



Pain Point in Pharmaceutical Care

Unraveling and Counseling Approach

บรรณาธิการ

ศยามล สุขชา | วิจารณ์ รัตน์วิภาณนท์ | เจนนิษฐ์ มินวัฒนา

ศุภทัต ชุมนุวัฒน์ | ปรีชา มณฑาทิกุล | ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์



Unraveling and Counseling Approach

ศยามล สุขชา | วิศวกรักษ์ รัตนวิภาณนท์ | เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา
ศุภทัต ชมนมวัฒน์ | ปรีชา มณฑกานตีกุล | ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

Pain Point in Pharmaceutical Care: Unraveling and Counseling Approach

บรรณาธิการ

ศยามล สุขชา

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนธ์

เจนนีซัง มีนวัฒนา

ศุภทัต ชุมนุมวัฒน์

ปรีชา มณฑาทิกุล

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์

จัดทำโดย

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

447 ถนนศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

โทร. 02-644-8677 โทรสาร 02-644-8677

www.pharmacy.mahidol.ac.th

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

Pain Point in Pharmaceutical Care: Unraveling and Counseling Approach --

กรุงเทพฯ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2566.

296 หน้า.

1. การบริหารทางเภสัชกรรม. I. ศยามล สุขชา. II. ชื่อเรื่อง.

615.1

ISBN 978-616-443-783-8

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

ห้ามคัดลอก ลอกเลียน ดัดแปลง ทำซ้ำ จัดพิมพ์ หรือกระทำการอื่นใด โดยวิธีการใดๆ ในรูปแบบใดๆ ไม่ว่า
ส่วนหนึ่งส่วนใดของหนังสือเล่มนี้ รวมทั้งการจัดเก็บถ่ายทอดด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายภาพ
การบันทึก หรือวิธีการอื่นใด เพื่อเผยแพร่ในสื่อทุกประเภท หรือเพื่อวัตถุประสงค์ใดๆ นอกจากจะได้รับอนุญาต

รูปเล่มและออกแบบปก: ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์ ชากร นรเวททางค์กุล

คำนำ

หนังสือ **Pain Point in Pharmaceutical Care: Unraveling and Counseling Approach** เล่มนี้ จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เภสัชกรและบุคลากรสาธารณสุขใช้เป็นแหล่งข้อมูลด้านเภสัชบำบัดเกี่ยวกับการให้คำปรึกษาทางยา และคำแนะนำอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในโรคต่าง ๆ แก่ผู้ป่วย ซึ่งการให้คำแนะนำด้านยานี้จัดเป็นหนึ่งในกระบวนการสำคัญที่จะช่วยป้องกันปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (drug-related problems) รวมถึงช่วยลดโอกาสของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยเป็นการบูรณาการความรู้ด้านเภสัชศาสตร์บนพื้นฐานของการเกิดประสิทธิผล มีความคุ้มค่า และความปลอดภัยแก่ผู้ป่วย อันจะเป็นการช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้ในที่สุด

คณะฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า องค์ความรู้ทางเภสัชบำบัดในบทความของหนังสือเล่มนี้จะยังประโยชน์แก่ผู้อ่านทุกท่าน ทุกวิชาชีพ เพื่อจะได้ก่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาด้านยาให้แก่ผู้ป่วยต่อไป

รองศาสตราจารย์ เภสัชกรสุรกิจ นาชีสุวรรณ

คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กุมภาพันธ์ 2566

บทบรรณาธิการ

หนังสือ **Pain Point in Pharmaceutical Care: Unraveling and Counseling Approach** เล่มนี้ สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ ได้จัดทำขึ้นด้วยมีวัตถุประสงค์จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับการให้คำปรึกษาทางยาแก่ผู้ป่วย ในกลุ่มยาที่พบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาได้บ่อย หรือเป็นประเด็นคำถามที่เภสัชกรได้รับจากบุคลากรสาธารณสุข หรือเป็นประเด็นการใช้ยาที่มีความเข้าใจผิด โดยเป็นการนำองค์ความรู้ตั้งแต่ระดับพื้นฐานที่สำคัญของการบริหารทางเภสัชกรรม เภสัชบำบัด การประยุกต์องค์ความรู้ไปสู่การให้คำปรึกษาทางยาร่วมกับการวางแผนติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างเหมาะสม เพื่อมุ่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยและได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา โดยอ้างอิงตามหลักฐานทางวิชาการที่เป็นปัจจุบัน

เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ประกอบด้วยสองส่วน ส่วนแรกเป็นเนื้อหาเกี่ยวกับแนวคิดของการบริหารทางเภสัชกรรมในยุคปัจจุบัน การนำทฤษฎีทางชีวเภสัชศาสตร์ไปใช้ในการกำหนดประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา การทำนายผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การนำเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้ในการให้คำแนะนำทางยา สำหรับเนื้อหาในส่วนที่สองจะเป็นการประยุกต์ใช้ความรู้ด้านเภสัชบำบัดไปใช้ในการให้คำปรึกษาทางยาในกลุ่มยาที่ใช้บ่อย ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยารักษาโรคตับอักเสบ ยารักษาโรคหัวใจล้มเหลว ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานกลุ่มใหม่ ยารักษาโรคของต่อมไทรอยด์ ยาเคมีบำบัด และยากดภูมิคุ้มกัน ยารักษาโรคเกาต์ ยารักษาโรคไตวายเรื้อรัง และการใช้ยาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียม

ทีมบรรณาธิการขอขอบพระคุณผู้สนับสนุนทุกท่านที่เสียสละเวลาทบทวนเนื้อหาและเรียบเรียงเป็นบทความในหนังสือเล่มนี้ขึ้นมา และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อเภสัชกรทั้งที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาล ร้านยา และด้านต่าง ๆ ตลอดจนบุคลากรสาธารณสุขที่สนใจ เพื่อใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยทางยา อันจะก่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยาต่อไป

บรรณาธิการ

กุมภาพันธ์ 2566

รายนามผู้นิพนธ์

- **เจนนิษฐ์ มินวัฒนา**

ภ.บ., Pharm.D., B.C.P.S., B.C.O.P.,

Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Internal Medicine/Hematology-Oncology Resident

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **ชิตตะวัน หิรัญสมบุรณ์**

ภ.บ. (บริบาลเภสัชกรรม),

General Residency in Pharmacotherapy

อาจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์**

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก), อ.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.P., B.C.G.P.

รองศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **บุษบา จินดาวิจักขณ์**

ภ.บ., วท.ม. (เภสัชศาสตร์), Ph.D. (Clinical Pharmacokinetics)

รองศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ที่ปรึกษา คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ**

ภ.บ., วท.ม. (เภสัชศาสตร์), Ph.D. (Clinical Pharmacy)

รองศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **ปรีชา มณฑาทิกุล**

ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด),

Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Pediatric Pharmacy Resident

รองศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **วิจิต โนสูงเนิน**

ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชการ), ประ.ด. (เภสัชการ)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- **วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์**

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด),

General Residency in Pharmacotherapy,

Specialized Residency in Cardiology Pharmacotherapy,

Specialized Fellowship in Cardiology Pharmacotherapy

อาจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- ศยามล สุขชา

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.S.,

General Residency in Pharmacotherapy,

Specialized Residency in Nephrology Pharmacotherapy,

Specialized Fellowship in Nephrology Pharmacotherapy

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

- ศุภทัต ชุ่มนุมนวัฒน์

ภ.บ., Pharm.D., อ.ภ. (เภสัชบำบัด),

Certified Pharmacy Practice Resident,

Certified Specialized Residency in Translational Pharmacogenomics

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาเภสัชกรรมคลินิก

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

Pharmaceutical Care in 2023: Design Thinking Approach.....	1
--	---

บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
ปรีชา มณฑาทิกุล

Utilizing Biopharmaceutical Concept to Optimize Efficacy and Safety Outcomes.....	213
--	-----

วิจิต โนสูงเนิน

A New Wave of ADR Assessment beyond Naranjo's Algorithm.....	33
---	----

ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ

Prediction Onset and Offset of Drug–Drug Interactions in Clinical Practice	43
---	----

วิจิต โนสูงเนิน

Antibiotics: Do and Don't	53
---------------------------------	----

ปรีชา มณฑาทิกุล

Pain Points in Medication Use in Viral Hepatitis Patients	63
---	----

ศุภทัต ชุมนมวัฒน์

Comprehensive Counseling for Heart Failure Patient.....	81
---	----

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์

NOACs no Bleed.....	99
---------------------	----

วิภากรักษ์ รัตนวิภาณนท์

Frequent Counseling Gaps in Thyroid Disorders: What Can Be Fulfilled?	111
--	-----

เจนนิษฐ์ มั่นวัฒนา

Counseling Framework in Chronic Kidney Disease	127
--	-----

ศยามล สุขขา

Role of Pharmacists in Hemodialysis Clinic	179
--	-----

ศยามล สุขขา

ชิตตะวัน หิรัญสมบัติ

Chemotherapy and Immunosuppressants: What to Expect? Prediction and Prevention?	221
--	-----

เจนนิษฐ์ มั่นวัฒนา

Pharmacogenetic Test Counseling and Interpretation	257
--	-----

ศุภทัต ชุมชุมวัฒน์

ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ

Counseling Pearls Should Share to Patients with Gout	271
--	-----

ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์

Pharmaceutical Care in 2023: Design Thinking Approach

บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์
ปรีชา มณฑาทิกุล



บทนำ

การประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมมีหลากหลายด้าน โดยยุคแรกเริ่มต้นที่ด้านการผสมยา เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยแต่ละรายแล้วปรับเป็นการผลิตยาจากโรงงานอุตสาหกรรมยาในเวลาต่อมา และปัจจุบันมุ่งเน้นด้านการดูแลเรื่องยาให้แก่ผู้ป่วย พัฒนาการของวิชาชีพเภสัชกรรมดังกล่าวมานี้ มีลักษณะเหมือนกันทั่วโลก บทความนี้จะกล่าวถึงพัฒนาการของการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมในประเทศไทยเท่านั้น

บทบาทเภสัชกรในยุคประวัติศาสตร์

จากหนังสือฉลองครบรอบ 12 ปี และ 24 ปี ของการก่อตั้งสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล¹⁻³ มีการกล่าวไว้ว่าการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมในประเทศไทยเริ่มมีมาตั้งแต่สมัยสุโขทัย โดยยังไม่มีแยกสาขา ในยุคนั้นมีการทำยาตามตำรับยาของหมอยาพื้นบ้าน โดยเป็นการบอกเล่าจดจำ ต่อ ๆ กันมา แต่มาถึงสมัยกรุงศรีอยุธยาได้ปรากฏหลักฐานการบันทึกตำรับยาลงบนใบลาน เช่น ตำราพระโอสถพระนารายณ์ เมื่อเข้าสู่ยุครัตนโกสินทร์ ในสมัยสมเด็จพระพุทธเลิศหล้านภาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2329 มีการตรากฎหมายพนักงานโอสถเสวย นับเป็นหลักฐานแสดงถึงการประกอบอาชีพที่เกี่ยวกับงานเภสัชกรรม

ล่วงมาถึง พ.ศ. 2430 สมัยสมเด็จพระจุลจอมเกล้าเจ้าอยู่หัว ได้มีการก่อตั้งโรงพยาบาลศิริราช และเปิดรับรักษาผู้ป่วยใน มีการจ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยทั้งยาแผนไทยและยาแผนปัจจุบัน โดยมีชันนารีเป็นผู้นำความรู้เกี่ยวกับยาแผนปัจจุบันเข้ามาในประเทศไทยพร้อมกับการแพทย์แผนตะวันตก

จากยุคสุโขทัยเป็นต้นมา ผู้ที่มีความรู้ด้านการรักษาพยาบาล ประยาศ ยา จะเป็นคนเดียวกัน จวบจน พ.ศ. 2457 ซึ่งเป็นยุครัตนโกสินทร์ ในสมัยสมเด็จพระมงกุฎเกล้าเจ้าอยู่หัว จึงมีการแยกหน้าที่ออกจากกัน โดยมีแพทย์ทำหน้าที่ตรวจและรักษาโรค และเขียนใบสั่งยา และให้มีอีกคนเรียกว่าแพทย์ประยาศทำหน้าที่ประยาศและจ่ายยา มีการจัดตั้งโรงเรียนประยาศ สอนและฝึกหัดการผสมยาแบบตะวันตก หลักสูตร 3 ปี นับเป็นการเริ่มต้นการศึกษาเภสัชศาสตร์ตามหลักสูตรสากลเป็นครั้งแรกในประเทศไทย ผู้สำเร็จการศึกษาได้รับประกาศนียบัตรแพทย์ประยาศ วุฒิ ป.ภ. โดยมีสมเด็จพระเจ้าบรมวงศ์เธอกรมพระยาชัยนาทนเรนทรเป็นผู้บริหารและจัดการหลักสูตร ในเวลาเดียวกันนั้นมีการจัดตั้งแผนกประยาศแผนปัจจุบันขึ้นในโรงพยาบาลศิริราช โดยส่วนใหญ่ประยาศนำผสมตามตำรับของโรงพยาบาลและยาเตรียมตามเภสัชตำรับบริติช (British Pharmacopoeia; B.P.)

ในปีพ.ศ. 2475 มีการเปลี่ยนคำศัพท์ขึ้นมาใหม่หลายคำที่เกี่ยวกับวิชาชีพเภสัชกรรม ได้แก่ ประยูร เปลี่ยนเป็น เภสัชกรรม แผนกประยูร เปลี่ยนเป็น แผนกเภสัชกรรม และแพทย์ ประยูร เปลี่ยนเป็น เภสัชกร และมีการเรียบเรียงตำรายาเป็นภาษาไทย เรียกว่า สยามเภสัชตำรับ นับเป็นตำรายาเล่มแรกของไทย ภายในเล่มมีสรรพคุณของตัวยาต่าง ๆ ที่ใช้กันอยู่ในสมัยนั้นและตำรับยาทุกขนานของโรงพยาบาลศิริราช เภสัชกรในยุคนี้ทำหน้าที่แยกจากแพทย์ กล่าวคือ ประยูร จ่ายยาให้แก่ผู้ป่วยตามใบสั่งยาที่แพทย์เขียน ตลอดจนจัดซื้อจัดหาและควบคุมดูแลคลังยา

บทบาทเภสัชกรที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

นับแต่เริ่มต้นมา วิชาชีพเภสัชกรรมเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยาเป็นหลัก และเภสัชกรส่วนใหญ่ทำงานอยู่ในโรงพยาบาล ซึ่งนอกจากโรงพยาบาลศิริราชแล้ว ยังมีโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (สภากาชาด) ตลอดจนโรงพยาบาลขององค์การสอนศาสนา และโรงพยาบาลมูลนิธิต่าง ๆ เช่น โรงพยาบาลแมคคอร์มิค โรงพยาบาลมิชชั่น โรงพยาบาลกรุงเทพคริสเตียน โรงพยาบาลเทียนฟ้า และ โรงพยาบาลหัวเฉียว จวบจนสมัยพระบาทสมเด็จพระปกเกล้าเจ้าอยู่หัว ต่อเนื่องถึงสมัยพระบาทสมเด็จพระปรเมนทรมหาอานันทมหิดล จึงมีการสร้างโรงพยาบาลในส่วนภูมิภาคและเน้นให้มีโรงพยาบาลครบทุกจังหวัดเพื่อให้ประชาชนเข้าถึงบริการสาธารณสุขได้อย่างทั่วถึง^{3, 4} นอกจากนี้รัฐบาลยังได้มีแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติที่สนับสนุนให้มีการพัฒนาทางด้านอุตสาหกรรมยา และเกิดโรงงานผลิตยาแผนปัจจุบันในประเทศ

อย่างไรก็ตาม แม้ผู้ป่วยจะได้รับยาไปรักษาโรคหรือบรรเทาอาการเจ็บป่วยอย่างทั่วถึง แต่ก็ยังพบว่า ผู้ป่วยมีปัญหาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการใช้ยาและต้องวนเวียนกลับเข้ามาได้รับการรักษาในโรงพยาบาล สถานการณ์เดียวกันนี้เกิดขึ้นในประเทศตะวันตกเช่นกันและได้มีแนวปฏิบัติใหม่เกิดขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกาในราวปี พ.ศ. 2497 เรียกแนวปฏิบัตินี้ว่า เภสัชกรรมคลินิก (clinical pharmacy) ซึ่งเปลี่ยนบทบาทเภสัชกรจาก product orientation เป็น patient orientation⁴

ในประเทศไทยก็เกิดแนวคิดเช่นเดียวกันและต้องการเปลี่ยนบทบาทเภสัชกรจากที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ยา (product orientation) ให้เป็นบทบาทเภสัชกรที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย (patient orientation) โดยคณะเภสัชศาสตร์ในประเทศไทยเป็นผู้นำแนวปฏิบัติดังกล่าวมาเป็นแนวคิดและจัดอยู่ในหลักสูตรการเรียนการสอน เริ่มต้นประมาณปี พ.ศ. 2516 เภสัชกรที่สำเร็จการศึกษาตั้งแต่ช่วงเวลาดังกล่าวหลายคนได้ไปเริ่มต้นงานเภสัชกรรมคลินิกในโรงพยาบาล

งานเภสัชกรรมคลินิกในระยะเริ่มต้นมีการดำเนินการในรูปกิจกรรม 6 ด้าน⁵ ดังนี้

1. Patient counseling
2. Parenteral nutrition and intravenous admixture
3. Therapeutic drug monitoring
4. Adverse drug reaction monitoring
5. Drug information service
6. Drug use evaluation

เภสัชกรแต่ละคนเลือกกิจกรรมที่ตนถนัดและสามารถดำเนินการได้ในบริบทของตน⁴ เช่น

- เภสัชกรอภิชาติ เฟ่งเรืองโรจนาชัย โรงพยาบาลราชบุรี ได้เริ่มกิจกรรมการให้คำปรึกษาเรื่องยาแก่ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลแบบรายคน โดยมีการกำหนดเกณฑ์การคัดกรองและวิธีการคัดกรองผู้ป่วยเพื่อที่เภสัชกรจะให้คำปรึกษา และมีการกำหนดแบบบันทึกการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยแต่ละราย

- เภสัชกรธงชัย วัลลภวรกิจ โรงพยาบาลประจวบคีรีขันธ์ ได้เริ่มกิจกรรมให้คำแนะนำเรื่องยาแก่ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลแบบกลุ่ม โดยให้คำแนะนำผู้ป่วยก่อนแพทย์ตรวจ ณ คลินิกพิเศษโรคเบาหวานและโรคไต วิธีการนี้ผู้ป่วยสามารถเข้ากลุ่มได้ตามความสมัครใจ

- เภสัชกรหญิงนิภาพร บุญศรารักษ์พงศ์ โรงพยาบาลเชียงใหม่ประจักษ์นคราห์ ได้เริ่มกิจกรรมการผลิตยาปราศจากเชื้อแบบครบวงจร คือ ผลิต ควบคุมคุณภาพ ติดตามผล ตลอดจนริเริ่มงานเตรียมสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ และงานเตรียมสารละลายยาที่มีพิษต่อเซลล์ให้แก่ผู้ป่วยโรคมะเร็ง นับเป็นการเริ่มต้นงานเตรียมยาเฉพาะคราว (extemporaneous preparation) แก่ผู้ป่วยเฉพาะราย

- เภสัชกรหญิงเทียมจันทร์ สี่พึงธรรม โรงพยาบาลราชวิถี ได้เริ่มงานติดตามตรวจวัดระดับยาในเลือดของผู้ป่วยที่ใช้ gentamicin มีการบันทึกประวัติผู้ป่วย บันทึกประวัติการใช้ยา บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการประเมินค่าระดับยาที่ติดตานั้น และเพื่อปรับขนาดยาหากจำเป็น เช่นในกรณีที่เกิดภาวะการทำงานของไตบกพร่อง และนำเสนอข้อมูลขนาดยาที่ต้องปรับนั้นให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบเพื่อพิจารณาให้ยาแก่ผู้ป่วยในขนาดยาที่เหมาะสม

- การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของยา เป็นกิจกรรมที่ทำกันในลักษณะตั้งรับ กล่าวคือเมื่อมีผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แพทย์หรือพยาบาลจะแจ้งมาที่เภสัชกร แล้วเภสัชกรไปประเมินว่าใช่หรือไม่ น่าจะเกิดจากยาใด โดยใช้เครื่องมือในการประเมิน เช่น Naranjo Algorithm

จากนั้นเภสัชกรก็ทำรายงานส่งไปยังกระทรวงสาธารณสุข เกิดเป็น spontaneous reporting system

- การให้ข้อมูลยา เป็นกิจกรรมที่ทำกันในทุกโรงพยาบาล โดยส่วนใหญ่จัดทำแผ่นปลิวข้อมูลยา แจกจ่ายไปยังหอผู้ป่วยทุกหอ ในบางโรงพยาบาล เภสัชกรให้บริการตอบคำถามทางยาด้วย ซึ่งโดยมากผู้ถาม คือ พยาบาล และส่วนใหญ่เป็นคำถามเกี่ยวกับการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย กิจกรรมนี้ได้รับการสนับสนุนในเวลาต่อมาโดยในปี พ.ศ. 2538 กระทรวงสาธารณสุขได้อนุมัติให้ดำเนินโครงการพัฒนาและจัดทำระบบฐานข้อมูลยาของโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป มีการกำหนดแบบฟอร์มมาตรฐานที่จะใช้ร่วมกันและจัดทำแนวทางการสืบค้นข้อมูลให้กับโรงพยาบาลต่าง ๆ

- การทบทวนและประเมินการใช้ยา ก็เริ่มมีการทำในโรงพยาบาลหลายแห่ง เช่น ทบทวนและประเมินการใช้ยาด้านจุลชีพในโรงพยาบาลอุทัยธานี ทบทวนและประเมินการใช้ยาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs ในคลินิกโรคกระดูกและข้อของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี เป็นต้น ผลจากการทบทวนและประเมินการใช้ยาดังกล่าวทำให้เกิดแนวปฏิบัติการใช้ยาที่เหมาะสม มีความปลอดภัย คุ่มค่า และลดความฟุ่มเฟือย ในปี พ.ศ. 2542 กระทรวงสาธารณสุข จึงได้กำหนดกลุ่มยาที่จะต้องมีการประเมินการใช้ยา ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งระยะแรกมี 3 บัญชีย่อย คือ ก, ข, และ ค แต่ปัจจุบันมีบัญชี ก, ข, ค, ง, จ (1) และ จ (2) นับเป็นการส่งเสริมบทบาทเภสัชกรให้เด่นชัดขึ้น

การบริหารทางเภสัชกรรม⁵

การดำเนินการทางเภสัชกรรมคลินิกในประเทศไทยได้มีการเปลี่ยนแปลงเป็นการบริหารทางเภสัชกรรม (pharmaceutical care) ในราวปี พ.ศ. 2533 ความเปลี่ยนแปลงนี้มุ่งเน้นให้เภสัชกรดำเนินการค้นหาปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug-related problem; DRP) แล้วทำการแก้ไขปัญหามาตลอดจนป้องกันปัญหาไม่ให้เกิดขึ้น ทั้งนี้มี DRP อยู่ 8 ประเภท ได้แก่

1. ผู้ป่วยไม่ได้รับยาที่ควรจะได้
2. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสม
3. ผู้ป่วยได้รับยาถูกชนิดแต่ขนาดยาน้อยเกินไป
4. ผู้ป่วยได้รับยาถูกชนิดแต่ขนาดยามากเกินไป
5. ผู้ป่วยได้รับยาแล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา
6. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา
7. ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา
8. ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้

การดำเนินการบริหารทางเภสัชกรรมดังกล่าวแบ่งได้เป็น 3 ระดับ คือ ระดับต้น ระดับกลาง

และระดับสูง ซึ่งมีความแตกต่างกันในปัจจัย 6 ด้าน ได้แก่ สภาวะโรคของผู้ป่วย ประเภทหรือรูปแบบของยาที่ใช้รักษา ภาระของเภสัชกร ระดับความร่วมมือของบุคลากร หน้าที่พิเศษของเภสัชกร และสถานที่⁵ ตัวอย่างเช่น ในการบริหารทางเภสัชกรรมระดับต้น ผู้ป่วยมักเป็นโรคไม่เฉียบพลันและไม่รุนแรง ต้องการยาที่สามารถสังเกตผลการรักษาได้ไม่ยาก การรักษาไม่เร่งด่วนสามารถรอได้ เช่น รอผลตรวจวัดระดับยาในเลือดก่อนเลือกขนาดยาให้ผู้ป่วย ไม่ต้องการความร่วมมือจากบุคลากรอื่นตลอดเวลาในการบริหาร เภสัชกรสามารถดำเนินการติดตามดูแลความร่วมมือของผู้ป่วยได้ และสามารถให้การบริหารทางเภสัชกรรมในคลินิกผู้ป่วยนอกได้ (ตารางที่ 1)

รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงเฉลิมศรี ภูมิมางกุล ได้กล่าวว่า เภสัชกรจะประสบความสำเร็จในการบริหารทางเภสัชกรรมได้ หากมีความสามารถดังนี้

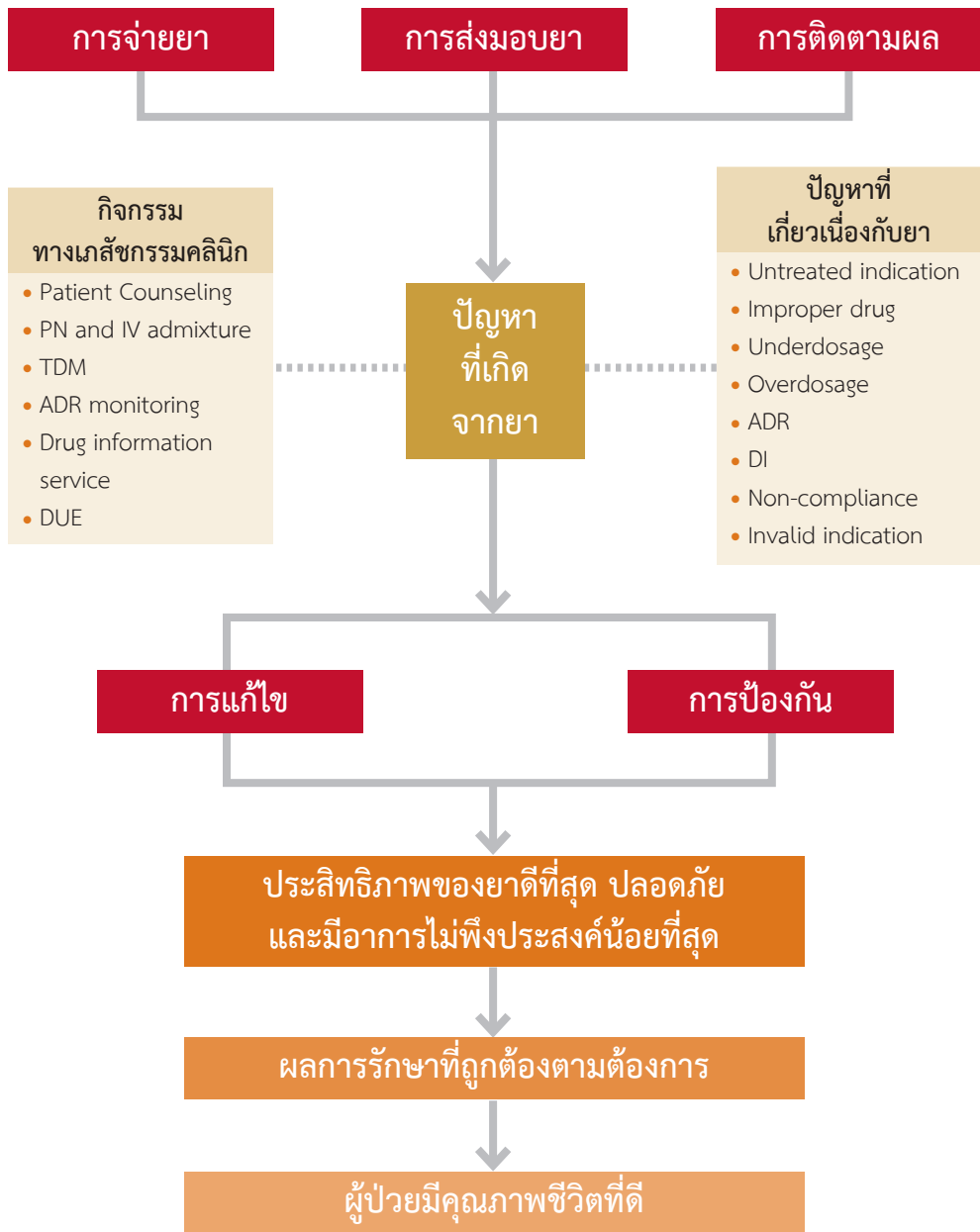
1. จัดทำแฟ้มประวัติผู้ป่วย เน้นด้านการใช้ยา
2. สืบค้นปัญหาจากการใช้ยาของผู้ป่วยแต่ละราย
3. จัดระบบการส่งมอบยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ
4. ติดตามการใช้ยาของผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้ยาที่มีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และได้ผลตามต้องการ
5. คัดกรองผู้ป่วยที่มีปัญหาจากยา เช่น แพ้ยา ปฏิกริยาระหว่างยา ยากับอาหาร และยากับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
6. ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ การแพ้ยา และปฏิกริยาระหว่างยา พร้อมรายงานและเผยแพร่
7. แนะนำยาอื่นแทนเมื่อพบว่าผู้ป่วยแพ้
8. ตอบคำถามทางยาหรือให้ข้อมูลทางยาแก่บุคลากรทางสาธารณสุขและผู้ป่วย
9. ให้คำแนะนำด้านสุขภาพที่สัมพันธ์กับยาแก่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ
10. สัมภาษณ์ประวัติเพื่อสืบค้นปัญหาการใช้ยาของผู้ป่วยได้
11. ช่วยเหลือแพทย์ในการเลือกชนิดยา ขนาดยา รูปแบบยา ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้
12. จัดทำโปรแกรมการประเมินการใช้ยาในหน่วยงานเพื่อให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล
13. สามารถนำหลักการทางเภสัชกรรมมาประยุกต์ในการคัดเลือดยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

นอกจากนี้ รองศาสตราจารย์ ดร. เภสัชกรหญิงเฉลิมศรี ภูมิมางกุล ยังได้สรุปความสัมพันธ์ระหว่างการบริหารทางเภสัชกรรมและกิจกรรมทางเภสัชกรรมคลินิก ดังแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 1 การบริหารทางเภสัชกรรม 3 ระดับ⁵

ปัจจัย	ระดับต้น	ระดับกลาง	ระดับสูง
1. สภาวะโรค	• ไม่เฉียบพลัน เรื้อรัง • เป็นครั้งคราว	• ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล	• ต้องเข้าโรงพยาบาลและดูแลใกล้ชิด • เกี่ยวพันหลายระบบ
2. การใช้ยารักษา	• ไม่ยุ่งยากซับซ้อน • สังเกตการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยได้ง่าย	• มักต้องใช้ยาฉีดหรืออาจไม่ใช่ • ต้องติดตามผลด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	• ใช้ยาหลายขนานมักเป็นยาฉีด • ใช้ยาที่มี therapeutic index* ต่ำ
3. ภาวะของเภสัชกร	• ไม่มากนัก • ใช้ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเภสัชจลนศาสตร์บ้าง	• ต้องติดตามผลเสมอทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเภสัชจลนศาสตร์	• ต้องติดตามผลการรักษาและค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด
4. ระดับความร่วมมือ	• ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์และเภสัชกรบางครั้ง	• ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์ เภสัชกรและพยาบาล อย่างสม่ำเสมอ	• ต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์ เภสัชกร และพยาบาล อย่างใกล้ชิด
5. หน้าที่พิเศษของเภสัชกร	• ติดตามดูแลความร่วมมือของผู้ป่วยเรื่องการใช้ยา • จ่ายยาต้องมีฉลากยาถูกต้องพร้อมคำแนะนำและฉลากช่วย • แนะนำการเก็บยาที่ถูกต้อง • ช่วยแพทย์ในการเลือกยาและรูปแบบยา	• บริหารจัดการการใช้ยาให้ถูกต้องตามมาตรฐานของโรงพยาบาล • ส่งมอบยา • ให้บริการติดตามผลโดยใช้เภสัชจลนศาสตร์ • อยู่ในทีม cardio-pulmonary resuscitation (CPR) • ช่วยแพทย์เลือกยาและการรักษา	• หน้าที่เหมือนระดับกลาง • แต่ต้องดูแลใกล้ชิดและบ่อยครั้งมากกว่า
6. สถานที่	• ผู้ป่วยนอก • ร้านยา • โรงพยาบาลชุมชน	• ผู้ป่วยใน • โรงพยาบาลทั่วไป	• สถานที่ให้บริการการเจ็บป่วยวิกฤต • โรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป

*therapeutic index = ช่วงการรักษา



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างการบริหารทางเภสัชกรรมและกิจกรรมทางเภสัชกรรมคลินิก⁵

ADR = adverse drug reaction, DI = drug interaction,
 DUE = drug use (utilization) evaluation, IV = intravenous, PN = parenteral nutrition
 TDM = therapeutic drug monitoring

การบริหารทางเภสัชกรรมในอนาคต

บทความหลายฉบับได้ทำนายทิศทางการบริหารทางเภสัชกรรมในอนาคตไว้⁶⁻⁸ รวมถึงการใช้แนวคิดของ design thinking ซึ่งหมายถึง วิธีการที่นำไปสู่นวัตกรรม อันเป็นผลมาจากการพิจารณาความต้องการของผู้บริโภค ความเป็นไปได้ของการให้บริหารทางเภสัชกรรมในรูปแบบใหม่ในอนาคต และรูปแบบใหม่ของการให้บริหารทางเภสัชกรรมจะเติบโตได้ยาวนาน โดยแบ่งออกได้เป็น 5 ขั้นตอนคือ empathize, define, ideate, prototype และ test วิธีการนี้จะเน้นไปที่การสร้างนวัตกรรมใหม่ ทดลองทำ และนำผลจากการดำเนินการไปทบทวนและปรับปรุงนวัตกรรมให้ดีขึ้น ผู้ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการนี้จะได้ประสบการณ์จากความสำเร็จและความล้มเหลวจากการดำเนินการหลากหลายครั้ง อันส่งผลปรับเปลี่ยนแนวคิดของผู้ที่เกี่ยวข้องนั้นจนสามารถสร้างสรรค์นวัตกรรมได้ในที่สุด⁶

เภสัชกรเฉพาะทาง

จากความซับซ้อนของการใช้ยาในการรักษาโรคต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น รวมถึงยาชีววัตถุ ปัญหาที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เป็นปัญหาของผู้บริโภคที่สำคัญ ทำให้เภสัชกรในอนาคตต้องก้าวเข้าสู่ความเป็นผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางในสาขาต่าง ๆ เช่น โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อ โรคเบาหวาน โรคไต โรคทางจิตและประสาท ฯลฯ ซึ่งเภสัชกรโรงพยาบาลได้เริ่มก้าวเข้าสู่ความเชี่ยวชาญเฉพาะทางเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ⁷ ปัจจุบัน ในประเทศไทย ข้อมูลจากวิทยาลัยเภสัชบำบัดแห่งประเทศไทย สมาเภสัชกรรมที่ดำเนินการฝึกอบรมเภสัชกรให้เป็นผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาเภสัชกรรมสาขาเภสัชบำบัด ได้อบรมเภสัชกรสาขาเฉพาะทางแล้วจำนวน 17 สาขา คือ อาการไม่พึงประสงค์จากยา เภสัชกรรมชุมชน การบริหารเภสัชกรรมในผู้ป่วยนอก โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยภาวะวิกฤต ข้อมูลข่าวสารด้านยา ผู้สูงอายุ โรคติดเชื้อ อายุรศาสตร์ โรคไต การวัดระดับยาในเลือด โรคระบบประสาท โรคจิตเวช โภชนาการ โรคมะเร็ง โรคระบบเลือดและมะเร็ง และ ผู้ป่วยเด็ก รวมเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางจำนวน 120 คน (ข้อมูล ณ วันที่ 11 เมษายน 2565)

นอกจากนี้ บทบาทของเภสัชกรในสาขาเฉพาะทางใหม่ ๆ ที่เป็นแนวโน้มของการรักษาโรคหรือการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในอนาคต เช่น เภสัชพันธุศาสตร์ โดยในปัจจุบัน กลุ่มโรคและยาที่เกี่ยวข้องกับเภสัชพันธุศาสตร์ ส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มโรคมะเร็งและจิตเวช การนำความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มาใช้จะส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

มากขึ้น นอกจากเภสัชพันธุศาสตร์แล้ว การศึกษาทางโภชนพันธุศาสตร์ (nutrigenomics) ก็เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โดยมีการพูดถึงการนำข้อมูลโภชนพันธุศาสตร์ไปช่วยในการทำ personalized nutrition เพื่อแนะนำชนิดของอาหารให้เหมาะสมกับผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ในปี ค.ศ. 2022 โดย Shyam และคณะ⁹ ซึ่งรวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial จำนวน 9 ฉบับ ทำการศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยโรคอ้วน และส่วนน้อยในอาสาสมัครสุขภาพดี วัยรุ่น หรือผู้สูงอายุ ถึงผลกระทบต่อสุขภาพ พบว่า การศึกษายังไม่แสดงผลที่ชัดเจนของ personalized nutrition ต่อสุขภาพของผู้ที่เข้ารับการทดลอง และการศึกษายังมี heterogeneity สูง

เภสัชกรดูแลสุขภาพองค์รวมของผู้ป่วย

จากการใช้หุ่นยนต์จ่ายยาแบบอัตโนมัติเพิ่มมากขึ้นในหลายประเทศ และยังพบว่าหุ่นยนต์จ่ายยาเหล่านี้ยังสามารถลดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยาได้ ส่งผลให้บทบาทของเภสัชกรในการจ่ายยาลดลง และเพิ่มบทบาทของเภสัชกรในการดูแลสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยในด้านอื่น ๆ เช่น การดูแลผู้ป่วยเป็นลำดับแรก (primary care) การให้บริการ urgent care และการบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค บทบาทของเภสัชกรชุมชนจะมุ่งเน้นไปยังผลลัพธ์ของการรักษาของผู้ป่วยมากกว่าผลกำไรทางธุรกิจ มุ่งเน้นการให้บริการทางสุขภาพมากกว่าการขายผลิตภัณฑ์หรือยา โดยเปลี่ยนแปลงร้านยาเป็นศูนย์สุขภาพดี (healthy living center)⁸

เภสัชกรดิจิทัล

การเจริญเติบโตของตลาดเครื่องมือเพื่อสุขภาพเพิ่มมากขึ้น ทั้งเครื่องประเมินและติดตามสุขภาพที่ผู้ใช้สามารถติดตัวไปได้ เช่น นาฬิกาสุขภาพ และแอปพลิเคชันต่าง ๆ ในโทรศัพท์เคลื่อนที่ใช้ในการติดตาม น้ดหมาย แঙ্গเตือน และอื่น ๆ เกี่ยวกับสุขภาพ ส่งผลให้เภสัชกรต้องปรับบทบาทและการบริการไปยังตลาดสุขภาพเหล่านี้ด้วย^{8, 10}

บทสรุป

บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยพัฒนาก้าวหน้าจากในอดีตจนมาถึงปัจจุบัน จากกิจกรรมการให้บริการทางเภสัชกรรมคลินิกมาเป็นความรับผิดชอบต่อผลสำเร็จการรักษาและ

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เกสัชกรเป็นบุคลากรสาธารณสุขที่สำคัญและจำเป็นสำหรับการดูแลผู้ป่วยร่วมกับบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ ทิศทางของวิชาชีพเภสัชกรรมในอนาคตจึงต้องการเภสัชกรที่มีความเชี่ยวชาญในด้านต่าง ๆ มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นเภสัชกรที่มีความรู้ความชำนาญในสาขาเฉพาะทางด้านต่าง ๆ เภสัชกรที่ดูแลสุขภาพองค์รวมของประชาชนเพื่อป้องกันโรค และเภสัชกรดิจิทัลที่ต้องผนวกรวมความก้าวหน้าทางการใช้เครื่องประเมนและติดตามสุขภาพที่ผู้ใช้สามารถติดตามได้ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากยา และประชาชนได้รับการดูแลสุขภาพองค์รวม

เอกสารอ้างอิง

1. พัชราภรณ์ ปัญญาวุฒิไกร. งานเภสัชกรรมโรงพยาบาลในประเทศไทย. ใน: ธิดา นิงสานนท์, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, มณฑนา ภาณุมาภรณ์, กิตติ พิทักษ์นิตินันท์, มังกร ประพันธ์วัฒนะ, พัชราภรณ์ ปัญญาวุฒิไกร และคณะ (บรรณาธิการ). 12 ปี สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พ.ศ. 2544.
2. ธิดา นิงสานนท์. 100 ปี เภสัชกรรมไทย จากอดีตถึงปัจจุบัน....วิวัฒนาการของศาสตร์ด้านยา. ใน: ธิดา นิงสานนท์, ปราณี ภิญโญวัฒนากร, ณฐศศิ์ ประถมสิทธิ, อารีรัตน์ ตั้งเลิศไพบุลย์ (บรรณาธิการ). 24 ปี สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พ.ศ. 2556.
3. ธิดา นิงสานนท์. วิชาชีพเภสัชกรรมโรงพยาบาล เติบโตอย่างสังคมไทย. ใน: ธิดา นิงสานนท์, ปราณี ภิญโญวัฒนากร, ณฐศศิ์ ประถมสิทธิ, อารีรัตน์ ตั้งเลิศไพบุลย์ (บรรณาธิการ). 24 ปี สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พ.ศ. 2556.
4. กิตติ พิทักษ์นิตินันท์. บันทึก อดีต-ปัจจุบัน-อนาคต การพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลและเภสัชกรรมคลินิก. ใน: ธิดา นิงสานนท์, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, มณฑนา ภาณุมาภรณ์, กิตติ พิทักษ์นิตินันท์, มังกร ประพันธ์วัฒนะ, พัชราภรณ์ ปัญญาวุฒิไกร และคณะ (บรรณาธิการ). 12 ปี สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). กรุงเทพมหานคร: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย); พ.ศ. 2544.
5. เฉลิมศรี ภูมิมางกูร. ปรัชญาของการบริหารทางเภสัชกรรมปฏิบัติ. ใน: เฉลิมศรี ภูมิมางกูร, กฤตติกา ตัญญาแสนสุข (บรรณาธิการ). โสภณกรรมศาสตร์. กรุงเทพมหานคร: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; พ.ศ. 2543.
6. Pugliese RS, Girone G. Design thinking in pharmacy education: inspiring creative problem solving in the next generation of pharmacists. *Innov Pharm* 2018;9(2):1-7.
7. Gebhart F. Pharmacy's future: the changing role of the pharmacist. *Drug topics* March. 2020;164: 10-2.
8. Shcherbakova N, Desselle S. Looking back at US pharmacy's past to help discern its future. *Ann Pharmacother*. 2020;54:907-20.
9. Shyam S, Lee KX, Tan ASW, et al. Effect of personalized nutrition on dietary, physical activity, and health outcomes: a systematic review of randomized trials. *Nutrients*. 2022;14(19):4104.
10. Zhang PC. The future of pharmacy is intertwined with digital health innovation. *Can Pharm J (Ott)*. 2021;155:7-8.

Utilizing Biopharmaceutical Concept to Optimize Efficacy and Safety Outcomes

วิจิต โนสูงเนิน



บทนำ

แนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์ (biopharmaceutical concept) เป็นการเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) ของสารสำคัญทางยา รูปแบบของยา (dosage form) และวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย (route of administration) เพื่อให้เกิดกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics, PK) เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics, PD) และปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug-drug interaction) หากมีการใช้ยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป ซึ่งส่งผลถึงการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacological action) ในผู้ป่วย การนำความรู้ในการพัฒนางานด้านการออกแบบและการค้นคว้ายาใหม่ด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ (in silico modeling in drug design and drug development) มาใช้ในการสนับสนุนเพื่อคัดเลือกและพัฒนาสารสำคัญที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยา โดยการใช้โปรแกรม Gaussian®, GaussianView® การเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาดารับยา (material modeling and simulation) โดยการใช้โปรแกรม Materials Studio® การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และปฏิกิริยาระหว่างกันของยาโดยการใช้โปรแกรม Gastroplus® และโปรแกรม Phoenix WinNonlin® จะช่วยให้เข้าใจถึงแนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์ เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ดียิ่งขึ้นและได้ข้อมูลเพื่อนำมาใช้พิจารณาป้องกันและแก้ไขในประเด็นที่ไม่พึงประสงค์ในขั้นตอนของการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบเดิม (traditional experiment) ได้

หลักการแนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์ (biopharmaceutical concept)

แนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์ (biopharmaceutical concept) เป็นการเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารสำคัญทางยา รูปแบบของยา และวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย เพื่อให้เกิดกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์เริ่มต้นจากกระบวนการดูดซึมยาเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (systemic drug absorption) และสารสำคัญเหล่านี้จะเข้าสู่กระบวนการกระจายตัว (distribution) เมื่อสารสำคัญทางยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameter) ที่สำคัญอย่างหนึ่งที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา นั่นคือ ความสามารถในการจับกับโปรตีน (protein binding) ซึ่งเป็นการจับตัว

กันระหว่างยาและโปรตีน โดยสารสำคัญทางยาสามารถจับกับโปรตีนได้ทั้งในพลาสมา ซึ่งเรียกว่าการจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) และในเนื้อเยื่อ ซึ่งเรียกว่าการจับกับโปรตีนในเนื้อเยื่อ (tissue protein binding) หากมีการใช้ยาในการรักษาโรคตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป การแทนที่ของการจับกับโปรตีน (protein replacement binding) ที่เกิดขึ้น ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกายทั้งการเพิ่มขึ้นหรือลดลง ขึ้นอยู่กับความสามารถในการแย่งจับกับโปรตีนของยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในช่วงเวลาเดียวกัน ซึ่งส่งผลต่อเนื่องถึงการออกฤทธิ์ของยาทางเภสัชวิทยา (pharmacological action) ในผู้ป่วยได้โดยหากความเข้มข้นของยาที่สนใจมีระดับยาในรูปอิสระ (free drug) เพิ่มขึ้น ทำให้ pharmacological action เพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้าม หากความเข้มข้นของยาที่สนใจมีระดับ free drug ลดลงจะส่งผลให้ pharmacological action ลดลงเช่นกัน ทั้งนี้ การเปลี่ยนแปลงเช่นนี้เป็นรูปแบบหนึ่งของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่ใช้ร่วมกัน อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้อาจไม่ได้มีสาเหตุหลักจากการแทนที่ของการจับกับโปรตีนเพียงอย่างเดียว โดยอาจมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย เช่น มีการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเปลี่ยนสภาพยา หรืออาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม หรือกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายของผู้ป่วยร่วมด้วย¹⁻² อย่างไรก็ตาม การจับกับโปรตีนสามารถเกิดขึ้นทั้งในรูปแบบ plasma protein binding และ tissue protein binding ดังนั้น ผลจากการเปลี่ยนแปลงของทั้งสองรูปแบบมีความเกี่ยวข้องกับการกระจายตัวของยา ซึ่งอยู่ในรูปอิสระที่ไม่จับกับโปรตีนและอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นไอออนและสามารถละลายได้ในไขมัน (unbound and non-ionized lipid soluble forms of drug) เนื่องจาก free drug ในรูปนี้สามารถกระจายตัวจากพลาสมาเข้าไปสู่เนื้อเยื่อเป้าหมายเพื่อทำให้เกิดการจับกับโปรตีนในเนื้อเยื่อได้ ซึ่งกระบวนการกระจายตัวของ free drug ระหว่างชั้นพลาสมาและเนื้อเยื่อเป็นแบบกระบวนการย้อนกลับได้ (reversible transfer process) ทั้งนี้ Tillement JP และคณะ³ เสนอความเห็นว่างปัจจัยที่มีผลต่ออัตราและปริมาณของการกระจายตัวของยาระหว่างพลาสมาและเนื้อเยื่อ มีดังนี้

- คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา เช่น ค่าการแตกตัว (pKa, ionization) ความชอบไขมัน (lipophilicity) น้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ขนาดและรูปร่างของโมเลกุล (size and shape) ความสามารถในการจับตัวกับองค์ประกอบของเซลล์ (affinity to cell component) เป็นต้น

- ความสามารถในการซึมผ่านเมมเบรน (membrane permeability) ของยา เช่น คุณสมบัติของเมมเบรนระหว่างหลอดเลือดฝอยและเนื้อเยื่อ คุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อสมอง (blood brain barrier) ความสมดุลของความสามารถในการละลายน้ำและไขมัน เป็นต้น

- ตัวช่วยนำส่งยาผ่านเมมเบรน (membrane transporter) เช่น P-glycoprotein เป็นต้น
- การไหลเวียนเลือดในบริเวณที่มีการกระจายตัวของยา (regional blood flow) เช่น การไหลเวียนไปยังเนื้อเยื่ออย่างรวดเร็ว (rapid perfused tissue) การไหลเวียนไปยังเนื้อเยื่ออย่างช้า (slow perfused tissue) เป็นต้น

- ความสามารถในการจับกับโปรตีน (extent of binding to protein) ของยา เช่น การจับกับโปรตีนในพลาสมา การจับกับโปรตีนในเนื้อเยื่อ เป็นต้น

สารสำคัญที่กระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อหรืออวัยวะเป้าหมายสามารถแสดงผลทางเภสัชวิทยา (pharmacological effect) หรือผลทางคลินิก (clinical effect) นอกจากนี้กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญอีกสองกระบวนการ ได้แก่ กระบวนการเปลี่ยนสภาพยา และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายมีส่วนสำคัญในการแสดงผลฤทธิ์ของสารสำคัญในด้านเภสัชกรรมบำบัดและการรักษาด้วยเช่นกัน ปัจจุบันนี้ได้มีสาขาวิชาที่เรียกว่า pharmacometrics ซึ่งเกิดมาจากการรวมกระบวนการคัดเลือกโมเลกุลที่เหมาะสมในขั้นตอนของการค้นคว้ายา (drug discovery) การนำโมเลกุลมาพัฒนาต่อเป็นยา (drug development) การพัฒนารูปแบบและวิธีการให้ยา (dosage form และ dosage regimen) กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เพื่อให้เกิดการรักษาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยจากการใช้ยาที่พัฒนาขึ้น ทั้งนี้ การศึกษา pharmacometrics นั้นต้องเข้าใจถึงความสัมพันธ์ของขนาด-ความเข้มข้น และผลในการรักษา โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ (mathematical model) และนำหลักการทางชีวสถิติ (biostatistics) มาผนวกรวมด้วยเพื่ออธิบายถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคลที่เกิดจากตัวแปรร่วม เช่น อายุ น้ำหนัก เพศ พันธุกรรม และพฤติกรรมต่าง ๆ ในผู้ป่วย ซึ่งมีผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ รวมถึงความแปรปรวนทางสถิติที่เกิดขึ้นระหว่างบุคคล (intersubject variability) และความแปรปรวนที่เกิดขึ้นภายในบุคคล (intrasubject variability) ซึ่งเป็นพื้นฐานต่อมาของการศึกษาแบบจำลองความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetic-pharmacodynamic model: PK/PD) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร

(population PK) และเภสัชพลศาสตร์ประชากร (population PD) การเกิดปฏิกิริยาของยา นอกจากนี้ยังผนวกการดำเนินของโรคในผู้ป่วยกับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ร่วมด้วย โดยแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้อาจจะเป็นตั้งแต่แบบจำลองกลุ่มย่อยของร่างกาย (compartment model) หรือแบบจำลองที่เลียนแบบสรีรวิทยาของร่างกาย (physiologically-based pharmacokinetic model: PBPK) ทำให้เราสามารถใช้อยู่ตั้งแต่ในหลอดทดลองมาคาดการณ์และพยากรณ์ข้อมูลในมนุษย์ (in vitro/in vivo correlation: IVIVC) และยังสามารถนำมาคาดการณ์ข้อมูลในประชากรมนุษย์ที่ยังไม่เคยได้รับยา เช่น การใช้ข้อมูลในผู้ใหญ่ไปคาดการณ์ข้อมูลในกลุ่มประชากรเด็กหรือผู้สูงอายุ เป็นต้น การศึกษาในด้าน pharmacometrics นี้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและรวดเร็วโดยมีโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น Gaussian®, GaussianView®, Materials Studio®, GastroPlus® และ Phoenix WinNonlin® เป็นต้น นอกจากการใช้ข้อมูล pharmacometrics เพื่อการพัฒนาแล้ว ยังมีการใช้ข้อมูลเชื่อมโยงไปยังการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพรด้วย ดังนั้น การนำแนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์มาใช้ร่วมกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาช่วยสนับสนุนการพัฒนาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสามารถประสพผลสัมฤทธิ์ที่รวดเร็ว สะดวก และประหยัดงบประมาณด้านการวิจัยและพัฒนาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรได้

แนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์กับการพัฒนางานด้านการออกแบบและการค้นคว้ายาใหม่ด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ (in silico modeling in drug design and drug development)

จากแนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์มาใช้ร่วมกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาช่วยสนับสนุนการพัฒนาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ซึ่งในปัจจุบันนักวิชาการบางส่วนเรียกว่าศาสตร์การศึกษาด้าน pharmacometrics อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาเนื้อหาโดยรวมจะเป็นการคิดค้นและพัฒนาใหม่ ซึ่งในบทความนี้ขอเสนอข้อมูลการพัฒนางานด้านการออกแบบและการค้นคว้ายาใหม่ด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ สามารถดำเนินการได้ด้วยการใช้การออกแบบและการคาดการณ์ (modeling and simulation) เพื่อพิจารณาคุณลักษณะของเป้าหมายที่ต้องการศึกษา (target characteristics) การชี้ชัดโมเลกุลทางเคมีของสารที่มีศักยภาพที่จะพัฒนา

เป็นยารักษาโรค (lead identification) และการวิเคราะห์ความเหมาะสมของโมเลกุลทางเคมีของสารที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยารักษาโรค (lead optimization) ให้เกิดความเป็นไปได้สูงสุดภายใต้การดำเนินงานทุกขั้นตอนด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ ซึ่งขั้นตอนการดำเนินงานมีได้หลากหลายวิธีทั้งที่ใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์แบบโปรแกรมเดี่ยว (stand alone) หลาย ๆ โปรแกรมร่วมกัน โปรแกรมที่สำคัญในการคำนวณโครงสร้างของโมเลกุลทางเคมีเริ่มต้นซึ่งเป็นการคำนวณทางคว้นตัมเคมี (quantum chemistry calculation) คือ โปรแกรม Gaussian[®] ซึ่งหากการคำนวณถูกต้องตั้งแต่เริ่มต้นการวิจัยและพัฒนาจากการคำนวณด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ หรือการใช้โปรแกรมที่มีความเชื่อมโยงในทุกขั้นตอนของกระบวนการ pre-formulation และ formulation สำหรับงานทางด้านเภสัชศาสตร์ ซึ่งการใช้โปรแกรมอย่างหลังเรียกว่า โปรแกรม Material studio[®] เป็นโปรแกรมที่ใช้สำหรับการออกแบบและการคาดการณ์สำหรับการศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนารับยา อย่างไรก็ตาม มีการใช้โปรแกรมประเภทนี้ค่อนข้างน้อยเนื่องจากค่าใช้จ่ายสำหรับโปรแกรมค่อนข้างสูง หากเมื่อเปรียบเทียบกับการทำงานในรูปแบบเดิม ซึ่งเป็นการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) ตั้งแต่เริ่มต้นอาจจะทำให้การศึกษาด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์มีค่าการลงทุนต่ำลง และเกิดความสำเร็จในระยะเวลาที่สั้นกว่า นอกจากนี้ การใช้ผลลัพธ์จากเทคนิคการออกแบบและการคาดการณ์ (modeling and simulation) ด้วยคอมพิวเตอร์จะช่วยให้เกิดความเข้าใจที่ลึกซึ้ง แสดงผลการเปลี่ยนแปลงที่มีผลชัดเจน (impact of formulation changes) และแสดงให้เห็นกลไกการขนส่งยา (delivery mechanism) เพื่อให้เกิดผลตอบสนองทางคลินิก (clinical response) มากกว่าผลการทดลองในรูปแบบ traditional experiment แบบเดิมได้ดีกว่า

การคำนวณโครงสร้างของโมเลกุลทางเคมีเริ่มต้นที่การคำนวณทางคว้นตัมเคมี รวมทั้งสามารถวิจัย mechanism of action ของคุณสมบัติของยาใหม่ที่สนใจได้ สามารถคำนวณได้ทั้งโครงสร้างทางเคมีที่มีประจุ (ionization) ไม่มีประจุ (non-ionization) และกลุ่ม radical molecule ได้ด้วย การคำนวณอยู่บนพื้นฐานของ forcefield, basis set, environment ของทฤษฎีทาง thermodynamics โดยการใช้โปรแกรม Gaussian^{®4} อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์จากการคำนวณจะเป็นตัวเลขไม่สามารถมองเห็นเป็นภาพได้ ดังนั้น การใช้ประโยชน์ของโปรแกรม Gaussian[®] นี้จึงต้องใช้ร่วมกับโปรแกรม Gaussian viewer (GaussView[®] program)⁵ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลได้สะดวกและชัดเจนมากขึ้น

สำหรับการศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาตำรับยา เช่น ข้อมูลของตัวเร่งปฏิกิริยา (catalysts) สารพอลิเมอร์ (polymers) วัสดุนาโน (nanomaterials) ปฏิกิริยาจลนศาสตร์ (reaction kinetics) และ coarse-grain modeling เป็นต้น สามารถคำนวณโดยใช้โปรแกรม Materials Studio^{®6} ดังนี้

1. การคัดเลือก active pharmaceutical ingredients ได้โดยใช้ข้อมูลจากการคาดการณ์ของคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical property prediction) และข้อมูลภาวะที่มีหลายรูปแบบของสารเคมี (chemical polymorphism)
2. การคำนวณภาวะที่มีหลายรูปแบบของวัตถุดิบ (virtual polymorphism screening) ได้
3. พัฒนาภาพลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ (product performance) ด้วยการคัดเลือกสารองค์ประกอบในตำรับ (excipient selection) และการคัดกรองสารเคมีที่ไม่เข้ากันกับสารสำคัญ (screening of chemical incompatibility)
4. ออกแบบและพัฒนาสูตรตำรับยาได้รวดเร็วด้วยการใช้การวิเคราะห์องค์ประกอบและการออกแบบด้วยเทคนิคคอมพิวเตอร์
5. คาดการณ์ความสามารถของการผลิต (manufacturability) ด้วยการใช้เทคนิคการคาดการณ์รูปร่างลักษณะของวัตถุดิบ (material morphology prediction) และการวิเคราะห์พารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิต (processing parameters analysis)
6. ควบคุมคุณภาพการผลิตระหว่างรุ่นการผลิตให้มีคุณภาพคงที่ด้วยการใช้เทคนิคคุณลักษณะของวัตถุดิบ (material characterization)

เพื่อให้การค้นคว้ายาใหม่สามารถทำนายคุณสมบัติของตัวยาสำคัญจากการใช้โปรแกรม Gaussian[®] และโปรแกรม Materials Studio[®] ซึ่งทั้ง 2 โปรแกรมนี้ใช้ในการคิดค้นหาสารสำคัญที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาใหม่ (lead compound) และเมื่อคัดเลือก lead compound เรียบร้อยแล้วสามารถนำมาคาดการณ์ถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ก่อนที่จะทำการสังเคราะห์สารสำคัญที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาใหม่ที่คิดค้นขึ้นมาได้ในห้องปฏิบัติการ (experimental laboratory) เพื่อนำไปศึกษาด้าน pre-clinical study และ clinical study ในคนต่อไป ดังนั้นเพื่อให้เกิดความรวดเร็วและลดค่าใช้จ่าย รวมทั้งลดความเสี่ยงของความล้มเหลวในการพัฒนายาใหม่ การใช้โปรแกรม GastroPlus[®] จะช่วยให้การคัดเลือก active pharmaceutical ingredient มีแนวโน้มประสบความสำเร็จได้มากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการวิจัยและพัฒนา

แบบดั้งเดิมบนพื้นฐานของ experimental evidences

การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารสำคัญ สามารถทำการคำนวณโดยใช้โปรแกรม GastroPlus^{®7} ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสรีรวิทยา (physiological-based pharmacokinetics model; PBPK model) ประกอบด้วยการเชื่อมโยงของ differential equation ในการแสดง time course ของความเข้มข้นของยาในเลือดและในเนื้อเยื่อภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย โดยมีความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางสรีรวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายกับกระบวนการดูดซึม (absorption) กระบวนการกระจายตัวของยา (distribution) กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย (excretion) โดยแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์บนการอนุมานว่า tissue compartment มีการกระจายตัวของโมเลกุลยาแบบ well-stirred and perfusion-limited model เมื่อบริหารยาเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการต่าง ๆ ทั้งการบริหารยาเข้าทางหลอดเลือด (intravenous administration) ซึ่งเป็นการบริหารแบบ intravenous bolus หรือ intravenous infusion และการบริหารยานอกหลอดเลือด (extravascular administration) เช่น การบริหารยาทางปาก (oral administration) การบริหารยาทางช่องปาก (oral cavity administration) การบริหารยาทางตา (ocular administration) การบริหารยาแบบสูดเข้าปอด (inhalation administration) การบริหารยาทางผิวหนัง (dermal administration) การบริหารยาทางกล้ามเนื้อ (intramuscular administration) และการบริหารยาใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous administration) การคำนวณหาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในสิ่งมีชีวิต (in vitro in vivo correlation: IVIVC) เมื่อทำการศึกษาโดยการบริหารแบบครั้งเดียว (single dosing administration) การบริหารแบบต่อเนื่อง (multiple dose administration) การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในสถานะเสถียร (steady state concentration) และการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เป็นต้น รวมถึง การคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งสามารถเลือกทำการศึกษาได้ทั้งการคำนวณด้วยพารามิเตอร์ของสัตว์ทดลอง (animal model) และมนุษย์ (human) ซึ่งการคาดการณ์เหล่านี้ใช้ข้อมูลจากโครงสร้างทางเคมี (chemical structure) ของโมเลกุลสารสำคัญทางยาที่ต้องการศึกษา

นอกจากนี้ ยังมีการใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin^{®8} ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสมการทางคณิตศาสตร์

กลุ่มย่อย (pharmacokinetics compartmental model; PK model) ประกอบด้วย การเชื่อมโยงของ differential equation ในการแสดง time course ของความเข้มข้นของยาในเลือด และ/หรือในเนื้อเยื่อภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย โดยมีความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามความสามารถในการกระจายตัวของสารสำคัญ เช่น การกระจายของสารสำคัญไปยังทุกส่วนในร่างกายพร้อมกัน (one compartmental model) หรือมีการแบ่งการกระจายตัวของสารสำคัญออกเป็นกลุ่มที่มีการกระจายตัวช้า (slow diffusion) และการกระจายตัวเร็วต่างกันออกไป (rapid diffusion) ซึ่งเรียกว่า two compartmental model เป็นต้น โดยการกระจายตัวของสารสำคัญในร่างกาย เริ่มต้นจากการบริหารยา และมีกระบวนการดูดซึม กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยปฏิกิริยา (reaction) ที่เกิดขึ้นแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์ (mathematical representation) โปรแกรม Phoenix WinNonlin[®] ใช้ในการศึกษาข้อมูลเชิงลึกทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics model) เภสัชจลนพลศาสตร์ (pharmacodynamics model) ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และเภสัชพลศาสตร์ประชากร การคำนวณหาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลในหลอดทดลอง และข้อมูลในสิ่งมีชีวิต เมื่อทำการศึกษาโดยการบริหารแบบครั้งเดียว การบริหารแบบต่อเนื่อง การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในสภาวะเสถียร การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในบางช่วงเวลา (sparse sampling study) การเปรียบเทียบสูตรตำรับ (formulation comparison) การศึกษาความเท่าเทียมทางชีวสมมูล (bioequivalence study) การศึกษาจลนศาสตร์ความเป็นพิษ (toxicokinetics) การคำนวณขนาดยาที่บริหารเข้าสู่มนุษย์ครั้งแรก (first-dose in human) การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรง (linear pharmacokinetics) เภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เชิงเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) และการศึกษามวลความสมดุล (mass balance) เป็นต้น การคำนวณเหล่านี้สามารถคาดการณ์จากข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาที่วิเคราะห์ได้จากสารตัวอย่างที่มาจากเลือด พลาสมา เซรัม และปัสสาวะ

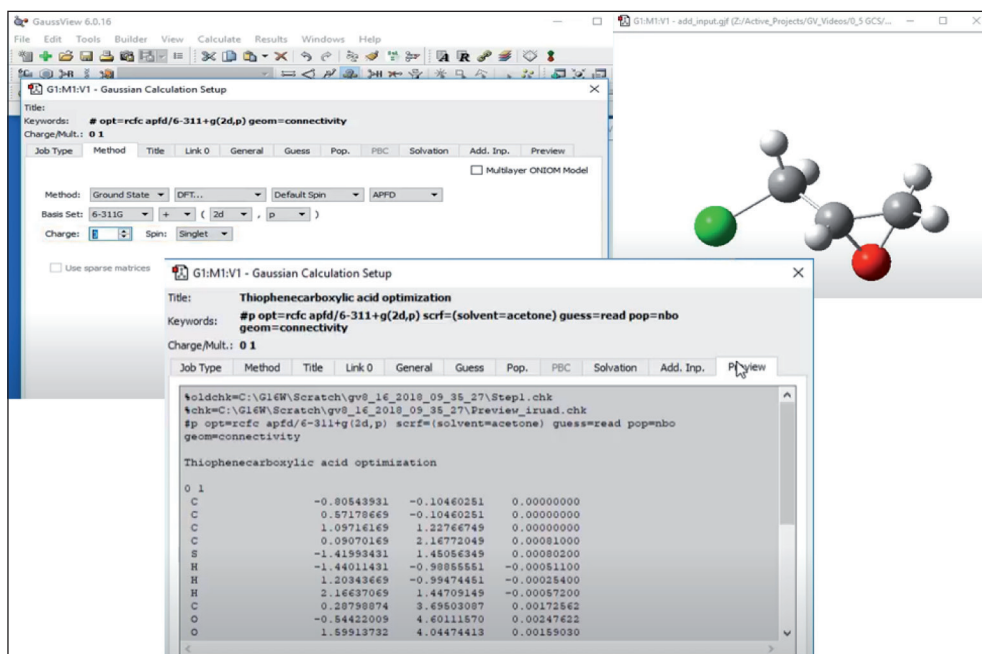
อย่างไรก็ตามการใช้แนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์มาใช้ร่วมกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาช่วยสนับสนุนการพัฒนายาหรือผลิตภัณฑ์

สมุนไพรร่วมเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังคงต้องพิสูจน์ขั้นตอนสุดท้ายด้วยการศึกษาทางคลินิก (clinical study) ในมนุษย์เพื่อยืนยันผลการรักษาของสารสำคัญทางยา

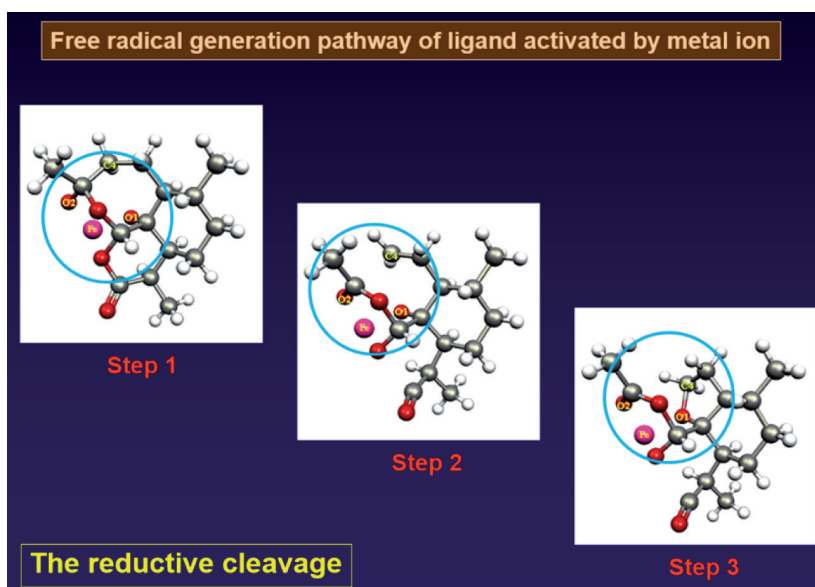
การประยุกต์ใช้โมเดลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ ด้านการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารสำคัญทางยา (physicochemical properties of active drug substance)

การคำนวณโครงสร้างของโมเลกุลทางเคมีเริ่มต้นซึ่งเป็นการคำนวณทางคว้นตัมเคมี รวมทั้งสามารถวิจัย mechanism of action ของคุณสมบัติของยาใหม่ที่สนใจได้ สามารถคำนวณได้ทั้งโครงสร้างทางเคมีที่มีประจุ ไม่มีประจุ และกลุ่ม radical molecule ได้ด้วย การคำนวณอยู่บนพื้นฐานของ forcefield, basis set, environment ของทฤษฎีทาง thermodynamics โดยการใช้โปรแกรม Gaussian® อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์จากการคำนวณจะเป็นตัวเลขไม่สามารถมองเห็นเป็นภาพได้ ดังนั้น การใช้ประโยชน์ของโปรแกรม Gaussian®⁴ นี้ จึงต้องใช้ร่วมกับโปรแกรม Gaussian viewer (GaussView® program)⁵ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลได้สะดวกและชัดเจนมากขึ้น ผู้ที่ต้องการทำการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารสำคัญทางยาควรมีแนวคิดว่าการจะใช้เทคนิคการคิดค้นพัฒนาในรูปแบบ ligand-based drug discovery หรือ target-based drug discovery เพื่อทำการรวบรวมข้อมูลที่สำคัญสำหรับการดำเนินงานให้สะดวก ถูกต้องและรวดเร็ว โดยการนำเข้าสู่ข้อมูลของโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญทางยา พร้อมระบุค่าพารามิเตอร์ที่ต้องการคำนวณ ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อได้ผลลัพธ์จากการคำนวณ สามารถนำโครงสร้างทางเคมีนี้ไปตรวจสอบกับคุณสมบัติอื่น ๆ ที่มีรายงาน เช่น x-ray crystal structure, NMR, IR, molecular orbital เป็นต้น จากนั้น นำโครงสร้างทางเคมีต้นแบบ (template) ที่คำนวณได้นี้ ไปใช้ในการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีด้านอื่น เช่น กลไกการเกิดปฏิกิริยาสารสำคัญทางยา กับสารชนิดอื่น หรือการจับกับสารที่มีประจุอื่น ๆ ดังแสดงในรูปที่ 2° เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลจากการทดลอง (experiment study) เพื่อยืนยันและสนับสนุนผลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ด้านการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารสำคัญทางยาด้วย



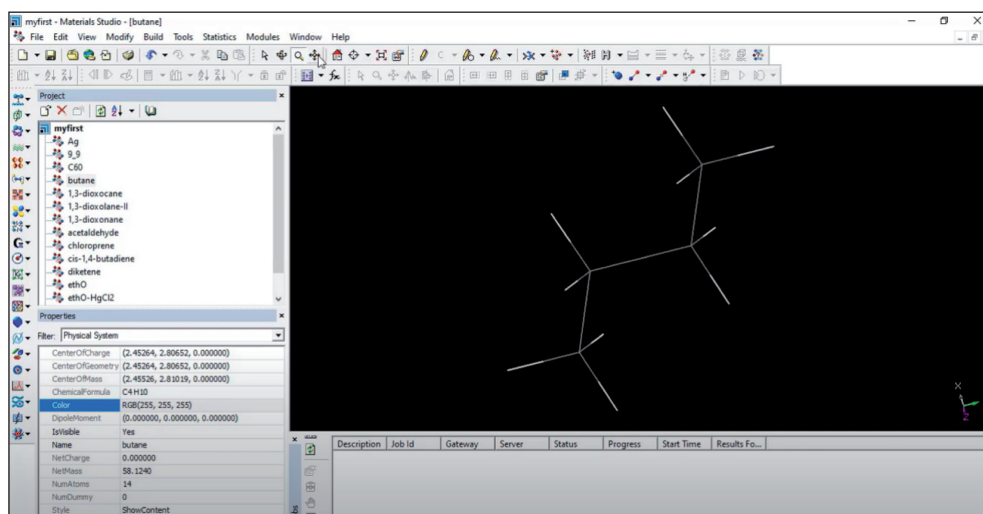
รูปที่ 1 การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) ของสารสำคัญทางยา (lead compound) โดยใช้โปรแกรม Gaussian® และโปรแกรม GaussView®



รูปที่ 2 การศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาของสารสำคัญทางยา (lead compound) กับสารที่มีประจุ (radical compound) โดยใช้โปรแกรม Gaussian® และโปรแกรม GaussView®

การประยุกต์ใช้โมเดลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ ด้านการศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการ พัฒนาตำรับยา (material modeling และ simulation)

การศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาตำรับยา เช่น ข้อมูลของตัวเร่งปฏิกิริยา สารพอลิเมอร์ วัสดุนาโน ปฏิกิริยาจลนศาสตร์ และ coarse-grain modeling เป็นต้น สามารถคำนวณโดยใช้โปรแกรม Materials Studio® โดยการคัดเลือก active pharmaceutical ingredients ได้โดยใช้ข้อมูลจากการคาดการณ์ของคุณสมบัติทางเคมี กายภาพ และข้อมูลภาวะที่มีหลายรูปแบบของสารเคมี ดังแสดงในรูปที่ 3 นอกจากนี้สามารถใช้โปรแกรม Materials Studio® ในการคำนวณ virtual polymorphism screening การคัดเลือกร่องค์ประกอบในตำรับ และการคัดกรองสารเคมีที่ไม่เข้ากันกับสารสำคัญ ส่งผลให้สามารถออกแบบและพัฒนาสูตรตำรับยาได้รวดเร็ว รวมทั้งทำการคาดการณ์ความสามารถของการผลิตด้วยการใช้เทคนิคการคาดการณ์รูปร่างลักษณะของวัตถุดิบ ทำการวิเคราะห์พารามิเตอร์ที่สำคัญของกระบวนการผลิต และควบคุมคุณภาพการผลิตระหว่างรุ่นการผลิตให้มีคุณภาพคงที่ด้วยการใช้เทคนิคคุณลักษณะของวัตถุดิบมาช่วยพิจารณา



รูปที่ 3 การศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาตำรับยา (material modeling and simulation) โดยใช้โปรแกรม Materials Studio®

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังต้องการข้อมูลจากการทดลอง เพื่อยืนยันและสนับสนุนผลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ด้านการศึกษาคุณสมบัติและการเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาตำรับยาด้วย

การประยุกต์ใช้โมเดลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ด้านการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสรีรวิทยา (physiological-based pharmacokinetics model; PBPK model)

การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของสารสำคัญ สามารถทำการคำนวณโดยใช้โปรแกรม GastroPlus® ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์ บนพื้นฐานของสรีรวิทยา ซึ่งแนวคิดของการคำนวณเป็นการเชื่อมโยงของ differential equation ของความเข้มข้นของยาในเลือด และในเนื้อเยื่อ ในช่วง time course ภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย โดยมีความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทางสรีรวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายกับกระบวนการดูดซึม กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนสภาพยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์บนการอนุมานว่า tissue compartment มีการกระจายตัวของโมเลกุลยาแบบ well-stirred and perfusion-limited model อย่างไรก็ตาม หากยามีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) โมเลกุลขนาดใหญ่หรือมีการขนส่งผ่านตัวนำ (transporter-dependent) ต้องพิจารณาโดยใช้ permeability-limited model ร่วมด้วย ในการคำนวณค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องด้วยโปรแกรม GastroPlus® สามารถดำเนินการด้วยการนำเข้าโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญทางยา พร้อมทั้งกำหนดวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการต่าง ๆ ทั้งการบริหารยาเข้าทางหลอดเลือด ซึ่งเป็นการบริหารแบบ intravenous bolus หรือ intravenous infusion และการบริหารยานอกหลอดเลือด เช่น การบริหารยาทางปาก ดังแสดงในรูปที่ 4 การบริหารยาทางช่องปาก การบริหารยาทางตา การบริหารยาแบบสูดเข้าปอด การบริหารยาทางผิวหนัง การบริหารยาทางกล้ามเนื้อ และการบริหารยาใต้ชั้นผิวหนัง ทั้งนี้สามารถกำหนดให้โปรแกรมแสดงการคาดการณ์ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ (drug concentration-time profile) เมื่อทำการบริหารแบบครั้งเดียว ดังแสดงในรูปที่ 5 หรือการบริหารแบบต่อเนื่อง ดังแสดงในรูปที่ 6 หรือการศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยา

GastroPlus(TM) GastroPlus.mdb (D:\Gastro\Andro...)

File Edit Database Simulation Setup Controlled Release Tools Modules (Optional) Help

Compound Gut Physiology-Hum Pharmacokinetics Simulation Graph

Selected Compound

Current: 13, Total: 13

Andrographolide

Chemical Structure: O=C1C2C(C3C(C(C(C3O)O)O)O)C(C(C2O)O)O1

Molecular Formula: C20H30O5

Molecular Weight (g/mol): 350.4

logP (neutral): 2.63 @pH: 7

pKa Table

Enzyme Table

Transporter Table

ver: 9.8.0002

SI Trans Time (h) = 3.209 Mean Abs Time (h) = 0.648

Longest Diss. Time (h) is @ pH 4.5 = 0.028 hours

Max Abs Dose (S+) = 2.822E+4 mg Max Abs Dose (H) = 3.371E+4 mg

Support Files

Dosage Form: IR Tablet

Initial Dose (mg): 60

Subsequent Doses (mg): 60

Dosing Interval (h): 8

Dose Volume (mL): 250

pH to Rel. Solubility: 7

Solubility (mg/mL @pH=7): 3.25

More Solubility

Mean Precipitation Time (sec): 900

Dil. Coeff. (cm²/s x 10⁻⁹): 0.75

Drug Particle Density (g/mL): 1.2

Particle Size (form 1): P=25.00, D=50.00

Effective Permeability

Source: 20

Peff (cm/s x 10⁻⁴): 1

Sim Peff x10⁻⁴ (Human): 2.4722

Convert from User Data

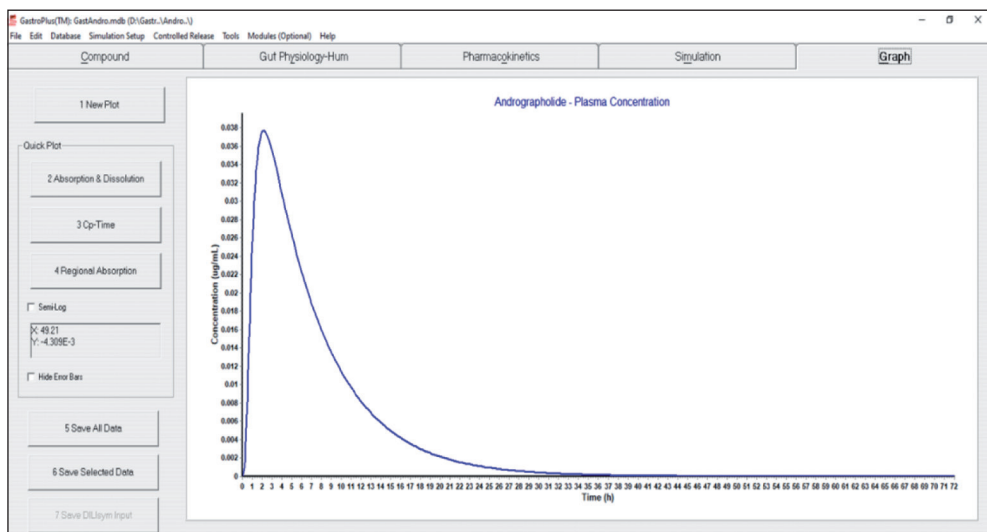
Bioequivalent Solubilities

Dose No. = 0.0729

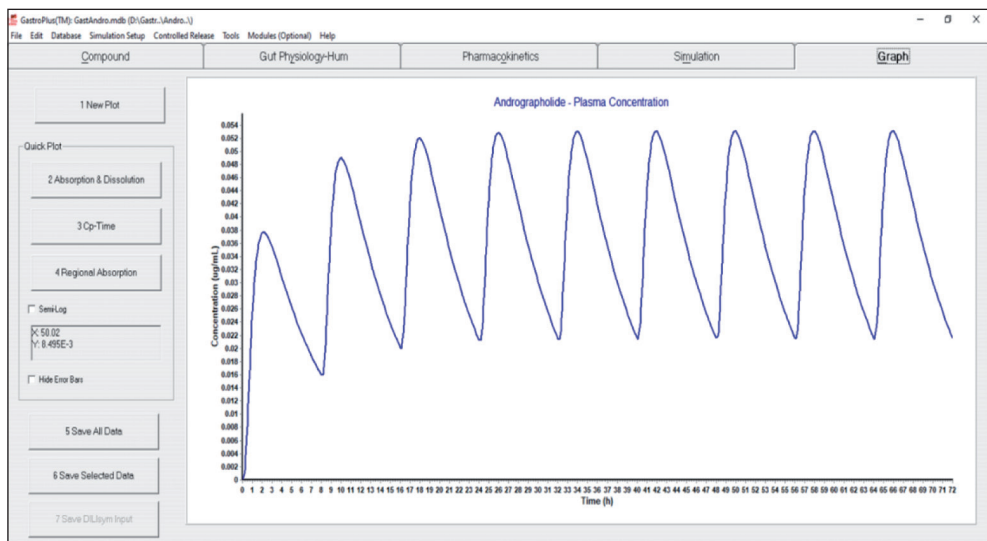
Absorption No. = 4.95

Dissolution No. = 1.14E+2

รูปที่ 4 การศึกษาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของสารสำคัญ (lead compound) เมื่อบริหารยาทางปาก (oral administration) โดยใช้โปรแกรม GastroPlus®



รูปที่ 5 การคาดการณ์ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ (drug concentration-time profile) เมื่อบริหารยานอกหลอดเลือดแบบครั้งเดียว (single dosing of extravascular administration) โดยใช้โปรแกรม GastroPlus®



รูปที่ 6 การคาดการณ์ระดับความเข้มข้นของยาที่เวลาต่าง ๆ (drug concentration-time profile) เมื่อการบริหารยานอกหลอดเลือดแบบต่อเนื่อง (multiple dose of extravascular administration) โดยใช้โปรแกรม GastroPlus®

ในสถานะเสถียร นอกจากนี้ สามารถคำนวณหาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลในหลอดเลือดและข้อมูลในสิ่งมีชีวิต และการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของยา ดังแสดงในรูปที่ 7 เป็นต้น รวมถึง การคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งสามารถเลือกทำการศึกษาได้ทั้งการคำนวณด้วยพารามิเตอร์ของสัตว์ทดลองและคน ซึ่งการคาดการณ์เหล่านี้ใช้ข้อมูลจากโครงสร้างทางเคมีของโมเลกุลสารสำคัญทางยาที่ต้องการศึกษา

ในการใช้ PBPK model ในการประเมินการเกิดปฏิกริยาของยาที่มีการใช้ร่วมกัน สามารถดำเนินการตามขั้นตอน ดังนี้

1. ทำการแยกการศึกษาข้อมูล PBPK model ของยาที่จัดเป็นผู้กระทำ (perpetrator) และยาที่จัดเป็นผู้ถูกกระทำ (victim) เพื่อได้ผลลัพธ์ของข้อมูลที่เป็น initial model ของทั้ง perpetrator และ victim และข้อมูลจาก initial model ต้องถูกตรวจสอบความถูกต้อง (verify) ด้วยข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางคลินิก (clinical pharmacokinetics data) ซึ่งเป็น pharmacokinetics profiles ที่ได้จากการศึกษาด้วยการบริหารยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous bolus; IV bolus) หรือการบริหารยาด้วยการรับประทาน

2. ทำการเชื่อมโยง perpetrator PBPK model เข้ากับ victim PBPK model ด้วยสมการความเชื่อมโยงที่ได้มาจากการศึกษาในหลอดเลือด (in vitro study) ในการแสดงถึง

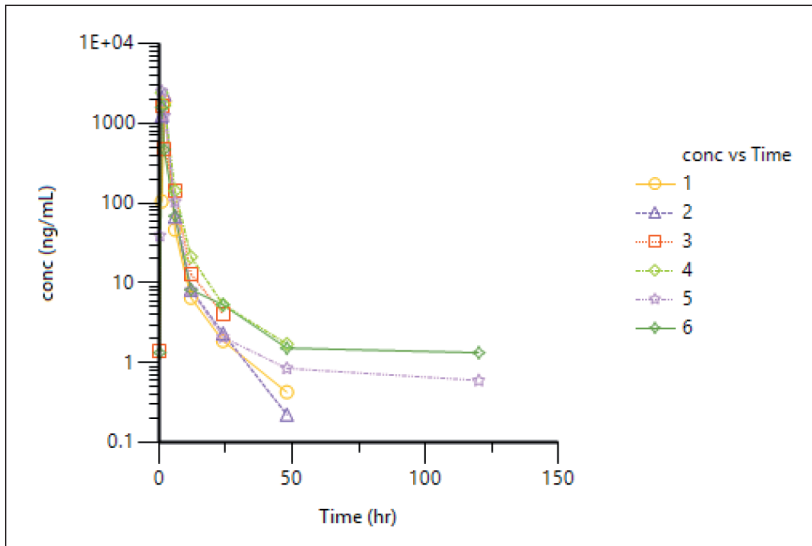
3. ทำการคาดการณ์ (predict) และตรวจสอบความถูกต้อง (verify) ของความเป็นไปได้ในการเกิดปฏิกิริยาของยาระหว่าง perpetrator และ victim ด้วยข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ โดยพิจารณาจากพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ข้อมูล PK profile ค่าสัดส่วนของปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (area under the curve, AUC) และค่าสัดส่วนของความเข้มข้นของยาสูงสุด (maximum concentration, C_{max}) เป็นต้น ทั้งนี้ victim PBPK model ควรประกอบด้วยข้อมูลของ enzyme metabolism และ transporter expression ในส่วนของ perpetrator PBPK model ควรมีข้อมูลความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ (free fraction-unbound drug) ที่ตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาของยา เช่น ลำไส้เล็ก ตับ หรือ ไต รวมทั้งแสดงข้อมูลพารามิเตอร์ของการเกิดปฏิกิริยาของยาร่วมด้วย เช่น ค่า inhibition constant (K_i) หรือ maximum response (E_{max})

[illegible]

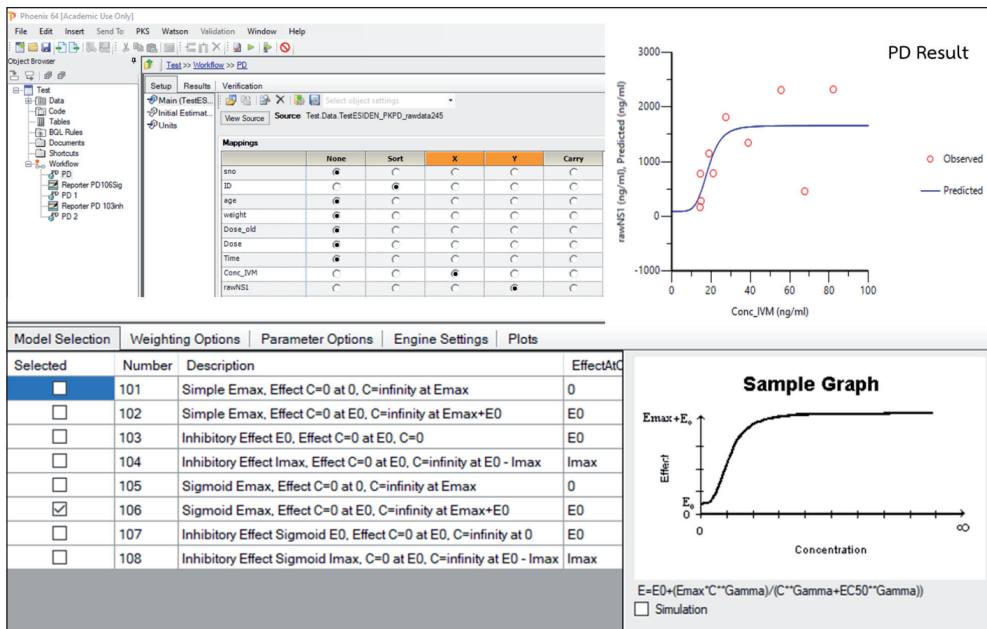
29

การประยุกต์ใช้โมเดลการคำนวณทางคณิตศาสตร์ทางชีวเภสัชศาสตร์ ด้านการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐาน ของสมการทางคณิตศาสตร์กลุ่มย่อย (pharmacokinetics compartmental model; PK model)

โมเดลทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสมการทางคณิตศาสตร์กลุ่มย่อย ประกอบด้วย การเชื่อมโยงของ differential equation ในการแสดง time course ของความเข้มข้นของยาในเลือดและ/หรือในเนื้อเยื่อ ภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย การคำนวณค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องสามารถคาดการณ์โดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin® ซึ่งข้อมูลความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาเหล่านี้เป็นข้อมูลที่ได้มาจากการทดลองในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ และอยู่ภายใต้แนวคิดที่ความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามความสามารถในการกระจายตัวของสารสำคัญทางยา เช่น การกระจายของสารสำคัญไปยังทุกส่วนในร่างกายพร้อมกัน หรือมีการแบ่งการกระจายตัวของสารสำคัญออกเป็นกลุ่มที่มีการกระจายตัวช้า และการกระจายตัวเร็วต่างกันออกไป ซึ่งเรียกว่า two compartmental model หรือในบางกรณีอาจไม่สนใจการแบ่งกลุ่มย่อยของการกระจายตัวของยาในร่างกาย (non-compartmental model) เป็นต้น ซึ่งการกระจายตัวของสารสำคัญทางยาในร่างกายเริ่มต้นจากการบริหารยา และมีกระบวนการดูดซึม กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนสภาพยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์ ดังนั้น โปรแกรม Phoenix WinNonlin® จึงถูกนำมาใช้ในการศึกษาข้อมูลเชิงลึกทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังแสดงในรูปที่ 8 เภสัชพลศาสตร์ ดังแสดงในรูปที่ 9 ความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ประชากร และเภสัชพลศาสตร์ประชากร การคำนวณหาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในสิ่งมีชีวิต เมื่อทำการศึกษาโดยการบริหารแบบครั้งเดียว การบริหารแบบต่อเนื่อง การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในสถานะเสถียร การศึกษาการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในบางช่วงเวลา (sparse sampling study) การเปรียบเทียบสูตรตำรับ การศึกษาความเท่าเทียมทางชีวสมมูล การศึกษาจลนศาสตร์ความเป็นพิษ การคำนวณขนาดยาที่บริหารเข้าสู่มนุษย์ครั้งแรก การศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรง เภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เชิงเส้นตรง และการศึกษามวลความสมดุล เป็นต้น การคำนวณเหล่านี้สามารถคาดการณ์จากข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาที่วิเคราะห์ได้จากสารตัวอย่างที่มาจากเลือด เซรุ่ม และปัสสาวะ



รูปที่ 8 การคาดการณ์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics prediction) โดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin®



รูปที่ 9 การคาดการณ์ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics prediction) โดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin®

ค่าพารามิเตอร์เหล่านี้สามารถนำไปใช้ในการปรับปรุงโมเดลในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์จากการใช้โปรแกรม GastroPlus® หรือ Phoenix WinNonlin® เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ถูกต้องและนำไปใช้ประโยชน์ได้

บทสรุป

การใช้แนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์ในการเชื่อมโยงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของสารสำคัญทางยา รูปแบบของยา และวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย ร่วมกับแนวคิดทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ด้วยการใช้ความรู้ในการพัฒนางานด้านการออกแบบและการค้นคว้ายาใหม่ด้วยเทคนิคทางคอมพิวเตอร์ในแต่ละขั้นตอน ได้แก่ การคัดเลือกและพัฒนาสารสำคัญที่มีศักยภาพที่จะพัฒนาเป็นยา โดยการใช้โปรแกรม Gaussian®, Gaussian View® การเลือกใช้วัตถุดิบที่เป็นองค์ประกอบของการพัฒนาตำรับยาโดยการใช้โปรแกรม Materials Studio® การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และปฏิกิริยาระหว่างกันของยา โดยการใช้โปรแกรม Gastroplus® และโปรแกรม Phoenix WinNonlin® จะช่วยให้เข้าใจถึงแนวคิดทางชีวเภสัชศาสตร์เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยได้ดีมากขึ้น และได้ข้อมูลเพื่อนำมาใช้พิจารณาป้องกันและแก้ไขในประเด็นที่ไม่พึงประสงค์ในขั้นตอนของการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบเดิม และการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mcelnay JC, D'Arcy PF. Protein binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs*. 1983;25:495-513.
2. Kosanam S. Drug interactions: A review with protein displacement drug-drug interaction. *Asian J Pharm Pharmacol*. 2018;4(3):252-5.
3. Tillement JP, Albengres E, Urien S. Plasma binding of drugs. *Pharmacy International*. 1980;1:64-5.
4. Gaussian 16, Academic site license, Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et. Al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
5. GaussView, Version 6, Academic site license, Dennington, R, Keith TA, Millam JM. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2016.
6. BIOVIA Materials Studio, academic research suite. San Diego USA: Dassault Systèmes, 2022.
7. GastroPlus, version 9.8, Academic site license, Simulation Plus, Inc., Lancaster CA, 2021.
8. Phoenix® WinNonlin® version 6.4, Academic license, Certara USA, Inc., Princeton NJ, 2021.
9. Nosoongnoen W, Pratuangdejkul J, Sathirakul K, et. al. Elucidation of the natural artemisinin decomposition route upon iron interaction: A fine electronic redistribution promotes reactivity. *Phys. Chem. Chem. Phys*. 2008;10:5083-93.

A New Wave of ADR Assessment beyond Naranjo's Algorithm

ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ



บทนำ

การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction; ADR) เป็นบทบาทหน้าที่ของเภสัชกรร่วมกับบุคลากรสาธารณสุข เพื่อให้การบริหารทางเภสัชกรรมในกรณีผู้ป่วยได้รับยาที่สงสัยและทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกี่ยวข้องกับยาที่ได้รับ Naranjo's algorithm เป็นเครื่องมือหนึ่งสำหรับการประเมิน ADR และเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป โดยเฉพาะเภสัชกรในประเทศไทย บทความนี้จะกล่าวถึงหลักการประเมิน ADR รวมถึง การทำความเข้าใจ Naranjo's algorithm และแนวทางการประเมินที่นอกเหนือจากการใช้ Naranjo's algorithm สำหรับการประเมิน ADR โดยที่สิ่งสำคัญยิ่งกว่าการประเมิน ADR นั้นคือ การนำผลการประเมิน ADR ไปใช้สำหรับประกอบการจัดการดูแลผู้ป่วยเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีต่อผู้ป่วย

หลักการประเมิน ADR

การประเมิน ADR เป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างเหตุ (ยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือ adverse event) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา หากเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ซึ่งหมายถึงผลที่ไม่ต้องการให้เกิดขึ้นจากการรักษาโดยที่อาจจะเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของตัวโรค/ความเจ็บป่วยหรือยาที่ได้รับก็ได้¹) ดังนั้น การประเมิน ADR จะเริ่มต้นจากการระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่เกิดขึ้น โดยที่กระบวนการที่จะระบุเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นอาศัยขั้นตอนการรวบรวมข้อมูลทางคลินิกซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนในการสัมภาษณ์ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลต่างๆ ที่ได้จะเป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาความเป็นเหตุผลการประเมิน ADR ด้วย โดยการรวบรวมข้อมูลดังกล่าวนี้ คือ การค้นหาข้อมูลชนิด subjective data และ objective data นั้นเอง และผู้ประเมินจำเป็นต้องประเมินความถูกต้อง (validity) และความน่าเชื่อถือ (reliability) เพื่อนำไปสร้างสมมุติฐานหรือกำหนดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งสอดคล้องกับพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ตามอาการวิทยา/อาการแสดงทางคลินิก (clinical manifestations)

ภายหลังจากการระบุ/ตั้งสมมุติฐานของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แล้ว การประเมิน ADR จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับการสัมภาษณ์ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่ประเมินหรือสงสัยว่าเกิด ADR และข้อมูลยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยมีเกณฑ์การพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 6 เกณฑ์ร่วมกัน ได้แก่

1. ข้อมูลความปลอดภัยหรือรายงานที่ผ่านมาของยา (previous published reports/

drug safety information) ที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หมายถึง ยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่กำลังประเมินนั้นเคยมีข้อมูลหรือรายงานที่ผ่านมาว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่กำลังประเมินหรือไม่ อย่างไร

2. ประวัติการใช้ยาทั้งหมดของผู้ป่วย (all medications administration) เพื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ซึ่งเรียกว่า การเขียน timeline

3. สาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย (alternative causes) การประเมินยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้หรือไม่ขึ้นอยู่กับโรคหรือสภาวะของผู้ป่วยขณะนั้นเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้หรือไม่ ซึ่งรวมถึงยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยกำลังได้รับด้วย

4. การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังหยุดยาที่สงสัย (de-challenge) โดยทั่วไปการหยุดยาที่สงสัยเป็นวิธีหนึ่งในการจัดการดูแลรักษา ADR ดังนั้น เมื่อหยุดสาเหตุของการเกิด ADR แล้ว การเปลี่ยนแปลงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปก็จะเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น

5. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยาชนิดเดียวกันหรือยาที่มีการแพ้ข้ามกลุ่ม (cross reaction) มีหลักฐานข้อมูลเชิงประจักษ์และข้อมูลทางเภสัชวิทยา/เภสัชเคมี ของยาหลายๆ กลุ่มที่มีการเกิด ADR โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ยาที่เกิดจากการมีโครงสร้างเคมีหรือเป็นยาในกลุ่มเดียวกันทางโครงสร้างทางเคมีที่ทำให้เกิด ADR ชนิดใดชนิดหนึ่ง (เช่น ยาด้านจุลชีพกลุ่มเพนนิซิลิน) ซึ่งอาจจะเรียกว่า cross reaction ดังนั้น หากมีข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาในอดีตของผู้ป่วยเกี่ยวกับยาสงสัยในประเมิน (ปัจจุบันนี้) ก็สามารถเป็นองค์ประกอบหนึ่งสำหรับการอธิบายหรือประเมิน ADR ได้ด้วย

6. การตรวจยืนยัน (confirmation tests) การตรวจเพื่อยืนยันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ และ/หรือ ยาที่สงสัยว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ก็นับเป็นองค์ประกอบสำหรับการประเมิน ADR เช่นกัน

สำหรับการให้ยาที่สงสัยใหม่แล้วทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือ re-challenge ในทางปฏิบัตินั้น โดยทั่วไปไม่สามารถกระทำได้เนื่องจากเป็นความเสี่ยงที่จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายและเป็นผลเสียต่อผู้ป่วย เว้นแต่การให้ยาที่สงสัยอีกครั้งหนึ่งนั้นมีความจำเป็น ซึ่งอาจจะเป็นการให้ขนาดน้อยลงเพื่อเป็นการทดสอบ และ/หรือ ผู้ป่วยทนต่อยาที่ทำให้เกิด ADR สำหรับวิธีการให้ยาที่สงสัยให้อีกครั้ง มีหลายลักษณะ เช่น provocation test, graded challenge และ desensitization

เมื่อพิจารณา และ/หรือ คัดวิเคราะห์ตามเกณฑ์ต่างๆ ข้างต้น ก็สามารถสรุปได้ว่า ยาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้หรือไม่ โดยการพิจารณาจากเกณฑ์ทั้งหมดร่วมกัน ซึ่งอาจจะเรียกว่าเป็นการประเมิน ADR แบบการตัดสินใจทางคลินิก (clinical judgement) หรือ global introspection เมื่อมีการตั้งคำถามเป็นข้อๆ และนำหลักเกณฑ์ต่างๆ มากำหนดเป็นคำถาม และไปทดสอบประเมิน ADR ซึ่งเรียกว่าเป็น algorithms ที่มีการพัฒนาขึ้นหลายรูปแบบ/ลักษณะ รวมถึง Thai Algorithm²

Naranjo's algorithm และแนวคิดการประเมินที่นอกเหนือจากการใช้ Naranjo's algorithm

Naranjo's algorithm³ ตีพิมพ์ครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1981 โดยมีลักษณะคำถาม 10 ข้อ โดยการตอบคำถามในแต่ละข้อเป็น ใช่ ไม่ใช่ ไม่ทราบ โดยมีการให้คะแนนในแต่ละข้อแสดงดังตารางที่ 1 เมื่อรวมผลคะแนนทุกข้อ จะสรุปผลการประเมินเป็นความน่าจะเป็นได้ 4 ระดับ ตามผลรวมของคะแนน ดังนี้

คะแนนน้อยกว่า 1	ระดับการประเมิน คือ	น่าสงสัย
1-4		อาจจะใช่
5-8		น่าจะใช่
มากกว่า 8		ใช่แน่

ตารางที่ 1 คำถามและการให้คะแนนแต่ละข้อของ Naranjo's algorithm³

	Yes	No	Don't know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	+1
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	+2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	+1
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?	+2	-1	0	0
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	+2

ตารางที่ 1 คำถามและการให้คะแนนแต่ละข้อของ Naranjo's algorithm³ (ต่อ)

	Yes	No	Don't know	Score
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	0
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the doses was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	+1	0	0	+1
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	+1

เนื่องจากว่า Naranjo's algorithm ไม่ได้อธิบายการแปลความของคำถามแต่ละข้อและเป็นการเขียนไว้ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1981 ซึ่งในปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ ADR โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลไกการเกิด ADR มีความเข้าใจเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจากประสบการณ์ของผู้เขียนมีคำแนะนำในการแปลความเพื่อให้ตอบคำถามในแต่ละข้อ ดังนี้

ข้อ 1 “Are there previous conclusive reports on this reaction?” หมายถึง เคยมีรายงานที่ผ่านมาสรุปลงปฏิกริยานี้หรือไม่?

ข้อสังเกตสำหรับการแปลความหมายข้อนี้ เป็นการที่ผู้ประเมินควรสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับรายงาน ADR ที่ผ่านมายาที่สงสัย ซึ่งระดับของรายงานรวมถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ของ ADR มีหลายระดับ และระดับหลักฐานเชิงประจักษ์ก็มีรายละเอียดเช่นกัน

ข้อ 2 “Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?” หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดภายหลังจากการได้รับยาที่สงสัยหรือไม่?

คำถามข้อนี้ เป็นการสร้าง timeline นั้นเอง นอกจากนี้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับระยะเวลาของการเกิด ADR ภายหลังจากได้รับยาจะทำให้ timeline มีความเป็นเหตุผลในการประเมินว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้วย

ข้อ 3 “Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?” หมายถึง ปฏิกริยาดีขึ้นเมื่อหยุดยาหรือได้รับยาต้านที่เจาะจงหรือไม่?

คำถามข้อนี้ มีประเด็นว่ายาต้านที่เจาะจงครอบคลุมแค่ไหน ถ้าคำว่า “specific antagonist” ในความหมายทางเภสัชวิทยา ก็จะเป็นการที่ยาออกฤทธิ์ต้านรีเซปเตอร์ แต่ผู้เขียนคิดว่า น่าจะรวมถึงการรักษา ADR ที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะออกฤทธิ์แบบใดก็ตาม

ข้อ 4 “Did the adverse reaction reappear when the drug was re-administered?” หมายถึง ปฏิกริยาเกิดขึ้นอีกครั้งภายหลังจากได้รับอีกครั้งหรือไม่?

ข้อนี้มีความแตกต่างจากข้อ 9 โดยมีคำแนะนำในการใช้ข้อ 4 คือ ข้อ 4 จะเป็นการที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติ/ข้อมูลในอดีตที่ได้ same drug และเกิด same reaction ในขณะที่ข้อ 9 จะเป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา similar drug และเกิด same/similar reaction

ข้อ 5 “Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?” หมายถึง มีสาเหตุอื่นๆ (นอกจากยาที่สงสัย) ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาหรือไม่?

ในทางปฏิบัติแนะนำให้เภสัชกรผู้ประเมินปรึกษาร่วมกับแพทย์ในประเด็นเรื่องโรค/อาการผิดปกติของผู้ป่วย สำหรับยาชนิดอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับแล้วมีความสงสัยว่าจะทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้หรือไม่ นั้น จากข้อ 2 timeline และ ข้อ 1 รายงานที่ผ่านมานั้น ก็จะทำให้การประเมินข้อนี้มีความชัดเจนมากยิ่งขึ้น

ข้อ 6 “Did the reaction reappear when a placebo was given?” หมายถึง เมื่อได้รับยาหลอกปฏิกิริยาเกิดขึ้นใหม่หรือไม่?

ข้อนี้ในทางปฏิบัติจะตอบเป็นไม่ทราบเสมอ เนื่องจากในทางปฏิบัตินั้นไม่มีการให้ยาหลอกแก่ผู้ป่วย

ข้อ 7 “Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic? หมายถึง มีระดับยาในเลือด (หรือในของเหลวอื่น) ที่ตรวจพบในความเข้มข้นที่เป็นที่ทราบว่าทำให้เกิดพิษหรือไม่?

ข้อ 8 “Was the reaction more severe when the doses was increased, or less severe when the dose was decreased?” หมายถึง ปฏิกริยามีความรุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด หรือรุนแรงน้อยลงเมื่อลดขนาดยา

การประเมินในข้อที่ 7 และ ข้อ 8 เป็นการประเมินในลักษณะของ ADR ที่มีความสัมพันธ์กับความเป็นพิษ/ยาเกินขนาด และขึ้นกับขนาดการใช้ยาของผู้ป่วย

ข้อ 9 “Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs

in any previous exposure?” หมายถึง ผู้ป่วยมีปฏิกิริยาที่คล้ายคลึงจากยาหรือยาที่คล้ายกัน เมื่อสัมผัสยาที่ผ่านมาหรือไม่?

ข้อนี้มีความแตกต่างจากข้อ 4 โดยมีคำแนะนำในการใช้ข้อ 9 คือ ข้อ 4 จะเป็นการที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติ/ข้อมูลในอดีตที่ได้ same drug และเกิด same reaction ในขณะที่ข้อ 9 จะเป็นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา similar drug และเกิด same/similar reaction

ข้อ 10 “Was the adverse event confirmed by any objective evidence? หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ยืนยันจากหลักฐานที่รวบรวมหรือไม่?

ข้อนี้มีการพิจารณาถึงหลักฐานที่รวบรวมว่า ขอบเขตอะไรบ้าง ตามประสบการณ์ของผู้เขียน “objective evidence” จะหมายถึง ข้อมูลที่สนับสนุนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (หมายถึง ผลการตรวจร่างกาย/ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) และ ข้อมูลที่สนับสนุนว่ายาที่สงสัยทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (หมายถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันว่า และ/หรือบ่งถึงยาที่สงสัยอธิบายเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์)

เมื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับการแปลความหมายของการประเมินแต่ละข้อแล้ว จะนำไปอธิบายในสถานการณ์ของผู้ป่วยที่ทำการประเมิน โดยประเด็นสำคัญคือการที่ต้องประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และข้อมูลต่างๆ ของผู้ป่วยที่รวบรวมข้อมูลได้มากที่สุด โดยตอบคำถามจากคำถาม 10 ข้อข้างต้น โดยอธิบายถึงเหตุผลในการให้คะแนนว่า ใช่ ไม่ใช่ หรือ ไม่ทราบ ด้วยหลักการที่เป็นเหตุเป็นผลในแต่ละข้ออย่างเป็นอิสระต่อกัน

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ⁴ เกี่ยวกับเครื่องมือสำหรับการประเมิน ADR พบว่า มีเครื่องมือต่างๆ ในการประเมิน ADR มีจำนวนไม่น้อย และพบว่าไม่มีเครื่องมือใดที่แสดงถึงความสม่ำเสมอและให้ผลการประเมินซ้ำที่เหมือนเดิมได้ ดังนั้น จึงไม่มีเครื่องมือใดที่ยอมรับเป็นสากล

บทสรุป

Naranjo's algorithm เป็นเครื่องมือหนึ่งสำหรับการประเมิน ADR โดยที่เป็นเครื่องมือให้ผู้ประเมิน โดยเฉพาะเภสัชกรใช้เป็นแนวคิดสำหรับการประเมินความเป็นเหตุ (ยาที่สงสัย) ทำให้เกิดผล (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์) อย่างเป็นเหตุและผลที่ต้องอธิบายได้ตามหลักการทางวิทยาศาสตร์ เพื่อใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วยเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด ADR เพื่อทำให้เกิดคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นตามหลักการในการบริหารทางเภสัชกรรม

เอกสารอ้างอิง

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-59.
2. Suwankesawong W, Sriphiromya P, Tragulpiankit P, et al. Evaluation of Thai algorithm usage for adverse drug reaction monitoring. *J Health Sci* 2016;25:673-82.
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et.al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
4. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2008;31: 21-37.

Prediction Onset and Offset of Drug–Drug Interactions in Clinical Practice

วิจิต โนสูงเนิน



บทนำ

การบริหารยาเข้าสู่ร่างกายเพื่อการรักษาโรคโดยเฉพาะการรักษาด้วยยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป อาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug-drug interaction) ได้ ซึ่งหนึ่งในสาเหตุที่สำคัญ ได้แก่ การแย่งจับกับโปรตีน (protein binding) ของยาทั้งในพลาสมาและเนื้อเยื่อ โดยพิจารณาจากค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญอย่างหนึ่งทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ ค่า protein binding โดยค่า protein binding นี้ช่วยในการคาดการณ์ต่อเนื่องไปยังค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd) และมีผลต่อความเข้มข้นของระดับยาในรูปอิสระ (free drug concentration) ในพลาสมา (plasma concentration) และในเนื้อเยื่อ (tissue concentration) ซึ่งแสดงถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacological effects) และการขจัดยาออกจากร่างกาย (elimination) การติดตามระดับ free drug concentration มีความสำคัญ หากเกิดปฏิกิริยาของการแทนที่ของการจับกับโปรตีน (protein binding displacement interactions) จากการบริหารยาร่วมกันตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป หรือการบริหารยาในผู้ป่วยที่มีสภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) อย่างไรก็ตาม การเกิดปฏิกิริยาของการแทนที่ของการจับกับโปรตีนของยาที่ส่งผลกระทบต่อการรักษาทางคลินิกอาจต้องพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์อื่นร่วมด้วย เช่น กระบวนการดูดซึมยา (absorption) กระบวนการกระจายตัวของยา (distribution) กระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย (excretion) เป็นต้น¹

ในบทความนี้ เป็นการนำเสนอการคาดการณ์ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่เกิดขึ้น โดยการใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์มาช่วยในการคำนวณการเปลี่ยนของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ส่งผลต่อการปฏิบัติการทางคลินิก ได้แก่ ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (area under the curve; AUC) และความเข้มข้นของยาสูงสุด (maximum concentration; $C_{\max}$) โดยการใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ ได้แก่ โปรแกรม Gastroplus[®] และโปรแกรม Phoenix WinNonlin[®] ทั้งนี้ การคาดการณ์คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของสารสำคัญทางยา (lead compound) โดยใช้โปรแกรม GastroPlus^{®2} ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสรีรวิทยา (physiological-based pharmacokinetics model; PBPK model) ซึ่งเป็นการเชื่อมโยงของ differential equation ของความเข้มข้นของยาในเลือด (blood) และในเนื้อเยื่อ (tissue) ในช่วง time course ภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย โดยมีความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลทาง

สรีรวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายกับกระบวนการดูดซึม กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนสภาพยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายของยา โดยแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์ (mathematical representation) บนการอนุมานว่า tissue compartment มีการกระจายตัวของโมเลกุลยาแบบ well-stirred and perfusion-limited model ในการคาดการณ์โดยใช้โปรแกรม GastroPlus® นี้ สามารถคาดการณ์ค่า AUC และ C_{max} เมื่อทำการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการต่าง ๆ ทั้งการบริหารยาเข้าทางหลอดเลือด (intravenous administration) ซึ่งเป็นการบริหารแบบ intravenous bolus หรือ intravenous infusion และการบริหารยานอกหลอดเลือด (extravascular administration) เช่น การบริหารยาทางปาก (oral administration) การบริหารยาทางช่องปาก (oral cavity administration) การบริหารยาทางตา (ocular administration) การบริหารยาแบบสูดเข้าปอด (inhalation administration) การบริหารยาทางผิวหนัง (dermal administration) การบริหารยาทางกล้ามเนื้อ (intramuscular administration) และการบริหารยาใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous administration) เมื่อทำการศึกษาโดยการบริหารแบบครั้งเดียว (single dosing administration) หรือการบริหารแบบต่อเนื่อง (multiple dose administration) รวมถึงการศึกษการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในสภาวะเสถียร (steady state concentration) เป็นต้น จากนั้น นำผลลัพธ์ของข้อมูลของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้เหล่านั้นมาใช้ในการคำนวณด้วยโมเดลของการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (drug-drug interaction model)

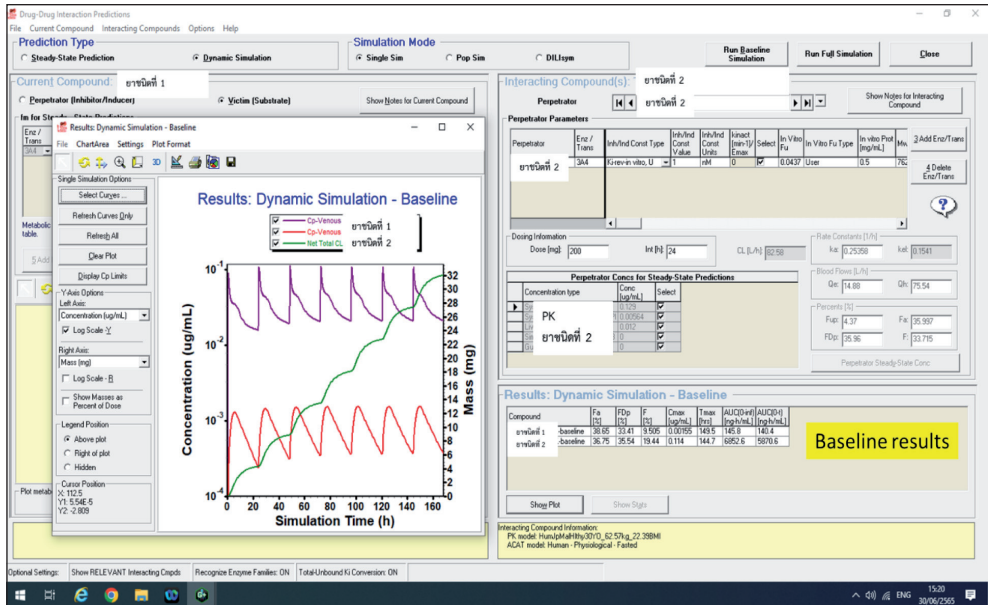
นอกจากนี้ ยังมีการใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin®³ ซึ่งเป็นโปรแกรมที่ช่วยในการคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) บนพื้นฐานของสมการทางคณิตศาสตร์กลุ่มย่อย (pharmacokinetics compartmental model; PK model) ประกอบด้วยการเชื่อมโยงของ differential equation ในการแสดง time course ของความเข้มข้นของยาในเลือดและ/หรือในเนื้อเยื่อภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งการคำนวณค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ได้แก่ ค่า AUC และ C_{max} เช่นกัน ทั้งนี้ ข้อมูลความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาที่ใช้ในการคำนวณด้วยโปรแกรม Phoenix WinNonlin® เป็นข้อมูลที่ได้มาจากการทดลองในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ ซึ่งต่างจากโปรแกรม GastroPlus® ซึ่งเป็นโปรแกรมที่สามารถคำนวณค่า AUC และ C_{max} ได้จากการนำเข้าโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญทางยา และสามารถปรับเปลี่ยนข้อมูลเล็กน้อยได้เพื่อให้ได้โมเดลที่มีความ

เหมาะสม หากมีข้อมูลจากการทดลองในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ สามารถนำมาเป็นข้อมูลอ้างอิงได้ อย่างไรก็ตาม การคำนวณโดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin® อาจไม่สามารถใช้คำนวณการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาได้โดยตรง แต่สามารถใช้สนับสนุนหรือยืนยันผลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ และนำผล drug concentration-time profile ของยาที่ต้องการศึกษามาเปรียบเทียบกับเมื่อมีการใช้ยาเดี่ยว (กลุ่มควบคุม) และการใช้ยาดังแต่สองชนิดขึ้นไป (กลุ่มที่ต้องการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันของยา) การคำนวณเหล่านี้สามารถคาดการณ์จากข้อมูลความเข้มข้นของระดับยาที่วิเคราะห์ได้จากสารตัวอย่างที่มาจากเลือด เซรัม และปัสสาวะ

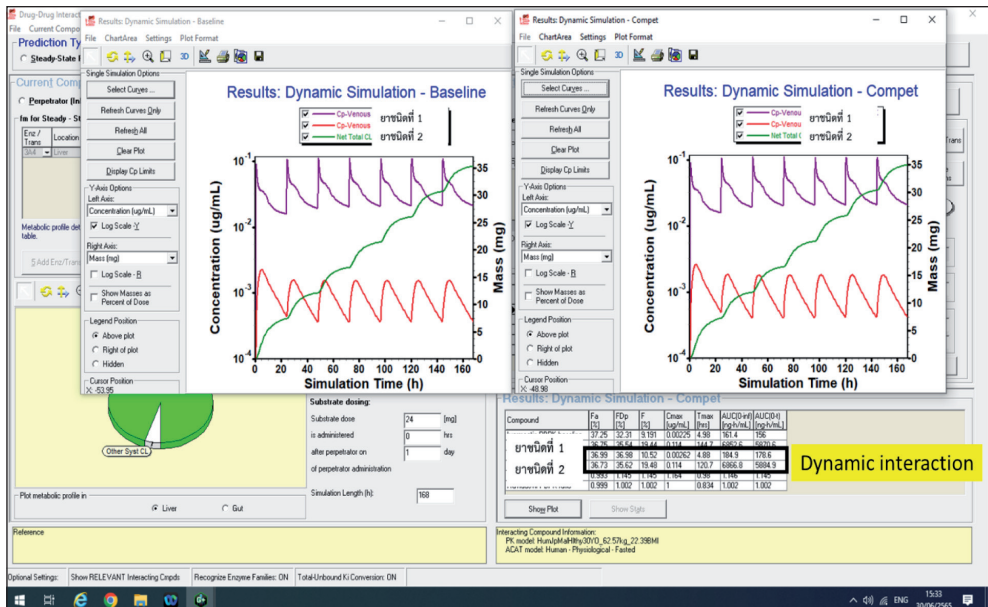
การคาดการณ์ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาโดยใช้โปรแกรม GastroPlus®

การคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสรีรวิทยาของสารสำคัญ สามารถทำการคำนวณโดยใช้โปรแกรม GastroPlus® ด้วยการนำเข้าโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญทางยา พร้อมทั้งกำหนดวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกายด้วยวิธีการที่ต้องการศึกษา ในบทความนี้ นำเสนอการบริหารยานอกหลอดเลือดด้วยการบริหารยาทางปากของยาสองชนิด ดังนี้

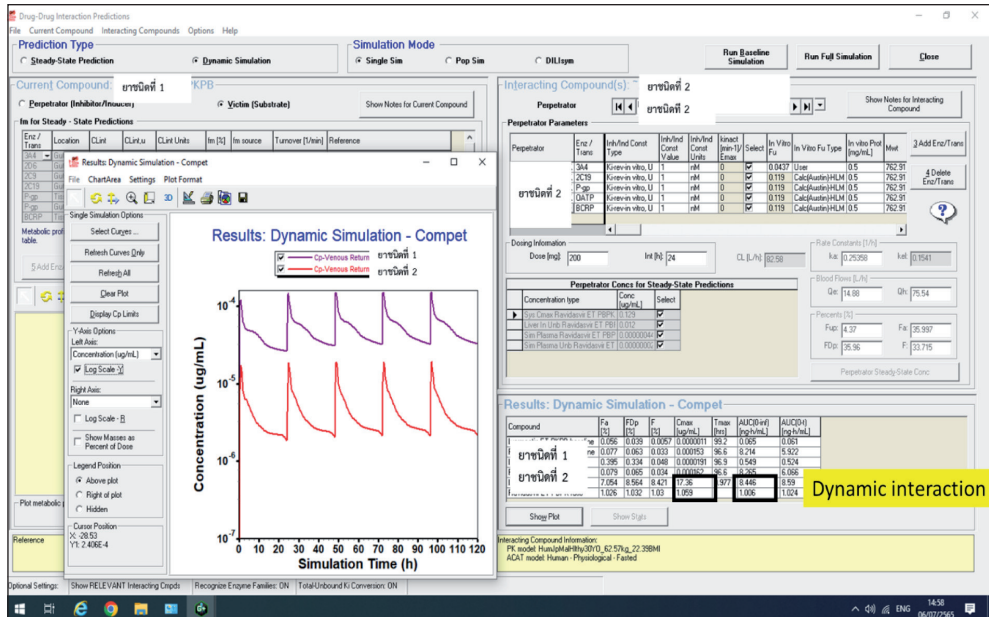
1. ทำการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า AUC และ C_{max} ของยาแต่ละชนิด โดยยาชนิดที่หนึ่งจัดเป็น “ผู้ถูกกระทำ” เรียกว่า “victim” และยาชนิดที่สองจัดเป็น “ผู้กระทำ” เรียกว่า “perpetrator” โดยเป็นการคำนวณแบบ baseline ดังแสดงในรูปที่ 1
2. ทำการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่า AUC และ C_{max} ของยาแต่ละชนิด โดยเป็นการคำนวณแบบ dynamic interaction ทั้งนี้ victim PBPK model ควรประกอบด้วยข้อมูลของ enzyme metabolism และ transporter expression ในส่วนของ perpetrator PBPK model ควรมีข้อมูลความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ (free fraction-unbound drug) ที่ตำแหน่งของการเกิดปฏิกิริยาของยา เช่น ลำไส้เล็ก ตับ หรือ ไต รวมทั้งแสดงข้อมูลพารามิเตอร์ของการเกิดปฏิกิริยาของยาร่วมด้วย เช่น ค่า inhibition constant (K_i) หรือ maximum response (E_{max}) เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 2
3. พิจารณาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา โดยวิเคราะห์จากค่า AUC ratio และ C_{max} ratio ของยาที่เป็น victim ที่เพิ่มขึ้น (>1) ซึ่งเป็นผลลัพธ์จากการคำนวณแบบ dynamic interaction ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 1 การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ baseline



รูปที่ 2 การคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ dynamic interaction

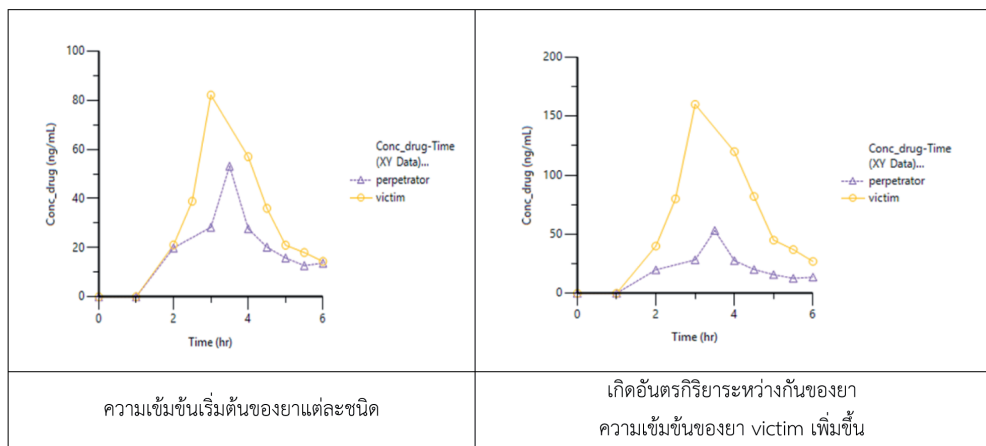


รูปที่ 3 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (AUC ratio และ C_{max} ratio ของยาที่เป็น victim)

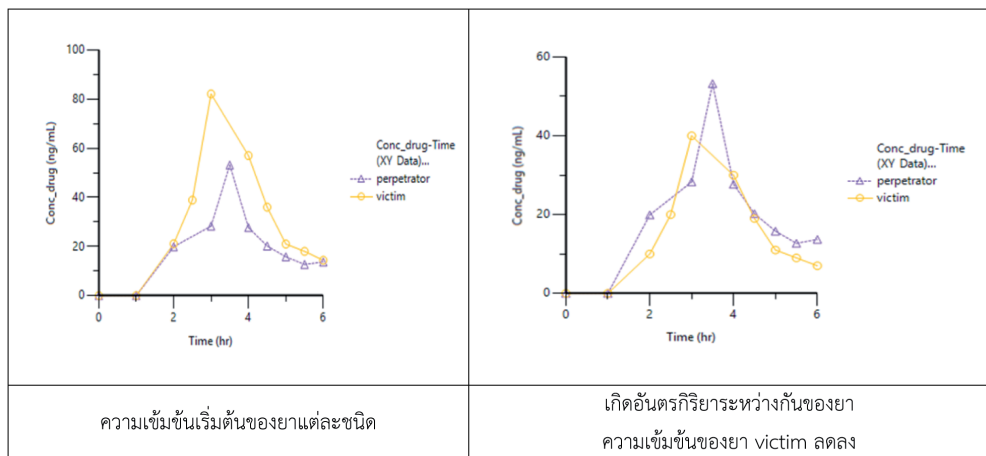
การคาดการณ์ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาโดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin®

การคาดการณ์กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาทางเภสัชจลนศาสตร์บนพื้นฐานของสมการทางคณิตศาสตร์กลุ่มย่อย ประกอบด้วย การเชื่อมโยงของ differential equation ในการแสดง time course ของความเข้มข้นของยาในเลือด และ/หรือในเนื้อเยื่อ ภายหลังการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย การคำนวณค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องสามารถคาดการณ์ได้โดยใช้โปรแกรม Phoenix WinNonlin® ซึ่งข้อมูลความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาเหล่านี้เป็นข้อมูลที่ได้มาจากการทดลองในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ และอยู่ภายใต้แนวคิดที่ความเข้มข้นของยาหรือปริมาณยาถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามความสามารถในการกระจายตัวของสารสำคัญทางยา เช่น การกระจายของสารสำคัญไปยังทุกส่วนในร่างกายพร้อมกัน (one compartmental model) หรือมีการแบ่งการกระจายตัวของสารสำคัญออกเป็นกลุ่มที่มีการกระจายตัวช้า (slow diffusion) และการกระจายตัวเร็วต่างกันออกไป (rapid diffusion) ซึ่งเรียกว่า two compartmental model หรือในบางกรณีอาจไม่สนใจการแบ่งกลุ่มย่อยของการกระจายตัวของยาในร่างกาย (non-compartmental model) เป็นต้น ซึ่งการกระจายตัวของสารสำคัญทางยาในร่างกายเริ่มต้นจาก

การบริหารยา และมีกระบวนการดูดซึม กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาหรือเรียกว่ากระบวนการเมแทบอลิซึม และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยปฏิกิริยา (reaction) ที่เกิดขึ้นแสดงด้วยค่าทางคณิตศาสตร์ (mathematical representation) ดังนั้น โปรแกรม Phoenix WinNonlin® จึงถูกนำมาใช้ในการศึกษาข้อมูลเชิงลึกทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics model) เพื่อพิจารณาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ในบทความนี้ นำเสนอการบริหารยาทางปากของยาสองชนิด ดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5 โดยความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดสร้างขึ้นจากค่าสมมติโดยโปรแกรม Phoenix WinNonlin®



รูปที่ 4 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เมื่อความเข้มข้นของยา victim เพิ่มขึ้น



รูปที่ 5 การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา เมื่อความเข้มข้นของยา victim ลดลง

จะเห็นได้ว่า โปรแกรม Phoenix WinNonlin® ถูกนำมาใช้เมื่อมีข้อมูลความเข้มข้นของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายที่ได้มาจากการทดลองในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์เท่านั้น ไม่สามารถคาดการณ์จากโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญทางยาได้ ทั้งนี้ หากพิจารณาระยะเวลาในการแสดงผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา สารสำคัญทางยาที่มีการแสดงฤทธิ์ในลักษณะของ inhibition จะเกิดได้ทันที ในขณะที่สารสำคัญทางยาที่มีการแสดงฤทธิ์ในลักษณะของ induction ต้องใช้เวลาในการกระตุ้นปัจจัยหรือสารตั้งต้นที่เกี่ยวข้อง และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่ทั้งชนิดที่เสริมฤทธิ์และต้านการออกฤทธิ์ ทั้งนี้ การคาดการณ์ปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่เกิดขึ้นสามารถช่วยให้เภสัชกรนำข้อมูลที่ได้รับไปปรับใช้ในการปฏิบัติการทางเภสัชกรรมคลินิก หรือการปฏิบัติการทางคลินิกร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพต่อไปได้

บทสรุป

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาที่ผู้ป่วยได้รับเข้าสู่ร่างกายเพื่อการรักษาโรคโดยเฉพาะการรักษาด้วยยาตั้งแต่สองชนิดขึ้นไป อาจเกิดขึ้นโดยไม่ได้มีสาเหตุจากการแทนที่ของการจับกับโปรตีนเพียงอย่างเดียว อาจมีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการดูดซึมยา กระบวนการกระจายตัวของยา กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาหรือกระบวนการเมแทบอลิซึม หรือกระบวนการขจัดยาออกจากร่างกาย ดังนั้น การคำนวณทางคณิตศาสตร์เพื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยา โดยการใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ ได้แก่ โปรแกรม GastroPlus® และโปรแกรม Phoenix WinNonlin® จะช่วยให้เภสัชกรนำข้อมูลที่ได้ไปใช้หาแนวทางการบริหารจัดการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผลกระทบต่อการใช้ยาในการรักษาโรคได้

เอกสารอ้างอิง

1. Mcelnay JC, D'Arcy PF. Protein binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs*. 1983;25:495-513.
2. GastroPlus, version 9.8, Academic site license, Simulation Plus, Inc., Lancaster CA, 2021.
3. Phoenix® WinNonlin® version 6.4, Academic license, Certara USA, Inc., Princeton NJ, 2021.

Antibiotics: Do and Don't

ปรีชา มณฑกานติกุล



บทนำ

ยาต้านจุลชีพมีความสำคัญในกระบวนการรักษาโรคติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อที่รุนแรง เนื่องจากยาต้านจุลชีพสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่รุนแรงได้หากได้รับยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมทั้งชนิด ขนาดยา วิธีในการบริหารยา และระยะเวลาของการให้ยารวมถึงการได้รับภายในระยะเวลาที่เหมาะสมนับตั้งแต่การวินิจฉัยโรคติดเชื้อรุนแรงจนถึงการให้ยาต้านจุลชีพ¹ ในปัจจุบัน ความสำคัญของการให้ยาต้านจุลชีพมีความซับซ้อนมากขึ้น อันเนื่องมาจากอัตราเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิดและอัตราการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายชนิดเพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาล ได้แก่ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิดรวมถึงยาต้านจุลชีพในกลุ่ม carbapenems²⁻⁵

แม้ว่ายาต้านจุลชีพจะมีประโยชน์สูงในการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยา แต่ในขณะเดียวกันการใช้ยาต้านจุลชีพก็ส่งผลทำให้เชื้อพัฒนาตนเองให้กลายเป็นเชื้อดื้อยาหรือรับยีนดื้อยาจากเชื้ออื่น ๆ ให้กลายเป็นเชื้อดื้อยาได้ ดังนั้น การใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมจึงมีความสำคัญ⁶ บทความนี้จึงมุ่งเน้นส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมและชี้ให้เห็นถึงความเชื่อหรือแนวปฏิบัติที่ไม่เหมาะสมในการใช้ยาต้านจุลชีพ เพื่อให้สามารถชะลอการดื้อยาต้านจุลชีพหรือแม้แต่การค้นความไวของเชื้อดื้อยาต่อยาต้านจุลชีพได้

สิ่งที่ควรและไม่ควรทำสำหรับยาต้านจุลชีพ

ความเชื่อและแนวปฏิบัติในการใช้ยาต้านจุลชีพหลายประการไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจน และยังมีการยึดถือและปฏิบัติมาอย่างต่อเนื่อง เริ่มตั้งแต่การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพ ขนาดยา ระยะเวลาในการหยุดยา ระยะห่างในการให้ยา และระยะเวลาในการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพ

1. ผลรายงานความไวของเชื้อดื้อยา ที่พบว่าเชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพ (susceptible) แสดงว่า สามารถใช้ยาต้านจุลชีพนั้นสำหรับผู้ป่วยได้ หรือในทางกลับกัน ผลรายงานความไวของเชื้อดื้อยาที่พบว่าเชื้อก่อโรคดื้อต่อยาต้านจุลชีพ (resistant) แสดงว่าไม่สามารถใช้ยาต้านจุลชีพนั้นสำหรับผู้ป่วยได้ ดังนั้น การใช้ยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่าเชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพนั้น หรือการหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านจุลชีพที่มีรายงานว่าเชื้อก่อโรคดื้อต่อยาต้านจุลชีพนั้น จึงพบเห็นในเวชปฏิบัติหรือเภสัชกรรมปฏิบัติโดยทั่วไป อย่างไรก็ตาม การอ่านรายงานความไวของ

เชื้อต่อยาเป็น “ไว” หรือ “ดื้อ” นั้น ไม่ได้หมายความว่าเชื้อจะไวหรือดื้อยาจริง แต่เป็นความไวหรือความดื้อภายใต้การใช้อยาในขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบัน หน่วยงานของประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ชื่อว่า Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ได้กำหนดจุดตัดความไวและจุดตัดความดื้อยาด้านจุลชีพของเชื้อหลายชนิด โดยระบุขนาดยา เช่น จุดตัดความไวของเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ต่อยา meropenem 1 กรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง หรือ 500 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง มีค่าจุดตัดความไวและจุดตัดความดื้ออยู่ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัม/ลิตร และมากกว่าหรือเท่ากับ 8 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ⁷ การเพิ่มขนาดยาของ meropenem และหยดยาเข้าหลอดเลือดดำนานขึ้นพบว่า สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อที่มี minimum inhibitory concentration (MIC) สูงขึ้นจนถึง 8 มิลลิกรัม/ลิตร ได้⁸ ดังนั้น เชื้อที่ดื้อยาด้านจุลชีพจึงไม่ได้หมายความว่า จะไม่สามารถใช้ยาด้านจุลชีพนั้นในการรักษาโรคติดเชื้อได้ แต่อาจต้องเพิ่มขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อให้สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ดีขึ้น นอกจากนี้ CLSI ยังกำหนดการแบ่งผลความไวของเชื้อต่อยาเป็นความไวที่ขึ้นกับขนาดยา (susceptible dose dependent, SDD) เช่น จุดตัดความไวและจุดตัดความดื้อของเชื้อที่ขึ้นกับขนาดยาของเชื้อ Enterobacteriales ต่อยา piperacillin/tazobactam เท่ากับน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8/4 มิลลิกรัม/ลิตร และ 16/4 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ ซึ่งหมายความว่า หากใช้ยา piperacillin/tazobactam ในขนาด 4.5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาที ทุก 6 ชั่วโมง จะฆ่าเชื้อที่มี MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8/4 มิลลิกรัม/ลิตรได้ แต่ถ้าขนาดยา 4.5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำนาน 3 ชั่วโมง ทุก 6 ชั่วโมงจะฆ่าเชื้อที่มี MIC ถึง 16/4 มิลลิกรัม/ลิตรได้⁷ อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถกล่าวได้ว่ายาด้านจุลชีพทุกชนิดจะสามารถเพิ่มขนาดยาเพื่อเอาชนะเชื้อดื้อยาได้ ความเข้าใจถึงกลไกการดื้อยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยาจึงมีความสำคัญ

ในขณะเดียวกัน การรายงานผลความไวของเชื้อต่อยาด้านจุลชีพว่ามีความไวก็ไม่ได้หมายความว่า ยาด้านจุลชีพนั้นจะสามารถใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อได้เสมอไป เช่น เชื้อ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) มีจุดตัดความไวของเชื้อต่อยา vancomycin ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัม/ลิตร แต่คำแนะนำของ American Society of Health-system Pharmacists, Infectious Diseases Society of America และ Society of Infectious Diseases Pharmacists แนะนำให้ใช้ vancomycin ในกรณีที่ MIC ที่ทดสอบโดยวิธี broth microdilution (BMD) ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัม/ลิตร เนื่องจากการให้

vancomycin ในขนาดยาที่จะฆ่าเชื้อที่มี MIC ที่มากกว่า 1 มิลลิกรัม/ลิตร จำเป็นต้องใช้ขนาดยาที่สูงและอาจเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายจากยาได้⁹ นอกจากนี้ CLSI ยังให้ความเห็นว่าการให้ยา vancomycin ในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่ไวต่อยา (MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัม/ลิตร) อาจทำให้เชื้อเกิดการพัฒนาเป็นเชื้อที่ดื้อปานกลางต่อยา vancomycin ในระหว่างการรักษาได้⁶ สิ่งนี้อธิบายได้โดยปรากฏการณ์ที่เรียกว่า “MIC Creep” หรือภาวะที่เชื้อมี MIC ต่อยาเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ แต่ยังมีค่าต่ำกว่าจุดตัดความไวของยา¹⁰ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงเชื้อที่มี MIC หลายค่าอยู่ร่วมกัน (hetero-resistance)

ดังนั้น การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพโดยพิจารณาเพียงผลความไวของเชื้อต่อยาจึงไม่ใช่สิ่งที่ถูกต้องทั้งหมด การพิจารณาถึงความหมายของจุดตัดความไวหรือความดื้อของเชื้อต่อยา ค่าจุดตัดความไวที่ขึ้นกับขนาดยา (SDD) กลไกการดื้อยา กลไกการออกฤทธิ์ของยา ภาวะ MIC creep และรายงานการพบว่ามีภาวะ hetero-resistance จึงมีความสำคัญในการตัดสินใจเลือกให้ยาให้เหมาะสม

2. การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพตามขนาดยา ระยะเวลาในการหยดยา และระยะห่างการให้ยาตามตำรานั้น อาจไม่เหมาะสมในผู้ป่วยทุกประเภท โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยภาวะวิกฤต ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยามาก¹¹ เช่น ยาด้านจุลชีพที่ละลายได้ดีในน้ำ เช่น ยากลุ่ม beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides, linezolid และ colistin มักจะมีค่าปริมาตรการกระจายของยาเพิ่มสูงขึ้น การกำจัดยาออกจากร่างกายอาจเพิ่มสูงขึ้นมากจนเกิดภาวะ augmented renal clearance (ARC) หรืออาจจะลดต่ำลงเนื่องจากการทำงานของไตลดลง สำหรับยาที่ละลายได้ในไขมัน เช่น ยากลุ่ม fluoroquinolones, macrolides, lincosamides และ tigecycline มักจะมีการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรการกระจายของยาไม่มากและอาจมีการกำจัดยาออกจากร่างกายเพิ่มสูงขึ้นหรือลดลงขึ้นกับการทำงานของตับ¹¹ นอกจากนี้ ยังพบอีกว่า ภาวะการอักเสบของร่างกายมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่เปลี่ยนสภาพยา เช่น C-reactive protein (CRP) และ interleukin-6 (IL-6) มีผลลดจำนวนของ CYP2C19 ส่งผลให้ยาต้านจุลชีพที่ถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP2C19 มีระดับยาในเลือดสูงในช่วงแรกของการรักษาซึ่งยังมีการอักเสบของร่างกายสูง และระดับยาในเลือดลดลงในเวลาต่อมาที่การอักเสบของร่างกายลดลง

ในปัจจุบันการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเพื่อค้นหาปัจจัยร่วม (covariates) ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์มีมากขึ้น การใช้ biomarkers ต่าง ๆ ของร่างกาย

ในการทำนายการกระจายตัวของยาไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น การใช้ serum lactate ร่วมกับ biomarkers อื่น ๆ ในการทำนายการกระจายตัวของยา¹² ซึ่งองค์ความรู้ต่าง ๆ เหล่านี้สามารถนำไปทำการศึกษาแบบ Monte Carlo simulation เพื่อกำหนดขนาดยาและระยะเวลาในการหยดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป

ดังนั้น การเลือกขนาดยา ระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำและระยะห่างของการให้ยา อาจไม่สามารถใช้จากตำรายาได้ หากตำรายานั้นระบุขนาดยาที่ไม่ได้มาจากการศึกษาที่ลักษณะของตัวอย่างตรงกับผู้ป่วยเฉพาะบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยภาวะวิกฤต ซึ่งมีปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป รวมไปถึงอาจพิจารณาการใช้ biomarkers ต่าง ๆ ในการทำนายขนาดยาที่เหมาะสม ผ่านการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรและ Monte Carlo simulation¹¹

3. ระยะเวลาในการใช้ยาต้านจุลชีพรักษาโรคติดเชื้อที่ใช้กันในปัจจุบัน เป็นระยะเวลาเป็นจำนวนเท่าของ 7 วัน เช่น 7, 14, 21 และ 28 วัน ซึ่งมักไม่ได้มาจากการศึกษาวิจัยและยังส่งผลทำให้เกิดการดื้อยาจากการใช้ยาต้านจุลชีพติดต่อกันเป็นระยะเวลายาวนาน¹⁰ ในปัจจุบัน เชื้อจุลชีพดื้อยา นอกจากจะเกิดจากการกลายพันธุ์จากเชื้อที่ไวต่อยาไปเป็นเชื้อที่ดื้อยาแล้ว อีกกลไกหนึ่งที่สำคัญและพบเป็นสาเหตุหลักของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่พบเป็นปัญหาได้บ่อยในปัจจุบัน คือ การรับสารพันธุกรรมดื้อยามาจากเชื้ออื่น ๆ ที่อาศัยอยู่ในร่างกายของมนุษย์ (colonization) เช่น เชื้อในกลุ่ม ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp.) และทำให้เกิดโรคติดเชื้อดื้อยาขึ้น การป้องกันไม่ให้เชื้อที่อาศัยอยู่ในร่างกายมนุษย์มีสารพันธุกรรมดื้อยาจึงมีความสำคัญ พบว่า เชื้อเหล่านี้สามารถกลายพันธุ์ไปเป็นเชื้อดื้อยาได้เมื่อได้รับยาต้านจุลชีพเพียงไม่กี่วัน นอกจากนี้ยังพบว่า ยาต้านจุลชีพที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน (เสมือนใช้ยาดูติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน) สามารถกระตุ้นให้เกิดเชื้อดื้อยาได้มากกว่ายาต้านจุลชีพที่มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นกว่า แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาในการรักษาที่ยาวนานขึ้นไม่ได้มีผลลดการดื้อยาลง แต่กลับกระตุ้นการดื้อยาให้มากขึ้น¹³ การศึกษาโดย Chusri et al¹⁴ ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ถึงผลของการใช้ยาต้านจุลชีพหลายชนิดต่ออุบัติการณ์ CRAB (carbapenem-resistant *A. baumannii*) พบว่า การใช้ยาในกลุ่ม fluoroquinolones, broad-spectrum cephalosporins และ carbapenems ติดต่อกันนานเกินกว่า 3 วัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CRAB โดยมี relative risk ratios (RRR) (95%CI) เท่ากับ 81.2 (38.1-862.7), 31.3 (9.9-98.7) และ

112.1 (7.1-1,770.6) ตามลำดับ การศึกษาในระยะหลังพบว่า การให้ยาต้านจุลชีพในระยะเวลาที่สั้นลงให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างจากการให้ยาต้านจุลชีพในระยะเวลาการรักษาที่ยาวนานกว่า

การศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ในโรคติดเชื้อในปอดจากเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) ในปี ค.ศ. 2013¹⁵ พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลา 7-8 วันไม่แตกต่างจากอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลา 10-15 วัน (odd ratio, OR 1.20; 95% CI 0.84-1.72, $p = 0.32$) รวมถึงไม่พบอัตราการติดเชื้อซ้ำระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (OR 1.67; 95% CI 0.99-2.83, $p = 0.06$) สอดคล้องกับการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิณ ในโรคกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) ในปี ค.ศ. 2013¹⁶ พบว่า อัตราความล้มเหลวในการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานาน 7 วัน ไม่แตกต่างจากอัตราความล้มเหลวในการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานานกว่า 7 วัน (relative risk, RR = 0.63, 95% CI 0.33-1.18) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิณในโรคติดเชื้ออีกหลายชนิดที่พบผลเช่นเดียวกับ 2 การศึกษาแรก เช่น ปอดอักเสบจากเชื้อในชุมชนที่มีความรุนแรงแบบอ่อนถึงปานกลาง (ระยะเวลาในการรักษา 7 วันหรือสั้นกว่า)¹⁷ หูชั้นกลางอักเสบในเด็กอายุ 4 สัปดาห์ถึง 18 ปี (ระยะเวลาในการรักษา 5 วัน)¹⁸ ไช้น้ำอักเสบ (ระยะเวลา 3-7 วัน), คออักเสบจากเชื้อ *S. pyogenes* (ยากลุ่ม cephalosporins ระยะเวลา 5 วัน)¹⁸ อย่างไรก็ตาม พบว่า การให้ยา penicillin ในคออักเสบจากเชื้อ *S. pyogenes* ต้องให้ระยะเวลา 10 วัน¹⁸

ดังนั้น จะเห็นได้ว่า ระยะเวลาในการให้ยาต้านจุลชีพไม่จำเป็นต้องยาวนาน เนื่องจากสามารถกระตุ้นให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ ดังแสดงได้จากการศึกษาหลายชนิดในปัจจุบันที่ชี้ให้เห็นถึงความไม่จำเป็นในการใช้ยาต้านจุลชีพเป็นระยะเวลานาน¹⁹

บทสรุป

การใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสมมีความสำคัญต่อการลดอัตราเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพและทำให้การให้ยาต้านจุลชีพได้ประสิทธิภาพที่ดี ความเหมาะสมของการใช้ยาต้านจุลชีพเริ่มตั้งแต่การเลือกใช้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม การเลือกขนาดยา ระยะเวลาในการหยดยา ระยะห่างในการให้ยา และระยะเวลาในการให้ยาที่เหมาะสมนั้นต้องอาศัยองค์ประกอบหลายด้านร่วมกัน เช่น ข้อจำกัดของผลรายงานความไวของเชื้อดื้อยา ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย รวมทั้งข้อมูลปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดเชื้อดื้อยา

เอกสารอ้างอิง

1. Bassetti M, Rello J, Blasi F, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106-84.
2. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:913-20.
3. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017;64:257-64.
4. Zhang Y, Chen XL, Huang AW, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect*. 2016; 23;5(3):e27.
5. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:416-23.
6. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, et al. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):137-46.
7. Clinical and laboratory standard institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 32th ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68-134-5 [Print]; ISBN 978-1-68440-135-2, [Electronic]). Clinical and laboratory standard institute, USA, 2022.
8. Vourli S, Tsala M, Kotsakis S, et al. Comparison of short versus prolonged infusion of standard dose of meropenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in different patient groups: a pharmacokinetic-pharmacodynamic approach. *J Pharm Sci*. 2016;105:1513-8.
9. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020; 71:1361-4.
10. Amábile-Cuevas CF. Myths and misconceptions around antibiotic resistance: time to get rid of them. *Infect Chemother*. 2022;54:393-408.
11. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:412-20.
12. Sanz Codina M, Zeitlinger M. Biomarkers predicting tissue pharmacokinetics of antimicrobials in sepsis: a review. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61:593-617.
13. Llewellyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017;358:j3418.
14. Chusri S, Silpapojakul K, McNeil E, et al. Impact of antibiotic exposure on occurrence of nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: a case control study. *J Infect Chemother*. 2015;21:90-5.
15. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144:1759-67.

16. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2183-91.
17. Li JZ, Winston LG, Moore DH, et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120:783-90.
18. Rafailidis PI, Pitsounis AI, Falagas ME. Meta-analyses on the optimization of the duration of antimicrobial treatment for various infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:269-76.
19. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1232-40.

Pain Points in Medication Use in Viral Hepatitis Patients

ศุภทัต ชุ่มนุวัฒน์



บทนำ

ตับอักเสบจากไวรัส (viral hepatitis) เป็นปัญหาสำคัญในระบบสุขภาพ โดยไวรัสตับอักเสบชนิด B (hepatitis B virus; HBV) และ C (hepatitis C virus; HCV) เป็นชนิดที่มักก่อให้เกิดการอักเสบและส่งผลในระยะยาวต่อผู้ป่วยได้มากเมื่อเทียบกับชนิดอื่น ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2565 องค์การอนามัยโลกตั้งเป้าหมายว่าจะลดอัตราการติดเชื้อใหม่และการเสียชีวิตจากไวรัสตับอักเสบชนิด B และ C ลงให้ได้ร้อยละ 90 และร้อยละ 65 ภายในปีพ.ศ. 2573¹ ดังนั้น จะเห็นได้ว่าไวรัสตับอักเสบทั้งสองชนิดเป็นปัญหาที่องค์กรด้านสาธารณสุขในระดับโลกให้ความสำคัญ เช่นเดียวกับในประเทศไทย ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา แนวทางการรักษาและการป้องกัน viral hepatitis มีการปรับเปลี่ยนไปมาก^{2, 3} เช่น การรณรงค์ฉีดวัคซีนตับอักเสบบีเพื่อป้องกันปัญหาการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก (vertical transmission) การใช้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีรับประทานที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อกระบวนการแบ่งเซลล์ของเชื้อ (direct-acting antivirals; DAAs) ซึ่งทำให้การจัดการโรคนั้นดีขึ้นกว่าเดิม อย่างไรก็ตามความท้าทายของการใช้ยาสำหรับ viral hepatitis ทั้งสองชนิดนั้นยังคงมีอยู่ และเภสัชกรควรทราบถึงลักษณะของโรค แนวทางการรักษาด้วยยาที่สำคัญ และจุดเสี่ยง (critical point) ที่จะทำให้เกิดปัญหาทางยาสำหรับ viral hepatitis ทั้งสองชนิด

ไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus; HBV)

คุณลักษณะของเชื้อ การติดเชื้อ และการดำเนินไปของโรค

HBV เป็น deoxyribonucleic acid (DNA) virus ที่ติดต่อผ่านการสัมผัสบริเวณผิวหนังที่เกิดบาดแผล เยื่อบุผิวหนัง สารคัดหลั่ง การมีเพศสัมพันธ์และการใช้ของมีคมร่วมกับผู้ที่ติดเชื้อ รวมถึงการรับเลือดที่มีการปนเปื้อนเชื้อจากผู้ป่วยหรือผู้ที่เป็นพาหะ^{4, 5} ซึ่ง HBV เองไม่มีผลทำลายเซลล์ตับ แต่เป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ทำให้เกิดตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) และการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic hepatitis) ที่ในระยะยาวสามารถทำให้เกิดตับแข็งและมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ ความท้าทายของการรักษา HBV infection ไม่ใช่การอักเสบเฉียบพลัน เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่หายได้เอง มีผลตรวจโครงสร้างส่วนเปลือก (hepatitis B surface antigen; HBsAg) เป็นลบ ที่ประมาณ 3 เดือนหลังมีอาการ และมีภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อในอนาคต แต่ผู้ป่วยบางส่วนจะตรวจพบ HBsAg อยู่แม้จะมีอาการผ่านไปแล้ว 6 เดือน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่เข้าสู่ระยะเรื้อรัง โอกาสในการเป็นเรื้อรังนี้ขึ้นกับอายุเมื่อติดเชื้อ หากเป็นการติดเชื้อเมื่อแรกเกิดจะมีโอกาสร้อยละ 90 ในขณะที่การติดเชื้อเมื่ออยู่ในวัยผู้ใหญ่จะมี

โอกาสเป็นโรคเรื้อรังต่ำกว่า (ร้อยละ 2-5)⁶ ซึ่งเป็นระยะที่มีปัญหาจากจุดเด่นของวงจรชีวิตของไวรัสในเซลล์ตับ เนื่องจากตัวไวรัสเมื่อเข้าสู่เซลล์ตับแล้ว จีโนมของเชื้อจะถูกส่งเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์และมีการสร้าง covalently closed circular DNA (cccDNA) ซึ่งจะเป็นแม่แบบสำหรับการถอดรหัสโปรตีนที่เป็นชิ้นส่วนโครงสร้างของ HBV เช่น HBsAg, HBeAg, HBcAg, และ HBx ซึ่งจะถูกนำไปประกอบรวมกันเป็น HBV ที่สมบูรณ์ โดย HBV ที่ถูกสร้างใหม่จะสามารถกลับเข้าสู่ นิวเคลียสของเซลล์ตับและเพิ่มจำนวน cccDNA ต่อได้ เป็นวงจรเช่นนี้ต่อไปเรื่อยๆ ทำให้อาจกล่าวได้ว่าผู้ที่ติดเชื้อนั้นอาจจะมี HBV ในร่างกายได้ตลอดชีวิตแม้จะตรวจไม่พบ HBV DNA หรือหายจากภาวะตับอักเสบเฉียบพลันแล้วก็ตาม ดังนั้น โอกาสในการรักษา HBV infection ให้หายขาดจึงเป็นไปได้ยาก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง เนื่องจากยาที่มีในปัจจุบันออกฤทธิ์ควบคุมจำนวนไวรัสที่อาจแบ่งจำนวนมากขึ้นในช่วงของการดำเนินไปของโรคได้เท่านั้น การดำเนินไปของ HBV infection อาจแบ่งออกได้เป็น 5 ระยะ ดังแสดงในตารางที่ 1

สิ่งสำคัญสำหรับการใช้ยารักษา HBV infection

เมื่อกล่าวถึงการใช้ยาในผู้ป่วย HBV infection มักจะหมายถึงผู้ป่วยที่เป็นโรคเรื้อรัง และมีเพียงผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้นที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยยา ในขณะที่ผู้ป่วยอื่นๆ นั้นสามารถติดตามผลเลือดไปก่อนได้ ข้อบ่งชี้ของการใช้ยาในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง (ตรวจพบ HBsAg ในเลือดไม่ต่ำกว่า 6 เดือน) ตามแนวทางของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย พ.ศ.2561² คือ ผู้ป่วยที่มีผล HBeAg positive หรือ negative และมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- HBV DNA $\geq$ 2,000 IU/mL และ alanine aminotransferase (ALT) $\geq$ 2 upper limit of normal (ULN) ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งในระยะเวลาห่างกันอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป
- HBV DNA $\geq$ 2,000 IU/mL และ ALT สูงผิดปกติแต่ไม่เกิน $2 \times$ ULN และมีการอักเสบหรือพังผืดที่ตับแบบมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ที่อายุมากกว่า 40 ปี
- กรณีที่ตรวจพบพังผืดที่ตับปานกลางถึงมาก หรือมีภาวะตับแข็ง หรือมี hepatic decompensation แม้ค่า ALT จะอยู่ในช่วงปกติ
- ผู้ป่วยที่มีค่า ALT ปกติ แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ เป็นผู้ชาย อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติเป็นโรคตับแข็งหรือมะเร็งตับในครอบครัว (ญาติสายตรง) และตรวจร่างกายพบลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้ถึงพังผืดที่มีนัยสำคัญ
- ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ร่วมด้วย

ตารางที่ 1 ระยะเรื้อรังของการติดเชื้อไวรัสอักเสบบี^{5, 7}

ระยะ	คำอธิบาย	HBeAg	HBV DNA (IU/mL)	ค่าทางห้องปฏิบัติการและลักษณะพยาธิวิทยาของตับ
1. HBeAg-positive chronic HBV infection	ชื่อเดิมคือ immune tolerant phase เป็นช่วงที่รับเชื้อมามีปริมาณเชื้อมาก แต่การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันน้อย และมักไม่มีอาการตับอักเสบ พบในเด็กที่เชื้อจากมารดาเป็นส่วนใหญ่ และอยู่ในระยะนี้นาน 10-30 ปีจนถึงวัยผู้ใหญ่	Positive	ปริมาณสูง > 20,000 – 2 x 10 ⁹	ALT ปกติ และไม่พบการอักเสบในเนื้อตับ
2. HBeAg-positive chronic hepatitis B	ชื่อเดิมคือ immune clearance phase เป็นช่วงที่ภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นและตอบสนองต่อ HBV มากขึ้น ผู้ป่วยส่วนหนึ่งสามารถควบคุมปริมาณเชื้อได้ภายในไม่กี่เดือน และเกิด HBeAg seroconversion* และเข้าสู่ระยะ 3 ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะไม่สามารถควบคุมเชื้อได้ และเกิดการอักเสบของตับอย่างต่อเนื่องจนเกิดพังผืดในตับ และเป็นตับแข็งในเวลาต่อมา	Positive	ปริมาณสูง > 20,000 – 2 x 10 ⁹	ALT สูง และมีการอักเสบในเนื้อตับ อาจพบพังผืดหรือตับแข็งได้ ขึ้นกับระยะเวลาที่ตรวจพบ
3. HBeAg negative chronic HBV infection	ชื่อเดิมคือ inactive carrier phase เป็นระยะที่ร่างกายควบคุมเชื้อได้ และ HBV ไม่มีการแบ่งตัวแล้ว	Negative (Anti-HBe positive)	มัก < 2,000	ALT ปกติ เนื้อตับไม่มีการอักเสบ แต่อาจพบพังผืดหรือตับแข็งหากอยู่ในระยะที่ 2 นาน

ALT = alanine aminotransferase, cccDNA = covalently closed circular deoxyribonucleic acid, HBV = hepatitis B virus

*HBeAg seroconversion ที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous) เมื่ออายุต่ำกว่า 40 ปีจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าที่อายุมากกว่า 40 ปี

ตารางที่ 1 ระยะเรื้อรังของการติดเชื้อตับอักเสบ^{5, 7} (ต่อ)

ระยะ	คำอธิบาย	HBeAg	HBV DNA (IU/mL)	ค่าทางห้องปฏิบัติการและลักษณะพยาธิวิทยาของตับ
4. HBeAg negative chronic hepatitis B	ชื่อเดิมคือ reactivation phase เป็นระยะที่พบจำนวนไวรัสเพิ่มขึ้นหลังจากผ่านระยะที่ 3 มาแล้ว แต่จำนวนไวรัสก็ไม่สูงเท่ากับระยะที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักตรวจพบการกลายพันธุ์ของเชื้อทำให้ได้ไวรัสที่ไม่มี HBeAg และยังสามารถแบ่งตัวได้บ้าง ปริมาณไวรัสจึงมีน้อยกว่าช่วงที่มี HBeAg positive	Negative (Anti-HBe positive)	มัก > 2,000	ALT สูงหรือปกติ และอาจพบเนื้อตับอักเสบ พังผืดหรือตับแข็ง ขึ้นกับเวลาที่อยู่ในระยะที่ 2
5. HBsAg-negative phase	มีอีกชื่อหนึ่งคือ occult HBV infection เป็นระยะติดเชื้อแบบแฝงที่ตรวจไม่พบ HBsAg และอาจตรวจ anti-HBs พบหรือไม่พบ แต่จะตรวจพบ anti-HBc IgG ได้ หากผู้ป่วยได้รับประทานยาคูมิคัมกันอาจทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของ HBV infection ได้	ไม่เกี่ยวข้อง	มักตรวจไม่พบ (แต่อาจตรวจพบ cccDNA)	ALT ปกติ

ALT = alanine aminotransferase, cccDNA = covalently closed circular deoxyribonucleic acid, HBV = hepatitis B virus

*HBeAg seroconversion ที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous) เมื่ออายุต่ำกว่า 40 ปีจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าที่อายุมากกว่า 40 ปี

ผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาควรได้รับการติดตามและประเมินการเปลี่ยนแปลงของตับเป็นระยะทุก 3-6 เดือน

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังโดยทั่วไปแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่

1. ยาฉีด conventional หรือ pegylated interferon alpha-2a หรือ 2b ออกฤทธิ์

เป็น immunomodulator สำหรับ cell-mediated immunity และอาจช่วยลดการแบ่งตัวของ HBV ได้^๑ ยาในกลุ่มนี้มีข้อดี คือ ไม่ก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาหรือกลายพันธุ์ มีระยะเวลาในการใช้ยาที่แน่นอน ประสิทธิภาพในการทำให้เกิด HBeAg และ HBsAg seroconversion เมื่อสิ้นสุดเวลาการรักษาที่สูงกว่ายาชนิดรับประทาน^๑ ในทางตรงข้าม ยากลุ่มนี้มีข้อด้อยในเรื่องของการทนต่อยา เนื่องจากยาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในหลายระบบร่างกาย ได้แก่ เจ็บบริเวณที่ฉีดยา อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามข้อ มีไข้ หนาวสั่น ผื่นร่วง คลื่นไส้ อาเจียน รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่รุนแรงและเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ เช่น หัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย ชี้นำเสริม วิตกกังวล โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) เกิดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ที่ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ ข้อห้ามของการใช้ interferon^{2,3} ได้แก่

- ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นมากแล้ว (decompensated cirrhosis, Child-Turcotte Pugh (CTP) score > 6)
- มีประวัติแพ้ยา interferon
- ภาวะซึมเศร้ารุนแรงที่ยังควบคุมไม่ได้
- ตั้งครรภ์หรือไม่เต็มใจที่จะยินยอมในการคุมกำเนิด
- ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ยกเว้นการผ่าตัดเปลี่ยนตับ
- มีโรคประจำตัวที่ยังควบคุมรักษาได้ไม่ดี เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด ถุงลมโป่งพอง และโรคไทรอยด์ เป็นต้น

ดังนั้น ประเด็นสำคัญที่เภสัชกรควรพิจารณาเป็นพิเศษ คือ การคัดกรองบุคคลที่เป็นข้อห้ามใช้ยา ขนาดยาที่เหมาะสมที่คำนวณตามน้ำหนักตัว ตารางการบริหารยา และให้คำแนะนำผู้ป่วยในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ของตนเองและการปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการผิดปกติ และสอบถามอาการไม่พึงประสงค์ทั้งรุนแรงและไม่รุนแรงข้างต้นทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมารับการติดตามการรักษา รวมถึงอาจให้คำแนะนำแก่แพทย์ในการปรับขนาดยาสำหรับอาการไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะซึมเศร้าที่มีความรุนแรงปานกลาง

2. ยารับประทานชนิด oral nucleoside หรือ nucleotide analogs ออกฤทธิ์ยับยั้ง

การแบ่งตัวของเชื้อไวรัส ซึ่งมีข้อดีโดยรวม คือ การบริหารยาที่สะดวก อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง และมีประโยชน์สำหรับผู้ที่เป็นข้อห้ามสำหรับการใช้ยาฉีด interferon เช่น decompensated cirrhosis หลัງตั้งครรภ์ (ข้อห้ามเฉพาะ tenofovir และ telbivudine) ผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายตับ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน^{2, 3} อย่างไรก็ตาม การใช้ยาชนิดรับประทานนี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ระยะเวลาในการรักษาที่ยังไม่แน่นอน^{7, 9} ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการหยุดยาที่ยอมรับกันโดยทั่วไป (universal stopping rule) แต่อาจพิจารณาหยุดยาโดยยึดตามผลลัพธ์การรักษา คือ HBeAg seroconversion ในผู้ที่มี HBeAg positive หรือ HBsAg seroconversion/loss ในผู้ที่มีผล HBeAg negative นอกจากนี้ ยารับประทานบางชนิดนั้น มีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาดื้อยาตามมาได้ง่าย (low barrier to resistance) ได้แก่ lamivudine, adefovir และ telbivudine สำหรับยาที่มีปัญหาดื้อยาคำ (high barrier to resistance) ได้แก่ entecavir, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และ tenofovir alafenamide (TAF) นอกจากนี้ ยาชนิดรับประทานทั้งหมดถูกขับทิ้งทางไตในปริมาณที่น้อยสำคัญและจำเป็นต้องปรับขนาดตามค่าการทำงานของไต (creatinine clearance คำนวณโดย Cockcroft-Gault equation ในหน่วยมิลลิลิตรต่อนาที [mL/min])² ดังนั้น หากแพทย์พิจารณาใช้ยาชนิดรับประทาน ตามแนวทางของประเทศไทยแนะนำให้การใช้ entecavir หรือ tenofovir เป็นยาทางเลือกแรกเพื่อลดปัญหาการดื้อยาในอนาคต ดังนั้น เกสัชกรจึงควรตรวจสอบขนาดการใช้ยาที่เหมาะสมตามค่าการทำงานของไต หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตที่ไม่จำเป็น เช่น ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ให้คำแนะนำในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ของยา ตรวจสอบวินัยในการรับประทานยา การแก้ปัญหาเมื่อลืมรับประทานยา อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องเนื่องจากต้องรับประทานในระยะยาว หากผู้ป่วยมีปัญหาทางยา อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดต่ำลงได้ นอกจากนี้ หากมีการหยุดยาชนิดรับประทาน เช่น adefovir, lamivudine, telbivudine จะพบว่าผู้ป่วยบางส่วนมีอาการกำเริบกลับมาใหม่ได้และบางกรณีอาจมีความรุนแรงมาก¹⁰ เกสัชกรจึงควรระมัดระวังและให้คำแนะนำในผู้ป่วยสำหรับปัญหาเหล่านี้ให้ชัดเจน

ตารางที่ 2 รายการยา ขนาดยา และสิ่งที่ควรติดตามสำหรับยารักษาตับอักเสบบี ในประเทศไทย^{2, 10}

ชื่อยา	ขนาดยาสำหรับตับอักเสบบี	สิ่งที่ควรติดตาม/ให้คำแนะนำ
ยาฉีด interferon		
	- Conventional interferon alpha ขนาด 5-10 MU ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์เป็นเวลานาน 6 เดือน - Pegylated interferon alpha-2a ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังขนาด 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็น เวลานาน 12 เดือน หรือ - Pegylated interferon alpha-2b ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ขนาด 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 เดือน	- ควรติดตามอาการเจ็บบริเวณที่ฉีดยา อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามข้อ มีไข้ หนาวสั่น ผื่นร่วง คลื่นไส้ อาเจียน - ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) - การทำงานของไทรอยด์ (thyroid function test)
ยาชนิดรับประทาน		
Adefovir dipivoxil	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	- ค่าการทำงานของไต (เป็นพิษต่อไต) - ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) - ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) - ภาวะ azotemia - อ่อนแรง (asthenia) - ตับโตและไขมันพอกตับรุนแรง
Clevudine	30 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	- ค่าการทำงานของไต - Myopathy, กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness)
Entecavir	0.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	- ค่าการทำงานของไต - Myopathy - Lactic acidosis (rare/serious) - Hepatomegaly

ตารางที่ 2 รายการยา ขนาดยา และสิ่งที่ควรติดตามสำหรับยารักษาตับอักเสบบีในประเทศไทย^{2,10} (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยาสำหรับตับอักเสบบี	สิ่งที่ควรติดตาม/ให้คำแนะนำ
ยาชนิดรับประทาน (ต่อ)		
Lamivudine	100-150 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	• ค่าการทำงานของไต • Nasopharyngitis • Myopathy, neuropathy (rare/serious) • ภาวะตับอ่อนอักเสบ (rare/serious) • Lactic acidosis (rare/serious)
Telbivudine	600 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	• ค่าการทำงานของไต (สำหรับการปรับขนาดยา) • Myopathy (อาการไม่รุนแรง พบบ่อยเมื่อใช้ร่วมกับ interferon alpha) • คลื่นไส้ ท้องเสีย
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	• ค่าการทำงานของไต (ยามีผลทำให้เกิดพิษต่อไต) • ค่าฟอสเฟตในเลือด • ภาวะ Fanconi syndrome • Osteomalacia (พบมากในผู้ป่วย HIV) • Lactic acidosis (rare/serious)
Tenofovir alafenamide (TAF)	25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	• ค่าการทำงานของไต (สำหรับปรับขนาดยา แต่เกิดความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่า TDF) • คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย • ซึมเศร้า • อ่อนแรง

ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus; HCV)

คุณลักษณะของเชื้อ การติดเชื้อ และการดำเนินไปของโรค

HCV จัดเป็น ribonucleic acid (RNA) virus ที่มีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ (genotype) โดยสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในประเทศไทยคือ สายพันธุ์ที่ 3 และรองลงมา คือ สายพันธุ์ที่ 1¹¹ ช่องทางในการติดต่อของ HCV จะเหมือนกับ HBV คือ จากการสัมผัสเลือดและสารคัดหลั่งต่างๆ ผ่านทางเยื่อเมือก เพศสัมพันธ์ การรับเลือด การสักผิวหนัง การฉีดยาเสพติด โดนเข็มตำ โดยทั่วไปผู้ป่วย HCV มักแสดงอาการผิดปกติในช่วง 2-12 สัปดาห์หลังรับเชื้อ⁵ แต่อาการเหล่านั้นมักไม่จำเพาะหรือชัดเจน จึงเป็นเหตุให้ผู้ป่วย HCV ส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาหรือติดตามอย่างเหมาะสมจนกลายเป็นการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ที่อาจตรวจพบเพียงค่าเอนไซม์ตับที่ผิดปกติเท่านั้นโดยไม่มีระยะกำเริบแบบที่พบใน HBV จึงทำให้ส่งผลเสียในระยะยาวเกิดเป็นภาวะตับแข็ง variceal bleeding หรือมะเร็งตับที่เป็นสาเหตุของการมาพบแพทย์และตรวจพบการติดเชื้อ HCV ในที่สุด ดังนั้น การป้องกันโดยหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงจึงมีความสำคัญ เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HCV และการตรวจคัดกรอง HCV ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงจึงมีความสำคัญ เพื่อให้สามารถเริ่มยารักษาได้เร็วและการรักษาในปัจจุบันทำให้หายขาดจาก HCV ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น liver enzyme (AST, ALT) มักไม่จำเพาะสำหรับการวินิจฉัยแต่อาจเป็นเครื่องมือสำหรับคัดกรองเบื้องต้นที่ควรตรวจร่วมกับการตรวจภูมิคุ้มกันต่อ HCV (anti-HCV)^{3, 5} ซึ่งการที่ anti-HCV ได้ผลเป็นบวกอาจไม่ได้ช่วยให้ทราบว่ากำลังติดเชื้อในระยะเฉียบพลัน ระยะเรื้อรัง หรือหายจากการติดเชื้อแล้ว แต่เป็นเครื่องมือที่ดีในการคัดกรองผู้ติดเชื้อที่จำเพาะมากขึ้น โดยผลบวกนี้จะพบได้หลังจากรับเชื้อประมาณ 4-8 สัปดาห์ และคงอยู่ในระหว่างการติดเชื้อไปจนถึงหลายปีหลังจากหายจากการติดเชื้อแล้ว ดังนั้น เมื่อตรวจพบ anti-HCV แล้ว จึงควรตรวจ HCV RNA และ HCV genotype ต่อเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาต่อไป อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าติดเชื้อ HCV ระยะแรก (acute hepatitis C) และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ผู้ป่วย HIV หรือผู้ป่วยที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน ให้ตรวจ HCV RNA แม้ว่าผลตรวจ anti-HCV เบื้องต้นจะเป็นผลลบ³

สิ่งสำคัญสำหรับการใช้ยารักษา HCV infection

ยาที่ใช้สำหรับรักษา HCV infection ในประเทศไทยแสดงดังตารางที่ 3 การพิจารณาเริ่มใช้ยาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561³

นั้นแนะนำให้เริ่มในผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยมีอายุคาดหวัง (life expectancy) ต่ำจากโรคร่วมอื่นๆ ที่ไม่สามารถรักษาหรือแก้ไขได้ สูตรยาหลักที่ใช้เป็นสูตรผสมระหว่าง direct-acting antivirals (DAAs) 1-2 ชนิด และอาจใช้ร่วมกับ pegylated interferon และ ribavirin ขึ้นกับสายพันธุ์ของเชื้อ HCV หรือมีภาวะตับแข็ง สำหรับระยะเวลาในการรักษา (treatment duration) ตั้งแต่ 8-24 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์เชื้อ HCV สูตรยา และปัจจัยร่วมของผู้ป่วย เช่น การมี advanced fibrosis หรือปริมาณ HCV RNA ก่อนการรักษา ตัวอย่างสูตรยาที่ใช้ได้สำหรับเชื้อทุกสายพันธุ์ ได้แก่ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir และ sofosbuvir ร่วมกับ ledipasvir

กรณีที่มีการติดเชื้ออื่นๆ ร่วมด้วย เช่น HBV สามารถรักษา HCV และ HBV infection ไปตามแนวทางปกติได้³ กรณีติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย สูตรยาและระยะเวลาการรักษาสำหรับ HCV infection ยังคงเหมือนเดิม แต่ควรพิจารณาว่าหากผู้ป่วยไม่มีอาการและมี CD4 count > 500 cell/mm³ ควรรักษา HCV ให้ครบระยะเวลารักษา ก่อนจะเริ่ม antiretroviral agents หากต้องรักษา HIV และ HCV ไปพร้อมๆ กัน ควรเริ่มรักษา HIV ให้สูตรยาคงที่ก่อนจึงเริ่มยารักษา HCV นอกจากนี้ควรระมัดระวังปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยาสำหรับรักษาโรคติดเชื้อทั้งสองด้วย

กรณีที่ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังและ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ยังมากกว่า 30 mL/min/1.73 m² สามารถใช้ยารักษา HCV infection ชนิดรับประทานในขนาดปกติต่อไปได้^{3, 10} แต่หาก eGFR < 30 mL/min/1.73 m² หรือได้รับการฟอกไต จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยา sofosbuvir เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาใช้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขณะที่ยาในกลุ่ม DAAs ที่ยังใช้ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา คือ daclatasvir, velpatasvir และยาสูตรผสมระหว่าง elbasvir และ grazoprevir ซึ่งสำหรับเชื้อบางสายพันธุ์ เช่น สายพันธุ์ที่ 2 และ 3 อาจต้องพิจารณาใช้ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ขนาดต่ำ (200 มิลลิกรัม วันละครั้ง)³

อาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม DAAs ที่ใช้รักษา HCV infection เป็นหลักนั้น โดยรวมมีความปลอดภัยดี (ตารางที่ 3) สำหรับ ribavirin นั้นอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางชนิด hemolytic anemia ซึ่งแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาลงเมื่อ hemoglobin < 10 g/dL หรือมีการลดลงมากกว่า 3 g/dL หรือหยุดยาหาก hemoglobin < 8.5 g/dL³ หรือการใช้ pegylated interferon นั้นทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไปแล้วในหัวข้อ HBV infection

ตารางที่ 3 รายการยาและขนาดยาสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ในประเทศไทย^{2, 3, 10}

ยา		ขนาดยา		สิ่งที่ควรติดตาม/ให้คำแนะนำ
Pegylated interferon alpha-2a	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 135 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	ข้อมูลในตารางที่ 2		
	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 1 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง			
Ribavirin	1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (น้ำหนักตัวน้อยกว่า 75 กิโลกรัม)	• Hemolytic anemia - Hemoglobin, reticulocyte - Serum bilirubin - Iron - Uric acid		
	1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (น้ำหนักตัวตั้งแต่ 75 กิโลกรัม ขึ้นไป)			• อ่อนเพลีย ไอ เป็นผื่น • Wheezing หรือมีผลต่อการทำงานของปอด (ระวังกรณีใส่ท่อช่วยหายใจ)
Sofosbuvir	400 มิลลิกรัม วันละครั้ง			• โดยทั่วไปปลอดภัยดี อาจทำให้มีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย นอนไม่หลับได้
Ledipasvir/sofosbuvir	90 มิลลิกรัม/400 มิลลิกรัม วันละครั้ง			• Sofosbuvir, ledipasvir อาจเพิ่มระดับ tenofovir ดังนั้น ต้องระวังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HBV และ HCV ร่วมกัน โดยเฉพาะความเป็นพิษต่อไตของ TDF จึงอาจต้องปรับเป็น TAF แทน
Sofosbuvir/velpatasvir	400 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัม วันละครั้ง			

BCRP = breast cancer resistance protein, CYP = cytochromeP450, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, HIV = human immunodeficiency virus, OATP = organic anion transporting polypeptide, P-gp = P-glycoprotein, PPIs = proton pump inhibitors, TAF = tenofovir alafenamide, TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ตารางที่ 3 รายการยาและขนาดยาสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ^{2, 3, 10} (ต่อ)

ยา	ขนาดยา	สิ่งที่ควรติดตาม/ให้คำแนะนำ
Sofosbuvir (ต่อ)		• Sofosbuvir เมื่อใช้คู่กับ amiodarone อาจเพิ่มความเสี่ยง bradycardia (ไม่ทราบกลไก)
Ledipasvir/sofosbuvir (ต่อ)		• Ledipasvir จำเป็นต้องอาศัยความเป็นกรดในกระเพาะอาหารเพื่อช่วยการดูดซึม
Sofosbuvir/velpatasvir (ต่อ)		จึงควรเว้นระยะห่างของ ledipasvir กับ antacid 4 ชั่วโมง หรือใช้ histamin-2 blocker ในขนาดไม่เกินกว่าขนาดปกติ สำหรับการใช้ยา omeprazole ขนาดยาไม่ควรเกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน หรือขนาดยาเทียบเท่าสำหรับ PPI ชนิดอื่น และควรรับประทานพร้อมกับ ledipasvir พร้อมมื้ออาหาร • Sofosbuvir และ ledipasvir เป็น substrate ของ P-gp และ BCRP หากใช้คู่กับ efavirenz จะทำให้ระดับยาทั้งสองลดลงได้ ในทางตรงกันข้ามหากใช้คู่กับ cobicistat จะเพิ่มระดับ ledipasvir ได้ถึง 2 เท่า และ ledipasvir สามารถเพิ่มระดับ rosuvastatin จากการยับยั้ง BCRP จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้คู่กัน • Velpatasvir มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคล้ายกับ ledipasvir ควรระวังการใช้ยาลดกรด เช่นเดียวกับ ledipasvir แต่เวลาในการรับประทาน sofosbuvir/ledipasvir ควรเว้นอย่างน้อย 4 ชั่วโมงก่อนรับประทาน PPIs (ต่างจากกรณีของ ledipasvir ที่ต้องรับประทานพร้อมกัน) และระวังปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อ CYP3A, P-gp และ BCRP

BCRP = breast cancer resistance protein, CYP = cytochrome P450, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, HIV = human immunodeficiency virus, OATP = organic anion transporting polypeptide, P-gp = P-glycoprotein, PPIs = proton pump inhibitors, TAF = tenofovir alafenamide, TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ตารางที่ 3 รายการยาและขนาดยาสำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ในประเทศไทย^{2, 3, 10} (ต่อ)

ยา	ขนาดยา	สิ่งที่ควรติดตาม/ให้คำแนะนำ
Daclatasvir	60 มิลลิกรัม วันละครั้ง	• โดยทั่วไปปลอดภัย อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลียได้ • เป็น substrate ของ CYP3A, P-gp และสามารถยับยั้ง P-gp, BCRP, OATP1B1 ได้ ดังนั้นจึงต้องหลีกเลี่ยงหรือปรับขนาดยาเมื่อใช้ด้วยกันที่เป็น substrate หรือมีผลยับยั้งหรือเพิ่มการทำงานของเอนไซม์หรือตัวพาเหล่านี้
Elbasvir/grazoprevir	50 มิลลิกรัม / 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง	• โดยทั่วไปปลอดภัย อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลียได้ • Grazoprevir เป็น substrate ของ CYP3A4, P-gp และ OATP1B1 จึงควรระวังหรือหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็น moderate หรือ strong inhibitor หรือ inducer ของเอนไซม์หรือตัวพาเหล่านี้ เช่น HIV protease inhibitors, efavirenz • Elbasvir เป็น substrate ของ CYP3A และ P-gp และเป็นตัวยับยั้งของ BCRP และ P-gp

BCRP = breast cancer resistance protein, CYP = cytochromeP450, HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, HIV = human immunodeficiency virus, OATP = organic anion transporting polypeptide, P-gp = P-glycoprotein, PPIs = proton pump inhibitors, TAF = tenofovir alafenamide, TDF = tenofovir disoproxil fumarate

หลัก 3 ประการในการดูแลการใช้ยาสำหรับสำหรับไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบี

การดูแลและให้คำแนะนำการใช้ยาสำหรับการติดเชื้อ HBV, HCV นั้นควรพิจารณาไปที่ องค์ประกอบสำคัญ 3 ประการ คือ การเลือกใช้ยา การสร้างความร่วมมือกับผู้ป่วย และการสื่อสาร ที่ดีระหว่างบุคลากรสาธารณสุข ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

1. ตรวจสอบการเลือกยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย เป็นสิ่งที่เภสัชกรประเมินเสมอหาก สามารถทำได้ในช่วงเวลาปฏิบัติงาน โดยเฉพาะเภสัชกรที่ปฏิบัติงานที่คลินิกผู้ป่วยนอก ซึ่งยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยตับอักเสบบีและซีนั้นสามารถอ้างอิงได้จากแนวทางการรักษา โดยสมาคม โรคตับแห่งประเทศไทย^{2,3} (เว็บไซต์ <https://thasl.org/thasl-guideline/>)

- พิจารณาผลกระทบจากโรคร่วม เช่น โรคไตเรื้อรัง ติดเชื้อ HIV หรือปฏิกิริยาระหว่างยา ที่ส่งผลต่อการรักษา โดยทำการประสานรายการยาอย่างเป็นระบบและอ้างอิงข้อมูลจากฐานข้อมูล ยาของโรงพยาบาลหรือจากเว็บไซต์ <https://www.hep-druginteractions.org/> ซึ่งจัดทำโดย University of Liverpool เพื่อการปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนยาที่เหมาะสม

- ประเมินปัจจัยที่ขัดขวางการใช้ยาของผู้ป่วย ได้แก่ วินัยในการรับประทานยา และอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แม้โดยส่วนใหญ่ยาที่ใช้จะรับประทานวันละครั้งแต่ผู้ป่วยบางรายอาจ มีโรคร่วมอื่นๆ ที่มียาจำนวนมากอยู่เดิมที่อาจทำให้การรับประทานยามีความซับซ้อน และใน บางครั้งอาจมีการปรับขนาดยา เปลี่ยนชนิดยา หรือแม้แต่กำหนดเวลาการรับประทานยาที่จำเพาะ เมื่อมีปฏิกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้น แต่ผู้ป่วยไม่ได้ปฏิบัติตาม ซึ่งจะส่งผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้ เภสัชกรจึงควรติดตามประเด็นเหล่านี้อย่างใกล้ชิดทุกครั้ง

2. สร้างความร่วมมือกับผู้ป่วย โดยมุ่งเน้นให้ผู้ป่วยเกิดความตระหนักและเห็นความ สำคัญของการรักษาที่ส่งผลต่อคุณค่าในชีวิตของผู้ป่วย โดยประเด็นต่างๆ ที่ควรให้คำแนะนำและ ตรวจสอบได้แก่

- การเน้นย้ำถึงความสำคัญของวินัยในการรับประทานยา รวมถึงวิธีการแก้ไขปัญหาเมื่อ ลืมรับประทานยา หรือเมื่อมีเหตุจำเป็นที่ทำให้ไม่สามารถมาโรงพยาบาลตามนัดได้ เช่น วันหยุด ที่ติดต่อกันระยะยาว ช่วงลาพักร้อน

- เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้เมื่อเริ่มยาหรือปรับขนาดยา และแนวทางใน การปฏิบัติที่เหมาะสมเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ควรมาโรงพยาบาลเมื่อใด

- ประเมินการรักษาและมาตรการป้องกันอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การได้รับวัคซีนป้องกัน

ไวรัสตับอักเสบบี หรือบี (ขึ้นกับประวัติของผู้ป่วย และคู่สามี ภรรยาหรือคู่นอน) การหลีกเลี่ยง การดื่มแอลกอฮอล์ การปฏิบัติตัวที่เหมาะสมและปลอดภัยต่อคนรอบข้าง เช่น การจัดการกับของ ใช้งานตัว การมีเพศสัมพันธ์ที่เหมาะสม (การสวมถุงยางอนามัยช่วยลดความเสี่ยงในการแพร่เชื้อได้ แต่คู่นอนยังอาจติดเชื้อได้อยู่ โดยเฉพาะคู่นอนที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัส)

3. การสื่อสารกับบุคลากรสาธารณสุขที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วย เป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเฉพาะเมื่อตรวจพบปัญหาทางยาหรือมีการปรับเปลี่ยนการรักษา เกสซักรควรเป็นผู้ตรวจสอบ และประเมินการจัดการด้านยาในภาพรวมทั้งหมดว่าทุกฝ่ายรับทราบถึงปัญหาและแนวทางปฏิบัติที่ ปรับเปลี่ยนหรือไม่

บทสรุป

ประเด็นปัญหาสำคัญของการติดเชื้อ HBV และ HCV นั้นแตกต่างกัน แต่โรคติดเชื้อทั้งสองชนิดนั้นเหมือนกันคือก่อให้เกิดปัญหาในระยะยาวที่รุนแรงกับผู้ป่วย เช่น ตับแข็ง มะเร็งตับ และการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมช่วยชะลอหรือป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาดังกล่าวได้ ดังนั้น เกสซักร จึงมีบทบาทที่สำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้ ได้รับยาที่เหมาะสม ทั้งชนิดและขนาดยา รวมถึงใช้ยาได้ตลอดระยะเวลาการรักษาโดยปราศจากปัญหาทางยาที่ป้องกันและแก้ไขได้

เอกสารอ้างอิง

1. The Lancet. Viral hepatitis elimination: a challenge, but within reach. Lancet. 2022;400(10348): 251.
2. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์; 2558.
3. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 พิมพ์ครั้งที่ 1.กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์; 2561.
4. ดวงนภา อินทรสงคราม, อุมพร ลิ้มทัย, วชิรญา อธิมั่ง และคณะ. ชีวิตวิทยาของไวรัสตับอักเสบบี: ทบทวนวรรณกรรม. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2564;2:169-85.
5. ส่องหล้า จิตแสง. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี. สรรพสิทธิเวชสาร. 2562;40:61-83.
6. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. Hepatology. 2009;49 (5 Suppl):S45-55.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
8. Woo ASJ, Kwok R, Ahmed T. Alpha-interferon treatment in hepatitis B. Ann Transl Med. 2017;5(7): 159.

9. Martin P, Nguyen MH, Dieterich DT, et al. Treatment algorithm for managing chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2021 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(8):1766-75.
10. Kiser JJ. Treatment of viral hepatitis (HBV/HCV). In: Brunton LL, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023.
11. Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon N, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126764.

Comprehensive Counseling for Heart Failure Patient

วิภารักษ์ รัตนวิภาณนท์



บทนำ

โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) เป็นโรคที่มีความสำคัญทางสาธารณสุขเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ด้วยลักษณะการดำเนินไปของโรคที่ผู้ป่วยมักมีอาการคงที่สลับกับช่วงที่มีอาการกำเริบ ทำให้ผู้ป่วยต้องรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและอาจมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาตามลักษณะอาการในแต่ละครั้งที่มาติดตามการรักษา นอกจากนี้ ยังมีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์และผู้ดูแลอย่างใกล้ชิด โรคนี้จึงเป็นโรคที่มีนัยสำคัญทางสุขภาพและค่าใช้จ่ายทั้งในระดับบุคคลและระดับประเทศ นอกจากนี้ แนวทางการใช้ยาในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวยังมีความซับซ้อนและจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกันเพื่อให้เกิดผลดีในแง่ของการลดอัตราการกำเริบของโรค รวมถึงช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรคหัวใจล้มเหลวบางชนิด จึงไม่น่าแปลกใจที่หลาย ๆ ครั้งจะพบปัญหาจากการใช้ยาที่เกิดจากความสับสนหรือไม่เข้าใจในวิธีการใช้ยาอย่างถูกต้องของทั้งผู้ป่วยและผู้ดูแล เกสซักรจึงเข้ามามีบทบาทสำคัญที่จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจในแนวทางการใช้ยา การเพิ่มความรู้ให้แก่ผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงแนวทางการบริหารยาอย่างถูกต้อง เพื่อมุ่งหวังให้เกิดการใช้ยาที่เหมาะสมและมีความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้ป่วย

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวแต่ละประเภท

เนื่องจากการรักษาโรคหัวใจล้มเหลวถูกจัดแบ่งออกตามค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) ซึ่งมีลักษณะการดำเนินไปของโรครวมถึงแนวทางการใช้ยาในการรักษาที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก ผู้เขียนจึงขอจัดแบ่งเนื้อหาที่เกี่ยวกับแนวทางการใช้ยาตาม LVEF เพื่อให้ง่ายต่อความเข้าใจ ดังนี้

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)

• ชนิดของยาที่ใช้

ผู้ป่วย HFrEF เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีนักเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าร้อยละ 40¹ อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพัฒนาอย่างก้าวกระโดดนับตั้งแต่มีการค้นพบยารักษาของ HFrEF ที่คาดว่าเกิดจากการปรับตัวของร่างกายที่มีต่อการลดลงของ cardiac output จนทำให้เกิดการกระตุ้น

ระบบซิมพาเทติก (sympathetic nervous system, SNS) และระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ที่มากเกินไปจนทำให้เกิดความเสื่อมต่อหัวใจทั้งในด้านโครงสร้างและการทำงานของหัวใจอย่างต่อเนื่อง² ดังนั้น จึงมีการนำยาที่ออกฤทธิ์ลดการทำงานของระบบ SNS และ RAAS มาทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในลักษณะของการทำการวิจัยทางคลินิกขนาดใหญ่ในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF จนพบว่า ยากลุ่มดังกล่าวช่วยลดโอกาสในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบจนนำไปสู่การรักษาตัวในโรงพยาบาล (hospitalization for heart failure) รวมถึงยังส่งผลช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อีกด้วย ยากลุ่มดังกล่าวจึงกลายมาเป็นยาหลัก (guideline-directed medical therapy, GDMT) ในผู้ป่วย HFrEF ซึ่งได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), ยากลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB), ยากลุ่ม beta blocker (BB) และยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)¹ นอกจากนี้ ยังมีการพัฒนายากลุ่มใหม่ คือ angiotensin receptor/neprilysin inhibitor (ARNI) ที่นอกจากจะมีตัวยาที่ช่วยลดการทำงานของระบบ RAAS แล้ว ยังมีตัวยาที่ออกฤทธิ์ส่งเสริมการทำงานของระบบ natriuretic peptide (NP) ซึ่งส่งผลดีต่อหัวใจในหลายประการ เช่น ช่วยให้เกิดการขับน้ำและเกลือส่วนเกินออกจากร่างกาย และคาดว่าจะมีผลช่วยป้องกันความเสื่อมของโครงสร้างหัวใจซึ่งอาจนำไปสู่การลดโอกาสในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงที่มักพบในผู้ป่วยโรคหัวใจได้อีกด้วย^{3, 4} ส่วนยากลุ่มใหม่ล่าสุดที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าส่งผลดีต่อผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF คือ ยากลุ่ม sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) ที่พบว่า ช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลรวมถึงช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย HFrEF ด้วยเช่นกัน^{5, 6} ดังนั้น จากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบัน แนวทางการรักษาหลายฉบับจึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาหลัก 4 กลุ่มในผู้ป่วย HFrEF เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพสูงสุด คือ ยากลุ่ม ACEI หรือยากลุ่ม ARNI ร่วมกับยากลุ่ม BB ร่วมกับยากลุ่ม MRA ร่วมกับยากลุ่ม SGLT2i¹

นอกจากยากลุ่มหลักแล้ว ยังมียากลุ่มที่ช่วยเสริมการรักษาในแง่ของการลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแต่ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ได้แก่ digoxin⁷, ivabradine⁸, hydralazine/nitrate⁹ และ vericiguat¹⁰ ซึ่งยาแต่ละกลุ่มจะมีรายละเอียดของการเลือกใช้ยาในผู้ป่วยที่มีลักษณะแตกต่างกันออกไป (รายละเอียดและลำดับการเลือกยาแสดงไว้ในตารางที่ 1) นอกจากนี้ ยังมียาอีกชนิดหนึ่งที่ทำให้ประโยชน์ในด้านการบรรเทาอาการที่เกิดจากหัวใจล้มเหลวที่ผู้ป่วยแทบทุกรายมีความจำเป็นต้องใช้ในช่วงใดช่วงหนึ่งของการรักษา คือ ยาขับปัสสาวะ ซึ่งยา

ตารางที่ 1 รายละเอียดของการเลือกใช้ในผู้ป่วย HFrEF¹

กลุ่มยารักษา HF		หมายเหตุ
Guideline-directed medical therapy (GDMT)	ACEI/ARB/ARNI	แนะนำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและลดอัตราการเสียชีวิต • ARBs: อาจพิจารณาในรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก ACEI/ARNI • ARNI: อาจพิจารณาเลือกใช้แทน ACEI/ARB
	BB (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinate, nebivolol)	แนะนำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและลดอัตราการเสียชีวิต
	MRA	
	SGLT2i (empagliflozin, dapagliflozin)	
ยาที่มีส่วนเสริมการรักษา	Loop diuretics	แนะนำในรายที่มีภาวะน้ำเกิน เพื่อบรรเทาอาการและลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
	Ivabradine	แนะนำในรายที่มี LVEF $\leq 35\%$ มีการเต้นของหัวใจแบบ sinus rhythm ที่อัตราเต้นของหัวใจขณะพัก ≥ 70 ครั้งต่อนาที ได้รับ GDMT แล้วยังมียาการไม่คงที่
	Hydralazine/nitrate	แนะนำในรายที่มี LVEF $\leq 45\%$ ได้รับ GDMT แล้วยังมียาการไม่คงที่ หรือพิจารณาใช้แทน ACEI/ARB/ARNI ในรายที่มีข้อห้ามใช้สำหรับยาในกลุ่มดังกล่าว
	Digoxin	แนะนำในรายที่ได้รับ GDMT แล้วยังมียาการไม่คงที่ และมีการเต้นของหัวใจแบบ atrial fibrillation
	Vericiguat*	แนะนำในรายที่ได้รับ GDMT แล้วยังมียาการไม่คงที่ (NYHA class II-IV)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor/neprilysin inhibitor, BB = beta blocker, LVEF = left ventricular ejection fraction, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, NYHA = New York Heart Association, SGLT2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

*ยานี้ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย

ที่มีข้อข้อแย้งหลายในเวชปฏิบัติของประเทศไทย คือ furosemide ยานี้มีส่วนช่วยบรรเทาอาการที่เกิดจากภาวะน้ำเกิน ไม่ว่าจะเป็นอาการหอบเหนื่อย และอาการบวมตามแขนและขา ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจากภาวะน้ำเกินที่สามารถควบคุมได้ดีจากการใช้ยา¹

● แนวทางการปรับขนาดยา

เนื่องจากมียาที่ต้องใช้ร่วมกันหลายชนิด ผู้เขียนขอแบ่งแนวทางการปรับขนาดยาตามบทบาทของกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษา HFrEF ดังนี้

○ *ยากลุ่มที่ใช้เป็นยาหลัก (GDMT)* เนื่องจากการใช้ยาในการศึกษาวิจัยเป็นการใช้ยาในลักษณะ start low, go slow คือ เริ่มยาในขนาดต่ำมาก และหากผู้ป่วยทนต่อยาได้ จะค่อย ๆ ทำการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละ 1 เท่าตัวทุก ๆ ประมาณ 2-4 สัปดาห์ การนำยามาใช้กับผู้ป่วยในเวชปฏิบัติก็มีแนวทางการปรับยาในลักษณะเดียวกัน นอกจากนี้ แนวทางการใช้ยายังมีลำดับการเริ่มยา GDMT ในแต่ละกลุ่มซึ่งจะค่อย ๆ เพิ่มกลุ่มยาที่ใช้ร่วมกันเมื่อผู้ป่วยสามารถทนต่อยากลุ่มก่อนหน้าได้แล้ว¹ ดังนั้น ในช่วงแรกของการรักษา ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องมาพบแพทย์และทีมให้การรักษาค่อนข้างบ่อยเพื่อทำการปรับขนาดยาจนถึงขนาดยาสูงสุดหรือขนาดยาสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยทนไหว นอกจากนี้ยังมีการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของการใช้ยาแต่ละชนิดดังตารางที่ 2¹¹ ซึ่งเป็นสิ่งที่ต้องติดตามทุกครั้งที่มีการปรับเพิ่ม-ลดขนาดยาเพื่อให้แน่ใจว่า ผู้ป่วยทนต่อยาได้และสามารถทำการปรับขนาดยาต่อไปได้

○ *ยากลุ่มเสริมการรักษา (add-on agent)* ยาหลายชนิดมีลักษณะของการปรับขนาดยาที่เหมือนกับ GDMT คือ ใช้หลักการ start low, go slow เช่น ivabradine และ hydralazine/nitrate ส่วนยา digoxin นั้น เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบและมีความเป็นพิษสูง จึงมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมคือ 0.5-0.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และควรติดตามค่าการทำงานของไตเป็นระยะในระหว่างการใช้ยา digoxin เนื่องจากการทำงานของไตที่ผิดปกตินั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่จะทำให้เกิดความเป็นพิษจากยา digoxin (digoxin intoxication)¹² ส่วนการปรับขนาดยา furosemide นั้น แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาจากภาวะน้ำเกินในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา อย่างไรก็ตาม ควรมีการติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับอิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ เนื่องจากยานี้ส่งผลกระทบต่ออิเล็กโทรไลต์หลายชนิด (ตารางที่ 2)¹¹

ตารางที่ 2 การติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยของการใช้ยาแต่ละชนิด¹¹

กลุ่มยา	ค่าทางห้องปฏิบัติการที่ควรติดตามขณะใช้ยา
ACEI/ARB/ARNI	• Blood urea nitrogen • Serum creatinine • Serum potassium
BB	• Blood urea nitrogen* • Serum creatinine*
MRA	• Blood urea nitrogen • Serum creatinine • Serum potassium
SGLT2i	• Blood urea nitrogen • Serum creatinine • Urinalysis**
Loop diuretics (furosemide)	• Blood urea nitrogen • Serum creatinine • Serum sodium • Serum chloride • Serum potassium • Serum magnesium • Serum calcium
Ivabradine	• Liver function test***
Digoxin	• Blood urea nitrogen • Serum creatinine • Digoxin level

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor/neprilysin inhibitor, BB = beta blocker, MRA = mineralocorticoid receptor antagonist, SGLT2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor

* ติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวในกรณีผู้ป่วยใช้ BB ที่ขับออกทางไตค่อนข้างมาก เช่น bisoprolol

** ไม่จำเป็นต้องติดตามในทุกครั้งที่มาพบแพทย์ อาจพิจารณาติดตามเมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

*** ไม่จำเป็นต้องติดตามในทุกครั้งที่มาพบแพทย์ อาจพิจารณาติดตามเมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสงสัยว่าการทำงานของตับมีความผิดปกติ

แนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายมากกว่าร้อยละ 40 ขึ้นไป (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF และ heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)

ผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF คือ ผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ร้อยละ 41-49 ส่วนผู้ป่วย HFpEF มีค่า LVEF ร้อยละ 50 ขึ้นไป จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่ากลุ่ม HFrEF กล่าวคือ มีอัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF และ HFpEF มีความแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF ค่อนข้างมาก กล่าวคือ ด้วยความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคของกลุ่ม HFpEF ยังไม่ชัดเจน ทำให้ในปัจจุบันไม่มียาที่ออกฤทธิ์ต่อการดำเนินไปของโรคมานัก การศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ยาบางชนิดมีส่วนช่วยลดโอกาสในการกำเริบของโรค เช่น ยากลุ่ม SGLT2i แต่ยังไม่พบว่ามียาใดที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างชัดเจน แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นการควบคุมโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้การดำเนินไปของโรคแย่ลง เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ และมุ่งเน้นการใช้ยาที่มีผลช่วยบรรเทาอาการที่เกิดจากภาวะน้ำเกิน นั่นคือ ยา furosemide ตามความมากน้อยของภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงอาจพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าช่วยลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF นั้นเป็นกลุ่มที่มีการวิจัยทางคลินิกที่ทดสอบประสิทธิภาพอย่างจำเพาะเจาะจงค่อนข้างน้อย อาจมีข้อมูลที่พอสรุปได้จาก subgroup analysis ของการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF จึงยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับแนวทางการใช้ยาที่หนักแน่นมากนัก อย่างไรก็ตาม พบว่า ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF คล้ายคลึงกับผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF มากกว่า HFpEF แนวทางการรักษาจึงแนะนำการใช้ยาอ้างอิงตามการใช้ยาของ HFrEF ซึ่งมาจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นหลัก¹

ดังนั้น หากสรุปใจความสำคัญของแนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF และ HFpEF อีกครั้ง จะเห็นว่า การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFmrEF จะมีความคล้ายคลึงกับการใช้ยาในผู้ป่วย HFrEF ทั้งชนิดของตัวยาและแนวทางในการปรับขนาดยา สิ่งที่น่าจะแตกต่างออกไป คือ ความเคร่งครัดของการใช้ GDMT ให้ครบถ้วนรวมถึงการปรับขนาดยา เนื่องจากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันนั้นยังไม่มี ความชัดเจนมากนักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขณะที่การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่ม HFpEF นั้นมีความแตกต่างอย่างสิ้นเชิงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF และ HFmrEF เนื่องจากมียาเพียงไม่กี่กลุ่มที่ให้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่ก็ยังไม่ชัดเจนต่อพยากรณ์ของโรคมานัก แนวทางการใช้ยาจึงเป็นเพียงการใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อบรรเทาอาการ และการควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหัวใจล้มเหลวซึ่งมักเป็นโรคร่วมทางหัวใจและหลอดเลือดที่มีในผู้ป่วยแต่ละราย

แนวทางการให้คำปรึกษาทางยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว

จากแนวทางการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวแต่ละกลุ่มข้างต้น จะเห็นว่า การใช้ยาในผู้ป่วยโรคนี้มีความซับซ้อนทั้งในแง่ของชนิดยา การติดตามการรักษาเพื่อปรับขนาดยา รวมถึงการติดตามการรักษาเพื่อป้องกันปัญหาที่อาจเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา การให้คำปรึกษาทางยาแก่ผู้ป่วยโรคนี้จึงมีความซับซ้อนตามไปด้วยเช่นกัน และเนื่องจากแนวทางการใช้ยามีความชัดเจนกว่าในผู้ป่วยกลุ่ม HFrEF เนื้อหาที่จะกล่าวถึงจึงขอมุ่งเน้นที่การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว และผู้เขียนจะขอแบ่งประเด็นในการให้คำแนะนำปรึกษาทางยา ดังนี้

ประเด็นที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยา

- **วิธีการใช้ยาในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตามการรักษา** เนื่องจากลักษณะการเริ่มยาและลักษณะการปรับยาในโรคหัวใจล้มเหลวเป็นการปรับเพิ่ม-ลดขนาดยาอย่างค่อยเป็นค่อยไป ทำให้ชนิดของยาและวิธีการใช้ยาในแต่ละครั้งแตกต่างจากการใช้ยาครั้งก่อนหน้าโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกที่เริ่มใช้ยาและอยู่ในช่วงของการปรับยา เกสซ์กรจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาตามรายละเอียดบนซองยาในแต่ละครั้ง ไม่ควรนำยาที่เหลือในครั้งก่อนมารับประทานปะปนกับยาที่มีวิธีการใช้แบบใหม่เนื่องจากอาจทำให้เกิดความสับสนในการใช้ยาจากฉลากยาเดิมจนทำให้เกิดการใช้ยาผิดชนิดหรือผิดวิธีได้

- **ลักษณะการปรับขนาดยาในโรคหัวใจล้มเหลว** จะเป็นการเริ่มยาในขนาดต่ำและค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยาเมื่อผู้ป่วยทนต่อยาแต่ละชนิดได้ ผู้ป่วยบางรายมีความเข้าใจว่า การเพิ่มขนาดยานั้นแปลว่าตนเองมีอาการแย่ลง ซึ่งเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนสำหรับโรคหัวใจล้มเหลว เกสซ์กรจึงควรอธิบายเพื่อให้เกิดความเข้าใจและเสริมสร้างกำลังใจในการใช้ยาตามแพทย์สั่งอย่างเคร่งครัดให้แก่ผู้ป่วย

- **ยาบางชนิด เป็นยาที่ใช้ตามอาการ** เช่น ยาขับปัสสาวะ ขนาดยาที่ใช้จะมีความไม่แน่นอน ขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ในแต่ละครั้ง จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยจดจำวิธีการใช้ยาในแต่ละครั้งให้แม่นยำเพื่อป้องกันความสับสนและอาจนำไปสู่การใช้ยาผิดขนาดและผิดวิธีได้

ประเด็นที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยในการใช้ยา

เนื่องจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และยาแต่ละชนิดเองก็มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ ทำให้มีความจำเป็นต้องติดตามและเฝ้าระวังการเกิดอาการ

ไม่พึงประสงค์จากยาค่อนข้างมาก รายละเอียดของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในภาพรวมที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาโรคหัวใจล้มเหลวกลุ่ม HFREF มีดังนี้

• ความดันโลหิตต่ำ

เนื่องจากยาหลายชนิดที่ใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเป็นยาที่มีผลลดระดับความดันโลหิต เช่น ยากลุ่ม ACEI, ARB, ARNI, BB และ MRA เมื่อมีการใช้ยาาร่วมกันจึงเพิ่มโอกาสที่จะทำให้ระดับความดันโลหิตลดต่ำกว่าค่าปกติ¹¹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่มีระดับความดันโลหิตตั้งต้นค่อนข้างต่ำอยู่เดิม ดังนั้น การติดตามระดับความดันโลหิตเป็นประจำจะช่วยป้องกันปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากความดันโลหิตต่ำ รวมถึงเป็นข้อมูลที่ช่วยในการปรับขนาดยาอย่างเหมาะสมอีกด้วย อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยวัดความดันโลหิตแล้วได้ค่าต่ำกว่าค่าปกติ เช่น วัดแล้วได้ค่าต่ำกว่า 120/80 มิลลิเมตรปรอท ไม่แนะนำให้ทำการปรับขนาดยาเองจนกว่าจะมีอาการที่เกิดขึ้นจากความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากค่าความดันโลหิตตั้งต้นของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวหลายรายมีค่าต่ำอยู่เดิมตั้งแต่อ่อนเริ่มใช้ยาและระดับความดันโลหิตนั้นไม่ได้ทำให้เกิดอาการผิดปกติใด ๆ กรณีเช่นนี้ จะไม่ถือว่าค่าความดันโลหิตดังกล่าวเป็นสิ่งผิดปกติ อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยไม่ได้รับคำแนะนำที่เหมาะสม อาจทำให้เกิดปัญหาการปรับขนาดยาเองหรือการหยุดใช้ยาเนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับค่าความดันโลหิตที่ต่ำกว่าค่าปกติดังกล่าวนี้ได้

นอกจากนี้ ยังมีภาวะความดันโลหิตต่ำอีกชนิดหนึ่งที่มีเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เป็นผู้สูงอายุหรือในรายที่มีการใช้ยาขับปัสสาวะขนาดสูง^{13, 14} นั่นคือความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง (orthostatic hypotension) ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์จะทำการประเมินภาวะดังกล่าวขณะที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมออยู่แล้ว อย่างไรก็ตาม การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากอุบัติเหตุที่อาจเกิดขึ้นจาก orthostatic hypotension ได้ เนื่องจากหากผู้ป่วยมีการเปลี่ยนท่าทางอย่างรวดเร็ว จนทำให้เกิดภาวะดังกล่าว สิ่งตามมาคือ อาการหน้ามืด และอาจทำให้เกิดการพลัดตกหกล้มจนได้รับบาดเจ็บได้ คำแนะนำที่เหมาะสมคือ หากผู้ป่วยรู้สึกว่ามีอาการหน้ามืดขณะเปลี่ยนท่าทาง ให้ผู้ป่วยค่อย ๆ เปลี่ยนท่าให้ช้าที่สุด เพื่อให้ร่างกายมีเวลาปรับตัวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตในแต่ละท่าทางก่อน และควรแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ในนัดครั้งถัดไปว่าเกิดอาการดังกล่าว

• หัวใจเต้นช้า

ยาบางชนิดทำให้เกิดอาการหัวใจเต้นช้าผิดปกติได้ เช่น BB, digoxin และ ivabradine¹¹ โดยทั่วไป อัตราเต้นของหัวใจที่ยอมรับได้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวคือ ไม่น้อยกว่า 55-60 ครั้ง

ตอนาที โดยไม่มีอาการผิดปกติที่น่าจะเกิดจากหัวใจเต้นช้า เช่น หน้ามืด วิงเวียนศีรษะ หรือเหนื่อยมากขึ้น ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวนี้ควรติดตามอัตราเต้นของหัวใจอย่างสม่ำเสมอ และหากพบว่าอัตราเต้นของหัวใจมีค่าต่ำกว่าปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีอาการที่สัมพันธ์กับภาวะหัวใจเต้นช้า ควรแจ้งบุคลากรทางการแพทย์เพื่อพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมต่อไป อย่างไรก็ตาม ไม่แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือทำการปรับขนาดยาเองก่อนได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ เช่นเดียวกับการติดตามระดับความดันโลหิต

• อิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติ

ยาหลายชนิดทำให้เกิดความผิดปกติต่อระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงที่เกิดจากยากลุ่ม ACEI, ARB, ARNI และ MRA¹¹ ซึ่งโพแทสเซียมเป็นอิเล็กโทรไลต์ที่มีความสำคัญต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ หากมีระดับโพแทสเซียมสูงเกินไป อาจทำให้เกิดความผิดปกติต่อการส่งสัญญาณไฟฟ้าภายในหัวใจและนำไปสู่การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้ มีหลากหลายปัจจัยที่จะทำให้ระดับโพแทสเซียมสูงกว่าปกติ เช่น การปรับเพิ่มขนาดยา การทำงานของไตที่ผิดปกติ การรับประทานยาที่ส่งผลเพิ่มระดับโพแทสเซียม การรับประทานยาที่ทำให้ไตทำงานผิดปกติ และการรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของโพแทสเซียมมาก ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้มีความผันแปรอยู่ตลอดเวลาและมีโอกาสเกิดขึ้นได้ตลอดทราบเท่าที่ผู้ป่วยยังคงได้รับยากลุ่มข้างต้นนี้อยู่ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องทำการตรวจระดับโพแทสเซียมในเลือดทุกครั้ง ที่ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาเหล่านี้มาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเพื่อให้แน่ใจว่า ระดับของโพแทสเซียมอยู่ในค่าปกติหรือไม่

นอกจากนี้ การใช้ยาขับปัสสาวะ furosemide ยังทำให้ระดับอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด เช่น โซเดียม คลอไรด์ โพแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียม มีค่าต่ำกว่าปกติ ปัจจัยที่ทำให้ระดับอิเล็กโทรไลต์เหล่านี้ผิดปกติ¹¹ เช่น การปรับเปลี่ยนขนาดยา furosemide การรับประทานอาหารหรือยาที่ส่งผลต่อระดับอิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ ดังนั้น การติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา furosemide ทำนองเดียวกันกับการติดตามระดับโพแทสเซียมของยากลุ่มก่อนหน้านี้

• อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นแบบจำเพาะเจาะจงกับยาบางชนิด

◦ ไอแห้ง การใช้ยากลุ่ม ACEI อาจทำให้เกิดอาการไอแห้ง (dry cough) เนื่องจากยากลุ่มนี้ทำให้เกิดการสะสมของ bradykinin อาการไอแห้งที่เกิดจากยากลุ่มนี้สามารถเกิดได้ทันทีหลังจากใช้ยาไปเพียงหนึ่งครั้งไปจนถึงการใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายเดือนหลังเริ่มใช้ยา โดย

เป็นการโอทีทำให้เกิดความรำคาญแต่ไม่มีความรุนแรงจนก่อให้เกิดผลเสียต่อตัวโรคแต่อย่างใด¹⁵ อย่างไรก็ตาม หากอาการโอแท่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย สามารถเปลี่ยนมาใช้ยากลุ่ม ARB แทนได้

○ *Angioedema* เป็นความผิดปกติที่มีโอกาสเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม ACEI และ ARNI คาดว่าเกิดจากการสะสมของ bradykinin เช่นเดียวกับอาการโอแท่ง อย่างไรก็ตาม พบว่า โอกาสในการเกิด angioedema ค่อนข้างต่ำมากคืออยู่ที่น้อยกว่าร้อยละ 0.1¹⁶ ดังนั้น หากผู้ป่วยไม่มีประวัติการเกิด angioedema มาก่อน สามารถเริ่มใช้ยาได้อย่างปลอดภัย แต่หากผู้ป่วยเคยมีประวัติ hereditary angioedema หรือเคยมีประวัติการเกิด angioedema จากการใช้ ACEI หรือ ARNI มาก่อน ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้¹⁷ หรืออาจพิจารณาใช้ ARB ในรายที่อาการของ angioedema ไม่ได้อยู่ในภาวะรุนแรง¹⁸ สิ่งที่ต้องพึงระวังอีกประการ คือ การเปลี่ยนชนิดยาจาก ACEI เป็น ARNI ควรมีระยะเวลาในการเว้นช่วงของการใช้ยาอย่างเหมาะสม กล่าวคือ หากผู้ป่วยกำลังใช้ยาในกลุ่ม ACEI อยู่ ควรหยุดยาในกลุ่ม ACEI อย่างน้อย 36 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาในกลุ่ม ARNI เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด angioedema¹⁷

○ *Gynecomastia* การใช้ยา spironolactone อาจทำให้เกิดภาวะเต้านมโตในเพศชาย (gynecomastia) เนื่องจากโครงสร้างของตัวยามีลักษณะคล้ายโครงสร้างของ steroid จึงคาดว่าทำให้เกิดการรบกวนการออกฤทธิ์ของ sex hormone คือ ทำให้เกิดการลดการสร้าง testosterone ทำให้เกิดการเปลี่ยน testosterone เป็น estradiol มากขึ้น รวมถึงมีการแทนที่ estradiol จาก steroid hormone binding globulin ด้วย จากข้อมูลพบว่า อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 10 และมีแนวโน้มว่าเป็น dose-dependent และ duration-dependent¹⁹ อย่างไรก็ตาม gynecomastia นั้นเป็นความผิดปกติทางโครงสร้างที่ไม่มีความรุนแรง ไม่มีการพัฒนาไปสู่เนื้องอกชนิดรุนแรงแต่อย่างใด แต่อาจส่งผลกระทบต่อจิตใจและบุคลิกภาพของผู้ป่วย ดังนั้น เกสซึกรอาจใช้การให้คำปรึกษาด้วยการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างต่อเนื่อง

○ *Phosphene* เป็นลักษณะทางการมองเห็นที่ผิดปกติจากการใช้ยา ivabradine โดยความผิดปกติดังกล่าว เป็นการมองเห็นที่มีลักษณะจุดแสงสีวูบวาบในลานสายตา สาเหตุคาดว่าเกิดจากการที่ยา ivabradine ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง I_f channel ที่ดวงตา²⁰ อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์นี้สามารถหายเองได้หลังจากหยุดใช้ยาโดยไม่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อโครงสร้างของดวงตาแต่อย่างใด

o *Digoxin intoxication* อาการผิดปกติของภาวะ digoxin intoxication คือ หัวใจเต้นช้าผิดปกติ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และบางรายอาจพบความผิดปกติทางการมองเห็น คือ มองเห็นสีผิดปกติเป็นโทนเหลือง-เขียว หรือเห็นแสงเป็นลักษณะรัศมีออกจากวัตถุ โดยอาการที่พบได้บ่อยและพบได้ค่อนข้างเร็วในขณะที่ยังไม่ขึ้นสูงมากนัก คือ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ในขณะที่ความผิดปกติทางการมองเห็นนั้นมักพบในช่วงของระดับยาในเลือดค่อนข้างสูงและพบได้ผู้ป่วยบางรายเท่านั้น²¹ ดังนั้น เกสเซอร์ควรเน้นย้ำเกี่ยวกับอาการผิดปกติที่พบได้บ่อย นั่นคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหารแบบไม่ทราบสาเหตุ เนื่องจากอาจเป็น trigger ว่าผู้ป่วยรายนั้นกำลังเกิดภาวะ digoxin intoxication เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจเพิ่มเติมอย่างทันท่วงที

o *การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ* เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม SGLT2i ทำให้เกิดการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อราในกลุ่ม Candida โดยพบว่า หากเป็นเพศหญิงอาจทำให้เกิด vaginal candidiasis ส่วนเพศชายนั้นอาจเกิดเป็น candida balanitis อย่างไรก็ตาม พบว่าการติดเชื้อราที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2i นั้นมีระดับความรุนแรงเพียงระดับหรือปานกลางเท่านั้น และสามารถใช้การรักษาโดยการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อราทั่วไปเหมือนการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว²² อย่างไรก็ตาม เกสเซอร์สามารถให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาความสะอาดอย่างเหมาะสม กล่าวคือ ใช้น้ำสะอาดทำความสะอาดบริเวณอวัยวะเพศทุกครั้งหลังปัสสาวะ และขับออกให้แห้งสนิท ทั้งในผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย เพื่อกำจัดการตกค้างของน้ำตาลในปัสสาวะรวมถึงความชื้นซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อ Candida

ประเด็นที่เกี่ยวข้องกับความร่วมมือในการใช้ยา

การใช้ยาที่มีหลักฐานทางวิชาการว่าให้ประโยชน์ต่อตัวโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย HFrEF เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น เกิดการกำเริบของโรคน้อยลง มีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ดังนั้น การรับประทานยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความสำเร็จในการรักษาโรคนี้ แนวทางการให้คำปรึกษาทางยาเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวในประเด็นหลัก ๆ มีดังนี้

● **ความสม่ำเสมอของการใช้ยา** ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่า การใช้ยาอย่างสม่ำเสมอจะช่วยเพิ่มความสำเร็จของการรักษาได้ เนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลวเป็นโรคเรื้อรัง จึงจำเป็นต้องใช้

ยาอย่างต่อเนื่อง หากผู้ป่วยใช้ยาอย่างไม่สม่ำเสมอ อาจส่งผลเสียต่อความสำเร็จในการรักษาและการควบคุมโรคให้คงที่ได้²³ เกสัชกรควรแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาอย่างต่อเนื่องถึงแม้ผู้ป่วยจะมีการกำเริบแล้ว เนื่องจากในทางปฏิบัติพบผู้ป่วยหลายรายที่มีความเข้าใจผิดว่า ยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวมีความสำคัญเฉพาะในช่วงที่อาการกำเริบบ่อย ๆ เท่านั้น

● **การบริหารยาอย่างเหมาะสม** จากแนวทางการใช้ยาที่เป็นลักษณะการเริ่มยาในขนาดต่ำแล้วค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างช้า ๆ ทำให้มีความจำเป็นต้องหักแบ่งเม็ดยาในช่วงที่กำลังทำการปรับขนาดยา เกสัชกรควรให้คำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับการหักแบ่งเม็ดยาอย่างเหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยหลายรายมักจัดยาตามมือครวละมาก ๆ ทำให้เม็ดยาบางชนิดถูกหักแบ่งแล้วเก็บไว้นอกบรรจุภัณฑ์ตั้งต้น ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความคงตัวของยา รวมถึงอาจทำให้เกิดความเสื่อมคุณภาพของตัวยา เกสัชกรควรให้คำแนะนำเกี่ยวกับการจัดแบ่งยาอย่างเหมาะสม เช่น สามารถจัดยาล่วงหน้าได้ แต่ควรให้เม็ดยายังคงอยู่ในบรรจุภัณฑ์ตั้งต้น เช่น การตัดแบ่งยาทีละเม็ดโดยยังมีบรรจุภัณฑ์หุ้มเม็ดยาไว้ดังเดิม และระมัดระวังการไหลเข้าของอากาศและความชื้นสู่เม็ดยานอกจากนี้ อาจมีเม็ดยาบางชนิดที่มีข้อจำกัดในการหักแบ่ง เช่น เม็ดยา metoprolol succinate ซึ่งเป็นเม็ดยาแบบ controlled release ซึ่งไม่ควรหัก หรือบด เนื่องจากอาจทำให้เกิดความผิดปกติของระดับยาได้²⁴ การให้คำแนะนำที่ถูกต้องและเหมาะสมจะเป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยให้เกิดความสำเร็จในการรักษาและความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้น

● **การป้องกันความสับสนในการใช้ยา** เนื่องจากยารักษาโรคหัวใจล้มเหลวเป็นกลุ่มยาที่มีหลากหลายข้อบ่งใช้ เช่น ยากลุ่ม ACEI, ARB, BB, MRA ที่มีข้อบ่งใช้ในโรคความดันโลหิตสูง ยาในกลุ่ม SGLT2i ที่มีข้อบ่งใช้ในโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในบางครั้งพบปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาในแง่ของการหยุดใช้ยาเนื่องจากผู้ป่วยอ่านฉลากยาแล้วเกิดความสับสน โดยผู้ป่วยบางรายไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือเบาหวาน จึงไม่กล้าใช้ยาเหล่านี้เพราะกังวลว่าอาจทำให้ความดันโลหิตต่ำเกินไป หรืออาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ ปัญหาดังกล่าวนี้นอกจากจะแก้ไขได้ด้วยการให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับข้อบ่งใช้ของยาแต่ละชนิดแล้ว ยังอาจแก้ไขได้ในเชิงระบบในแง่ของการระบุข้อบ่งใช้บนฉลากยาอย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันความเข้าใจผิดจนนำไปสู่ปัญหาการขาดยาได้

ประเด็นอื่น ๆ

นอกจากการให้คำแนะนำในการใช้ยาโรคหัวใจล้มเหลวแล้ว การหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ส่งผลเสียต่อโรคหัวใจล้มเหลวก็เป็นอีกปัจจัยสำคัญที่จะช่วยป้องกันไม่ให้อาการกำเริบโดยไม่จำเป็น รายละเอียดของยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวแสดงไว้ในตารางที่ 3²⁵

ตารางที่ 3 ยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว²⁵

กลุ่มยา	เหตุผลที่ควรหลีกเลี่ยง	คำแนะนำ
Non-DHP CCB	• รบกวนการบีบตัวของหัวใจ	หลีกเลี่ยง (เฉพาะ HFrEF และ HFmrEF)
NSAID	• ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ • เพิ่มความเสี่ยงของไตวายเฉียบพลัน	หลีกเลี่ยง
Corticosteroid	• ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือ	ใช้ในขนาดต่ำสุดและ ใช้ในระยะเวลาสั้นที่สุด
Thiazolidinedione	• ทำให้เกิดการคั่งของน้ำ	หลีกเลี่ยง
Metformin	• เพิ่มความเสี่ยงของ Lactic acidosis ในผู้ป่วย NYHA III-IV	หลีกเลี่ยง
Cilostazol	• กระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นเร็ว	ไม่ควรใช้
Tricyclic antidepressant	• รบกวนการบีบตัวของหัวใจ • อาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ	หลีกเลี่ยง

CCB = calcium channel blocker, DHP = dihydropyridine, HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction, NYHA = New York Heart Association

ซึ่งยากลุ่มที่พบปัญหาค่อนข้างบ่อยในทางปฏิบัติ คือ ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) เนื่องจากอาการปวดเป็นอาการที่พบได้บ่อยในบุคคลทั่วไป เกสัชกรอาจแนะนำยาที่ควรใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดที่ไม่ส่งผลเสียต่อโรคหัวใจล้มเหลว เช่น paracetamol และ tramadol (ในกรณีที่มีระดับความปวดค่อนข้างมาก) นอกจากนี้ การปฏิบัติตัวอย่างถูกต้องเกี่ยวกับการควบคุมปริมาณน้ำและชนิดของอาหารที่รับประทานก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยประสบความสำเร็จในการรักษามากยิ่งขึ้น

บทสรุป

การรักษาโรคหัวใจล้มเหลวนั้นมีความซับซ้อนทั้งในแง่ของชนิดตัวยาก็ใช้ ขนาดการใช้ยา การปรับเพิ่ม-ลดขนาดยา และการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวยาในระหว่างการรักษา รวมถึงการติดตามสัญญาณชีพและค่าทางห้องปฏิบัติการตลอดช่วงการรักษา การให้คำแนะนำปรึกษาทางยาที่ดีจะช่วยให้เกิดความสำเร็จในการรักษา เนื่องจากมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความเข้าใจเกี่ยวกับยาที่ใช้ ทำให้เกิดการใช้อย่างถูกต้องและเหมาะสม รวมถึงมีแนวทางการปฏิบัติที่ดีในกรณีที่เกิดปัญหาจากการใช้ยา ทำให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยามากยิ่งขึ้นอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Ge Z, Li A, McNamara J, et al. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):743-58.
3. Choi HM, Shin MS. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor for the treatment of heart failure: a review of recent evidence. *Korean J Intern Med*. 2020;35(3):498-513.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
7. Digitalis investigation group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33.
8. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
9. Al-Mohammad A. Hydralazine and nitrates in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2019;6(4):878-83.
10. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.
11. Butzner M, Riello RJ, 3rd, Sarocco P, et al. Adverse drug effects across patients with heart failure: a systematic review. *Am J Manag Care*. 2022;28(3):e113-e20.
12. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1818-21.
13. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, et al. Drug-related orthostatic hypotension: beyond anti-hypertensive medications. *Drugs Aging*. 2020;37(10):725-38.
14. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):529-38.
15. Yilmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce Ccough. *Turk Thorac J*. 2019;20(1):36-42.
16. Shi V, Senni M, Streefkerk H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *Int J Cardiol*. 2018;264:118-23.
17. Nicolas D, Kerndt C, Reed M. Sacubitril/Valsartan [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [updated 2022 May 26; cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507904/>.
18. Beavers CJ, Dunn SP, Macaulay TE. The role of angiotensin receptor blockers in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):520-4.
19. Haynes BA, Mookadam F. Male gynecomastia. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(8):672.
20. Cervetto L, Demontis GC, Gargini C. Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):383-90.

21. Cummings E, Swoboda H. Digoxin toxicity [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2022 Jul 4; cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470568/>.
22. Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, et al. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):837-42.
23. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005;7(1):5-17.
24. Betaloc [package insert]. Mississauga, Ontario:AstraZeneca Canada Inc.; 2009
25. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(6):e32-69.

NOACs no Bleed

วิภารักษ์ รัตนวิภาณนท์



บทนำ

ยากลุ่ม new oral anticoagulants (NOACs) หรือ direct-acting oral anticoagulants (DOAC) มีบทบาทเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในเวชปฏิบัติ เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่มีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันและรักษาการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลายโรค เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ลิ่มเลือดอุดตันในระบบหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ซึ่งโรคเหล่านี้พบได้ในประชากรจำนวนมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งสังคมผู้สูงอายุดังเช่นในปัจจุบัน ยากลุ่มนี้มีความสะดวกในการใช้ยาก่อนข้างมากเมื่อเปรียบเทียบกับยาوارฟาริน เนื่องจากการใช้ยาเป็นแบบ fixed dose ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ยังเป็นยากลุ่มเสี่ยงเนื่องจากสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความอันตรายต่อผู้ป่วย นั่นคือ การเกิดเลือดออกผิดปกติ ถึงแม้ว่าจะมีความเสี่ยงต่ำกว่ายาوارฟาริน แต่ก็ยังเป็นประเด็นสำคัญที่เภสัชกรควรให้ความสนใจและเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว การให้ความรู้และคำแนะนำในการใช้ยาที่เหมาะสมจะช่วยลดโอกาสในการเกิดเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยากลุ่มนี้ได้

อัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ใช้ยากลุ่ม NOAC

เนื่องจากยากลุ่ม NOACs มีคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่คาดการณ์ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาوارฟาริน จากการศึกษาทางคลินิกชนิดที่มีกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled trial) พบว่า ยากลุ่มนี้มีโอกาสในการเกิดเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรงอยู่ในอัตราที่ค่อนข้างต่ำกว่ายาوارฟาริน กล่าวคือ เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 1.61-14.9 ต่อปีในผู้ป่วย atrial fibrillation ในขณะที่ยาوارฟารินนั้นมีอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติอยู่ที่ร้อยละ 3.09-14.5 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คือ อัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติในสมอง (intracranial hemorrhage) ของ NOACs ทุกชนิดนั้นต่ำกว่ายาوارฟาริน¹⁻⁴ ดังนั้น ยากลุ่ม NOACs จึงได้รับความนิยมค่อนข้างมากในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นกลุ่มยาด้านการแข็งตัวของเลือดที่มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติของยากลุ่ม NOACs เปรียบเทียบกับยาوارฟารินจากการศึกษาชนิด population-based cohort studies พบว่า ยากลุ่ม NOACs ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติชนิดรุนแรง โดยมี hazard ratio (HR) 0.94 (95% CI: 0.87-1.02) เมื่อเปรียบเทียบกับยาوارฟาริน เมื่อแจกแจงเป็นรายชนิดของยาพบว่า rivaroxaban มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกชนิดรุนแรง HR 1.11 (95% CI: 1.06-1.16) ส่วนยา apixaban และ dabigatran มีแนวโน้มลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออก

ชนิดรุนแรง HR 0.76 (95% CI: 0.69-0.84) และ HR 0.85 (95% CI: 0.75-0.96) ตามลำดับ⁵ ดังนั้น จะเห็นว่า การนำยามาใช้ในทางปฏิบัติยังคงพบปัญหาการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ใช้ NOACs ได้ นอกจากนี้ ปัญหาสำคัญคือ ยากลุ่มนี้บางชนิดไม่มี antidote ในประเทศไทย นั่นคือ ยากลุ่ม factor Xa inhibitor ส่วนยากลุ่ม direct thrombin inhibitor นั้นมี antidote ใช้กันค่อนข้างแพร่หลาย แต่มีข้อจำกัดคือราคาที่ค่อนข้างสูง ดังนั้น หากสามารถลดปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยากลุ่มนี้ได้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยา กลุ่ม NOACs

ปัญหาเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยากลุ่ม NOACs นั้น ส่วนใหญ่แล้วเกิดจากปัจจัยที่มีผลเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาดังนั้น ความเข้าใจในคุณสมบัติดังกล่าวของยาแต่ละชนิดจะช่วยให้เภสัชกรมองเห็นถึงปัจจัยที่ควรเฝ้าระวังและนำไปสู่การสร้างรูปแบบและเนื้อหาที่เหมาะสมในการให้ความรู้ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากการใช้ยาได้ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม NOACs แสดงไว้ในตารางที่ 1

การให้คำปรึกษาทางยาในผู้ป่วยที่ใช้ NOACs เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกผิดปกติ

คำปรึกษาทางยาในภาพรวม

- **การรับประทานยา:** เภสัชกรควรแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับวิธีการใช้ยาในแต่ละรายอย่างถูกต้อง ชัดเจน เพื่อให้เกิดการรับประทานยาในขนาดและวิธีที่ถูกต้อง ควรเน้นย้ำเกี่ยวกับการรับประทานยาตรงเวลา เนื่องจากยากลุ่ม NOACs เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็วหลังรับประทาน แต่มีข้อจำกัดคือ ยาแต่ละชนิดเองมีค่าครึ่งชีวิตที่ไม่ยาวนานนัก ดังนั้น ฤทธิ์ของยาก็หมดลงภายในเวลาอันรวดเร็วเช่นเดียวกัน การรับประทานยาตรงเวลาจะช่วยรักษาระดับยาในกระแสเลือดให้คงที่ซึ่งจะนำไปสู่การออกฤทธิ์ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดครอบคลุมตลอดระยะเวลาการรักษา ซึ่งนอกจากจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพที่ดีแล้ว ยังช่วยป้องกันไม่ให้อัตราการเกิดลิ่มเลือดขึ้นสูงเกินไปซึ่งอาจนำไปสู่การออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่าปกติจนทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติได้

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม NOACs⁶⁻⁸

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์					
กลไกการออกฤทธิ์	ยับยั้ง factor II (thrombin)	ยับยั้ง factor Xa	ยับยั้ง factor Xa	ยับยั้ง factor Xa	ยับยั้ง factor Xa
คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์					
Bioavailability (%)	3-7	66 (หากไม่รับประทานพร้อมอาหาร) 100 (หากรับประทานพร้อมอาหาร)	50	62	34
Protein binding (%)	35	95	87	55	60
Metabolism	Glucuronic acid conjugation	CYP3A4 (18%), CYP2J2	CYP3A4 (25%), CYP1A2, CYP2C8, CYP2J2	Non-CYP	Non-CYP
Half-life (ชั่วโมง)	14-17	7-11	8-14	5-11	19-27
Renal excretion (%)	80	35	27	50	17.8
Non-renal excretion (%)	20	65	73	50	85
Substrate of P-gp	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

CYP = cytochrome P450, NOACs = new oral anticoagulants, P-gp = P-glycoprotein

● **กรณีที่ได้รับประทานยา:** หากผู้ป่วยรับประทานยา สำหรับยาที่รับประทานวันละ 1 ครั้ง หากรับประทานยาไม่เกิน 12 ชั่วโมง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้ แต่หากเกิน 12 ชั่วโมงแล้ว ให้เว้นการรับประทานยามื้อที่ลืม แล้วรับประทานยามื้อถัดไปตามปกติ โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ในขณะที่หากเป็นยาที่รับประทานวันละ 2 ครั้ง ให้รับประทานยาทันทีที่นึกได้หากยังไม่เกิน 6 ชั่วโมง แต่หากเกิน 6 ชั่วโมงแล้ว ให้เว้นการรับประทานยามื้อที่ลืม แล้วรับประทานยามื้อถัดไปตามปกติ โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยรับประทานยาบ่อย ๆ อาจแนะนำให้ผู้ป่วยใช้ระบบการเตือนความจำ เช่น ตั้งนาฬิกาปลุก หรือ กำหนดเวลารับประทานยาเป็นเวลาที่จำได้ง่าย เช่น 8.00 น. หรือเวลาที่ผู้ป่วยมีความสะดวกในการรับประทานยา ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงกับกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยแต่ละราย นอกเหนือจากนี้ ยากลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น การรับประทานยาจะส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพ ดังนั้น ควรเน้นย้ำกับผู้ป่วยในประเด็นของการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ

● **การป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา:** ถึงแม้ว่ายากลุ่ม NOACs จะไม่ได้มีความซับซ้อนในการออกฤทธิ์มากเท่ายาแอสไพริน รวมถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์เองก็ไม่ได้เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยามากนัก อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ยังคงมีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอยู่ เนื่องจากตัวยาทุกชนิดเป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein (P-gp) เมื่อใช้ยาร่วมกับยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของ P-gp ไม่ว่าจะเป็น P-gp inducer หรือ P-gp inhibitor จะส่งผลให้ระดับยาในกระแสเลือดมีการเปลี่ยนแปลงจนอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการออกฤทธิ์ของตัวยา นอกจากนี้ ยาบางชนิดยังมีการเปลี่ยนแปลงสภาพผ่าน cytochrome-P (CYP) เช่น CYP3A4 ซึ่งเป็น cytochrome ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงสภาพยา rivaroxaban และ apixaban ในสัดส่วนร้อยละ 18 และ 25 ตามลำดับ ดังนั้น จึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducer และ CYP3A4 inhibitor รายชื่อยาที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงการทำงานของ P-gp และ CYP3A4 แสดงไว้ในตารางที่ 2

นอกจากนี้ การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม NOACs ร่วมกับยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ เช่น ยาหรือสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดผ่านทางกลไกต่าง ๆ จะทำให้ผู้ป่วยสามารถเกิดปัญหาจากการใช้ยากลุ่มดังกล่าวร่วมกันได้ โดยกลุ่มยาที่พบปัญหาค่อนข้างบ่อยในเวชปฏิบัติ คือ ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ยากลุ่มนี้ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยาในกระแสเลือดของ NOACs แต่มีฤทธิ์รบกวนการทำงานของเกล็ดเลือดผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-I (COX-I) จึงส่งผลเพิ่มความเสี่ยงของ

การเกิดเลือดออกผิดปกติ¹² นอกจากนี้ยังสามารถพบปัญหาการเกิดเลือดออกผิดปกติที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม NOACs ร่วมกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรบางชนิดได้เช่นเดียวกัน รายชื่อของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและสมุนไพรที่ส่งผลให้เกิดเลือดออกผิดปกติแสดงไว้ในตารางที่ 3

จะเห็นได้ว่ายาารวมถึงผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสมุนไพรหลายชนิดที่มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยากับ NOACs ได้ เป็นการยากที่เภสัชกรจะสามารถให้ความรู้ผู้ป่วยเพื่อให้สามารถจดจำชื่อยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเหล่านี้ได้ ดังนั้น ในทางปฏิบัติจะนิยมให้ผู้ป่วยจดจำชื่อยา NOACs ที่ตนเองกำลังใช้อยู่ และแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ทุกครั้ง ที่เข้ารับบริการ นอกจากนี้ในบางสถานพยาบาลมีการจัดทำ NOACs card เพื่อให้ผู้ป่วยพกติดตัวไว้และใช้ในการสื่อสารกรณีที่ผู้ป่วยอาจลืมชื่อยา NOACs ที่กำลังใช้อยู่

ตารางที่ 2 ยาที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงการทำงานของ P-glycoprotein และ CYP3A4^{10, 11}

คุณสมบัติที่ทำให้เกิดปฏิกิริยา	ตัวอย่างยา
P-gp inducer	Rifampicin, carbamazepine, phenytoin, venlafaxine
P-gp inhibitor	Macrolide antibiotics, itraconazole, ketoconazole, cimetidine, tacrolimus, ofloxacin, indinavir, lopinavir
Strong CYP3A4 inducer	Rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Strong CYP3A4 inhibitor	Erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, diltiazem, verapamil, ritonavir

ตารางที่ 3 ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและสมุนไพรที่ส่งผลให้เกิดเลือดออกผิดปกติ^{13, 14}

กลไกที่ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติ	รายชื่อผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/สมุนไพร
ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร: น้ำมันปลา วิตามินอี สมุนไพร: ว่านหางจระเข้ แครนเบอร์รี่ กระเทียม ขิง แป๊ะก๊วย ขมิ้น
ด้านการแข็งตัวของเลือด	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร: - สมุนไพร: คาร์โมมาย
ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และด้านการแข็งตัวของเลือด	สมุนไพร: evening primrose, โสม
กลไกอื่น ๆ	สมุนไพร: flaxseed

คำปรึกษาทางยาที่จำเพาะเจาะจงกับ NOAC บางชนิด

นอกจากการให้ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการรับประทานยากลุ่ม NOACs อย่างถูกต้องแล้ว ยาบางชนิดยังมีข้อควรพิจารณาพิเศษที่เสี่ยงต่อการเกิดปัญหาจากยาได้ ดังนี้

- **Dabigatran** เนื่องจากตัวยา dabigatran มีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึมใน pH ปกติ จึงมีการแก้ไขปัญหาดังกล่าวนี้นี้ด้วยการทำสูตรตำรับในรูปแบบ pellet โดยมีแกนกลางเป็น tartaric acid ส่วนตัวยา dabigatran etexilate นั้นถูกเคลือบไว้ชั้นนอกสุดของ pellet การทำสูตรตำรับเช่นนี้เป็นไปเพื่อเพิ่มความสามารถในการดูดซึมยา ดังนั้น รูปแบบของเม็ดยาจึงเป็นแคปซูลที่ทำจาก hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) ที่ภายในบรรจุ pellet ของตัวยา ถึงแม้ว่ารูปแบบของเม็ดยาจะเป็นแคปซูลธรรมดาที่ไม่มีการควบคุมการปลดปล่อย แต่จากการทดสอบการเปิดแคปซูลแล้วทำการวัดค่าชีวอนุเคราะห์ของยา (bioavailability) พบว่า การเปิดแคปซูลทำให้ area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) เพิ่มขึ้นร้อยละ 37-75 ซึ่งทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติจากการใช้ยาเพิ่มขึ้นจากระดับยาในกระแสเลือดที่มากกว่าปกติ¹⁵ ดังนั้น เกสัชกรจึงควรเน้นย้ำกับผู้ป่วยเกี่ยวกับการรับประทานยาว่า ควรรับประทานทั้งแคปซูล ห้ามแบ่ง บด pellet ของยาที่อยู่ในแคปซูล

- **Rivaroxaban** เนื่องจากอาหารมีผลต่อการดูดซึมตัวยา โดยอาหารจะช่วยให้เกิดการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้มากขึ้นเมื่อใช้ยา rivaroxaban ในขนาด 15 และ 20 มิลลิกรัม โดยไม่ขึ้นกับชนิดของอาหาร¹⁶ (ส่วน rivaroxaban ขนาด 10 มิลลิกรัมนั้น อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม) คำแนะนำที่เหมาะสมในการรับประทานยา คือ ควรรับประทานยา rivaroxaban ขนาด 15-20 มิลลิกรัมพร้อมอาหารหรือหลังอาหารมื้อใหญ่เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา และควรปฏิบัติเช่นนี้เป็นประจำสม่ำเสมอเพื่อให้ระดับยาในเลือดคงที่ และง่ายต่อการประเมินประสิทธิภาพรวมถึงความปลอดภัยจากการใช้ยา เนื่องจากหากผู้ป่วยไม่สม่ำเสมอในวิธีการรับประทานยาและมีอาหารอาจทำให้ระดับยาในกระแสเลือดไม่คงที่ อาจมีบางช่วงที่ระดับยาดำกว่าที่ควรจะเป็นและอาจรบกวนประสิทธิภาพของยา

การสังเกตอาการเลือดออกผิดปกติ

การเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดรวมถึงยา NOACs นั้น สามารถพบได้หลากหลายรูปแบบ ทั้งการเกิดเลือดออกภายนอก ซึ่งสามารถสังเกตและติดตามอาการได้ง่าย รวมถึงมีความรุนแรงของค่อนข้างต่ำ ในขณะที่การเกิด

เลือดออกภายในนั้นมักจะมีอาการรุนแรงมากกว่า สังเกตและติดตามอาการได้ยากกว่าด้วย หากผู้ป่วยมีความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงของการเกิดเลือดออกผิดปกติ จะช่วยให้เกิดความรวดเร็วในการจัดการซึ่งจะทำให้เกิดความปลอดภัยต่อตัวผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น อาการแสดงของการเกิดเลือดออกผิดปกติทั้งภายในและภายนอกที่พบได้บ่อยและควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา NOAC มีดังนี้¹⁷

- **เลือดออกภายนอก** จะสังเกตเห็นอาการเลือดออกผิดปกติได้ที่ผิวหนังซึ่งสามารถเกิดขึ้นจุดใดก็ได้ทั่วร่างกาย โดยลักษณะเลือดออกจะพบได้ตั้งแต่การเกิดจุดเลือดเล็ก ๆ ที่ผิวหนัง (petechiae) การเกิดจ้ำเลือด (bruise) การเกิดก้อนเลือดใต้ผิวหนัง (hematoma) เกสัชกรควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตขนาดของการเกิดเลือดออกผิดปกติบนผิวหนังรวมถึงความเจ็บปวดบริเวณที่มีเลือดออกผิดปกติเนื่องจากมักสัมพันธ์กับปริมาณเลือดที่สูญเสียไป และอาจบ่งบอกถึงความรุนแรงของการเกิดเลือดออกผิดปกติรวมถึงความเร่งด่วนในการจัดการได้

- **เลือดออกภายใน** การเกิดเลือดออกภายในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย มีอาการแสดงที่แตกต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เกิดเลือดออกผิดปกตินั้น ๆ ดังนี้

- **เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding):** เป็นระบบอวัยวะที่พบการเกิดเลือดออกผิดปกติบ่อยที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยหลายรายมักมีโอกาที่จะใช้ยาที่ทำให้เกิดแผลในระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย เช่น ยากลุ่ม NSAIDs และยาต้านเกล็ดเลือดชนิด aspirin นอกจากนี้ การมีประวัติโรคกระเพาะอาหารก็เป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่สามารถเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติชนิดนี้ การเกิดเลือดออกผิดปกติในระบบทางเดินอาหารแบ่งย่อยออกเป็น 2 ชนิดตามตำแหน่งที่พบเลือดออก คือ เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน อาการแสดงที่พบได้คือ อาเจียนเป็นเลือดสด อุจจาระมีสีดำคล้ำ เหนียว คล้ายยางมะตอย ในขณะที่การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนล่างนั้น อาการแสดงที่พบได้ คือ อุจจาระมีเลือดสดปน

- **เลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage):** การเกิดเลือดออกในสมองเป็นการเกิดเลือดออกที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือภาวะทุพพลภาพ ถึงแม้โอกาสในการเกิดเลือดออกในสมองจะค่อนข้างต่ำในผู้ที่ใช้ยากลุ่ม NOACs เมื่อเปรียบเทียบกับยาแอสไพริน แต่ก็ยังเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถเกิดขึ้นได้ อาการแสดงที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกในสมอง คือ ปวดศีรษะโดยไม่ทราบสาเหตุ อาเจียนพุ่ง นอกจากนี้ อาจมีอาการชาครึ่งซีกหรือ

อ่อนแรงครึ่งซีก ซึ่งเป็นอาการที่พบได้ค่อนข้างบ่อยกว่า อย่างไรก็ตาม อาการนี้เป็นอาการที่สามารถเกิดได้จากเส้นเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ได้เช่นกัน หากพบอาการดังกล่าวนี้ เกสซักรสามารถแนะนำให้ผู้ป่วยรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลทันที เนื่องจากไม่ว่าจะเกิดเลือดออกในสมองหรือการเกิดอุดตันของเส้นเลือดสมอง ผู้ป่วยก็ควรรีบมาพบแพทย์

◦ เลือดออกในอวัยวะอื่น ๆ ที่พบได้บ่อย เช่น เลือดออกในตา หากเป็นการเกิดเลือดออกบริเวณตาขาว ผู้ป่วยจะสามารถสังเกตเห็นสีแดงในตาขาวได้ การเกิดเลือดออกในโพรงจมูก อาการที่พบได้คือ เลือดกำเดาไหล การเกิดเลือดออกในช่องปาก อาการที่พบได้คือ เลือดออกตามไรฟัน การเกิดเลือดออกในทางเดินปัสสาวะ อาการที่พบได้คือ ปัสสาวะมีสีแดงเนื่องจากมีเลือดปน ส่วนการเกิดเลือดออกในอวัยวะอื่น ๆ ที่พบได้ไม่บ่อยนัก ได้แก่ เลือดออกในเยื่อหุ้มปอด (pleural cavity) เลือดออกในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardium) เลือดออกในช่องด้านหลังช่องท้อง (retroperitoneal cavity) ภาวะเลือดออกผิดปกติเหล่านี้มีความรุนแรงค่อนข้างมาก แต่พบได้ไม่บ่อยและไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจนเท่าอวัยวะอื่น ๆ

ประเด็นสำคัญที่เกสซักรควรเน้นย้ำกับผู้ป่วย คือ การเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยากลุ่ม NOACs นั้น สามารถเกิดได้หลังพบปัจจัยกระตุ้น เช่น การได้รับบาดเจ็บในบางตำแหน่งของร่างกาย อย่างไรก็ตาม เลือดออกผิดปกติสามารถเกิดขึ้นได้เอง โดยไม่จำเป็นต้องมีปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน ซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ของการเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด การสื่อสารที่ครอบคลุมและชัดเจนจะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความเข้าใจ และสามารถสังเกตอาการ รวมถึงแจ้งบุคลากรทางการแพทย์เกี่ยวกับการเกิดเลือดออกผิดปกติได้อย่างทัน่วงที

แนวทางการปฏิบัติตัวในกรณีที่เกิดเลือดออกผิดปกติ

ถึงแม้ว่าเกสซักรจะให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม NOACs เป็นอย่างดีแล้ว การเกิดเลือดออกผิดปกติก็ยังสามารถเกิดขึ้นได้ ดังนั้น การให้ความรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวในกรณีที่เกิดเลือดออกผิดปกติจะช่วยลดความรุนแรงจากปัญหาดังกล่าวได้ รายละเอียดของแนวทางการปฏิบัติตัวหากเกิดเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่กำลังใช้ NOACs มีดังนี้⁶

- หากเกิดเลือดออกผิดปกติ ให้ติดต่อโรงพยาบาลที่รับยาเพื่อขอรับคำแนะนำทันที
- แจ้งชื่อยา ขนาดยา และเวลาที่รับประทานยามื้อล่าสุดให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ทราบ
- แจ้งอาการของเลือดออกผิดปกติ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ประเมินความรุนแรง

และความแรงถ้วนในการรักษา

- แฉงยาอื่นที่ใชัร่วมด้วย (ถ้ามี) โดยเฉพาเยาที่สั่่งเสริมการเกิดเลือดออกผิตปกติ เช่น ยาต้านเกล็ดเลือด ยากลุ่ม NSAIDs รวมถึงยาอื่น ๆ ที่เพิ่งได้รับใหม่ในช่วเวลาสัมพันธ์กับการเลือดออกผิตปกติ

หากได้รับข้อมูลที่ถูกตั่องและครบถ้วน บุคลากรทางการแพทยจะสามารถจัดการกับปัญหาการเกิดเลือดออกผิตปกติได้อย่างถูกตั่อง รัดกุม และทันท่วงที่ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ตั่วผู้ป่วยเอง

บทสรุป

ถึงแม้ว่า ยากลุ่ม NOACs จะมีความปลอดภัยที่เหนือกว่ายาต้านการแข็งตัวของเลือดรุ่นเก่าอย่างวาร์ฟาริน แต่ในทางปฏิบัตินั้นยังมีโอกาสในการเกิดเลือดออกผิตปกติได้ ความเข้าใจเกี่ยวกับตัวยาทั้งในแง่ของลักษณะการออกฤทธิ์ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเลือดออกผิตปกติ จะช่วยให้เภสัชกรสามารถสร้างรูปแบบและเนื้อหาในการให้ความรู้และคำแนะนำที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่มนี้ รวมถึงแนวทางการสังเกตตนเองและแนวทางการปฏิบัติตัวหากเกิดเลือดออกผิตปกติ จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถจัดการตนเองได้ในเบื้องต้น อาจส่งผลช่วยลดโอกาสในเกิดปัญหาจากการใช้ยากลุ่มนี้ และใช้ยากลุ่ม NOACs ได้อย่างปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
5. van den Ham HA, Souverein PC, Klungel OH, et al. Major bleeding in users of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A pooled analysis of results from multiple population-based cohort studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021;30(10):1339-52.
6. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.

7. Huisman MV, Klok FA. Pharmacological properties of betrixaban. *Eur Heart J Suppl.* 2018;20 (Suppl E):E12-e5.
8. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the new oral anticoagulants: opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1056-65.
9. Singh B, Pai P, Kumar H, et al. Expert recommendations on the usage of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) from India: current perspective and future direction. *Cardiol Ther.* 2022; 11(1):49-79.
10. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(25):2495-502.
11. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):391-6.
12. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(3):209-19.
13. Abebe W. Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues. *Epma j.* 2019;10(1):51-64.
14. Wang CZ, Moss J, Yuan CS. Commonly used dietary supplements on coagulation function during surgery. *Medicines (Basel).* 2015;2(3):157-85.
15. Boehringer Ingelheim International GmbH. Annex I Summary of product characteristics: Dabigatran. 2018 [cited 2022 Oct 20]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
16. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):55-61.
17. Johnson A, Burns B. Hemorrhages. 2022 [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542273/>.

Frequent Counseling Gaps in Thyroid Disorders: What Can Be Fulfilled?

เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา



บทนำ

ฮอร์โมนไทรอยด์ส่งผลต่อการทำงานของต่อหลายระบบของอวัยวะในร่างกาย โดยในเด็ก ฮอร์โมนไทรอยด์มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการตามปกติ ส่วนในผู้ใหญ่ไทรอยด์มีบทบาทสำคัญคือการรักษาสมดุลทางเมแทบอลิซึมในร่างกาย โดยการทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติและมีหลายประเภท โดยพบในอัตราส่วนผู้ป่วยหญิง ต่อชาย ประมาณ 4:1 อุบัติการณ์ของภาวะ hypothyroidism และ thyrotoxicosis เท่ากับ 3.5:1000 และ 0.8:1000 ตามลำดับ¹ แม้ไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคดังกล่าวมีอายุเฉลี่ยสั้นลงหรือไม่ แต่กลุ่มโรคนี้ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญในเวชปฏิบัติและเป็นกลุ่มโรคที่ต้องดูแลต่อเนื่องระยะยาว หากมีการใช้ยาหรือการรักษาที่ไม่เหมาะสมอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้ ในบทความนี้ ผู้เขียนจะกล่าวถึง ภาวะโรค การใช้ยาหรือการรักษาและข้อควรระวังต่าง ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การสังเคราะห์และการควบคุมฮอร์โมนไทรอยด์

การควบคุมการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกายอาศัยระบบ hypothalamic pituitary thyroid axis ซึ่ง hypothalamus จะกระตุ้นการหลั่ง thyrotropin releasing hormone (TRH) เพื่อมากระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนที่ระดับต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone, TSH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยฮอร์โมน thyroxine (T_4) ประมาณร้อยละ 20 ของ triiodothyronine (T_3) ถูกสร้างขึ้นภายใน thyroglobulin (TG) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนขนาดใหญ่ที่สังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ของต่อมไทรอยด์ หากร่างกายมีระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ที่เพียงพอต่อความต้องการแล้ว จะมีการส่งสัญญาณกลับ เพื่อลดการหลั่งของ TSH และ TRH ลงในที่สุด โดยปกติ T_4 และ T_3 ที่สร้างขึ้นถูกขนส่งเข้าสู่กระแสเลือดโดยโปรตีนสามชนิด: (1) thyroxine-binding globulin (TBG), (2) transthyretin (TTR หรือที่เรียกว่า thyroxine-binding prealbumin, TBPA) และ (3) albumin¹ โปรตีนขนส่งเหล่านี้มีหน้าที่หลายประการ เช่น การขนส่งฮอร์โมนไปยังระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ทำให้เกิดการกระจายของฮอร์โมนในรูปอิสระไปยังเนื้อเยื่อที่ต่าง ๆ ซึ่งพบว่าร้อยละ 99.96 ของ T_4 และ 99.5 ของ T_3 สามารถจับกับโปรตีนเหล่านี้ได้ อย่างไรก็ตาม มีเพียงฮอร์โมนไทรอยด์ที่อยู่ในรูปอิสระเท่านั้นที่สามารถแพร่กระจายเข้าสู่เซลล์ และก่อให้เกิดผลทางชีวภาพได้ ซึ่ง T_3 จะเป็นฮอร์โมนที่อยู่ในรูปที่มีผลต่อการทำงานของร่างกายมากที่สุด และมีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงกว่า T_4 ประมาณ 10-15 เท่า โดยร้อยละ 80 ของ T_3 สามารถเปลี่ยนรูป (conversion) จาก T_4 ได้โดยเอนไซม์ deiodinases ที่มีหน้าที่

ตารางที่ 1 ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ในสภาวะต่าง ๆ¹

สภาวะ	Total T4	Free T4	Total T3	TSH
ปกติ	4.5-10.9 mcg/dL	0.8-2.7 ng/dL	60-181 ng/dL	0.5-4.7 mIU/L
Hyperthyroidism	↑↑	↑↑	↑↑↑	↓↓
Hypothyroidism	↓↓	↓↓	↓	↑↑

dL = decilitre, mcg = microgram, mIU = million international unit, ng = nanogram, TSH = thyroid stimulating hormones, T3 = triiodothyronine, T4 = thyroxine, ↑ = เพิ่มขึ้น ↓ = ลดลง

สำคัญ คือ ควบคุมการเจริญเติบโตและพัฒนาการตามปกติโดยเฉพาะระบบประสาทส่วนกลาง และการรักษาสมดุลทางเมแทบอลิซึมในร่างกาย รวมทั้งมีส่วนในการสร้าง calcitonin ที่มีหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมในร่างกายด้วย หากร่างกายมีการเสียสมดุลของฮอร์โมนไทรอยด์ จะทำให้การทำงานต่าง ๆ ผิดปกติไปด้วย¹ ค่าฮอร์โมนไทรอยด์ของสภาวะต่าง ๆ แสดงดังตารางที่ 1

Hyperthyroidism (ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง)

คือ ภาวะที่ร่างกายมีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่สูงเกินกว่าปกติ ผลการตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ T_3 และหรือ free T_4 (FT_4) สูงกว่าค่าปกติและมีค่า TSH ต่ำ โดยจะพบค่า TSH น้อยกว่า 0.1 mIU/L แสดงว่าต่อมไทรอยด์สร้างและหลั่งฮอร์โมนมากกว่าปกติและไปมีผลส่งสัญญาณ negative feedback กดการสร้างและหลั่งฮอร์โมน TRH หรือ TSH จากต่อมใต้สมอง ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้จะมาพบแพทย์ด้วยอาการที่เกิดจากฮอร์โมนไทรอยด์สูงในกระแสเลือด เช่น ใจสั่น มือสั่น ชีพหุดหิด เหนื่อยง่าย น้ำหนักลดไม่ทราบสาเหตุ เหงื่อออกมาก ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น มีอาการทางผิวหนัง เช่น ผิวอ่อน ผอมบางลง ผู้ป่วยบางรายมีอาการและอาการแสดงที่พบไม่บ่อย เช่น ในผู้สูงอายุมักไม่พบอาการและอาการแสดงทางผิวหนัง แต่มีอาการเข็งงเข็ง และอาจพบการเต้นของหัวใจผิดปกติชนิด atrial fibrillation หรือมี congestive heart failure ได้^{1,2} สาเหตุของภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูงที่พบได้ในทางปฏิบัติ มีดังนี้

Graves' disease

เป็น autoimmune disease ชนิดหนึ่ง เกิดจากการที่ร่างกายสร้าง thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) ซึ่งมีคุณสมบัติและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายกับ TSH โดย TSI สามารถมากระตุ้น TSH receptor ที่ต่อมไทรอยด์ได้ Graves' disease เป็นสาเหตุของ hyperthyroidism ที่พบบ่อยที่สุด คือมากกว่าร้อยละ 80 และพบในหญิงมากกว่าชาย 7-10 เท่า

โดยมากผู้ป่วยมักจะมีประวัติของอาการไทรอยด์เป็นพิษมานานก่อนมาพบแพทย์ ลักษณะของโรคที่พบได้บ่อยนอกเหนือจากอาการและอาการแสดงของ hyperthyroidism ดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังอาจพบว่าผู้ป่วยมีอาการทางตา (Graves' ophthalmopathy) กล่าวคือ มีอาการหนังตาบวม ตาโปน ตาแดง ซึ่งพบร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย Graves' disease อาการอื่น ๆ ที่อาจพบ เช่น อาการทางผิวหนัง (dermopathy) ซึ่งจะมีลักษณะเป็นหนังนูนแข็ง มีอาการคัน กดไม่บุ๋ม มีรูขุมขนชัดเจนคล้ายผิวส้มเรียกว่า localized myxedema

Toxic multinodular goiter³

หรืออีกชื่อหนึ่งคือ Plummer's disease โรคนี้มักพบในบริเวณที่ขาดไอโอดีนและมักเป็นผู้ป่วยสูงอายุ ที่มีประวัติต่อมไทรอยด์โตมานานหลายปีและไม่มีอาการไทรอยด์เป็นพิษในระยะแรก (nontoxic multinodular goiter) เมื่อเป็นนานขึ้นจึงเกิดภาวะ thyroid autonomy คือ ก้อนโตและมีการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์มากขึ้น ผู้ป่วยบางรายอาจพบการไหลเวียนโลหิตที่แย่งลงจากการมีก้อนโปดกทับ ซึ่งอาจแสดงอาการมีหน้าแดง บางรายอาจจะหมดสติได้ ผู้ป่วยโรคนี้มักไม่มีอาการแสดงทางตาหรือผิวหนังเหมือนใน Graves' disease อย่างไรก็ตามโรคนี้ไม่สามารถหายเองได้ จึงต้องอาศัยการผ่าตัดหรือการใช้แร่รังสีไอโอดีนในการรักษา

Toxic adenoma³

โรคนี้พบได้ทุุกวัยและพบบ่อยในช่วงอายุ 30-40 ปี ลักษณะเด่นคือจะเป็นก้อนเดี่ยวและมักจะโตช้า ๆ ไม่เจ็บ ระดับฮอร์โมนจะแปรผันไปกับขนาดของก้อนที่ตรวจพบ การวินิจฉัยโรคนี้ทำได้โดยการส่ง thyroid scan และอาจพบได้ว่าผู้ป่วยด้วยโรคนี้จะตรวจพบมี T_3 toxicosis หรือภาวะที่มีระดับ T_3 สูง ขณะที่ FT_4 และ T_4 ปกติ

โรคไทรอยด์อักเสบและ subacute painful thyroiditis⁴

โรคไทรอยด์อักเสบที่พบบ่อยในทางปฏิบัติคือ subacute painful thyroiditis โรคนี้ไม่ทราบสาเหตุการเกิดแน่ชัด อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้ว่าเกิดจากการติดเชื้อไวรัส เช่น adenovirus, echovirus, influenza, coxsackie, และ mumps virus เนื่องจากโรคนี้มักเกิดหลังการติดเชื้อไวรัสดังกล่าว ผู้ป่วยมักมีอาการเจ็บที่คอบริเวณต่อมไทรอยด์ มักพบร่วมกับไข้ โดยอาการของผู้ป่วยอาจเริ่มจากการเกิดไทรอยด์อักเสบในช่วงแรกเนื่องจากการทำลาย thyroid follicles จึงมีการหลั่งของไทรอยด์ฮอร์โมนออกสู่กระแสเลือดเป็นจำนวนมาก จากนั้นเมื่อการทำลายต่อมไทรอยด์ลดลง ระดับฮอร์โมนไทรอยด์จึงลดลงจนเข้าสู่ภาวะ euthyroid และอาจลดลงต่อเนื่องจนเป็น hypothyroidism ได้ หลังจากนั้นเมื่อการอักเสบลดลง และต่อมไทรอยด์

ที่ถูกทำลายกลับมาทำงานปกติ ระดับฮอร์โมนก็จะกลับมาสู่ภาวะปกติ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 5-15 เกิดเป็น permanent hypothyroidism ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบมีค่า FT_4 , T_3 สูง และ TSH ต่ำ และอาจพบค่า erythrocyte sedimentation rate (ESR) สูงจากการอักเสบของต่อมไทรอยด์

การได้รับฮอร์โมนจากภายนอกมากเกินไป

การได้รับฮอร์โมนจากภายนอกมากเกินไปหรือ thyrotoxicosis factitia อาจเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ฮอร์โมนไทรอยด์ในปริมาณที่มากเกินไป ซึ่งอาจเป็นการปนเปื้อนในแหล่งอาหาร รวมถึงการได้รับยาหรือสารที่มี iodine เป็นองค์ประกอบ เช่น amiodarone หรือ radiocontrast agent

การรักษาภาวะ hyperthyroidism

โดยปกติการรักษาภาวะ hyperthyroid มี 4 วิธี คือ (1) การใช้ยาด้านไทรอยด์ (anti-thyroid medications) (2) Iodides (3) การกลืนไอโอดีนรังสี (^{131}I) และ (4) การผ่าตัด ในการรักษา hyperthyroidism แต่ละชนิดจะมีรายละเอียดและข้อควรระวังที่ต่างกันออกไป ดังนี้

ยาด้านไทรอยด์ (Antithyroid drugs)

ยาด้านไทรอยด์ที่ใช้ในการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษ คือยาในกลุ่ม thioamides โดยยาที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ propylthiouracil (PTU) และ methimazole (MMI) วัตถุประสงค์ของการใช้ยา thioamides ในการรักษาผู้ป่วย hyperthyroidism ที่ควรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยแต่ละประเภทเมื่อเริ่มยา คือ⁵

1. เป็นการรักษาหลักใน Graves' disease เพื่อให้เกิดการควบคุมโรค (remission) ควรให้ยาเป็นระยะเวลานาน ประมาณ 12-18 เดือน
2. เพื่อเตรียมให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ euthyroid ก่อนให้การรักษาด้วย ablative treatment อื่น ๆ เช่น การกลืนแร่ หรือผ่าตัด
3. สำหรับผู้ป่วย hyperthyroidism ที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์ ซึ่งจะมีคำแนะนำเฉพาะสำหรับการใช้ยา PTU และ MMI

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านไทรอยด์⁵

กลไกหลักของยากลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการสร้าง T_3 และ T_4 โดยยามีคุณสมบัติเป็น substrate ของ thyroid peroxidase และทำให้ iodine ไม่สามารถจับกับ thyroglobulin ได้ นอกจากนี้มี

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ยาต้านไทรอยด์ในขนาดสูงจะทำให้เกิดผลเป็น immuno-suppression โดยสามารถลด lymphocyte response ซึ่งมีประโยชน์สำหรับ Grave's disease ได้ นอกจากนี้ PTU ยังมีผลการยับยั้ง peripheral deiodination ของ T_4 ไปเป็น T_3 ที่ต่ำและเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้อีกด้วย โดยยาทั้ง 2 ชนิดสามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี (ร้อยละ 80-95) และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ในเลือดของยา MMI คือ ประมาณ 4-6 ชั่วโมง ในขณะที่ PTU ประมาณ 1-2 ชั่วโมง ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration of action) ของ MMI คือ 12-24 ชั่วโมง ในขณะที่ยา PTU จะออกฤทธิ์นานประมาณ 5 ชั่วโมง ด้วยเหตุนี้คำแนะนำในการใช้ PTU จึงควรแบ่งรับประทาน อย่างน้อย 3-4 ครั้งต่อวัน ต่างจาก MMI ที่สามารถให้ทานวันละครั้งได้ กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ เช่น ภาวะหลังผ่าตัด อาเจียนมาก อาจปรับเปลี่ยนโดยการให้น้ำทาง rectal administration ได้โดยวิธีการสวนเก็บ (rectal retention enema)

ประเด็นการพิจารณาในการใช้ยา

1. ด้านประสิทธิภาพในการใช้ยา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ PTU อัตราการลดลงของระดับฮอร์โมนไทรอยด์จะเร็วกว่าจึงเป็นที่แนะนำในการรักษา thyroid storm ด้วย PTU แต่การใช้ยาระยะยาวในแง่ของประสิทธิภาพไม่ได้แตกต่างกัน
2. ด้านผลข้างเคียงจากยา พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีอุบัติการณ์การเกิดไม่ต่างกัน แต่พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMI มักเป็นผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับขนาดยา (dose dependent) กล่าวคือ ขนาดยามีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงต่าง ๆ ในขณะที่ผลข้างเคียงจาก PTU ไม่ขึ้นกับขนาดยา (idiosyncrasy)
3. ด้านความร่วมมือในการใช้ยา เนื่องจาก MMI สามารถรับประทานได้วันละ 1 ครั้ง จึงอาจมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาที่ดีกว่า PTU
4. ข้อพิจารณาด้านอื่น ๆ ตามกลุ่มผู้ป่วย เนื่องจากในบางภาวะยา PTU อาจจะมีข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมมากกว่าเช่น ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่ต้องให้นมบุตร เนื่องจากยา MMI สามารถผ่านน้ำนมได้มากกว่า อาจทำให้ทารกเกิด neonatal hypothyroidism ได้ สำหรับการใช้ยา MMI ในผู้ป่วยตั้งครรภ์นั้น อาจพิจารณาใช้ในขนาดต่ำ ๆ ได้ อย่างไรก็ตามอาจพบ methimazole induced embryopathy ดังนั้น ควรสงวนใช้ MMI เฉพาะผู้ป่วย hyperthyroid ที่มีประวัติแพ้ยา PTU และใช้ในขนาดต่ำเท่านั้น ทั้งนี้สรุปลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกันและคำแนะนำในการใช้ยาดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะผู้ป่วยและคำแนะนำของการใช้ยา⁵

ลักษณะผู้ป่วย	Propylthiouracil (PTU)	Methimazole (MMI)
ตั้งครรภ์	สามารถใช้ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์	สามารถใช้ในช่วงไตรมาสที่ 2-3 ของการตั้งครรภ์
ให้นมบุตร	สามารถใช้ได้	อาจพิจารณาใช้ได้แต่ควรใช้ในขนาดต่ำ
Thyroid storm	แนะนำให้ใช้ เนื่องจากกลไกสามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลง T_4 เป็น T_3 ที่เนื้อเยื่ออื่นได้ และมี onset of action เร็วกว่า MMI	ไม่มีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลง T_4 เป็น T_3 ได้จึงไม่แนะนำเป็นยาลำดับแรก

T_4 = thyroxine, T_3 = triiodothyronine

ขนาดยาที่ใช้และวิธีบริหารยา

การรักษาด้วยยา PTU โดยทั่วไปเริ่มต้นด้วยขนาดยา 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง ซึ่งมีขนาดยาสูงสุดที่ 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับ MMI ขนาดยาเริ่มต้น คือ 30-60 มิลลิกรัมต่อวัน โดยสามารถให้ยาวันละครั้งได้ และมีขนาดยาสูงสุดที่ 200 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตามขนาดยาที่เริ่มต้นที่แนะนำนั้นขึ้นกับความรุนแรงของอาการ hyperthyroidism ของผู้ป่วย การใช้ยาขนาดต่ำมักได้ผลในผู้ป่วยที่มีต่อมไทรอยด์ขนาดเล็ก มีการเกิดโรคมาไม่นานและอาการไม่รุนแรง หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาแล้วประมาณ 4 สัปดาห์ควรมีการติดตามระดับของฮอร์โมนไทรอยด์ว่าให้ผลการรักษาเป็นอย่างไรเนื่องจากร่างกายจะเข้าสู่ steady state ของฮอร์โมนไทรอยด์ใหม่อีกครั้งหลังใช้ยาด้านไทรอยด์ และเพื่อให้เกิดการควบคุมโรค (remission) ที่ดี ควรให้ยาเป็นระยะเวลานานประมาณ 12-18 เดือน ซึ่งขนาดยาที่แนะนำในช่วงการควบคุมโรค คือ 50-300 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับ PTU และ 5-30 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับ MMI อย่างไรก็ตามหลังจากผู้ป่วยควบคุมโรคได้และมีการหยุดยาด้านไทรอยด์แล้วประมาณ 6-12 เดือนควรมีการติดตาม thyroid function อีกครั้งเพื่อประเมินการกลับเป็นซ้ำของโรค

ผลข้างเคียงของยา⁵

1. ผลข้างเคียงที่รุนแรง

- ผลต่อระบบเม็ดเลือด

ผลข้างเคียงที่สำคัญ โดยเฉพาะ agranulocytosis ซึ่งหมายถึง ภาวะที่มี granulocyte counts ต่ำกว่า 500 ตัวต่อมิลลิลิตร พบได้ประมาณร้อยละ 0.2-0.5 ของผู้ป่วยที่ได้ยาด้านไทรอยด์ จัดเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรง โดยยา PTU มีการเกิดผลข้างเคียงนี้แบบ idiosyncrasy

คือไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ สำหรับยา MMI นั้นจะพบผลข้างเคียงนี้ได้เช่นกัน แต่อุบัติการณ์น้อยกว่าโดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดยาต่ำ อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์จะเกิดเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยามากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผลข้างเคียงนี้มักเกิดในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์กลุ่มนี้ ซึ่งปัจจัยเสี่ยง คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี และผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้น ในผู้ป่วยทุกคนที่ได้ยาด้านไทรอยด์ทั้งสองตัวนี้ ควรได้รับการแนะนำให้หยุดยาและกลับมาหาแพทย์ทันที ถ้ามีอาการบ่งชี้ถึงการติดเชื้อ ได้แก่ ไข้สูง เจ็บคอ ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยเมื่อเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังควรได้รับการตรวจเม็ดเลือดขาวเป็นประจำโดยเฉพาะในช่วง 1-3 เดือนแรก หากพบว่า เป็น agranulocytosis ควรได้รับการรักษาทันที โดยทั่วไป agranulocytosis จากยานี้ มักมีอาการดีขึ้นใน 1-3 สัปดาห์หลังหยุดยา นอกจากนี้การใช้ granulocyte colony stimulating factor อาจช่วยลดระยะเวลาของภาวะ agranulocytosis ได้ แต่ไม่พบว่ามีผลลดอัตราการเสียชีวิต สำหรับภาวะ agranulocytosis นี้เมื่อเกิดแล้วจัดเป็นข้อห้ามใช้ยาต่อการใช้ยากกลุ่ม thioamides และควรให้การรักษาโดยวิธีอื่น เช่น radioactive iodine หรือการผ่าตัด กรณีที่พบ mild neutropenia และไม่มีผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อจากการทานยาอาจไม่จำเป็นต้องหยุดยาแต่ให้ติดตามระดับ granulocyte อย่างใกล้ชิด

- ผลต่อดับ

พบว่ายากกลุ่ม thioamides นี้อาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ alanine amino-transferase ได้ โดยเฉพาะในช่วง 2 เดือนหลังได้ยา ซึ่งอาการเป็นพิษต่อดับ (liver toxicity) ที่เกิดจากยา PTU นี้มักมีลักษณะเป็น hepatocellular damage ในขณะที่ MMI มักเป็นในรูปแบบ cholestatic jaundice คำแนะนำของผลข้างเคียงนี้คือ ต้องรีบหยุดยาทันทีเมื่อตรวจพบระดับเอนไซม์ดับสูงมากกว่า 2.5 เท่า และหรือมีอาการแสดงที่มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของตับ เช่น jaundice อย่างไรก็ตามยังไม่มีคำแนะนำให้ทำการตรวจค่าการทำงานของตับ (liver function test) เป็นประจำหลังเริ่มการรักษา แต่ควรตรวจเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดพิษต่อดับ เช่น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ตาเหลืองตัวเหลือง โดยภาวะนี้จัดเป็นข้อห้ามใช้ยาต่อการใช้ยากกลุ่ม thioamides และควรให้การรักษาโดยวิธีอื่น เช่น radioactive iodine หรือการผ่าตัดเช่นกัน

- ผลต่อการอักเสบของหลอดเลือด

ผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม thioamides อาจมีการตรวจพบ antineutrophil cytoplasmic

antibody (ANCA) associated vasculitis ซึ่งเป็นกลุ่มอาการอักเสบของหลอดเลือด โดยผู้ป่วยที่ได้ PTU อาจมีผลตรวจ positive ANCA ได้ถึงร้อยละ 20 โดยเฉพาะหากได้รับยาเป็นระยะเวลานาน ลักษณะอาการที่เกี่ยวข้อง คือ ไข้ ปวดข้อ ปัสสาวะมีเม็ดเลือดแดงปน (glomerular disease) ไอบีเลือด ซึ่งการรักษาจำเป็นต้องหยุดยาในกลุ่ม thioamides และอาจจำเป็นต้องใช้ยา steroid รักษาในรายที่เป็นรุนแรงและโดยภาวะนี้จัดเป็นข้อห้ามใช้ยาต่อการใช้ยาในกลุ่ม thioamides และควรให้การรักษาโดยวิธีอื่น เช่น radioactive iodine หรือการผ่าตัด

2. ผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง

อาการคันตามตัว และผื่นแดง ปวดข้อ สามารถพบได้บ่อยและมักเกิดขึ้นในช่วงระยะ 6 เดือนแรกหลังจากเริ่มการรักษา โดยอาการผื่นหรืออาการทางผิวหนังนี้ผู้ป่วยมักทนได้ และหายไปได้เองหลังจากใช้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 1-5 พบได้ในอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกันทั้งจากการใช้ยา MMI และ PTU ซึ่งอาการมักจะดีขึ้นด้วยการใช้ยาในกลุ่ม antihistamine เพื่อรักษาตามอาการ หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนยาจาก MMI เป็น PTU หรือ PTU เป็น MMI ได้

Iodides

การใช้ iodides หรือ saturated solution of potassium iodide (SSKI) หรือ Lugol's solution ในภาวะ hyperthyroidism มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนไทรอยด์จากการรบกวนกระบวนการสังเคราะห์ฮอร์โมนไทรอยด์ด้วย iodide (Wolff-Chaikoff effect) ซึ่งสามารถลดขนาดต่อมไทรอยด์และฮอร์โมนไทรอยด์ได้อย่างรวดเร็วประมาณ 2-7 วันหลังเริ่มใช้อย่างไรก็ตามการยับยั้งด้วย iodides นี้จะมีผลระยะสั้น กล่าวคือ เพียง 1-2 สัปดาห์เท่านั้น จึงมักให้การรักษาด้วยวิธีนี้เป็น bridging therapy ร่วมกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ แพ้ยา เช่น ผื่น ไข้จากยา (drug fever) เยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis) ลิ้นรู้รสคล้ายมีโลหะอยู่ในปาก (metallic taste) รู้สึกแสบร้อนภายในปากและลำคอ เจ็บเหงือกและฟัน หรือมีเต้านมโตในเพศชาย (gynecomastia)

Alternative treatment^{1,3}

กรณีผู้ป่วยมีอาการแพ้ยา thioamides อาจใช้ยาในกลุ่มอื่นที่สามารถลดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนไธด์คล้าย ยา thioamides เช่น lithium, potassium perchlorate, cholestyramine, amiodarone แต่เนื่องจากประสิทธิภาพไม่ดี หวังผลได้เพียงระยะสั้น และยามีผลข้างเคียงมาก ทำให้ยาเหล่านี้จะใช้เมื่อผู้ป่วยใช้ยา thioamides ไม่ได้เท่านั้น และเป็นการใช้ชั่วคราวเพื่อรอทำ

การรักษาอื่น ๆ ต่อไป เช่น การผ่าตัด หรือการกลืนสารไอโอดีนรังสี

Beta-adrenergic blockers (BBs)¹

ยา BBs เป็นยาที่ใช้ร่วมกับ thioamides ที่บ่อยที่สุด โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการและอาการแสดงของ hyperthyroidism ได้อย่างรวดเร็ว โดยการยับยั้งฤทธิ์ของ catecholamines เช่น อาการ ใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว มือสั่นและวิตกกังวล โดย BBs นี้ออกฤทธิ์เร็วกว่าการใช้ thioamides สำหรับกลุ่มอาการที่เกิดจาก catecholamines นอกจากนี้ propranolol ในขนาดสูง (มากกว่า 160 มิลลิกรัมต่อวัน) มีข้อมูลสนับสนุนว่า ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้ง peripheral conversion ของ T_4 เป็น T_3 อีกด้วย

o ขนาดและวิธีการใช้ยา

ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้สำหรับ hyperthyroidism เช่น propranolol, metoprolol และ atenolol โดยพิจารณาใช้ BBs ในผู้ป่วยต่อมไทรอยด์เป็นพิษที่มีอาการมาก โดยให้ propranolol ในขนาดเริ่มต้น 20-40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาจมีการปรับขนาดยาจนถึง 240-480 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือ atenolol 25-200 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นแล้ว สามารถหยุด BBs ได้

o ข้อควรระวัง

การใช้ BBs ในผู้ป่วย หอบหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หลอดเลือดส่วนปลายตีบ หรือผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวและหญิงตั้งครรภ์ควรใช้ยากลุ่มนี้ด้วยความระมัดระวัง ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ BBs ได้ อาจพิจารณาใช้ calcium channel blockers ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจแทนได้ เช่น diltiazem หรือ verapamil

Radioactive Iodine (RAI) Therapy^{1,3}

Iodine 131 เป็น รังสี isotope ของธาตุ iodine ซึ่งสามารถปลดปล่อยรังสีที่สำคัญ คือ เบต้าและแกมมาออกมาได้ ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการใช้ radioactive iodine therapy คือเพื่อทำลายต่อมไทรอยด์จากภาวะ hyperthyroidism ทำให้การสร้างฮอร์โมนไทรอยด์ลดลง โดยผู้ป่วยจะมีภาวะ euthyroid หรือ hypothyroid ตามมาหลังการรักษาได้ ซึ่งขึ้นกับขนาดของ Iodine 131 ที่ใช้กับผู้ป่วยเฉพาะราย ขนาดของ radioactive iodine ที่เหมาะสม ต้องคำนวณเพื่อให้เพียงพอ ผู้ป่วยส่วนใหญ่กลับเข้าสู่ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ปกติ (euthyroidism) ในระยะเวลา 2-3 เดือน ดังนั้น ในช่วงที่กำลังรักษาด้วย iodine 131 ในระยะแรกผู้ป่วยอาจจะมีอาการของ

ภาวะ hyperthyroidism อยู่ จึงอาจจำเป็นต้องมีการใช้ BBs และยาต้านไทรอยด์ในระยะนี้ ซึ่งจะลดการกำเริบของต่อมไทรอยด์เป็นพิษจาก post radiation thyroiditis จากนั้นควรมีการติดตามฮอร์โมนไทรอยด์และปรับขนาดยาต้านไทรอยด์ลง จนสามารถหยุดยาได้ในที่สุด อย่างไรก็ตาม ข้อควรระวังที่สำคัญของการใช้ยาต้านไทรอยด์ในระหว่างที่ได้รับ iodine 131 คือ ควรพิจารณาหยุดยาต้านไทรอยด์ก่อนการกลืน iodine 131 ประมาณ 3-5 วัน เพื่อลดการบวกรวมของยาต่อมไทรอยด์ และกลับมาใช้ยาได้อีกครั้งหลังจากกลืนแร่ไปแล้วประมาณ 3-5 วันเช่นกัน

ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วย radioactive iodine therapy⁶

1. ผู้สูงอายุที่มีภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษจากโรค toxic multinodular goiter และ toxic adenoma
2. ผู้ป่วย Graves' disease ที่อายุเกิน 30 ปี ที่มีขนาดต่อมไทรอยด์โตปานกลางถึงขนาดใหญ่ และมีอาการมาก อาจพิจารณาให้ radioactive iodine เป็นการรักษาลำดับแรก
3. ผู้ป่วย Graves' disease ที่อายุน้อยกว่า 30 ปี ที่แพ้ยาหรือมีภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษซ้ำหลังการใช้ยาในกลุ่ม thioamides หรือหลังการผ่าตัด และผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี ก็อาจพิจารณาให้ radioactive iodine ได้

ข้อห้ามของการใช้ radioactive iodine therapy^{3, 4}

1. สตรีมีครรภ์ โดยต้องคุมกำเนิดระหว่าง และหลังได้รับสารรังสีอย่างน้อย 6 เดือน
2. สตรีให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยเด็กต้องระมัดระวัง เนื่องจากต่อมไทรอยด์ในเด็กและวัยรุ่นนั้นไวต่อสารรังสี และมีโอกาสที่จะเกิด radiation associated thyroid cancer ได้
4. ควรหลีกเลี่ยงหรือใช้ RAI อย่างระมัดระวังในผู้ป่วย Graves' disease ที่มีอาการทางตา เช่น ตาโปนอย่างรุนแรง โดยควรให้ prophylactic steroids ก่อนและหลังการใช้ radioactive iodine โดยขนาดยาที่แนะนำคือ prednisolone 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และลดขนาดยา prednisolone ลงในระยะเวลา 2-3 เดือนหลังได้รับ iodine 131

ผลข้างเคียง

1. Hypothyroidism หรือฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ ซึ่งอาจพบได้ในลักษณะ permanent hypothyroidism โดยพบได้สูงถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับ radioactive iodine ในขนาดสูง ในภายใน 1 ปี และยังพบประมาณร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่ได้รับในขนาดรังสีที่ต่ำ อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 2-3 ต่อปีหลังการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ radioactive iodine ขนาดต่ำ

นั้นสามารถลดอุบัติการณ์ของ hypothyroidism เฉพาะในระยะแรกเท่านั้น แต่ไม่สามารถลดการเกิด hypothyroidism ในระยะยาวได้ โดยผู้ป่วยมักต้องมีการได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนตลอดชีวิต

2. Post radiation thyroiditis โดยผู้ป่วยมักจะมีอาการบวมเจ็บที่ต่อมไทรอยด์ และภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษที่แย่งลงประมาณ 1-2 สัปดาห์หลังได้รับ iodine 131 ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการไทรอยด์เป็นพิษรุนแรงและไม่ได้รับการรักษาด้วย thioamides มาก่อนให้ iodine 131

3. Ophthalmopathy อาการทางตาจะแย่งลงในผู้ป่วย graves' disease ที่ได้รับการรักษา iodine 131 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา หรือการผ่าตัด ซึ่งอาจอธิบายได้จากการปลดปล่อย thyroid antigens ออกมาในช่วงที่ได้รับสารรังสี iodine 131 ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ radioactive iodine ในผู้ป่วยที่ยังมี active และ progressive ophthalmopathy ควรได้รับการรักษาด้วย thioamides ไปก่อนจนกว่าอาการทางตาจะคงที่หรือให้ steroid ก่อนการให้ iodine 131 ดังกล่าวแล้วข้างต้น

ข้อควรระวังอื่น ๆ

เนื่องจาก iodine 131 เป็นสารที่สามารถปลดปล่อยรังสีได้ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนควรได้รับคำแนะนำในการป้องกันผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องสัมผัสกับรังสีโดยไม่ตั้งใจ โดยเฉพาะกลุ่มหญิงตั้งครรภ์หรือเด็กที่อาศัยอยู่บ้านเดียวกัน หรือบริเวณใกล้เคียง โดยควรมีการแยกตัวและของใช้ส่วนตัวออกจากบุคคลอื่น ๆ อย่างน้อย 7 วันหลังจากกลืนแร่ iodine 131 ไปแล้ว

Hypothyroidism (ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ)

คือ ภาวะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย ทำให้เกิดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนสู่กระแสเลือดลดลง นำไปสู่อาการและอาการแสดงต่าง ๆ ภาวะนี้พบได้บ่อย โดยมีอุบัติการณ์มากขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป ประวัติการได้รับสารไอโอดีนของผู้ป่วย โดยในเพศหญิงพบมากกว่าเพศชาย^๑

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของ hypothyroidism จะตรงข้ามกับภาวะ hyperthyroidism กล่าวคือ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ อาการบวม น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เชื่องช้า ท้องผูก ผิวแห้ง ขี้หนาว อ่อนเพลีย ไม่มีแรง เสียงแหบ โดยส่วนใหญ่ของอาการมักเป็นลักษณะค่อยเป็นค่อยไป และ

อาการไม่จำเพาะ กลไกการเกิดความผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ เกิดจากการสะสมของสารกลุ่ม glycosaminoglycans (GAGs) ซึ่งจัดเป็น negative charge polysaccharide compound เพิ่มขึ้น⁹ เนื่องจากตามปกติสารเหล่านี้ส่วนหนึ่งจะถูกยับยั้งด้วยฮอร์โมนไทรอยด์ เมื่อระดับฮอร์โมนลดลงทำให้มีสารดังกล่าวนี้สะสมตามอวัยวะต่าง ๆ มากขึ้น นำไปสู่อาการตัวบวม หน้าบวม น้ำหนักเพิ่ม เป็นตะคริว หากมีการคั่งของสารนี้ในอวัยวะต่าง ๆ เช่น กล้ามเนื้อ อาจทำให้กล้ามเนื้ออักเสบ เกิดอาการ carpal tunnel syndrome นอกจากนี้ยังสามารถสะสมตามเยื่อหุ้มต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น ปอด เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง ทำให้มีน้ำหนักเพิ่ม เหนื่อยง่าย นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบไขมัน โดยพบคอเลสเตอรอลสูงขึ้นด้วย สาเหตุของภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำ เช่น Hashimoto's disease, การใช้สารรังสี iodine 131, ภาวะหลังไทรอยด์อักเสบ หรือเป็นความผิดปกติแต่กำเนิด

การรักษาภาวะ hypothyroidism

เป้าหมายการรักษา hypothyroidism คือ เพื่อให้ระดับ TSH และ FT_4 กลับมาเป็นปกติ และทำให้อาการแสดงของ hypothyroidism ดีขึ้นจนหายไป โดยการให้ synthetic hormone ของ thyroxine (T_4) ที่เป็นที่ยอมรับใช้ในทางปฏิบัติคือ levothyroxine โดยขนาดของยาเริ่มต้น ขึ้นอยู่กับอายุผู้ป่วย โรคประจำตัว เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ กรณีที่เป็นผู้ป่วยอายุน้อยสามารถให้ยาในขนาดสูงได้ แต่ถ้าอายุมากกว่า 65 ปี หรือมีโรคหัวใจ ควรเริ่มขนาดยาที่ 25-50 ไมโครกรัมต่อวัน และปรับเพิ่ม 12.5-25 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ ทั้งนี้ในผู้ป่วย hypothyroid ที่มีการตั้งครรภ์อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 40-60 เนื่องจากมี daily requirement และ volume of distribution เพิ่มขึ้น หลังจากเริ่มยาแล้ว ควรตรวจระดับฮอร์โมนไทรอยด์ที่ 6 สัปดาห์หลังจากได้รับยา เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิต 7 วัน โดยปรับตามค่า FT_4 และ TSH ผู้ป่วยที่ได้รับ levothyroxine ควรได้รับคำแนะนำให้รับประทานยา ตอนท้องว่าง เนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่ดีที่สุดในการดูดซึมยา รวมทั้งลดความแปรปรวนของการดูดซึม levothyroxine ด้วย นอกจากนี้ต้องระมัดระวังการใช้ยา levothyroxine ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหรืออาหารดังในตารางที่ 3 ซึ่งมีผลต่อการดูดซึมยา การออกฤทธิ์ หรือการกำจัดยาจากร่างกาย อาจพิจารณาให้มีการติดตามระดับฮอร์โมน FT_4 และ TSH 4-6 สัปดาห์หลังจากที่จำเป็นต้องได้รับยาเหล่านี้ร่วมด้วย⁸ ผลข้างเคียงของ levothyroxine มักเกิดในลักษณะที่มีระดับของฮอร์โมนไทรอยด์มากเกินไป จนอาจเกิดอาการและอาการแสดงคล้ายกับภาวะ hyperthyroidism ได้

ตารางที่ 3 ยาหรืออาหารที่มีผลต่อ levothyroxine⁸

ยาหรืออาหาร	ผลต่อ levothyroxine	แนวทางการจัดการ
Calcium	ยับยั้งการดูดซึม	ควรรับประทานห่างจาก levothyroxine อย่างน้อย 4 ชั่วโมง
Proton pump inhibitors	ยับยั้งการดูดซึม	ควรรับประทานห่างจาก levothyroxine อย่างน้อย 4 ชั่วโมง
Sucralfate	ยับยั้งการดูดซึม	ควรรับประทานห่างจาก levothyroxine อย่างน้อย 4 ชั่วโมง
Estrogen	เพิ่ม thyroxine binding globulin ทำให้ free form ลดลง การออกฤทธิ์ลดลง	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หากต้องใช้พิจารณาให้มีการติดตามระดับ thyroid stimulating hormone (TSH)
Iron salt	ยับยั้งการดูดซึม	ควรรับประทานห่างจาก levothyroxine อย่างน้อย 4 ชั่วโมง
Phenytoin	Cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducer	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หากต้องใช้พิจารณาให้มีการติดตามระดับฮอร์โมน TSH และอาจต้องปรับขนาดยา levothyroxine เพิ่ม

ยาทดแทนฮอร์โมนไทรอยด์อื่น ๆ

Liothyronine (T3) หรือ triiodothyronine ซึ่งเป็น synthetic hormone สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี แต่พบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงด้านหัวใจค่อนข้างสูง ดังนั้น จึงไม่แนะนำเป็นยาลำดับแรกในการรักษา นอกจากนี้ยังมี Liotrix (T₄+T₃) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีอัตราส่วนของ T₄ และ T₃ เท่ากับ 4:1 คล้ายคลึงกับการหลั่งตามธรรมชาติ แต่ผลการรักษาไม่ได้มีความแตกต่างจากการใช้ levothyroxine จึงไม่เป็นที่นิยมใช้เป็นยาลำดับแรกเช่นกัน นอกจากฮอร์โมนทดแทนชนิดสังเคราะห์แล้ว ยังมีฮอร์โมนไทรอยด์ที่มาจากธรรมชาติ (natural thyroid hormones) หรือ desiccated thyroid ที่มีแหล่งที่มาจากต่อมไทรอยด์ของสัตว์ อย่างไรก็ตามฮอร์โมนไทรอยด์ชนิดนี้ก็ไม่เป็นที่นิยมเช่นกัน เนื่องจากอาจมีปัญหาด้านกระบวนการผลิต แหล่งที่มาที่อาจคำนวณขนาดฮอร์โมนไทรอยด์ได้ไม่คงที่ รวมถึงผลข้างเคียงจากการแพ้ หรือกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย

บทสรุป

การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์ พบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญในเวชปฏิบัติ ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่ต้องดูแลต่อเนื่องระยะยาวซึ่งประเภทของภาวะการทำงานของต่อมไทรอยด์ในทางปฏิบัติมีหลายประเภท และมีการใช้ยาหรือการรักษาหลายประการซึ่งภาวะโรคและข้อควรระวังต่าง ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เกสซิกเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่สำคัญในการให้ความรู้ในการใช้ยา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Kane MP, Bakst G. Thyroid Disorders. In: DiPiro JT, Yee GC, Michael Posey LL, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL. eds. DiPiro: Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 12e. McGraw Hill; 2021. Accessed October 25, 2022. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3097§ionid=265902604>.
2. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:617-56.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum tsh, t(4), and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (nhanes iii). *J Clin Endocrinol Metab.*2002;87:489-99.
4. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2003;362:459-68.
5. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646-55.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with graves' disease: an evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.*2003;88:3474-81.
7. Larsen PR, Davies TF. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p.389-516.
8. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36: 595-615.

Counseling Framework in Chronic Kidney Disease

ศยามล สุขชา



บทนำ

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) นับว่าเป็นโรคที่มีความสำคัญ และมีจำนวนผู้ป่วยเป็นจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ จากข้อมูลทั่วโลกพบว่าประชากรประมาณ 850 ล้านคนมีความผิดปกติของไต โดยผู้ใหญ่ 1 ใน 10 ราย มีภาวะโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้ยังมีการคาดการณ์ว่าโรคไตเรื้อรังจะเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงลำดับที่ 5 ในปี ค.ศ. 2040¹ หากไม่มีการควบคุมโรคได้เป็นอย่างดีแล้ว ในท้ายที่สุดผู้ป่วยจะเกิดโรคไตวายระยะสุดท้าย (end stage kidney disease, ESKD) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (kidney replacement therapy, KRT) ซึ่งได้แก่ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) การล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis, PD) การปลูกถ่ายไต (kidney transplantation, KT) และการรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment) ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตดังกล่าวจะมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก จากข้อมูลพบว่าค่าใช้จ่ายจากการบำบัดทดแทนไตคิดเป็นร้อยละ 2-3 ของค่าใช้จ่ายในระบบสุขภาพต่อปีในกลุ่มประเทศที่มีรายได้สูง ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่า โรคไตเรื้อรังไม่เพียงเป็นปัญหาที่สำคัญที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังเป็นปัญหาค่าใช้จ่ายในระบบสุขภาพของประเทศและของโลกอีกด้วย¹

จากการสำรวจข้อมูลของประชากรไทยในปี ค.ศ. 2012 พบประชากรจำนวน 11.6 ล้านคน (ร้อยละ 17.5) มีโรคไตเรื้อรัง และมีผู้ป่วยจำนวน 5.7 ล้านคน (ร้อยละ 8.6) มีภาวะโรคไตเรื้อรังในระยะช่วงท้าย (ระยะที่ 3-5) และมีผู้ป่วยอีกจำนวน 0.1 ล้านคนต้องได้รับการฟอกเลือด^{2, 3} และในแต่ละปีพบผู้ป่วยประมาณมากกว่า 20,000 รายที่มีโรคไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางหน้าท้อง และข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยล่าสุดปี พ.ศ. 2563 พบจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 15,462 ราย และการฟอกเลือดทางหน้าท้องจำนวน 3,598 ราย⁴

บทความนี้จะเน้นแนวทางคัดกรองภาวะโรคไตเรื้อรัง เป้าหมายในการรักษา และคำแนะนำในการใช้ยาโดยอ้างอิงจากคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไตฉบับปี พ.ศ. 2565 โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย⁵ และข้อมูลหลักฐานทางวิชาการอื่น ๆ สนับสนุนจากองค์กรต่าง ๆ เช่น Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ซึ่งเป็นองค์กรที่ไม่แสวงหากำไรในระดับนานาชาติ องค์กร National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) ที่ได้ออกแนวทางคำแนะนำโดยการพัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประเทศสหรัฐอเมริกาและทั่วโลก โดยแนวทางการ

รักษาที่พัฒนาโดยองค์การต่าง ๆ เหล่านี้ได้ให้คำแนะนำทางคลินิกโดยอ้างอิงจากหลักฐานทางวิชาการปัจจุบันในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การคัดกรองภาวะโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะเริ่มต้นมักไม่มีอาการแสดงใด ๆ (asymptomatic) ดังนั้น การตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความบกพร่องทางไตจึงมักพบในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังในระยะที่รุนแรงแล้ว (late stage of CKD) ดังนั้น การเพิ่มอัตราการคัดกรองผู้ป่วยด้วยการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (early detection of CKD) จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคได้ โดยคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต ได้แนะนำการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยที่มีน้ำหนักคำแนะนำ และหลักฐานทางวิชาการ ดังแสดงในตารางที่ 1⁵

สำหรับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังคือไตผิดปกติทางด้านโครงสร้าง หรือหน้าที่การทำงานของไต เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน ทั้งนี้การตรวจหน้าที่การทำงานของไตคือการวัดค่า serum creatinine (Scr) และคำนวณค่าประมาณอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ด้วยสมการ The Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁶ และการตรวจวัดระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) ซึ่งสามารถทำการตรวจวัดได้หลายวิธี ได้แก่ การใช้แถบสีจุ่ม (dipstick) การตรวจวัด albumin to creatinine ratio (ACR) จากการเก็บปัสสาวะตอนเช้า (spot morning urine) และการตรวจปัสสาวะแบบจุ่มด้วยแถบสีสำหรับ microalbumin นอกจากนี้ยังสามารถคัดกรองไตที่ผิดปกติจากการตรวจหาเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria) การตรวจทางรังสี (plain kidney urinary bladder, KUB) และ/หรือการตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasound of KUB)⁷ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังจะมีการดำเนินไปของโรคที่สัมพันธ์กับการลดของค่า eGFR และทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 1

สำหรับในประเทศไทย โดยกระทรวงสาธารณสุขมีนโยบายการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) เพื่อเพิ่มศักยภาพของสถานบริการในแต่ละระดับ และเป็นการรองรับร่วมกับการแก้ไขปัญหาสุขภาพที่สำคัญของประเทศในหลากหลายสาขาด้วยกัน โรคไตเรื้อรังเป็นหนึ่งใน service plan จากจำนวนทั้งหมด 19 สาขา ในด้านมาตรการขั้นพื้นฐานในการจัดบริการตามกิจกรรมบริการสาขาได้นั้น ได้มีข้อกำหนดให้มีการบริการคลินิกชะลอไตเสื่อม (CKD clinic) ซึ่งเภสัชกร

ตารางที่ 1 กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ที่ควรได้รับการคัดกรองโรคไตเรื้อรัง⁵

1. โรคเบาหวาน (1, A)
2. โรคความดันโลหิตสูง (1, A)
3. โรคแพ้ภูมิตัวเอง (autoimmune disease) ที่อาจก่อให้เกิดไตผิดปกติ (2, B)
4. ตรวจพบนิ่วในไต หรือในระบบทางเดินปัสสาวะ (2, B)
5. อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป (2, C)
6. โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) (2, C)
7. มีมวลเนื้อไต (renal mass) ลดลง หรือมีไตข้างเดียว ทั้งที่เป็นมาตั้งแต่กำเนิด หรือเป็นในภายหลัง (2, C)
8. มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคถุงน้ำในไตชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิดยีนเด่น (autosomal dominant cystic kidney disease) หรือตรวจพบถุงน้ำในไตมากกว่า 3 ตำแหน่งขึ้นไป (2, C)
9. มีประวัติไตวายเฉียบพลัน (2, C)
10. ได้รับยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) หรือสารที่มีผลกระทบต่อไต (nephrotoxic agents) (2, C)
11. โรคติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะส่วนบนซ้ำหลายครั้ง (recurrent upper urinary tract infection, (2, C)
12. โรคเก๊าท์ (gout) หรือระดับกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) (2, C)
13. มีประวัติโรคไตเรื้อรังของบุคคลในครอบครัว (2, C)
14. ใช้ยาสมุนไพรติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน (2, C)
15. โรคติดเชื้อในระบบต่าง ๆ (systemic infection) ที่อาจก่อให้เกิดโรคไต (Not Graded)

หมายเหตุ น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendations)

ระดับ 1 ความมั่นใจของคำแนะนำที่จะให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า “ควรทำเป็นอย่างยิ่ง/ต้องทำ” (Recommend)

ระดับ 2 ความมั่นใจของคำแนะนำที่จะให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่า “แนะนำ” (Suggest)

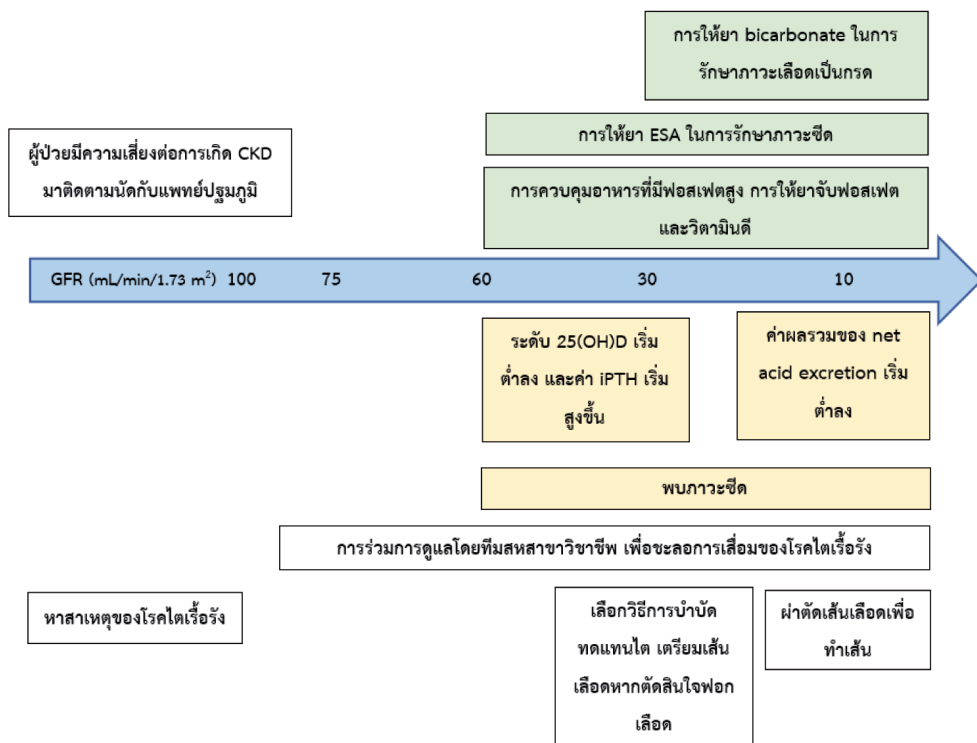
ระดับ “Not graded” คำแนะนำที่มีความสำคัญจากเหตุผลที่ได้จากการอุปมานจากข้อเท็จจริง แต่ไม่สามารถจัดอยู่ในคำแนะนำระดับที่ 1 หรือ 2 เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยในประเด็นดังกล่าว หรือมีหลักฐานการศึกษาไม่เพียงพอ

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ระดับ A คุณภาพของหลักฐาน “สูงมาก”

ระดับ B คุณภาพของหลักฐาน “ปานกลาง”

ระดับ C คุณภาพของหลักฐาน “ต่ำ”



รูปที่ 1 Timeline แสดงภาวะที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จนถึงไตวายระยะสุดท้ายที่ต้องการบำบัดทดแทนไต

CKD = chronic kidney disease, ESA = erythropoietin stimulating agents, iPTH = intact parathyroid hormone, mL/min/1.73 m² = มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร, 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

เป็นหนึ่งในบุคลากรที่ถูกกำหนดให้เข้าร่วมในคลินิก ร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล case manager นักกำหนดอาหาร นักโภชนาการ กุมารแพทย์โรคไต (เขตสุขภาพ ละ 1 คน) และนักกายภาพบำบัด

สำหรับเป้าหมายตัวชี้วัดที่สำคัญที่เกี่ยวข้องด้านเภสัชบำบัดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อนำมาสู่การชะลอการเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง ตามข้อกำหนดของ service plan สาขาโรคไตนั้นแสดงไว้ในตารางที่ 2⁸

ตารางที่ 2 เป้าหมายตัวชี้วัดที่สำคัญที่เกี่ยวข้องทางด้านเภสัชบำบัดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามข้อกำหนดของ service plan⁸

1. ผู้ป่วยมีอัตราการลดลงของ eGFR น้อยกว่า 4 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร/ปี
2. ผู้ป่วยมีค่า urinary protein to creatinine ratio (UPCR) น้อยกว่า 500 มิลลิกรัม/กรัม หรือ 24 hour urine protein น้อยกว่า 500 มิลลิกรัม/วัน
3. ผู้ป่วยมีค่า mean blood pressure (BP) น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท
4. ผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs)
5. ผู้ป่วยมีค่า hemoglobin (Hb) มากกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร
6. ผู้ป่วยมีค่าน้ำตาลสะสม (HbA1C) น้อยกว่าร้อยละ 7
7. ผู้ป่วยมีค่า LDL-cholesterol น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
8. ผู้ป่วยมีค่าโพแทสเซียมในเลือด น้อยกว่า 5.5 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร
9. ผู้ป่วยมีค่าไบคาร์บอเนตในเลือด มากกว่า 22 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร
10. ผู้ป่วยมีค่าฟอสเฟตในเลือด น้อยกว่า 4.5 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร
11. ผู้ป่วยมีค่า intact parathyroid hormone (iPTH) อยู่ในระดับที่เหมาะสม* • โรคไตเรื้อรัง ระยะ 3: 35-70 พิโคกรัม/มิลลิลิตร • โรคไตเรื้อรัง ระยะ 4: 70-110 พิโคกรัม/มิลลิลิตร • โรคไตเรื้อรัง ระยะ 5: 150-300 พิโคกรัม/มิลลิลิตร
12. ผู้ป่วยได้รับความรู้ในการชะลอไตเสื่อมครบตาม modules ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

*ค่า iPTH จากคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะ 3a-5 คือน้อยกว่า 65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร

ภาวะเบาหวานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (diabetes in CKD)

จากข้อมูลในประเทศสหรัฐอเมริกา ภาวะเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญอันดับที่ 1 ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายจากการวิเคราะหโดยมีการพิจารณาตัวแปร (adjust covariates สำหรับอายุ เพศ และเชื้อชาติ)⁹ สำหรับในประเทศไทยพบว่า สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดไตวายระยะสุดท้ายและต้องการการบำบัดทดแทนไต 2 สาเหตุแรกคือ โรคเบาหวาน (ร้อยละ 46-48) และความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 30-40)¹⁰ การควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังเป็นการชะลอการรุดหน้าของโรคไตซึ่งเป็นหนึ่งเป้าหมายของการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พยาธิสรีรวิทยาที่นำไปสู่ภาวะโรคไตที่เกิดจากเบาหวาน และการรุดหน้าจนเกิดโรคไตวายระยะสุดท้าย แบ่งออก

เป็น 2 กลไก กลไกแรกคือกลไก early onset ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบสมดุลงอก hemodynamics และ metabolic ซึ่งภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้มีการกรองของน้ำตาลเป็นจำนวนมากผ่านทาง โกลเมอรูลัส ซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดการดูดซึมกลับของกลูโคส (hyper-reabsorption) จากการกระตุ้นของ glucose transporters ที่มากขึ้นในเซลล์ท่อไตส่วน proximal tubular cells กระบวนการดังกล่าวนี้ใช้พลังงาน และความต้องการออกซิเจนที่มากขึ้นในบริเวณเนื้อไตส่วน kidney cortex และ outer medulla ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะขาดเลือด และเพิ่มการสร้างของ สารสื่ออักเสบ (cellular stress markers) หลายชนิด การทำงานของท่อไตบริเวณ proximal tubule นี้เหนี่ยวนำให้เกิด kidney hypertrophy โดยตัวขนส่งน้ำตาลกลูโคสหลักที่ท่อไต คือ sodium glucose co-transporter (SGLT)-2 จะมีการขนส่งน้ำตาล ร่วมกับโซเดียมซึ่งจะมีการขับทิ้งมากในท่อไตส่วน proximal tubule ในขณะที่ท่อไตส่วน distal tubule และบริเวณ macula densa จะมีความเข้มข้นของโซเดียมลดลง และเกิด deactivate กระบวนการ tubulo-glomerular feedback ที่เหนี่ยวนำให้หลอดเลือดไตขยายตัว ร่วมกับการสร้าง renin ที่มากขึ้นเกิดการ สร้าง angiotensin II (AII) ทำให้หลอดเลือดไตขยายตัว ดังนั้นท้ายที่สุดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้ระบบสมดุลงอก hemodynamics ทำให้มีการกรองที่ไตสูงขึ้น (glomerular hyperfiltration) และเป็นที่มาของยาที่ยับยั้ง SGLT2 และ renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) ซึ่งมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตเรื้อรัง และ กลไกอีกชนิดหนึ่งคือ late onset ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และการเกิด endothelial dysfunction¹¹

แนวทางคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 แนะนำการติดตามระดับน้ำตาลสะสม (hemoglobin A1C, HbA1C) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี โรคเบาหวาน โดยกำหนดเป้าหมาย HbA1C อยู่ที่ร้อยละ 6.5-8 และในผู้ป่วยที่กำหนด HbA1C ก่อนไปทางต่ำ (เช่นร้อยละ 6.5-7) ควรเป็นผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะเริ่มต้น มีภาวะโรคร่วมที่น้อย การคาดว่าจะมีชีวิต (life expectancy) ที่ค่อนข้างยาวนาน โดยผู้ป่วยที่มีค่า eGFR > 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดที่แนะนำเป็นทางเลือกแรก คือ metformin และ/หรือ SGLT2 inhibitors

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มเติม ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มอื่น ๆ ที่ควรพิจารณาได้แก่ ยากลุ่ม glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, dipeptidyl peptidase (DPP) IV inhibitors, insulin, sulfonylureas, thiazolidinediones, และ alpha-glucosidase inhibitors คำแนะนำการปรับขนาดยาลดระดับน้ำตาล

ในเลือดในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 3¹² และสรุปแนวทางการติดตามการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และแนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 4¹³⁻¹⁵

ตารางที่ 3 ตารางการปรับขนาดยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 45 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร¹²

ชื่อยา	CKD ระยะ 3b (eGFR 30-44 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)	CKD ระยะ 4 (eGFR 15-29 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)	CKD ระยะ 5 (eGFR <15 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)
Metformin	ลดขนาดยาเหลือ 1,000 มิลลิกรัม/วัน	ข้อห้ามใช้	
Insulin	ค่อย ๆ เริ่มยา และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ		
SGLT2 inhibitors			
Canagliflozin	ขนาดยาสูงสุด 100 มิลลิกรัม/วัน	ไม่แนะนำให้เริ่มยา แต่อาจคงขนาดยาที่ 100 มิลลิกรัม/วัน ได้ ถ้าผู้ป่วยทนต่อยาได้ และมีผลดีต่อโรคหัวใจและ หลอดเลือดจนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่ระยะฟกเลือด	
Dapagliflozin	10 มิลลิกรัม/วัน	ไม่แนะนำให้เริ่มยาเมื่อค่า eGFR < 25 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่อาจคงยาเดิมต่อได้ ถ้าผู้ป่วยทนต่อยาได้ และมีผลดีต่อโรคหัวใจและ หลอดเลือดจนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่ระยะฟกเลือด	
Empagliflozin	10 มิลลิกรัม/วัน	ไม่แนะนำให้เริ่มยาเมื่อค่า eGFR < 20 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่ อาจคงยาเดิมต่อได้ถ้าผู้ป่วยทนต่อยาได้ และมีผลดีต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด จนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่ระยะฟกเลือด	
GLP-1 receptor agonists			
Exenatide	ควรเริ่มยาหรือเพิ่มขนาดยา ด้วยความระมัดระวัง หลีกเลี่ยงการให้ผลิตภัณฑ์ ยาแบบสัปดาห์ละครั้ง (once-weekly formulation)	ไม่แนะนำการให้ยา	
Dulaglutide	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		

eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP = glucagon-like-peptide, SGLT = sodium glucose co-transporter

ตารางที่ 3 ตารางการปรับขนาดยากระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 45 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร¹²

ชื่อยา	CKD ระยะ 3b (eGFR 30-44 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)	CKD ระยะ 4 (eGFR 15-29 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)	CKD ระยะ 5 (eGFR <15 มิลลิลิตร/ นาที่/1.73 ตารางเมตร)
GLP-1 receptor agonists (ต่อ)			
Liraglutide	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		
Lixisenatide	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		ไม่แนะนำการใช้ยา
Semaglutide	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		
DPP-4-inhibitors			
Alogliptin	ขนาดยาสูงสุด คือ 12.5 มิลลิกรัม/วัน	ขนาดยาสูงสุด คือ 6.25 มิลลิกรัม/วัน	
Linagliptin	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		
Saxagliptin	ขนาดยาสูงสุดคือ 2.5 มิลลิกรัม/วัน		
Sitagliptin	ขนาดยาสูงสุด คือ 50 มิลลิกรัม/วัน	ขนาดยาสูงสุด คือ 25 มิลลิกรัม/วัน	
Sulfonylureas (2 nd generation)			
Glimepiride	ควรเริ่มยาในขนาด 1 มิลลิกรัม/วัน และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาล ในเลือดต่ำ		
Glipizide	ควรเริ่มยาในขนาดต่ำ (เช่น 2.5 มิลลิกรัม/วัน) และเพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ เพื่อหลีกเลี่ยง ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ		
Glibenclamide	ไม่แนะนำการใช้ยา		
Thiazolidinediones			
Pioglitazone	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา		
Alpha-glucosidase inhibitors			
Acarbose	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ไม่แนะนำการใช้ยา	
Miglitol	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ไม่แนะนำการใช้ยา	

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4, eGFR = estimated glomerular filtration rate, GLP = glucagon-like-peptide

ตารางที่ 4 สรุปแนวทางการติดตามการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และแนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วย

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด	อาการไม่พึงประสงค์	แนวทางการติดตามการใช้ยา และแนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วย
Metformin	อาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร	- ผู้ป่วยอาจมีอาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง (dyspepsia) ปวดเกร็งท้อง (abdominal cramps) ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อย (มากกว่าร้อยละ 10) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา มีระยะเวลาในการเกิด (onset) ที่หลากหลาย โดยส่วนใหญ่มักพบเมื่อเริ่มใช้ยา แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจพบในระยะ late onset และอาการมักค่อย ๆ ลดลงเมื่อผู้ป่วยใช้ยาไปหลายสัปดาห์ของการใช้ยา¹³ - ความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร เช่น การเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว การใช้ metformin ในรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate-release, IR formulation) ผู้ป่วยมีภาวะกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังอยู่เดิม (chronic gastritis) การติดเชื้อ <i>Helicobacter pylori</i>¹³
	ภาวะ lactic acidosis	- มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis โดยอาการแสดงของภาวะ lactic acidosis นั้น ไม่จำเพาะเจาะจง (non-specific symptoms) เช่น อาการอ่อนเพลีย (malaise) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) อาการในระบบทางเดินหายใจ (respiratory distress) อาการง่วงซึม (somnia) อาการปวดท้อง (abdominal pain)¹³ - แพทย์ควรพิจารณาการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ (ทุก 3-6 เดือน) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา metformin¹⁴
	ภาวะการบกพร่องของวิตามินบี 12	ติดตามภาวะการบกพร่องของวิตามินบี 12 โดยเฉพาะเมื่อใช้ยานานกว่า 4 ปี หรือในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการขาดวิตามินบี 12 ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะดูดซึมสารอาหารไม่ดี (malabsorption syndrome) ผู้ป่วยที่รับประทานอาหารได้น้อย ผู้ป่วยที่มีภาวะชาตามปลายมือปลายเท้า (peripheral neuropathy) ผู้ป่วยที่มีภาวะซีด¹³
SGLT-2 inhibitors	ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ	ยาออกฤทธิ์โดยการเพิ่มการขับน้ำตาลในปัสสาวะ จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI) ดังนั้น จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยดูแลสุขภาพอนามัยเกี่ยวกับระบบสืบพันธุ์ระหว่างการใช้ยา

eGFR = estimated glomerular filtration rate, SGLT = sodium glucose co-transporter

ตารางที่ 4 สรุปแนวทางการติดตามการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และแนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วย (ต่อ)

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด	อาการ ไม่พึงประสงค์	แนวทางการติดตามการใช้ยา และแนวทางการให้คำแนะนำผู้ป่วย
SGLT-2 inhibitors (ค่อ)	- ภาวะการขาดสารน้ำ (volume depletion) - ภาวะ diabetic ketoacidosis	- ติดตามภาวะการขาดสารน้ำ และพิจารณาการปรับลดขนาดยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการขาดสารน้ำ - พิจารณาหยุดยา SGLT-2 inhibitors ชั่วคราว (hold) ในผู้ป่วยที่ภาวะความเจ็บป่วย - ให้คำแนะนำผู้ป่วยในการสังเกตอาการ และอาการแสดงของภาวะ diabetic ketoacidosis เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง อ่อนเพลีย (malaise) อาการหายใจไม่อิ่ม (shortness of breath) เพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างรวดเร็ว - ติดตามสาร ketone ในเลือดและปัสสาวะในผู้ป่วยที่สงสัยการเกิด diabetic ketoacidosis ร่วมกับค่า arterial pH ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล - พิจารณา sick-day protocol¹⁵ ซึ่งเป็นคำแนะนำผู้ป่วยให้สังเกตอาการแสดงที่เข้ากันได้กับภาวะไตบวมเจ็บเฉียบพลัน เช่น อาเจียน หรือท้องเสีย ในปริมาณมาก มีไข้ เหงื่อออก ให้พิจารณาหยุดยาต่อไปนั้ชั่วคราว (hold): NSAIDs, ACEIs, ARBs, ยาขับปัสสาวะ, spironolactone, eplerenone, metformin, sulfonylureas, trimethoprim - พิจารณาคงการรักษาด้วย insulin ขนาดต่ำ ในผู้ป่วยที่ยังต้องการการใช้ insulin
	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	ปรับขนาดยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างเหมาะสม (insulin, sulfonylureas) ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกัน
GLP-1 receptor agonists	- คลื่นไส้ อาเจียน - ท้องเสีย - ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ	- ให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงอาการแสดงดังกล่าวว่าอาจเกิดจากยาได้ - ให้ยาในขนาดต่ำที่สุด และค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาอย่างช้า ๆ - ปรับขนาดยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำอย่างเหมาะสม (insulin, sulfonylureas) ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกัน

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory agents, SGLT = sodium glucose co-transporter

ภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (hypertension in CKD)

พยาธิกำเนิดของภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสามารถอธิบายได้หลายกลไก ได้แก่ การเพิ่ม sympathetic tone จากการทำงานของไตที่ลดลง ทำให้สร้าง afferent signals และก่อให้เกิดความดันโลหิตสูง เมื่อผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตที่ลดลงจะนำมาสู่การเพิ่มขึ้น (up-regulation) ของระบบ RAAS ซึ่งจะส่งเสริมการคั่งของน้ำ และเกลือ รวมทั้งเพิ่มความไวของการตอบสนองต่อเกลือ (salt sensitivity) ในการกระตุ้นความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่มีโรคไตในระยะรุนแรง (advanced CKD, eGFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) จะพบการสูญเสียการทำหน้าที่ของเยื่อบุเซลล์หลอดเลือด (endothelial dysfunction) และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงเช่นกัน และในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแล้ว จะเหนี่ยวนำการแปรสภาพของสารต้านอนุมูลอิสระ (oxidative metabolism) ส่งผลต่อการขาดออกซิเจนในไต (renal hypoxia) และทำให้เกิดการรุดหน้าของทั้งภาวะความดันโลหิตสูง และโรคไต¹⁶ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเกิดรูปแบบของความดัน non-dipping กล่าวคือในคนปกติค่าความดันโลหิตจะลดต่ำลงประมาณร้อยละ 10-20 ในช่วงเวลาตอนกลางคืน (nocturnal dip) ซึ่งเป็นภาวะที่ถูกควบคุมโดยหลายปัจจัย ได้แก่ diurnal variations ของระบบ autonomic การขับเกลือ และผลจากระบบ RAAS ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความไม่สมดุลของระบบดังกล่าว ทั้งนี้ภาวะ non-dipping จะสัมพันธ์กับการเพิ่มภาวะทุพพลภาพจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตและเพิ่มความเสี่ยงต่อการรุดหน้าของโรคไต¹⁶

เป้าหมายของระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (โรคไตเรื้อรังระยะ G1-G4 และอัลบูมินในปัสสาวะระยะ A0-A3) คือน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท คำแนะนำเรื่องยาลดความดันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G1-G4 นั้นแนะนำการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs) เป็นยาทางเลือกอันดับแรก (first line therapy) จากกลไกทางเภสัชวิทยาของยาที่นอกเหนือจากผลในการลดความดันโลหิตแล้ว ยายังสามารถออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง AII ซึ่งยาจะส่งผลทำให้หลอดเลือดขาออก (efferent arteriole) คลายตัว จึงลดความดันภายในโกลโมลูลัส (intra-glomerular pressure) และลดการเกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ รวมถึงลดภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ซึ่งการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะในปริมาณที่มากขึ้นจะส่งผลให้ไตมีความรุนแรงมากขึ้น รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่มากขึ้น ดังนั้นการใช้ยากกลุ่ม ACEIs/ARBs จึงเป็นยาที่แนะนำในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากเหตุผลดังกล่าว จากแนวทางของประเทศไทยได้กำหนดน้ำหนักคำแนะนำ และคุณภาพหลักฐานทางวิชาการของการใช้ยา ACEIs/ARBs ตามปัจจัยทางด้าน 1) ภาวะความดันโลหิตสูง 2) การมีภาวะเบาหวาน 3) ระดับ

อัลบูมินในปัสสาวะร่วมด้วย ทั้งนี้หากผู้ป่วยมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะตั้งแต่ 300 มิลลิกรัม/วันขึ้นไป การแนะนำการใช้ ACEIs/ARBs จะอยู่ในระดับสูง (1, B) แต่หากผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงแต่เพียงอย่างเดียว (อาจมีหรือไม่มีภาวะเบาหวาน) และมีค่าอัลบูมินในปัสสาวะปกติ หรือน้อยกว่า 30 มิลลิกรัม/วัน อาจพิจารณาให้ใช้ ACEIs/ARBs ได้หากไม่มีข้อห้ามในการใช้ ซึ่งคำแนะนำการใช้ยาอยู่ในระดับ not graded (ตารางที่ 5) นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่แนะนำให้ใช้ ACEIs ร่วมกับ ARBs และหลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs ร่วมกับ direct renin inhibitors (DRIs) ร่วมกัน นอกจากนี้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย (refractory hypertension) แต่ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง หรือมีการลดลงของค่าการทำงานของไต (eGFR) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ต่ำอยู่เดิม ขนาดยา ACEIs/ARBs ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 คำแนะนำการใช้ยา ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยพิจารณาจากภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะเบาหวาน และระดับอัลบูมินในปัสสาวะร่วมด้วย^{5, 14}

ระยะของโรคไตเรื้อรัง (staging)	ภาวะความดันโลหิตสูง	ภาวะเบาหวาน	ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ			น้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐานทางวิชาการ
			A1 (<30 มิลลิกรัม/วัน)	A2 (30-300 มิลลิกรัม/วัน)	A3 (> 300 มิลลิกรัม/วัน)	
G1-G4	✓	✓		✓	✓	1, B
	✓				✓	1, B
	✓			✓		2, C
	✓	มี หรือไม่มี	✓			Not graded

G1 = โรคไตเรื้อรังระยะที่ 1, G4 = โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4, A = ภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ

หมายเหตุ น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendations)

ระดับ 1 ความมั่นใจของคำแนะนำที่จะทำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า “ควรทำเป็นอย่างยิ่ง/ต้องทำ” (Recommend)

ระดับ 2 ความมั่นใจของคำแนะนำที่จะทำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่า “แนะนำ” (Suggest)

ระดับ “Not graded” คำแนะนำที่มีความสำคัญจากเหตุผลที่ได้จากการอุปมานจากข้อเท็จจริง แต่ไม่สามารถจัดอยู่ในคำแนะนำระดับที่ 1 หรือ 2 เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยในประเด็นดังกล่าว หรือมีหลักฐานการศึกษาไม่เพียงพอ

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ระดับ B คุณภาพของหลักฐาน “ปานกลาง”

ระดับ C คุณภาพของหลักฐาน “ต่ำ”

ตารางที่ 6 ขนาดยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁴

ชื่อยา	ขนาดยาเริ่มต้น	ขนาดยาสูงสุด/วัน	การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่อง
Enalapril	5 มิลลิกรัม/วัน	40 มิลลิกรัม	CrCL < 30 มิลลิตร/นาที: ลดขนาดยาเริ่มต้นเป็น 2.5 มิลลิกรัม/วัน
Fosinopril	10 มิลลิกรัม/วัน	80 มิลลิกรัม	ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Lisinopril	10 มิลลิกรัม/วัน	40 มิลลิกรัม	CrCL 10-30 มิลลิตร/นาที: ลดขนาดยาเริ่มต้น ร้อยละ 50 ในผู้ใหญ่ ขนาดยาสูงสุด 40 มิลลิกรัม/วัน CrCL < 10 มิลลิตร/นาที: ลดขนาดยาเริ่มต้นลงเป็น 2.5 มิลลิกรัม ทางกรารับประทาน ขนาดยาสูงสุด 40 มิลลิกรัม/วัน
Perindopril	2 มิลลิกรัม/วัน	8 มิลลิกรัม	CrCL < 30 มิลลิตร/นาที: ไม่แนะนำการใช้ยา
Quinapril	10 มิลลิกรัม/วัน	80 มิลลิกรัม	CrCL 30-60 มิลลิตร/นาที: ให้เริ่มต้นด้วยขนาด 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง CrCL 10-29 มิลลิตร/นาที: ให้เริ่มต้นด้วยยาขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง CrCL < 10 มิลลิตร/นาที: ข้อมูลไม่เพียงพอต่อขนาดยาที่แนะนำ
Ramipril	2.5 มิลลิกรัม/วัน	20 มิลลิกรัม	CrCL < 40 มิลลิตร/นาที: ให้ยาในขนาดร้อยละ 25 ของยาในขนาดปกติ
Trandolapril	1 มิลลิกรัม/วัน	4 มิลลิกรัม	CrCL < 30 มิลลิตร/นาที: ให้ลดขนาดยาเริ่มต้น เป็น 0.5 มิลลิกรัม วันละครั้ง
Azilsartan	20-80 มิลลิกรัม/วัน	80 มิลลิกรัม	ไม่ต้องการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อยถึงรุนแรง
Candesartan	16 มิลลิกรัม/วัน	32 มิลลิกรัม	CrCL < 30 มิลลิตร/นาที: ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และค่าความเข้มข้นสูงสุด (C _{max}) จะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า
Irbesartan	150 มิลลิกรัม/วัน	300 มิลลิกรัม	ไม่ต้องการปรับขนาดยา
Losartan	50 มิลลิกรัม/วัน	100 มิลลิกรัม	ไม่ต้องการปรับขนาดยา
Olmesartan	20 มิลลิกรัม/วัน	40 มิลลิกรัม	CrCL < 40 มิลลิตร/นาที: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้น
Telmisartan	40 มิลลิกรัม/วัน	80 มิลลิกรัม	ไม่ต้องการปรับขนาดยา
Valsartan	80 มิลลิกรัม/วัน	320 มิลลิกรัม	CrCL < 30 มิลลิตร/นาที: ไม่ต้องการปรับขนาดยา

AUC = area under the plasma drug concentration-time curve, C_{max} = maximum concentration, CrCL = creatinine clearance

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ ACEIs/ARBs คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ดังนั้นจึงควรติดตามระดับ serum creatinine และโพแทสเซียมในเลือดในช่วงระยะเวลา 2-4 สัปดาห์หลังเริ่มยา หรือหลังเพิ่มขนาดยา เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ ACEIs/ARBs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อ Angiotensin II จึงส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงที่ไตลดลง และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันรูปแบบ pre-renal ดังนั้นการพบค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นหลังการใช้ยาจึงอาจพบได้ หากมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นไม่เกินร้อยละ 30 จากค่า serum creatinine ตั้งต้นภายใน 4 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา/ปรับขนาดยา สามารถให้ยาต่อได้โดยไม่ต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือทำการหยุดยา จากคำแนะนำขององค์กร KDIGO ค.ศ. 2020 ได้เน้นแนวทางของการจัดการอาการไม่พึงประสงค์โดยไม่ต้องหยุดยา ACEIs/ARBs ดังแสดงในตารางที่ 7

ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs นั้นจะให้ประโยชน์ทั้งผลลัพธ์ต่อโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และผลต่อการลดโปรตีนในปัสสาวะ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางรายไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ด้วยยาเพียงชนิดเดียว และจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นร่วมด้วย ยาลดความดันโลหิตที่ให้ประโยชน์ต่อผลลัพธ์ในระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ thiazide-like diuretics และ calcium-channel blockers (CCBs) ซึ่งการเริ่มยาลดความดันโลหิตเพื่อหวังประโยชน์ทางด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดนี้ สามารถให้ยาจำนวน 1 ชนิด (ACEIs/ARBs) หรืออาจให้ยาร่วมกับยาลดความดัน thiazide-like diuretics, calcium-channel blockers ยา hydrochlorothiazide (HCTZ) นั้นจะมีประสิทธิภาพที่ลดลงเมื่อผู้ป่วยมีค่า eGFR < 30 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร¹⁷ สำหรับยาในกลุ่ม non-dihydropyridine CCBs (verapamil, diltiazem) นั้นจะมีประโยชน์ในด้านการลดโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย จากการออกฤทธิ์ยับยั้ง L-type calcium channel ซึ่งทั้งหลอดเลือดไตขาเข้า (afferent arteriole) และหลอดเลือดไตขาออก (efferent arteriole) มีตัวรับชนิดดังกล่าว แต่จะพบ L-type calcium channel มากกว่าที่หลอดเลือดไตขาเข้า ผลโดยรวมทำให้ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส (intra-glomerular pressure) เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ในขณะที่ manidipine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม third-generation dihydropyridine CCBs ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง L-type และ T-type calcium channel ซึ่ง T-type calcium channel นี้เป็นตัวรับอยู่ที่หลอดเลือดไตทั้งขาเข้า และหลอดเลือดไตขาออก ดังนั้นผลโดยรวม คือ สามารถขยายทั้งหลอดเลือดไตขาเข้า และหลอดเลือดไตขาออกได้เช่นเดียวกัน จึงพบผลการลดความดันภายในโกลเมอรูลัส และลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ¹⁸ ในขณะที่การใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers นั้นจากการศึกษาส่วนใหญ่ไม่สนับสนุนการให้ประโยชน์ต่อผลลัพธ์ในระบบหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ 7 แนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ ACEIs/ARBs^{12, 14}

อาการไม่พึงประสงค์	แนวทางคำแนะนำ
มีระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติ ร่วมกับมีค่า serum creatinine น้อยกว่าร้อยละ 30 จากค่า serum creatinine ตั้งต้น	• เพิ่มขนาดยา ACEIs/ARBs ให้ถึงขนาดยาสูงสุดที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง หรือเพิ่มขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้
มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	• ทบทวนว่าผู้ป่วยมีการใช้ยาอื่นที่ทำให้ค่าโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นหรือไม่ เช่นยาในกลุ่ม NSAIDs • จำกัดการรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง เช่น กลัวย ส้ม มะเขือเทศ • พิจารณาการให้ยาขับปัสสาวะเช่น hydrochlorothiazide (ประสิทธิภาพจากการใช้ยาลดลงเมื่อ CrCL < 30 มิลลิลิตร/นาที และหาก CrCL < 10 มิลลิลิตร/นาที ไม่แนะนำการใช้ยา¹⁷) หรือ furosemide (โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการบวม) เนื่องจากยาดังกล่าวมีผลลดระดับโพแทสเซียมด้วย • พิจารณาการให้ sodium bicarbonate (โดยเฉพาะหากผู้ป่วยมีภาวะ metabolic acidosis) ร่วมด้วย • ให้ GI cation exchange resin เช่น calcium polystyrene sulfonate เพื่อลดระดับโพแทสเซียมจากทางเดินอาหาร และขับโพแทสเซียมออกทางอุจจาระ
มีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 จากค่า serum creatinine ตั้งต้น	• ทบทวนสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น การใช้ยาที่มีผลต่อไต (ยาในกลุ่ม NSAIDs ยาสมุนไพรบางชนิด) • แก้ปัญหาภาวะการขาดสารน้ำ (volume depletion) หรือการใช้ยาขับปัสสาวะที่มากเกินไป • แพทย์ทำการพิจารณาเพิ่มเติมว่าผู้ป่วยมีสภาวะหลอดเลือดตีบทั้งสองข้าง (renal artery stenosis) หรือไม่
หลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs ระหว่างการตั้งครรภ์	• การให้คำแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ โดยผู้ป่วยควรทำการคุมกำเนิดระหว่างการใช้ยา และพิจารณาหยุดการใช้ยาในกรณีที่ผู้ป่วยมีการวางแผนตั้งครรภ์

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin receptor blockers, CrCL = creatinine clearance, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory agents

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่จะแนะนำการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเฉพาะของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น angina pectoris, ผู้ป่วยภาวะหลังการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (post-myocardial infarction, MI) และภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด systolic ร่วมกับการลด ejection fraction (HFrEF) เนื่องจากยาในกลุ่ม beta-blockers บางชนิดมีการขับออกทางไตในสัดส่วนที่มาก ดังนั้น จึงต้องทำการปรับขนาดยาสำหรับยาที่มีการขับออกทางไต (เช่น atenolol, bisoprolol)¹⁹

ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกัน (ACEIs/ARBs + diuretics + CCBs) แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ แนะนำการเพิ่มยา MRAs, long-acting alpha-antagonists หรือ beta-blockers หรือสามารถใช้ยา hydralazine, minoxidil, หรือยาในกลุ่ม centrally acting agents²⁰ สำหรับคำแนะนำเรื่องการลดความดันโลหิตจากสมาคมโรคไตกล่าวถึงการใช้ MRAs (spironolactone, eplerenone) ว่ามีบทบาทในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมยาก (refractory hypertension) ซึ่งประโยชน์อื่นของยาในกลุ่ม MRAs นอกจากการลดความดันโลหิตแล้วยังสามารถลดการรื้อของโปรตีนซึ่งสัมพันธ์กับการชะลอการเสื่อมของโรคไตได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของการใช้ MRAs คือการลดการทำงานของไตลงชั่วคราว และการเกิดโพแทสเซียมในเลือดสูง ดังนั้น คำแนะนำจึงให้การใช้ MRAs ในระดับ not graded⁵ ความเสี่ยงต่อภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้แก่ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR เริ่มต้นน้อยกว่า 45 มิลลิลิตร/นาที มีค่าโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และมีการลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 30 หลังเริ่มการรักษา²¹

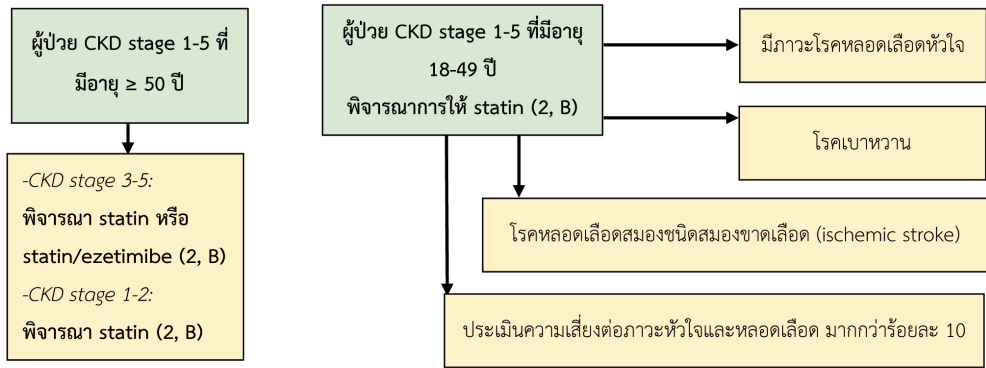
การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาลดความดันโลหิตเป็นปัจจัยที่สำคัญในการให้ข้อมูลผู้ป่วยด้านยา เพื่อเสริมความปลอดภัยในการใช้ยา และให้ผู้ป่วยยึดติดกับการรักษา การใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบวม (edema) และยาในกลุ่ม non-dihydropyridine CCBs จะพบการเกิดภาวะท้องผูก และหัวใจเต้นช้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยได้รับร่วมกับยาในกลุ่ม beta-blockers การใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers จะเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเมื่อยล้า (fatigue) และความสามารถในการทนต่อการออกกำลังกายลดลง (limit exercise tolerance) การใช้ยาในกลุ่ม central alpha-agonists จะพบอาการปากแห้ง การหยุดยา clonidine โดยไม่มีการไต่ระดับขนาดยาลงช้า ๆ จะทำให้เกิดภาวะ rebound hypertension การใช้ยาในกลุ่ม alpha-blockers จะเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการมึนงง (dizziness) การใช้ hydralazine จะเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการปวดศีรษะ และการใช้ minoxidil จะเพิ่มภาวะบวม และการเกิดขนดก (hirsutism)²⁰ ทั้งนี้ การลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนอกจากการรักษาด้วยการใช้ยาลด

ความดันโลหิตแล้ว ต้องให้ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ การลดการรับประทานเค็ม (<2,000 มิลลิกรัมของโซเดียม/วัน) การเพิ่มการออกกำลังกาย การลดน้ำหนัก การรับประทาน อาหารให้ถูกหลักโภชนาการเพื่อลดความดันโลหิต (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH diet) การลดปริมาณแอลกอฮอล์ การประเมินภาวะ obstructive sleep apnea (OSA) และให้การรักษา และหยุดยาที่ส่งผลเพิ่มความดันโลหิตหากไม่จำเป็น ร่วมกับการให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจการรักษาและวางแผนการรักษาร่วมกันอย่างต่อเนื่อง^{16, 22}

ภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (dyslipidemia in CKD)

ความผิดปกติของไขมันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกระยะ ความผิดปกติของไตรกลีเซอไรด์ในระดับน้อยถึงปานกลางเป็นความผิดปกติหลักที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในขณะที่การพบความผิดปกติโดยค่า low-density lipoprotein (LDL) cholesterol หรือ lipoprotein(a) ที่เพิ่มขึ้นอาจพบได้ในผู้ป่วยบางราย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรายใหม่ควรได้รับการค้นหาความผิดปกติของพาราเมเตอร์ไขมัน และในกรณีตรวจติดตามอาการหรือผลของการรักษา เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีการรับประทานยาตามที่แพทย์สั่งหรือไม่ หรือเมื่อเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไต ในกรณีที่สงสัยว่ามีโรคอื่นที่ทำให้มีระดับไขมันในเลือดสูง หรือเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากคำแนะนำของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยแนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะ G3-G5 ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ควรได้รับยาในกลุ่ม statin หรือ statin/ezetimibe แต่หากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอายุน้อยในช่วง 18-49 ปี ให้พิจารณาปัจจัยอื่นร่วมที่ทำให้การใช้ statin มีประโยชน์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคในระบบหลอดเลือดและหัวใจอยู่ก่อน การใช้ยาในกลุ่ม statin จะเป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิ และในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน หรือเมื่อประเมินความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าร้อยละ 10 จะแนะนำการใช้ยา statin เพื่อเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ สำหรับเป้าหมายของระดับไขมันเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคือระดับ LDL cholesterol น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร คำแนะนำการเริ่มยาจากคำแนะนำโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2565 แสดงดังรูปที่ 2

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มที่จะได้รับยาหลายชนิด และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่าย คำแนะนำขนาดยา statin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงได้ตระหนักถึงความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม statin แนวทางการรักษาของ KDIGO ค.ศ. 2013



รูปที่ 2 คำแนะนำการเริ่มยา statin จากคำแนะนำโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2565⁵

CKD = chronic kidney disease

หมายเหตุ น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendations)

ระดับ 2 ความมั่นใจของคำแนะนำที่จะทำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่า “แนะนำ” (Suggest)

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ระดับ B คุณภาพของหลักฐาน “ปานกลาง”

จึงได้แนะนำการลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของโรคไตวายในระยะ G3a-G5 ซึ่งเป็นการลดขนาดตามการศึกษาของ statin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง สำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา statin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังคงเหมือนกับคำแนะนำในผู้ป่วยปกติ ได้แก่ การติดตามการเกิดพิษต่อตับ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ การเกิด rhabdomyolysis ก่อนที่จะทำการเริ่มยา statin ควรทำการติดตามค่าการทำงานของตับเป็นพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา และยา statin ยังมีข้อห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ หรือผู้ที่มีภาวะโรคตับที่กำลังกำเริบ และผู้ที่มีค่าเอนไซม์ transaminase ที่มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดปกติ การตรวจติดตาม creatine kinase และเอนไซม์ตับแนะนำในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการแสดงที่สงสัยความเป็นพิษจากยา statin นอกจากนี้ statin ยังเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่น ๆ ได้มาก เช่น ยาฆ่าเชื้อบางชนิด หรือ grapefruit juice ซึ่งหากผู้ป่วยใช้ยาอื่นที่เกิดปฏิกิริยาร่วมในระยะเวลายาวนาน ๆ สามารถพิจารณาหยุดใช้ยา statin ชั่วคราวได้ แต่หากจำเป็นต้องใช้ยาอื่นที่เกิดปฏิกิริยาร่วมเป็นระยะเวลานาน อาจต้องพิจารณาเปลี่ยนยา statin ตัวที่ไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา การใช้ statin ร่วมกับยากลุ่ม fibrates อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อ ดังนั้น KDIGO workgroup จึงไม่แนะนำการใช้ statin ร่วมกับ fibrates²³ ตารางที่ 8 แสดงขนาดยา statin ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 8 ขนาดยาในกลุ่ม statins ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁵

ยา statin (มิลลิกรัม/วัน)	eGFR ระยะที่ 1-2 (≥60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73ตารางเมตร)	eGFR ระยะที่ 3a (45-60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร)	eGFR ระยะ 3b-5 (< 45 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร)
Atorvastatin	40-80	40-80	20-40
Fluvastatin	80	80	ไม่มีข้อมูล
Pitavastatin	4	4	2
Pravastatin	40	40	20
Rosuvastatin	20	20	10
Simvastatin	40	40	20-40
Simvastatin/ezetimibe	40/10	40/10	20/10

eGFR = estimated glomerular filtration rate

สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงนั้นควรเริ่มการปรับพฤติกรรม (non-pharmacologic therapy) ก่อนเป็นลำดับแรก เช่น การปรับอาหารที่รับประทาน การลดน้ำหนักหากมีภาวะอ้วน การออกกำลังกายและลดการดื่มแอลกอฮอล์ อาหารที่รับประทานควรเป็นชนิดไขมันต่ำ (low-fat diet) ซึ่งเป็นอาหารที่มีจำนวนแคลอรีของไขมันน้อยกว่าร้อยละ 15 ของปริมาณแคลอรีโดยรวม ลดการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง จากที่กล่าวข้างต้นว่าการใช้ยาในกลุ่ม fibrates นั้นไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา statins อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม/เดซิลิตร⁵ ควรได้รับยาในการรักษาเพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะตับอ่อนอักเสบ ซึ่งการใช้ยา fibrates นั้นมีประสิทธิภาพที่ดีในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์เนื่องจากยาในกลุ่ม fibrates มีการขับออกทางไต จึงต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต (ตารางที่ 9) การใช้ fenofibrate พบข้อมูลว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มค่า serum creatinine²⁴ ยา niacin สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ (รวมทั้งการเพิ่มระดับ HDL-cholesterol) สามารถให้ในผู้ป่วยโรคไตโดยที่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือการเกิดอาการหน้าและตัวแดง (flushing) และอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร ขนาดยาในกลุ่ม fibrates และ non-statin ชนิดอื่นที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ขนาดยาในกลุ่ม non-statin ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁵

ยา non-statin (มิลลิกรัม/วัน)	eGFR ระยะที่ 1-2 (≥60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73ตารางเมตร)	eGFR ระยะที่ 3a (45-60 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร)	eGFR ระยะ 3b-5 (< 45 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร)
Bile acid sequestrants			
Cholestyramine	16	16	16
Fibric acid derivatives			
Fenofibrate	150	150	ไม่ควรใช้
Fenofibrate (micronized form)	100	100	ไม่ควรใช้
Fenofibrate (micronized and micro coated form)	80	80	ไม่ควรใช้
Fenofibrate (nanotechnology form)	72.5	72.5	ไม่ควรใช้
Gemfibrozil	1,200	1,200	600
อื่น ๆ			
Ezetimibe	10	10	10
Niacin	2,000	2,000	1,000
Omega-3 fatty acid (EPA/DHA)	4,000	4,000	4,000

DHA = Docosahexaenoic acid, eGFR = estimated glomerular filtration rate, EPA = Eicosapentaenoic acid

ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (anemia in CKD)

ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (anemia in CKD) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยร่วมกับการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง และโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะซีดสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะทุพพลภาพ และการเสียชีวิตตามความรุนแรงของภาวะซีด²⁵ พยาธิกำเนิดของภาวะโลหิตจางเกิดจากไตสร้างฮอร์โมน erythropoietin ได้ลดลง ร่วมกับการขาดธาตุเหล็ก (iron) จากการสูญเสียเลือด ซึ่งมักพบมากในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นอกจากนี้การมี uremic toxins, ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงขึ้น รวมทั้งการเพิ่ม inflammatory cytokines และสาร hepcidin ที่เพิ่มขึ้นก็จะยับยั้งกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงตั้งแต่การสร้างสเต็มเซลล์ในไขกระดูก จนกระทั่งการสร้างเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์พร้อมใช้งานในกระแสเลือด²⁶

การวินิจฉัยภาวะซีดในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป ตามคำนิยามของ World Health Organization (WHO) คือ hemoglobin (Hb) < 13 กรัม/เดซิลิตรในเพศชาย และ Hb < 12 กรัม/เดซิลิตร ในเพศหญิง ภาวะซีดส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากหัวใจจะมีความทำงานหนักที่มากขึ้น เพิ่มการเกิดภาวะหัวใจด้านข้างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy, LVH) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด angina ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ลดลงเนื่องจากมีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย และหากผู้ป่วยที่มีภาวะซีดรุนแรงมากจนต้องได้รับเลือด ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการได้รับเชื้อที่อาจมากับผลิตภัณฑ์เลือด รวมทั้งมีความเสี่ยงต่อการสร้างแอนติบอดีในร่างกาย และเพิ่มการปฏิเสธไตในอนาคตหากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต

เป้าหมายในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากแนวทางการรักษาภาวะซีดจากองค์กร KDIGO ปี ค.ศ. 2012 ได้กำหนดค่าเป้าหมาย Hb อยู่ในช่วง 10-11.5 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งจะต่ำกว่าค่า Hb ในสภาวะปกติ แนวทางในการสืบค้นสาเหตุของภาวะซีดเริ่มจากการพิจารณาค่า Hb ที่ต่ำกว่าเป้าหมาย ให้ทำการพิจารณาค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) ได้แก่ red cell indices, white blood cell counts and differential, platelet count, absolute reticulocyte counts, serum ferritin, stool occult blood²⁷ และทำการค้นหาว่ามีสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะซีดหรือไม่ โดยภาวะที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency) ในทางปฏิบัติส่วนใหญ่ใช้การพิจารณาค่า serum ferritin และค่า transferrin saturation (%TSAT) พารามิเตอร์ทั้งสองตัวนี้มีข้อจำกัดคือ %TSAT ซึ่งได้มาจากการคำนวณ (serum iron/TIBC) x 100 ค่า TIBC อาจเปลี่ยนแปลงได้เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบและภาวะทุพโภชนาการ สำหรับค่า serum ferritin ในภาวะที่ร่างกายมีกระบวนการอักเสบเฉียบพลัน (acute-phase reactant) อาจส่งผลให้ค่า serum ferritin สูงขึ้นได้ และปัจจุบันค่าสูงสุดปกติ (upper limit of normal) ของ serum ferritin ยังไม่เป็นที่แน่ชัด นอกจากนี้ปัจจุบันในบางสถานพยาบาลมีการตรวจวัด reticulocyte hemoglobin content (CHr) ซึ่งอาจมีข้อจำกัดตรงที่เวลามีผลไวต่อการเจริญของเม็ดเลือดแดง และค่า hypochromic red cell (HRC) ซึ่งการตรวจวัดจะต้องทำภายใน 6 ชั่วโมงหลังการเก็บเลือดจากผู้ป่วย นอกจากนี้พารามิเตอร์ตัวอื่นที่สามารถบอกภาวะการขาดเหล็กได้ แต่ยังไม่นิยมในทางปฏิบัติ ได้แก่ soluble transferrin receptor (sTfr), hepcidin, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)²⁶ จากแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พ.ศ. 2564²⁸ ได้ให้คำนิยามของภาวะการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งจะแบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด/ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ลักษณะของการขาดธาตุเหล็ก²⁸

ระยะของโรคไต	Absolute iron deficiency	Functional iron deficiency
ผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด/ ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง	• %TSAT < 20 • Serum ferritin ≤ 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	• %TSAT ≤ 30 • Serum ferritin ≤ 500-800 นาโนกรัม/มิลลิลิตร
ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม	• %TSAT < 20 • Serum ferritin ≤ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	
	ค่าพารามิเตอร์อื่นที่สามารถวินิจฉัยภาวะขาดเหล็ก • Hypochromic red blood cell (HRC) > 6% • Reticulocyte hemoglobin content (CHr) < 29 พิโคกรัม/ferritin	

TSAT = transferrin saturation

หากพิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยมีภาวะขาดเหล็ก ให้ทำการรักษาด้วยยาธาตุเหล็ก หลังจากนั้นให้ติดตามค่า Hb หากยังไม่ตอบสนองต่อการให้ยาธาตุเหล็ก ให้เริ่มการรักษาด้วยฮอร์โมน erythropoietin

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มได้แก่

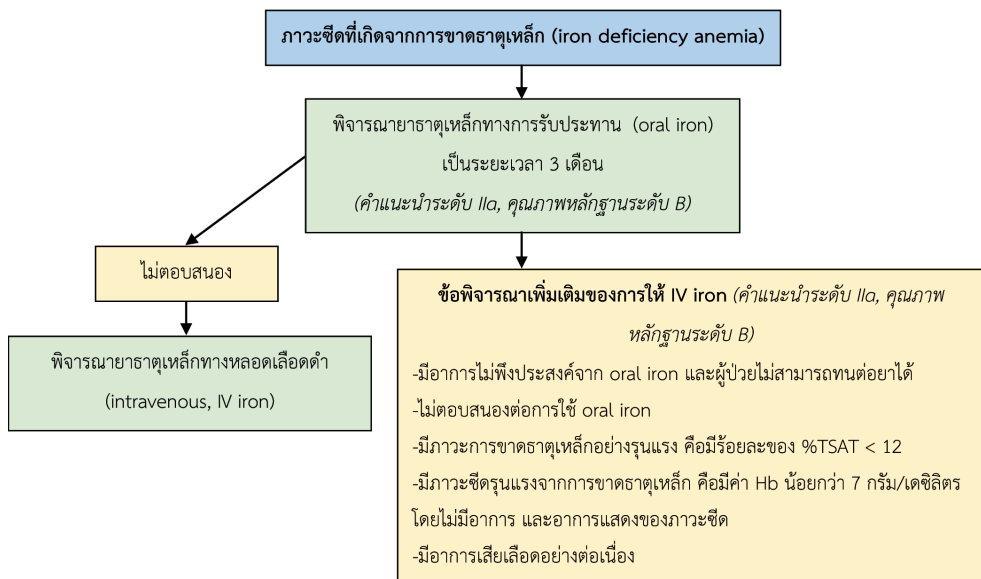
1) ยาธาตุเหล็ก (iron therapy) แบ่งเป็นยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (oral iron) ได้แก่ ferrous sulfate, ferrous fumarate และ ferric citrate และยาธาตุเหล็กที่บริหารทางหลอดเลือดดำ (intravenous, IV iron) ได้แก่ iron sucrose

2) ยากระตุ้นการสร้างฮอร์โมน erythropoietin (erythropoietin stimulating agents, ESA) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่ 1) short acting ESAs ได้แก่ epoetin-alpha, epoetin-beta และ 2) long acting ESAs ได้แก่ darbepoetin, continuous erythropoietin receptor activator (CERA)

3) ยาในกลุ่ม hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ออกฤทธิ์เพิ่มการสร้าง transcription ของ target gene หลายชนิดรวมถึง erythropoietin transcription และเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดง²⁹ อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม HIF-PHI ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาเนื่องจากข้อกังวลในเรื่องความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง รวมถึงยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนในไทยเช่นกัน

นอกจากนี้คำแนะนำจาก KDIGO ค.ศ. 2012 ให้ตรวจระดับของวิตามินบี 12 และระดับโฟเลต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะซีด อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัตินั้นมักไม่ได้ทำการตรวจวัดค่าพารามิเตอร์ดังกล่าว แต่จะพิจารณาการให้วิตามินบี 12 และ folic acid ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีภาวะซีด

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาธาตุเหล็กคือภาวะที่ผู้ป่วยขาดเหล็กอย่างสมบูรณ์ (absolute iron deficiency) ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไตกำหนดที่ %TSAT $\leq$ 20 และ serum ferritin $\leq$ 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร รวมทั้งแนะนำในผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กทำงานได้ไม่สมบูรณ์ (functional iron deficiency) โดยกำหนดที่ %TSAT $\leq$ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หรือ %HRC $\geq$ 6 หรือ CHr $\leq$ 29 พิโคกรัม/ferritin โดยพิจารณาการให้ธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทาน (oral iron) เป็นเวลา 3 เดือน และติดตามประสิทธิภาพการรักษาจากค่าพารามิเตอร์ของธาตุเหล็กอีกครั้ง หากไม่ตอบสนองจึงพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กชนิดหลอดเลือดดำต่อไป ขนาดยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานที่แนะนำคือ elemental iron อยู่ที่ 200 มิลลิกรัม/วัน เมื่อพิจารณาผลิตภัณฑ์ยาธาตุเหล็กในประเทศไทย หากใช้ ferrous fumarate, 33% elemental iron (200 มิลลิกรัม) ขนาดยาที่แนะนำคือ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง สำหรับยา ferrous sulfate, 20% elemental iron (325 มิลลิกรัม) ขนาดยาที่แนะนำคือ 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง และ ferric citrate (ขนาด 1 กรัม ซึ่งจะมีปริมาณ 210 มิลลิกรัมของ ferric iron/1 เม็ด) ขนาดยาที่แนะนำคือ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง การรับประทานยาธาตุเหล็กทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบทางเดินอาหาร ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดของยา และอาจทำให้ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ อาหารจะลดการดูดซึมจากการรับประทานธาตุเหล็ก อย่างไรก็ตามการรับประทานธาตุเหล็กก่อนอาหารอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารที่มากขึ้น ดังนั้น หากผู้ป่วยเพิ่งใช้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานครั้งแรก อาจแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานก่อนอาหาร แต่หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จึงพิจารณารับประทานหลังอาหาร (ยกเว้นยา ferric citrate ที่จาก prescribing information แนะนำให้รับประทานยาพร้อมอาหารเนื่องจากยานี้ใช้ในการจับฟอสเฟตได้)³⁰ นอกจากนี้ต้องระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอื่นที่มีผลรบกวนการดูดซึมของธาตุเหล็ก ได้แก่ ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors, histamine-2 receptor blockers, sodium bicarbonate เป็นต้น³¹ คำแนะนำการให้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด และข้อพิจารณาเพิ่มเติมของการให้ยาชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำ (intravenous, IV iron) แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 คำแนะนำการให้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด โดยแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังปี พ.ศ. 2564²⁸

TSAT = transferrin saturation, Hb = hemoglobin

*คำแนะนำระดับ IIa = “น่าปฏิบัติ” เนื่องจากความมั่นใจของคำแนะนำให้ปฏิบัติอยู่ในระดับปานกลาง น่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และน่าจะคุ้มค่า

คุณภาพหลักฐานระดับ B = หลักฐานที่ได้มาจากการศึกษาแบบ randomized controlled ที่มีคุณภาพดีอย่างน้อย 1 การศึกษา หรือการศึกษาแบบ non-randomized controlled ขนาดใหญ่ ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์ และโทษอย่างเด่นชัด

สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งใช้ของยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำ ยาที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ iron sucrose ขนาด 100 มิลลิกรัม/vial จากแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังปี พ.ศ. 2564 แนะนำขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต คือ 200-500 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำต่อครั้ง โดยสามารถให้ได้ 2-5 ครั้ง ขนาดยารวมทั้งหมดไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ IV iron ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยาโดยรวม และอัตราเร็วในการบริหารยา จึงควรติดตามทั้งอาการและอาการแสดงหลังให้ยาทุกครั้ง (คำแนะนำอัตราการบริหารยา คือ 200 มิลลิกรัม undiluted ให้แบบ slow

intravenous injection นาน 2-5 นาที หรือให้แบบ intravenous infusion ขนาด 200 มิลลิกรัม ผสมใน 0.9% sodium chloride ขนาด 100 มิลลิลิตร และ infuse นาน 15 นาที³²⁾ ภาวะติดเชื้อ โดยควรหลีกเลี่ยงการให้ IV iron ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อแบบ active systemic infection ภาวะ hypersensitivity reaction ซึ่งแม้ว่า iron sucrose จะเกิดอุบัติการณ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดอาการแพ้ น้อยกว่ายาธาตุเหล็กชนิด iron dextran อย่างไรก็ตามควรติดตามอาการ และอาการแสดงของอาการแพ้ อย่างน้อย 30 นาทีหลังการให้ยา และจนกระทั่งการให้ยา iron sucrose เสร็จสมบูรณ์¹⁹ ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) ซึ่งเกิดจากธาตุเหล็กที่มากเกินไปและไปสะสมตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ตับอ่อน และหัวใจ รวมทั้งยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด oxidative stress ได้ด้วย จากคำแนะนำโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยให้พิจารณาหยุดการให้ IV iron เมื่อ %TSAT > 40 หรือมี serum ferritin > 800 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B)²⁸

ยาฮอว์โมน ESA คือ glycoprotein ที่พัฒนาจากกระบวนการ recombinant DNA technology ที่มีส่วนประกอบของกรดอะมิโนเช่นเดียวกับฮอว์โมน erythropoietin ในร่างกาย ซึ่งจะประกอบไปด้วยโครงสร้างแกนกลางคือ polypeptide core และล้อมรอบด้วย carbohydrate chains ซึ่งจะมี sialic acid residues เกาะอยู่ epoetin-alfa และ epoetin-beta มีลักษณะทางโมเลกุลที่คล้ายคลึงกัน แต่ epoetin-beta จะมีกระบวนการเรียงตัวของ carbohydrate chains ที่มาเกาะแกนกลาง polypeptide core ที่ต่างไปจาก epoetin-alfa รวมทั้งมีมวลโมเลกุลที่มากกว่า และมีจำนวนของ sialic acid residues ที่น้อยกว่า สำหรับ darbepoetin alfa คือ ยาที่พัฒนาจาก epoetin-alfa โครงสร้างของยาจะมีการเพิ่ม N-link carbohydrate chain 2 สาย ซึ่งโครงสร้างดังกล่าวจะลด affinity ในการจับกับ erythropoietin receptors แต่ให้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่นานขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า epoetin-alfa ประมาณ 3 เท่าเมื่อบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ดังนั้น ความถี่ของการบริหารยา darbepoetin alfa จึงสามารถให้นานขึ้นได้ ผู้ป่วยอาจได้รับยาเป็นสัปดาห์ละครั้ง หรือ 2 สัปดาห์ต่อครั้ง methoxy PEG-epoetin-beta ถูกพัฒนาขึ้นโดยการเพิ่มหมู่ amide bond ระหว่าง N-terminal หรือ ε-amino group ของ epoetin-beta และ methoxy polyethylene glycol butanoic acid compound จากโครงสร้างดังกล่าวทำให้การออกฤทธิ์โดยการจับกับ erythropoietin receptor เป็นไปอย่าง

ต่อเนื่อง (continuous erythropoietin receptor activator, CERA) ซึ่งทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่ายา epoetin ชนิดอื่น การบริหารยาสามารถให้ได้ในความถี่ถึงเดือนละครั้ง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ยา ESA ทุกชนิดมีผลทางเภสัชวิทยาที่เหมือนกับการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน erythropoietin ตามธรรมชาติ ซึ่งจะออกฤทธิ์กระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis)^{33, 34}

การบริหารยา ESA สามารถบริหารได้ทั้งทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และการบริหารทางหลอดเลือดดำ (intravenous) สำหรับ epoetin-alfa และ epoetin-beta ข้อมูลความแตกต่างระหว่างการบริหารยาทั้ง 2 วิธี คือ ค่าครึ่งชีวิตของยา การบริหารยาทางใต้ผิวหนังจะให้ค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ดังนั้น ขนาดยาที่ให้ทางใต้ผิวหนังจะน้อยกว่าขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ในขณะที่ยา darbepoetin-alfa แม้ว่าการให้ยาทางใต้ผิวหนังจะทำให้ค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำ แต่การให้ทางใต้ผิวหนังจะให้ค่าชีวสมมูล (bioavailability) อยู่ที่ย้อยละ 37 (ค่าเฉลี่ยร้อยละ 30-50)³⁵ ดังนั้น คำแนะนำขนาดยาระหว่างการให้ทางใต้ผิวหนังและการให้ทางหลอดเลือดดำจึงเท่ากัน สำหรับยา CERA พบว่า ค่าชีวสมมูลเมื่อให้ยาทางใต้ผิวหนังอยู่ที่ย้อยละ 62³⁶ และค่าครึ่งชีวิตระหว่างการให้ทางใต้ผิวหนัง (124 ชั่วโมง) และทางหลอดเลือดดำ (119 ชั่วโมง)¹⁹ ที่ใกล้เคียงกัน ตารางที่ 11 แสดงขนาดยา ESA ที่แนะนำในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ ESA ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นอาการที่สัมพันธ์กับอัตราการเพิ่มขึ้นของ Hb ในเลือด โดยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควร hold ยา ESA ชั่วคราวหากผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่มากกว่า 180/100 มิลลิเมตรปรอท การเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะชัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ ESA ในช่วง 90 วันแรก การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเพิ่มการเกิดรุดหน้าของโรคมะเร็ง ดังนั้น หากผู้ป่วยมีภาวะดังกล่าวแพทย์จะเป็นผู้ประเมินความเหมาะสมของการให้ ESA การเกิด pure red cell aplasia เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีการลดลงของค่า Hb อย่างรวดเร็ว (อัตราการลดลงคือ 0.5-1 กรัม/เดซิลิตร/สัปดาห์) ซึ่งจำเป็นต้องการได้รับเลือด ร่วมกับมีค่า absolute reticulocyte count น้อยกว่า 10,000 ไม่โครลิตร (มีค่าเกล็ดเลือด และเซลล์เม็ดเลือดขาวปกติ) นอกจากนี้อีกภาวะหนึ่งที่สำคัญจากการใช้ ESA คือ การตอบสนองน้อยต่อการให้ ESA (ESA hyporesponsiveness) ซึ่งคำนิยาม คือ ผู้ป่วยไม่

ตารางที่ 11 ขนาดยา ESA ที่แนะนำในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁹

ESA	ขนาดยาเริ่มต้น	การปรับขนาดยาตามการตอบสนองของระดับ Hb
Epoetin-alfa	50-100 ยูนิต/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ หรือใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง/สัปดาห์	- เพิ่มขนาดยาร้อยละ 25: ถ้าค่า Hb เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1 กรัม/เดซิลิตร หลังจากให้ ESA ไป 4 สัปดาห์ - สามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นได้ในทุก 4 สัปดาห์จนกระทั่งได้ค่า Hb ที่อยู่ในเป้าหมาย - ลดขนาดยาร้อยละ 25: ถ้าค่า Hb > 12 กรัม/เดซิลิตร หรือ ค่า Hb เพิ่มขึ้นมากกว่า 1 กรัม/เดซิลิตร ในช่วงหลังการให้ยา ESA เป็นเวลา 2 สัปดาห์
Epoetin-beta	- ช่วง correction: 20 IU/กิโลกรัมทางใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง/สัปดาห์ (แนะนำในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด) หรือ 40 IU/กิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้ง/สัปดาห์ - ช่วง maintenance: (ผู้ป่วยมี Hb อยู่ในช่วง 10-12 กรัม/เดซิลิตร) ควรลดขนาดยาเหลือครึ่งหนึ่งของขนาดยาแรกเริ่ม (previously administered dose) บริหารทางใต้ผิวหนัง (แนะนำการบริหารยาทางใต้ผิวหนังในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด)	
Darbepoetin-alfa	ขนาดยาเริ่มต้น: 0.45 ไมโครกรัม/กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้ง ทางหลอดเลือดดำ หรือทางใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ และปรับขนาดยาได้ทุก 4 สัปดาห์	
CERA	- ขนาดยาเริ่มต้น: 0.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม single dose ทางหลอดเลือดดำ หรือทางใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ - ขนาดยาช่วง maintenance: ให้ขนาดยาเป็น 2 เท่าของยาที่ให้ทุก 2 สัปดาห์ แต่ขยายความถี่ของการให้ยาเป็นทุก 4 สัปดาห์ บริหารยาทางหลอดเลือดดำ หรือทางใต้ผิวหนัง	

CERA = continuous erythropoiesis receptor activator, ESA = erythropoietin stimulating agent, Hb = hemoglobin, IU = international unit

สามารถมีค่า Hb ถึงเป้าหมายตามที่ต้องการแม้ว่าจะได้ขนาดยา ESA ที่มากกว่าขนาดการรักษาปกติ (> 450 ยูนิต/กิโลกรัม/สัปดาห์ จากการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ หรือ > 300 ยูนิต/กิโลกรัม/สัปดาห์ จากการบริหารยาทางใต้ผิวหนัง)³⁷ ซึ่งควรพิจารณาหาสาเหตุของการตอบสนองต่อ ESA ที่น้อยร่วมด้วยเสมอ เช่น ภาวะการขาดธาตุเหล็ก ภาวะติดเชื้อ หรือภาวะที่เกี่ยวข้องกระบวนการอักเสบ การเก็บรักษายา ESA นั้นควรเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หลีกเลี่ยงการโดนแสง และหลีกเลี่ยงการเขย่าผลิตภัณฑ์ยาเนื่องจากยาเป็นโปรตีนอาจจะเสียสภาพ

ได้โดยง่าย และหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนยี่ห้อของผลิตภัณฑ์ ESA เนื่องจากมีข้อพิจารณาในประเด็น biosimilar แล้วมีผลให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อประสิทธิภาพได้ไม่เหมือนเดิม หรือมีอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้น

การติดตามประสิทธิภาพของการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนฟอกเลือด ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วย ESA คือ การติดตามค่า Hb อย่างน้อยทุก 3 เดือน และการติดตามพารามิเตอร์ของเหล็ก (%TSAT, serum ferritin) ทุก 3-6 เดือน แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ESA แล้ว ในช่วงที่เริ่มมีการปรับขนาดยา ESA ความถี่ของการติดตามค่า Hb ที่เหมาะสม คือ อย่างน้อยทุกเดือน ในขณะที่การใช้ ESA ในขนาดยา maintenance ความถี่ของการติดตามค่า Hb คือทุก 3 เดือน และการติดตามพารามิเตอร์ของเหล็ก (%TSAT, serum ferritin) อย่างน้อยทุก 3 เดือน²⁷

ภาวะสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก (CKD mineral and bone disorders)

ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง คือ การควบคุมระดับ แคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ทั้งนี้การจัดการเพื่อให้เกิดสมดุลของแร่ธาตุและกระดูกจะช่วยป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และป้องกันการตกตะกอนของแคลเซียม นอกหลอดเลือด (extravascular calcification) การรักษาภาวะสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก ได้แก่ การควบคุมอาหารที่มีฟอสเฟตสูง การให้ยาจับฟอสเฟต การให้วิตามินดี และการให้ยา กลุ่ม calcimimetics (ได้รับการรับรองในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และไม่ได้กล่าวถึงในบทความนี้)

เป้าหมายที่ต้องการจากการรักษาสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก คือ การควบคุมค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องให้อยู่ในระดับปกติ จากคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017 ได้กำหนดคำแนะนำ เป้าหมายของค่าพารามิเตอร์และความถี่ในการตรวจติดตาม ซึ่งคำแนะนำจาก KDIGO นี้ได้ให้ความสำคัญของ “แนวโน้ม (trend)” ของค่าพารามิเตอร์มากกว่าการรักษาโดยพิจารณาจากค่าผลทางห้องปฏิบัติการเพียงครั้งเดียว แนวทางการรักษาได้ให้ความสำคัญต่อการหลีกเลี่ยงภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการที่ชี้ชัดว่าภาวะแคลเซียมในเลือดสูงสัมพันธ์

กับอัตราการเสียชีวิตและเหตุการณ์ของโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต (nonfatal CV events) คำแนะนำของระดับฟอสเฟตคือควรควบคุมให้อยู่ในระดับ “ใกล้เคียงปกติ (toward normal)” ซึ่งอ้างอิงจากหลักฐานทางวิชาการที่พบว่าทั้งค่าฟอสเฟตที่ต่ำและสูงเกินไปล้วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต สำหรับการติดตามค่าฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ในทางปฏิบัติจะทำการตรวจวัดค่า intact parathyroid hormone (iPTH) ซึ่งการตรวจวิเคราะห์มักมีข้อจำกัด เนื่องจากวิธีการวิเคราะห์ในปัจจุบันที่ใช้ immunoradiometric assays จะวัดทั้ง intact PTH molecule ที่เป็น biologically active และยังสามารถวัดตัว carboxy-terminal PTH fragments ได้ด้วย ดังนั้น การตรวจติดตามค่า iPTH จึงอาจเกิด overestimation ของ biologically active PTH ได้ นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างของผลทางห้องปฏิบัติการในแต่ละสถานพยาบาล ดังนั้นในเบื้องต้นผู้ป่วยควรทำการตรวจวัดและเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงโดยการตรวจวัด iPTH จากห้องปฏิบัติการเดียวกัน³³ คำแนะนำของ KDIGO เล็งเห็นถึงข้อจำกัดของค่า iPTH จึงได้กำหนดเป้าหมายให้การรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism เมื่อค่า iPTH “persistently” มากกว่าค่าสูงสุดปกติของห้องปฏิบัติการ ร่วมกับมี “progressively rising” และในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ค่าเป้าหมาย iPTH นั้นกำหนดที่ 2-9 เท่าของค่าสูงสุดปกติ³⁸ สำหรับคำแนะนำโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2565 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G3-G5 ในผู้ป่วยที่ค่า iPTH สูงมากกว่า 65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร หรือมีระดับสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ควรรับการประเมินถึงสาเหตุ ได้แก่ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะขาดวิตามินดี นอกจากนี้ยังสามารถตรวจติดตามค่า alkaline phosphatase ซึ่งสามารถบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาภาวะสมดุลของแร่ธาตุ และกระดูก และภาวะ bone turnover status ของผู้ป่วยได้⁵

ยากกลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก คือยาจับฟอสเฟต ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่ 1) ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (calcium-containing phosphate binders) ได้แก่ calcium carbonate, calcium acetate และ 2) ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ (non-calcium containing phosphate binders) ได้แก่ aluminum hydroxide, lanthanum, sevelamer สำหรับการเลือกใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงที่ไม่สามารถควบคุมด้วยการจำกัดอาหารประเภทฟอสเฟตได้เพียงอย่างเดียว

การพิจารณาเลือกยาควรพิจารณาจากระดับแคลเซียมในเลือดของผู้ป่วยร่วมด้วย กล่าวคือ หากผู้ป่วยมีค่าแคลเซียมในเลือดปกติ สามารถเลือกใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมได้ ในขณะที่หากผู้ป่วยมีค่าแคลเซียมในเลือดสูง ยาจับฟอสเฟตที่เหมาะสมคือยาในกลุ่มที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบจะต้องระวังเรื่องขนาดยาที่ใช้ไม่ควรเกิน 1,500 มิลลิกรัมของ elemental calcium ต่อวัน หรือหากรวมแคลเซียมจากยาและอาหารนั้นไม่ควรเกิน 2,000 มิลลิกรัมของ elemental calcium ต่อวัน อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดแคลเซียมในเลือดสูง การเกิดตะกอนแคลเซียมในหลอดเลือด (vascular calcification) หรืออาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร เช่นอาการท้องผูก นอกจากนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีค่า iPTH ที่ต่ำร่วมด้วย เนื่องจากการได้รับแคลเซียมจะทำให้ iPTH เกิดการต่ำต่อเนื่องหรือต่ำมากขึ้น นอกจากนี้ยาจับฟอสเฟตชนิดแคลเซียมยังเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นได้มาก โดยแคลเซียมจะไปลดการดูดซึมของยาอื่น ได้แก่ ยาธาตุเหล็ก สังกะสี และยาฆ่าเชื้อกลุ่ม quinolones ซึ่งหากต้องบริหาราร่วมกัน ควรให้ในระยะเวลาที่ห่างกัน การรับประทานยากลุ่มแคลเซียมนี้ผู้ป่วยต้องเคี้ยวให้ละเอียดและรับประทานพร้อมอาหาร เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการจับกับฟอสเฟตจากอาหาร³³

ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่ไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ได้แก่ aluminum hydroxide ซึ่งเป็นยาจับฟอสเฟตที่มีความสามารถในการจับกับฟอสเฟตที่ดีมาก อย่างไรก็ตาม aluminum hydroxide มีอาการไม่พึงประสงค์ที่เรียกว่าการเกิด aluminum toxicity จึงไม่แนะนำให้เป็นการรักษาลำดับแรก แต่หากจำเป็นต้องใช้ยาสามารถใช้ได้ในระยะเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ lanthanum เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการจับฟอสเฟตเช่นเดียวกัน เนื่องจากไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบจึงลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และลดการเกิด vascular calcification ข้อเสียของยา คือ ยามีราคาแพง การรับประทานยาต้องเคี้ยวและรับประทานพร้อมอาหาร sevelamer carbonate เป็นยาที่มีการศึกษาว่าผลดีในด้านการลดระดับไขมัน เนื่องจากโมเลกุลของยา sevelamer carbonate เป็นพอลิเมอร์ ดังนั้นห้ามเคี้ยวยา sevelamer carbonate เนื่องจากจะทำให้ยาเสียสภาพ³³ ตารางที่ 12 เปรียบเทียบยาจับฟอสเฟตแต่ละชนิด ขนาดยาที่แนะนำ และข้อพิจารณาเพิ่มเติม

ตารางที่ 12 เปรียบเทียบยาจับฟอสเฟตแต่ละชนิด ขนาดยาที่แนะนำ และข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม³³

ยาจับฟอสเฟต	ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose)	การเพิ่มขนาดยา (dose titration)	ข้อพิจารณาเพิ่มเติม
Calcium acetate (ร้อยละ 25 ของ elemental calcium)	1,334 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง พร้อมอาหาร	เพิ่มขนาดยาครั้งละ 667 มิลลิกรัม (169 มิลลิกรัม ของ elemental calcium)	• มีประสิทธิภาพที่เทียบเท่ากับ calcium carbonate แต่ใช้ปริมาณ elemental calcium ที่น้อยกว่า • ปริมาณฟอสเฟตประมาณ 45 มิลลิกรัมสามารถจับกับ calcium acetate 1 กรัม • ควรประเมินอันตรายระหว่างยาอื่นกับแคลเซียม
Calcium carbonate (ร้อยละ 40 ของ elemental calcium)	0.5-1 กรัม (ของ elemental calcium) วันละ 3 ครั้ง พร้อมอาหาร	การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มครั้งละ 500 มิลลิกรัมต่อ 1 มื้ออาหาร (200 มิลลิกรัม ของ elemental calcium)	• ค่าการละลายของผลิตภัณฑ์ยา และความสามารถในการจับกับฟอสเฟตแตกต่างกัน ขึ้นกับผลิตภัณฑ์แคลเซียม • ปริมาณฟอสเฟตประมาณ 39 มิลลิกรัมสามารถจับกับ calcium carbonate 1 กรัม • ควรประเมินอันตรายระหว่างยาอื่นกับแคลเซียม
Aluminum hydroxide ขนาดยาแตกต่างกันในแต่ละผลิตภัณฑ์ โดยความแรงอยู่ในช่วง 100-600 มิลลิกรัม	300-600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง พร้อมอาหาร	ไม่แนะนำให้ใช้ในระยะเวลานาน	• ไม่แนะนำให้เป็นการรักษาลำดับแรกเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความเป็นพิษจาก aluminum ห้ามใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของ citrate • ควรใช้ในระยะเวลาสั้น ๆ (ไม่เกิน 4 สัปดาห์) ในผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้อำนาจจับฟอสเฟตชนิดอื่น • ควรประเมินอันตรายระหว่างยาอื่นกับ aluminum
Lanthanum carbonate 500, 750, 1,000 มิลลิกรัม รูปแบบเคี้ยว (chewable tablet) และ 750, 1000 มิลลิกรัม รูปแบบ oral powder	1,500 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง	เพิ่มขนาดยา หรือลดขนาดยาครั้งละ 750 มิลลิกรัม/วัน	• อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการสะสมของ lanthanum จากการดูดซึมของยาผ่านระบบทางเดินอาหาร • ควรประเมินอันตรายระหว่างยาอื่นกับ lanthanum ได้แก่ cationic antacids, ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม quinolones

ตารางที่ 12 เปรียบเทียบยาจับฟอสเฟตแต่ละชนิด ขนาดยาที่แนะนำ และข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม³³ (ต่อ)

ยาจับฟอสเฟต	ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose)	การเพิ่มขนาดยา (dose titration)	ข้อพิจารณาเพิ่มเติม
Sevelamer	800-1,600 มิลลิกรัม	เพิ่มขนาดยา หรือลดขนาด ยาครั้งละ 800 มิลลิกรัม/มื้อ	- ยาให้ผลลดระดับ LDL-cholesterol - ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด extra skeletal calcification - ระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา sevelamer carbonate กับ ciprofloxacin และ mycophenolate mofetil
Ferric citrate	420 มิลลิกรัม	เพิ่มขนาดยา หรือลดขนาด ยาครั้งละ 1-2 เม็ด/มื้อ	- อาจเพิ่มค่า serum iron, ferritin, %TSAT - ทำให้อุจจาระสีดำ - ควรประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นกับยาธาตุเหล็ก
210 มิลลิกรัมของ elemental iron ต่อ 1 เม็ด (= 1 กรัมของ ferric citrate)	วันละ 3 ครั้ง พร้อมอาหาร	อาหาร	

TSAT = transferrin saturation, LDL = low density lipoprotein

ภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism)

ภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งเมื่อผู้ป่วยมีการรุดหน้าของโรคไตเรื้อรังที่มากขึ้น จะพบอุบัติการณ์ของการเพิ่มค่า iPTH ที่มากขึ้นเช่นกัน³⁹ การหลังของ iPTH จะช่วยควบคุมสมดุลของแคลเซียม และฟอสเฟตให้อยู่ในระดับปกติ ในผู้ป่วยที่มีค่า iPTH สูงกว่าเป้าหมาย การรักษาเริ่มจากการพิจารณาจากค่าฟอสเฟต และแคลเซียม หากยังไม่สามารถควบคุมได้ให้ทำการรักษาด้วยการควบคุมอาหารฟอสเฟต และใช้ยาจับฟอสเฟต ดังที่กล่าวไปข้างต้น เมื่อค่าฟอสเฟตและแคลเซียมอยู่ในระดับปกติแล้ว ขึ้นถัดไปควรพิจารณาค่า 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] เพื่อประเมินการบกพร่องของวิตามินดี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีค่า 25(OH)D ที่ค่อนข้างต่ำ ซึ่งเป็นผลมาจากการได้รับแสงแดดน้อย และการรับประทานอาหารที่มีวิตามินดีสูงในปริมาณน้อย โดยหากมีค่า 25(OH)D ที่น้อยกว่า 30 นาโนกรัม/เดซิลิตร แนะนำการให้วิตามินในรูปแบบ ergocalciferol (วิตามินดี 2) หรือ cholecalciferol (วิตามินดี 3) โดยขนาดยาและระยะเวลาการให้วิตามินดีที่แนะนำขึ้นกับระดับของ 25(OH)D ในเลือด ตารางที่ 13 แสดงขนาดยา ergocalciferol ที่ใช้ในการรักษาภาวะบกพร่องของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 13 การรักษาภาวะบกพร่องของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วยยา ergocalciferol⁴⁰

ระดับ 25(OH)D (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	คำนิยาม	ขนาดยา ergocalciferol (วิตามินดี 2)	ระยะเวลา ในการให้ยา (เดือน)
< 5	Severe vitamin D deficiency	50,000 IU/สัปดาห์ ทางารรับประทาน จำนวน 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้เดือน ละครั้ง	6
6-15	Mild vitamin D deficiency	50,000 IU/สัปดาห์ ทางารรับประทาน นาน 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้เดือนละครั้ง	6
16-30	Vitamin D insufficiency	50,000 IU/เดือน ทางารรับประทาน	6

IU = international unit, 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความรุนแรงของโรคมากขึ้นหรือในผู้ป่วยในระยะฟอกเลือด มักพบอัตราการเปลี่ยนแปลงของ 25(OH)D เป็น 1,25-D โดยเอนไซม์ 1- α hydroxylase ลดลง แม้ว่าผู้ป่วยจะมีระดับ 25(OH)D ในปริมาณที่เพียงพอก็ตาม ซึ่งปริมาณ 1,25-D ในเลือดจะออกฤทธิ์โดยการลดการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่รุนแรง (เช่นระยะที่ 4-5) มักเกิดภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ วิตามินดีมีการออกฤทธิ์ต่อหลายระบบทั้งระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine) และนอกต่อมไร้ท่อ อาการไม่พึงประสงค์ของวิตามินดีเกิดจากการออกฤทธิ์เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมและส่งเสริมการตกตะกอนของแคลเซียมในหลอดเลือด (vascular calcification) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะรุนแรง (advance stage of CKD) ที่ไม่สามารถควบคุมค่า iPTH ให้อยู่ในเป้าหมายได้ จึงต้องการวิตามินดีในการกด (suppress) การสร้างฮอโมนพาราไทรอยด์ ดังนั้น หลังจากทำการรักษาด้วยวิตามินดีชนิด ergocalciferol และ cholecalciferol หรือผู้ป่วยมีค่า 25(OH)D ที่อยู่ในเป้าหมายแล้ว (> 30 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) แล้วผู้ป่วยยังคงมีค่า iPTH ที่สูงกว่าเป้าหมาย ยาที่แนะนำในการลดระดับของ iPTH คือ ยาในกลุ่มวิตามินดีในรูปแบบ active (active vitamin D) ได้แก่ calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciderol และยาในกลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet ซึ่งเป็นยาในรูปแบบรับประทาน และ etelcalcetide ซึ่งเป็นยาในรูปแบบบริหารทางหลอดเลือดดำ โดยยา active vitamin D นั้นจะออกฤทธิ์โดยการจับกับ vitamin D receptors และออกฤทธิ์ต่อหลายอวัยวะ ทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาที่หลากหลายทางระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ การเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมจากระบบทางเดินอาหาร การเพิ่ม bone resorption และการลดการขับออกของฟอสเฟต และแคลเซียมทางไต สำหรับการออกฤทธิ์ของ active vitamin D ที่ต่อมพาราไทรอยด์นั้นให้ผลลดการสร้างฮอโมนพาราไทรอยด์ จึงสามารถใช้ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิได้

ตัวอย่าง active vitamin D ที่ใช้ในประเทศไทยได้แก่ calcitriol ซึ่งมีขนาด 0.25 ไมโครกรัม/เม็ด การรับประทานในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ ในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด ควรเริ่มต้นด้วยขนาดต่ำ (0.25 ไมโครกรัม วันละครั้ง^{19, 40}) และการปรับขนาดยาควรทำทุก 4-8 สัปดาห์ ซึ่งขนาดยาสามารถเพิ่มได้จนถึง 0.5 ไมโครกรัม/วัน¹⁹ ผู้ป่วยมักมีค่า iPTH ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 3-6 เดือนหลังการรักษา และ active vitamin D อีกชนิดหนึ่งคือ alfacalcidol ซึ่งมีขนาด 0.25, 0.5 และ 1 ไมโครกรัม/เม็ด ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด คือ 0.25 ไมโครกรัม วันละครั้ง^{40, 41} และมีการศึกษาการใช้ยาในขนาดต่ำ (0.25 ไมโครกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์) ร่วมด้วย⁴¹ การเพิ่มขนาดยาสามารถเพิ่มในขนาด 0.25

ไมโครกรัม วันละครั้ง ทุก 2 เดือน ก่อนการใช้ยา active vitamin D ต้องติดตามค่าฟอสเฟต และ แคลเซียมในกระแสเลือด ระหว่างช่วงที่มีการเริ่มยา active vitamin D และช่วงที่เพิ่มขนาดยาควร ติดตามค่าฟอสเฟต และแคลเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด (2 ครั้ง/สัปดาห์) หลังจากนั้นตรวจติดตาม ฟอสเฟต แคลเซียม alkaline phosphatase และ serum creatinine เดือนละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน และติดตามเป็นช่วง ๆ หลังจากนั้น สำหรับค่า iPTH ให้ติดตามทุก 3-4 เดือน^{19, 41} อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ active vitamin D คือภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ดังนั้นควรหยุดการใช้ active vitamin D ในผู้ที่มีค่าฟอสเฟตในเลือดมากกว่า 5.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือ/และมีค่าแคลเซียมในเลือดที่มากกว่า 10.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การรับประทาน active vitamin D ควรรับประทานตอนท้องว่าง หรือรับประทานก่อนนอน ซึ่งจะช่วยลดการดูดซึมของฟอสเฟต และแคลเซียมจากทางเดินอาหารได้

การควบคุมสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากสมดุลกรดเบส (electrolytes and acid-based disorders)³³

เนื่องจากไตทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์จะพบได้ในหลากหลายรูปแบบเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่ลดลง โดยภาวะสมดุลของอิเล็กโทรไลต์ที่มีความสำคัญมากเนื่องจากมีความเสี่ยงที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต คือ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง การรักษาภาวะโพแทสเซียมสูงในผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะ chronic setting ได้แก่ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยในการเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง ตัวอย่างเช่น ถั่วลิสง ส้ม มะเขือเทศ นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมที่สูงอาจเป็นผลมากจากการใช้ยาบางชนิดเช่น ACEIs/ARBs หรือ MRAs (spironolactone, eplerenone) รวมถึงยา NSAIDs, trimethoprim (จากสูตรยา sulfamethoxazole/trimethoprim)

ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเป็นชนิด normal anion gap จากการทำงานของไตที่ลดลง จะเร่งการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดที่รุนแรงขึ้น ภาวะเลือดเป็นกรดนี้จะส่งผลให้เกิดกระบวนการ bone resorption และสัมพันธ์กับการเร่งการรุดหน้าของโรคไต การใช้ sodium bicarbonate นั้นแนะนำในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรด โดยเป้าหมายของค่า serum bicarbonate ควรควบคุมให้อยู่ที่มากกว่า 22 มิลลิโมล/ลิตร

กรณีศึกษาการส่งใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยหญิง 65 ปี มาติดตามนัดที่คลินิกโรคไตเรื้อรัง

โรคประจำตัวคือ โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 สาเหตุเกิดจากโรคเบาหวาน

สัญญาณชีพ: ความดันโลหิต 130/75 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 78 ครั้ง/นาที่ อัตราการหายใจ 18 ครั้ง/นาที อุณหภูมิ 36.8 องศาเซลเซียส

ผลการตรวจร่างกาย: no any sign of active bleeding

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: serum creatinine 2.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, eGFR 26 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร

Sodium 137 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร, potassium 5.7 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร, chloride 98 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร, bicarbonate 23 มิลลิอิกวาเลนซ์/ลิตร, urine albumin 28 มิลลิกรัม/วัน

HbA1C 7.1 %, fasting blood sugar 157 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

Albumin 4.4 กรัม/เดซิลิตร, calcium 8.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, phosphorus 7.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, iPTH 206.6 พิโคกรัม/มิลลิลิตร

Hemoglobin 9 กรัม/เดซิลิตร, hematocrit 28%, serum ferritin 658 นาโนกรัม/มิลลิลิตร, %TSAT 31.1

Current medications:

- | | |
|--|------------------------------|
| 1. Calcium carbonate (350 มิลลิกรัม) | 1 X 3 PO AC with meals |
| 2. Epoetin alfa | 4,000-unit SC 2 times weekly |
| 3. Folic acid (5 มิลลิกรัม) | 1x1 PO AC |
| 4. Ferrous fumarate (200 มิลลิกรัม) | 1x3 PO AC |
| 5. Sodium bicarbonate (300 มิลลิกรัม) | 2x3 PO AC |
| 6. Calcium polystyrene sulfonate (5 มิลลิกรัม) | 1x1 PO AC |
| 7. Gliclazide MR (60 มิลลิกรัม) | 2 x 1 PO AC |
| 8. Empagliflozin (10 มิลลิกรัม) | 1 x 1 PO PC |
| 9. Off Metformin (500 มิลลิกรัม) | 1 x 2 PO PC |
| ยาใหม่ Linagliptin (5 มิลลิกรัม) | 1 x 1 PO PC |

ผู้ป่วยรายนี้เมื่อคำนวณค่า eGFR จากสูตร CKD-EPI equation⁶ ได้เท่ากับ 26 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งการทำงานของไตอยู่ในระยะ G4 การรักษาเป้าหมายเพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไต รักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรคไตเรื้อรังจากการเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ดังนั้น การชะลอการดำเนินไปของโรคไต คือ การควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเป้าหมาย ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูง รวมถึงค่าความดันโลหิตเมื่อวัดในสถานพยาบาลในวันนี้อยู่ในค่าปกติ (เป้าหมายระดับความดันโลหิต คือ 130/80 มิลลิเมตรปรอท) จากการวัดความดันโลหิตทำโดยวิธีมาตรฐาน ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีารรักษาโรคความดันโลหิตสูงอยู่เดิม

เมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาโรคเบาหวานในผู้ป่วยรายนี้ ยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับประกอบไปด้วยยา 3 กลุ่ม คือ metformin, SGLT2 inhibitors และ sulfonylureas ซึ่งตามคำแนะนำยาลดระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานควรได้รับยา metformin +/- SGLT2 inhibitors ซึ่งมีหลักฐานชะลอการเสื่อมของไต ร่วมกับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาค่า serum creatinine และคำนวณค่า eGFR ของผู้ป่วยในวันที่ได้เท่ากับ 26 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งเป็นข้อห้ามของการใช้ยา metformin เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด metabolic acidosis ในขณะที่ข้อมูลการใช้ยา empagliflozin ยังสามารถใช้ต่อได้จากค่า eGFR ดังกล่าว ในขนาดยาที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง และยา gliclazide MR นั้นไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate, CrCL 15-80 มิลลิตร/นาที่) แต่หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องในระดับรุนแรง (severe impairment) นั้นไม่ควรใช้ยา gliclazide⁴² ดังนั้น ผู้ป่วยรายนี้จึงยังคงใช้ยา gliclazide ต่อไปได้

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง การใช้ค่า HbA1C อาจเป็นข้อจำกัดในการติดตามประสิทธิภาพของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงส่งผลให้เกิดกระบวนการ glycation ของ protein หลายชนิด ซึ่งท้ายที่สุดทำให้เกิดการฟอร์มของ advanced glycation end-products โดย HbA1C คือ การฟอร์ม advance glycation end-products ของ hemoglobin (โปรตีนส่วนประกอบหลักของเม็ดเลือดแดง) ดังนั้น ค่า HbA1C จึงเป็น long-term biomarker ที่สะท้อนภาวะน้ำตาลในเลือดสูงตามอายุขัยของเม็ดเลือดแดง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นสัมพันธ์กับการมีกระบวนการ

การอักเสบ การเกิด oxidative stress และ metabolic acidosis ซึ่งจะส่งเสริมกระบวนการสร้าง advance glycation end-products นอกเหนือจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง (overestimate of HbA1C) ในทางตรงกันข้าม ค่า HbA1C อาจลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะซีด (ค่าครึ่งชีวิตของเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสั้นกว่าคนปกติ) รวมทั้งการได้รับเลือด (blood transfusions) การได้รับยา ESA หรือการได้รับยาธาตุเหล็ก อาจส่งผลให้เกิด bias จากการวัด HbA1C ได้ (underestimate of HbA1C) โดยปัจจัยดังกล่าวจะมีผลมากขึ้นหากผู้ป่วยมีโรคไตเรื้อรังในระยะที่รุนแรง (advanced CKD) อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติยังคงใช้ HbA1C ในการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย แต่การแปลผลอาจต้องตระหนักถึงประเด็น reliability จากการติดตามผล HbA1C ดังที่กล่าวข้างต้น ในกรณีที่ระดับ HbA1C ไม่สอดคล้องกับระดับกลูโคสในเลือดหรืออาการแสดงทางคลินิกสามารถใช้การประมาณค่าเฉลี่ยจากค่า glucose management indicator (GMI) ซึ่งคำนวณจากค่าเฉลี่ยกลูโคสที่ได้จากการติดตามวัดระดับกลูโคสอย่างต่อเนื่อง (continuous glucose monitoring, CGM) ผู้ป่วยรายนี้มีค่า HbA1C เท่ากับ 7.1 ซึ่งเป้าหมายในผู้ป่วยรายนี้แพทย์เห็นว่าควรคงไว้ที่ค่า HbA1C ที่ 7.0 จากการพิจารณาอายุของผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยสูงอายุแล้วและมีการได้รับยาในกลุ่ม sulfonylureas ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่ายหากตั้งเป้าหมาย HbA1C ที่ต่ำเกินไป ดังนั้น ในวันนี้ผู้ป่วยค่อนข้างควบคุมค่าระดับน้ำตาลที่อยู่ในเกณฑ์ จากการที่แพทย์พิจารณาการหยุด metformin แพทย์ได้พิจารณาการให้ยาในกลุ่ม DPP4-inhibitors (linagliptin) เพิ่มเติมเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลให้อยู่ในเกณฑ์ตามเดิม linagliptin เป็นยาที่มีการขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก (ร้อยละ 80) ในขณะที่มีการขับออกทางไตเป็นส่วนน้อย (ร้อยละ 5-7) ขนาดยาที่แนะนำ คือ 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง โดยสามารถรับประทานพร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ได้⁴³

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ 1) ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (calcium carbonate) 2) ภาวะซีด (epoetin alfa, folic acid, ferrous fumarate) 3) ภาวะเลือดเป็นกรด (sodium bicarbonate) และ 4) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อพิจารณาค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในการรักษาภาวะแทรกซ้อนนั้นพบว่า ผู้ป่วยยังคงมีภาวะซีด ที่ยังไม่สามารถควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ที่ 10-11.5 กรัม/เดซิลิตรได้ จากการพิจารณาสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะซีดเพิ่มเติมด้วยผลการตรวจร่างกาย ซึ่งไม่พบอาการใด ๆ ที่เป็นสัญญาณของการเกิดภาวะเลือด

ออก ร่วมกับเมื่อพิจารณาค่าเหล็ก (serum ferritin, %TSAT) ซึ่งอยู่ในระดับเป้าหมาย และผู้ป่วยได้รับยาธาตุเหล็ก (ferrous fumarate อยู่เดิมแล้ว) จากการสอบถามประวัติความร่วมมือในการใช้ยา ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ แม้ว่าการรับประทาน calcium carbonate ซึ่งเป็นยาจับฟอสเฟตและผู้ป่วยต้องรับประทานพร้อมอาหาร จะเป็นเวลาเดียวกันกับการรับประทาน ferrous fumarate โดยอาจมีผลทำให้การดูดซึมของธาตุเหล็กนั้นลดลง จากข้อมูลการจัดการการเกิดอันตรกิริยาดังกล่าวแนะนำให้ ferrous fumarate ก่อนอาหารประมาณ 1 ชั่วโมง หรือรับประทานยา ferrous fumarate หลังจากการรับประทาน calcium carbonate 2 ชั่วโมง¹⁹ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนเวลาในการรับประทาน ferrous fumarate ผู้ป่วยอาจมีอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารที่มากขึ้น เช่น การเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ในผู้ป่วยรายนี้มีการรับประทานยา calcium carbonate และ ferrous fumarate มาหลาย OPD visit และจากผลการตรวจพารามิเตอร์เหล็กยังคงควบคุมได้ จึงพิจารณาให้คงการรับประทานทั้ง calcium carbonate และยาธาตุเหล็กตามเดิม แนวทางการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยรายนี้แพทย์ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยา epoetin-alfa เป็น 5,000 unit 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (เพิ่มขนาดยาร้อยละ 25 จากขนาดยา epoetin-alfa เดิมที่ผู้ป่วยเคยได้รับ) บริหารยาทางใต้ผิวหนัง และควรติดตามค่าความดันโลหิตในระหว่างที่ทำการเปลี่ยนขนาดยาเพื่อติดตามภาวะความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (serum phosphate มากกว่า 4.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ซึ่งเมื่อทำการซักประวัติการรับประทานยา พบว่าผู้ป่วยมีการรับประทานยาสม่ำเสมอ และได้จำกัดการรับประทานอาหารจำพวกฟอสเฟต (เช่น เครื่องดื่มโคลา เบเกอรี่ เนื้อแดง นม อาหารแช่แข็ง) แล้ว เมื่อพิจารณาจากค่าแคลเซียมในเลือด ร่วมกับ albumin ผู้ป่วยรายนี้มีค่า albumin ปกติจึงไม่ต้องทำการ corrected serum calcium การจัดการในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมฟอสเฟตให้อยู่ในระดับเป้าหมาย สามารถเพิ่มขนาดยา calcium carbonate ของเดิมที่ผู้ป่วยใช้อยู่ได้ โดยที่ยังไม่มีความจำเป็นในการเปลี่ยนกลุ่มยาเป็นยาจับฟอสเฟตเป็นชนิด non-calcium เช่น lanthanum, sevelamer ซึ่งยากลุ่มดังกล่าวควรใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่าแคลเซียมในกระแสเลือดค่อนข้างสูง ดังนั้น เมื่อพิจารณาความจำเป็นและความคุ้มค่าของการใช้ยาจับฟอสเฟต (ยาจับฟอสเฟตชนิด calcium carbonate สามารถเบิกได้ในทุกสิทธิการรักษา⁴⁴) แพทย์จึงพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยา calcium carbonate เป็น 600 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง

รับประทานโดยการเคี้ยวให้ละเอียด และรับประทานพร้อมอาหารเพื่อเพิ่มพื้นที่ผิวในการจับกับ ฟอสเฟตจากอาหาร ในผู้ป่วยรายนี้แม้จะพบภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดที่สูงร่วมด้วย (iPTH > 65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) แต่ผู้ป่วยรายนี้ยังไม่สามารถควบคุมภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงได้ จึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาจับฟอสเฟตในการรักษาครั้งนี้ก่อน จึงพิจารณาการรักษาภาวะ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดที่สูงอีกครั้ง

ผู้ป่วยรายนี้มีค่าไบคาร์บอเนตในเลือดที่อยู่ในเป้าหมาย จึงพิจารณาให้คงขนาดยา sodium bicarbonate ไว้ที่ขนาดเดิม และผู้ป่วยมีค่าโพแทสเซียมที่สูงในเลือด ผู้ป่วยรายนี้จากการซัก ประวัติมีการควบคุมอาหารที่มีโพแทสเซียมสูงแล้ว (อาหารที่มีโพแทสเซียมสูงจะพบมากในผัก และ ผลไม้ เช่น ทูเรียน กล้วยหอม ฝรั่ง ขนุน น้อยหน่า กระท้อน ลำไย) ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงใด ๆ ของ โรคหัวใจ และไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่เดิม ผู้ป่วยจึงยังคงต้องการใช้ยาในกลุ่ม cation exchange resin เพื่อจับกับโพแทสเซียมในอาหาร โดยหากผู้ป่วยรายนี้สามารถระดับ โพแทสเซียมให้อยู่ในเป้าหมาย ผู้ป่วยสามารถลดการใช้ยา หรือหยุดใช้ยา cation exchange resin ได้

ผู้ป่วยรายนี้ยังไม่เคยมีประวัติเป็นโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด แพทย์จึงยังไม่พิจารณา ให้ aspirin เพื่อเป็นการรักษาแบบปฐมภูมิ ผู้ป่วยรายนี้มีข้อบ่งชี้ของการให้ statin หรือ statin/ ezetimibe เนื่องจากเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และมีค่า eGFR ที่น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต แต่แพทย์ต้องการปรับยารักษา ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ให้คงที่ก่อน แล้วจึงพิจารณายาไขมันในครั้งถัด ๆ ไป นอกจากนี้ผู้ป่วยควร ได้รับคำแนะนำโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacotherapy) ร่วมด้วย

บทบาทของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากนโยบายการพัฒนาระบบบริการสุขภาพ (service plan) สาขาโรคไต ทำให้โรงพยาบาล หลายแห่งในประเทศไทยได้ริเริ่มการจัดตั้ง CKD clinic เพื่อให้เกิดการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดย ทีมสหสาขาวิชาชีพ เภสัชกรเป็นหนึ่งในบุคลากรที่ได้รับการระบุให้เป็นส่วนหนึ่งของ CKD clinic และมีบทบาทสำคัญในการคัดกรองปัญหาทางยาในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาวิจัย ปัญหาด้านยาที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาใน CKD clinic ณ โรงพยาบาลในสังกัด มหาวิทยาลัย (unpublished data) โดยผู้เขียนร่วมกับคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาในรูปแบบเก็บ

ข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 ถึงพ.ศ. 2564 ผู้วิจัยได้กำหนดรูปแบบปัญหาทางยาทั้งหมด 7 ข้อ (ได้รับยาในขนาดสูงเกินไป ได้รับยาในขนาดต่ำเกินไป ได้รับยาที่ไม่เหมาะสมตามเกณฑ์ที่ผู้วิจัยคัดเลือก ได้รับยาที่เกินความจำเป็นต่อข้อบ่งใช้ มียาที่สมควรได้รับเพิ่ม มีอาการไม่พึงประสงค์จากยา ปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา) และทำการประเมินรูปแบบการใช้ยาของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการดูแลใน CKD clinic และเข้าเกณฑ์ของการเข้าร่วมการศึกษา ซึ่งพบว่าจากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 80 ราย มีรายการยาที่ถูกส่งจ่ายทั้งหมดจำนวน 1,073 รายการ และพบปัญหาทางยาทั้งหมด 269 ครั้งในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา (ร้อยละ 25 ของจำนวนรายการยาทั้งหมด) จากผลการศึกษาพบว่าชนิดของปัญหาทางยาที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ ผู้ป่วยมียาที่สมควรได้รับเพิ่ม (ร้อยละ 14.9 ของรายการยาทั้งหมด) ขนาดยาสูงเกินไป (ร้อยละ 6.3 ของรายการยาทั้งหมด) และยาที่ได้รับไม่เหมาะสม (ร้อยละ 2.0 ของรายการยาทั้งหมด) โดยรายการยาที่พบปัญหามากที่สุดในด้านยาที่ควรได้รับเพิ่ม คือ ยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ซึ่งผู้วิจัยเห็นว่าผู้ป่วยควรได้รับยาเพิ่มจากภาวะความดันโลหิตสูง มีโรคเบาหวาน และมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะร่วมด้วย ในปัญหาด้านขนาดยาที่สูงเกินไป ผู้วิจัยพบว่ายาที่เกิดปัญหามากที่สุด คือ ergocalciferol ซึ่งเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะบกพร่องของวิตามินดี และปัญหาทางยาในด้านยาที่ได้รับไม่เหมาะสมนั้น ผู้วิจัยพบผู้ป่วยที่มีการส่งใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs, COX-2 inhibitors ซึ่งเป็นการส่งใช้ยาจากแผนกอื่น และการใช้ empagliflozin/linagliptin ในขนาดยาที่สูงกว่าที่แนะนำตามค่า eGFR มีข้อสังเกตว่าในปัจจุบันมีคำแนะนำขนาดยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ตามหลักฐานทางวิชาการล่าสุด ซึ่งมีแนวโน้มของการส่งใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ที่ลดลงจากคำแนะนำในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา ดังนั้นเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors จึงควรติดตามคำแนะนำในด้านขนาดยา SGLT2 inhibitors จากหลักฐานทางวิชาการปัจจุบันอย่างใกล้ชิด ร่วมกับการติดตามความสามารถในการทนต่อยาของผู้ป่วยก่อนการส่งใช้ยาไปด้วย นอกจากนี้จากการศึกษาพบปัญหาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของ calcium carbonate กับ ferrous fumarate ซึ่งเป็นคู่ยาที่มีการส่งใช้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดย calcium carbonate ใช้เป็นยาจับฟอสเฟตในผู้ป่วยที่มีฟอสเฟตในเลือดสูง และ ferrous fumarate เป็นยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ใช้สำหรับเสริมเหล็กที่เป็นสาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การรับประทานยาสองตัวนี้ร่วมกันจะทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน และลดการดูดซึมของธาตุเหล็กได้ ผู้เขียนได้สรุปคำแนะนำที่ควรให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis) สำหรับเภสัชกรดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 คำแนะนำที่ควรให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระหว่างการฟอกเลือด (pre-dialysis)^{5, 28}

หัวข้อ		คำแนะนำ
การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับ การคัดกรอง	• ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังเช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ควรทำการคัดกรองโดยการพิจารณา eGFR, ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และพารามิเตอร์อื่นที่แสดงภาวะไตบกพร่อง	
	• ขะลอกการดำเนินไปของโรคไต การรักษากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น การลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตในระบบหัวใจและหลอดเลือด และเตรียมผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้ายให้ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างเหมาะสม	
เป้าหมายในการรักษา โรคไตเรื้อรัง	• ในเลือดเป้าหมายระดับน้ำตาล	• ร้อยละ 6.5-8
	• ยาลดระดับน้ำตาลที่ควรเลือกใช้เป็นทางเลือกแรกคือ metformin ± SGLT2 inhibitors ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR > 30 มิลลิตร/นาที่/ในเลือด	1.73 ตารางเมตร
การควบคุมความดันโลหิต	• แนะนำการให้ยา aspirin ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว และอาจพิจารณาการให้ aspirin เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง	
	• ระดับความดันโลหิตเป้าหมายคือ 130/80 มิลลิเมตรปรอท	
จำกัดการรับประทานโซเดียม	• ยาลดระดับความดันโลหิตที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือ ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา	
	• รับประทานโซเดียมในปริมาณที่น้อยกว่า 2,000 มิลลิกรัม/วัน (เกลือ sodium chloride น้อยกว่า 5 กรัม/วัน)	
การควบคุมระดับไขมันในเลือด	• เป้าหมายของระดับไขมันเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิคือ LDL cholesterol น้อยกว่า 100 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และเป้าหมายสำหรับ triglycerides คือ น้อยกว่า 150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	
	• พิจารณาการให้ยาลดไขมันในกลุ่มผู้ป่วย 3 กลุ่มต่อไปนี้	
1) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปและมีค่า eGFR น้อยกว่า 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (โรคไตเรื้อรังระยะ 3-5)		พิจารณาการให้ statin หรือ statin/ezetimibe combination

ตารางที่ 14 คำแนะนำที่ควรให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระหว่างการฟอกเลือด (pre-dialysis)^{5, 28} (ต่อ)

หัวข้อ		คำแนะนำ
การควบคุมระดับไขมันในเลือด (ต่อ)	2) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปและมีค่า eGFR มากกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (โรคไตเรื้อรังระยะ 1-2) พิจารณาการให้ statin	
	3) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอายุ 18-49 ปีพิจารณาการให้ statin หากผู้ป่วยมีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ (myocardial infarction หรือ coronary revascularization) ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือด (ischemic stroke) และผู้ป่วยที่ประเมินความเสี่ยงต่อภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจในระยะเวลา 10 ปี มากกว่าร้อยละ 10	
	การรักษาภาวะโลหิตจาง	• เป้าหมายของระดับ Hb คืออยู่ในช่วง 10-11.5 กรัม/เดซิลิตร • ก่อนการให้ยา ESA ควรพิจารณาว่าผู้ป่วยมีธาตุเหล็กเพียงพอหรือไม่ หากมีการขาดธาตุเหล็ก (%TSAT $\leq$ 30 และ/หรือ serum ferritin $<$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ควรพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กเสริม (รูปแบบรับประทาน หรือการให้ทางหลอดเลือดดำ) และพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะซีดร่วมด้วยเสมอ
การรักษาสมดุลแร่ธาตุและกระดูก		• พิจารณาให้ผู้ป่วยจำกัดการรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟตสูง • ประเมินภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและแคลเซียมในเลือดสูง ซึ่งเป้าหมายมีความแตกต่างกันในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง เพื่อพิจารณาจ่ายฟอสเฟตเสริมไปกับการควบคุมอาหารที่มีฟอสเฟตสูง • ประเมินค่า iPTH เพื่อค้นหาภาวะ secondary hyperparathyroidism ซึ่งเป้าหมายค่า iPTH ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G3a-5 (ระยะก่อนการฟอกเลือด) คือ น้อยกว่า 65 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ควรได้รับการประเมินภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง แคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะบกพร่องของวิตามินดี • ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะพาราไธรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิได้แก่ ยาในกลุ่มวิตามินดี (calcitriol, alfacalcidol) • ระดับเป้าหมายของค่าไบคาร์บอเนตในเลือดอยู่ที่ 24-26 มิลลิโมล/ลิตร และพิจารณาการให้ sodium bicarbonate เมื่อค่าไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่า 22 มิลลิโมล/ลิตร
	ภาวะเลือดเป็นกรด	

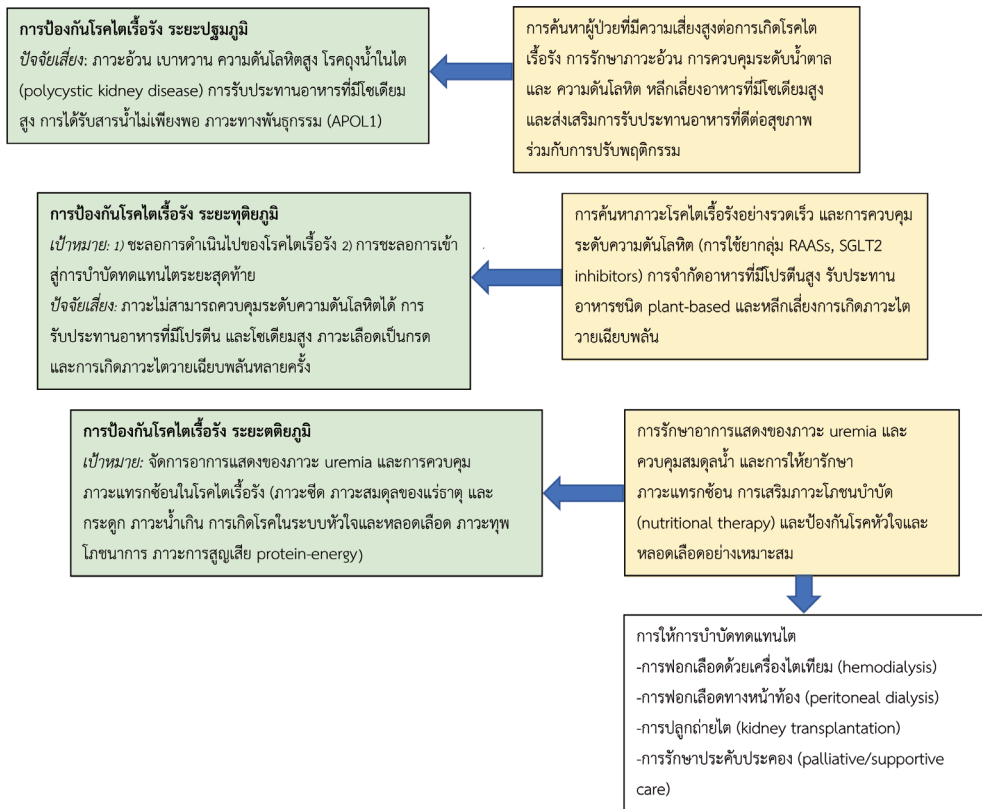
ตารางที่ 14 คำแนะนำที่ควรให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis)^{5, 28} (ต่อ)

หัวข้อ		คำแนะนำ
การออกกำลังกาย	หัวข้อ	• ออกกำลังกายระดับ moderate intensity อย่างน้อย 150 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์ หรือออกกำลังกายที่เหมาะสมตามสภาวะโรคหัวใจ และโรคร่วมของผู้ป่วย
	จุดสรุปหรือคำแนะนำการให้สารที่บ่งชี้ (radiocontrast agents)	• ควรแนะนำการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ยาสูบททุกชนิด รวมถึงการลดการสัมผัสควันบุหรี่จากผู้อื่น (second hand smoker exposure) • ควรหลีกเลี่ยงการให้สารที่บ่งชี้ แต่หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ควรให้สารที่บ่งชี้ชนิด low หรือ iso-osmolar non-ionic agents และได้รับสารน้ำเพื่อป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน เช่น normal saline solution, sodium bicarbonate solution ระหว่างการให้สารที่บ่งชี้
การหลีกเลี่ยงสารที่มีพิษต่อไต หรือมีผลทำลายไต	หัวข้อ	• หลีกเลี่ยงการรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs (รวมทั้งยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors) และการใช้สมุนไพร/อาหารเสริมโดยไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์ หรือเภสัชกร
	การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน	• วัคซีนที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังควรได้รับ ได้แก่ 1) วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (โดยใช้ขนาดยาเป็น 2 เท่าของคนปกติ จำนวน 4 เข็ม ที่เวลา 0, 1, 2, 6 เดือน) 2) วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ทุกปี 3) วัคซีนนิวโมคอคคัส 4) วัคซีนป้องกันโรคโคโรนา-19 และวัคซีนเสริมภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ตามคำแนะนำการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันส่วนบุคคลทั่วไป
ลดน้ำหนัก	หัวข้อ	• ให้ผู้ป่วยที่มีค่า body mass index (BMI) > 27.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร (ตามเกณฑ์ของประชากรชาวเอเชีย) ทำการลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย

ตารางที่ 14 คำแนะนำที่ควรให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังในระยะก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis)^{5, 28} (ต่อ)

หัวข้อ		คำแนะนำ
ควบคุมการรับประทานอาหาร และโภชนาการ	ควบคุมการรับประทานอาหาร	• ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G1-G4 ที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ควรควบคุมปริมาณโปรตีนอยู่ที่ 0.6 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน
	จำกัดโปรตีน	• ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G1-G4 ที่เป็นเบาหวาน ควรควบคุมปริมาณโปรตีนอยู่ที่ 0.6-0.8 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน
		• ผู้ป่วยควรได้รับพลังงานที่เพียงพอจากอาหารประมาณ 25-35 กิโลแคลอรี/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน
การรับประทานวิตามินเสริม	การรับประทานวิตามินเสริม	• ไม่แนะนำให้รับประทานวิตามิน หรือแร่ธาตุเสริมเป็นประจำ แต่แนะนำให้รับประทานวิตามิน/แร่ธาตุ หรือมีความเสี่ยงต่อการขาดวิตามิน/แร่ธาตุเท่านั้น
		• ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับวิตามินซีที่มากเกินไป จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดนิ่วในไต โดยควรจำกัดการรับประทานวิตามินซีอยู่ที่ 90 มิลลิกรัม/วัน ในเพศชาย และ 70 มิลลิกรัม/วัน ในเพศหญิง
	การเตรียมผู้ป่วยเพื่อเข้ารับ การบำบัดทดแทนไต	• ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำของชนิตการบำบัดทดแทนไตเมื่ออยู่ในระยะที่ 4 (eGFR < 30 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร) โดยรูปแบบของการรักษาประกอบไปด้วย การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางหน้าท้อง การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตก่อนเริ่มการล้างไต (pre-emptive kidney transplantation) และการรักษาแบบประคับประคอง
		• ในบางรูปแบบของการบำบัดทดแทนไต จะต้องมีการเตรียมความพร้อมผู้ป่วยล่วงหน้า เช่นในผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้ารับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ต้องมีการเตรียมเส้นเลือดถาวรชนิด arteriovenous (AV) fistula, AV graft หรือในผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้ารับการฟอกเลือดทางหน้าท้อง ต้องมีการเตรียมใส่สายล้างช่องท้องอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และในผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้ารับการปลูกถ่ายไต ต้องได้รับการประเมินความเข้ากันได้ของระบบภูมิคุ้มกัน และความพร้อมต่อการรับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำอย่างเหมาะสมเพื่อเตรียมความพร้อมในการบำบัดทดแทนไตในแต่ละวิธีต่อไป

“World Kidney Day” เป็นโครงการรณรงค์ในระดับนานาชาติเพื่อสร้างความตระหนักและความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งโครงการรณรงค์นี้ได้จัดขึ้นเป็นประจำทุกปีในช่วงประมาณเดือนมีนาคม ซึ่งหัวข้อของ “World Kidney Day 2023” คือ “Kidney Health for All, Preparing for the unexpected, supporting the vulnerable!” เพื่อเตรียมตัวรับมือกับเหตุการณ์ที่ไม่คาดคิดในช่วงเวลาปัจจุบัน จนถึงในอนาคตอันใกล้ ตัวอย่างเหตุการณ์ในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาทั่วโลกได้ประสบเหตุการณ์การระบาดของโรคโควิด-19 ซึ่งผลจากเหตุการณ์นี้ได้กระทบการดูแลผู้ป่วยในระบบสาธารณสุขเป็นอย่างมาก ผู้ป่วยเปราะบางมีแนวโน้มที่จะเสี่ยงต่อภาวะสุขภาพที่ถดถอยมากกว่าประชากรในกลุ่มอื่น ๆ จากเหตุการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 นี้ อาจพบการดูแลผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable disease) เช่น ผู้ป่วยโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคปอด และโรคไตเรื้อรัง มีไม่ทั่วถึงและครอบคลุม จากข้อมูลของผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรังนี้พบว่าเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพที่สำคัญของโลก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำ ถึงปานกลาง (low to middle income countries) จากจำนวนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วโลกมีจำนวนประมาณ 850 ล้านคนจึงได้รับผลกระทบจากเหตุการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 เช่นกัน⁴⁵ ไม่ว่าจะเป็นการดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์ในด้านการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดโรค การให้การรักษาระยะแรกและการดูแลที่อาจลดน้อยลงในช่วงเวลาที่ผ่านมา ดังนั้น ความสำคัญของการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระดับโลกและของประเทศไทย จึงควรเพิ่มการดูแลผู้ป่วยโดยเน้นการป้องกันโรคในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง การให้การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังอย่างรวดเร็ว (early diagnosis) เพื่อการชะลอการดำเนินไปของโรคได้อย่างเหมาะสม สามารถชะลอระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะโรคไตวายระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต รวมถึงการค้นหามาตรฐานของโรคไตเรื้อรังเพื่อให้การรักษาอย่างเหมาะสม และครอบคลุม จากการศึกษาของ Li PK และคณะในปี ค.ศ. 2020¹ ได้เสนอตัวอย่างของการป้องกันโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ซึ่งแบ่งออกเป็น 1) การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) เป็นการให้คำแนะนำการดูแลสุขภาพก่อนที่จะเกิดโรคไตเรื้อรัง 2) การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prevention) เป็นการให้การป้องกันเพื่อให้เกิดการวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะเริ่มต้น และให้การรักษามาตรฐานแบบทันที่เพื่อป้องกันการรุดหน้าของโรคไตเรื้อรัง และ 3) การป้องกันแบบตติยภูมิ (tertiary prevention) เป็นการจัดการภาวะแทรกซ้อนของโรคและควบคุมความรุนแรงของโรคโดยแนวทางการสร้างความตระหนัก และการดูแลผู้ป่วยในแต่ละระยะของการป้องกันข้างต้น ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แนวทางการดูแลผู้ป่วยในแต่ละระยะของการป้องกันโรคไตเรื้อรัง¹

RAAS = renin angiotensin aldosterone system, SGLT = sodium-glucose co-transporter

บทสรุป

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การชะลอการดำเนินไปของโรคไต การรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคไตเรื้อรัง การป้องกันโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และการเตรียมพร้อมผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายเพื่อเข้าสู่การบำบัดทดแทนไตอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดในการรักษา ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาทางยาขึ้นได้ง่าย เกสัชกรมีบทบาทสำคัญในการดูแลเรื่องการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และมีส่วนสำคัญในทีมสหสาขาวิชาชีพในการดำเนินงาน CKD clinic ในประเทศไทย บทบาทของเภสัชกรต่อการเป็นผู้ให้คำปรึกษาด้านยากระตุ้นให้เกิดการใช้ยาได้อย่างเหมาะสม และส่งเสริมความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

1. Li PKT, Garcia-Garcia G, Lui SF, et al. Kidney health for everyone everywhere -from prevention to detection and equitable access to care. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1801-10.
2. Kanjanabuch T, Takkavatakarn K. Global dialysis perspective: Thailand. *Kidney360.* 2020;24;1(7): 671-5.
3. Krittayaphong R, Rangsin R, Thinkhamrop B, et al. Prevalence of chronic kidney disease associated with cardiac and vascular complications in hypertensive patients: a multicenter, nation-wide study in Thailand. *BMC Nephrol.* 2017;3;18(1):115.
4. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไต (TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563 (Thailand Renal Replacement Therapy: Year 2020). [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/06/Final-TRT-report-2020.pdf>.
5. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย (The Nephrology Society of Thailand). คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565 (Clinical practice recommendations for evaluation and management of chronic kidney disease in adults 2022). กรุงเทพฯ: ศรีการเมืองการพิมพ์ จำกัด; 2565.
6. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin c–based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
7. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1).
8. กองบริหารสาธารณสุข สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการจัดการด้านยาตาม service plan สาขาโรคหัวใจและสาขาโรคไต. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บอริ่น ทุ ปี พับลิชชิง; 2563.
9. U.S. Renal Data System, USRDS 2016 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2016.
10. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (TRT) สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. Thailand renal replacement therapy year 2016-2019. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2021/01/1.TRT-Annual-report-2016-2019.pdf>
11. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(6):361-77.
12. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2022;102(5):974-89.
13. Metformin: Drug information Lexicomp. In UpToDate 2022. UpToDate Inc. [cited 2022 October 16] Available from: <https://www.uptodate.com>.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2020;98(4):S1-S115.
15. Griffith K, Ashley C, Blakeman T, et al. “sick day rules” in patients at risk of acute kidney injury: an interim position statement from the think kidneys board. [cited 2022 October 16] Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/qs76>.
16. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs.* 2019;79(4):365-79.

17. Hydrochlorothiazide: Drug information Lexicomp. In UpToDate, 2022. UpToDate Inc. [cited 2021 Jan 11] Available from: <https://www.uptodate.com>.
18. Hart P, Bakris GL. Calcium antagonists: Do they equally protect against kidney injury? *Kidney Int.* 2008;73(7):795-6.
19. IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2022 Oct 16].
20. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3):S1-S87.
21. Mann JFE. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease: In UpToDate, Furst DE, Lockwood CJ 2020: UpToDate Inc. [cited 2021 Jan 11] Available from: <https://www.uptodate.com>.
22. Fay KS, Cohen DL. Resistant hypertension in people with CKD: a review. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77(1):110-21.
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl.)*. 2013;3:1-305.
24. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375-84.
25. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50.
26. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31(3).
27. McMurray JJV, Parfrey PS, Adamson JW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(4).
28. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: บริษัทเท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2564.
29. Maxwell PH. A new approach to treating renal anaemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(12).
30. Ferric citrate [package insert]. New York, NY: Keryx Biopharmaceuticals, Inc. 2014.
31. O'neil-Cutting MA, Crosby WH. The effect of antacids on the absorption of simultaneously ingested iron. *JAMA.* 1986;255(11):1468-70.
32. Venofer [package insert]. Shirley, NY: American Regent, INC. 2017.
33. Hudson JQ. Chapter 63: Chronic kidney disease: management of secondary complications: In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, Posey LM. Editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2020.
34. Deicher R, Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2004;64(5):499-509.
35. Aranesp. [package insert]. Thousand Oaks, California: Amgen Inc; 2019.
36. Mircera. [package insert]. Gallen, Switzerland: Vifor (international) Inc; 2022.
37. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S182-S238, 2001 (suppl 1).
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 Clinical practice guideline for

- diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int (Suppl)*. 2017;7:1-59.
39. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
 40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
 41. Alfacalcidol (United States: Not available): Drug information. Lexicomp. In UpToDate, 2022: UpToDate Inc. [cited 2022 Oct 17] Available from: <https://www.uptodate.com>.
 42. Diamicon 60 mg MR tablet, modified release [package insert]. Australia, Victoria: Servier Laboratories Aust. Pty. Ltd, 2022.
 43. Trajenta [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2022.
 44. Wang AYM, Akizawa T, Bavanandan S, et al. 2017 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) chronic kidney disease–mineral and bone disorder (ckd-mbd) guideline update implementation: asia summit conference report. In: *Kidney International Reports*. Vol 4. Elsevier Inc; 2019:1523-37.
 45. World Kidney Day. 2023 WKD Theme: Kidney health for all: preparing for the unexpected, supporting the vulnerable!. [cited 2022 Oct 21] Available from: <https://www.worldkidneyday.org/2023-campaign/2023-wkd-theme/>.

Role of Pharmacists in Hemodialysis Clinic

ศยามล สุขชา*
ชิดตะวัน หิรัญสมบุญ

*ผู้ประพันธ์บรรณกิจ

บทนำ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเมื่อเข้าสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้ายจะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตจากข้อมูลล่าสุดโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายเข้ารับการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) มากที่สุด รองลงมา คือ การฟอกเลือดทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักมีภาวะแทรกซ้อนของโรคไตได้สูง จึงทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิดด้วยกัน เกสซอร์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมการใช้ยาอย่างถูกต้องในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งในด้านการติดตามความต่อเนื่องของการใช้ยา (medication reconciliation) การสังเกตอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การร่วมประเมินภาวะแทรกซ้อนจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งทางปฏิบัติผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดทุก 4-6 สัปดาห์เพื่อประเมินการใช้ยาที่เหมาะสม หรือการประเมินภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยในขณะทำการฟอกเลือด (intra-hemodialysis complications) การใช้ยาหลายชนิดต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เนื่องจากยาถูกขับออกผ่านทางตัวกรองที่ใช้ฟอกเลือด ซึ่งพบรูปแบบการใช้ยาเป็นการให้ยาเสริม (supplemental dose) หลังได้รับการฟอกเลือด บทความนี้จะกล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะซีด และภาวะสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก

ข้อมูลเบื้องต้นของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2561¹ ได้กำหนดข้อบ่งชี้ของการฟอกเลือดในระยะยาว (chronic hemodialysis) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) น้อยกว่า 6 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร โดยที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้ไตเสื่อมการทำงานชั่วคราว อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีอาการแสดงของไตในระดับรุนแรง เช่น อาการ uremic symptoms สามารถเริ่มทำการฟอกเลือดเมื่อมีค่า eGFR ที่สูงกว่าเกณฑ์ได้ จากแนวทางการรักษาของ the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ปี 2006 ได้กำหนดข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยที่ไม่ตอบสนองต่อการควบคุมระดับโพแทสเซียมโดยใช้ยา ผู้ป่วยภาวะเลือดเป็นกรดที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย bicarbonate, ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงที่ไม่ตอบสนองต่อการควบคุมอาหารฟอสเฟตและการให้ยาจับฟอสเฟต ภาวะซีดที่ไม่ตอบสนอง

ต่อการให้ยาธาตุเหล็กและยาฉีด erythropoietin stimulating agents (ESA) ผู้ป่วยที่มีภาวะสุขภาพโดยรวมแย่ง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดลง หรือมีภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรงขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะคลื่นไส้ อาเจียนหรือมีภาวะ gastroduodenitis²

ในผู้ป่วยที่ตัดสินใจบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยจะต้องเตรียมเส้นเพื่อใช้ฟอกเลือดถาวร (permanent access) ซึ่งแบ่งออกเป็นชนิด arteriovenous fistula (AVF) ซึ่งเป็นการต่อเส้นเลือดของผู้ป่วยเอง และชนิด artificial graft ซึ่งมีการต่อเส้นเลือดของผู้ป่วยร่วมกับ graft การเตรียมเส้นเลือดทั้งสองประเภทนี้จะต้องทำการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ โดยการทำเส้นเลือดชนิด AVF เป็นการทำเส้นเลือดที่แนะนำเป็นอันดับแรกเนื่องจากพบอัตราการติดเชื้อที่น้อยกว่าการทำ artificial graft และมี event-free survival ที่ยาวนานกว่า การผ่าตัดเส้นเลือดชนิด AVF นั้น ผู้ป่วยจะต้องรอให้เส้นเลือดเติบโตโดยใช้ระยะเวลาประมาณ 2-6 เดือน ดังนั้น การวางแผนเพื่อทำเส้นเลือดชนิด AVF ผู้ป่วยจึงต้องเตรียมตัวล่วงหน้าประมาณ 6-12 เดือนก่อนการฟอกเลือด สำหรับเส้นเลือดชนิด artificial graft การผ่าตัดควรกระทำในเวลา 1-2 เดือนก่อนการฟอกเลือด บริเวณที่ทำเส้นที่ฟอกเลือดควรเป็นแขนข้างที่ผู้ป่วยไม่ได้ใช้งานเป็นหลักและเป็นตำแหน่ง distal position³

โดยทั่วไปผู้ป่วยจะได้รับการฟอกเลือด 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาในการฟอกเลือดแต่ละครั้งนานประมาณ 4 ชั่วโมง เป้าหมายของการฟอกเลือดเป็นการควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย ผู้ป่วยให้มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ตามเป้าหมายรวมกับการกำจัดของเสียในเลือดอย่างเพียงพอ โดยการวัดความสามารถในการกำจัดยูเรียเป็นวิธีที่ใช้ทางปฏิบัติเพื่อบ่งบอกประสิทธิภาพของการฟอกเลือด ได้แก่ urea reduction ratio (URR) ซึ่งคำนวณได้จากการวัดค่า blood urea nitrogen (BUN) ก่อนการฟอกเลือด (pre-dialytic BUN) และหลังการฟอกเลือด (post-dialytic BUN) และคำนวณร้อยละของการลดลงของ BUN เมื่อเทียบกับก่อนการฟอกเลือด ซึ่งค่าที่เหมาะสมและกำหนดโดยสมาคม KDOQI คือ URR ที่มากกว่าร้อยละ 65 นอกจากนั้นค่า fractional urea clearance (Kt/V) ซึ่งได้จากโปรแกรมการคำนวณสามารถใช้เป็นการบ่งบอกประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้เช่นกัน⁴

การรักษาภาวะความดันโลหิตสูง

โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นสาเหตุอย่างหนึ่งในการเกิดโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักจะมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมอยู่ด้วย เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้ายและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จะพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 80-90

ของผู้ป่วยทั้งหมด⁵⁻⁷ โรคความดันโลหิตสูงนั้นเป็นปัจจัยที่นำไปสู่การเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญหลายโรค ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาผิดปกติ (left ventricular hypertrophy) โรคกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายขยายตัวผิดปกติ (left ventricular dilation) โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) และอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้^{8,9} การควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยสามารถลดผลในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น จะมีปัจจัยเกี่ยวข้องในการควบคุมความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นมากกว่าคนทั่วไป ทั้งในส่วนที่เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการฟอกเลือดและปัจจัยเกี่ยวกับการใช้ยา ซึ่งพบว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

พยาธิสรีรวิทยาของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{10,11}

การคั่งของโซเดียมและน้ำ (sodium retention and volume overload)

ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายมักจะมีความสามารถในการกำจัดปริมาณเกลือโซเดียมและน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายได้ลดลง จึงทำให้เกิดภาวะคั่งของโซเดียม และภาวะน้ำเกินได้ง่าย ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีการสะสมของเกลือโซเดียมและน้ำในบริเวณที่เป็นผิวหนังรวมถึงกล้ามเนื้อได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีช่วงอายุเท่ากัน รวมถึงพบการลดลงของสารกลุ่ม vascular endothelial growth factors (VEGF)¹² ซึ่งมีส่วนช่วยในการกำจัดอิเล็กโทรไลต์ผ่านทางระบบน้ำเหลืองและช่วยกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ endothelium nitric oxide synthase ได้ โดยการคั่งของโซเดียมและน้ำจะส่งผลเพิ่ม cardiac output และ peripheral vascular resistance ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่สูงมากขึ้น

การเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nervous system activation)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะโรคไตระยะสุดท้ายพบว่า มีการทำงานของสารสื่อประสาทซิมพาเทติกที่มากเกินไปกว่าปกติและเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดโรคความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยพบว่าอัตราการปลดปล่อยของสารสื่อประสาทสูงขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติ และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังพบการขาดเอนไซม์รีนาเลส (renalase) ที่สร้างจากไต ซึ่งใช้ในการเมแทบอลิซึมสารในกลุ่มแคทีโคลามีน (catecholamine) และสารที่คล้ายกับ

แคทีโคลามีน (catecholamine like substances) จึงทำให้พบการกระตุ้นของระบบสารสื่อประสาทซิมพาเทติกที่มากขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การเพิ่มขึ้นของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

การกระตุ้นการทำงานของระบบ RAAS นั้นเป็นอีกหนึ่งในพยาธิวิทยาของโรคความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไต ซึ่งจะพบการกระตุ้นมากกว่าปกติในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายและผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยสาเหตุอาจเกิดได้ทั้งจากปริมาณเกลือโซเดียมที่มากขึ้น และการที่อัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ลดต่ำลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การทำหน้าที่ผิดปกติของหลอดเลือดชั้น endothelium (endothelial dysfunction)

ความไม่สมดุลระหว่างสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (endothelium-derived vasodilators) กับสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (endothelium-derived vasoconstrictors) ที่บริเวณ endothelium นั้น พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยสารสำคัญที่ลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ nitric oxide (NO) ทำให้กระบวนการขยายตัวของหลอดเลือดที่ใช้ nitric oxide ลดลง ซึ่งสาเหตุของการลดลงนั้นเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของสารที่มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ nitric oxide คือสาร asymmetric dimethylarginine (ADMA) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น พบทั้งการลดการทำลายสาร ADMA ในระดับเซลล์และการขับออกของสาร ADMA ทางไตที่ลดลง โดยระดับของสาร ADMA ที่มากขึ้นเป็นความเสี่ยงในโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในแง่ของภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิต¹³

การได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงกลุ่ม ESAs

ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมักจะมีภาวะซีดร่วมอยู่ด้วย และมักจะได้รับยาในกลุ่ม ESAs เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยจะพบว่าผู้ป่วยอาจจะมีความดันโลหิตสูงหลังจากได้รับยาในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา หรืออาจนานประมาณ 2-3 เดือนภายหลังจากเริ่มใช้ยา ซึ่ง ESAs นั้นจะมีผลทำให้ความเข้มข้นของเลือดมีมากขึ้น โดยส่งผลให้เกิด vascular responsiveness และเพิ่มความต้านทานของหลอดเลือด (vascular resistance) ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่ายาในกลุ่ม ESAs ยังมีผลเพิ่มการหลั่งของสาร endothelin-1 ซึ่งเป็นสารที่มีสมบัติทำให้หลอดเลือดหดตัว และยังเพิ่มความไวของร่างกายในการตอบสนองต่อการกระตุ้นของสาร angiotensin II (All) และสารกลุ่ม noradrenergic ได้เช่นกัน

กลไกอื่น ๆ

นอกจากกลไกที่ได้กล่าวมาข้างต้น ยังพบว่ามีสาเหตุอื่นที่ส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยได้ เช่น ภาวะความผิดปกติของสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก (CKD-mineral and bone disorder, CKD-MBD) ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งภาวะนี้จะส่งผลให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) เพิ่มมากขึ้น ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (sleep apnea) ซึ่งเกิดจากการคั่งของน้ำในร่างกายจะมีผลทำให้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงตอนกลางคืนได้

การวินิจฉัยและเป้าหมายในการรักษาความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{14, 15}

การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมีความแตกต่างไปจากผู้ป่วยปกติในเรื่องของวิธีและช่วงเวลาที่ใช้สำหรับวัดความดันโลหิต โดยแนวทางการรักษาของสมาคม KDOQI ค.ศ. 2005¹⁶ นิยามภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดไว้ คือ เมื่อผู้ป่วยมีค่าความดันก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis blood pressure) มากกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือมีความดันหลังการฟอกเลือด (post-dialysis blood pressure) มากกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท แต่พบว่าการนำค่าความดันทั้งสองมาใช้ในการวินิจฉัยนั้นมีปัจจัยที่อาจจะทำให้ค่าที่ได้คลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริง คือ ผู้ป่วยอาจจะมีความกังวลในการทำหัตถการก่อนการฟอกเลือด การงดยาความดันบางชนิดก่อนมาฟอกเลือด หรือการที่ผู้ป่วยต้องรีบเร่งเดินทางมาเพื่อให้ทันรอบของการฟอกเลือด ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตก่อนการฟอกเลือดทั้งสิ้น ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตภายหลังการฟอกเลือดเสร็จสิ้น ได้แก่ ผู้ป่วยอาจจะถูกดึงปริมาณน้ำออกไปมากในระหว่างการฟอกเลือดจนทำให้เกิดความไม่คงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamic unstable) จนเกิดการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตภายหลังการฟอกเลือดได้ ดังนั้น ผู้เชี่ยวชาญจากหลายองค์กรจึงได้มีการพยายามหาวิธีวัดความดันที่ถูกต้องและสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้น โดยแนวทางการรักษาในปัจจุบันจากข้อตกลงของสหภาพยุโรปที่ร่วมกันระหว่าง European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m), European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) และ European Society of Hypertension (ESH) ที่จัดทำขึ้นในปี ค.ศ. 2017¹⁰ แนะนำให้ใช้วิธีการวัดความดันโลหิตต่อเนื่อง (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) ที่ 44 ชั่วโมงเป็นมาตรฐานสูงสุดหรือ “gold standard”

ในการวินิจฉัยหรือเพื่อประเมินความดันโลหิตของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องไปกับคำแนะนำในเรื่องความดันโลหิตและการจัดการปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมของสมาคม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี ค.ศ. 2020¹⁷ ที่แนะนำการวัดความดันด้วย ABPM 44 ชั่วโมงเช่นกัน ซึ่งอาจจะเป็นเพราะว่าการวัดด้วย ABPM 44 ชั่วโมง พบความสัมพันธ์ในการเกิดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมจากทุกสาเหตุ และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด มากกว่าการวัดความดันในวันที่ทำการฟอกเลือด (peridialytic blood pressure) แต่ด้วยวิธีการวัดของ ABPM นั้นก็มีข้อจำกัด คือ จำเป็นต้องใช้เทคนิคที่มากกว่าการวัดแบบอื่น เพิ่มความไม่สะดวกสบายกับผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยต้องติดอุปกรณ์เป็นระยะเวลานาน และมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มมากขึ้น จึงมีการแนะนำให้ใช้ระยะเวลาที่สั้นลงเป็น 24 ชั่วโมงแทนหรือใช้วิธีการวัดเป็นความดันโลหิตที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM) ในวันที่ไม่ได้มาฟอกเลือดเพื่อมาประยุกต์ใช้แทนในกรณีที่ไม่สะดวกที่จะใช้วิธี ABPM เนื่องจากสามารถทำได้ง่ายและพบว่ามีความสัมพันธ์กับค่า ABPM โดยสรุปคำแนะนำเกณฑ์ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงอ้างอิงตามแนวทางของสหภาพยุโรป¹⁰ แสดงในตารางที่ 1

เป้าหมายของความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นยังไม่มีค่าความดันโลหิตที่ชัดเจนว่าค่าที่เหมาะสมควรเป็นเท่าใด โดยแนวทางการรักษาของ the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) ปี ค.ศ. 2005¹⁶ ได้แนะนำเป้าหมายของความดันโลหิต โดยเป็นค่าความดันโลหิตก่อนการฟอกเลือด (pre-dialysis blood pressure) หรือความดันหลังการฟอกเลือด (post-dialysis blood pressure) ดังที่ได้กล่าวมาแล้วเป็นตัวกำหนดเป้าหมาย ในช่วงภายหลังประมาณ 10 ปีถัดมาไม่ว่าจะเป็นแนวทางการรักษาของ KDOQI ปี ค.ศ. 2015¹⁸ ข้อตกลงขององค์กรในสหภาพยุโรปปี ค.ศ. 2017¹⁰ หรือคำแนะนำของ KDIGO ปี ค.ศ. 2020¹⁵ ยังคงไม่ได้กำหนดเป้าหมายความดันโลหิตที่ชัดเจนไว้เช่นกัน อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาแนวทางการรักษาขององค์กรทางฝั่งทวีปเอเชีย จากแนวทางการรักษาของประเทศญี่ปุ่น ในเรื่องการดูแลโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมปี ค.ศ. 2012¹⁹ ได้แนะนำการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในช่วงเป้าหมายน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทก่อนการฟอกเลือด แต่มีระดับคำแนะนำของเป้าหมายนี้เพียงแค่ระดับข้อคิดเห็นเท่านั้น จากการศึกษาของ Robinson และคณะ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มารับบริการในวันฟอกเลือด (dialysis facility level) พบว่าถ้ามีระดับความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) ก่อน

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁰

วิธีการวัด	เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูง
การวัดความดันโลหิตที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM)	ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 135/85 มิลลิเมตรปรอท ของการวัดช่วงเช้าและช่วงค่ำมากกว่า 6 วันในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด (ครอบคลุมช่วงเวลา 2 สัปดาห์)
การวัดความดันโลหิตต่อเนื่องที่ 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM 24 hours)	ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มิลลิเมตรปรอท โดยติดตามการวัดมากกว่า 24 ชั่วโมง ในวันกลางสัปดาห์ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด และติดตามนานถึง 44 ชั่วโมงถ้าหากสามารถทำได้
การวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (office blood pressure)	ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ของการวัดมากกว่า 3 ครั้ง ในวันกลางสัปดาห์ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด *แนะนำให้สามารถใช้ได้ถ้าไม่สามารถใช้วิธี HBPM หรือ ABPM
การวัดความดันก่อนหรือหลังการฟอกเลือด (pre- or post-dialysis blood pressure)	ไม่แนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง

ทำการฟอกเลือดมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายในลักษณะรูปตัวยู (U-shape) กล่าวคือ เมื่อ SBP น้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอทหรือมากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอทจะพบว่ามีอัตราการตายที่เพิ่มมากขึ้น โดยกลุ่มที่มีความดัน SBP ต่ำนั้นจะมีการเสียชีวิตที่เร็ว สาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้เกิดจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่เป็นจากตัวโรคเดิมของผู้ป่วยที่แย่งลง เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะสุดท้าย หรือโรคหัวใจล้มเหลวระยะสุดท้าย²⁰ ในขณะที่การศึกษาของ Bansal และคณะเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของ SBP ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด (non-dialysis day) กับอัตราการเสียชีวิต ซึ่งพบความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง กล่าวคืออัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุจะเพิ่มขึ้นเป็น 1.26 เท่าเมื่อมีค่า SBP เพิ่มมากขึ้นทุก 10 มิลลิเมตรปรอท (hazard, HR 1.26, 95%CI: 1.14-1.40)²¹ ดังนั้น ในการติดตามความดันโลหิตของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจึงควรติดตามความดันโลหิตทั้งในวันที่ผู้ป่วยมาฟอกเลือดและในวันที่ไม่ได้มาฟอกเลือดประกอบกัน เพื่อควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยให้อยู่ในช่วงปกติมากที่สุด และหลีกเลี่ยงการมีความดันโลหิตที่สูงหรือต่ำจนเกินไป ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยสามารถทำการวัดความดันโลหิตที่บ้านหรือมีผู้ดูแลสามารถช่วยวัดความดันโลหิตได้ (ในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด) แนะนำให้ทำการวัดความดันโลหิตที่

บ้าน (HBPM) ใน 2 ช่วง คือ ตอนเช้าก่อนการรับประทานยา และตอนเย็นก่อนการรับประทานอาหารเย็น และวัดติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน จากนั้นนำผลวัดความดันโลหิตดังกล่าวมาให้แพทย์หรือเภสัชกรประเมินการควบคุมความดันโลหิตในวันที่ผู้ป่วยมาสถานพยาบาล ค่าเป้าหมายของ SBP คือ 120-135 มิลลิเมตรปรอท และค่าเป้าหมาย DBP คือ 60-80 มิลลิเมตรปรอท ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถวัดความดันโลหิตที่บ้าน และผู้ป่วยมีการมาสถานพยาบาลในวันที่ไม่ได้พอกเลือด สามารถใช้การวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (standardized clinic BP on non-dialysis days) ในการประเมินการควบคุมความดันโลหิตได้เช่นกัน ซึ่งเป้าหมาย SBP คือน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และเป้าหมาย DBP คือ 60-80 มิลลิเมตรปรอท¹⁵

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological management)¹⁰⁻¹²

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น การรักษาโดยไม่ใช้ยาจะมีประเด็นเฉพาะที่เพิ่มเติมมาจากผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงโดยทั่วไป โดยเฉพาะในส่วนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการพอกเลือดที่ส่งผลต่อระดับความดันโลหิต ดังนี้

การรักษาระดับน้ำหนักแห้ง (dry weight) ให้ถึงเป้าหมาย

น้ำหนักแห้งของผู้ป่วยที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หมายถึง น้ำหนักหลังการพอกเลือดที่ผู้ป่วยรู้สึกสบายดี ไม่มีอาการของน้ำคั่งหรือการขาดสารน้ำในตัวผู้ป่วย รวมทั้งไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ เกิดขึ้น แต่ในอีกนิยามหนึ่งของน้ำหนักแห้ง คือ น้ำหนักที่ทำให้ปริมาณน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid, ECF) มีค่าใกล้เคียงกับค่าปกติที่ควรจะเป็นและรักษาระดับความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายโดยไม่จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิต ซึ่งในทางปฏิบัติอายุรแพทย์โรคไตจะเป็นผู้กำหนดน้ำหนักแห้งของผู้ป่วยในแต่ละรายเพื่อตั้งเป็นเป้าหมายในการดึงน้ำส่วนเกินออกจากตัวผู้ป่วยในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมาพอกเลือด ซึ่งการพยายามลดน้ำหนักแห้งของผู้ป่วยนั้นพบว่าสามารถช่วยลดระดับความดันโลหิตได้ การศึกษาแบบสุ่มที่ชื่อว่า Dry-weight Reduction In hypertensive hemodialysis Patients (DRIP) study²² ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 100 ราย จากการศึกษาพบว่า การลดน้ำหนักแห้งของผู้ป่วยหลังการพอกเลือดลง 0.9 กิโลกรัมที่ 4 สัปดาห์จะสามารถลดระดับ SBP ได้ 6.9 มิลลิเมตรปรอท (95% CI: -12.4 ถึง -1.3 มิลลิเมตรปรอท, P=0.016) และลด DBP ได้ 3.1 มิลลิเมตรปรอท (95% CI: -6.2 ถึง -0.02 มิลลิเมตรปรอท, P=0.048) เมื่อเทียบกับความดันโลหิตเดิมของผู้ป่วย ดังนั้นการพยายามลดน้ำหนักแห้งของผู้ป่วย หรือพยายามทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักแห้งได้ตาม

เป้าหมายจึงควรเป็นการรักษาลำดับต้น ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยควรมาฟอกเลือดตามนัดเพื่อให้การฟอกเลือดมีประสิทธิภาพเพียงพอ ร่วมกับการควบคุมน้ำหนักตัวให้ไม่เกินวันละ 0.8 กิโลกรัมในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด¹⁰

วิธีการควบคุมน้ำแข็งให้เหมาะสมนั้นเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วย อย่างไรก็ตามข้อควรระวัง คือ วิธีการประเมินภาวะน้ำในร่างกายของผู้ป่วยเพื่อกำหนดน้ำหนักแข็งที่เหมาะสมนั้นการตรวจทางร่างกายเพียงอย่างเดียวอาจยังไม่มีคามแม่นยำที่เพียงพอสำหรับประเมินภาวะน้ำในร่างกายของผู้ป่วยในบางราย ในทางปฏิบัติจึงอาจใช้การประเมินโดยเครื่องมือบางอย่าง เช่น การวัดเส้นรอบวงของเส้นเลือด vena cava หรือการทำอัลตราซาวด์ปอด นอกจากนี้ ข้อควรระวังของการลดน้ำหนักแข็งที่มากเกินไป คือ เพิ่มโอกาสในการเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือด (intradialytic hypotension) ได้เช่นกัน

การเฝ้าระวังไม่ให้เกลือโซเดียมในร่างกายมากเกินไป

สาเหตุของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีพยาธิสภาพที่สำคัญจากการที่ผู้ป่วยได้รับปริมาณเกลือโซเดียมและปริมาณน้ำที่คั่งมากเกินไป ดังนั้น ในการจำกัดปริมาณเกลือโซเดียมที่ได้รับในแต่ละวัน รวมถึงการจำกัดปริมาณน้ำก็มีส่วนช่วยในการลดความดันโลหิตของผู้ป่วยได้ ในคนปกตินั้นคำแนะนำในการจำกัดโซเดียม คือ น้อยกว่า 100 มิลลิโมลต่อวัน หรือคิดเป็น 2.4 กรัมของเกลือโซเดียม (6 กรัมของเกลือโซเดียมคลอไรด์) แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมีคำแนะนำในการจำกัดเกลือโซเดียมที่มากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงทั่วไป คือ จำกัดปริมาณโซเดียมที่ไม่เกิน 65 มิลลิโมลต่อวัน หรือคิดเป็น 1.5 กรัมของเกลือโซเดียม (4 กรัมของเกลือโซเดียมคลอไรด์) โดยยาบางชนิด เช่น ยาเม็ดโซเดียมคลอไรด์ 300 มิลลิกรัมต่อเม็ด (มีปริมาณโซเดียมไอออน 5.13 มิลลิโมลต่อเม็ด) หรือยาเม็ดโซเดียมไบคาร์บอเนต 300 มิลลิกรัมต่อเม็ด (มีปริมาณโซเดียมไอออน 3.57 มิลลิโมลต่อเม็ด) ซึ่งถึงแม้จะมีปริมาณเกลือโซเดียมน้อย แต่ผู้ป่วยมักจะรับประทานในปริมาณหลายเม็ดต่อวัน อาจทำให้ปริมาณโซเดียมโดยรวมมีมากเกินไปคำแนะนำได้ และยาอื่นที่มีโซเดียมเป็นส่วนประกอบในตำรับที่สูง เช่น ยาแก้ปวดชนิดรับประทานบางชนิด ยาที่ผลิตในรูปแบบเม็ดฟู่ละลายน้ำหรือยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในรูปแบบยาฉีด^{23, 24} ซึ่งเภสัชกรควรให้คำแนะนำในการเลือกใช้ยาและติดตามระดับความดันโลหิตหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาที่มีโซเดียมเป็นองค์ประกอบในตำรับในปริมาณมาก รวมถึงให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยจำกัดเกลือโซเดียมให้เข้มงวดมากยิ่งขึ้น เพื่อไม่ให้ได้รับปริมาณโซเดียมเกินจากที่แนะนำในแต่ละวัน

การหลีกเลี่ยงไม่ให้ระยะเวลาการฟอกเลือดสั้นเกินไป

ระยะเวลาการฟอกเลือดที่สั้นเกินไปในแต่ละครั้งจะส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีพอ เมื่อประเมินโดยใช้ค่า Kt/V ที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการฟอกเลือด ซึ่งเมื่อกำหนดให้ค่า Kt/V ในผู้ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วงที่เหมาะสมนั้น ระยะเวลาในการล้างไตต่อครั้งควรมากกว่า 4 ชั่วโมง ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงไม่ให้ระยะเวลาการล้างไตในแต่ละครั้งน้อยกว่า 4 ชั่วโมง โดยในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้จากการควบคุมน้ำหนักแห้งอาจจะใช้วิธีการเพิ่มระยะเวลาการฟอกไตให้นานกว่า 6 ชั่วโมงต่อครั้ง หรือเพิ่มประสิทธิภาพในการฟอกไตเป็น 6 ครั้งต่อสัปดาห์ (2 ชั่วโมงต่อครั้ง) เพื่อลดความดันโลหิตลงได้ แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ทั้งวิธีเพิ่มระยะเวลาและเพิ่มประสิทธิภาพในการฟอกเลือดเพราะไม่พบประโยชน์ที่เพิ่มมากขึ้นและพบอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น¹⁰

ส่วนประกอบของสารที่อยู่ในน้ำยาฟอกเลือด

สารหรืออิเล็กโทรไลต์ที่เป็นส่วนประกอบในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) นั้นมีผลต่อความดันโลหิตดังแสดงในตารางที่ 2 ดังนั้น การปรับเปลี่ยนสัดส่วนหรือการเลือกใช้น้ำยาฟอกเลือดจึงมีผลต่อความดันโลหิตของผู้ป่วยได้

การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological management)^{6, 7, 10, 25}

การใช้ยาเพื่อรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น ยังไม่มีคำแนะนำที่เหมือนการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยปกติในด้านของยาที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรก (first line therapy) เนื่องจากข้อมูลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยมีความแตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป รวมทั้งจากการศึกษาประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตส่วนมาก มักไม่รวมกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังนั้น การเลือกยาลดความดันโลหิตจึงอาจพิจารณาจากประโยชน์ต่อผู้ป่วยในด้านอื่น ๆ รวมทั้งความปลอดภัยในการใช้ยาร่วมด้วย ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีดังนี้

Beta (β)-blockers

กลไกในการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งเกิดจากการกระตุ้นระบบของสารสื่อประสาทซิมพาเทติกที่มากเกินไป ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) หรือเสียชีวิตอย่างกะทันหันได้ การใช้ยาในกลุ่ม β -blockers จึงมีบทบาทในการ

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบของสารในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) กับผลของความดันโลหิตและปริมาณน้ำในร่างกาย¹⁷

Dialysate	ผลที่เกิดขึ้น	คำแนะนำเพิ่มเติม
โซเดียม (Na^+)	น้ำยาฟอกเลือดที่มีส่วนประกอบของโซเดียมสูงจะทำให้น้ำหนักในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือดและความดันโลหิตของผู้ป่วยสูงขึ้น แต่จะลดโอกาสเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดได้	หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีส่วนประกอบของโซเดียมที่สูง
แคลเซียม (Ca^{2+})	น้ำยาฟอกเลือดที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมสูงจะสัมพันธ์กับการมีผลสมดุลของระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกาย (hemodynamic stability) ที่มากขึ้น แต่การใช้น้ำยาที่มีแคลเซียมสูงอาจจะเพิ่มปริมาณแคลเซียมในเลือดได้	• หลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีส่วนประกอบของแคลเซียมในระดับที่ต่ำมาก • ประเมินความเสี่ยงระหว่างการเกิดความดันโลหิตต่ำ ความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจล้มเหลวและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเฉียบพลัน เมื่อใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีแคลเซียมต่ำ กับโอกาสเกิดภาวะแคลเซียมเกาะในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีแคลเซียมสูง
โพแทสเซียม (K^+)	ไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม
แมกนีเซียม (Mg^{2+})	น้ำยาฟอกเลือดที่มีส่วนประกอบของแมกนีเซียมสูงอาจจะช่วยลดโอกาสเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างฟอกเลือดและลดโอกาสเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้	ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม
น้ำตาลกลูโคส	ไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ	ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม
ไบคาร์บอเนต (HCO_3^-)	มีผลต่อความดันโลหิตน้อยเมื่อเปลี่ยนความเข้มข้นไบคาร์บอเนตในน้ำยาฟอกเลือด	ไม่มีคำแนะนำเพิ่มเติม

ช่วยป้องกันโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การศึกษาของ Agarwal และคณะ²⁶ ทำการศึกษาชื่อว่า the Hypertension in Hemodialysis Patients Treated with Atenolol or Lisinopril (HDPAL) trial เปรียบเทียบการใช้ยา atenolol เทียบกับยา lisinopril ในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคหัวใจห้องล่างซ้ายโต ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยยาทั้งสองถูกให้หลังการฟอกเลือดเสร็จ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้คือ left ventricular mass index (LVMI) ผลการศึกษาพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ต้องยุติการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากกลุ่มที่ได้รับยา lisinopril นั้นพบอุบัติการณ์ของการเกิดผลรวมของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (MI) โรคหลอดเลือดในสมอง (stroke) การนอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจล้มเหลว (hospitalization for heart failure) และการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) มากกว่า atenolol ถึง 2.29 เท่า (95% CI; 1.07-5.21, P = 0.021) และกลุ่มที่ได้ยา lisinopril มีความจำเป็นที่ต้องได้รับยาลดความดันโลหิตอื่นร่วมด้วยมากกว่า และมีเป้าหมายของน้ำหนักแห้งต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยา atenolol เนื่องจากมีความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านสูงกว่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Cice และคณะ²⁷ ที่ได้ทำการศึกษาโดยใช้ยา carvedilol ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดร่วมกับมีภาวะโรคกล้ามเนื้อหัวใจชนิดห้องหัวใจขยายใหญ่ (dilated cardiomyopathy) โดยเมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา carvedilol สามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลลง (HR, 0.44, 95% CI, 0.25-0.77) และลดอัตราการตายลง (HR, 0.51; 95% CI, 0.32-0.82) เมื่อเทียบกับไม่ได้รับยา ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมร่วมกับมีโรคหัวใจอยู่เดิมน่าจะมีประโยชน์จากการได้รับยาในกลุ่ม β -blockers ในการลดความดันโลหิต

เมื่อพิจารณาในกลุ่ม β -blockers ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น สามารถแบ่งกลุ่มยาได้หลายแบบ เช่น การแบ่งกลุ่มยาตามความเฉพาะเจาะจงในการจับกับตัวรับ β_1 (β_1 selective) ได้แก่ ยา atenolol, bisoprolol หรือ metoprolol กับแบบที่ไม่เฉพาะเจาะจง (β_1 nonselective) ได้แก่ ยา carvedilol, labetalol หรือ propranolol และการแบ่งกลุ่มยาตามความสามารถในการขจัดออกด้วยการฟอกเลือดออกเป็นสองกลุ่มเช่นกัน คือ กลุ่มที่สามารถขจัดออกได้มากด้วยการฟอกเลือด (high dialyzable) ได้แก่ ยา atenolol และ

metoprolol และกลุ่มยาที่ขจัดออกได้น้อยด้วยการฟอกเลือด (low dialyzable) ได้แก่ยา bisoprolol, propranolol และ carvedilol ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่แนะนำชัดเจนว่ายาในกลุ่ม β -blockers ชนิดใดที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่มีแนวโน้มของการเลือกใช้อย่าในกลุ่มที่เจาะจงกับตัวรับ β_1 ซึ่งเป็นตัวรับที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อหัวใจว่าน่าจะมีประโยชน์ที่มากกว่ารวมทั้งยังมีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้น้อยกว่ายา β -blockers ที่ไม่เฉพาะเจาะจง ส่วนในเรื่องของการขจัดยาออกด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่อาจจะส่งผลต่อประสิทธิภาพของยานั้น จากการศึกษาของ Weir และคณะ²⁸ ทำการเปรียบเทียบการใช้อย่ากลุ่ม β -blockers ที่มีสมบัติเป็น high dialyzable เทียบกับกลุ่มที่เป็น low dialyzable ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับยา high dialyzable มีอัตราการตายที่ 180 วันมากกว่าอีกกลุ่มถึง 1.4 เท่า (RR, 1.4; 95% CI, 1.1 ถึง 1.8; $P < 0.01$) แต่ก็มีการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถักของ Tella และคณะ²⁹ ในปี ค.ศ. 2022 ที่ทำการวิเคราะห์โดยรวมงานวิจัยชนิดการศึกษารูปแบบสังเกต (observational study) ทั้งหมด 4 การศึกษา พบว่ายาในกลุ่ม high dialyzable มีอัตราการเสียชีวิตที่ไม่ได้ต่างไปจากยาในกลุ่ม low dialyzable (HR, 0.94; 95% CI, 0.81-1.08; $I^2 = 0.84$) และยังลดโอกาสในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลง (HR, 0.88; 95% CI, 0.83-0.93; $I^2 = 0.35$) ได้ ซึ่งในการศึกษานี้ก็ยังมีความแตกต่างกันของการศึกษาย่อยที่นำมารวบรวมผล (high heterogeneity) และมีความแตกต่างกันในการนิยามยาที่เป็น high dialyzable หรือ low dialyzable ของแต่ละการศึกษา ซึ่งในปัจจุบันยังขาดการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มด้วยวิธีการทดลองแบบสุ่ม จึงทำให้ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดในประเด็นดังกล่าว^{30, 31}

Calcium channel blockers (CCBs)

ยาในกลุ่ม CCBs โดยเฉพาะกลุ่ม dihydropyridine CCB นั้นให้ผลลดความดันโลหิตได้ดีในผู้ป่วยที่มีน้ำในร่างกายเกิน จึงมักนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมค่อนข้างมาก การศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา คือ การศึกษาของ Tepel และคณะ³² โดยเทียบการใช้ยา amlodipine ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับการได้รับยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 251 ราย ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา amlodipine มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ผลลัพธ์

รองของการศึกษา คือ ผลรวมของอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดกลับพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสามารถลดโอกาสเกิดได้ร้อยละ 47 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (HR, 0.53; 95% CI, 0.31-0.93; P = 0.03) และจากการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถักของ Mugendi และคณะ³³ ที่รวบรวมการศึกษาผลของยาในกลุ่ม dihydropyridine CCB โดยวัดผลลัพธ์ในเรื่องความดันโลหิตกับโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น ๆ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา CCBs มีผลลดความดันโลหิตก่อนการฟอกเลือดไม่แตกต่างไปจากยาลดความดันในกลุ่มอื่น (mean difference = 2.44 มิลลิเมตรปรอท, 95% CI -3.74-62) อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีข้อดีคือ ไม่ถูกขจัดออกผ่านการฟอกเลือด ยิ่งไปกว่านั้นคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับในผู้ป่วยปกติ

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs)

ยาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs เป็นยาที่นิยมใช้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย เนื่องจากพบประโยชน์ในการลดการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และยังช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ แต่ข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นแตกต่างออกไป การศึกษาของ Zannad และคณะ³⁴ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีโรคร่วมเป็นโรคหัวใจห้องล่างซ้ายโตจำนวน 397 ราย เปรียบเทียบการใช้ยา fosinopril เทียบกับยาหลอกโดยติดตามไปเป็นระยะเวลา 48 เดือนพบว่า อุบัติการณ์การของการเสียชีวิตและไม่เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้นไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (RR, 0.93, 95% CI; 0.68-1.26, P=0.35) ส่วนการศึกษาของยาในกลุ่ม ARBs นั้น มีทั้งการศึกษาทั้งที่ให้ประโยชน์และบางการศึกษาก็พบว่าการใช้ยาไม่มีความแตกต่างจากการใช้ยาหลอกในเรื่องของการลดโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด²⁵ ดังนั้นหลักฐานในปัจจุบันยังไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่ายาในกลุ่มนี้มีผลที่เหนือกว่ายากลุ่มอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และมีโอกาสที่จะทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในร่างกายสูงขึ้นได้ จึงมักเลือกใช้ยากลุ่มนี้หลังจากใช้ยาในกลุ่ม β -blockers และ CCBs แล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ โดยการขจัดยาด้วยการฟอกเลือดของยากลุ่ม ACEIs และ ARBs นั้นมีข้อแตกต่างกัน คือ ยาในกลุ่ม ACEIs ส่วนใหญ่ยกเว้น fosinopril นั้นขจัดออกได้จากการฟอกเลือดแต่ยาใน

กลุ่ม ARBs นั้นไม่สามารถจัดออกผ่านการฟอกเลือดได้

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

ยาในกลุ่ม MRAs เป็นยาอีกกลุ่มที่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยในปัจจุบันมีการศึกษาขนาดใหญ่อยู่สองการศึกษา คือ การศึกษาของ Matsumoto และคณะ³⁵ ที่ศึกษาการใช้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 309 ราย โดยติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 3 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสามารถลดโอกาสการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลจากโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (HR, 0.379; 95% CI: 0.173-0.832; $p = 0.016$) และการศึกษาของ Lin และคณะ³⁶ ที่ทำการศึกษาการใช้ยา spironolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสามารถลดโอกาสการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาลได้เช่นเดียวกัน (HR, 0.42; 95% CI: 0.26-0.78) แต่การใช้ยาในกลุ่ม MRAs ก็มีข้อการไม่พึงประสงค์ในการทำให้โพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นได้ แม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะไม่มีปัสสาวะแล้ว ยาในกลุ่มนี้ก็ยังสามารถเพิ่มโพแทสเซียมในเลือดได้จากการปลดการขับออกของโพแทสเซียมในระบบทางเดินอาหาร

สำหรับยาอีกกลุ่มนี้นั้น พบว่า ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ยกเว้นกลุ่มยาขับปัสสาวะที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ต่ำมากหรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน การได้รับยาจะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด (hemodynamic) และยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้¹⁰

ในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักจะมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ จึงทำให้ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป ซึ่งข้อมูลขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญของยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{6, 7, 25-37}

ชื่อยา	ขนาดยา ในผู้ป่วยทั่วไป (มิลลิกรัมต่อวัน)	สัดส่วนกําจัดยา รูปเดิมทางปัสสาวะ (ร้อยละ) ³⁷	ขนาดยาที่แนะนำหรือขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	ผลของการฟอกเลือด ต่อการจัดยา
กลุ่ม β-blockers				
Atenolol	25-100	มากกว่า 90	ขนาดสูงสุด 25 มิลลิกรัมต่อวัน	ขจัดออกร้อยละ 50-70
Bisoprolol	2.5-20	50	ขนาดยาเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัมวันละครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ
Carvedilol	12.5-50	น้อยกว่า 2	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Labetalol	200-800	5	100-1,200 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ
Metoprolol IR	100-200	5-10	50-200 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ ⁷
Nebivolol	5-40	น้อยกว่า 0.5	ขนาดยาเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัมวันละครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ
Pindolol	10-60	30-40	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Propranolol	80-160	น้อยกว่า 5	40-160 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ (< ร้อยละ 5)
กลุ่ม calcium channel blockers (CCBs)				
Amlodipine	2.5-10	น้อยกว่า 10	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Felodipine	2.5-10	น้อยกว่า 0.5	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Lercanidipine	10-20	50	เริ่มขนาดน้อยที่สุดและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา (ขนาดเท่าผู้ป่วย GFR < 10 mL/min)	ไม่มีนัยสำคัญ
Manidipine	10-20	30	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ

GFR = glomerular filtration rate, mL = milliliter, min = minute, IR = immediate release

ตารางที่ 3 ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{6, 7, 25-37} (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยา ในผู้ป่วยทั่วไป (มิลลิกรัมต่อวัน)	สัดส่วนกักตุนยา รูปเดิมทางปัสสาวะ (ร้อยละ) ^{3,7}	ขนาดยาที่แนะนำหรือขนาดยาสูงสุดในผู้ป่วย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	ผลของการฟอกเลือด ต่อการชดเชยยา
กลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) (ต่อ)				
Nicardipine	60-120	น้อยกว่า 1	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ (แนะนำให้เริ่มต้น 30 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง)	ไม่มีนัยสำคัญ
Nifedipine	30-90	น้อยกว่า 1	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs)				
Captopril	12.5-150	40-50	12.5-50 มิลลิกรัมวันละครั้ง	จัดออกร้อยละ 50
Enalapril	5-40	20	2.5-10 มิลลิกรัมทุก 24 ถึง 48 ชั่วโมง	จัดออกร้อยละ 35
Fosinopril	10-40	น้อยกว่า 1	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ (แนะนำให้เริ่มต้น 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง)	ไม่มีนัยสำคัญ (< ร้อยละ 10)
Lisinopril	10-40	80-90	ขนาดยาเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัมวันละครั้ง ขนาดสูงสุด 40 มิลลิกรัมวันละครั้ง	จัดออกร้อยละ 50
Ramipril	2.5-20	น้อยกว่า 2	ขนาดยาเริ่มต้น 1.25 มิลลิกรัมวันละครั้ง ขนาดสูงสุด 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง	จัดออกร้อยละ 30
Candesartan	8-32	26	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Losartan	50-100	4	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ (แนะนำให้เริ่มต้น 25 มิลลิกรัมวันละครั้ง)	ไม่มีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{6, 7, 25-37} (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยา ในผู้ป่วยทั่วไป (มิลลิกรัมต่อวัน)	สัดส่วนกําจัดยา ในผู้ป่วยไตวาย (มิลลิกรัมต่อวัน) ^{3,7}	ขนาดยาที่แนะนำหรือขนาดยาสูงสุด ในผู้ป่วย ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	ผลของการฟอกเลือด ต่อการจัดยา
กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin receptor blockers (ARBs) (ต่อ)				
Telmisartan	20-80	มากกว่า 1	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Valsartan	40-320	13	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
กลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)				
Spiroinolactone	25-100	0	25-50 มิลลิกรัมวันละครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ
Eplerenone	50-100	น้อยกว่า 5	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
กลุ่ม alpha adrenergic blockers				
Doxazosin	1-16	น้อยกว่า 5	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Prazosin	2-20	น้อยกว่า 10	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
กลุ่มอื่น ๆ				
Hydralazine	100-200	2-14	25-50 มิลลิกรัมวันละสองหรือสามครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ
Minoxidil	5-100	15-20	ขนาดยาเหมือนในผู้ป่วยปกติ	ไม่มีนัยสำคัญ
Clonidine	0.1-0.8	40-60	0.1-0.4 มิลลิกรัมวันละสองหรือสามครั้ง	ไม่มีนัยสำคัญ (< ร้อยละ 5)
Methyldopa	250-1,000	25-40	ยี้ระยะเวลาให้ยาเป็นทุก 12-24 ชั่วโมง	ขัดต่อกร้อยละ 60

การรักษาภาวะซีด

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีความเสี่ยงต่อภาวะขาดเหล็กที่มากกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนการฟอกเลือด จากค่าประมาณการสูญเสียเหล็กในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในระยะยาวพบว่า มีการสูญเสียเหล็กในปริมาณโดยรวมประมาณ 3 กรัม/ปี โดยคิดเป็นการสูญเสียอันเนื่องมาจากกระบวนการฟอกเลือดที่มีการดึงเลือดออกจากตัวผู้ป่วยและอาจเกิดการสูญเสียเลือดโดยไม่ตั้งใจประมาณ 1 กรัม การสูญเสียเหล็กจากการคั่งของเลือดในตัวกรองและอุปกรณ์ฟอกเลือดประมาณ 1 กรัม การสูญเสียเหล็กจากการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการหลายครั้งประมาณ 0.5 กรัม และสูญเสียเหล็กตามสภาวะปกติอีก 0.5 กรัม³⁸ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงมักได้รับยาธาตุเหล็กในการรักษาภาวะซีด นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายที่มีความรุนแรงมักมีการดูดซึมของสารอาหารต่าง ๆ ได้ลดลง รวมทั้งการดูดซึมของยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานที่ลดลง จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ และยาธาตุเหล็กชนิดให้ทางการรับประทานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ESA พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำจะสามารถเพิ่มค่า hemoglobin (Hb), ลดขนาดยา ESA และ ช่วยแก้ไขปัญหการตอบสนองน้อยต่อ ESA (ESA hyporesponsiveness) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน³⁹

จากแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564 ได้แนะนำการให้ยาธาตุเหล็กในผู้ป่วย 2 กรณีได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะการขาดเหล็กอย่างสมบูรณ์ (absolute iron deficiency) โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม คือ มีค่า %transferrin saturation (TSAT) ≤ 20 และ serum ferritin ≤ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐานระดับ A) หรือ 2) ผู้ป่วยที่มีภาวะการบกพร่องของการทำงานของธาตุเหล็ก (functional iron deficiency) โดยนิยามจาก %TSAT ≤ 30 และ serum ferritin ≤ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐานระดับ A) หรือพิจารณาจาก %hypochromic red blood cell (HRC) > 6 หรือ reticulocyte hemoglobin content (CHr) ≤ 29 พิโคกรัม/ferritin (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐานระดับ A) สำหรับบางสถานพยาบาลที่มีการตรวจค่า %HRC และ CHr โดยยาธาตุเหล็กชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำที่มีการใช้ คือ iron sucrose มีขนาดยาเริ่มต้นในการรักษา (loading dose) คือ 100 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์รวม 10 ครั้ง และแนะนำขนาดยาระยะต่อเนื่อง (maintenance dose) คือ 100 มิลลิกรัม ทุก 2-4

สัปดาห์ ทั้งนี้ แนวทางการฉีดยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ไม่ควรให้เกิน 2 ครั้งของการฟอกเลือดต่อเนื่องกัน เนื่องจากจะพบความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่าย⁴⁰ เมื่อให้ยาธาตุเหล็กเข้าไปในร่างกาย เหล็กจะใช้ระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ในการเก็บกลับเข้าไปในเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocytes) ดังนั้น การประเมินพารามิเตอร์เหล็ก (iron status) จึงควรติดตามเมื่อให้ยาธาตุเหล็กชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำครบ 10 ครั้ง และควรหยุดยาธาตุเหล็กก่อน 2 สัปดาห์จึงสามารถเจาะเลือดเพื่อประเมินพารามิเตอร์เหล็ก โดยเป้าหมายของระดับ Hb ในผู้ป่วย คือ 10-11.5 กรัม/เดซิลิตร

จากคำแนะนำเรื่องการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตโดยสมาคม KDIGO ค.ศ. 2012 ได้แนะนำผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ESA และยังไม่ได้รับยาธาตุเหล็ก ให้พิจารณาการใช้ยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำหากผู้ป่วยมีค่า %TSAT $\leq$ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ในระยะเวลาต่อมาในปี ค.ศ. 2019 การศึกษา the Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis Patients (PIVOTAL) study โดย Macdougall และคณะได้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนานประมาณ 2 ปี และได้รับการรักษาด้วย ESA อยู่เดิม โดยเมื่อเริ่มต้นผู้ป่วยมีค่า Hb ประมาณ 10 กรัม/เดซิลิตร มีค่า %TSAT $<$ 20 และ serum ferritin $<$ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง (high dose IV iron) เพื่อให้ได้เป้าหมายค่า %TSAT 40 และ serum ferritin 700 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จำนวน 1,093 ราย และกลุ่มที่ได้รับ low dose IV iron (เพื่อให้ได้เป้าหมายค่า %TSAT 20 และ serum ferritin $>$ 200 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) จำนวน 1,048 ราย และผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ ผลลัพธ์รวมของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การเข้านอนโรงพยาบาลด้วยสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ โดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มที่ได้ high dose IV iron ได้รับยาธาตุเหล็กชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำจำนวน 200 มิลลิกรัม/เดือน และกลุ่มที่ได้ low dose IV iron ได้รับยาธาตุเหล็กชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำจำนวน 100 มิลลิกรัม/เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ high dose IV iron พบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นผลลัพธ์หลักน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ low dose IV iron (HR, 0.85, 95% CI, 0.73-1.00, $P <$ 0.001 for noninferiority, $P = 0.04$ for superiority) และการให้ high dose IV iron สามารถลดขนาดยา ESA ได้⁴¹ การศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นสนับสนุนการให้ยาธาตุเหล็กเพื่อให้ได้เป้าหมาย %TSAT และ serum ferritin ที่

มากขึ้นจากคำแนะนำเดิมของ KDIGO ค.ศ. 2012 นอกจากนี้การศึกษาของ Susantitaphong P และคณะ ที่ได้ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยา ESA เหมือนการศึกษา PIVOTAL study แต่ข้อแตกต่างคือ การศึกษานี้ทำในกลุ่มประชากรชาวไทยจำนวน 200 ราย ที่มีภาวะ functional iron deficiency (%TSAT < 30, serum ferritin < 200-400 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับ high dose IV iron (เพื่อให้มีค่า serum ferritin ประมาณ 500-700 นาโนกรัม/เดซิลิตร) และกลุ่มที่ได้รับ low dose IV iron (เพื่อให้มีค่า serum ferritin ประมาณ 200-400 นาโนกรัม/เดซิลิตร) การศึกษาติดตามไปที่ระยะเวลา 6 เดือน และผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการเกิดภาวะ ESA resistance index (ERI) ซึ่งคำนวณจาก ขนาดยา ESA ต่อสัปดาห์หารด้วยค่า Hb ดังนั้น ผลลัพธ์นี้เป็นการพิจารณาจากขนาดยา ESA ที่ผู้ป่วยใช้ในช่วงที่ศึกษา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่อยู่กลุ่ม high dose IV iron มีการใช้ยา ESA ในขนาดที่ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่ม low dose IV iron ในขณะที่ภาวะติดเชื้อและอาการไม่พึงประสงค์ในระบบหัวใจและหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน⁴² จากการศึกษาจึงสนับสนุนการใช้ high dose IV iron ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเช่นกัน ข้อดีของการศึกษานี้คือทำในกลุ่มประชากรชาวไทย และมีผลการศึกษายั้ตรการติดเชื้อซึ่งเป็นข้อกังวลจากการใช้ high dose IV iron อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เหตุการณ์ทางด้านโรคหัวใจอาจต้องติดตามในเวลายาวนานขึ้น จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกนี้ นำมาสู่คำแนะนำแนวทางการใช้ยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำ โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2564⁴⁰ ที่แนะนำการให้ยาธาตุเหล็กในช่วง maintenance therapy ซึ่งเป็นการให้ยาในชนิด iron sucrose ครึ่งละ 100 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ สำหรับความถี่ในการบริหารยาพิจารณาจากระดับ %TSAT และ serum ferritin ของผู้ป่วย ซึ่งขนาดยาจะอยู่ที่ 100-400 มิลลิกรัม/เดือน ทั้งนี้ ที่มาของขนาดยา iron sucrose ต่อเดือนนั้นมีการศึกษาที่พบว่าการให้ยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำในขนาดที่มากกว่า 400 มิลลิกรัม/เดือน จะสัมพันธ์กับสาเหตุของการเสียชีวิตโดยรวม และการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น⁴³

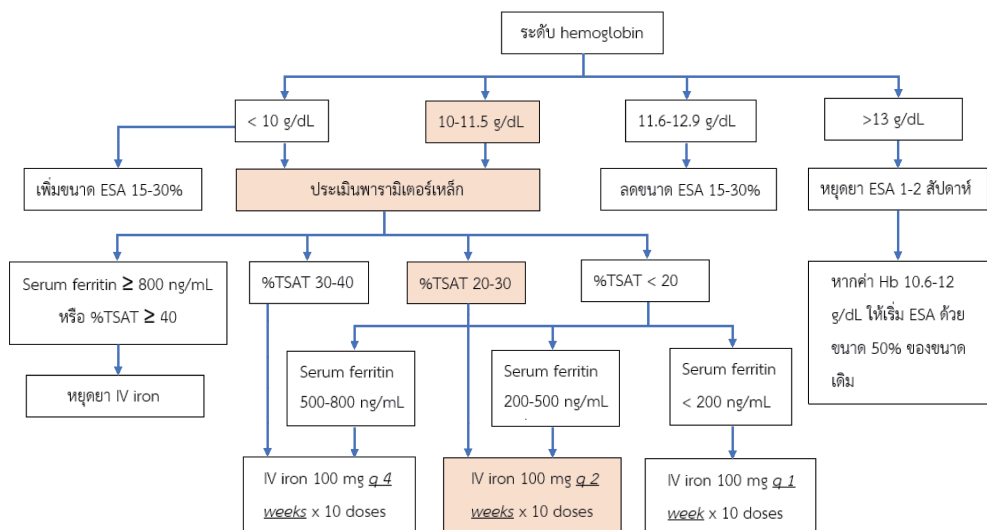
ผู้เขียนขอยกตัวอย่างกรณีศึกษาการพิจารณาธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในเพศชายอายุ 68 ปี มีโรคประจำตัวคือความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และเป็นโรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 2 ครั้ง/สัปดาห์ โดยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับภาวะซีด และยาที่ผู้ป่วยได้รับในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 กรณศึกษาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะซีด ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เดือน	ตุลาคม	พฤศจิกายน	ธันวาคม
Hemoglobin (Hb), กรัม/เดซิลิตร	8.7	8.5	8.2
Hematocrit (Hct), ร้อยละ	27.1	26.9	25.5
Mean corpuscular volume (MCV), fl	82.5	89.8	86.6
Total iron binding capacity (TIBC), ไมโครกรัม/เดซิลิตร			170
%TSAT			25
Serum ferritin, นาโนกรัม/เดซิลิตร			302
ESA 4,000 IU 2 ครั้ง/สัปดาห์	✓	✓	✓
Ferrous sulfate (325 มิลลิกรัม) 1 เม็ดวันละ 3 ครั้ง	✓	✓	✓
Folic acid (5 มิลลิกรัม) 1 เม็ดวันละครั้ง หลังอาหารเช้า	✓	✓	✓

ESA = erythropoietin stimulating agent, IU = international unit

จากกรณีศึกษาจะเห็นได้ว่าในเดือนธันวาคมผู้ป่วยมีภาวะซีดที่ยังไม่สามารถควบคุมได้เนื่องจากเป้าหมายของ Hb ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมคือ 10-11.5 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งผู้ป่วยได้รับการตรวจพารามิเตอร์หลักในเดือนธันวาคม เมื่อพิจารณาจาก %TSAT และ serum ferritin ผู้ป่วยมีภาวะ functional iron deficiency (%TSAT $\leq$ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ซึ่งแนะนำการให้ยาธาตุเหล็กชนิดบริหารทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะซีดในผู้ป่วยรายนี้ (เช่น การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร) แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานในขนาดยาที่เหมาะสม (200 มิลลิกรัมของ elemental iron/วัน) แต่ในผู้ป่วยโรคไตระยะรุนแรงมักจะมีการดูดซึมของยาธาตุเหล็กที่ลดลง ผู้ป่วยรายนี้ได้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานมา 3 เดือนแล้ว แต่ยังมีค่าพารามิเตอร์หลักที่ต่ำ ดังนั้น ผู้ป่วยรายนี้จึงควรให้การรักษาด้วยการให้ยาฉีดทางหลอดเลือดดำ ในบางสถานพยาบาลไม่มีการคำนวณ %TSAT โดยอัตโนมัติจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งค่า %TSAT นี้สามารถคำนวณได้จากสูตร $\%TSAT = (\text{serum iron}/\text{TIBC}) \times 100$ บางสถานพยาบาลอาจมีการรายงานผลออกมาเป็นค่า unsaturated iron-binding capacity (UIBC) แทนค่า TIBC ซึ่งสามารถคำนวณหาค่า TIBC ได้เช่นกันจากสูตร $UIBC = \text{TIBC} - \text{serum iron}$ ⁴⁴ ขนาดยาธาตุเหล็กที่เหมาะสมในผู้ป่วยรายนี้ คือ 100 มิลลิกรัมบริหารทางหลอดเลือดดำ ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 10 doses รูปที่ 1 แสดงแนวทางการให้ iron sucrose ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่อง



รูปที่ 1 แนวทางการให้ iron sucrose ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่แนะนำในคนไทย⁴⁰

ESA = erythropoietin stimulating agent, g/dL = กรัม/เดซิลิตร, Hb = hemoglobin, IV iron = intravenous iron, ng/mL = นาโนกรัม/มิลลิลิตร, q = every (quaque), TSAT = transferrin saturation

ไตเทียมที่แนะนำในคนไทย และเน้นแถบสีแสดงแนวทางการให้ยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำของผู้ป่วยจากกรณีศึกษา

ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กเพียงพอ และไม่มีสาเหตุอื่นของการเกิดภาวะซีด การใช้ยา ESAs จะมีบทบาทในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในลำดับต่อมา รูปแบบของการบริหารยา ESAs มีทั้งแบบฉีดใต้ผิวหนังและแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีเส้นที่ใช้สำหรับการฟอกเลือดอยู่แล้ว ดังนั้น การบริหารยาทางหลอดเลือดดำจึงมีความสะดวกต่อผู้ป่วยมากกว่า อย่างไรก็ตามยา epoetin-alfa และ epoetin-beta เมื่อบริหารทางหลอดเลือดดำจะใช้ขนาดยาที่มากกว่าการบริหารทางใต้ผิวหนัง การบริหารยาทางหลอดเลือดดำจึงมีค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาที่เพิ่มขึ้น และเป็นข้อจำกัดเรื่องราคาของการใช้ ESAs ในผู้ป่วยบางราย ขนาดยา ESAs แต่ละชนิดที่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ขนาดยา erythropoietin stimulating agents (ESAs) แต่ละชนิดที่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁴⁵

ชนิดของ ESA	ขนาดยาที่แนะนำ
Epoetin-alfa	• 50-100 ยูนิต/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ (วิธีที่แนะนำ) หรือทางใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง/สัปดาห์
Epoetin-beta	• ขนาดยาเริ่มต้น (correction dose): 40 IU/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้ง/สัปดาห์ (วิธีที่แนะนำ) ขนาดยาสูงสุด คือ 720 IU/กิโลกรัม • ขนาดยาคงที่ (maintenance dose): ให้ยาในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาเดิม (previously dose) ทางหลอดเลือดดำหรือทางใต้ผิวหนัง
Darbepoetin-alfa	• 0.45 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ (วิธีที่แนะนำ) หรือทางใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง หรือ 0.75 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ หรือทางใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์
CERA	• ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose): 0.6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ (วิธีที่แนะนำ) หรือทางใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ • ขนาดยาคงที่ (maintenance dose): ให้ขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่าของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้ทุก 2 สัปดาห์ วิธีการบริหารยาคือการให้ทางหลอดเลือดดำ (วิธีที่แนะนำ) หรือทางใต้ผิวหนัง เดือนละครั้ง

CERA = continuous erythropoietin receptor activator, ESAs = erythropoietin stimulating agents, IU = international unit

การรักษาภาวะสมดุลของของแร่ธาตุและกระดูก

แนวทางการรักษาเพื่อควบคุมสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ได้แก่ การควบคุมสมดุลของฟอสเฟต แคลเซียม และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนการฟอกเลือด ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของสมดุลของแร่ธาตุและกระดูกได้ง่ายกว่าผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด จากคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017⁴⁶ จึงแนะนำให้เพิ่มความถี่ในการตรวจติดตามค่าฟอสเฟต แคลเซียม และ intact parathyroid hormone (iPTH) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นอกจากนี้ระดับเป้าหมายของค่า iPTH ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดจะถูกกำหนดให้สูงมากกว่าปกติ (อยู่ในช่วง 2-9 เท่าของค่าสูงสุดปกติของ iPTH จากผลตรวจในแต่ละสถานพยาบาล) ตารางที่ 6 แสดงคำแนะนำในการตรวจติดตามภาวะสมดุล

ตารางที่ 6 คำแนะนำในการตรวจติดตาม และเป้าหมายของการควบคุมภาวะสมดุลของของแร่ธาตุ และกระดูก⁴⁶

ระยะของโรคไตเรื้อรัง	ระยะที่ 3 (3a-3b)	ระยะที่ 4	ระยะที่ 5 (รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด)
ความถี่ในการตรวจติดตามขึ้นกับลักษณะของความผิดปกติว่ามากเท่าใด และอัตราการรุดหน้าของโรคไต			
ระดับแคลเซียม และฟอสเฟต	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 3-6 เดือน	ทุก 1-3 เดือน
ระดับ iPTH	ขึ้นกับค่า iPTH ตั้งต้นเดิม และอัตราการรุดหน้าของโรคไต	ทุก 6-12 เดือน	ทุก 3-6 เดือน
Alkaline phosphatase	ทุก 12 เดือน หรือตรวจติดตามบ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่า iPTH สูงเกินเกณฑ์		
25(OH)D	ควรตรวจติดตามเป็นค่าตั้งต้น และให้การรักษามีความบกพร่องของ 25(OH)D		

iPTH = intact parathyroid hormone, 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

ของแร่ธาตุและกระดูก รวมถึงเป้าหมายของพารามิเตอร์แต่ละตัว จากคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017

แนวทางการรักษาภาวะสมดุลของของแร่ธาตุและกระดูก ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ได้แก่ การพิจารณาว่าผู้ป่วยมีภาวะการบกพร่องของวิตามินดี (25(OH)D) หรือไม่ เมื่อให้การรักษามีภาวะบกพร่องของวิตามินดีแล้ว แต่ผู้ป่วยยังคงมีค่า iPTH สูงกว่าเป้าหมาย ให้พิจารณาการใช้ active vitamin D (calcitriol หรือ alfacalcidol) โดยมีขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมดังแสดงในตารางที่ 7

Calcimimetics ออกฤทธิ์ในการจับกับ calcium sensing receptors (CaSR) บนต่อมพาราไทรอยด์ ซึ่งยาออกฤทธิ์เปรียบเสมือนตัวลวงในร่างกายว่ามีแคลเซียมที่เพียงพอ เมื่อออกฤทธิ์ที่ต่อมพาราไทรอยด์จึงลดการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ การใช้ cinacalcet จะทำให้ค่าแคลเซียมในเลือดลดต่ำลง และลดค่าฟอสเฟตลงได้เล็กน้อย ซึ่งผลของการลดค่าแคลเซียม และฟอสเฟตนี้เองที่ทำให้ยาในกลุ่ม calcimimetics มีความแตกต่างจากยาในกลุ่ม active vitamin D⁵⁰ ยาในกลุ่ม calcimimetics รูปแบบรับประทานในประเทศไทยคือ cinacalcet ซึ่งข้อบ่งใช้จากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration) คือ การรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017

ตารางที่ 7 ขนาดยา active vitamin D และยาในกลุ่ม calcimimetics ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{45, 47-49}

ชื่อยา	ขนาดยาที่แนะนำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม	การปรับ ขนาดยา	การตรวจติดตาม	คำแนะนำที่ให้แก่ผู้ป่วย
Calcitriol (ขนาด 0.25 ไมโครกรัม/เม็ด) ^{45, 47}	ขนาดยาเริ่มต้น คือ 0.25 ไมโครกรัม ทางการรับประทาน วันละครั้ง หรือวัน เว้นวัน (ผู้ป่วยอาจ ต้องการ 0.5-1 ไมโครกรัม/วัน)	สามารถเพิ่มขนาด ยาครั้งละ 0.25 ไมโครกรัม/วัน ในทุก 4-8 สัปดาห์	• ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามค่าแคลเซียม ฟอสเฟต ทุก 4-6 สัปดาห์ และการตรวจ iPTH ทุก 3 เดือน เพื่อประเมินประสิทธิภาพ และ ความปลอดภัย	• หากแพทย์พิจารณาให้ยารวันเว้นวัน แพทย์มักจะให้ผู้ป่วยรับประทานยา ในวันที่ผู้ป่วยฟอกเลือด ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วย จดจำวันในการรับประทานยาได้ • ยาควรัับประทานก่อนนอน เพื่อช่วยลด การดูดซึมของแคลเซียม และฟอสเฟต จากทางเดินอาหาร
Alfacalcidol ขนาด 0.25, 0.5 และ 1 ไมโครกรัม/เม็ด ^{47, 48}	ขนาดยาเริ่มต้น คือ 0.25 ไมโครกรัม ทางการรับประทาน วันละครั้ง	สามารถเพิ่มขนาด ยาครั้งละ 0.25-0.5 ไมโครกรัม/วัน ในทุก 2-4 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 3 ไมโครกรัม/วัน		

ตารางที่ 7 ขนาดยา active vitamin D และยาในกลุ่ม calcimimetics ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{45, 47-49} (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยาที่แนะนำ ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม	การปรับ ขนาดยา	การตรวจติดตาม	คำแนะนำที่ให้แก่ผู้ป่วย
Cinacalcet ขนาด 25 มิลลิกรัม/ เม็ด ^{45, 49}	ขนาดยาเริ่มต้น คือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง	สามารถปรับเพิ่มขนาด ยาได้ครั้งละ 25 มิลลิกรัมในทุก 3 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง	- ติดตามค่าแคลเซียมในเลือดก่อนการให้ยา cinacalcet โดยค่าแคลเซียมในเลือดควรมากกว่า 9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ก่อนการให้ยา - หลังจากเริ่มยา หรือมีการปรับเพิ่มขนาดยาให้ติดตามค่าแคลเซียมในเลือดสัปดาห์ละครั้ง และในกรณีผู้ป่วยได้รับยาคงที่ในช่วง maintenance therapy ควรติดตามอย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์ - ในช่วงการพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยา cinacalcet ต้องติดตามค่าแคลเซียมในเลือดก่อนทุกครั้ง หากมีค่าน้อยกว่า 8.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ไม่ควรเพิ่มยา และอาจพิจารณาการให้ยากลุ่มแคลเซียม หรือ active vitamin D จนกระทั่งค่าแคลเซียมในเลือดมากกว่า 8.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จึงสามารถพิจารณาเพิ่มขนาดยาได้	- ให้ผู้ป่วยรับประทานทั้งเม็ด - หลีกเลี่ยง หรือระมัดระวังการรับประทานยาบางชนิดที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เช่น carvedilol, desipramine, flecainide, itraconazole, ketoconazole, metoprolol และยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) - ให้ออมผู้ผู้ป่วยยาขึ้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการระดับแคลเซียมในเลือด ผู้ป่วยควรสังเกตอาการตา เป็นตะคริว หัวใจเต้นผิดปกติหะ ความดันโลหิตลดต่ำลง และการเกิดอาการชัก ในช่วงที่มีการใช้ยา - มาพบแพทย์ตามนัด เนื่องจากแพทย์ต้องติดตามค่าระดับแคลเซียม ระดับ iPTH เพื่อประเมินทั้งความปลอดภัย และประสิทธิภาพจากยา

ตารางที่ 7 ขนาดยา active vitamin D และยาในกลุ่ม calcimimetics ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม^{45, 47-49} (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยาที่แนะนำ ในผู้ป่วยที่ได้รับ การฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม	การปรับ ขนาดยา	การตรวจติดตาม	คำแนะนำที่ให้แก่ผู้ป่วย
Etelcalcetide ⁴⁵	5 มิลลิกรัม บริหาร ทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้ง/สัปดาห์ โดยให้หลังเสร็จสิ้น การฟอกเลือด	ปรับเพิ่มขนาดยา ครั้งละ 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุด คือ 15 มิลลิกรัม 3 ครั้ง/ สัปดาห์	• ช่วงเริ่มยา/ปรับเพิ่มขนาดยา ควรติดตาม ค่าแคลเซียมในเลือด และติดตามทุก 4 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาคงที่ในช่วง maintenance therapy • ติดตามค่า iPTH ทุก 4 สัปดาห์หลังเริ่มยา/ ปรับเพิ่มขนาดยา ในช่วงที่ได้รับยาเป็น maintenance therapy • ติดตาม QT interval ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ การเกิด QT prolongation และมีความเสี่ยง ต่อการเกิด ventricular arrhythmias	• แนะนำผู้ป่วยให้สังเกตอาการ/อาการ แสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ อาการโรคหัวใจล้มเหลวกำเริบ อาการคลื่นไส้ อาเจียน รวมทั้งประหม่น ภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยง

ซึ่งไม่แนะนำการใช้ในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือด⁴⁶ สำหรับในประเทศไทย ผลิตภัณฑ์ยา cinacalcet มีจำหน่ายในขนาด 25 มิลลิกรัม/เม็ด ผลของการลดระดับ iPTH จะพบประมาณร้อยละ 60-80 ที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา การวัดระดับ iPTH ควรติดตามที่ 12-24 ชั่วโมงหลังให้ยา ขนาดยาเริ่มต้นของ cinacalcet คือ 25 มิลลิกรัม วันละครั้ง หากยังไม่ตอบสนองต่อค่า iPTH สามารถปรับขนาดยา สามารถปรับเพิ่มได้ครั้งละ 25 มิลลิกรัม ทุก 3 สัปดาห์ และขนาดยาควรอยู่ในช่วง 25-75 มิลลิกรัม วันละครั้ง⁴⁹ คำแนะนำการติดตามการใช้ยาได้แก่ การติดตาม iPTH ภายใน 1-4 สัปดาห์หลังเริ่มยาหรือหลังมีการปรับเพิ่มขนาดยา และติดตามค่าแคลเซียม และฟอสเฟตในเลือด ภายใน 1 สัปดาห์หลังเริ่มยาหรือมีการปรับเพิ่มขนาดยา⁴⁵ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบบ่อย (พบมากกว่าร้อยละ 5) ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบายท้อง เบื่ออาหาร ท้องอืด ท้องบวม⁴⁹ ซึ่งเป็นผลมาจากการออกฤทธิ์ของยาที่จับกับ calcium sensing receptor ที่ระบบทางเดินอาหาร และ/หรือ hypothalamus ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา ต้องหยุดยา ไม่สามารถเพิ่มขนาดยา และนำมาสู่การไม่สามารถควบคุมค่า iPTH ให้อยู่ในเป้าหมายได้⁵¹ และเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ในกรณีที่มีการตรวจพบระดับแคลเซียมในช่วง 7.5-8.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือผู้ป่วยมีอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ให้พิจารณาการรักษาด้วยการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ และการใช้ active vitamin D เพื่อช่วยในการเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด และในกรณีที่มีการตรวจพบระดับแคลเซียมน้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือมีอาการแคลเซียมในเลือดต่ำอย่างต่อเนื่อง (persistent symptoms) และไม่ตอบสนองต่อการเพิ่มขนาดยา active vitamin D ให้พิจารณาหยุดการใช้ยา cinacalcet และสามารถพิจารณาให้ยา cinacalcet ใหม่อีกครั้งเมื่อระดับแคลเซียมมากกว่า 8.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือเมื่อหายจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ คำแนะนำที่ควรให้แก่ผู้ป่วย ได้แก่ การสังเกตอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เช่น อาการชา เป็นตะคริว รู้สึกไม่สบาย ภาวะหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ⁴⁹ นอกจากนี้ ควรให้คำแนะนำด้านการรับประทานยา โดยควรรับประทานทั้งเม็ดพร้อมกับอาหาร หรือหลังอาหารเล็กน้อย

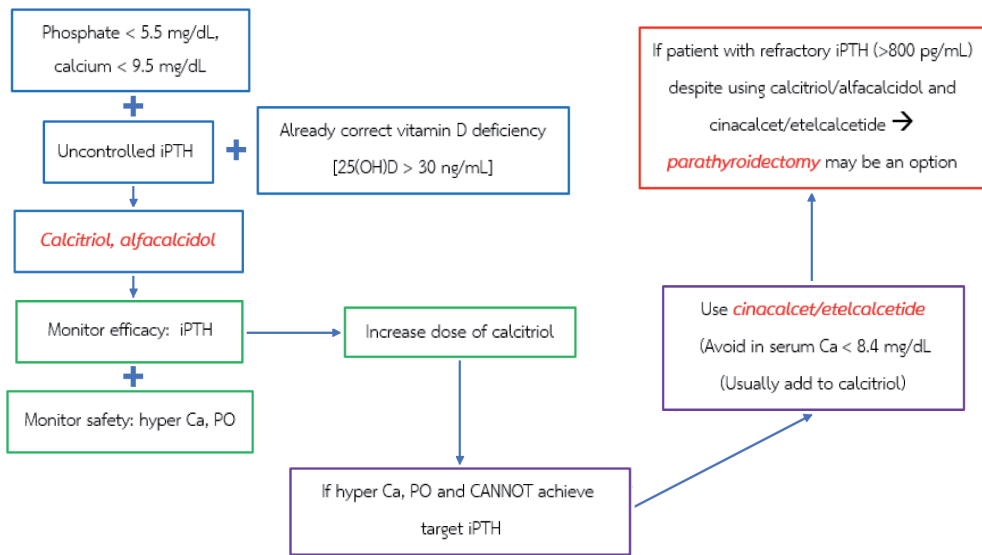
Cinacalcet มีการเปลี่ยนแปลงสภาพด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), CYP2D6 และ CYP1A2 ดังนั้น ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว จะเพิ่มระดับยา cinacalcet ได้ และ cinacalcet ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ดังนั้น การใช้ร่วมกันกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2D6 เช่น nebivolol, tamoxifen, metoprolol จะทำให้เกิดการเพิ่มระดับยาในเลือดของยาเหล่านี้ จากการศึกษาของ Block และคณะ ได้ศึกษาผลของ

การใช้ cinacalcet (ขนาดยาเริ่มต้นคือ 30 มิลลิกรัมวันละครั้ง และปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นทุก 3 สัปดาห์หากค่า iPTH ยังไม่ถึงเป้าหมาย จำนวน 371 ราย) เปรียบเทียบกับยาหลอก (จำนวน 370 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาจับฟอสเฟตไม่ต่างกัน (ร้อยละ 92 และร้อยละ 93 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ cinacalcet และยาหลอก ตามลำดับ) และการได้รับ active vitamin ร่วมด้วยไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 60 และร้อยละ 67 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ cinacalcet และยาหลอก ตามลำดับ) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่า iPTH เริ่มต้นที่ใกล้เคียงกัน (642-643 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) และเมื่อได้รับการรักษานาน 6 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้ cinacalcet มีค่า iPTH ลดลงเหลือ 374 ± 19 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีค่า iPTH เท่ากับ 693 ± 23 พิโคกรัม/มิลลิลิตร ($P < 0.001$) ซึ่งในกลุ่มที่ได้ cinacalcet พบการลด iPTH ลงประมาณ ร้อยละ 43 อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ cinacalcet มีการลดลงของระดับแคลเซียมในเลือดร้อยละ 8 ซึ่งตรงกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่สามารถลดระดับแคลเซียมในกระแสเลือดได้⁵² อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาโดยคณะทำงาน the Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) study เปรียบเทียบระหว่างการใช้นิโนคัลเซตและยาหลอก ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับยาจับฟอสเฟต และ/หรือ active vitamin D และยังมีภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (ค่า median level of iPTH อยู่ที่ 693 พิโคกรัม/มิลลิลิตร) จากการติดตามการศึกษาผู้ป่วยได้รับ cinacalcet นาน 21.2 เดือน เปรียบเทียบกับยาหลอกนาน 17.5 เดือน ค่าผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือระยะเวลาจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเข้านอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ unstable angina ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือการเกิดเหตุการณ์ของโรค peripheral vascular disease ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ cinacalcet มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์หลัก 938 ราย จาก 1,948 ราย (ร้อยละ 48.2) และในกลุ่มยาหลอกพบจำนวน 952 ราย จาก 1,935 ราย (ร้อยละ 49.2) (relative HR ในกลุ่มที่ได้ cinacalcet เปรียบเทียบกับยาหลอกคือ 0.93, 95% confidence interval, CI 0.85-1.02, $P = 0.11$)⁵³ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยที่ใช้ cinacalcet ไม่พบการลดเหตุการณ์ในโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก ในทางปฏิบัติจะพบการใช้ cinacalcet ในกรณีที่ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับการรักษาด้วย calcitriol หรือ active vitamin D ร่วมกับยาจับฟอสเฟต แล้วยังไม่สามารถลดค่า iPTH ให้อยู่ในเป้าหมาย แต่ผู้ป่วยมีภาวะแคลเซียมที่สูงหรือค่อนข้างสูง ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการปรับเพิ่มขนาดยา calcitriol หรือ active vitamin D หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า iPTH ที่สูงมาก (iPTH มากกว่า 800 พิโคกรัม/

มิลลิกรัม) ซึ่งอาจพิจารณาการให้ cinacalcet ร่วมกับ active vitamin D เช่นกัน เนื่องจากราคายาที่สูงจึงอาจเป็นข้อจำกัดในการสั่งใช้ในผู้ป่วยชาวไทย เนื่องจากผู้ป่วยบางสิทธิการรักษาเท่านั้นที่สามารถเบิกจ่ายยา cinacalcet ได้⁵⁴

Etelcalcetide คือ ยาในกลุ่ม calcimimetics เช่นเดียวกับ cinacalcet แต่อยู่ในรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ โดย etelcalcetide ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในยุโรป และองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สำหรับประเทศไทย etelcalcetide ได้มีใช้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบางแห่ง จากการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่าง intravenous (IV) etelcalcetide กับยาหลอก (บริหารทางการรับประทาน) และ cinacalcet กับยาหลอก (บริหารทาง IV) ในผู้ป่วยระยะฟอกเลือดที่มีภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูง (ค่าเฉลี่ย iPTH ที่ระยะตั้งต้น คือ 1,000-1,100 พิโคกรัม/มิลลิกรัม) ที่จุดเริ่มต้นการศึกษาจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม etelcalcetide และ cinacalcet ได้รับยาแคลเซียมเสริม หรือเป็นยาจับฟอสเฟตในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน (ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม) รวมทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ calcitriol หรือ active vitamin D ที่ใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม (ประมาณร้อยละ 60) โดยเมื่อเวลาผ่านไปจนถึงจุดสิ้นสุดการศึกษาที่ 26 สัปดาห์ พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีสัดส่วนการใช้ยาแคลเซียมที่ใกล้เคียงกัน (ประมาณร้อยละ 65 ของทั้งกลุ่ม etelcalcetide และ cinacalcet) ในขณะที่การใช้ calcitriol/active vitamin D พบการใช้ในปริมาณที่เพิ่มขึ้น (ประมาณร้อยละ 75 ของกลุ่ม etelcalcetide และร้อยละ 65 ของกลุ่ม cinacalcet) จากผลการติดตามที่ 26 สัปดาห์พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลด iPTH ลงร้อยละ 30 จากค่าเริ่มต้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ etelcalcetide มีปริมาณที่มากกว่าผู้ที่ได้รับ cinacalcet (the estimated difference proportions of patients -10.5%, 95% CI, -17.5%--3.5%, P for non-inferiority, < 0.001; P for superiority, 0.004) อย่างไรก็ตามในด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ในกลุ่มที่ได้ etelcalcetide มีผู้ป่วยที่เกิดแคลเซียมในเลือดต่ำ (<8.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) มากกว่า cinacalcet คิดเป็นร้อยละ 68.9 ใน etelcalcetide และร้อยละ 59.8 ใน cinacalcet ตามลำดับ ทางด้านอาการคลื่นไส้ อาเจียนระหว่างยาทั้ง 2 กลุ่มนั้นพบว่าไม่แตกต่างกัน⁵⁵ ในทางปฏิบัติ ข้อดีของการใช้ etelcalcetide คือ มีการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (ผู้ป่วยต้องเดินทางมาฟอกเลือด 3 ครั้ง/สัปดาห์ที่สถานพยาบาลอยู่แล้ว ทำให้สะดวกในการรับยาในวันที่ทำการฟอกเลือด) ซึ่งช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาแก่ผู้ป่วย ช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหารที่มักพบ

ผู้ป่วยที่ได้รับ cinacalcet (แม้ว่าจากการศึกษาที่กล่าวข้างต้นพบว่าไม่แตกต่างกัน) etelcalcetide ไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดผ่านการแปรสภาพผ่านทาง CYP3A4 และไม่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง CYP2D6 ดังเช่น cinacalcet⁵⁶ อย่างไรก็ตามราคาของ etelcalcetide มีราคาที่สูงกว่า cinacalcet ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา ผู้เขียนได้สรุปแนวทางการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ และบทบาทของการใช้ยากลุ่ม calcimimetics ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ และบทบาทของการใช้ยา calcimimetics ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Ca = calcium, PO = phosphate, iPTH = intact parathyroid hormone, mg/dL = มิลลิกรัม/เดซิลิตร, pg/mL = พิโคกรัม/มิลลิลิตร, ng/mL = นาโนกรัม/มิลลิลิตร

แนวทางของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีภาวะแทรกซ้อนหลายชนิดดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น และมีความจำเป็นต้องได้รับยาเป็นจำนวนมาก ดังนั้น เภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการดูแลเรื่องการใช้ยาอย่างเหมาะสม มีการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา ร่วมกับการส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วย

เครื่องไตเทียม ผู้เขียนได้สรุปเป้าหมายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis patients) และคำแนะนำที่ควรให้กับผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 8 และตัวอย่างบทบาทที่สำคัญสำหรับเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีดังนี้

1. โดยปกติผู้ป่วยจะมีการเจาะเลือดเพื่อติดตามผลทางห้องปฏิบัติการทุก 4-6 สัปดาห์ ซึ่งเภสัชกรควรทำการทบทวนรายการยาก่อนทำการปรับเปลี่ยนยาตามผลทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งทบทวนปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรับประทานยา หรือผู้ป่วยมีการรับประทานยาอื่นใดร่วมกันแล้วอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือไม่

2. ผู้ป่วยควรได้รับการให้ความรู้ถึงการหลีกเลี่ยงยาที่มีการเกิดพิษต่อไต เช่น ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ยาสมุนไพร อาหารเสริมชนิดต่าง ๆ รวมทั้งไม่ควรใช้ผลิตภัณฑ์จากกัญชาโดยไม่ได้รับคำแนะนำจากแพทย์

3. การซักถามปริมาณปัสสาวะมีความสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หากผู้ป่วยไม่มีปัสสาวะ (anuria) หรือมีปัสสาวะที่น้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/วัน ประสิทธิภาพจากการการใช้ยาขับปัสสาวะจะลดลงเป็นอย่างมาก ดังนั้น จึงควรหยุดใช้ยาขับปัสสาวะและเพิ่มการใช้ยาลดความดันโลหิตตัวอื่นเพื่อควบคุมความดันโลหิตแทน

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมบางส่วนจะมีภาวะความดันโลหิตต่ำขณะทำการฟอกเลือด (intra-dialytic hypotension) ดังนั้น แพทย์จึงพิจารณาหยุดใช้ยาลดความดันโลหิตในวันที่ผู้ป่วยจะมาฟอกเลือด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจพบภาวะความดันโลหิตสูงขณะทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเช่นกัน ในกรณีนี้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาลดความดันโลหิตในวันที่มีการฟอกเลือดได้ตามปกติ ดังนั้น เภสัชกรควรทำการทบทวนรูปแบบของความดันโลหิตในขณะที่ผู้ป่วยเข้ารับการฟอกเลือดที่สถานพยาบาล รวมทั้งควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาลดความดันโลหิต โดยเฉพาะในส่วนของทางขับยาออกทางไต (excretion via kidney route) ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ เพื่อแนะนำการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีรูปแบบความดันโลหิตที่หลากหลายได้

5. เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมส่วนใหญ่จำเป็นต้องได้ยา ESAs ในการรักษาภาวะซีด การจัดเก็บยา ESAs ให้อยู่ในอุณหภูมิที่เหมาะสมเป็นสิ่งจำเป็น และเภสัชกรสามารถช่วยบริหารจัดการยา ESAs ที่ผู้ป่วยควรได้รับตามความจำเป็นของผู้ป่วย สิทธิการรักษา และนโยบายของสถานพยาบาล

6. การให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงอาหารที่ควรควบคุมในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด เช่น อาหารที่มีโพแทสเซียมสูง อาหารที่มีฟอสเฟตสูง และอาหารที่มีโซเดียมสูง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ควรสอบถามผู้ป่วยทุกครั้ง หลังจากพิจารณาผลทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจในแต่ละเดือน รวมทั้งให้คำแนะนำผู้ป่วยในการจำกัดปริมาณน้ำ (ตามการประเมินปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยสามารถดื่ม หรือได้รับจากอาหารที่เหมาะสมโดยแพทย์) เพื่อป้องกันปัญหาผู้ป่วยมีน้ำหนักเกินในช่วงระหว่างการมาฟอกเลือด (inter-dialytic weight gain)

7. ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่มักพบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เช่น อาการปวด อาการคัน คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนล้า ตะคริว ปัญหาการนอนหลับ ภาวะกังวลหรือภาวะซึมเศร้า เพื่อพิจารณาการรักษาทั้งการใช้ยา และไม่ใช้ยาอย่างเหมาะสม

8. เกสซ์ควรทบทวนองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยที่มีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังนี้⁵⁷

ก. การใช้ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) สำหรับป้องกันการอุดตันของวงจรการฟอกเลือด (hemodialysis circuit) และรวมถึงการจัดการเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการใช้ heparin (heparin-induced thrombocytopenia) การใช้ locking solution สำหรับเส้นที่ใช้ในการฟอกเลือด และการใช้ alteplase หรือ urokinase ทางเส้นเลือด

ข. การรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างเฉียบพลัน

ค. การรักษาภาวะชดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ภาวะสมดุลของแร่ธาตุและกระดูก

ง. การปรับขนาดยาตามการทำงานของไต การให้ยาเพื่อเป็น supplement dose ในยาที่ถูกขับออกโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การเลื่อนเวลาของการรับประทานยาที่ละลายน้ำในวันที่มีการฟอกเลือด (เช่น วิตามินที่ละลายน้ำ) เป็นการให้ยาล้างการฟอกเลือด รวมถึงการตรวจติดตามระดับยาในเลือดที่มีช่วงการรักษาที่แคบ และมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตได้ง่าย เช่น aminoglycosides, vancomycin

จ. วิธีการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือการติดเชื้อที่สาย catheter ที่ใช้ฟอกเลือด

ฉ. วัคซีนที่ผู้ป่วยควรได้รับ และในผู้ป่วยที่มีแผนจะทำการปลูกถ่ายไตในอนาคตให้พิจารณาความจำเป็นของการได้ live-attenuated vaccine ของผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจาก live-attenuated vaccine เป็นวัคซีนข้อห้ามในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต

ตารางที่ 8 เป้าหมายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และคำแนะนำที่ควรให้กับผู้ป่วย^{15, 40, 46, 58-59, 60-61}

หัวข้อ	คำแนะนำ
การควบคุมความดันโลหิต	• ระดับความดันโลหิตเป้าหมายของการวัดความดันโลหิตที่บ้าน (HBPM) ในวันที่ไม่ได้ทำการฟอกเลือด คือ SBP อยู่ในช่วง 120-135 มิลลิเมตรปรอท และค่าเป้าหมาย DBP คือ 60-80 มิลลิเมตรปรอท¹⁵ • หากผู้ป่วยไม่สามารถวัดความดันที่บ้านได้ สามารถวัดความดันในสถานพยาบาล ในวันที่ไม่ได้ทำการฟอกเลือด (standardized^a clinic blood pressure on non-dialysis days) ระดับความดันโลหิตเป้าหมาย คือ SBP < น้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และ DBP 60-80 มิลลิเมตรปรอท¹⁵
การควบคุมระดับไขมันในเลือด	• ไม่ควรเริ่มการใช้ statin หรือ statin/ezetimibe เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ ยกเว้นผู้ป่วยที่มีการใช้ statin หรือ statin/ezetimibe อยู่เดิม สามารถใช้ยาต่อได้⁵⁸
การรักษาภาวะซีด	• เป้าหมายของระดับ Hb คืออยู่ในช่วง 10-11.5 กรัม/เดซิลิตร⁵⁹ • ก่อนการให้ยา ESA ควรพิจารณาว่าผู้ป่วยมีธาตุเหล็กเพียงพอหรือไม่ หากมีการขาดธาตุเหล็ก (TSAT ≤ 30 และ/หรือ serum ferritin < 500 ไมโครกรัม/ลิตร) ควรพิจารณาให้ยาธาตุเหล็กเสริม และพิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดภาวะซีดร่วมด้วยเสมอ⁴⁰ • ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มักไม่ตอบสนองต่อการให้ยาธาตุเหล็กรูปแบบรับประทาน ยาธาตุเหล็กที่ผู้ป่วยมักได้รับคือยาธาตุเหล็กรูปแบบบริหารทางหลอดเลือดดำ⁴⁰ • แนะนำการให้ยาธาตุเหล็กรูปแบบหลอดเลือดดำเป็น maintenance therapy ทุก 1-4 สัปดาห์ ขึ้นกับระดับ %TSAT และ serum ferritin ของผู้ป่วย⁴⁰
การรักษาสมดุลแร่ธาตุและกระดูก	• เป้าหมายระดับแคลเซียม พอสเฟต อยู่ในช่วงปกติ และเลี่ยงการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง⁴⁶ • เป้าหมายค่า iPTH ค่าอยู่ในช่วง 2-9 เท่าของค่าสูงสุดปกติ⁴⁶ • แนะนำการจำกัดอาหารจำพวกฟอสเฟต ร่วมกับการฟอกเลือดตามนัด และสามารถให้ยาจับฟอสเฟต และยารักษาพาราไทรอยด์ในเลือดสูงชนิดทุติยภูมิ (active vitamin D และยากลุ่ม calcimimetics เช่น cinacalcet)⁴⁶
การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน	• วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ วัคซีนนิวโมคอคคัสป้องกันโรคปอดอักเสบ วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 และ live vaccine ที่จำเป็นโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยมีแผนทำการปลูกถ่ายไตในอนาคต⁶⁰
ควบคุมการรับประทานอาหารจำพวกโปรตีนและโภชนาบำบัด	• จำกัดการรับประทานโปรตีนไม่เกิน 1.0-1.2 กรัม/กิโลกรัม/วัน และปริมาณพลังงาน 25-35 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน⁶¹

^a การวัดความดันโลหิตด้วยวิธีมาตรฐานตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 ของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย⁶²

บทสรุป

การจัดการภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมีประเด็นหลายด้านที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนการฟอกเลือด การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงมีข้อพิจารณาเฉพาะในเรื่องวิธีที่ใช้วัดความดันโลหิตเพื่อประเมินโรคเป้าหมายการรักษา แนวทางการรักษาโดยไม่ใช้ยา ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงขนาดยาที่ควรใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักมีภาวะซีด ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาธาตุเหล็กบริหารทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการให้ยา ESAs แนวทางการรักษาภาวะสมดุลของของแร่ธาตุและกระดูก แม้ว่าฟอสเฟตจะถูกกำจัดออกได้จากการฟอกเลือด แต่ผู้ป่วยมักต้องการยาจับฟอสเฟตในการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ร่วมกับผู้ป่วยมีแนวโน้มในการเกิดภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูงได้โดยง่าย ดังนั้น การใช้ calcimimetics ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจึงมีบทบาทในการรักษาภาวะดังกล่าวร่วมด้วย เกล็ดขกร ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดูแลเรื่องการใช้อาสาสามารถนำองค์ความรู้ และหลักฐานทางวิชาต่าง ๆ มาประยุกต์ใช้เพื่อช่วยในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพและปลอดภัยจากการใช้ยามากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. คณะอนุกรรมการกำหนดแนวทางการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมา สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คู่มือการรักษาด้วยการฟอกเลือดและการกรองพลาสมาสำหรับผู้ป่วยโรคไต พ.ศ. 2561. [Cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://www.nephrothai.org>.
2. Singh A, Kari J. Chapter 2: Management of CKD Stages 4 and 5: Preparation for transplantation, dialysis or conservative care. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, Editors. Handbook of dialysis, 5e. Wolters Kluwer Health; 2015.
3. Spiegel DM. Renal replacement therapy: dialysis and transplantation. In: Schrier RW, Editor. Manual of nephrology. 5e. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
4. Sowinski KM, Churchwell MD. Chapter 64: Hemodialysis and peritoneal Dialysis. In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, Posey LM. Editors. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2023.
5. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am. J. Med. 2003;115(4):291-97.
6. Inrig JK. Antihypertensive agents in hemodialysis patients: A current perspective. Semin Dial. 2010;23(3):290-97.
7. Fravel MA, Bald E, Fraer M. Antihypertensive agents in the dialysis Patient. Curr Hypertens Rep. 2019;21(1).
8. Takeda A, Toda T, Fujii T, et al. Discordance of influence of hypertension on mortality and cardiovascular risk in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005;45(1):112-8.

9. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996;49(5):1379-85.
10. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, et al. Hypertension in dialysis patients. *J Hypertens.* 2017;35(4): 657-76.
11. Bucharles SGE, Wallbach KKS, Moraes TP de, et al. Hypertension in patients on dialysis: diagnosis, mechanisms, and management. *J Bras Nefrol.* 2019;41(3):400-11.
12. Wiig H, Schröder A, Neuhofer W, et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J. Clin. Investig.* 2013;123(7):2803-15.
13. Zhou S, Zhu Q, Li X, et al. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44692.
14. McCallum W, Sarnak MJ. Blood pressure target for the dialysis patient. *Semin Dial.* 2019;32(1):35-40.
15. Turner JM, Peixoto AJ. Blood pressure targets for hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2017;92(4): 816-23.
16. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3).
17. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. In: *Kidney International*. Vol 97. Elsevier B.V.; 2020:861-76.
18. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.
19. Hirakata H, Nitta K, Inaba M, et al. Japanese society for dialysis therapy guidelines for management of cardiovascular diseases in patients on Chronic Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(5):387-435.
20. Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int.* 2012;82(5):570-80.
21. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension.* 2015;65(1):93-100.
22. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): A randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53(3):500-7.
23. George J, Majeed W, Mackenzie IS, et al. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: Nested case-control study. *BMJ (Online).* 2013;347:f6954
24. Wang N, Nguyen PK, Pham CU, et al. Sodium content of intravenous antibiotic preparations. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(12):ofz508
25. Georgianos PI, Agarwal R. Pharmacotherapy of hypertension in chronic dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11(11):2062-75.
26. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):672-81.
27. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9): 1438-44.

28. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, et al. β -blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(4):987-96.
29. Tella A, Vang W, Ikeri E, et al. β -Blocker use and cardiovascular outcomes in hemodialysis: a systematic review. *Kidney Med.* 2022;4(5):100460
30. Georgianos PI, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Should we use dialyzable β -blockers in hemodialysis? *Kidney Med.* 2022;4(5):100468
31. Hundemer GL, Sood MM, Canney M. β -blockers in hemodialysis: Simple questions, complicated answers. *Clin Kidney J.* 2021;14(3):731-34.
32. Tepel M, Hopfenmueller W, Scholze A, et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3605-12.
33. Mugendi GA, Mutua FM, Natale P, et al. Calcium channel blockers for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;2020(10). CD011064
34. Zannad F, Kessler M, Leheret P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int.* 2006;70(7):1318-24.
35. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):528-36.
36. Lin C, Zhang Q, Zhang H, et al. Long-term effects of low-dose spironolactone on chronic dialysis patients: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Hypertens.* 2016;18(2):121-28.
37. Ashley C, Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th edition. 2018.
38. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Miller JE, et al. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(2):143-51.
39. Macdougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl.* 1999;55(69):S61-6
40. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2564.
41. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380(5):447-58.
42. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakarn K, et al. Effect of maintenance intravenous iron treatment on erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients: a multicenter randomized controlled trial. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7. 2054358120933397
43. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16(10):3070-80.
44. Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. In UpToDate Furst DE, Lockwood CJ 2020: UpToDate Inc. [cited 2022 Oct 22]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
45. IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2022 Oct 16].
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 Clinical practice guideline for

- diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int (Suppl)*. 2017;7:1-59.
47. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S202, 2003 (suppl 3)
 48. Alfacalcidol (united states: not available): drug information. Lexicomp. in UpToDate, 2022: UpToDate Inc. [cited 2022 oct 17] Available from: <https://www.uptodate.com>.
 49. Regpara [prescribing information]. Shiga, Japan: Ohara pharmaceutical Co., Ltd; 2012.
 50. Coyne DW, Larson DS, Delmez JA. Bone Disease. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, Editors. *Handbook of dialysis*: Wolters Kluwer; 2015.
 51. Hamano N, Komaba H, Fukagawa M. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(5):529-34.
 52. Block GA, Martin KJ, Ch B, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
 53. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-2494.
 54. Wang AYM, Akizawa T, Bavanandan S, et al. 2017 kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update implementation: Asia summit conference report. In: *Kidney International Reports*. Vol 4. Elsevier Inc; 2019:1523-37.
 55. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(2):156-64.
 56. Eidman KE, Wetmore JB. Treatment of secondary hyperparathyroidism: How do cinacalcet and etelcalcetide differ? *Semin Dial*. 2018;31(5):440-44.
 57. Scuderi C, Nalder M, Castelino R, et al. Standard of practice in nephrology for pharmacy services. *J. Pharm. Pract. Res*. 2020;50(3):263-75.
 58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2013;3:1-305.
 59. McMurray JJV, Parfrey PS, Adamson JW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(4).
 60. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2013;3:1-150.
 61. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):S1-S107.
 62. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษา 2019 Thai guidelines on the treatment of hypertension. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย; 2562.

Chemotherapy and Immunosuppressants: What to Expect? Prediction and Prevention?

เจนนิษฐ์ มินวัฒนา



บทนำ

ยาเคมีบำบัดและยากดภูมิคุ้มกันมีผลข้างเคียงที่ไม่จำเพาะต่อเนื้อเยื่อปกติของร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยา ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานจากอาการที่เกิดจากผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปากเป็นแผล ปวดท้อง ท้องร่วง ผลข้างเคียงบางประเภทมีอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงจนผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจทำให้เลือดออกง่ายผิดปกติ ยาบางชนิดมีพิษต่อหัวใจทำให้หัวใจวายได้ เช่น ยาในกลุ่ม anthracycline ผลแทรกซ้อนเหล่านี้ทำให้ต้องเสียเวลาและค่าใช้จ่ายมากขึ้นในการรักษาอาการต่าง ๆ ดังกล่าว ทำให้การรักษาล่าช้า ทำให้ไม่ได้ผลดีหรือในผู้ป่วยบางรายอาจต้องลดขนาดของยาลง หยุดยาหรือเปลี่ยนยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ผู้ป่วยบางรายปฏิเสธไม่ขอรับการรักษาต่อหลังจากมีผลข้างเคียงจากยาเกิดขึ้น ดังนั้น การเรียนรู้วิธีการป้องกันหรือลดผลข้างเคียงของยาจึงมีความสำคัญมากต่อการเพิ่มคุณภาพการรักษาต่อผู้ป่วยได้ ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงข้อมูลผลข้างเคียง ระยะเวลาในการเกิดผลข้างเคียง และวิธีการจัดการที่สำคัญของยาเคมีบำบัดที่พบได้บ่อย รวมถึงยาต้านมะเร็งและยากดภูมิคุ้มกันในเวชปฏิบัติ

ยากลุ่ม platinum

ยากลุ่ม platinum โดยเฉพาะ cisplatin [Cis-diamminedichloroplatinum (II)] เป็นยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อไตได้บ่อย ซึ่งพิษต่อไตนี้เองทำให้เกิดข้อจำกัดในเรื่องขนาดยา cisplatin เพื่อให้เกิดความปลอดภัยต่อไต นอกจากนี้ยา cisplatin ยังทำให้เกิด ototoxicity และ neuropathy ด้วย กลไกสำคัญของยา cisplatin ที่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อไต ได้แก่ ยา มีพิษต่อเซลล์หลอดไตฝอยโดยตรง ยากระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดขนาดเล็กในไต และกระตุ้นเกิดการอักเสบในไตด้วย ภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยา cisplatin มีหลายรูปแบบ เช่น acute kidney injury (AKI), hypomagnesemia, Fanconi syndrome, Gitelman-like syndrome, renal salt wasting, nephrogenic diabetes insipidus, thrombotic microangiopathy และ chronic kidney disease (CKD) โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะ AKI ซึ่งพบได้ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยทั้งหมด^{1, 2}

อาการและอาการแสดงของภาวะพิษต่อไตจากยา cisplatin

รายงานพิษต่อไตของยา cisplatin ในระยะแรกเริ่มแสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงโดย

มี AKI เนื่องจากเกิด acute tubular necrosis (ATN) อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตแปรผันตามขนาดยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับ (cumulative dose) ซึ่งระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เริ่มเมื่อได้รับยา cisplatin เป็นระยะเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์ โดยพบการเพิ่มขึ้นของระดับ blood urea nitrogen และ serum creatinine ในขณะที่ปริมาณปัสสาวะไม่ลดลง (non-oliguric AKI) นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบน้ำตาลกลูโคสและโปรตีนปริมาณเล็กน้อยในปัสสาวะซึ่งแสดงว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นที่ proximal tubule พบภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin หลายรอบ โดยความผิดปกติของไตส่วนใหญ่จะกลับคืนมาใกล้เคียงหรือเทียบเท่าค่าปกติได้ภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากหยุดยา³ อย่างไรก็ตามในกรณี que ผู้ป่วยได้รับยา cisplatin อย่างต่อเนื่องก็สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตอย่างถาวรได้เนื่องจากเกิด chronic tubulointerstitial fibrosis

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin¹⁻³

พิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับขนาดยา ความถี่ของการได้รับยา และขนาดยาสะสม โดยขนาดยาที่สูงยิ่งทำให้เกิดพิษต่อไตมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า อัตราการกรองของไตและระดับแมกนีเซียมในเลือดลดลงหลังจากได้รับยา cisplatin ขนาดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวหากได้รับยา cisplatin ขนาดต่ำกว่า 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ปัจจัยอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ เพศหญิง อายุมาก สูบบุหรี่ และภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า โรคเบาหวานอาจลดความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin ได้โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ผู้ป่วยที่มี polymorphism ของยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน organic cation transporter 2 (OCT2) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการขนส่งยา cisplatin เข้าไปภายในเซลล์ของ proximal tubule อาจจะเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต

การป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin

การให้สารน้ำอย่างเพียงพอช่วยลดการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin ได้ การให้ยาขับปัสสาวะชนิด mannitol หรือ furosemide ร่วมด้วยยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจนว่าจะมีประโยชน์เพิ่มขึ้น มีการศึกษาของ Santos และคณะ⁷ เปรียบเทียบการให้ normal saline เพียงอย่างเดียวกับการให้ normal saline ร่วมกับ mannitol พบว่าการให้ normal saline เพียง

อย่างเดียวได้ประโยชน์มากกว่า ดังนั้น ในปัจจุบันแนวทางการป้องกันจึงแนะนำให้เฉพาะ normal saline และหลีกเลี่ยงการให้ยาขับปัสสาวะ¹

Amifostine ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration, USFDA) ในการใช้เพื่อลดขนาดยาสะสมที่ทำให้เกิดพิษต่อไตสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ระยะลุกลามโดย amifostine จะทำให้มีหมู่ thiol ซึ่งจะทำหน้าที่จับกับ reactive metabolite และลดพิษของยา cisplatin ได้ นอกเหนือจากการให้สารน้ำอย่างเพียงพอแล้ว แนวทางที่อาจช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin คือ การยับยั้งการขนส่งยา cisplatin เข้าสู่ proximal tubule ผ่านทาง OCT2 transporter โดยมีการศึกษาในหนูทดลองพบว่ายา cimetidine ซึ่งเป็นสารที่ถูกขนส่งโดย OCT2 transporter นั้นสามารถลดการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin ได้³ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าการให้สารละลายแมกนีเซียม ร่วมกับ normal saline ก่อนให้ยา cisplatin นั้นช่วยลดการเกิด AKI ได้โดยเชื่อว่าแมกนีเซียมสามารถยับยั้งการทำงานของ OCT2 transporter และช่วยลดการขนส่งยา cisplatin เข้าไปภายในเซลล์ของ proximal tubule ได้⁶ ยาชนิดอื่นในกลุ่ม platinum agent เช่น carboplatin และ oxaliplatin มีพิษต่อน้อยกว่ายา cisplatin เนื่องจากตำแหน่ง -cis ที่มีหมู่คลอไรด์ถูกแทนที่ด้วยหมู่ carboxylate และ cyclobutane ใน carboplatin และ oxaliplatin ตามลำดับ นอกจากนี้ทั้ง carboplatin และ oxaliplatin นั้น ไม่ถูกขนส่งเข้าไปภายในเซลล์ของ proximal tubule โดย OCT2 transporter ด้วย อย่างไรก็ตามยังมีรายงานการเกิด ATN และ hypomagnesemia ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carboplatin ในขนาดสูงที่อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ใช้อย่างซ้ำสำหรับการปลูกถ่ายไขกระดูก³

Cyclophosphamide

เป็นยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การอักเสบของกระเพาะปัสสาวะร่วมกับมีเลือดออก (hemorrhagic cystitis) และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำจากการที่ไตไม่สามารถขับน้ำออกร่วมกับผลจาก antidiuretic hormone (ADH) ที่ถูกกระตุ้นให้มีการหลั่งมากขึ้นจากภาวะคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมากกว่า 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ 6 กรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ ADH อย่างรวดเร็ว ร่วมกับการได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะและการเติมน้ำของผู้ป่วยอาจส่งผลให้ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำรุนแรงขึ้น ภาวะนี้จะหายได้หลังจาก

หยุดยาภายใน 24 ชั่วโมง การลดการเกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำทำได้โดยใช้สารละลายที่มีความเข้มข้นเท่ากับสารน้ำในร่างกาย (isotonic saline) การให้ยาช้า ๆ จะช่วยป้องกันและลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนและป้องกันการเกิดภาวะ syndrome of inappropriate ADH (SIADH) ได้ และควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (GFR น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร)³

Ifosfamide

เป็นยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะและมีเลือดออกเช่นเดียวกับยา cyclophosphamide มีการทำลายหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal tubule) เกิดภาวะเลือดเป็นกรด โดยมีความแตกต่างของประจุแบบปกติ (metabolic acidosis with normal anion gap) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ การดูดกลับของกลูโคสที่หลอดไตฝอยส่วนต้นบกพร่อง (renal glucosuria) มีกรดอะมิโนในปัสสาวะ (aminoaciduria) ปัสสาวะปริมาณมาก ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ดังนั้น ต้องลดขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (GFR น้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อผิวกาย 1.73 ตารางเมตร)³

ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracyclines

ยาในกลุ่ม anthracyclines ได้แก่ doxorubicin, epirubicin, daunorubicin, idarubicin นอกจากจะมีคุณสมบัติเป็น vesicant แล้ว ยังเป็นกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อหัวใจได้ โดยเฉพาะถ้าใช้ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี หรือในผู้ป่วยเด็ก รวมทั้งมีประวัติเคยได้รับการฉายรังสีที่บริเวณหน้าอกหรือได้รับยาในกลุ่ม anthracyclines มาก่อน มีประวัติของโรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ เช่น myocardial infarction (MI), chronic heart failure (CHF), ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือมีการใช้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้พิษต่อหัวใจเพิ่มขึ้น เช่น cyclophosphamide, mitomycin C, etoposide, melphalan, vincristine, และ bleomycin⁴

ความเป็นพิษต่อหัวใจของยาในกลุ่ม anthracyclines เกิดจากยาในกลุ่มนี้สามารถเพิ่ม reactive oxygen species (ROS) ได้อย่างรวดเร็วในกล้ามเนื้อหัวใจ โดยผ่าน 2 กระบวนการหลัก ได้แก่ nonenzymatic iron utilizing pathway และ enzymatic pathway ใน mitochondria ซึ่ง ROS ที่เกิดขึ้นจะไปทำลายโครงสร้างโปรตีน เซลล์เมมเบรนต่าง ๆ ในกล้ามเนื้อหัวใจแบบถาวร โดยพิษต่อหัวใจที่เกิดขึ้นจากยาในกลุ่มนี้สามารถจำแนกได้เป็น 3 ประเภท⁴ คือ

1. ภาวะพิษเฉียบพลัน (acute toxicity) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการหยดยา ไปจนถึงประมาณ 1 สัปดาห์หลังให้ยาเสร็จสิ้น อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ sinus tachycardia ซึ่งมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 ซึ่งพบว่า ค่าความเข้มข้นสูงสุด (peak concentration) ของยามีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงนี้ และมักจะแก้ไขได้เมื่อหยุดการให้ยาหรือลดอัตราการบริหารยาลง

2. ภาวะพิษเริ่มต้นเร็ว (early onset toxicity) ซึ่งเป็นอาการพิษต่อหัวใจที่พบในผู้ป่วยภายในระยะเวลา 1 ปี หลังจากที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยมักตรวจพบการนำไฟฟ้าหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไป หรือการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ ซึ่งอาจพบว่า left ventricular ejection fraction (LVEF) เปลี่ยนแปลงหรือไม่ก็ได้

3. ภาวะพิษเริ่มต้นช้า (late onset toxicity) ซึ่งเป็นอาการพิษต่อหัวใจที่พบในผู้ป่วยในระยะเวลา หลังจาก 1 ปี หลังจากที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยอาจตรวจพบการลดลงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) หรือมาด้วยอาการของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมสูง เช่น cumulative doxorubicin dose มากกว่า 450 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

โดยทั้ง 3 ประเภทของความเป็นพิษต่อหัวใจนั้น อัตราการบริหารยาสามารถลดความเสี่ยงได้ โดยหลักในการบริหารยาในกลุ่ม anthracyclines เพื่อลดโอกาสพิษต่อหัวใจ สามารถทำได้ดังนี้

1. ให้หยดยาเข้าสู่ร่างกายอย่างช้า ๆ โดยให้ยาแบบ continuous infusion แทนที่จะเป็น bolus infusion เช่น การให้ยาแบบ 24-hr infusion หรือแบ่งให้ยาเป็น fractionated dosing schedules เช่น ให้ยาสัปดาห์ละครั้ง (weekly administration)

2. หากจำเป็นที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาแบบ bolus administration ควรตรวจสอบว่าไม่ได้ให้ขนาดยาที่สูงเกินไป และไม่เกินความเข้มข้นที่กำหนด

3. การใช้ยาในรูปแบบของ liposomal doxorubicin หรือ liposomal daunorubicin อาจช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อหัวใจได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยจะได้รับยาสะสมของ doxorubicin ในขนาดที่เกิน 300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร ไปแล้ว

สำหรับการป้องกันพิษต่อหัวใจไม่ให้เกิดอาการพิษมากขึ้นไปอีก (secondary prevention) อาจทำได้โดยให้ยา dexrazoxane ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแผนการรักษาด้วย doxorubicin ในขนาดที่เกิน 300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร

Methotrexate

Methotrexate (MTX) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทางเวชปฏิบัติ ข้อบ่งใช้ทั้งในด้านการรักษามะเร็งและโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของ MTX นำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) การออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของยา MTX คือยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA โดยไปยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) และ thymidylate synthase

MTX ขนาดสูง (high dose MTX) หรือหมายถึงขนาดที่มากกว่า 1 กรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิว (g/m^2) นั้นมีรายงานว่าสามารถทำให้เสียชีวิตได้หากใช้เป็นยาเดี่ยว แต่สามารถให้ได้ถ้าให้ร่วมกับ leucovorin และแม้ MTX ขนาดสูงถึง 2-3 g/m^2 หากมีการให้ leucovorin ภายหลังการให้ MTX ก็สามารถให้ได้โดยไม่ได้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ high-dose MTX จะพบอัตราเสียชีวิตโดยภาพรวมประมาณร้อยละ 6 และมักพบในผู้ป่วยที่ให้ยา MTX โดยที่ไม่มีการติดตามระดับยา MTX โดยยา MTX เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีการขจัดยาออกจากร่างกายแบ่งเป็น 3 ระยะ⁵ ได้แก่

1. ระยะที่หนึ่ง : plasma distribution : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.75 ชั่วโมง
2. ระยะที่สอง : renal clearance of the drug : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-34 ชั่วโมง
3. ระยะที่สาม : tissue redistribution into the plasma : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-10.4 ชั่วโมง

โดยในระยะที่สามระยะเวลาอาจนานกว่านี้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากยาจะถูกขับจากร่างกายช้ากว่าปกติ

ในการให้ high-dose MTX จะทำให้ metabolites ของ MTX คือ 7 - hydroxy methotrexate และ 2,4 -diamino - 10 - methyl pteric acid เกิดการสะสมและตกตะกอนใน renal tubules เกิดภาวะ reversible acute tubular necrosis ได้ที่ pH 5.5 โดยสารเหล่านี้จะละลายได้เพียง 1 ใน 10 ของความสามารถการละลายได้ในที่ pH 7.5 ดังนั้นการให้สารน้ำไม่เพียงพอ หรือการไม่ทำ alkalinized urine ก็เป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไตวายจากการใช้ MTX ในขนาดสูงได้เช่นกัน

MTX ถูกขับทางปัสสาวะโดยการกรองผ่าน glomerular และ active tubular secretion การให้ folinic acid สามารถยับยั้งการดูดกลับ MTX ที่ท่อไตได้ ดังนั้นการให้ leucovorin

rescue สามารถเพิ่มการกำจัด MTX ออกจากร่างกายได้ อย่างไรก็ตามจะยังมี MTX อีกส่วนหนึ่งที่ถูก metabolized ในเซลล์ และเปลี่ยนเป็น polyglutamate derivatives ซึ่งไปยับยั้ง DHFR และ thymidylate synthase ทำให้เกิด persist cytotoxic effect จาก MTX และเกิดผลการรักษา

ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษจาก methotrexate⁵

1. ผู้ป่วยมีภาวะไตเสื่อม
2. ผู้ป่วยมี 3rd compartment space เช่น ascites, pleural effusions
3. มีการใช้ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตร่วมกับ MTX เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ยาในกลุ่ม aminoglycosides, contrast agents
4. ผู้ป่วยสูงอายุ
5. ภาวะพร่อง folate
6. มีการติดเชื้อมาร่วมด้วย

อาการแสดงของความเป็นพิษจาก methotrexate

MTX ยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ทำให้อาการที่พบบ่อยเกิดกับอวัยวะที่มีการแบ่งเซลล์ได้รวดเร็ว ได้แก่ เยื่อบุทางเดินอาหารและไขกระดูก นอกจากนี้ metabolites ของ MTX ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นอาจตกตะกอนที่ไตทำให้เกิดภาวะไตวายได้ นอกจากนี้การเป็นพิษจาก MTX ยังทำให้เกิดตับอักเสบและเกิดผลข้างเคียงของประสาทส่วนกลางได้อีกด้วย โดยลักษณะอาการข้างเคียงในระบบต่าง ๆ เป็นดังนี้

การอักเสบของเยื่อบุทางเดินอาหาร (mucositis) ผู้ป่วยจะมีอาการแสบในปากและ/หรือลำคอ มีแผลในปากและ/หรือคออักเสบ หรือมีอาการท้องเสีย ซึ่งมักเกิดในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์หลังให้ยา และมักมีอาการอยู่นาน ประมาณ 4 -7 วัน ภาวะอื่น ๆ ในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน เลือดออกจากทางเดินอาหาร และลำไส้โป่งพอง (megacolon)

สำหรับผลข้างเคียงด้านไขกระดูกมักพบ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มีภาวะซีด เกิดเกล็ดเลือดต่ำ bicytopenia หรือ pancytopenia โดยมักเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา ภาวะตับอักเสบ (hepatotoxicity) จาก MTX สามารถพบได้ในการใช้แบบ acute และ chronic ร่วมกับ high-dosage regimen ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะตับอักเสบคือ การได้รับ MTX ใน

ขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีระดับยาสะสมในตับอยู่ในระดับสูง ทำให้เซลล์ในตับเกิดภาวะ necrosis และเกิดภาวะตับอักเสบตามมาได้ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สำคัญ คือ ผู้สูงอายุ คนอ้วน ผู้ป่วยโรคเบาหวาน และคนที่เป็นพิษสุราเรื้อรัง

สำหรับอาการพิษทางระบบประสาทจาก MTX สัมพันธ์กับการใช้ high-dose systemic MTX และการให้ยาทาง intrathecal โดยพบประมาณร้อยละ 5-15 หลังจากการให้ MTX high dose และมักเกิดหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 4-48 ชั่วโมง อาการที่เกี่ยวข้องกับพิษทางระบบประสาท คือ อาการอ่อนแรงของแขนขา ชัก chemical arachnoiditis และ leukoencephalopathy สำหรับอาการ leukoencephalopathy จาก MTX จะพบว่าผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงร่วมกับ progressive dementia โดยอาการนี้ สามารถพบได้หลังจากได้ยาหลายเดือนหรือเป็นระยะเวลาหลายปี และมัก irreversible แต่หากตรวจพบอาการได้เร็วและได้รับการรักษาเร็วอาจสามารถทำให้อาการบางส่วนดีขึ้นได้ (partial reversible) ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจตรวจพบ white matter บวมและมี demyelination หรือ necrosis จากผลการตรวจทางรังสีวิทยาด้วย computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)

ผลทางห้องปฏิบัติการ

การเจาะระดับยา MTX ในซีรัม สามารถช่วยวินิจฉัยอาการข้างเคียงจาก MTX และสามารถลดอัตราการเกิดพิษจาก MTX รวมถึงการเสียชีวิตจากภาวะพิษของ MTX ได้ โดยระดับ MTX ในซีรัมที่มากกว่า 1 ไมโครโมลต่อลิตร (micromole/L) เมื่อตรวจที่เวลา 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกและเยื่อทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามยาบางชนิด เช่น trimethoprim และ aminopterin จะทำให้ความจำเพาะ (specificity) ของการตรวจลดลงเมื่อใช้วิธีการตรวจแบบ enzyme immunoassay

Leucovorin (folinic acid)

เป็น active reduced form ของ folic acid จึงไม่จำเป็นต้องใช้ dihydrofolate reductase ในการเปลี่ยน folic acid เป็น active form ซึ่ง leucovorin rescue หมายถึงการให้ leucovorin เพื่อไปลด toxic effects จากการให้การรักษาด้วย high-dose MTX โดยขนาดยาเริ่มต้นของ leucovorin ตามหลักการ คือ ขนาดยาที่สามารถทำให้ระดับยา leucovorin ในซีรัมเท่ากับระดับยาของ MTX ในซีรัมได้ ขนาดยา leucovorin ที่ใช้ในกรณี high dose MTX คือ leucovorin 50 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นเป็น 15 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง แล้วจึงปรับขนาดยาเป็น maintenance dose สำหรับ maintenance

dose จะปรับตามระดับซีรัม MTX ที่เวลาต่าง ๆ หลังได้รับ MTX ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยให้ leucovorin และติดตามระดับซีรัม MTX จนกระทั่งระดับยาน้อยกว่า 0.01 ไมโครโมลต่อลิตร จึงจะหยุด leucovorin ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีการกดการทำงานของไขกระดูกควรให้ leucovorin ต่อไปจนไขกระดูกฟื้นตัว (absolute neutrophil counts, ANC $>1,500 \text{ cell/mm}^3$) แม้ว่าระดับซีรัม MTX จะตรวจไม่พบแล้วก็ตามเนื่องจาก intracellular MTX ยังคงออกฤทธิ์อยู่ นอกจากนี้ไม่ควรให้ leucovorin ทาง intrathecal เพราะมีรายงานการเกิดอันตรายที่รุนแรงต่อระบบประสาท (severe neurotoxicity) และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากการได้รับ leucovorin rescue แล้ว การให้สารน้ำให้เพียงพอ (vigorous hydration) และการ alkalinized urine โดยมีเป้าหมายให้ได้ urine pH 7-8 มีความสำคัญมากในการป้องกันไตวายจากการตกตะกอนของยา MTX และ metabolites จากการใช้ high-dose MTX นอกจากนี้ ควรติดตามตรวจ complete blood count (CBC) เพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก หากพบว่ามี neutropenia หรือ pancytopenia อาจพิจารณาให้ colony stimulating factor เช่น G-CSF เพื่อลดช่วงระยะเวลาที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน

ตารางที่ 1 แสดงขนาดยา leucovorin ที่แนะนำตามระดับยา methotrexate⁵

ผลการตรวจวัดระดับ methotrexate	ขนาดยาช่วง maintenance ของ leucovorin ที่แนะนำ
สำหรับผู้ป่วยที่มีการขับออกของยา (drug clearance) ปกติ	
ระดับซีรัม methotrexate	
ที่ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา $< 10 \text{ mcmol/L}$	15 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง จนครบ 60 ชั่วโมงหลังจากได้รับ
ที่ 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา $< 1 \text{ mcmol/L}$	methotrexate
ที่ 72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา $< 0.2 \text{ mcmol/L}$	
สำหรับผู้ป่วยที่มีการขับออกของยา (drug clearance) ช้ากว่าปกติ	
ระดับซีรัม methotrexate	
ที่ 72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา $> 0.2 \text{ mcmol/L}$	15 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง จนกระทั่งระดับ methotrexate
ที่ 96 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา $> 0.05 \text{ mcmol/L}$ น้อยกว่า 0.05 mmol/L	

mcmol/L = micromole/L, mmol/L = millimolar/L

Paclitaxel⁶

อาการ hypersensitivity reaction (HSR) หรือปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกิน อาจเกิดได้จากทั้งยาเคมีบำบัดเองหรือจากส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์ (excipients) ในตำรับยา ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะกลุ่ม taxanes

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่สกัดมาจากเปลือกของต้น *Taxus brevifolia* เป็นยาที่ไม่ละลายในน้ำ แต่สามารถละลายใน polyoxyethylated castor oil (cremophor EL, CrEL) เอทานอล (ethanol) เมทานอล (methanol) อะซีโตน (acetone) และ อีเทอร์ (ether) ยาที่ใช้ในทางคลินิกในปัจจุบันจะละลายใน 50% CrEL และ 50% dehydrated ethanol (Taxol; Bristol- Mayers Squibb) ในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิด HSRs เป็นผลมาจากการใช้ CrEL เนื่องจากยาอื่น ๆ ที่มีการใช้ CrEL เป็นตัวทำละลายได้แก่ cyclosporin A, teniposide, diazepam และ propofol ก็มีรายงานการเกิด HSRs เช่นเดียวกัน แต่ตัวยา paclitaxel ละลายยากจึงทำให้ต้องใช้ตัวทำละลายในปริมาณที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ ทำให้สามารถพบการเกิด HSRs จากการใช้ paclitaxel ได้บ่อยกว่า^{6,7} กลไกการเกิด HSRs เชื่อว่า เป็น IgE-mediated mast cell degranulation หรือ type I hypersensitivity ซึ่งเป็นกลไกที่เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันจากการเกิดปฏิกิริยาของ IgE ที่อยู่บนผิวของ mast cell กับสิ่งกระตุ้น ทำให้เกิดการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (mediators) หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ histamine ที่จะไปกระตุ้น histamine receptor ในบริเวณต่าง ๆ โดยถ้ากระตุ้น H_1 receptor จะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและทางเดินอาหาร กระตุ้นให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นโดยจะออกฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 2-3 นาที ส่วนการกระตุ้น H_2 receptor ทำให้เกิดการหลั่งกรดจาก gastric parietal cell การที่จะเกิด type I hypersensitivity นั้น ร่างกายจะต้องเคยได้รับสิ่งกระตุ้นมาแล้วก่อนหน้านี้ จึงจะทำให้ร่างกายมีการสร้าง IgE ไปเกาะที่ผิวของ mast cell เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอีกครั้ง ก็จะทำให้เกิดการตอบสนองดังที่กล่าวข้างต้น นอกจากกลไกดังกล่าว ยังเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement activation) ของร่างกาย โดยความรุนแรงจะสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ CrEL ในเลือด พบว่าระดับความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของ CrEL ในเลือดที่สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ คือ 2 ไมโครลิตรต่อมิลลิลิตร ในส่วนของ docetaxel มีอุบัติการณ์ของ HSR น้อยกว่า paclitaxel แต่อาจรุนแรงได้ นอกจากนี้ พบว่า docetaxel อาจเกิดภาวะคั่งน้ำได้จากการเพิ่ม permeability ของ endothelial cells อีกด้วย

การเกิด HSRs ที่รุนแรง เช่น bronchospasm, blood pressure change, dyspnea

จนถึงการเกิด anaphylaxis มักเกิดขึ้นในเวลาประมาณ 10-15 นาทีภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำและมักเกิดในการรับยาครั้งที่หนึ่งหรือสองได้บ่อยกว่าการรับยาในครั้งหลัง ๆ ส่วนอาการที่เกิดภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำที่นานกว่านี้ มักจะมีการเพียงเล็กน้อยและไม่จำเป็นต้องให้การรักษาที่จำเพาะ

การป้องกันการเกิด hypersensitivity reactions (HSRs)^{6,8}

1. Prolongation of infusion time

การเพิ่มเวลาในการให้ยาในกลุ่ม taxanes ทางหลอดเลือดดำจะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ HSRs ได้ แต่ในขณะเดียวกันมีรายงานว่า การให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลานานจะทำให้มีการกดการทำงานของไขกระดูกมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงไม่นิยมหยุดยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานานมากไปกว่า 3 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว ยกเว้นในกรณี life threatening HSRs เท่านั้น ซึ่งในทางปฏิบัติอาจจำเป็นต้องพิจารณาการรักษาด้วยตัวยาเคมีบำบัดอื่นแทน

2. Premedication

มีการใช้ corticosteroid และ H_1 , H_2 antagonist ก่อนการให้ยา taxanes โดย standard prophylaxis regimen เช่น การให้ diphenhydramine (H_1 antagonist) 50 มิลลิกรัม ร่วมกับ famotidine (H_2 antagonist) 20 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้เคมีบำบัด 30 นาที และ dexamethasone 20 มิลลิกรัม รับประทานที่เวลา 12 และ 6 ชั่วโมงก่อนให้เคมีบำบัด เป็นต้น โดยพบว่า corticosteroids สามารถลดอุบัติการณ์การคั่งน้ำจากยา docetaxel ได้อีกด้วย

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis) จากยาต้านมะเร็ง

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis) เป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งลำไส้ ที่รับเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษา ซึ่งอุบัติการณ์ในประเทศไทย พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการได้รับเคมีบำบัดประมาณร้อยละ 39-59 โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอซึ่งเป็นมะเร็งที่เกิดในช่องปาก คอหอย โพรงอากาศจมูก ช่องจมูก ต่อม้ำลาย และกล่องเสียง ซึ่งการรักษาหลักในปัจจุบันนี้ คือ การผ่าตัด การใช้รังสีรักษา และยาเคมีบำบัด^{9, 10}

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ^{5, 9, 11}

การเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis) ในผู้ป่วยมะเร็ง มีกลไกจากเซลล์เยื่อภายในช่องปากซึ่งในภาวะปกติ oral mucosa จะถูกปกคลุมด้วย non-stratified squamous epithelium ที่มีหน้าที่ช่วยในการป้องกันการเสียดสีและการระคายเคือง ให้ความชุ่มชื้นภายในช่องปาก และป้องกันไม่ให้ microorganism ในช่องปากทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะที่อยู่ชั้นลึกลงไป โดยมี basal cell ซึ่งอยู่ที่ชั้นล่างสุดของ epithelium แบ่งตัวทดแทนเซลล์ด้านบนที่หลุดลอกออกไปตามเวลา ซึ่งโดยปกติสามารถซ่อมแซมเซลล์ที่ถูกทำลายโดยสร้างเซลล์ใหม่ทดแทนได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ แต่เมื่อเยื่อช่องปากได้รับรังสีรักษาหรือยาเคมีบำบัด การรักษาดังกล่าวจะเข้าไปยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้การเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อช่องปากช้าลง ในขณะที่เซลล์เก่าก็มีการหลุดลอกออกไป แต่ร่างกายไม่สามารถสร้างเซลล์ใหม่ทดแทนได้ทัน จนเกิดแผลอักเสบในช่องปากขึ้นและเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยได้เนื่องจาก microorganism แทรกเข้าไปในรอยแผล ซึ่งนอกจากการทำลาย DNA ของเซลล์แล้ว การฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดยังส่งผลทางอ้อมโดยทำให้เกิดการกระตุ้นของ transcription factors และการหลั่ง pro-inflammatory cytokines ด้วยซึ่งสร้างความเจ็บปวด ผู้ป่วยอาจมีอาการอักเสบในช่องปากประมาณ 2-3 สัปดาห์ หลังจากได้รับรังสีรักษาหรือยาเคมีบำบัด เซลล์เยื่อช่องปากที่สร้างขึ้นใหม่ในช่วงนี้จะมีลักษณะบาง ซีด และเกิดการฉีกขาดได้ง่าย ทำให้มีเลือดออกในช่องปากได้ง่ายเมื่อได้รับการเสียดสีหรือได้รับการกระทบที่รุนแรง นอกจากนี้การได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่ออาการช่องปากอักเสบมากยิ่งขึ้นเนื่องจากเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์เสริมกับรังสีในกระบวนการยับยั้งการแบ่งเซลล์นั่นเอง

ความเสี่ยงของการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบ¹¹

1. ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคหรือจากการรักษา มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่าย โดยเฉพาะ herpes simplex virus (HSV) ซึ่งทำให้เกิดแผลในปากร่วมด้วย ความอดทนต่อความเจ็บปวด (individual tolerance) ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) การสูบบุหรี่-ดื่มสุรา ภาวะ poor oral hygiene และทุพโภชนาการ เป็นต้น นอกจากนี้ ปัจจัยด้านอายุ มีเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยรังสีในปริมาณที่เท่ากัน โดยผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุจะมีผลข้างเคียงจากรังสีรักษามากกว่าผู้ใหญ่ เพราะเนื้อเยื่อของเด็กไวต่อรังสีมากกว่าเนื้อเยื่อของผู้ใหญ่ ซึ่งผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี มีแนวโน้มสูงที่จะทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเนื่องจากในผู้ป่วยอายุน้อยจะมีการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะไมโทซิสมากกว่าผู้สูงอายุ

2. ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคที่เป็น ได้แก่ ตำแหน่งและขนาดของก้อน เช่น การฉายรังสีก้อนมะเร็งในช่องปาก ลิ้น ริมฝีปาก เพดานปาก มักเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าการฉายรังสีก้อนมะเร็งบริเวณกล่องเสียง

3. ปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษาที่ได้รับ เช่น เทคนิคและบริเวณที่ฉายรังสี จำนวนครั้งของการฉายต่อวัน ปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อได้รับ ชนิด ความถี่ และความแรงของยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในกลุ่ม 5-fluorouracil (5-FU), capecitabine มีความเสี่ยงในการเกิด alimentary mucositis ประมาณร้อยละ 20-50 นอกจากนี้การฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัด จะทำให้ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมีความรุนแรงมากขึ้น

การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ^{11, 12}

ปัจจุบันมีวิธีการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลายวิธี โดยประเมินจากอาการและอาการแสดง (symptoms and signs) ร่วมกับผลเสียที่เกิดขึ้นจากภาวะดังกล่าว (functional disturbance) เช่น การปรับเปลี่ยนชนิดอาหารที่รับประทาน จากอาหารปกติเป็นอาหารเหลว การใส่สายยางให้อาหารทางจมูก/ หน้าท้อง การให้สารอาหารทางเส้นเลือดดำ เป็นต้น จากการประเมินจากองค์การอนามัยโลกให้พิจารณาเกณฑ์ความรุนแรงดังนี้

ระดับ 0 หมายถึง เยื่อช่องปากปกติไม่มีอาการอักเสบหรือเป็นแผล

ระดับ 1 หมายถึง เยื่อช่องปากเริ่มมีสีแดง มีแผลแต่ไม่มีอาการปวด หรือเริ่มมีอาการเจ็บในช่องปากเล็กน้อย

ระดับ 2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีสีแดง มีอาการบวม มีอาการปวด หรือมีแผล สามารถรับประทานอาหารธรรมดาหรืออาหารอ่อนได้

ระดับ 3 หมายถึง เยื่อช่องปากมีสีแดง มีอาการบวม มีอาการปวด หรือมีแผลรับประทานได้เฉพาะอาหารเหลวหรือน้ำได้

ระดับ 4 หมายถึง มีอาการเยื่อช่องปากอักเสบอย่างรุนแรงจนไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำทางปากได้ ต้องได้รับอาหารทางสายยางให้อาหาร หรือทางหลอดเลือดดำทดแทน

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ¹¹⁻¹³

แนวทางการรักษาโดยอ้างอิงจาก Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) in collaboration with the International Society of Oral Oncology (ISOO) guidelines, ESMO clinical practice guidelines, NCCN guidelines, BC Cancer

guidelines สามารถสรุปได้ ดังนี้

การดูแลช่องปากแบบไม่ใช้ยา

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการดูแลช่องปากและฟัน โดยมีแนวทางดังนี้

1. แนะนำให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วย normal saline solution ปริมาณ 15-30 มิลลิลิตร อมในปากอย่างน้อย 30 วินาทีแล้วจึงบ้วนทิ้ง ควรบ้วนปากหลังแปรงฟันทุกครั้งและระหว่างวัน อย่างน้อยรวมกันให้ได้วันละ 4-6 ครั้ง ไม่ให้ใช้น้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของ alcohol

2. การแปรงฟัน ก่อนทำความสะอาดช่องปากและฟันควรเอาอุปกรณ์ในช่องปาก เช่น ฟันปลอมออกเพื่อจะได้ทำความสะอาดช่องปากและฟันได้ทั่วถึง ควรเลือกแปรงสีฟันที่มีขนาดพอเหมาะกับปากและมีขนแปรงอ่อนนุ่มชนิดนุ่มมาก (super soft) การแปรงฟันควรแปรงเบา ๆ ให้ทั่วทุกด้านและทุกซี่ฟัน ควรใช้เวลาในการแปรงฟันอย่างน้อย 90 วินาที อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง

3. การขัดฟัน ควรเลือกด้ายขัดฟันชนิดที่เคลือบไขเพื่อช่วยลดโอกาสเกิดบาดแผล ควรขัดฟันวันละ 1 ครั้ง ไม่ควรขัดฟันเมื่อมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อเลือด 1 ลูกบาศก์มิลลิเมตร

4. แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงอาหารรสจัดทุกชนิด เช่น ผลไม้รสเปรี้ยวจัด อาหารที่ร้อนจัด หรือเย็นจัด เพราะระคายเคืองต่อเยื่อในช่องปากและจะทำให้การผลิตน้ำลายลดลง เปลี่ยนความเป็นกรดต่างในช่องปาก ทำให้เยื่อช่องปากแห้งมากขึ้น

5. แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่เพิ่มความชุ่มชื้นให้กับเยื่อช่องปากจำพวกอาหารอ่อน เย็น เช่น ไอศกรีม แดงโม วุ้น เต้าหู้เย็น นอกจากนี้ยังสามารถแนะนำอาหารที่ปั่นหรือบดละเอียดเพื่อช่วยให้กลืนง่าย เช่น โจ๊ก ข้าวโอ๊ต ข้าวต้ม หรือเลือกรับประทานอาหารเหลวที่มีโปรตีนและแคลอรีสูง เช่น อาหารประเภทซุพ

การดูแลอาการเยื่อช่องปากอักเสบแบบใช้ยาร่วมด้วย

การใช้ยาสำหรับผู้ป่วยที่มีเยื่อช่องปากอักเสบ โดยมากเพื่อวัตถุประสงค์ในการบรรเทาความเจ็บปวดจากภาวะนี้ ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ยาแก้ปวดอย่างเหมาะสม (ตารางที่ 2) โดยหากอาการปวดไม่มากแต่ส่งผลต่อการรับประทานอาหาร อาจพิจารณา topical analgesics/ anesthetics ซึ่งออกฤทธิ์เร็วแต่ไม่นาน ดังนั้นจึงนิยมใช้ก่อนรับประทานอาหารเป็นครั้งคราว แต่ในกรณีที่มีความปวดตลอดเวลาควรพิจารณา oral analgesic drugs เพื่อควบคุมความปวดตลอดทั้งวัน เช่น กลุ่ม non-opioids และ opioid drugs ขึ้นอยู่กับระดับความปวด หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถปรับมาใช้ยาแปะ เช่น fentanyl patch ซึ่งมีข้อดี

ตารางที่ 2 ข้อมูลยาที่ใช้ในภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ¹³

ยา	ขนาดยาและวิธีใช้สำหรับเยื่อช่องปากอักเสบ	หมายเหตุ
Topical analgesics/anesthetics		
Benzylamine HCl	15 มิลลิลิตร กลั้วปากและคอแล้วบ้วนทิ้ง ทุก 2-3 ชั่วโมง	หากผู้ป่วยมีอาการแสบ สามารถเจือจางด้วยน้ำเปล่าได้
2% lidocaine HCl	5-10 มิลลิลิตร กลั้วปากและคอแล้วกลืน ก่อนรับประทานอาหาร	
Oxethazaine- aluminum/magnesium hydroxide	5-10 มิลลิลิตร กลั้วปากและคอก่อน รับประทานอาหาร 15 นาที	
Systemic analgesics		
Paracetamol	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด	
Paracetamol with codeine	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด	
Morphine sulfate	ขนาดยาเริ่มต้น 2-5 มิลลิกรัม ทุก 2-4 ชั่วโมง เมื่อมีอาการปวด	
Morphine sustained release (MST)	คำนวณขนาดยาจากประวัติการได้รับยา immediate release ขนาดยาเริ่มต้น สามารถเริ่มที่ 10 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	• เป็นทางเลือกเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดต่อเนื่อง • ห้ามบด หรือแบ่งเม็ดยา
Transdermal fentanyl patch	คำนวณขนาดยาจากประวัติการได้รับยา immediate release ของยากลุ่ม opioid ที่ได้รับมาก่อนหน้านี้	• อาจจำเป็นต้องคำนวณจาก opioid conversion • แผ่นแปะเปลี่ยนทุก 72 ชั่วโมง • ควรแปะที่บริเวณที่มีขนน้อย
Antifungal /antiviral/antibacterial		
Nystatin oral suspension	1-2 มิลลิลิตร อมกลั้วปากและคอ 5 นาที แล้วกลืนก่อน หรือหลังอาหาร 30 นาที	
Acyclovir cream/ ointment	ทาบริเวณรอยแผล herpes 4-6 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 7-10 วัน	สามารถเริ่มทาได้ตั้งแต่มี อาการเจ็บ
Chlorhexidine mouth wash	15 มิลลิลิตร กลั้วปากและคอ นาน 30 วินาที แล้วบ้วนทิ้งหลังอาหาร	

คือ ออกฤทธิ์นาน ไม่ต้องรับประทานบ่อย ๆ สาเหตุของอาการเจ็บในช่องปากนอกจากภาวะเยื่ออักเสบแล้ว ยังอาจเกิดจากการติดเชื้อในช่องปากได้ด้วย เช่น เชื้อรา เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดมักมีภูมิคุ้มกันต่ำลง ทำให้ติดเชื้อเหล่านี้ได้ง่าย¹³

ภาวะท้องเสียจากยาต้านมะเร็ง

ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่แบ่งตัวอย่างรวดเร็ว ซึ่งรวมถึงในทางเดินอาหารด้วย จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร และอาจทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ได้ เช่น อาการท้องเสีย (chemotherapy related diarrhea; CRD) ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง และมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย fluoropyrimidines โดยเฉพาะ fluorouracil (FU) และ capecitabine หรือ irinotecan อาการท้องเสียที่เกิดจากยาเคมีบำบัดนี้ เป็นหนึ่งในกลุ่มอาการข้างเคียงที่มีผลในการกำหนดขนาดยา (dose limiting toxicity; DLT) อุบัติการณ์ของอาการท้องเสียในระดับรุนแรง (ระดับ 3 หรือ 4) ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดเหล่านี้ คือ ประมาณร้อยละ 5 ถึง 44 โดยจะแตกต่างกันไปตามขนาดยา ชนิดยาเคมีบำบัด และกำหนดการของการบริหารยาในแต่ละรอบ รวมถึงปัจจัยจากผู้ป่วยร่วมด้วย CRD จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรง และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้จากยาเคมีบำบัดหลายชนิด ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยครั้งเพื่อการดูแลแบบประคับประคอง CRD อาจส่งผลให้ต้องเลื่อนกำหนดการในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามกำหนดการที่เหมาะสม ซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษาของผู้ป่วยด้วย ในที่นี้จะกล่าวถึง CRD จากยาเคมีบำบัดที่พบได้บ่อย และแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้¹⁴

พยาธิสรีรวิทยาของอาการท้องเสียจากยาเคมีบำบัด^{15,16}

โดยทั่วไปแล้ว CRD เกิดขึ้นจากกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน ตามชนิดของยาต้านมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับ ปัจจัยร่วมอื่น ๆ เช่น อาหาร ยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยความถี่ของ CRD แตกต่างกันไปตามสูตรเคมีบำบัดและตามกำหนดการบริหารยาในแต่ละรอบ

อาการท้องเสียจาก fluorouracil

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย 5-fluorouracil (5-FU) ร่วมกับ leucovorin ทุกสัปดาห์ จะพบอาการท้องเสียในระหว่างการรักษา โดยกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาพบว่า fluorouracil ทำให้เกิดกระบวนการ mitotic arrest ใน cell cycle ส่งผลให้เกิดการตาย

ของ crypt cell ในทางเดินอาหาร จึงเกิดความไม่สมดุลของอัตราส่วนของ secretory crypt cell กับ villus enterocytes นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการอักเสบของผนังลำไส้ ซึ่งกระตุ้นการหลั่งของของเหลวและอิเล็กโทรไลต์เข้าสู่ลำไส้เล็กและมีเปลี่ยนแปลงของแรงดันออสโมติก (osmotic gradient) ในทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งก่อให้เกิดการดูดของเหลวเข้าสู่อุจจาระเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจึงเกิดการท้องเสียตามมา นอกจากนี้ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่ได้รับการรักษาด้วย 5-FU ที่มีการแสดงออกของเอนไซม์ lactase ในที่บริเวณ brush border ในลำไส้ที่ลดลง อาจนำไปสู่ภาวะ lactose intolerance และทำให้เกิดอาการท้องเสียชนิดออสโมติก จากการมีปริมาณ lactose สะสมที่ทางเดินอาหารร่วมด้วยได้ โดยผู้ป่วยสามารถเกิดอาการท้องเสียได้ตลอดระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยานี้

อาการท้องเสียจาก irinotecan

Irinotecan เป็นยาเคมีบำบัดที่สำคัญในการรักษา colorectal cancer โดยจัดเป็นยาที่พบ CRD ได้บ่อย ซึ่ง CRD จาก irinotecan นี้มี 2 ประเภท คือ CRD ชนิดเฉียบพลัน (acute CRD) ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างหรือเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ซึ่งกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาสามารถอธิบายได้จาก irinotecan และ active metabolite ที่ชื่อว่า SN-38 สามารถกระตุ้น cholinergic pathway ในทางเดินอาหารได้ ทำให้ลำไส้มีความไวต่อการเคลื่อนไหวการเพิ่มขึ้น นอกจากนี้อาจพบอาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับระบบ cholinergic เช่น rhinitis, hyper-salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing และปวดเกร็งช่องท้อง อีกประเภทหนึ่งของอาการท้องเสียจากยา irinotecan คือ CRD ชนิดล่าช้า (delayed CRD) โดยอาจพบได้ระหว่าง 2-14 วันหลังการบริหารยาไปแล้ว อาการท้องเสียจาก irinotecan ชนิดนี้ เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจาก metabolite ที่เป็นสารออกฤทธิ์ของ irinotecan กล่าวคือ SN-38 โดย metabolite ชนิดนี้ สามารถถูกหลั่งกลับมาจากทางเดินอาหาร และ hepatobiliary system ทำให้เกิดความเสียหายต่อเยื่อเมือกในทางเดินอาหารได้โดยตรง นอกจากนี้ irinotecan ยังกระตุ้นการหลั่งของ prostaglandin E₂, thromboxane A₂, tumor necrosis factor-alpha ทำให้เกิดอาการอักเสบของทางเดินอาหาร ก่อเกิดความเสียหายต่อเยื่อบุลำไส้ ทำให้สูญเสียเยื่อผิวและเกิดอาการท้องเสียชนิด secretory diarrhea

อาการท้องเสียจากยามุ่งเป้าและภูมิคุ้มกันบำบัด¹⁶

อาการท้องเสียที่เกิดจากยามุ่งเป้าชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors; TKIs) เช่น erlotinib, cetuximab สามารถเกิดขึ้นได้ แม้อัตราการเกิดจะไม่บ่อยเท่า CRD จาก fluorouracil หรือ irinotecan โดยเฉพาะอาการท้องเสียที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม

กลไกการท้องเสียที่เกิดขึ้นจากยาเหล่านี้ยังไม่แน่ชัด แต่คาดว่าจะเกิดขึ้นได้จากหลายกลไก เช่น การเพิ่มการหลั่งคลอโรไคในทางเดินอาหาร ซึ่งเกิดจากการยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) ทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กส่วนต้นเปลี่ยนแปลงไป นอกจากนี้ข้อมูลในปัจจุบันยังพบว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ (microbiota) อีกด้วย อาการท้องเสียจากการใช้ยาเหล่านี้พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้เองหลังจากใช้ไประยะหนึ่ง โดยไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามอาการท้องเสียจากยามุ่งเป้า เช่น erlotinib สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาตอนท้องว่างเพื่อลดผลข้างเคียงนี้ เนื่องจากอาหารสามารถเพิ่มการดูดซึมยาได้

สำหรับอาการท้องเสียที่เกิดจากการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในการรักษามะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ พบได้บ่อยเช่นเดียวกัน ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab อาการไม่พึงประสงค์จากยาเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป เนื่องจากยาออกฤทธิ์โดยอาศัยการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยใช้หลักการส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันให้มีประสิทธิภาพในการต่อต้านและกำจัดเซลล์มะเร็ง เรียกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันว่า “immune-related adverse events (irAEs)” โดยมีรายงานว่า irAEs ส่งผลต่อหลายระบบในร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง ต่อมไทรอยด์ ตา ดวงตา หัวใจ กล้ามเนื้อและโครงร่าง และระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการท้องเสียได้ ซึ่งผู้ป่วยมักเกิดอาการท้องเสียหลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว 1-2 สัปดาห์

อาการและอาการแสดง

โดยทั่วไปอาการท้องเสียจาก CRD ผู้ป่วยมักมีจำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระที่เพิ่มขึ้น และ/หรือลักษณะของอุจจาระมีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม กล่าวคือ มีการถ่ายเหลวมากขึ้น ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดบิด หรือปวดเกร็งร่วมด้วย หาก CRD รุนแรงขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยมีการสูญเสียน้ำมาก พบความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) การบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลัน (AKI) และภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ เนื่องจาก intestinal mucosa ที่เกิดการฉีกขาดทำให้เกิด bacterial translocation ร่วมกับการมีภาวะ febrile neutropenia ระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยบางรายอีกด้วย

การประเมินและติดตามอาการทางคลินิกของ CRD

การประเมินความรุนแรงของ CRD สามารถประเมินได้จากเกณฑ์จาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) ซึ่งโดยภาพรวมจะประเมินความรุนแรงโดยพิจารณาจากจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระต่อวัน หรือการเพิ่มขึ้นของ ostomy output เมื่อเทียบกับ baseline จากประวัติของผู้ป่วย โดยพิจารณาอาการของผู้ป่วยตามเกณฑ์การประเมินในตารางที่ 3

การรักษาภาวะ CRD¹⁵

การรักษา CRD ประกอบด้วยการรักษาที่ใช้ยาและไม่ใช้ยา เพื่อลดอาการท้องเสียและผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะนี้ ทั้งนี้ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินอย่างต่อเนื่องและระมัดระวังเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ โดยแนวทางในการรักษา CRD ในปัจจุบัน แนะนำให้ปรับเปลี่ยนอาหารระหว่างที่มีอาการท้องเสีย โดยอาจแนะนำให้ผู้ป่วยเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีผลติดก้นนมเป็นส่วนประกอบ งดอาหารรสจัดและของหมักดอง รับประทานอาหารอ่อน ๆ ย่อยง่าย เช่น ข้าวต้มหรือโจ๊ก หากมีอาการถ่ายบ่อยจนร่างกายอ่อนเพลีย ให้ดื่มน้ำเกลือแร่ร่วมด้วยเพื่อทดแทนการสูญเสียน้ำและอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด นอกจากนี้อาจแนะนำให้การลดขนาดมื้ออาหารลงในขณะที่ท้องเสียร่วมด้วย สำหรับการรักษาด้วยยา loperamide จะเป็นการรักษาทางเลือกแรกในการรักษาสำหรับ CRD ที่มีอาการไม่ซับซ้อนหรือไม่รุนแรง ซึ่งขนาดยาเริ่มแรก คือ 4 มิลลิกรัม ตามด้วย 2 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมงหรือ

ตารางที่ 3 นิยามระดับความรุนแรงของอาการท้องเสียจากยาต้านมะเร็ง^{15, 16}

ระดับความรุนแรงของอาการท้องเสีย	คำอธิบายนิยามความรุนแรง
1	จำนวนครั้งของการเพิ่มขึ้นของการถ่ายอุจจาระ น้อยกว่า 4 ครั้งต่อวัน ผู้ป่วยอาจมีปริมาณของ ostomy output เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
2	จำนวนครั้งของการเพิ่มขึ้นของการถ่ายอุจจาระ 4-6 ครั้งต่อวัน ผู้ป่วยอาจมีปริมาณของ ostomy output เพิ่มขึ้นปานกลาง
3	จำนวนครั้งของการเพิ่มขึ้นของการถ่ายอุจจาระ มากกว่า 7 ครั้งต่อวัน และไม่สามารถกลั่นอุจจาระได้ ผู้ป่วยอาจมีปริมาณของ ostomy output เพิ่มขึ้นมาก อาการท้องเสียทำให้การดำเนินชีวิตประจำวันทำได้ยากจำกัด
4	อาการท้องเสียเกิดผลคุกคามต่อชีวิต จำเป็นต้องได้รับการรักษาทันที
5	เสียชีวิต

หลังการถ่ายเหลวทุกครั้ง และผู้ป่วยสามารถหยุดยา loperamide ได้หลังจากที่อาการท้องเสียดีขึ้น เป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมงติดต่อกัน อย่างไรก็ตามหากอาการท้องเสียคงอยู่นานกว่า 24 ชั่วโมง ให้ใช้ยาขนาดสูงขึ้น กล่าวคือ loperamide ขนาด 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมง และหากมีอาการท้องเสียเป็นเวลานานกว่า 48 ชั่วโมงโดยให้ยาในขนาดสูงแล้ว ควรหยุดยา loperamide และนำผู้ป่วยส่งต่อการรักษาในสถานพยาบาลทันที นอกจากนี้ในกรณีท้องเสียระดับรุนแรง อาจจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องลง ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นที่จะต้องได้รับยาในรอบถัดไปของการรักษามะเร็งชนิดนั้น ๆ หรือเลื่อนกำหนดการให้ยาจนกว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น

ยาที่ใช้ในการรักษา CRD^{16,17}

◦ Loperamide

ยา loperamide เป็นอนุพันธ์ของฝิ่นสังเคราะห์และเป็นยาทางเลือกแรกสำหรับการรักษา CRD โดยสามารถลดอุบัติการณ์ของอาการท้องเสียที่เกิดจากยาเคมีบำบัด irinotecan จากร้อยละ 80 เป็นร้อยละ 9 loperamide ออกฤทธิ์โดยเป็น agonist ที่ opioid receptor ในทางเดินอาหารส่งผลให้ peristalsis ลดลงและเพิ่มการดูดกลับของของเหลวได้ loperamide ถูกดูดซึมน้อยมากจากทางเดินอาหาร จึงพบอาการข้างเคียงที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารเป็นหลัก โดยอาจทำให้เกิดลำไส้อุดตัน (paralytic ileus) ได้ โดยเฉพาะการได้รับยาในขนาดสูง ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย colorectal cancer ซึ่งมีพยาธิสภาพของโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วยอยู่แล้ว ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ปวดท้อง ปากแห้ง ง่วงซึม และเวียนหัว

◦ Atropine

ในการรักษา acute CRD ที่เกิดจากยา irinotecan ยา atropine มีข้อบ่งใช้ในการรักษาอาการท้องเสียชนิดนี้ได้ จากกลไกที่ irinotecan สามารถกระตุ้น parasympathetic system ในทางเดินอาหาร จึงใช้ยา atropine ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านที่ตัวรับ cholinergic ด้านฤทธิ์การทำงานของระบบประสาท parasympathetic โดยเป็น competitive inhibitor ของ acetylcholine มีผลยับยั้งฤทธิ์ของ acetylcholine ที่ muscarinic receptor ลดการหลั่งน้ำลาย น้ำเมือก สารคัดหลั่ง และสามารถลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ได้ในข้อบ่งชี้นี้ โดยทั่วไปจะให้ยา atropine 0.3 ถึง 0.6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ (IV) หรือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) โดยมีขนาดยาสูงสุด คือ 1.2 มิลลิกรัม อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ปากแห้ง ตาพร่า รูม่านตาขยาย เพิ่มความดันในลูกตา ปัสสาวะไม่ออก ท้องผูก ทำให้ angina pectoris แย่ลง ในผู้ใหญ่ที่ได้รับ atropine น้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำอย่างช้า ๆ อาจทำให้หัวใจเต้นช้าลงได้

ตารางที่ 4 ข้อเสนอแนะในการจัดการอาการท้องเสียจากยาต้านมะเร็ง¹⁵⁻¹⁷

ยาเคมีบำบัด	ข้อเสนอแนะในการจัดการอาการท้องเสียเบื้องต้น
5-fluorouracil, capecitabine	Loperamide เมื่อเกิดอาการท้องเสีย
Irinotecan	Acute cholinergic symptoms: atropine Delayed: loperamide
Tyrosine kinase inhibitors	ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้เอง โดยไม่ต้องปรับขนาดยา อาจแนะนำ oral rehydration supplement ในช่วงที่มีอาการท้องเสีย
Immunotherapy	อาจจำเป็นต้องมีการหยุดยา immunotherapy ใช้ยาบรรเทาอาการ ด้วย loperamide และ oral rehydration supplement และใช้ ยากลุ่มสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกันในการรักษา

อาการข้างเคียงของยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (mAbs)

อาการข้างเคียงของยา (adverse drug reaction; ADR) ในกลุ่ม monoclonal antibody (mAbs) สามารถจำแนกได้หลายประเภท คือ ADR ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และ ADR ที่เกิดขึ้นแบบไม่เฉพาะเจาะจง โดยภาพรวมแล้ว ประเภทของ ADR ที่ไม่เฉพาะเจาะจง ซึ่งครอบคลุมอาการตั้งแต่ความผิดปกติทั่วไป เช่น อาการอ่อนเพลีย เพลีย รวมไปถึงปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ซึ่งรวมทั้งอาการแพ้และภูมิคุ้มกันไวเกินซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เป็นคำเตือนในยา mAbs หลายชนิด นอกจากนี้ ผลข้างเคียงหรือความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องร่วง คลื่นไส้ ปวดท้อง ปากเปื่อยและแผลในปาก ความผิดปกติของระบบประสาท ได้แก่ ปวดศีรษะเวียนศีรษะและง่วงซึม ความผิดปกติของผิวหนังรวมทั้งลมพิษผื่น และอาการคันมักเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย สำหรับ mAbs ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง และ/หรือโรคทางโลหิตวิทยา มักพบความผิดปกติของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจรวมถึงหลอดลม ไอและหายใจลำบาก นอกจากนี้ยังพบผลข้างเคียงด้านการกดไขกระดูก ในกลุ่มที่ใช้รักษาในข้อบ่งชี้ด้วย สำหรับ ADR ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใน mAbs ที่เป็นคำเตือนในระหว่างการใช้ยา มักเกี่ยวข้องกับการรบกวนระบบภูมิคุ้มกันทำให้มีความไวต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น ความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งบางชนิด โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง คือ ผู้สูงอายุ หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ตารางที่ 5 สรุปข้อควรระวังในการใช้ยากลุ่ม mAbs

ตารางที่ 5 สรุปข้อควรระวังในการใช้ยา กลุ่ม monoclonal antibody (mAbs)¹⁸

อาการข้างเคียง	
ปฏิกิริยาของร่างกายต่อยา monoclonal antibody (mAbs)	
Cytokine release syndrome	มีการปลดปล่อย interleukin-6 และ tumor necrosis factor เพื่อตอบสนองต่อยา mAbs
Hypersensitivity	Type I hypersensitivity และมีการหลั่ง histamine
ผลข้างเคียงจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา	
เพิ่มโอกาสการติดเชื้อ และเชื้อฉวยโอกาส	จากการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ effector ของระบบ
ความสัมพันธ์กับโรคระบบภูมิคุ้มกัน	immune เช่น T-cell, B-cell ตัวอย่างยา tocilizumab, infliximab, rituximab
Cardiomyopathy	ยาบางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้ง human epidermal growth factor receptor 2 ที่อยู่บนเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ยับยั้งสัญญาณต่าง ๆ ภายในเซลล์หัวใจได้ ตัวอย่างยา trastuzumab, pertuzumab
Immune related adverse events	จากกลไกของยาที่กระตุ้นการทำงานของ T-cell lymphocytes ตัวอย่างยา ipilimumab, pembrolizumab

ข้อควรพิจารณาในทางปฏิบัติและผลข้างเคียงของการให้ยา mAbs

ปฏิกิริยาของร่างกายต่อการฉีดยา mAbs

ปฏิกิริยาดังกล่าวอาจเกิดหรือทันทีหลังการให้ mAbs หรือระหว่างได้รับยา โดยผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยานี้อาจแสดงอาการอย่างใดอย่างหนึ่งจาก 2 ประเภทคือ กลุ่มอาการปล่อยไซโตไคน์ (cytokine release syndrome) หรือปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction)¹⁹

Cytokine release syndrome

Cytokine release syndrome (CRS) จาก mAbs เป็นกลุ่มอาการทางระบบที่มีลักษณะของอาการปวดข้อ ร่วมกับปวดกล้ามเนื้อ มีไข้ ปวดศีรษะ การเปลี่ยนแปลงของระบบทางเดินหายใจ หรือความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นผิวหนัง หัวใจเต้นเร็ว กลุ่มอาการนี้สามารถแบ่งตามความรุนแรงได้เป็น 3 ระดับ และการจัดการ CRS ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้น (ตารางที่ 6) โดยพบว่าการเกิด CRS จาก mAbs นั้น ขึ้นอยู่กับประเภทของ mAbs โดยอาจพบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.2 ในกรณีที่ได้รับการรักษาด้วย bevacizumab ซึ่งเป็น humanized mAbs หรืออาจพบได้มากกว่าร้อยละ 5 เมื่อใช้ยา rituximab ซึ่งเป็น chimeric mAbs พยาธิสรีรวิทยา

ตารางที่ 6 แนวทางการจัดการ cytokine release syndrome จาก monoclonal antibody (mAbs) ตามระดับความรุนแรง¹⁹

ระดับความรุนแรง	ข้อแนะนำ
Grade 1: อาการที่พบ คือ ผื่น อาการปวดข้อ หน้าแดง	- หยุดการให้ยา - Supportive treatment ได้แก่ antihistamine
Grade 2: อาการที่พบ คือ อาการจาก grade 1 ร่วมกับความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็วหรือ ผิดจังหวะ ผื่นลมพิษ	- หยุดการให้ยา - Supportive treatment ได้แก่ antihistamine, systemic corticosteroid, fluid therapy
Grade 3: อาการที่พบ คือ อาการจาก grade 1, 2 ร่วมกับระบบการหายใจเปลี่ยนแปลง	- หยุดการให้ยาชั่วคราว - Supportive treatment ได้แก่ antihistamine, systemic corticosteroid, fluid therapy - อาจพิจารณาให้ยากลุ่มยับยั้ง interleukin-6, tumor necrosis factor - พิจารณา invasive oxygen support

กลุ่มอาการนี้อธิบายได้จากการเคลื่อนย้ายของ effector cells เช่น NK-cells และ macrophages ของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อไปต่อต้าน mAbs ที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งจะมีการปล่อยไซโตไคน์ที่สำคัญ คือ interleukin-6 และ tumor necrosis factor (TNF) ซึ่งเป็นผลให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบตามมา ผู้ป่วยจึงแสดงออกด้วยอาการดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามกลุ่มอาการนี้ควรได้รับการติดตามและแก้ไขปัญหาย่างรวดเร็ว เนื่องจากผู้ป่วยสามารถเกิดภาวะการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวได้ หากไม่ได้มีการติดตามและรักษาที่เหมาะสม¹⁹

Hypersensitivity reaction (HSR)¹⁹

Hypersensitivity reaction (HSR) เป็นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกิน ที่อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่พบ คือ มีอาการทางผิวหนัง ตั้งแต่ผื่น (rash) เล็กน้อย จนถึงลมพิษ (urticaria) รุนแรง บางรายอาจพบอาการทางระบบทางเดินหายใจ โดยมีอาการหายใจลำบาก หอบเหนื่อย หดเกร็ง ไข้ หรือความดันโลหิตต่ำ อาการบวมหน้า อาการ angioedema โดย hypersensitivity เหล่านี้มักพบทันทีที่ผู้ป่วยได้รับยาหรือในระยะเวลาน้อยกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งเป็นปฏิกิริยาการเกิดผลข้างเคียงประเภท 1 (type 1 hypersensitivity) ซึ่งมี mediator ที่สำคัญคือ immunoglobulin E (IgE) โดย antigen ซึ่งในที่นี้คือ monoclonal antibody จะไปจับกับ IgE และเกิด mast cell degranulation ทำให้เกิดการหลั่งสารสื่อกลาง (mediator) ต่าง ๆ ออกมา โดยสารสื่อกลาง

ที่สำคัญคือ histamine และสารสื่อกลางอื่นที่พบคือ leukotriene และ prostaglandin ทำให้เกิดอาการดังกล่าวข้างต้น อุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยา hypersensitivity นี้พบมากใน chimeric, humanized และ fully human mAbs ตามลำดับ

สำหรับการจัดการในภาวะ hypersensitivity ประกอบด้วย การหยุดยากลุ่มเสี่ยงทันที การรักษาตามอาการ และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน สำหรับการรักษาด้วยยาภาวะ hypersensitivity ในกรณีรุนแรง พิจารณาดังนี้

1. Epinephrine ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในผู้ใหญ่ให้ขนาด 0.3-0.5 ซีซี ของยา 1:1,000 (1 มิลลิกรัม ต่อมิลลิลิตร) ฉีดซ้ำได้ทุก 10-15 นาที (รวมกันไม่เกิน 1 ซีซี) ในเด็กให้ 0.01 ซีซีต่อกิโลกรัม ฉีดซ้ำให้ทุก 15 นาที (รวมกันไม่เกิน 0.5 ซีซี) จากนั้นอาจให้ซ้ำได้ทุก 4 ชั่วโมงตามอาการ

2. ยาต้านฮิสตามีน สามารถให้ได้ทั้ง H₁ และ H₂ blocker กล่าวคือ diphenhydramine 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (25-50 มิลลิกรัม) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือให้ทางเส้นเลือด และ ranitidine 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางเส้นเลือด

3. Hydrocortisone ฉีดเข้าเส้นเลือด หรือ prednisolone ชนิดรับประทานขนาด 30-60 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแบบ late phase ของ type 1 hypersensitivity

อาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับกลไกการออกฤทธิ์ของยา

การติดเชื้อและการติดเชื้อฉวยโอกาสจาก mAbs

Infliximab เป็น chimeric mAbs ระหว่างแอนติบอดีของหนูและคน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) กับตัวรับ (receptor) ในการจับกับ TNF-alpha โดย infliximab มีข้อบ่งใช้สำหรับ Crohn's disease, rheumatoid arthritis และ ankylosing spondylitis ให้โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดยาที่แนะนำโดยผู้ผลิตสำหรับการรักษา rheumatoid arthritis (RA) คือ 5 มิลลิกรัมในครั้งแรก จากนั้นให้ซ้ำในขนาดเดียวกันในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 6 นับจากครั้งแรก หลังจากนั้นให้ซ้ำทุก 8 สัปดาห์ ทั้งนี้อาจใช้ร่วมกับยาอื่น ๆ โดยเฉพาะ methotrexate สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองไม่สมบูรณ์ต่อแผนการรักษาสามารถปรับเพิ่มขนาด infliximab ได้ทุก 4 สัปดาห์²⁰

เนื่องจากการยับยั้งฤทธิ์ของ TNF-alpha โดย infliximab ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะที่บริเวณข้อต่อแต่เกิดขึ้นทั่วร่างกายโดยเฉพาะระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นการใช้ infliximab อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงขึ้นได้ โดยเฉพาะการติดเชื้อรุนแรงหรือเชื้อฉวยโอกาส แต่การติดตามผลข้างเคียงอย่างต่อเนื่องเป็นสิ่งจำเป็น โดยพบว่า

infliximab มีรายงานการก่อให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสโดยเฉพาะวัณโรค โดยส่วนใหญ่เป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคซึ่งอยู่ในระยะสงบหรือระยะแฝงแสดงอาการของวัณโรคออกมา แต่ก็มีบางรายงานที่พบการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคติดเชื้อชนิดอื่น เช่น necrotizing fasciitis, listeriosis, histoplasmosis, coccidiomycosis, disseminated cryptococcal infection, Pneumocystis jirovecii pneumonia, Peptostreptococcus pericarditis, pulmonary cryptococcosis ดังนั้น ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วย infliximab จึงจำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค และต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคติดเชื้ออื่น ๆ อย่างใกล้ชิด²¹

Rituximab เป็นยาในกลุ่ม humanized mAbs ที่จับกับตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ซึ่งพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวกลุ่ม B-cell กระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์มะเร็ง (apoptosis) ผ่าน 3 กลไกหลัก คือ 1) antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) กระตุ้นกระบวนการกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย effector cells 2) complement-dependent cytotoxicity (CDC) กระบวนการกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย complement และ 3) การจับที่เซลล์โดยตรงและทำให้เกิด apoptosis ดังนั้นยาจึงมีผลข้างเคียงด้านระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะการติดเชื้อที่จำเป็นต้องอาศัย effectors ดังกล่าวเพื่อกำจัดออกจากร่างกาย อาการข้างเคียงจาก rituximab ที่พบอุบัติการณ์สูงคือการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B reactivation)²²

จากการสำรวจพบว่า มีผู้ที่เคยติดเชื้อหรือติดเชื้อเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี 350 ล้านราย²³ โดยประมาณร้อยละ 75 อยู่ในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแปซิฟิกตะวันออก รวมถึงประเทศไทยด้วย ดังนั้น จึงต้องมีการระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาจากการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายต่าง ๆ เช่น เอนไซม์ตับสูงผิดปกติ ภาวะตับอักเสบนับพัน ภาวะตับวาย และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 5 ส่งผลให้ต้องเลื่อนหรือหยุดการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งหมายความว่ารวมถึงที่มี rituximab เป็นส่วนประกอบด้วย มีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่มี HBsAg เป็นบวกภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบว่ามีอุบัติการณ์ร้อยละ 20-57 โดยมีการกำเริบในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab ประมาณร้อยละ 50 การศึกษาของ Yeo ในประเทศฮ่องกง²² พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab โดยไม่มีการป้องกันด้วยยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีผล HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวก มีอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ

ยาเคมีบำบัดสูตรที่ไม่มี rituximab ถึงร้อยละ 25 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่ rituximab ร่วมกับสเตียรอยด์เพิ่มโอกาสการกำเริบมากถึง 13.8 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเคมีบำบัดสูตรนี้ มีรายงานว่า การให้ยาต้านไวรัส lamivudine ในผู้ที่ตรวจพบ HBsAg หรือ Anti-HBc เป็นบวกก่อนที่จะได้รับยาที่มีผลกดภูมิคุ้มกัน ช่วยลดอัตราการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ถึงร้อยละ 87 และลดการเกิดตับอักเสบบีได้ถึงร้อยละ 84 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาในประเทศเกาหลีใต้²⁴ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP หากไม่ให้ยาต้านไวรัสก่อนจะมีการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 59.1 กรณีที่ตรวจพบ HBsAg เป็นบวก โดยพบว่า entecavir ช่วยป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีได้ดีกว่า lamivudine (อัตราการกำเริบร้อยละ 6.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 39.3 จาก entecavir และ lamivudine ตามลำดับ) ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ควรได้รับการติดตามการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างใกล้ชิด และให้ยาต้านไวรัสในรายที่จำเป็น

คำแนะนำในการให้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีภายหลังรับยากดภูมิคุ้มกัน ในปี ค.ศ. 2016 สรุปว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีผล HBsAg บวกไม่ว่าจะพบระดับ HBV-DNA มากกว่าหรือน้อยกว่า 2,000 IU ต่อมิลลิลิตร แนะนำให้รับยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกัน เช่น rituximab โดยแนะนำให้ยาต้านไวรัส lamivudine หรือ entecavir หรือ tenofovir ในกลุ่มที่มีระดับ HBV-DNA น้อยกว่า 2,000 IU ต่อมิลลิลิตร และแนะนำให้ยาต้านไวรัส entecavir หรือ tenofovir มากกว่า lamivudine ในกลุ่มที่มีระดับ HBV-DNA มากกว่า 2,000 IU ต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาการให้ยาต้านไวรัส 6 ถึง 12 เดือน ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นลบและ Anti-HBc เป็นบวกแนะนำให้ยาต้านไวรัสป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีกรณี que ตรวจพบระดับ HBV-DNA ในเลือดหรือก่อนได้รับยาเคมีบำบัดที่มี monoclonal anti-CD20 โดยแนะนำระยะเวลาการให้ยาต้านไวรัส 6 ถึง 12 เดือนเช่นเดียวกัน²⁵

Cardiomyopathy จากการยับยั้ง human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

ยาที่ยับยั้ง human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

เป็นยามุ่งเป้าที่ใช้สำหรับการรักษามะเร็งที่มีการแสดงออกของ HER2 เป็นบวก โดยยาที่ออกฤทธิ์ต่อ HER2 นี้ มีทั้งชนิดที่เป็น small molecule และชนิดที่เป็น monoclonal antibody ที่สำคัญ คือ trastuzumab และ pertuzumab โดยอาการข้างเคียงต่อหัวใจจากการบำบัดรักษา

มะเร็งในยากลุ่มนี้ หมายถึง การลดลงของประสิทธิภาพการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายล่าง (LVEF) มากกว่าร้อยละ 10 จากค่าเริ่มต้น หรือมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 50²⁶ โดยภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาดังกล่าวสามารถกลับคืนเป็นปกติได้ กล่าวคือ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocyte) ไม่ถูกทำลายหรือไม่เกิดการตาย และประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจสามารถกลับคืนได้ หลังจากหยุดยา สาเหตุและกลไกการเกิดพิษต่อหัวใจยังไม่ทราบแน่ชัด มีการศึกษาพบว่า การรอดชีวิตของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลดลงจากการรบกวนและยับยั้งการส่งสัญญาณในเซลล์ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มในหัวใจร่วมกับการเกิดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์ต้นกำเนิดสูญเสียความสามารถในการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่โตเต็มที่ รวมถึงการสร้างเครือข่ายของหลอดเลือดที่เลี้ยงเซลล์ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ขึ้นกับยาเคมีบำบัดที่ได้รับด้วย โดยผู้ที่รับยา trastuzumab เพียงตัวเดียว มีอัตราการเกิดพิษต่อหัวใจ ร้อยละ 2-8 อัตราการเกิดพิษต่อหัวใจจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้เคมีบำบัดในการรักษาร่วมด้วย เมื่อใช้ร่วมกับ paclitaxel อัตราการเกิดพิษต่อหัวใจเพิ่มขึ้น 6 เท่าและเพิ่มขึ้น 14-15 เท่าเมื่อใช้ร่วมกับ anthracyclines^{26, 27}

หากเกิดพิษต่อหัวใจจากการใช้ยา trastuzumab ควรพิจารณาหยุดการใช้ยา แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะหัวใจล้มเหลว โดยอาจหยุดใช้ยาชั่วคราวและประเมินซ้ำ หากพบ LVEF เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 50 ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาใหม่อีกครั้ง โดยติดตามและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อหัวใจซ้ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือ angiotensin receptor blocker (ARB) และ beta-blocker ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา anthracyclines ร่วมด้วย โดยการประเมินอาการและติดตามการใช้ยาเป็นไปในแนวทางเดียวกับการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว^{27, 28}

Immune related adverse events (irAEs) และข้อควรระวังของยาภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ

อาการข้างเคียงที่เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป ตามคำแนะนำจาก National Comprehensive Cancer Network (NCCN) เรียกอาการข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันว่า “immune-related adverse events (irAEs)” โดยมีรายงานว่า irAEs มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง immune checkpoint หรือภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งเป็น mAbs เช่น pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab และ atezolizumab

โดยผลข้างเคียงนี้ส่งผลต่อหลายระบบในร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง ต่อมไทรอยด์ ตับ ดวงตา หัวใจ กล้ามเนื้อและโครงร่าง ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท และระบบทางเดินหายใจ เกณฑ์ในการพิจารณาระดับความรุนแรงการเกิด irAEs นี้จะขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เกี่ยวข้อง ซึ่งการเกิดอาการข้างเคียงนอกจากจะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาของผู้ป่วยแล้ว ยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิต ความปลอดภัย ความร่วมมือในการรักษา รวมถึงชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย โดยเฉพาะการเกิด irAEs ชนิด pneumonitis, การกดไขกระดูก ระบบประสาท และระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งวิธีการจัดการโดยภาพรวมของภาวะ irAEs จะคล้ายคลึงกันในแต่ละระบบดังแสดงในตารางที่ 7^{29,30} และข้อควรระวังของยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ สรุปได้ในตารางที่ 8

ตารางที่ 7 แนวทางการจัดการ cytokine release syndrome จาก monoclonal antibody (mAbs) ตามระดับความรุนแรง¹⁹

ระดับความรุนแรงของ irAE	ข้อแนะนำในการรักษา
Grade 1	สามารถพิจารณาให้ยา immunotherapy ต่อไปได้ แต่ให้เฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ยกเว้นการเกิด irAEs ชนิด pneumonitis, การกดไขกระดูก ระบบประสาท และระบบหัวใจและหลอดเลือด ควรพิจารณาหยุดยาทันที
Grade 2	หยุดให้ยาชั่วคราว พิจารณาให้ยาครั้งใหม่ได้หากอาการผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ อาจพิจารณาให้ยา systemic corticosteroid ขนาดต่ำ เช่น prednisolone 0.5-1.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ปรับขนาดยาลงช้า ๆ มากกว่า 4-6 สัปดาห์
Grade 3	พิจารณาหยุดยาและพิจารณาให้ยา systemic corticosteroid ขนาดสูง เช่น prednisolone 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันหรือ methylprednisolone IV 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน; ปรับขนาดยาลงช้า ๆ มากกว่า 4-6 สัปดาห์ หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาอาจพิจารณาการใช้ infliximab หรือ cyclosporin
Grade 4	หยุดการให้ยาถาวร และให้ supportive treatment ร่วมกับ systemic corticosteroid ขนาดสูง และ/หรือ immunosuppressant

irAEs = immune related adverse events

ตารางที่ 8 ข้อควรระวังของยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ⁵

ยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	การประเมินก่อนใช้ยา	การติดตามผลข้างเคียง	มาตรการป้องกันภาวะแทรกซ้อน
Corticosteroid	• ติดเชื้อง่าย • เบาหวาน • ความดันโลหิตสูง • ต้อกระจก • กระดูกพรุน	• Viral/opportunistic infection • Plasma glucose • Eye exam	• Hyperglycemia • Bone mass density	• Calcium 1,000-1,500 มิลลิกรัม • Vitamin D 800 ยูนิตต่อวัน
Methotrexate	• กดการทำงานของไขกระดูก • การทำงานผิดปกติของตับ • ติดเชื้อง่าย • ภาวะโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดขนาดใหญ่ (megaloblastic anemia) • ปอดอักเสบ	• CBC • LFT • Serum creatinine • Viral hepatitis profile	• CBC • LFT • Serum creatinine • ทุก 1 เดือนช่วงแรก	• ยาขับออกทางไต ไม่ควรให้ยาในผู้ป่วยที่มี serum creatinine มากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร • แนะนำการหยุดยาก่อนมีบุตร อย่างน้อย 3 เดือน
Leflunomide	• กดการทำงานของไขกระดูก • การทำงานผิดปกติของตับ • ติดเชื้อง่าย	• CBC • LFT • Serum creatinine • Viral infection	• CBC • LFT • Serum creatinine • ทุก 1 เดือนช่วงแรก	• แนะนำการหยุดยาค่อนมีบุตร อย่างน้อย 2 ปี

CBC = complete blood count, LFT = liver function test

ตารางที่ 8 ข้อควรระวังของยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ (ต่อ)

ยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	การประเมินก่อนใช้ยา	การติดตามผลข้างเคียง	มาตรการป้องกันภาวะแทรกซ้อน
Cyclophosphamide	• กดการทำงานของไขกระดูก • ติดเชื้อง่าย • เลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ • ประจำเดือนหมดก่อนวัยปกติ • เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง • คลื่นไส้อาเจียน	• CBC • LFT • Serum creatinine • Viral infection • Urine analysis	• CBC • LFT • Serum creatinine • ทุก 1 เดือนช่วงแรก หลังจากนั้นทุก 1-3 เดือน	• แนะนำการดื่มน้ำเพิ่มขึ้น • ปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวาย • ให้อาบน้ำที่สัปดาห์ก่อนการให้ยาทางหลอดเลือดดำ • แนะนำการหยุดยาก่อนมีบุตรอย่างน้อย 3 เดือน • ขนาดยาสะสมไม่ควรเกิน 36 กรัม
Azathioprine	• กดการทำงานของไขกระดูก • การทำงานผิดปกติของตับ • ติดเชื้อง่าย	• CBC • LFT • Serum creatinine • Viral infection • Urine analysis	• CBC • LFT • Serum creatinine • Urine analysis • ทุก 1 เดือนช่วงแรก หลังจากนั้นทุก 1-3 เดือน	• ติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวทุก 1-2 สัปดาห์ในช่วงแรก • หลังจากนั้นทุก 1-3 เดือน
Mycophenolate mofetil, Mycophenolic acid	• ระคายเคืองทางเดินอาหาร เช่น ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน • กดการทำงานของไขกระดูก	• CBC • LFT • Serum creatinine • Urine analysis • Viral infection	• CBC • LFT • Serum creatinine • ทุก 1 เดือนช่วงแรก หลังจากนั้นทุก 1-3 เดือน	• ติดตามอาการท้องเสีย

CBC = complete blood count, LFT = liver function test

ตารางที่ 8 ข้อควรระวังของยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น ๆ^๕ (ต่อ)

ยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	การประเมินก่อนใช้ยา	การติดตามผลข้างเคียง	มาตรการป้องกันภาวะแทรกซ้อน
Cyclosporin	• การทำงานผิดปกติของไต-ตับ • ความดันโลหิตสูง • กดการทำงานของไขกระดูก • ติดเชื้อง่าย	• Blood pressure • CBC • LFT • Serum creatinine • Urine analysis • Viral infection	• CBC • LFT • Serum creatinine • Urine analysis • ทุก 1 เดือนช่วงแรก - หลังจากนั้นทุก 3 เดือน	• ควบคุมความดันโลหิต • หากให้ร่วมกับยาลดไขมันกลุ่ม statin อาจต้องมีการปรับขนาดยา statin เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงจาก statin
Tacrolimus	• การทำงานผิดปกติของไต-ตับ • ความดันโลหิตสูง • กดการทำงานของไขกระดูก • ติดเชื้อง่าย • ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	• Blood pressure • plasma glucose • CBC • LFT • Serum creatinine • Urine analysis • Viral infection	• CBC • LFT • Serum creatinine • ทุก 1 เดือนช่วงแรก - หลังจากนั้นทุก 1-3 เดือน	• ควบคุมความดันโลหิต • ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด • การให้ร่วมกับยาด้านเชื้อรา azoles อาจทำให้ระดับยาสู่สูงขึ้น

CBC = complete blood count, LFT = liver function test

บทสรุป

ยาเคมีบำบัดและยากดภูมิคุ้มกันเป็นยาที่มีลักษณะพิเศษสำคัญหลายประการ เช่น มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อน มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาเพียงเล็กน้อยสามารถส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาได้ ยาอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้มาก มีข้อควรระวังและข้อห้ามใช้จำนวนมาก อีกทั้งยังมีปฏิกิริยาระหว่างยาได้มากเช่นกัน ผลข้างเคียงที่พึงระวังจากการใช้ยากลุ่มนี้สามารถแบ่งได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลกับเซลล์ชนิดอื่น ๆ ที่มีการแสดงออกของตัวรับ (receptor) เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาสเนื่องจากการกดภูมิคุ้มกัน ความเสี่ยงในการเกิด cardiomyopathy การเกิดภาวะ immune related adverse events และอีกประเภทหนึ่ง คือ ผลข้างเคียงที่เกิดจากแพ้ และภูมิคุ้มกันไวเกิน (hypersensitivity) เกสซกรจึงควรให้การติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยาสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:1713-21.
2. Miller RP TR, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. Toxins (Basel) 2010;2:2490-518.
3. Malyszko J KK, Kozlowski L, Malyszko J, et al. Nephrotoxicity of anticancer treatment. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:924-36.
4. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. Int J Cardiol. 2010; 144:3.
5. Devita V, Lawrence TS, Rosenberg AS. Cancer: Principles and practices of oncology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2019.
6. Weiss RB, Donehower RC, Wiernike PH, et al. Hypersensitivity reactions from Taxol. J Clin Oncol. 1990; 8:1263-8
7. Lassus M, Scott D, Leylond JB. Allergic reaction associated with cremophor E containing antineoplastic. Proc Am Clin Oncol. 1985; 4: 268.
8. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, et al. A comparison of two prophylactic regimen for hypersensitivity reaction to paclitaxel. Gynecol Oncol. 2002;84:420-5.
9. Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita JVT, Hellman A, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice in Oncology. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1993:2385-2394.
10. Shih A, Miasowski C, Dodd MJ, et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. Cancer Nurs. 2003;26:222-93.
11. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21 (Supplement 5):261-5.
12. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, et al. NCCN Task Force Report: Prevention and management of mucositis in cancer care. JNCCN. 2008;6:51-21.

13. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-67.
14. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer.* 2005; 4:375.
15. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2918.
16. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2014; 15:e447.
17. Cascinu S, Bichisao E, Amadori D, et al. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer.* 2000; 8:65.
18. Niebecker R, Kloft C. Safety of therapeutic monoclonal antibodies. *Curr Drug Saf.* 2010;5(4): 275-86.
19. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist.* 2008;13:725—32.
20. Infliximab,: J.K. Aronson Editor, Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition), Elsevier, 2016, Pages 73-97,
21. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology.* 2005;44:714—20.
22. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27:605-11.
23. Mendez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int.* 2011;31(3): 330–9.
24. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer.* 2013; 49:3486.
25. Fernando B, Melisa D. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients. *World J Hepatol.* 2016;18;8 (8): 385-94
26. Gunaldi M, Paydas S, Duman BB, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single- centre study. *J Oncol Pharm Practice.* 2016;22(2): 242-7.
27. Xue J, Jiang Z, Qi F, et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J Breast Canc.* 2014;17(4):363-9.
28. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;30(1), 22-8.
29. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immunotherapy-related toxicity (Version 1.2020). [cited 2022, Oct 22]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
30. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1069-86.

Pharmacogenetic Test Counseling and Interpretation

ศุภทัต ชูมนุ่มวัฒน์
ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ



บทนำ

เภสัชพันธุศาสตร์เป็นศาสตร์ที่ศึกษาถึงผลกระทบของลักษณะทางพันธุกรรมหรือยีน (gene) ที่มีการตอบสนองต่อยา¹ ปัจจุบันในประเทศไทยสามารถตรวจยีนที่มีผลกับยาที่ใช้บ่อยในประชากรไทย เช่น allopurinol, carbamazepine, phenytoin, sulfamethoxazole-trimethoprim, tacrolimus, clopidogrel และจำนวนการตรวจยีนที่เพิ่มขึ้นในแต่ละปีโดยเฉพาะยีน human leukocyte antigen (HLA) ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา² ดังนั้น เภสัชกรจึงมีโอกาสดำเนินการปรึกษาทางเภสัชกรรมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่มีผลตรวจยีนสำหรับยาข้างต้น รวมไปถึงการมีบทบาทสำหรับการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาที่มีเกี่ยวข้องกับการตรวจยีน ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอประเด็นสำคัญในการให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยหรือประชาชนทั่วไปและการแปลผลตรวจยีนที่พบบ่อยในประเทศไทย

รูปแบบการตรวจยีน

การตรวจยีนในปัจจุบันอาจแบ่งได้สองลักษณะตามวัตถุประสงค์ ช่วงเวลา หรือความเหมาะสมทางคลินิก ได้แก่

1. Reactive testing³ คือ การตรวจยีนเมื่อพบข้อบ่งชี้ของยาที่เป็นคู่กัน โดยมากมักจะเป็นการตรวจยีนจำนวนไม่มาก หรืออาจตรวจเป็นกลุ่มของยีนซึ่งมีหลักฐานว่าสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา การตรวจยีนในโรงพยาบาลรัฐบาลในประเทศไทยมักเป็นรูปแบบนี้ เนื่องจากมีความสะดวกและจำเพาะต่อการปฏิบัติงาน อีกทั้งการตรวจบางชนิด เช่น *HLA-B*15:02* หรือ *HLA-B*58:01* นั้นอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของกรมบัญชีกลางหรือสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.)^{4, 5} เนื่องจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงความคุ้มค่าของการตรวจในทางคลินิก⁶ ทำให้การตรวจยีนข้างต้นมีแนวโน้มที่จะถูกส่งตรวจได้เพิ่มขึ้นเมื่อมีข้อบ่งชี้ของยาที่เกี่ยวข้อง เช่น carbamazepine และยีน *HLA-B*15:02* หรือ allopurinol และยีน *HLA-B*58:01* อย่างไรก็ตาม การตรวจในลักษณะนี้มักมีช่วงเวลาที่ต้องรอผลตรวจ (turnaround time) โดยเฉพาะโรงพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจยีนด้วยตนเอง อาจต้องรอผลตรวจประมาณหนึ่งสัปดาห์และอาจทำให้การจัดการด้านยาไม่ทันทั่วทั้งที่ในบางกรณี

2. Pre-emptive testing³ คือ การตรวจยีนก่อนที่จะมีข้อบ่งชี้ของยา โดยมากมักเป็นการตรวจยีนหลายชนิดที่สัมพันธ์กับการใช้ยาที่พบได้บ่อย ซึ่งการตรวจลักษณะนี้มีข้อดีคือ ผู้ป่วยจะมีผลตรวจยีนพร้อมสำหรับประกอบการตัดสินใจใช้ยาเมื่อมีข้อบ่งชี้โดยไม่จำเป็นต้องรอเวลา

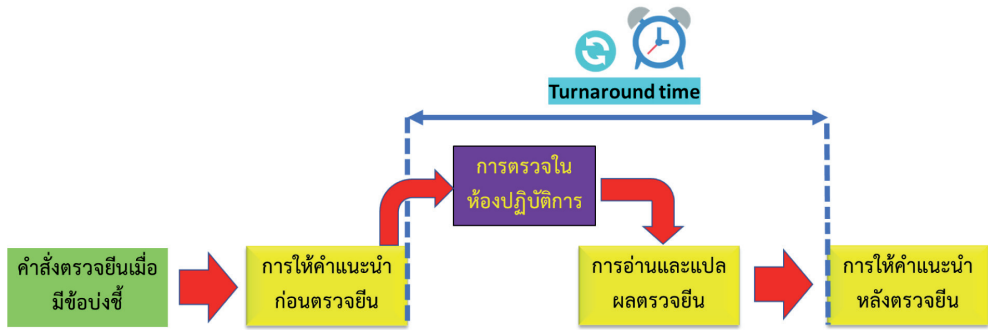
เหมือนกรณีของ reactive testing และชนิดของยีนที่ตรวจมักเป็นยีนใน 4 กลุ่มที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ได้แก่

- 1) เอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพยา เช่น cytochrome P450 (CYP)
- 2) ตัวพาของยา (drug carrier)
- 3) ตัวรับของยา (drug receptor) และ
- 4) human leukocyte antigen (HLA) ที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยา

ยาบางชนิดจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลของยีนมากกว่า 1 กลุ่มในการประกอบการตัดสินใจ เช่น phenytoin ที่สามารถใช้ยีน *CYP2C9* และ *HLA-B** เพื่อประกอบการตัดสินใจในการใช้ยานอกจากรูปแบบการตรวจข้างต้น ยังมีรูปแบบการตรวจในเชิงของเทคโนโลยีการตรวจที่ทำให้ผลการตรวจอาจแตกต่างกันในแง่ของความไวอีกด้วยซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

การให้คำแนะนำสำหรับการตรวจยีน

เภสัชกรเป็นบุคลากรที่มีศักยภาพในการให้คำแนะนำผู้ป่วยหรือบุคลากรทางการแพทย์แบบแผนการปฏิบัติงานที่เกี่ยวข้องกับการตรวจยีนในโรงพยาบาลนั้นอาจมีความหลากหลายโรงพยาบาลบางแห่งนั้นมีงานบริการตรวจยีนที่มีเภสัชกรเป็นผู้ปฏิบัติงานหลัก (pharmacist-led pharmacogenomic service)^{8,9} สัดส่วนความรับผิดชอบต่อการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการตรวจยีนในงานบริการลักษณะนี้จะอยู่กับเภสัชกรเป็นส่วนใหญ่และทำงานประสานกับบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ การให้คำแนะนำจะมีทั้งก่อนการตรวจ (pre-test counseling) และหลังการตรวจ (post-test counseling) ดังรูปที่ 1 ซึ่งการให้คำแนะนำทั้งสองช่วงมีวัตถุประสงค์หลักแตกต่างกันออกไป กล่าวคือ การให้คำแนะนำก่อนการตรวจเป็นการแนะนำเพื่อให้เกิดความเข้าใจเหตุผลของการตรวจและความคาดหวังจากผลตรวจที่ถูกต้องเป็นหลัก ในขณะที่การให้คำแนะนำหลังการตรวจจะเน้นไปที่การทบทวนความเข้าใจและสื่อสารข้อมูลผลตรวจยีนและการเปลี่ยนแปลงทางยาที่จะเกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม ในโรงพยาบาลบางแห่งอาจไม่ได้มีรูปแบบงานบริการที่จัดตั้งขึ้นเฉพาะ ทำให้บทบาทของเภสัชกรในการให้คำแนะนำอาจเป็นลักษณะของการขอคำปรึกษาเป็นครั้งคราว แต่บทบาทของการให้คำแนะนำลักษณะนี้ยังคงควรให้เป็นไปตามกรอบของงานบริการเต็มรูปแบบเช่นกัน



รูปที่ 1 ลักษณะของการให้คำแนะนำการตรวจยีนในทางปฏิบัติ

การให้คำแนะนำก่อนการตรวจยีน (pre-test counseling)

แม้จะเป็นที่ทราบดีว่าการตรวจยีนนั้นสามารถช่วยในการตัดสินใจใช้ยาในทางคลินิกได้ แต่ก่อนเข้ารับการตรวจผู้ป่วยหรือผู้ที่ต้องการตรวจนั้นจำเป็นต้องได้รับข้อมูลที่ถูกต้องและเพียงพอสำหรับการตัดสินใจ ซึ่งการตรวจยีนในบางสถานการณ์อาจมีความไม่เหมาะสมหรือไม่มีความจำเป็น รวมถึงการใช้ประโยชน์จากผลการตรวจในการตัดสินใจนั้นอาจมีจำกัดและผิดไปจากลักษณะการใช้ที่ต่างไปจากหลักฐานเชิงประจักษ์ ซึ่งประเด็นเหล่านี้เภสัชกรผู้ให้คำแนะนำควรมีความรู้ความเข้าใจที่ชัดเจนสำหรับการตรวจยีนแต่ละชนิด ข้อจำกัดของเทคโนโลยีการตรวจยีนที่ใช้ในโรงพยาบาลของตน อีกทั้งเภสัชกรจำเป็นจะต้องสัมภาษณ์และประเมินความเข้าใจ (understanding) ความคาดหวัง (expectation) และข้อกังวล (concern) ของผู้ป่วยหรือผู้ที่ จะรับการตรวจเพื่อนำข้อมูลที่ได้อไปประกอบการวางแผนให้คำแนะนำเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ถูกต้อง มีความคาดหวังที่ตรงกับความเป็นจริง และคลายความกังวลต่อการตรวจยีนในครั้งนั้นมากที่สุด

ประเด็นในการให้คำแนะนำก่อนการตรวจยีนอาจแบ่งออกได้เป็น 4 ส่วน¹⁰ ดังนี้

1. ความเหมาะสมของการตรวจยีน เป็นสิ่งที่เภสัชกรควรสัมภาษณ์และประเมินก่อนกระบวนการในส่วนอื่น ๆ แม้จะมีผู้คัดกรองมาก่อนหน้าแล้วก็ตาม เพื่อความถูกต้องและลดภาระที่ไม่จำเป็นในการให้คำแนะนำอื่น ๆ ต่อไป ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทั้งต่อผู้ป่วยและเภสัชกรในด้านการจัดการเวลาและภาระงานประจำวัน ตัวอย่างของสถานการณ์ที่ไม่จำเป็นต้องตรวจยีน เช่น

- เคยมีผลตรวจยีนอยู่ก่อนแล้ว ซึ่งเภสัชกรควรสอบถามประวัติการตรวจยีนในครั้งก่อน

- เคยมีประวัติแพ้รุนแรงต่อยาที่เป็นคู่ยา-ยีน (drug-gene pair; DGP) แต่ต้องการตรวจเพื่อคัดกรองความเสี่ยงแพ้ยา

- เคยได้รับยามาก่อนเป็นเวลานานและไม่พบปัญหาจากการใช้ยา เช่น ผู้ป่วยโรค trigeminal neuralgia ที่เคยเป็นมาก่อนและได้รับการรักษาด้วย carbamazepine ในครั้งก่อนหน้าเป็นเวลา 2-3 เดือนและไม่มีปัญหาแพ้ยารุนแรงเกิดขึ้น

- เคยได้รับยามาก่อนและทราบขนาดการใช้ยาที่ชัดเจนแล้ว เช่น ผู้ป่วย atrial fibrillation ที่ใช้ยา warfarin เพื่อป้องกันการเกิด stroke มาเป็นเวลานานจนทราบขนาดยา warfarin ที่เหมาะสมแล้ว

หากทำการคัดกรองเบื้องต้นแล้วพบว่าผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ของการตรวจยีน เกสัชกรควรแจ้งกลับไปยังแพทย์ผู้สั่งตรวจเพื่ออธิบายให้เกิดความเข้าใจและแพทย์สามารถตัดสินใจใช้ยาที่เหมาะสมตามข้อมูลทางคลินิกที่มีอยู่ในขณะนั้นได้

2. เหตุผลและความสำคัญของการตรวจยีน โดยทั่วไปการทราบถึงลักษณะและความแปรผันของยีนนั้นช่วยให้ทราบแนวทางการจัดการด้านยา ที่อาจแบ่งออกได้เป็น 3 เหตุผลหรือลักษณะ (ตารางที่ 1) ได้แก่

- 1) การบรรเทาหรือหลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา
- 2) การเลือกชนิดยาที่เหมาะสม
- 3) การปรับขนาดยาที่เหมาะสม

อย่างไรก็ตาม การตรวจทั้ง 3 ลักษณะข้างต้นมักเป็นการตรวจตามหลักเกณฑ์ชุดสิทธิประโยชน์ของกรมบัญชีกลางและสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ แต่ในทางปฏิบัติอาจมีการตรวจยีนในลักษณะอื่น ๆ ที่อยู่นอกเหนือขอบเขตของชุดสิทธิประโยชน์ เช่น การตรวจยีนเพื่ออธิบายการล้มเหลวต่อการรักษาหรืออธิบายปรากฏการณ์แพ้ยา หรือการตรวจเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับประเมินโอกาสที่บุตรหลานของตนจะมียีนดังกล่าว¹⁰ ดังนั้น ผู้ที่ต้องการตรวจด้วยวัตถุประสงค์เหล่านี้จำเป็นต้องชำระค่าบริการด้วยตนเอง ซึ่งเกสัชกรควรอธิบายประเด็นค่าใช้จ่ายตามสิทธิ์การรักษาให้กับผู้เข้ารับการตรวจด้วยเช่นกัน

คู่ยา-ยีน (DGP) ที่ใช้ในทางคลินิกแต่ละคู่มีวัตถุประสงค์ที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้น เกสัชกรจึงจำเป็นต้องจัดเตรียมข้อมูลเหล่านี้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อประกอบการอธิบายเหตุผลและความสำคัญของการตรวจยีน

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของคู่ยา-ยีนและลักษณะการใช้ผลตรวจยีนเพื่อการจัดการด้านยา

ลักษณะการ จัดการด้านยา	ยีน	ยา	เหตุผลและคำแนะนำเบื้องต้น
หลีกเลี่ยง เหตุการณ์ ไม่พึงประสงค์ จากยา	<i>HLA-B*58:01</i>	Allopurinol ¹¹	หลีกเลี่ยงการใช้ allopurinol ในผู้ที่มี <i>HLA-B*58:01</i> allele เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยง ต่อการเกิด SCARs
	<i>HLA-B*15:02</i> และสมาชิกของ <i>HLA-B75</i> <i>serogroup*</i>	Carbamazepine ¹²	หลีกเลี่ยงการใช้ carbamazepine ในผู้ที่มี <i>HLA-B*15:02</i> หรือ allele อื่น ๆ ของ <i>HLA-B75 serogroup</i> เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยง ต่อการเกิด SCARs
	<i>SLCO1B1</i>	Simvastatin ¹³	ผู้ที่มี SNP ของยีน <i>SLCO1B1</i> มีความเสี่ยง ต่อการเกิดความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อจาก การใช้ simvastatin จึงอาจจำเป็นต้องเปลี่ยน ไปใช้ยา hydrophilic statins เช่น pravastatin หรือ rosuvastatin หรือ ลดขนาดยา simvastatin ลง
การเลือกชนิดยา ที่เหมาะสม	<i>CYP2C19</i>	Clopidogrel ¹⁴	หากมี loss-of-function allele ของยีน <i>CYP2C19</i> อาจทำให้ปริมาณ clopidogrel ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ลดลงจึงอาจพิจารณาใช้ยา prasugrel หรือ ticagrelor แทน
	<i>CYP2D6</i>	Codeine ¹⁵	Polymorphism ของยีน <i>CYP2D6</i> อาจทำให้ ฤทธิ์แก้ปวดลดลงทำให้คุมอาการปวดไม่ได้ หรือยาถูกเปลี่ยนเป็น morphine มากขึ้นและ เสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียง จึงควร พิจารณาใช้ยาอื่นแทน
การเลือกขนาดยา ที่เหมาะสม	<i>CYP3A5</i>	Tacrolimus ¹⁶	Polymorphism ของยีน <i>CYP3A5</i> ส่งผล การทำงานของเอนไซม์ <i>CYP3A5</i> และ ประสิทธิภาพของยา tacrolimus จึงอาจ จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นเพื่อลดความ เสี่ยงของ graft rejection

**HLA-B75 serogroup* ได้แก่ ยีน *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21* และ *HLA-B*15:31*
CYP = cytochrome P450, SCARs = severe cutaneous adverse reactions, SNP = single nucleotide polymorphism, *SLCO1B1* = *Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1*

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของคู่ยา-ยีนและลักษณะการใช้ผลตรวจยีนเพื่อการจัดการด้านยา (ต่อ)

ลักษณะการจัดการด้านยา	ยีน	ยา	เหตุผลและคำแนะนำเบื้องต้น
การเลือกขนาดยาที่เหมาะสม (ต่อ)	<i>CYP2C9</i> <i>VKORC1</i>	Warfarin ¹⁷	Polymorphism ของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>VKORC1</i> ส่งผลให้ความต้องการของขนาดยา warfarin ลดลง และผู้ป่วยมีความไวต่อยา warfarin เพิ่มขึ้น ตามลำดับ การใช้ข้อมูล genotype ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ มีส่วนช่วยให้การประมาณขนาดยา warfarin ที่ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงของการรักษามีความถูกต้องมากขึ้น

VKORC1 = vitamin K epoxide reductase complex subunit 1

3. ความเข้าใจและความคาดหวังต่อผลตรวจยีน เป็นสิ่งที่ต้องเน้นย้ำ การอธิบายแนวคิดพื้นฐานของพันธุศาสตร์และเภสัชพันธุศาสตร์ด้วยภาษาที่เข้าใจง่ายเป็นสิ่งสำคัญ แม้แต่คำว่า “DNA” นั้นอาจเป็นคำที่ยากหรือซับซ้อนเกินไปสำหรับผู้ป่วยบางราย ดังนั้น เภสัชกรจึงจำเป็นต้องเรียบเรียงเนื้อหาหรือจัดทำชุดข้อมูลเพื่อให้ความรู้ในส่วนนี้ไว้ง่ายๆ นอกจากนี้เภสัชกรยังจำเป็นต้องอธิบายกระบวนการตรวจยีนเบื้องต้น ข้อจำกัดของเทคโนโลยีการตรวจยีนที่ใช้ในโรงพยาบาล และที่สำคัญควรเน้นย้ำให้ผู้ป่วย ญาติ หรือผู้รับการตรวจทราบว่าผลการตรวจยีนนี้เป็นไปเพื่อการใช้ยาที่ “เหมาะสม” ซึ่งอาจจะไม่ใช่ยาที่ “ดีที่สุด” เสมอไป ซึ่งประเด็นนี้มักเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนและก่อให้เกิดเป็นความคาดหวังที่ไม่ตรงกับความเป็นจริงหรือหลักฐานทางวิชาการ และอาจส่งผลทำให้เกิดความผิดหวังหรือความไม่ไว้วางใจในตัวบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องหากผลการรักษาไม่เป็นที่ไปตามความคาดหวังที่ตั้งไว้

4. การจัดการที่จะเกิดขึ้นภายหลังการตรวจ เป็นสิ่งที่จำเป็นต้องระบุให้ชัดเจน กล่าวคือ เภสัชกรควรระบุ turnaround time รายละเอียดผู้ที่ติดต่อ เอกสารที่จะได้รับ ช่องทางในการติดต่อแจ้งผลตรวจและให้คำแนะนำ รวมถึงบุคคลที่มีสิทธิ์เข้าถึงข้อมูลผลตรวจยีน พร้อมกันนี้ เภสัชกรควรอธิบายถึงผลตรวจที่เป็นไปได้และการจัดการสำหรับผลตรวจแต่ละแบบ ซึ่งรายละเอียดของการให้ข้อมูลในช่วงก่อนตรวจยีนนั้นควรเป็นการอธิบายในภาพกว้างเพื่อให้เห็นว่าแนวทางจะเป็นไปในลักษณะใด จะส่งผลกระทบต่อการใช้ยา ค่าใช้จ่ายในการรักษาที่อาจเปลี่ยนไป การทำกิจกรรมประจำวันอย่างไร เพื่อให้ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัววางแผนสำหรับการจัดการเบื้องต้นเพื่อไม่ให้เกิดความกังวลเมื่อทราบผลตรวจแล้ว

การแปลผลตรวจยีน

การแปลผลตรวจยีนจะมีประสิทธิภาพหากผู้แปลผลมีความรู้พื้นฐานด้านเภสัชพันธุศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ รวมถึงแนวทางการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับยานั้น ซึ่งเภสัชกรเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านยาที่มีศักยภาพในการทำหน้าที่ดังกล่าว สำหรับเภสัชกรที่อาจไม่คุ้นเคยกับเภสัชพันธุศาสตร์ จำเป็นต้องศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับคำศัพท์และนิยามของศัพท์นั้น ๆ ที่อาจพบในรายงานผลตรวจดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวอย่างคำศัพท์ที่จำเป็นในการทำความเข้าใจและอาจพบในรายงานผลตรวจยีนสำหรับเภสัชกร¹⁸⁻²⁰

คำศัพท์	ความหมาย/คำอธิบาย
Allele	ตำแหน่งของชนิดเบสบน nucleotide ที่ตำแหน่ง (locus) ที่สนใจบนสาย DNA เนื่องจากในมนุษย์มีเบส 4 ชนิด ดังนั้นจึงมี allele 4 ชนิด คือ allele A, allele C, allele G และ allele T ในกลุ่มประชากรหนึ่ง ๆ โดยทั่วไปมักมีความถี่ของ allele แต่ละชนิดที่คงที่ โดย allele ที่มีความถี่ของการพบมากที่สุดในกลุ่มประชากรจะเรียกว่า major allele และ allele ที่พบน้อยกว่าจะเรียกว่า minor allele
Genotype	ส่วนผสมของคู่ allele ที่ locus ที่สนใจบนโครโมโซม การเขียนสัญลักษณ์ของ genotype ของยีนมักเขียนโดยใช้ชนิด allele ที่ locus ที่สนใจของแต่ละแท่งโครโมโซม เช่น G/G (หรือ GG, G/A (หรือ GA) หรือ A/A (หรือ AA) เป็นต้น โดย genotype ที่มีความถี่มากที่สุดอาจเรียกว่า wild-type genotype
Phenotype	กำหนดการแสดงออกทางร่างกายหรือภายนอกที่ถูกกำหนดโดยลักษณะของ genotype เช่น สีผม สีตา หรือการทำงานของเอนไซม์ที่ช้าลงหรือเร็วกว่าคนส่วนใหญ่
Heterozygous/ homozygous	คือ ลักษณะยีนที่สนใจที่อธิบายด้วยลักษณะของ genotype โดย homozygous gene คือ ยีนซึ่งมี genotype ที่ locus ใด ๆ ที่มีคู่ allele เป็นเบสชนิดเดียวกัน เช่น A/A หรือ G/G เป็นต้น ในขณะที่ genotype ที่คู่ allele เป็นเบสต่างชนิดกัน เช่น A/G หรือ C/T จะเรียกว่า heterozygous gene
Haplotype	คือ คำเรียกลักษณะของ segment ของสาย DNA หรือยีนที่มีกลุ่มของ alleles ที่สนใจ ตั้งแต่ 2 alleles ขึ้นไปในตำแหน่งที่ต่างกัน โดย allele เหล่านี้มักจะถูกถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปด้วยกันและมักมีผลต่อการแสดงออกของ phenotype ตัวอย่างเช่น allele A ที่ตำแหน่ง 3673 (หรือ -1639) และ allele T ที่ตำแหน่ง 6484 ของยีน VKORC1 มักจะมีการถ่ายทอดไปด้วยกันและมีผลต่อความไวต่อยา warfarin เหมือนกัน โดย haplotype ของยีนหรือ segment หนึ่ง ๆ ของสาย DNA อาจมีได้มากกว่า 1 รูปแบบหากมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่บริเวณดังกล่าว

การรายงานผลตรวจยีนมักระบุข้อมูล genotype, phenotype และคำอธิบายผลต่อการตอบสนองต่อยา รวมถึงคำแนะนำในการจัดการยาเบื้องต้น ซึ่งการแปลผลโดยทั่วไปนั้นไม่มีความซับซ้อน เกสัชกรสามารถอ่านผล ทำความเข้าใจ และประยุกต์ผลกับผู้ป่วยตามคำแนะนำในผลตรวจยีนเพื่อพิจารณาแนวทางการจัดการยาที่จำเพาะต่อไปได้ อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจยีนบางรูปแบบอาจต้องระมัดระวังในการแปลผล เนื่องจากจำนวนยีนที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาที่ผิดปกตินั้นมีมากกว่าหนึ่งชนิด หากเทคโนโลยีในการตรวจยีนที่เลือกใช้นั้นสามารถตรวจลักษณะความแปรผันของยีนได้รูปแบบเดียว (หรืออัลลีลเดียว) ส่งผลต่อการเกิดปัญหาผลลบลวงได้ เช่น กรณีของการตรวจ *HLA-B*15:02* ที่มีกาศัยวิธีการตรวจ 2 แบบ²¹ คือ วิธีคัดกรองแบบเพียงอัลลีลเดียว (allele specific screening) ซึ่งรายงานผลตรวจเป็นแบบ positive/negative หรือการพบ/ไม่พบอัลลีล *HLA-B*15:02* ดังนั้น กรณีที่ผลตรวจเป็นลบหรือไม่พบอัลลีลดังกล่าว ผู้แปลผลจะระบุไม่ได้ว่าลักษณะของยีน *HLA-B* นั้นเป็นอย่างไร ในขณะที่ยีกวิธีหนึ่ง คือ การทำ *HLA-typing* ซึ่งอาศัยหลักการการหาลำดับเบส (sequencing) ของยีนที่สนใจ หรือการ hybridize กับโพรบจำนวนมาก ทำให้สามารถระบุชนิดของอัลลีลได้ชัดเจนว่าเป็น *HLA-B*15:02* หรือเป็นอัลลีลอื่น ๆ ความแตกต่างในส่วนนี้มีความสำคัญเนื่องจากการแพ้ยา carbamazepine แบบรุนแรงนั้นสัมพันธ์กับทุก *HLA-B* allele ที่เป็นสมาชิกของ B75 serotype^{22, 23} ซึ่งประกอบไปด้วย *HLA-B*15:02*, *HLA-B*15:08*, *HLA-B*15:11*, *HLA-B*15:21* และ *HLA-B*15:31*^{24, 25} รวมถึง *HLA-A*31:01* ซึ่งพบบ่อยในกลุ่มประชากรทวีปยุโรป²⁶ ดังนั้น การตรวจยีนแบบ allele specific screening ต่อ *HLA-B*15:02* ที่แม้จะช่วยคัดกรองกรองผู้ที่เสี่ยงแพ้ยารุนแรงได้เป็นส่วนใหญ่ แต่จะไม่สามารถคัดกรองอัลลีลเสี่ยงอื่น ๆ ได้ ทำให้การอ่านผลตรวจที่เป็นลบจำเป็นต้องระมัดระวังอย่างมาก และไม่ควรอธิบายในลักษณะว่าผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยารุนแรง ตัวอย่างของการแปลผลตรวจ *HLA-B*15:02* แสดงดังตารางที่ 3 ดังนั้น เกสัชกรจึงควรประสานงานกับนักเทคนิคการแพทย์ของโรงพยาบาลหรือห้องปฏิบัติการที่ให้บริการเพื่อยืนยันว่าวิธีการตรวจยีนที่ใช้นั้นเป็นแบบใด

เมื่อเกสัชกรแปลผลตรวจยีนและพิจารณาแนวทางการจัดการยาแล้ว ควรนำข้อพิจารณาดังกล่าวเสนอแก่แพทย์ผู้รับผิดชอบผู้ป่วยหรือดำเนินการตามลำดับงานที่กำหนดไว้ของแต่ละโรงพยาบาลเพื่อสรุปแนวทางการจัดการยาก่อนจะแจ้งผลแก่ผู้ป่วยต่อไป

ตารางที่ 3 ตัวอย่างการแปลผลการตรวจ HLA-B*15:02⁷

ผลการตรวจกรณีใช้วิธี allele specific screening	ผลการตรวจกรณีใช้วิธี sequencing-based screening	การแปลผล [†]
ผลตรวจเป็นบวก (positive result) หรือมีอัลลีล HLA-B*15:02	HLA-B*15:02 / HLA-B*15:02 หรือ HLA-B*15:02 / X [†]	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดแพ้ยา รุนแรงแบบ SJS/TEN
ผลตรวจเป็นลบ (negative result) หรือไม่พบอัลลีล HLA-B*15:02	X [†] / X [†]	ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดแพ้ยา รุนแรงแบบ SJS/TEN ไม่แตกต่างจาก ประชากรส่วนใหญ่

X หมายถึง อัลลีลอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ HLA-B*15:02

[†]ในกรณีที่ X เป็นอัลลีล HLA-B*15:08, HLA-B*15:11, HLA-B*15:21, HLA-B*15:31 ให้แปลผลเช่นเดียวกับกรณีที่พบอัลลีล HLA-B*15:02 ส่วนกรณีที่ตรวจพบ HLA-A*31:01 นั้นให้แปลผลว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการแพ้ยารุนแรงแบบ SJS/TEN และ DRESS

DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, HLA = human leukocyte antigen, SJS = Stevens-Johnson syndrome, TEN = toxic epidermal necrolysis

การให้คำแนะนำหลังการตรวจยีน (post-test counseling)

โดยทั่วไปบุคลากรที่ติดต่อกับผู้ป่วยควรเป็นผู้ที่มีองค์ความรู้ด้านเภสัชพันธุศาสตร์ที่ดีเพื่อการตอบคำถามและอธิบายเพิ่มเติมกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อสงสัย ดังนั้นเภสัชกรจึงมักเป็นหนึ่งในบุคลากรที่ได้รับมอบหมายให้ติดต่อกับผู้ป่วย ซึ่งแนวทางการให้คำแนะนำหลังจากได้ผลการตรวจยีนและทราบแนวทางการจัดการด้านยาสำหรับผู้ป่วยแล้ว เภสัชกรควรให้คำแนะนำตามกรอบเดียวกับช่วงก่อนตรวจยีน ยกเว้นส่วนของการคัดกรองความเหมาะสมของการตรวจ อนึ่ง เภสัชกรควรสื่อสารในลักษณะของการทบทวนสิ่งที่ได้ให้คำปรึกษาไปก่อนหน้านี้ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยอาจไม่ได้รับการให้คำแนะนำก่อนตรวจอย่างเป็นระบบ การสัมภาษณ์และประเมินความรู้ความเข้าใจดังที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้จึงมีความสำคัญ

เหตุผลและความสำคัญของการตรวจยีน เป็นสิ่งที่ควรทบทวนกับผู้ป่วยอีกครั้งว่าการตรวจยีนมีความสำคัญอย่างไรต่อการใช้ยา เหตุใดจึงมีการตรวจยีน และผลตรวจดังกล่าวถูกใช้ในการจัดการด้านยาของผู้ป่วยร่วมกับข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ ของผู้ป่วยอย่างไร

ความเข้าใจและความคาดหวังต่อผลตรวจยีน เป็นส่วนที่จำเป็นต้องทบทวนเช่นเดียวกัน เนื่องจากการให้คำแนะนำในครั้งแรกอาจยังไม่ทำให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับพันธุศาสตร์และเภสัชพันธุศาสตร์ได้ทั้งหมด ดังนั้น เภสัชกรจึงควรใช้โอกาสนี้ในการประเมินและปรับความรู้ความเข้าใจ และความคาดหวังต่อผลการตรวจยีน เพื่อให้การอธิบายผลตรวจมีประสิทธิภาพมาก

ที่สุด นอกจากนี้อาจเตรียมเอกสารหรือสื่อที่เหมาะสมกับระดับความสามารถในการทำความเข้าใจหรือความถนัดของผู้ป่วย รวมถึงแนะนำช่องทางในการติดต่อสอบถามบุคลากรทางการแพทย์เพิ่มเติม

การจัดการที่จะเกิดขึ้นภายหลังการตรวจ เภสัชกรควรให้คำแนะนำที่จำเพาะตามผลการตรวจและแผนการจัดการที่พิจารณาพร้อมกับแพทย์ เมื่อให้คำแนะนำแล้วเภสัชกรควรให้โอกาสผู้ป่วยในการซักถามเพิ่มเติมหรือตอบข้อสงสัยที่มี อย่างไรก็ตามเมื่อผู้ป่วยทราบผลตรวจและแผนการจัดการด้านยาแล้ว อาจมีข้อกังวลหรือลังเลที่จะปฏิบัติตามแผนการรักษาใหม่ ดังนั้น เภสัชกรจึงควรประเมินความกังวลเหล่านี้และนำกลับมาพิจารณาพร้อมกับแพทย์อีกครั้งเพื่อให้การรักษานั้นมีความเหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุด นอกจากนี้ เภสัชกรควรมีการจัดทำและส่งมอบเอกสารผลตรวจ^{27, 28} เช่น บัตรแสดงผลตรวจยีน หรือจดหมายแจ้งผลตรวจ เพื่อมอบให้แก่ผู้ป่วยนำติดตัวกลับไปด้วยพร้อมอธิบายการปฏิบัติตัว เช่น การพกและแสดงเอกสารผลตรวจยีนนี้กับสถานพยาบาลที่ไม่เคยเข้ารับบริการมาก่อนทุกครั้ง เนื่องจากข้อมูลผลตรวจยีนในปัจจุบันยังไม่สามารถเชื่อมต่อหรือส่งข้อมูลระหว่างโรงพยาบาลได้ ซึ่งเป็นประเด็นปัญหาเดียวกับประวัติการแพ้ยา

บทสรุป

การให้คำแนะนำและการแปลผลตรวจยีนมีความสำคัญต่อการรักษาด้วยยาของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก เภสัชกรมีบทบาทสำคัญร่วมกับบุคลากรทางสาธารณสุขในการคัดกรอง สร้างความรู้ความเข้าใจและความคาดหวังต่อผลการตรวจที่ถูกต้อง รวมไปถึงการแปลผลและทราบข้อจำกัดของการตรวจยีนในโรงพยาบาลของตนเองเพื่อให้การตัดสินใจในการใช้ยาและการให้คำแนะนำการจัดการและข้อควรปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยนั้นมีความถูกต้อง ตามหลักการบริหารทางเภสัชกรรมที่มุ่งผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

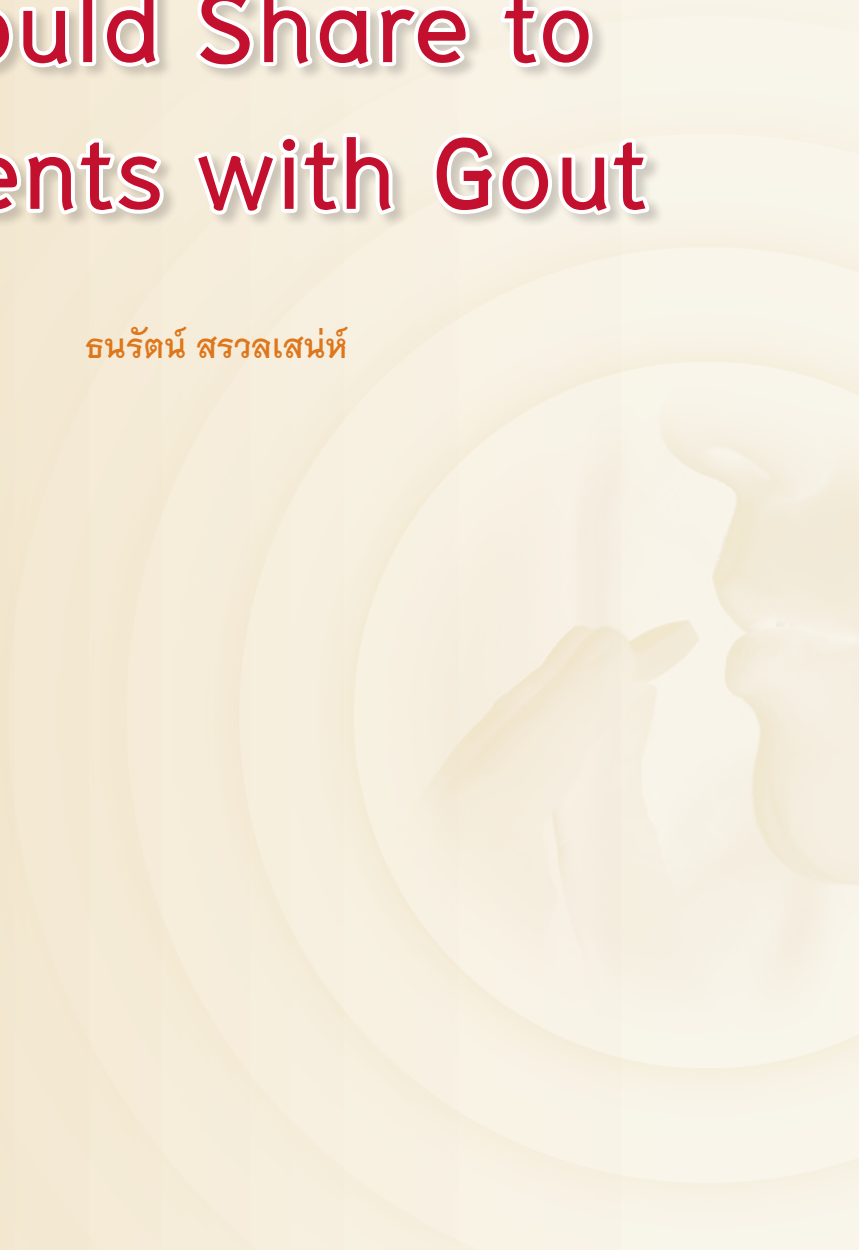
1. Bishop JR. Pharmacogenetics. Handb Clin Neurol. 2018;147:59-73.
2. Koomdee N, Kloypan C, Jinda P, et al. Evolution of HLA-B Pharmacogenomics and the importance of PGx data integration in health care system: a 10 years retrospective study in Thailand. Front Pharmacol. 2022;13:866903.
3. Owusu Obeng A, Samwald M, Scott SA. Chapter 13 - Reactive, point-of-care, preemptive, and direct-to-consumer pharmacogenomics testing. In: Lam YWF, Scott SA, editors. Pharmacogenomics (second edition): Academic Press; 2019. p. 369-84.

4. ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (ฉบับที่ 17) พ.ศ. 2562 เรื่อง ประเภทและขอบเขตของบริการสาธารณสุข. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136, ตอนพิเศษ 106 ง (ลงวันที่ 29 เมษายน 2562).
5. ประกาศคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เรื่อง หลักเกณฑ์การดำเนินงานและการบริหารจัดการกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสำหรับผู้มีสิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ พ.ศ. 2564 และหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขการรับค่าใช้จ่ายเพื่อบริการสาธารณสุขของหน่วยบริการ (ฉบับที่ 2). ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 138, ตอนพิเศษ 52 ง (ลงวันที่ 9 มีนาคม 2564).
6. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al. Cost-effectiveness analysis of HLA-B*5801 testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population. *PLoS One*. 2014;9(4):e94294.
7. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-9.
8. Stauble CK, Jeiziner C, Bollinger A, et al. A guide to a pharmacist-led pharmacogenetic testing and counselling service in an interprofessional healthcare setting. *Pharmacy (Basel)*. 2022;10(4):86.
9. Bain KT, Schwartz EJ, Knowlton OV, et al. Implementation of a pharmacist-led pharmacogenomics service for the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PHARM-GENOME-PACE). *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2018;58(3):281-9 e1.
10. Allen JD, Pittenger AL, Bishop JR. A scoping review of attitudes and experiences with pharmacogenomic testing among patients and the general public: implications for patient counseling. *J Pers Med*. 2022;12(3).
11. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2016;99(1):36-7.
12. Manson LEN, Swen JJ, Guchelaar HJ. Diagnostic test criteria for HLA genotyping to prevent drug hypersensitivity reactions: a systematic review of actionable HLA recommendations in CPIC and DPWG guidelines. *Front Pharmacol*. 2020;11:567048.
13. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):112-7.
14. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23.
15. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):376-82.
16. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(1):19-24.
17. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(4):625-9.

18. Wall JD, Pritchard JK. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet.* 2003;4(8):587-97.
19. Owen RP, Gong L, Sagreiya H, et al. VKORC1 pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genom.* 2010;20(10):642-4.
20. Li A, Meyre D. Jumping on the train of personalized medicine: a primer for non-geneticist clinicians: part 1. fundamental concepts in molecular genetics. *Current psychiatry reviews.* 2014;10(2):91-100.
21. Kim S, Misra A. SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:289-320.
22. Capule F, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, et al. Association of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with the HLA-B75 serotype or *HLA-B*15:21* allele in Filipino patients. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):533-41.
23. Yuliwulandari R, Kristin E, Prayuni K, et al. Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the HLA-B75 serotype. *Pharmacogenomics.* 2017;18(18):1643-8.
24. Jaruthamsophon K, Tipmanee V, Sangiemchoey A, et al. *HLA-B*15:21* and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: pooled-data and in silico analysis. *Sci Rep.* 2017;7:45553.
25. Sukasem C, Chaichan C, Nakkrut T, et al. Association between HLA-B Alleles and carbamazepine-induced maculopapular exanthema and severe cutaneous reactions in Thai patients. *J Immunol Res.* 2018;2018:2780272.
26. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-81.
27. โครงการวิจัย เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรม *HLA-B*15:02* เพื่อประกอบการใช้ยา carbamazepine ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงเมื่อ 14 ตุลาคม 2565. เข้าถึงได้จาก https://pharmacy.mahidol.ac.th/newsfile/RESEARCHARTICLE/20210802-carbamazepine_update2.pdf.
28. โครงการวิจัย เภสัชพันธุศาสตร์เพื่อการใช้ยาสมเหตุผลในประเทศไทย. แนวปฏิบัติทางเภสัชกรรมคลินิกสำหรับการตรวจลักษณะพันธุกรรม *HLA-B*58:01* เพื่อประกอบการใช้ยา allopurinol ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2564 [อินเทอร์เน็ต]. เข้าถึงเมื่อ 14 ตุลาคม 2565. เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/newsfile/RESEARCHARTICLE/20210802-allopurinol_update2.pdf.

Counseling Pearls Should Share to Patients with Gout

ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์



บทนำ

โรคเกาต์ (gout) เป็นโรคข้ออักเสบที่พบได้บ่อยในเพศชาย¹ คือ ความชุกประมาณร้อยละ 0.1-10² และจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยโรคเกาต์เกิดจากการสะสมของผลึกโมโนโซเดียมยูเรต (monosodium urate crystals) ที่บริเวณข้อและรอบ ๆ ข้อ และทำให้เกิดอาการปวดข้อขึ้น ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกาต์² คือ ภาวะกรดยูริก (uric acid) ในเลือดสูง (hyperuricemia) พันธุกรรม พฤติกรรมการรับประทานอาหาร การดื่มแอลกอฮอล์ โรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง และโรคไตเรื้อรัง รวมถึงการใช้ยาบางชนิดด้วย เช่น ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazides หรือ loop diuretics, calcineurin inhibitors, niacin

การรักษาโรคเกาต์มีเป้าหมายสำคัญ 2 ประการ³ คือ บรรเทาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ (acute gouty arthritis) และป้องกันการปวดซ้ำ (recurrent acute attacks) รวมถึงป้องกันการเกิดก้อนโทฟัส (tophus) ข้อถูกทำลาย (joint destruction) การเกิดนิ่วในกระเพาะปัสสาวะหรือทางเดินปัสสาวะ (urolithiasis) และการเกิดโรคไตเรื้อรังด้วย การรักษาโรคเกาต์จึงประกอบด้วย การรักษาด้วยยา ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ให้ได้ตามเป้าหมายที่ควรจะเป็น โดยเฉพาะภาวะกรดยูริกในเลือดสูง ทั้งนี้ มีการศึกษาแบบสังเกตที่แสดงให้เห็นว่า การรักษาโรคเกาต์ที่ยังมีความไม่เหมาะสมนั้นเกิดจากการขาดความรู้เกี่ยวกับโรคเกาต์และการรักษาของผู้ป่วยและบุคลากรทางสาธารณสุข⁴ ดังนั้น เกสัชกรหรือบุคลากรทางสาธารณสุขจึงควรแนะนำและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยโรคเกาต์ทราบและเข้าใจเกี่ยวกับโรคเกาต์ เป้าหมายของการรักษาโรคเกาต์ และแนวทางที่จะทำให้ได้ผลการรักษาตามเป้าหมายดังกล่าว รวมถึงเน้นย้ำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาและปรับพฤติกรรมให้เหมาะสมและต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคเกาต์ได้ต่อไป

อาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์

อาการและอาการแสดงที่นำผู้ป่วยโรคเกาต์มาพบแพทย์ส่วนใหญ่ คือ อาการปวดข้อ ซึ่งเกิดจากการสะสมของผลึกโมโนโซเดียมยูเรตที่บริเวณข้อและรอบ ๆ ข้อ กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบขึ้น โดยลักษณะของอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ส่วนใหญ่มีอาการปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง ตอบสนองไม่ดีต่อยาแก้ปวดทั่วไป มีผลกระทบต่อการใช้งานของข้อดังกล่าว และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ ทั้งนี้ หากรักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ได้ไม่เหมาะสมหรือไม่สามารถบรรเทาอาการอักเสบได้มากพอ อาจมีผลทำให้อาการปวดมีความรุนแรงมากขึ้นได้

ประเด็นคำแนะนำที่สำคัญของการรักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ มีดังนี้

- ผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ควรได้รับการรักษาด้วยยาแก้ปวดหรือยาลดการอักเสบ **ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ** โดยยาแก้ปวดหรือยาลดการอักเสบที่สามารถพิจารณาใช้ได้เป็นอันดับแรก คือ คอลจิซีน (colchicine) หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) หรือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทั้งนี้ ควรเลือกใช้ยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) เป็นอันดับแรก เนื่องจากยาทั้ง 3 กลุ่มมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาใช้คอลจิซีนร่วมกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดรับประทานหรือทรามาดอล (tramadol) ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดระดับรุนแรง (คะแนนความปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 7 จาก 10 คะแนน เมื่อประเมินโดยใช้ numerical rating scale) และ/หรือมีอาการปวดหลายข้อร่วมด้วย^{5, 6}

- **ขนาดยาคอลจิซีน** ที่ใช้ในการรักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์มีความสำคัญ หากใช้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไป อาจทำให้ประสิทธิภาพในการระงับปวดลดลงได้ ทั้งนี้ หากอ้างอิงตามแนวทางการรักษาของ The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)⁵ หรือ American College of Rheumatology (ACR)⁶ ขนาดยาคอลจิซีนที่แนะนำคือ เริ่มต้นด้วยขนาด 1.2 มิลลิกรัม (หรือ 2 เม็ด) แล้วตามด้วยขนาด 0.6 มิลลิกรัม (หรือ 1 เม็ด) ในอีก 1 ชั่วโมงต่อมา จากนั้นอีก 12 ชั่วโมงต่อมา จึงแนะนำให้รับประทานในขนาด 0.6 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง จนกว่าอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์จะหายไป ซึ่งโดยทั่วไปจะใช้เวลาประมาณ 3-10 วัน สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ พ.ศ. 2555 โดยสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย³ ได้แนะนำขนาดยาคอลจิซีนไว้ คือ รับประทานครั้งละ 0.6 มิลลิกรัม (หรือ 1 เม็ด) วันละ 2-4 ครั้ง ทั้งนี้ ในปัจจุบัน **ไม่แนะนำ** ให้ใช้คอลจิซีนขนาดสูง หรือรับประทานครั้งละ 1.2 มิลลิกรัม (หรือ 2 เม็ด) ทุก 2 ชั่วโมง จนกว่าอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์จะหายไปแล้ว เพราะมีโอกาสทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากคอลจิซีนมากกว่าการใช้ยาในขนาดที่แนะนำข้างต้น โดยเฉพาะอาการท้องเสีย (odd ratio [OR] 21.3 [95% confidence interval (CI)] 7.9-56.9)⁷

- ในขณะที่มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ นอกจากการรักษาด้วยยา ดังกล่าวข้างต้นแล้ว **การประคบเย็น** (cold compression) ด้วย ice pack นาน 30 นาที วันละ 4

ครั้ง จะช่วยบรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดข้อได้ดีกว่าการไม่ประคบเย็นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸

- กรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาลดระดับกรดยูริกในเลือด (urate lowering therapy, ULT) อยู่ และเกิดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ขึ้น ปัจจุบัน **ไม่จำเป็น** ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือด⁶ ผู้ป่วยสามารถใช้อยาลดระดับกรดยูริกในเลือดต่อเนื่องไปได้ โดยให้ร่วมกับยาลดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ดังกล่าวข้างต้น

- หลังให้การรักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ด้วยยาแก้ปวดดังกล่าวข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยควรจะมีคะแนนความปวด (pain score) ลดลงจากก่อนเริ่มรักษามากกว่าร้อยละ 20 ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา หรือมากกว่าร้อยละ 50 ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา จึงจะถือว่าผู้ป่วย **ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา**⁶ แต่หากผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนความปวดน้อยกว่าเกณฑ์ข้างต้น จะถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามากพอ อาจพิจารณาเปลี่ยนยาที่ใช้รักษาอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์เป็นชนิดอื่นแทน หรือเพิ่มยาชนิดอื่นร่วมด้วย

การใช้ยาเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด

เป้าหมายของการใช้ยาเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด คือ ลดระดับกรดยูริกในเลือดให้ต่ำกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร^{3, 5, 6} ซึ่งเป็นระดับของกรดยูริกในเลือดที่มีโอกาสสะสมในข้อและทำให้เกิดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ได้น้อยทั้งในเพศชายและเพศหญิง¹ แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการของโรคเกาต์มาก เช่น พบก้อนโทฟัสจากการตรวจร่างกาย อาจจำเป็นต้องลดระดับกรดยูริกในเลือดให้ต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร สำหรับข้อบ่งใช้ของยาลดระดับกรดยูริกในเลือด⁶ คือ ผู้ป่วยที่มีก้อนโทฟัส มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้งต่อปี) มีโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 2 หรือแย่กว่า หรือมีประวัติเป็นนิ่วในไต โดยยาที่ใช้ลดระดับกรดยูริกในเลือด ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase (xanthine oxidase inhibitors ได้แก่ allopurinol และ febuxostat) และยาที่มีฤทธิ์ขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric agents ได้แก่ probenecid, sulfinpyrazone และ benzbromarone) ทั้งนี้ ยากลุ่ม xanthine oxidase inhibitors จะเป็นยาอันดับแรกที่ใช้พิจารณาใช้เพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้ผู้ป่วย หากไม่มีข้อห้ามใช้ของยากลุ่มดังกล่าว

จากรายงานการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห้ภูมิาน⁹ พบว่า มีผู้ป่วยโรคเกาต์ที่

ได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับกรดยูริกในเลือดเพียง **ร้อยละ 47 เท่านั้นที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาอย่างดีในช่วงเวลา 1-2 ปีที่ได้รับการรักษา** โดยเป็นการประเมินจากอัตราการรับยาต่อเนื่องจากใบสั่งยา (ต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80) การนับเม็ดยา (มีปริมาณยาเหลือไม่มากกว่าร้อยละ 20) การรายงานด้วยตัวผู้ป่วยเอง และการสัมภาษณ์ ซึ่งอัตราความร่วมมือของการใช้ยานั้นมีแนวโน้มจะลดลงเมื่อมีระยะเวลาการใช้ยานานขึ้น โดยสาเหตุของความไม่ร่วมมือในการใช้ยาที่พบในรายงานต่าง ๆ¹⁰⁻¹² คือ ขาดความรู้ความเข้าใจในการเกิดโรคเกาต์และความสำคัญของระดับกรดยูริกกับการเกิดโรคเกาต์ ไม่ทราบเป้าหมายของการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือด ข้อมูลที่ได้รับจากบุคลากรทางสาธารณสุขแต่ละวิชาชีพมีความแตกต่างกันหรือขัดแย้งกัน ไม่ได้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารที่มีปริมาณพวรีนสูง และกังวลหรือกลัวอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่อาจเกิดจากการรักษาด้วยยา

ประเด็นคำแนะนำที่สำคัญของการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยโรคเกาต์ มีดังนี้

- สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors เป็นครั้งแรก สามารถเริ่มยาในช่วงที่มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ได้เลย เพราะยาในกลุ่มนี้จะมีฤทธิ์ลดการอักเสบของข้อร่วมด้วย¹³ อย่างไรก็ตาม **การเริ่มรักษาด้วยยาลดระดับกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors ต้องให้ร่วมกับคอลิจิซีนขนาดต่ำ** (ขนาด 0.6 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง) หรือยาในกลุ่ม NSAIDs ขนาดต่ำ (เช่น naproxen ขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) เพราะการเริ่มรักษาด้วยยาลดระดับกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors ในช่วง 6 เดือนแรก อาจกระตุ้นทำให้เกิดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์บ่อยขึ้นได้ สำหรับระยะเวลาของการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันนั้น **ควรให้ร่วมกันนานอย่างน้อย 6 เดือน จนไม่มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์**⁶ หรือหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดไปแล้ว และผู้ป่วยสามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมายแล้ว ควรพิจารณาให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันอีก 3 เดือน ถ้าตรวจร่างกายไม่พบก้อนโทฟัส หรืออีก 6 เดือน ถ้ายังตรวจร่างกายพบก้อนโทฟัสอยู่

- หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors แพทย์จะทำการ **ตรวจวัดระดับกรดยูริกในเลือดทุก 1-4 สัปดาห์** จนกว่าจะมีระดับกรดยูริกเป็นไปตามเป้าหมาย และหลังจากนั้นจะทำการตรวจวัดทุก 3-6 เดือน

- เน้นย้ำให้ผู้ป่วย **มีความร่วมมือในการรับประทานยาตามแพทย์สั่ง** พร้อมทั้งทบทวน

ถึงเป้าหมายของการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้ผู้ป่วยทราบเป็นระยะ คือ ควรมีระดับกรดยูริกในเลือด **ต่ำกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร** สำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์ทั่วไป กรณีที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถลดระดับกรดยูริกในเลือดได้ตามเป้าหมาย ควรร่วมมือปรึกษาแพทย์กับผู้ป่วยเพื่อ **หาสาเหตุเฉพาะบุคคลที่ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดยังคงสูงอยู่ และหาแนวทางการแก้ไขร่วมกัน** เช่น ความไม่เข้าใจในการเกิดโรคเกาต์และความสำคัญของระดับกรดยูริกในเลือดกับการเกิดโรคเกาต์ การไม่รับประทานยาเพราะกลัวอาการไม่พึงประสงค์ (ตารางที่ 1) พฤติกรรมการบริโภคอาหารที่มีพิวรีนสูง (ตารางที่ 2)

● ให้ผู้ป่วย **ติดตามการทำงานของไต** ของตัวเองอย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากยาที่ใช้เพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายทางไต และจำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา หากมีการทำงานของไตบกพร่องหรือแย่ลง ทั้งนี้ แนวทางการปรับขนาดยารักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องสรุปไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยารักษาโรคเกาต์^{3, 4}

ยา	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
Colchicine	ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
Corticosteroids	Hyperglycemia, insomnia, gastrointestinal upset, agitation
Allopurinol*	ผื่น คลื่นไส้ ท้องร่วง ปวดศีรษะ และกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันไวเกิน (allopurinol hypersensitivity syndrome)**
Febuxostat	Abnormal liver function, diarrhea, headache, nausea, rash
Sulfinpyrazone	ระคายเคืองอาหารอักเสบ เลือดออกในทางเดินอาหาร ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด มีน้ำคั่งในร่างกาย สมรรถภาพการทำงานของไตลดลง
Probenecid	ระคายเคืองอาหารอักเสบ กรดไหลย้อน ไข้ผื่นคัน นิ่วในทางเดินปัสสาวะ
Benzbromarone	ท้องเสียไม่รุนแรง hepatic necrosis

* ก่อนเริ่มใช้ allopurinol สำหรับคนไทย ควรทำการตรวจคัดกรองยีนแพ้ยา *HLA-B*5801* ก่อน⁶

** กลุ่มอาการ allopurinol hypersensitivity syndrome นี้มีลักษณะสำคัญทางคลินิก คือ ไข้ ผื่นแพ้ยาอย่างรุนแรง (Steven-Johnson syndrome, exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis) ตับอักเสบอย่างรุนแรง เม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (eosinophilia) และการทำงานของไตบกพร่อง

ตารางที่ 2 คำแนะนำเกี่ยวกับการบริโภคอาหารและเครื่องดื่มสำหรับผู้ป่วยโรคเกาต์⁶

ระดับคำแนะนำ	ประเภทอาหารและเครื่องดื่ม
ต้องหลีกเลี่ยง (avoid)	• เครื่องในสัตว์ • ขนมอบ (มีอีสต์เป็นส่วนผสม) • เครื่องดื่มหรืออาหารที่มีปริมาณ fructose corn syrup ปริมาณสูง เช่น น้ำอัดลม • เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ปริมาณมากกว่า 2 servings ต่อวัน (สำหรับผู้ชาย) หรือ 1 serving ต่อวัน (สำหรับผู้หญิง)
ควรจำกัดปริมาณ (limit)	• เนื้อแดงจากสัตว์ • อาหารทะเล (เช่น ปลา หอย) • น้ำผลไม้ที่มีความหวาน • ปริมาณน้ำตาลหรือเกลือในอาหาร • เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ เช่น เบียร์ ไวน์

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาดยารักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{3, 14, 15}

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น ต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด ต่อวัน)	ขนาดยาที่แนะนำตาม การทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl)	ขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ การรักษาทดแทนไต
Colchicine	0.6 mg once to twice daily	• ≥ 50 mL/min: 0.6 mg twice daily • 35-49 mL/min: 0.6 mg once daily • 10-34 mL/min: 0.6 mg every 2-3 days • < 10 mL/min: ไม่ควรใช้ยานี้	• ยาไม่ถูกขับออกทางการล้างไต Acute gout flare: 0.6 mg single dose และไม่ควรให้ยาซ้ำภายใน 14 วัน • Prophylaxis: แนะนำให้ใช้ยาในขนาด 0.3 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เพื่อลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ
Corticosteroids	0.5 mg/kg/ day	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามการทำงานของไต

IHD = intermittent hemodialysis; HD = hemodialysis; kg = kilograms; mg = milligrams; min = minute; mL = milliliters; PD = peritoneal dialysis; RRT = renal replacement therapy

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับขนาดยารักษาโรคเกาต์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{3, 14, 15} (ต่อ)

ยา	ขนาดยาเริ่มต้น ต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด ต่อวัน)	ขนาดยาที่แนะนำตาม การทำงานของไต (creatinine clearance, CrCl)	ขนาดยาในผู้ป่วยที่ได้รับ การรักษาทดแทนไต
Allopurinol	50–100 mg daily (800–900 mg)	• 140 mL/min: 400 mg/day • 120 mL/min: 350 mg/day • 100 mL/min: 300 mg/day • 80 mL/min: 250 mg/day • 60 mL/min: 200 mg/day • 40 mL/min: 150 mg/day • 20 mL/min: 100 mg/day • 10 mL/min: 100 mg every 2 days • 0 mL/min: 100 mg every 3 days	• IHD: เริ่มต้นด้วยขนาด 100 mg วันเว้นวัน หลังทำการล้างไต • Daily HD: อาจต้องได้รับยาเพิ่มอีกร้อยละ 50 หลังทำการล้างไต • Daily PD: เริ่มต้นด้วยขนาด 50 mg/d (all types of RRT: ควรปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 50 mg ทุก 2-5 สัปดาห์)
Febuxostat	40 mg daily (80–120 mg)	• ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงปานกลาง • ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี CrCl <30 mL/min	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
Sulfinpyrazone	50 mg twice daily (800 mg)	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี CrCl <30 mL/min (ไม่มีประสิทธิภาพ)	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
Probenecid	250 mg twice daily (2,000 mg)	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี CrCl <30 mL/min (ไม่มีประสิทธิภาพ)	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
Benzbromarone	25-50 mg daily (200 mg)	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มี CrCl <20 mL/min	• ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

IHD = intermittent hemodialysis; HD = hemodialysis; kg = kilograms; mg = milligrams; min = minute; mL = milliliters; PD = peritoneal dialysis; RRT = renal replacement therapy

บทสรุป

การรักษาโรคเกาต์ต้องอาศัยการรักษาด้วยยาเป็นสำคัญทั้งในระยะที่มีอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ และการควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดให้ได้ตามเป้าหมาย เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ ดังนั้น การให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาที่ถูกต้อง ไม่ว่าจะเป็นการเริ่มคอลลิซีนหรือยาแก้ปวดอื่น ๆ ในขนาดยาที่เหมาะสมภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์ การให้ยากอลลิซีนร่วมกับยาลดระดับกรดยูริกกลุ่ม xanthine oxidase inhibitors เพื่อป้องกันการเกิดอาการปวดข้ออักเสบเฉียบพลันจากโรคเกาต์นานอย่างน้อย 6 เดือนหลังเริ่มการรักษา ร่วมกับคำแนะนำทั่วไปในการรักษาโรคเกาต์สำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉพาะเป้าหมายการลดระดับกรดยูริกในเลือดด้วยยา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหาร รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ล้วนมีผลช่วยส่งเสริมให้การรักษาโรคเกาต์มีประสิทธิภาพและเกิดความปลอดภัยจากการรักษาด้วยยามากขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223.
2. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
3. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคเกาต์ (guideline for management of gout). เข้าถึงจาก https://thairheumatology.org/phocadownload/70/Guideline_004_2.pdf. เข้าถึงเมื่อ 9 กันยายน 2565.
4. Haines A, Bolt J, Dumont Z, et al. Pharmacists' assessment and management of acute and chronic gout. *Can Pharm J (Ott)*. 2018;151(2):107-113.
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42.
6. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-61.
7. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):1060-8.
8. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(2):331-4.
9. Yin R, Li L, Zhang G, Cui Y, et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(4):e017542.
10. van Onna M, Hinsenveld E, de Vries H, et al. Health literacy in patients dealing with gout: a qualitative study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1599-603.

11. Sheng F, Fang W, Zeng X. SAT0507 The analysis of factors associated with treatment adherence of gout: a patient survey in China. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:776.
12. Martini N, Bryant L, Te Karu L, et al. Living with gout in New Zealand: an exploratory study into people's knowledge about the disease and its treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(3):125-9.
13. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(10):1431-46.
14. Pascual E, Sivera F, Andrés M. Managing gout in the patient with renal impairment. *Drugs Aging*. 2018; 35(4):263-73.
15. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70(3):422-39.

ดัชนี

กรดยูริก	273	ยากดภูมิคุ้มกัน	223
การตรวจยีน	267	ยาเคมีบำบัด	223
การบริหารทางเภสัชกรรม	6, 10	ยาจับฟอสเฟต	158
การบริหารทางเภสัชกรรมระดับต้น	7	ยาต้านไทรอยด์	116
		ยาธาตุเหล็ก	152
คุยา-ยีน	262	ยามุ่งเป้า	240, 248
		ยารวาร์ฟาริน	101
งานเภสัชกรรมคลินิก	4, 5		
		โรคเกาต์	273
เชื้อดื้อยา	55	โรคไตเรื้อรัง	129
		โรคหัวใจล้มเหลว	83
น้ำยาฟอกเลือด	191		
น้ำหนักแห้ง	188	เลือดออกผิดปกติ	101
บทบาทของเภสัชกร	10, 168, 212, 260	วิชาชีพเภสัชกรรม	3
		ไวรัสตับอักเสบบี	73
ฟอสเฟตในเลือดสูง	157	ไวรัสตับอักเสบบี	65
ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	181		
		ศูนย์สุขภาพ	11
เภสัชกรเฉพาะทาง	10		
เภสัชกรดิจิทัล	11	หัวใจเต้นผิดจังหวะ	101, 124, 190
เภสัชจลนศาสตร์	45		
เภสัชพันธุศาสตร์	259	ฮอโมนไทรอยด์	113
โมนโนโคลนอลแอนติบอดี	243		

Index

ACEI	84	direct thrombin inhibitor	102
ADR	35	drug-gene pair	262
adverse drug reaction	35, 243	drug interaction	9
agranulocytosis	118	drug-related problem	6
ambulatory blood pressure		dry weight	188
monitoring	187		
angiotensin-converting enzyme		erythropoietin stimulating agents	150
inhibitor	84	ESA	150
angiotensin receptor blocker	84	etelcalcetide	211
ARB	84		
		factor Xa inhibitor	102
biopharmaceutical concept	15	folinic	228
calcimimetics	162, 205	gastroplus	45
cardiopulmonary	8	gaussian	19
catecholamines	121	GDMT	84
chronic kidney disease	129	genotype	266
CKD	129	gout	273
clinical judgement	37	Graves' disease	114
colchicine	274	guideline-directed medical therapy	84
compartment model	18		
cytochrome-P	104	HBPM	186
cytokine release syndrome	244	heart failure with reduced ejection	
		fraction	83
design thinking	10	hemodialysis	181

home blood pressure monitoring	186	pharmacokinetics	15
human leukocyte antigen	259	pharmacological action	15
hypersensitivity reactions	233	pharmacometrics	17
hyperuricemia	273	phenotype	266
hypothyroidism	113	Phoenix WinNonlin	45
		physicochemical properties	15
intact parathyroid hormone	157, 204	physiologically-based pharmacokinetic	
iPTH	157, 204	model	18
		product orientation	4
Kidney Disease Improving Global		propylthiouracil	116
Outcomes	129		
		secondary hyperparathyroidism	161
levothyroxine	124	service plan	130, 168
		SGLT	134
material studio	20	SGLT2i	84
methimazole	116	sodium glucose co-transporter	84, 134
minimum inhibitory concentration	56		
		therapeutic drug monitoring	9
Naranjo's algorithm	33	thioamides	119
new oral anticoagulants	101	thyrotoxicosis	113
nutrition	5		
		uricosuric agents	275
patient orientation	4		
P-glycoprotein	104	viral hepatitis	63
pharmacodynamics	15		
pharmacogenomic	260	xanthine oxidase inhibitors	275

