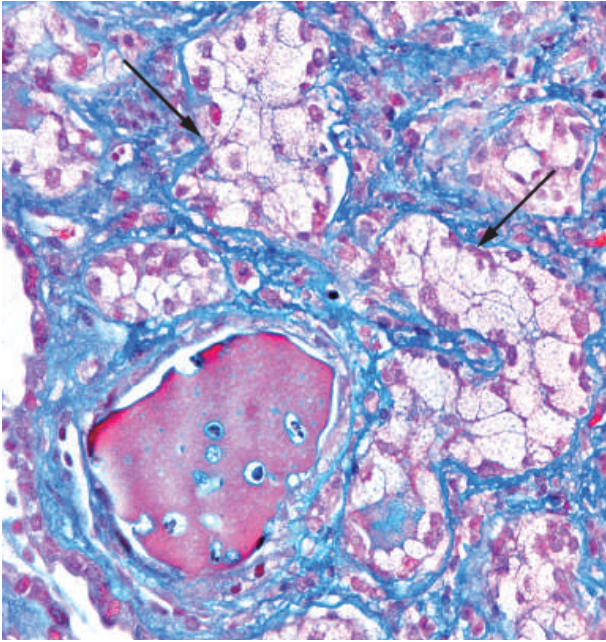
hemodynamic ซึ่งสามารถแก้ไขได้เมื่อหยุดหรือลดขนาดยา¹ ปัจจุบันเรียกภาวะนี้ว่า 'acute CNI nephrotoxicity' ระยะต่อมาพบว่า การใช้ยา cyclosporine เป็นเวลานานไม่เพียงแต่ทำให้หน้าที่ไตลดลงแล้ว ยังส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของไตแบบถาวรได้เช่นเดียวกัน ปัจจุบันเรียกภาวะนี้ว่า 'chronic CNI nephrotoxicity' ผลดังกล่าวข้างต้นสามารถเกิดได้กับยา tacrolimus เช่นเดียวกัน^{2,3}

Acute CNI nephrotoxicity แบ่งตามโครงสร้างทางไตที่ผิดปกติจากผลของยา CNI ดังนี้

1) Vascular effects (Acute arteriopathy) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุด มีหลักฐานยืนยันว่า ยา CNI ทำให้เกิด afferent arteriole vasoconstriction ส่งผลให้การทำงานของไตลดลงตามมา โดยอาจไม่พบพยาธิสภาพทางไต ส่วนใหญ่เกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง⁴ สามารถแก้ไขได้ โดยการลดขนาดยา CNI กรณีผู้ป่วยที่มีภาวะ post-transplantation acute tubular necrosis (ATN) จะมีความไวต่อยา CNI ดังนั้นควรระมัดระวังการใช้ยา CNI ในผู้ป่วยดังกล่าว เพราะอาจส่งเสริมให้ไตฟื้นตัวช้า

ภาวะ vasoconstriction สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของสาร vasoconstrictors ได้แก่ endothelin, thromboxane และ angiotensin II ร่วมกับมีการลดลงของสาร vasodilators เช่น prostacyclin, prostaglandin E2, nitric oxide (NO) เป็นต้น⁵ นอกจากนี้พบว่ามีการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic activity ทำให้เกิดการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต แล้วทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินีนในเลือด

2) Tubular effects (Toxic tubulopathy) มีพยาธิสภาพไตที่เรียกว่า isometric vacuolization ของ tubular cytoplasm โดยลักษณะ vacuoles ส่วนใหญ่มีขนาดเล็กและขนาดใกล้เคียงกัน พบบ่อยบริเวณ proximal straight tubules แสดงดังรูปที่ 1 ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขนาดของ endoplasmic reticulum และ lysosomes⁶ เชื่อว่าเป็นผลจากการเลือดมาเลี้ยงไตลดลงจากภาวะ

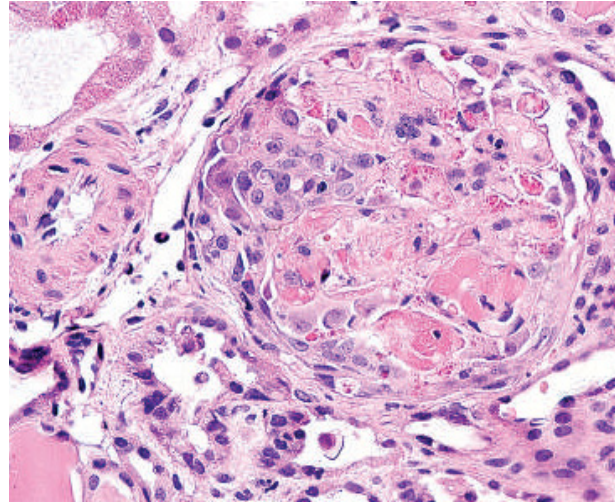


รูปที่ 1 แสดงการย้อม trichrome, 200x ของชิ้นเนื้อไต พบลักษณะ isometric vacuolization ของ proximal straight tubules (arrows) (ดัดแปลงมาจาก *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006;2:398-404)

afferent arteriole vasoconstriction และเป็นผลโดยตรงจากยา CNI ต่อเซลล์ท่อไต โดยมีรายงานการเกิด sub-lethal tubular toxicity⁷⁻⁹ จากการพบการสะสมของ p53 ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของ urinary retinol binding protein concentration และ urinary N-acetyl/3-D-glucosaminidase (NAG) ภาวะนี้สามารถแก้ไขได้ โดยลดขนาดยา CNI

อย่างไรก็ตามลักษณะ isometric vacuolization ของท่อไตสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ในทางตรงกันข้ามภาวะ CNI nephrotoxicity อาจไม่พบลักษณะ isometric vacuolization ของท่อไตได้ ซึ่งเรียกว่า functional defect นอกจากนี้ isometric vacuolization ของท่อไตไม่เป็นที่ลักษณะเฉพาะกับ CNI toxic tubulopathy เท่านั้น สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำชนิด hyperosmolar เช่น mannitol, glucose, sucrose, dextran, hydroxyethylstarch, radiocontrast agents และ intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็นต้น¹⁰⁻¹²

3) Thrombotic microangiopathy (TMA) ภาวะนี้พบได้น้อยมาก มีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกับภาวะ hemolytic-uremic syndrome (HUS) TMA ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา (idiosyncrasy) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงขึ้นไปจะ



รูปที่ 2 แสดงการย้อม Hematoxylin-eosin; 400x ของชิ้นเนื้อไต พบ hyaline thrombi ภายใน glomerular capillary loop ในภาวะ CNI induced HUS (ดัดแปลงมาจาก *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006;2:398-404)

เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะนี้ได้สูงตาม ส่วนใหญ่พบในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต กลไกของโรคเชื่อว่า เกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์ endothelium เป็นผลมาจากภาวะไตขาดเลือดจากการที่มี afferent arteriole vasoconstriction ร่วมกับการสะสมของเกล็ดเลือด และการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดจากการใช้ยา CNI¹³ ลักษณะพยาธิวิทยาไตของ TMA แสดงดังรูปที่ 2 ในทางปฏิบัติวินิจฉัยแยกโรคจาก acute antibody-mediated rejection ได้ยาก อย่างไรก็ตามหากพบ proximal tubular vacuolization และ obliterative arteriopathy ช่วยให้นึกถึง TMA จาก CNI nephrotoxicity หลักการรักษา คือ การหยุดยา CNI และทำ plasma exchange พบว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมีการฟื้นของไตกลับคืนมาได้¹⁴ นอกจากนี้ มีรายงานการกลับเป็นซ้ำภายหลังจากการใช้ยา cyclosporine อีกครั้ง หรือแม้แต่เปลี่ยนเป็น tacrolimus ก็สามารถเกิดเป็นซ้ำได้ ดังนั้นควรระวังการใช้ยากลุ่มนี้อีกครั้ง ในผู้ป่วยวินิจฉัยภาวะ TMA จาก CNI¹⁵

ภาวะเป็นพิษของยา CNI ดังกล่าวข้างต้น ไม่มีลักษณะพยาธิสภาพทางไตแบบจำเพาะ จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพทางไตคล้ายกัน โดยสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

Chronic CNI nephrotoxicity เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ไตสูญเสียหน้าที่ลงเรื่อยๆ ช้า (late allograft dysfunction) ในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต เนื่องจากยังไม่ทราบกลไกการเกิด chronic

ตารางที่ 1 สรุปพยาธิสภาพทางไตจาก CNI nephrotoxicity

Lesions associated with calcineurin inhibitor use	Differential diagnosis in post-transplantation biopsies
Acute CNI nephrotoxicity	
Acute arteriopathy = renal dysfunction without histological alterations	Other causes of altered renal hemodynamics (e.g. drugs interfering with renal vascular resistance and prerenal azotemia)
Tubular vacuolization (isometric)	Osmotic nephrosis due to other agents like mannitol, inulin, glucose, sucrose, dextran, hydroxyethylstarch, urea and radiocontrast agents and also secondary to intravenous immunoglobulins; other causes of tubular ischemia
Thrombotic microangiopathy (TMA)	Recurrent disease (primary HUS/TTP) and other risk factors for TMA like ischemia-reperfusion endothelial injury, renal infections, vascular rejection, anticardiolipin antibodies, malignancies and various other drugs (e.g., mTOR inhibitors, antiviral agents)
Chronic CNI nephrotoxicity	
Interstitial fibrosis and tubular atrophy (typically striped)	Pre-existing donor injury, aging, ischemia-reperfusion injury, tubulo-interstitial rejection, infection (e.g., UTI, polyomavirus, CMV), chronic ischemia (e.g., renal artery stenosis, size discrepancy in pediatric transplantation), chronic postrenal obstruction, diabetes mellitus
Medial arteriolar hyalinosis	Pre-existing donor injury, aging, diabetes mellitus, hypertension (in these cases more subendothelial deposition)
Glomerular capsular fibrosis	Glomerular ischemia (e.g., renal artery stenosis, chronic arteriolar vasoconstriction, or arteriolar hyalinosis) and other causes of atubular glomeruli (i.e., causes of tubular atrophy)
Global glomerulosclerosis	Pre-existing donor injury, aging, chronic glomerular ischemia (e.g., renal artery stenosis, arteriolar vasoconstriction, or hyalinosis), recurrent primary disease, de novo glomerular disease, hypertension secondary to tubular atrophy in a late stage
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	Recurrent primary disease; donor-recipient size discrepancy with hyperfiltration injury; FSGS secondary to other causes of glomerulosclerosis
Juxtaglomerular apparatus hyperplasia	Not well established, but likely other causes of hyperreninemia (e.g., transplant renal artery stenosis)
Tubular microcalcifications	Pre-existing donor injury, ischemic tubular injury and acute tubular necrosis, bone and mineral metabolism imbalance, proteinuria

HUS = hemolytic uremic syndrome; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura; TMA = thrombotic microangiopathy; CNI = calcineurin inhibitor; UTI = urinary tract infection; CMV = cytomegalovirus; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis. ดัดแปลงมาจาก *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508

CNI nephrotoxicity ที่แน่ชัด โดยเชื่อว่าผ่าน 2 กลไกหลัก¹⁶ คือ

1) Immunologic pathways มีการศึกษาพบว่า chronic CNI nephrotoxicity มีการสร้าง toll-like receptors (TLRs) ligand เช่น heat shock protein (HSP) 70 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น TLRs ในขบวนการ innate immune response นอกจากนี้พบการเพิ่มจำนวนโปรตีน MHC class II ซึ่งมีความสำคัญในขบวนการเกิด adaptive immune response นำไปสู่การกระตุ้น nuclear factor-kappa B (NF- κ B), activating protein-1 (AP-1) และ inflammatory cells ต่างๆ สุดท้ายเกิดพยาธิสภาพทางไตตามมา

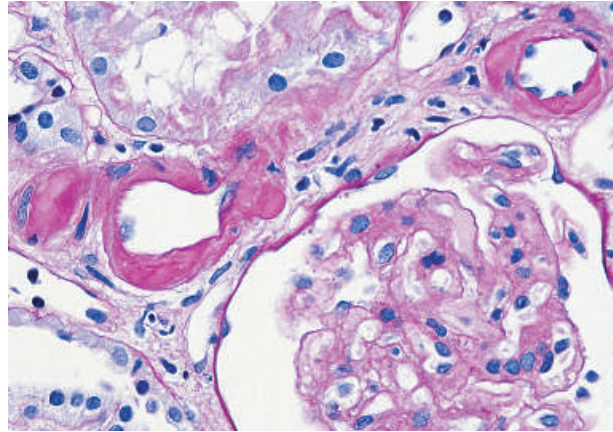
2) Non-immunologic pathways สามารถแบ่งออกได้เป็น

1. Hemodynamic pathways เชื่อว่าเกิดจาก afferent arteriole vasoconstriction ทำให้ไตอยู่ในภาวะขาดเลือด (low-grade ischemia) มีการเพิ่มขึ้นของ reactive oxygen species (ROS) และ lipid peroxidation นำไปสู่ขบวนการอักเสบ และการตายของเซลล์

2. Non-hemodynamic pathways ยา CNI ทำให้เกิด endothelial dysfunction ในสัตว์ทดลอง แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสารต่างๆ มากมาย เช่น การลดลงของ nitric-oxide การกระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone system (RAS) ภายในไต (intrarenal RAS), aldosterone, TGF- β 1, NF- κ B และ AP-1 รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ osteopontin ซึ่งเป็น pro-inflammatory cytokine ทำหน้าที่เป็น chemotactic สำหรับเซลล์ macrophages และ monocytes นำไปสู่ขบวนการอักเสบและการตายของเซลล์ตามมา จากรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁷⁻¹⁹ ยังพบว่า ยา cyclosporine ทำให้มี prolonged endoplasmic reticulum stress สามารถทำให้เกิดการตายของเซลล์ในขบวนการที่เรียกว่า autophagy และทำให้มีการลดลงของ molecular chaperones ซึ่งมีหน้าที่ช่วย folding โปรตีนที่ผิดปกติให้กลับมามีโครงสร้างที่ปกติ การลดลงของ chaperones นี้ทำให้เซลล์ไม่สามารถทำงานได้อีกต่อไป และต่อมาเกิดการตายของเซลล์ตามมา²⁰

ลักษณะพยาธิสภาพไตใน chronic CNI nephrotoxicity พบได้ดังนี้

1) Vascular effects (arteriolar hyalinosis) จัดว่าเป็นลักษณะสำคัญของ chronic CNI nephrotoxicity โดยมีลักษณะเป็น hyaline สะสมที่ชั้นกล้ามเนื้อ (media) ของ afferent arterioles



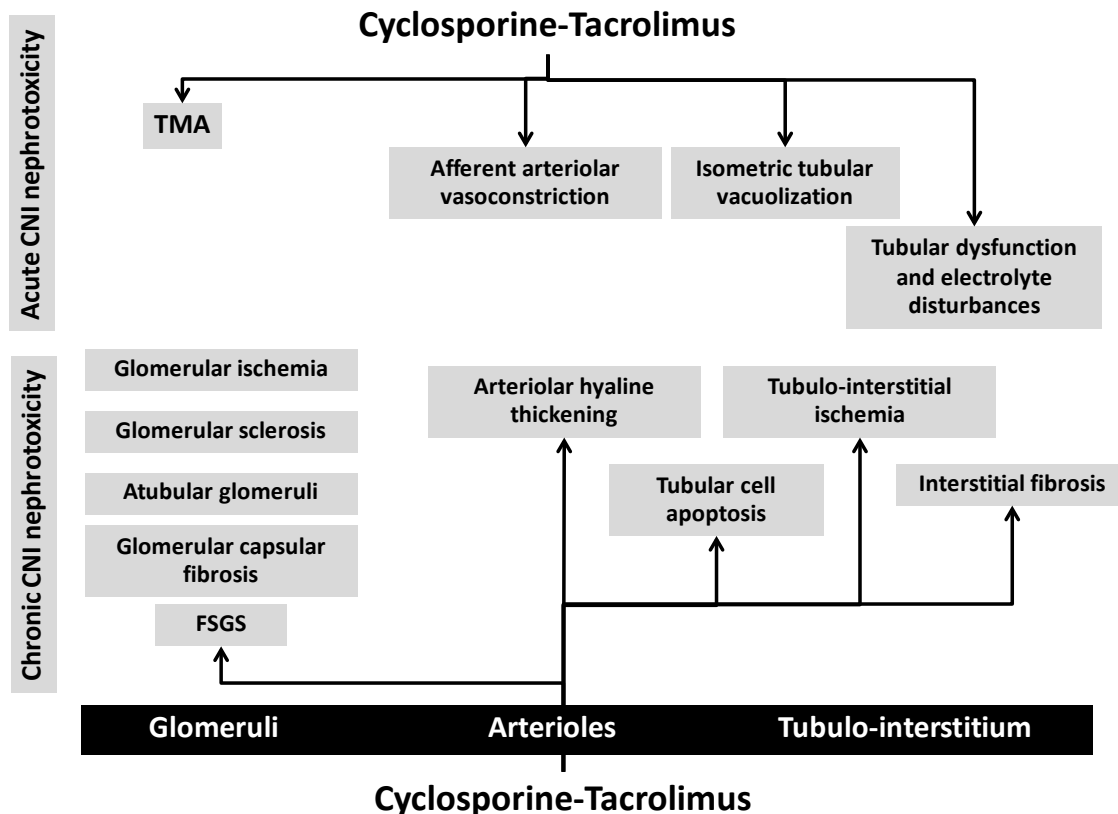
รูปที่ 3 แสดงการย้อม PAS; 400x ของชิ้นเนื้อไต พบ Beaded medial hyalinosis in afferent arterioles ในภาวะ chronic CNI nephrotoxicity (ดัดแปลงมาจาก *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006;2:398-404)

แสดงดังรูปที่ 3 และเมื่อมีการสะสมมากขึ้นทำให้หลอดเลือดตีบแคบลง ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ซึ่งเป็นพยาธิสภาพทางไตที่พบแบบถาวร อย่างไรก็ตามมีรายงานสนับสนุนว่า เมื่อลดขนาดยาหรือหยุดยาสามารถลดความรุนแรงของพยาธิสภาพภายในหลอดเลือดได้^{21,22}

ในสัตว์ทดลองพบว่า arteriolar hyalinosis จาก CNI เริ่มจากการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (transformation) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่บริเวณ afferent arterioles ตามด้วยการเกิด vacuolization ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และการสะสมของ hyaline ที่ผนังหลอดเลือด กลไกระดับโมเลกุลยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะสัมพันธ์กับการทำงานของ calcineurin-NFAT ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด²³

2) Tubulo-interstitial effects (tubular atrophy และ interstitial fibrosis) มีความสัมพันธ์กับภาวะ arteriopathy โดยเป็นผลสืบเนื่องจากการที่มีการตีบแคบของหลอดเลือดเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดลักษณะ striped interstitial fibrosis และ tubular atrophy ตามแนวการเรียงตัวของหลอดเลือด และสัมพันธ์กับภาวะ glomerular sclerosis

3) Glomerular effects ผลของยา CNI ต่อพยาธิสภาพของ glomeruli โดยจะพบการหนาตัวผนังฝืดของ Bowman's capsule และการเกิด focal segmental หรือ global glomerular sclerosis เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดจากการใช้ยา CNI เป็นระยะเวลา นาน ลักษณะพยาธิวิทยาทางไตดังกล่าวพบคล้ายกับโรคไตที่เกิด



(CNI, calcineurin inhibitor; TMA, thrombotic microangiopathy; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis)

รูปที่ 4 กลไกการเกิด CNI nephrotoxicity

จากเบาหวาน และสัมพันธ์กับการเกิด arteriolar hyalinosis^{24, 25} โดยสรุปกลไกการเกิด CNI nephrotoxicity แสดงได้ดังรูปที่ 4

ความผิดปกติของสมดุลกรดต่าง และเกลือแร่ในร่างกาย

นอกจาก CNI จะมีผลต่อโครงสร้างและหน้าที่ไตแล้ว ยังมีผลต่อเปลี่ยนแปลงการทำงานของท่อไต และความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ และกรดต่างภายในร่างกายได้เช่นเดียวกัน

1) Polyuria จากผลของยา CNI เป็นได้ทั้ง water diuresis และ solute diuresis

กลไกการเกิด solute diuresis เชื่อว่าเป็นผลจากยา CNI ทำให้มีการลดลงของ Na-K-2Cl cotransporter2 (NKCC2) บริเวณ apical membrane ของ thick ascending limb of henle loop (TAL)²⁶ ส่งผลให้มีภาวะ polyuria, nephrocalcinosis, magnesium wasting, hyperreninemic hyperaldosteronism คล้ายฤทธิ์ของ furosemide นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ยา CNI มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 ที่ไต ทำให้เสริมฤทธิ์ของ natriuretic effects²⁷

กลไกการเกิด water diuresis การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า

การใช้ยา cyclosporine เป็นระยะเวลานาน จะทำให้มีการลดลงของ aquaporin (AQP)1-4 และ urea transporter (UT-A2, UT-A3 and UT-B) ทำให้ความสามารถในการ concentrating ability เสียไป และเกิดภาวะ polyuria ตามมา²⁸

2) ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) มีรายงานตรวจเลือดพบ normal anion gap metabolic acidosis โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และอาการแสดงใดๆ พบได้ถึงร้อยละ 13-17 เป็นได้ทั้ง proximal renal tubular acidosis (RTA) และ distal RTA แต่ส่วนใหญ่เป็นชนิด distal RTA (RTA type 4)²⁹

กลไกการเกิด type 4 RTA ในภาวะปกติ ท่อไตส่วน collecting duct จะปรับตัวต่อภาวะความเป็นกรดหรือด่างของร่างกาย โดยการขับกรดหรือด่างส่วนเกินผ่านทางเซลล์ 2 ชนิด คือ 1) เซลล์ alpha-intercalated และ 2) เซลล์ beta-intercalated เซลล์ทั้งสองชนิดนี้ทำงานประสานกันและกลับไปกลับมา (interconversion) เพื่อรักษาสมดุลกรดต่างในร่างกาย โดยอาศัยการทำงานของโปรตีนที่อยู่นอกเซลล์ชื่อว่า hensen ในภาวะที่ร่างกายเป็นกรดจะเกิดขบวนการ polymerization ของโปรตีนชนิดนี้ ทำให้เซลล์ alpha-intercalated

ตอบสนองต่อการขับกรดมากขึ้น ทั้งนี้พบว่า ยา cyclosporine และ tacrolimus จะขัดขวางขบวนการ polymerization ของโปรตีนชนิดนี้³⁰ ทำให้ไตไม่สามารถขับกรดหรือแอมโมเนียมทางปัสสาวะได้ นอกจากนี้พบว่า ยา CNI ยังทำให้เซลล์ท่อไตต่อต่อฮอร์โมน aldosterone (down-regulation ของ mineralocorticoid receptor)³¹ ส่งผลให้เกิดภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis และภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงตามมา สามารถรักษาภาวะนี้ได้โดยการให้ต่างทดแทนหรือยา fludrocortisones

3) ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง จากรายงานที่ผ่านมาพบได้ถึงร้อยละ 5-40 และอาจทำให้เกิดอาการรุนแรงได้เมื่อผู้ป่วยได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/ angiotensin receptor blocker (ARB) ร่วมด้วย เชื่อว่ายา CNI ทำให้ท่อไตมีการตอบสนองต่อฮอร์โมน aldosterone ลดลงผ่านการยับยั้ง Na-K-ATPase ที่ collecting ducts³² ร่วมกับมีการลดลงของ mineralocorticoid receptors ทำให้เกิดภาวะต่อต่อการออกฤทธิ์ของ aldosterone (aldosterone resistance) นอกจากนี้ จากการศึกษาในห้องทดลองยังพบว่า CNI ยับยั้ง luminal potassium channel³³ และเพิ่มการดูดกลับ chloride บริเวณ luminal membrane ทั้งนี้เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับ WNK kinases³⁴ ให้การรักษาภาวะนี้เช่นเดียวกับการรักษาภาวะโปแตสเซียมสูงจากสาเหตุอื่น

4) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ ยา CNI ออกฤทธิ์ยับยั้ง type IIa sodium phosphate cotransporter ที่ proximal tubule³⁵ ทำให้ลดการดูดกลับของฟอสเฟตที่ท่อไต ส่วนใหญ่เกิดภายใน 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะไม่มีอาการจากระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ

5) ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ CNI ทำให้มีการลดลงของ paracellin-1 ที่ TAL³⁶ และยังมีรายงานว่า ยาอาจทำให้เกิดการลดลงของ transient receptor membrane potential (TRMP6) ที่ distal convoluted tubule (DCT) ร่วมด้วย³⁷ ส่งผลให้เกิดการสูญเสียแมกนีเซียมทางปัสสาวะ และต่อมาเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ

6) ภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง การใช้ยา CNI ทำให้เกิดภาวะ high bone-turnover osteopenia และภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยา CNI ทำให้มีการลดลงของ TRPV5 ที่ DCT และอาจทำให้มีการลดลงของ calbindin-D28K protein³⁸ ซึ่งเป็น calcium-binding protein ในไซโต-

พลาสซึมของ DCT ทำให้มีการดูดกลับแคลเซียมที่ DCT ลดลง

7) ภาวะยูริกในเลือดสูง เชื่อว่ายา CNI ทำให้มีการลดลงของการขับของยูริกทางไต ทำให้เกิดภาวะยูริกในเลือดสูง³⁹

โดยสรุป CNI สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้โดยมีผลเสียต่อไตทั้งทางด้านหน้าที่ และโครงสร้าง โดยไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด เชื่อว่าสัมพันธ์กับภาวะ endothelial dysfunction และการหดตัวของหลอดเลือดนำไปสู่การเสื่อมหน้าที่ของไตในที่สุด ผลเสียดังกล่าวสามารถเกิดได้ทั้งระยะสั้น และระยะยาว โดยผลระยะสั้นสัมพันธ์กับปริมาณยาหรือระดับยาในเลือดที่สูง การรักษาส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการลดลงของปริมาณยา ตรงกันข้ามการใช้ยา CNI เป็นระยะเวลานาน สามารถทำให้เกิดผลเสียต่อไตในระยะยาว ไม่ขึ้นกับระดับยาในเลือด และมีความแตกต่างในแต่ละบุคคล กล่าวคือ สามารถเกิดภาวะนี้ได้ แม้ว่าจะระดับยาอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมก็ตาม ส่วนใหญ่การรักษาไม่ตอบสนองต่อการลดขนาดยา

เอกสารอ้างอิง

1. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993;17:60-8.
2. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699-705.
3. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988;33:590-600.
4. Bennett WM, Pulliam JP. Cyclosporine nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 1983;99:851-4.
5. Murray BM, Paller MS, Ferris TF. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985;28:767-74.
6. English J, Evan A, Houghton DC, Bennett WM. Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Evidence of arteriolar vasoconstriction with preservation of tubular function. *Transplantation* 1987;44:135-41.
7. Kim JY, Suh KS. Light microscopic and electron microscopic features of cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Korean Med Sci* 1995;10:352-9.
8. Pallet N, Rabant M, Xu-Dubois YC, Lecorre D, Mucchielli MH, Imbeaud S, et al. Response of human renal tubular cells to cyclosporine and sirolimus: a toxicogenomic study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;229:184-96.

9. Healy E, Dempsey M, Lally C, Ryan MP. Apoptosis and necrosis: mechanisms of cell death induced by cyclosporine A in a renal proximal tubular cell line. *Kidney Int* 1998;54:1955-66.
10. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9.
11. Haas M, Sonnenday CJ, Cicone JS, Rabb H, Montgomery RA. Isometric tubular epithelial vacuolization in renal allograft biopsy specimens of patients receiving low-dose intravenous immunoglobulin for a positive crossmatch. *Transplantation* 2004;78:549-56.
12. Bollee G, Anglicheau D, Loupy A, Zuber J, Patey N, Mac Gregor D, et al. High-dosage intravenous immunoglobulin-associated macrovacuoles are associated with chronic tubulointerstitial lesion worsening in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1461-8.
13. Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:398-404; quiz following 04.
14. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol* 2007;67:335-40.
15. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1289-94.
16. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
17. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med* 2009;24:81-92.
18. Pallet N, Bouvier N, Bendjallah A, Rabant M, Flinois JP, Hertig A, et al. Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am J Transplant* 2008;8:2283-96.
19. Han SW, Li C, Ahn KO, Lim SW, Song HG, Jang YS, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress induces apoptotic cell death in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol* 2008;28:707-14.
20. Pallet N, Bouvier N, Legendre C, Gilleron J, Codogno P, Beaune P, et al. Autophagy protects renal tubular cells against cyclosporine toxicity. *Autophagy* 2008;4:783-91.
21. Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat F, Mihatsch MJ. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 1992;38:1-8.
22. Young BA, Burdmann EA, Johnson RJ, Andoh T, Bennett WM, Couser WG, et al. Cyclosporine A induced arteriopathy in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1995;48:431-8.
23. Graef IA, Chen F, Chen L, Kuo A, Crabtree GR. Signals transduced by Ca(2+)/calcineurin and NFATc3/c4 pattern the developing vasculature. *Cell* 2001;105:863-75.
24. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and pathophysiology of renal-transplant glomerulosclerosis. *Transplantation* 2004;78:461-8.
25. Woolley AC, Rosenberg ME, Burke BA, Nath KA. De novo focal glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Am J Med* 1988;84:310-4.
26. Deppe CE, Heering PJ, Tinel H, Kinne-Saffran E, Grabensee B, Kinne RK. Effect of cyclosporine A on Na+/K(+)-ATPase, Na+/K+/2Cl- cotransporter, and H+/K(+)-ATPase in MDCK cells and two subtypes, C7 and C11. *Exp Nephrol* 1997;5:471-80.
27. Hocherl K, Kees F, Kramer BK, Kurtz A. Cyclosporine A attenuates the natriuretic action of loop diuretics by inhibition of renal COX-2 expression. *Kidney Int* 2004;65:2071-80.
28. Lim SW, Li C, Sun BK, Han KH, Kim WY, Oh YW, et al. Long-term treatment with cyclosporine decreases aquaporins and urea transporters in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F139-51.
29. Schwarz C, Benesch T, Kodras K, Oberbauer R, Haas M. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2615-20.
30. Schwartz GJ, Al-Awqati Q. Role of hensen in mediating the adaptation of the cortical collecting duct to metabolic acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:383-8.
31. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F2-9.
32. Tumlin JA, Sands JM. Nephron segment-specific inhibition of Na+/K(+)-ATPase activity by cyclosporin A. *Kidney Int* 1993;43:246-51.
33. Ling BN, Eaton DC. Cyclosporin A inhibits apical secretory K+ channels in rabbit cortical collecting tubule principal cells. *Kidney Int* 1993;44:974-84.
34. Garzon-Muvdi T, Pacheco-Alvarez D, Gagnon KB, Vazquez N, Ponce-Coria J, Moreno E, et al. WNK4 kinase is a negative regulator of K+-Cl- cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1197-207.
35. Moz Y, Levi R, Lavi-Moshayoff V, Cox KB, Molkentin JD, Silver J, et al. Calcineurin Abeta is central to the expression of the renal type II Na/Pi co-transporter gene and to the regulation of renal phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2972-80.
36. Chang CT, Hung CC, Tian YC, Yang CW, Wu MS. Cyclosporin reduces paracellin-1 expression and magnesium transport in thick

- ascending limb cells. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1033-40.
37. Miura K, Nakatani T, Asai T, Yamanaka S, Tamada S, Tashiro K, et al. Role of hypomagnesemia in chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2002;73:340-7.
38. Yang CW, Kim J, Kim YH, Cha JH, Mim SY, Kim YO, et al. Inhibition of calbindin D28K expression by cyclosporin A in rat kidney: the possible pathogenesis of cyclosporin A-induced hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1416-26.
39. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:974-9.