

อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ Etelcalcetide: A New Option for Secondary Hyperparathyroidism

พรชนก สายเชื้อ ภ.บ. (การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: pcn.saich@gmail.com

ธัญรัตน์ เกษสทิธ ภ.บ. (การบริหารทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: thanyarat.pharmd@gmail.com

Phornchanok Saicheua, Pharm.D. (Pharm Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
Corresponding author e-mail: pcn.saich@gmail.com

Thanyarat Keatsathit, Pharm.D. (Pharm Care)
Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
e-mail: thanyarat.pharmd@gmail.com

บทคัดย่อ

อิเทลแคลซีไทด์ เป็นยาใหม่ในกลุ่ม calcimimetics ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีข้อบ่งใช้ในภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด มีประสิทธิภาพในการลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมากกว่าซินาแคลเซท ซึ่งเป็นยาเก่าในกลุ่ม calcimimetics ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของอิเทลแคลซีไทด์ คือ ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง กล้ามเนื้อเกร็ง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เนื่องจากอิเทลแคลซีไทด์ เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงเป็นหนึ่งทางเลือกสำหรับผู้ป่วยภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

Abstract

Etelcalcetide, a new-generation intravenous calcimimetic agent, is indicated for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patient with end-stage renal disease who is on hemodialysis. It showed a statistically significant reduction of parathyroid hormone compared with placebo or cinacalcet, an old calcimimetic agent. Side effects frequently observed are a decrease in serum calcium, muscle spasm, diarrhea, nausea, and vomiting. Being an intravenous dosage form, etelcalcetide may be an alternative option for patients with secondary hyperparathyroidism, who are non-adherent to oral drug therapy.

คำสำคัญ: ภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ; อิเทลแคลซีไทด์; calcimimetics

การอ้างอิงบทความ:

พรชนก สายเชื้อ, ธัญรัตน์ เกษสทิธ. อิเทลแคลซีไทด์ ทางเลือกใหม่ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2564;31(3):237-250.

Keyword: etelcalcetide; secondary hyperparathyroidism; calcimimetics

Citation:

Saicheua P, Keatsathit T. Etelcalcetide: A new option for secondary hyperparathyroidism. Thai J Hosp Pharm. 2021;31(3):237-250.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิได้
2. สามารถอธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของยาอีเทลแคลซีไทด์ได้
3. สามารถนำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการบริบาลทางเภสัชกรรมได้

บทนำ

ภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ คือภาวะที่ต่อมพาราไทรอยด์โตและเพิ่มการหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์มากขึ้น เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD)

ภาวะ CKD-MBD เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส ฮอริโมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีในเลือด และระดับ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ซึ่งมีผลต่อกระบวนการผลิตเปลี่ยนกระดูก (bone turnover) และการเกิดแคลเซียมตกตะกอนนอกโครงร่างกระดูก (extraskeletal calcification) ส่งผลให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ภาวะดังกล่าวเริ่มเกิดกับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที¹ เนื่องจากการทำงานของหน่วยไต (nephrons) ที่ลดลง ลดการขับออกฟอสฟอรัส เกิดการสะสมของฟอสฟอรัสในเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลกระตุ้นการหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์ และ FGF-23 ทำให้เกิดการยับยั้งย้อนกลับ (negative feedback) ลดการดูดกลับและเพิ่มการขับออกฟอสฟอรัสที่ท่อไต^{2,3} การสร้าง FGF-23 ที่มากเกินไปส่งผลกระตุ้นการสร้างและหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์ที่ต่อมพาราไทรอยด์โดยตรง นอกจากนี้ FGF-23 ยังมีผลลดการสร้าง calcitriol ที่ไต ทำให้การดูดซึมแคลเซียม และฟอสฟอรัสที่ทางเดินอาหารลดลง ส่งผลให้มีการกระตุ้นการหลั่งฮอริโมนพารา-

ไทรอยด์ที่ต่อมพาราไทรอยด์มากขึ้น^{3,4} เกิดเป็นภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ดังแสดงในรูปที่ 1

ในภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ พบว่ามี calcium-sensing receptor (CaSR) และ vitamin D receptor (VDR) ลดลง ทำให้ต่อมพาราไทรอยด์ไม่สามารถตอบสนองต่อแคลเซียมและ calcitriol ได้เหมาะสม ส่งผลให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของเซลล์พาราไทรอยด์ และเกิดต่อมพาราไทรอยด์โต (parathyroid hyperplasia) ตามมา²

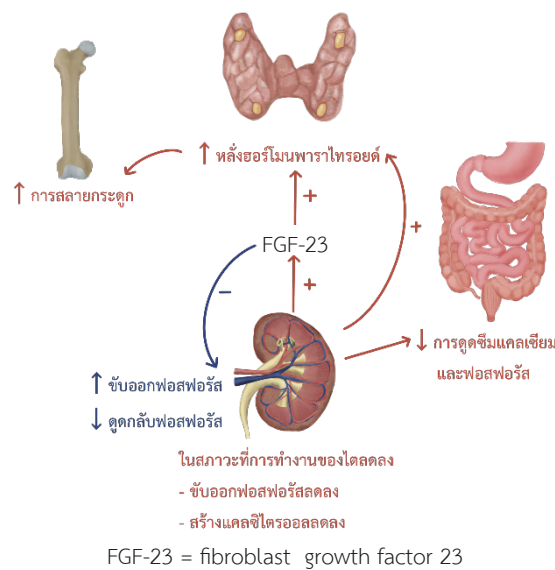
การรักษาด้วยยาสำหรับภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในปัจจุบัน มียาที่ใช้รักษา 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี (vitamin D analogs) และยากลุ่ม calcimimetics

ยากลุ่ม calcimimetics ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศไทย มี 2 รายการ ได้แก่ cinacalcet รูปแบบรับประทาน และ etelcalcetide รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ⁶

บททวนการรักษาภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิด้วย cinacalcet

Cinacalcet เป็นยากลุ่ม calcimimetics ตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ออกฤทธิ์จับกับ CaSR ช่วยเพิ่มความไวของแคลเซียมอิสระ (ionized calcium, iCa) นอกเซลล์ ทำให้ลดการสร้างและการหลั่งฮอริโมนพาราไทรอยด์⁷ cinacalcet เป็นยาในรูปแบบรับประทาน ขนาดที่ใช้เริ่มต้น 30 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง สามารถเพิ่มขนาดได้จนถึงขนาดสูงสุดคือ 180 มิลลิกรัมต่อวัน⁸

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดและมีภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ ระดับปานกลางถึงรุนแรงมักพบปัญหา vascular calci-



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทุติยภูมิในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง⁵

fication จากการศึกษาของ Raggi P และคณะ⁹ ศึกษาผลการเกิด vascular calcification โดยวัดผล Agatston score และ calcium volume score ในกลุ่มที่ได้รับ cinacalcet ร่วมกับวิตามินดี กับกลุ่มที่ได้รับเฉพาะวิตามินดี พบว่ากลุ่มที่ได้รับ cinacalcet ร่วมกับวิตามินดีมี Agatston score เพิ่มขึ้นจาก baseline ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับเฉพาะวิตามินดี (p -value = 0.073) แต่มี calcium volume score เพิ่มขึ้นจาก baseline ร้อยละ 22 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเฉพาะวิตามินดีที่มี calcium volume score เพิ่มขึ้นจาก baseline ร้อยละ 30 (p -value = 0.009) สรุปผลการศึกษายังไม่ชัดเจนในการใช้ cinacalcet เพื่อช่วยลดการเกิด vascular calcification เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิตามินดี อาจมีปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษาไม่ชัดเจน เช่น ความร่วมมือในการรับประทานยา

จึงมีการศึกษา post-hoc analysis ในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาของการศึกษาดังกล่าว เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ cinacalcet ร่วมกับวิตามินดีกับกลุ่มที่ได้รับเฉพาะวิตามินดี พบว่า Agatston score เพิ่มขึ้นจาก baseline ร้อยละ 17.8 และ 31.3 ตามลำดับ (p -value = 0.02)¹⁰ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า cinacal-

cet ไม่สามารถลดความเสี่ยงในการตาย หรือความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิระดับปานกลางถึงรุนแรง¹¹

ถึงแม้ว่า cinacalcet จะมีประสิทธิภาพในการลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ แต่เนื่องจาก cinacalcet เป็นยาแบบรับประทานและผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมักมีรูปแบบรับประทานจำนวนมาก ดังนั้นความร่วมมือในการใช้ยาจึงเป็นสิ่งสำคัญให้เกิดผลการรักษาที่ดี จากการศึกษาของ Gincherman E และคณะ¹² ศึกษาความร่วมมือในการใช้ cinacalcet โดยวัดผลจากอัตราการรับยาภายใน 1 ปี พบว่ามีเพียงร้อยละ 29 ที่มารับยาอย่างต่อเนื่อง โดยให้เหตุผลว่าการที่มีอัตราการรับยาต่ำเกิดจากผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหารของ cinacalcet ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาน้อย และการศึกษาของ Lee A และคณะ¹³ พบผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือสูงในการใช้ cinacalcet เพียงร้อยละ 28 มีผู้ป่วยส่วนมากที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาถึงร้อยละ 49 ดังนั้นการมียากลุ่ม calcimimetics ชนิดใหม่ที่มีรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงอาจเป็นทางเลือกในการ

รักษาผู้ป่วยพอกเลือดที่มีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยา

บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการนำเสนอข้อมูลทางเภสัชวิทยา ผลการศึกษาทางคลินิก รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ของ etelcalcetide

ข้อมูลทั่วไป¹⁴

ชื่อสามัญ: etelcalcetide

ชื่อทางเคมี: N-acetyl-D-cysteinyl-S-(L-cysteine disulfide)-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-alanyl-D-argininamide, hydrochloride

สูตรโมเลกุล: $C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2 \cdot xHCl$

สูตรโครงสร้างแสดงดังรูปที่ 2

รูปแบบยา: etelcalcetide ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย เป็นผลิตภัณฑ์ในรูปแบบสารละลายสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ มีขนาดความแรง 2.5 มิลลิกรัม/0.5 มิลลิลิตร, 5 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร และ 10 มิลลิกรัม/2 มิลลิลิตร มีชื่อทางการค้าว่า Parsabiv™ ผลิตโดย Patheon Manufacturing Services LLC, USA บรรจุโดย Amgen Manufacturing Limited, USA ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยโดย บริษัท แอมเจน (ประเทศไทย) จำกัด นำเข้าโดย Zuellig Pharma Ltd.

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

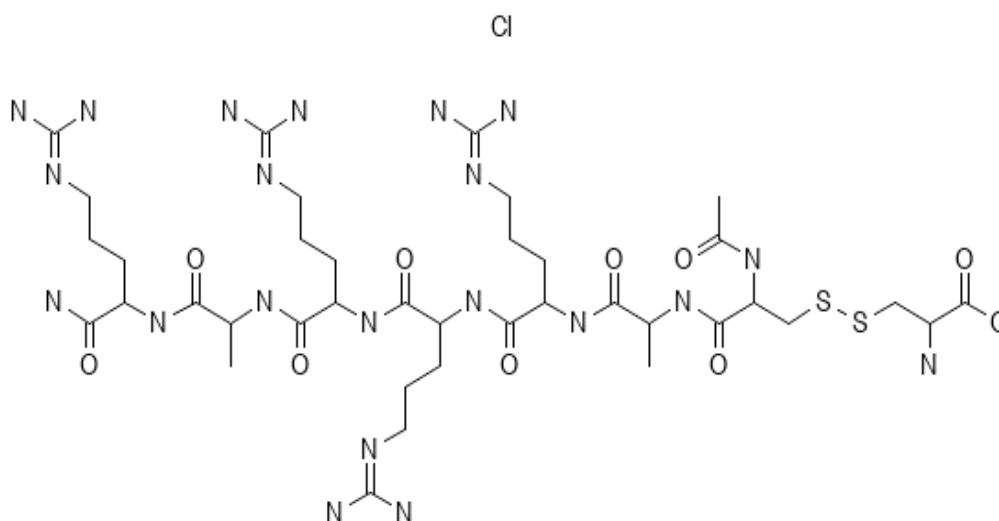
กลไกการออกฤทธิ์¹⁴⁻¹⁶

ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CaSR ที่เป็น G-protein couple receptor มีผลลดการสร้างและหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์จากต่อมพาราไทรอยด์ โดยส่วน D-cysteine ของ etelcalcetide จับกับพันธะ disulfide covalent กับตำแหน่ง cysteine 482 ของ CaSR จึงเกิดการกระตุ้น CaSR^{14,15} ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์แตกต่างจาก cinacalcet ซึ่งเป็นยาเดิมในกลุ่ม calcimimetics โดย etelcalcetide จับกับ CaSR บริเวณ extracellular ส่วน cinacalcet จับกับ CaSR บริเวณ transmembrane (รูปที่ 3) จึงมีผลทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน¹⁶

ผลของเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ แคลเซียม ฟอสฟอรัส และ FGF-23¹⁷

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพดี 32 คน แบ่งเป็น ผู้ที่ได้รับยาหลอก (placebo) และ etelcalcetide 0.5, 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ร้อยละ 3.5, 21.7, 55.4, 69.0 และ 72.6 ตามลำดับ โดยสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์หลังจากได้รับยา 30 นาที แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ etelcalcetide¹⁴

< 0.01 สำหรับขนาดยา 0.5 มิลลิกรัม และ p -value < 0.0001 สำหรับขนาดยา 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม)

ผลต่อระดับ iCa ในพลาสมา พบว่า etelcalcetide ขนาดยา 2, 5 และ 10 มิลลิกรัม มีผลลดระดับ iCa แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (p -value < 0.05) โดยขึ้นกับขนาดยา แต่ etelcalcetide 0.5 มิลลิกรัม มีผลลด iCa ไม่แตกต่างกับยาหลอก

ผลต่อระดับฟอสฟอรัสในเลือดไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกขนาดยา

ผลต่อ FGF-23 พบว่าขนาด etelcalcetide 5 และ 10 มิลลิกรัม มีผลลดระดับ FGF-23 แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05)

ผลต่อระดับวิตามินดีในเลือด (serum $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D) พบว่า etelcalcetide ทุกความแรงไม่มีผลต่อระดับวิตามินดีในเลือด

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^{14,18-20}

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ etelcalcetide เป็นแบบเส้นตรง (linear pharmacokinetics)

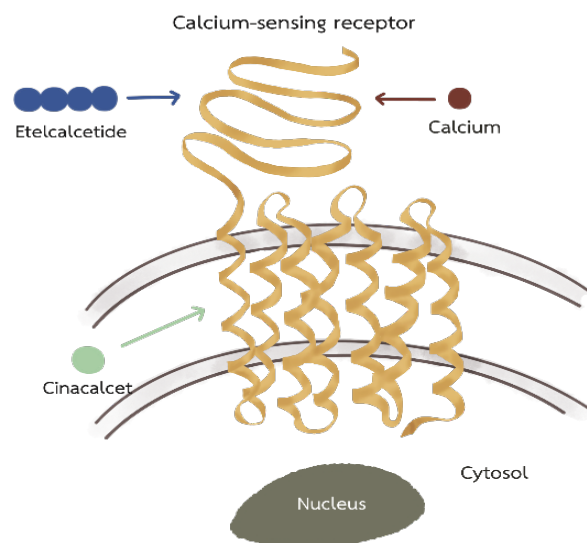
Onset of action: etelcalcetide ลดระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ ภายใน 30 นาทีหลังจากการ

บริหารยาทางหลอดเลือดดำ

การกระจายยา: จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด จะมีการกระจายยา etelcalcetide เป็นแบบ 3-compartment model¹⁸ ปริมาตรการกระจายยาประมาณ 796 ลิตร ยาจับกับอัลบูมินในเลือดโดยมีสัดส่วนที่ไม่สามารถจับกับโปรตีน (fraction unbound ratio) เท่ากับ 0.53

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา: etelcalcetide ไม่ผ่านการเปลี่ยนแปลงสภาพยาโดยเอนไซม์ CYP450 แต่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพในเลือดให้อยู่ในรูปแบบที่ส่วนใหญ่ conjugate กับอัลบูมินในเลือด โดยรูปแบบนี้มีค่า area under the concentration-time curve (AUC) มากกว่า etelcalcetide ที่เป็น parent compound ถึง 5 เท่า

การขจัดยา: etelcalcetide ถูกขับออกทางปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด etelcalcetide จะถูกขับออกทางการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ มีค่าการขจัดยา (clearance value) เท่ากับ 7.66 ลิตรต่อชั่วโมง โดยพบในน้ำยาฟอกเลือด (dialysate) ประมาณร้อยละ 60 ในปัสสาวะร้อยละ 3.2 และในอุจจาระร้อยละ 4.5



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ etelcalcetide¹⁶

ค่าครึ่งชีวิต: 18.4-20 ชั่วโมงสำหรับผู้ป่วยสุขภาพดี แต่มีค่าครึ่งชีวิต 3-4 วันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด จึงสามารถให้ยาสัปดาห์ละ 3 ครั้ง

ปฏิกิริยาระหว่างยา¹⁴

Etelcalcetide ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP450 หรือ P-glycoprotein จึงไม่มีผลกับยาที่เปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 หรือยาที่ถูกขนส่งผ่านเมมเบรนด้วย P-glycoprotein

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพของ etelcalcetide เปรียบเทียบกับยาหลอก

Zhu Y และคณะ ในปี ค.ศ. 2020²¹ ทำการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ศึกษาประสิทธิภาพของ etelcalcetide เทียบกับยาหลอก จาก 4 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trial (RCT) โดยผลการศึกษาหลัก (primary outcome) คือ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline และผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาพบว่า etelcalcetide บรรลุ primary outcome ทั้งสองได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk: RR) 8.64 (95% CI, 6.66-11.19; p -value < 0.00001) และ 11.80 (95% CI, 8.15-17.08; p -value < 0.00001) ตามลำดับ รายละเอียด baseline characteristic และ ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ etelcalcetide กับ cinacalcet

Block GA และคณะ ในปี ค.ศ. 2017²² ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดขาว่าญ่ำนจำนวน 683 คน ทำการศึกษาแบบ head to head, double-blind RCT ทุกคนมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์มากกว่า 500 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ etelcalcetide 340 คน ขนาดยาเริ่มต้น 5 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (ขนาดยาสูงสุด 15 มิลลิกรัม

3 ครั้งต่อสัปดาห์) กลุ่มที่ได้รับ cinacalcet 343 คน ขนาดยาเริ่มต้น 30 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดยาสูงสุด 180 มิลลิกรัม) โดย primary endpoint วัดผลผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับ baseline เดิม พบว่าประสิทธิภาพ etelcalcetide ไม่ได้ด้อยกว่า cinacalcet โดยผู้ป่วยกลุ่ม etelcalcetide เข้าเกณฑ์ primary endpoint ร้อยละ 68.2 และกลุ่ม cinacalcet ร้อยละ 57.7 (p -value = 0.004) ส่วน secondary endpoint วัดผลผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับ baseline พบว่าประสิทธิภาพ etelcalcetide ไม่ได้ด้อยกว่า cinacalcet ผู้ป่วยกลุ่ม etelcalcetide เข้าเกณฑ์ secondary endpoint ร้อยละ 52.4 และกลุ่ม cinacalcet ร้อยละ 40.2 (p -value = 0.001) แต่ผู้ป่วยที่มีระดับ FGF-23 ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline เดิม ร้อยละ 74.4 และ 57.5 ในกลุ่ม etelcalcetide และ cinacalcet ตามลำดับ (p -value < 0.0001) ส่วนผลข้างเคียงพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับผลข้างเคียงจากยา ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Palmer SC และคณะ ในปี ค.ศ. 2020²³ ทำการวิจัยแบบ systematic review และ network meta-analysis เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet, evocalcet (ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย) และ etelcalcetide ในการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ รวบรวม 36 การศึกษาที่มีรูปแบบงานวิจัยเป็น RCT และ quasi-RCT เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาในกลุ่ม calcimimetics (ชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับการรักษาอื่น) กับยารายการอื่นในกลุ่ม calcimimetics อนุพันธ์ของวิตามินดี ยาหลอก หรือการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยปลูกถ่ายไต วัดผล primary outcome คือ ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่ลดลงถึงระดับเป้าหมายและการเกิดแคลเซียมในเลือดต่ำ ส่วน additional outcome คือวัดผลการเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง อัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ อัตราการเสีย

ตารางที่ 1 Baseline characteristic และ ผลการศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อถักของ Zhu Y และคณะ²¹

การศึกษา	Etelcalcetide ขนาดยาต่อวัน	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	Baseline ฮอร์โมน พาราไทรอยด์ (พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร)	ระยะเวลา ติดตามผล (สัปดาห์)	RR [95% CI] [†]	RR [95% CI] [‡]
Bell (2015)	I1: 5 มิลลิกรัม I2: 10 มิลลิกรัม	I: 34 C: 34	I1: 662±442 I2: 765±481 C1: 619±310 C2: 602±239	4	3.50 [0.89, 13.87] 8.00 [2.10, 30.55]	6.00 [0.83, 43.13] 14.00 [2.02, 97.08]
Fukagawa (2017)	2.5-25 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 7.8 มิลลิกรัม)	I: 78 C: 77	I: 536.2±245.7 C: 568.1±354.1	12	14.81 [5.66, 38.75]	45.41 [6.42, 321.09]
Block (2017-A)	5-15 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 7.1 มิลลิกรัม)	I: 254 C: 254	I: 849±520 C: 820±386	26	8.95 [5.91, 13.57]	9.69 [5.63, 16.70]
Block (2017-B)	5-15 มิลลิกรัม (ค่าเฉลี่ย 5 มิลลิกรัม)	I: 255 C: 260	I: 845±464 C: 852±552	26	7.83 [5.36, 11.44]	11.56 [6.57, 20.32]
Total		I: 621 C: 625			8.64 [6.66, 11.19] [§]	11.80 [8.15, 17.08] [§]

I = intervention (กลุ่มที่ได้รับยา etelcalcetide), C = control (กลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

[†] สัดส่วนผู้ป่วยที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จาก baseline

[‡] ผู้ป่วยที่ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร

[§] Heterogeneity: $\chi^2=3.17$, df=4 (p-value = 0.53); $I^2 = 0\%$

[§] Heterogeneity: $\chi^2=2.81$, df=4 (p-value = 0.59); $I^2 = 0\%$

ชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ภาวะหัวใจล้มเหลว และ อัตราการเกิดกระดูกหัก ผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม cal-
cimimetics ทุกชนิดมีผลลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึง
ระดับเป้าหมายมากกว่ายาหลอก แต่เมื่อเทียบยาแต่ละ
รายการในกลุ่ม calcimimetics พบว่า etelcalcetide
มีผลลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึงระดับเป้าหมายมากกว่า
cinacalcet (odd ratio 2.78; 95%CI 1.19-6.67) และ
มากกว่า evocalcet (odd ratio 4.93; 95%CI 1.33-
18.2) ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่การเกิดแคลเซียม
ในเลือดต่ำ พบว่าเกิดในกลุ่มที่ได้รับ etelcalcetide
มากกว่า cinacalcet (odd ratio 1.44; 95%CI 1.08-
2.00) และมากกว่า evocalcet (odd ratio 2.3; 95%CI

1.35-3.92) ผลข้างเคียงเรื่องอาการคลื่นไส้อาเจียนพบว่า
cinacalcet และ etelcalcetide เกิดมากกว่ากลุ่มที่ได้
ยาหลอก แต่ผลการศึกษาอัตราการเสียชีวิตและการเกิด
กระดูกหักยังไม่เพียงพอในการนำมาสรุปผล ข้อจำกัด
ของการศึกษานี้ยังขาดผลการศึกษาในระยะยาว และ
มีความแตกต่างในเรื่องการจำกัดความของเป้าหมายใน
การรักษาจากผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม calcimimetics
สามารถลดผลลัพธ์ระยะกลาง (surrogate outcome)
ได้แก่ การลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้ดี แต่ยังไม่สามารถ
ลดอัตราการเสียชีวิต หรืออัตราการเกิดกระดูกหักได้

การศึกษา network meta-analysis ดังกล่าวได้
รวม RCT ของ Block GA และคณะ ที่ทำการศึกษาใน

ปี ค.ศ. 2017²² ซึ่งเป็นการศึกษา head to head ของ etelcalcetide และ cinacalcet เพียงการศึกษาเดียว แต่ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า etelcalcetide ลดฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้มากกว่า cinacalcet ซึ่งต่างจากผลของ RCT ที่ผลของ etelcalcetide ไม่ได้ดีไปกว่า cinacalcet อาจเนื่องมาจากการวัด outcome ที่แตกต่างกัน โดย outcome ของ RCT เป็นการวัดสัดส่วนผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมาย แต่ network meta-analysis วัดผลการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์

การศึกษาอื่น ๆ

Karaboyas A และคณะ ในปี ค.ศ. 2021²⁴ ทำการรวบรวมข้อมูลในรูปแบบ prospective cohort จากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด 2,596 ราย ที่เริ่ม etelcalcetide และติดตามผลเป็นระยะเวลา 1 ปี หลังเริ่มยา ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยทั้งหมดเริ่ม etelcalcetide ด้วยขนาด 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ในขณะที่ร้อยละ 27 เริ่มด้วยขนาด 7.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาหลังจากเริ่มยา 1 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 40 มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลดลงจากค่าเฉลี่ย 948 ลดเหลือ 566 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์อยู่ในช่วง 150-599 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตรเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 33 เป็นร้อยละ 64 ในขณะที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ albumin-corrected serum calcium 7.5-8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8 เป็นร้อยละ 27 ซึ่งสอดคล้องกับสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับ active vitamin D เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 77 เป็นร้อยละ 87 สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาเป็นร้อยละ 9, 17 และ 27 ในเดือนที่ 3, 6 และ 12 หลังจากเริ่มยา ตามลำดับ แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดได้แก่ ไม่ได้แสดงวิธีการให้ยา วิธีการหยุดยา หรือเหตุผลที่ทำให้ต้องหยุดยา จึงไม่ทราบสาเหตุที่หยุดยาเกิดจากผลข้างเคียงของยาหรือระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ถึงระดับเป้าหมาย

จะเห็นได้ว่าจากผลการศึกษาดังกล่าวเป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลการใช้ etelcalcetide ในเชิงปฏิบัติจริง ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษา RCT ก่อนหน้า ที่

แสดงให้เห็นว่า etelcalcetide มีประสิทธิภาพในการลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ให้ถึงระดับเป้าหมาย แต่สิ่งสำคัญที่ต้องติดตามอย่างใกล้ชิดหลังเริ่มยา ได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือด เพราะ etelcalcetide มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ต้องหยุดยา

การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

Rose M และคณะ ในปี ค.ศ. 2018²⁵ ทำการศึกษาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost effectiveness ratio; ICER) ของ etelcalcetide เทียบกับ cinacalcet พบว่าการใช้ etelcalcetide มีอัตราส่วน ICER เพิ่มขึ้นมากกว่า cinacalcet เป็นมูลค่า 14,778 ปอนด์ ต่อปีสุขภาพ แม้ว่าค่านี้จะต่ำกว่าเกณฑ์ของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ที่กำหนดไว้ไม่เกิน 20,000 ถึง 30,000 ปอนด์ต่อปีสุขภาพ แต่จากข้อจำกัดและหลักฐานทางคลินิกด้านประสิทธิภาพของ etelcalcetide ยังไม่เพียงพอ ดังนั้นจึงอาจเลือกใช้ etelcalcetide ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดหรือข้อห้ามใช้ cinacalcet

ข้อบ่งใช้¹⁴

Etelcalcetide ในชื่อการค้า ParsabivTM เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2017 โดยมีข้อบ่งใช้เพื่อรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

คำแนะนำการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิ

จากแนวทางการรักษา KDIGO 2017 แนะนำแนวทางการรักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึงระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้มีการฟอกเลือด ไม่ได้กำหนดระดับเป้าหมายฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด แต่หากฮอร์โมนพาราไทรอยด์เกินค่าปกติให้รักษาด้วยวิธีการควบคุมระดับฟอสฟอรัส แคลเซียม และวิตามินดีในเลือดให้อยู่ในระดับ

ปกติ หรืออาจใช้ calcitriol หรือ อนุพันธ์ของวิตามินดี ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้รักษาฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดให้อยู่ในช่วง 2 ถึง 9 เท่าของค่าปกติสูงสุด หากมีฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดเกินเกณฑ์ที่กำหนดแนะนำให้รักษาด้วยยาในกลุ่ม calcimimetics, calcitriol หรือ vitamin D analogs หรืออาจใช้ยาร่วมกันระหว่าง calcimimetics และ calcitriol หรือ vitamin D analogs ไม่มียาที่แนะนำเป็นอันดับแรก แต่ให้คำนึงถึงระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด โดยหลังจากเริ่มยา หากแคลเซียมหรือฟอสฟอรัสในเลือดสูงแนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุด calcitriol และ vitamin D analogs แต่ในทางกลับกัน หากแคลเซียมในเลือดต่ำ แนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุด calcimimetics ขึ้นกับความรุนแรงและอาการแสดงของผู้ป่วย รักษาด้วยยาดังกล่าวจนกระทั่งฮอโมนพาราไทรอยด์ต่ำกว่า 2 เท่าของค่าปกติสูงสุด จึงลดขนาดยาหรือหยุดยาขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์³ เนื่องจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลของยาที่ใช้รักษาภาวะฮอโมนพาราไทรอยด์สูง (ยาจับฟอสเฟต cinacalcet อนุพันธ์ของวิตามินดี ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต และแคลซิโทนิน) ในการลดระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ ฟอสฟอรัส และแคลเซียมในเลือดกับผลของยาดังกล่าวในการลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการลดระดับสารชีวเคมีในเลือดกับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ²⁶ แต่หากการรักษาด้วยยาไม่ได้ผลแนะนำให้ผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroidectomy)³

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา^{14,19}

ผู้ใหญ่: ขนาดยาเริ่มต้น คือ 5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (iv bolus injection) หลังจากเสร็จสิ้นการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สามารถเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2.5-5 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ขึ้นกับระดับฮอโมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือด โดยขนาดยาสูงสุด คือ 15 มิลลิกรัม ฉีดเข้า

หลอดเลือดดำ สัปดาห์ละ 3 ครั้ง

การเปลี่ยนจาก cinacalcet เป็น etelcalcetide แนะนำให้หยุด cinacalcet ก่อนเริ่ม etelcalcetide 7 วัน จากนั้นเริ่ม etelcalcetide ด้วยขนาดเริ่มต้น ปรับตามระดับฮอโมนพาราไทรอยด์และระดับแคลเซียมในเลือด

ผู้ป่วยสูงอายุ: ใช้ขนาดยาปกติ

ประชากรกลุ่มพิเศษ: ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก และสตรีมีครรภ์

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ^{14,27,28}

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่าร้อยละ 10

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ภาวะแคลเซียมในเลือดลดลง พบร้อยละ 64 จากการศึกษาของ Block GA และคณะ²⁷ รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 5 การศึกษา โดย 2 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trials อีก 1 การศึกษาเป็นการศึกษาแบบ randomized, active-controlled trials เปรียบเทียบกับ cinacalcet ติดตาม 26 สัปดาห์ และอีก 2 การศึกษา เป็นการศึกษาแบบ single-arm, open-label extension ติดตาม 52 สัปดาห์ และ 2.5 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะได้รับ etelcalcetide เริ่มต้น 5 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ปรับขนาดเพิ่มขึ้นครั้งละ 2.5-5 มิลลิกรัม จนถึงขนาดสูงสุด 15 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้ได้ระดับฮอโมนพาราไทรอยด์อยู่ในช่วง 100-300 พิโกกรัมต่อมิลลิลิตร ผลการศึกษาพบว่าผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังแสดงในตารางที่ 2

ในการศึกษาที่เปรียบเทียบ etelcalcetide และ cinacalcet พบว่าการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำระดับไม่รุนแรงในกลุ่มที่ได้ etelcalcetide มากกว่า cinacalcet โดยพบร้อยละ 52.4 และ 36.4 ตามลำดับ แต่ในระดับปานกลางและรุนแรงพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้ป่วยที่มี albumin-corrected serum calcium (cCa) < 7.0 ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แนะนำให้ตรวจระดับแคลเซียมในเลือดหลังจากเริ่ม

ยาหรือปรับขนาดยา 1 สัปดาห์ หลังจากระดับแคลเซียมในเลือดปกติแล้ว อาจตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ โดยมีคำแนะนำในการปรับขนาดยา ดังแสดงในตารางที่ 3

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: กล้ามเนื้อเกร็ง พบร้อยละ 12

ระบบทางเดินอาหาร: ท้องเสียพบร้อยละ 11 คลื่นไส้พบร้อยละ 11 อาเจียนพบร้อยละ 9

ระบบประสาท: ความรู้สึกสัมผัสเปลี่ยนไป (paresthesia) พบร้อยละ 6

ผลข้างเคียงที่พบร้อยละ 1-10

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: หัวใจล้มเหลวพบร้อยละ 2 คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติผิดปกติ (prolonged QT interval) พบร้อยละ 1.2-4.8 และภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพบร้อยละ 1

ระบบต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม: ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติพบร้อยละ 7 ภาวะโพแทสเซียมสูง

ในเลือด พบร้อยละ 4 และ ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำพบร้อยละ 1

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดกล้ามเนื้อพบร้อยละ 2

ข้อห้ามใช้¹⁴

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ etelcalcetide (ผื่น ลมพิษ หน้าบวม) หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา และมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าค่าปกติ (corrected serum calcium น้อยกว่า 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)

คำเตือนและข้อควรระวัง¹⁴

1. ระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ ส่งผลต่อระบบต่าง ๆ ดังนี้

1.1 ระบบหลอดเลือดหัวใจ หัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจล้มเหลว จากการศึกษาพบว่า etelcalcetide ทำ

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาระดับแคลเซียมในเลือดของ Block GA และคณะ²⁷

แคลเซียมในเลือด	Placebo-controlled trials		Active-controlled trial	
	ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ etelcalcetide (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ cinacalcet (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ได้รับ etelcalcetide (ร้อยละ)
แคลเซียมในเลือดต่ำ	53 (10.3)	330 (65.6)	207 (60.7)	240 (71.0)
แคลเซียมในเลือดต่ำ แบ่งตามความรุนแรง				
ไม่รุนแรง [†]	38 (7.4)	213 (42.3)	124 (36.4)	177 (52.4)
ปานกลาง [†]	14 (2.7)	141 (28.0)	84 (24.6)	70 (20.7)
รุนแรง [†]	1 (0.2)	2 (0.4)	5 (1.5)	5 (1.5)
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า postbaseline cCa [†] ≥ 1 ค่า	511	499	337	336
cCa < 7.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	16 (3.1)	38 (7.6)	32 (9.5)	29 (8.6)
cCa < 7.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	28 (5.5)	135 (27.1)	90 (26.7)	89 (26.5)
cCa < 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	99 (19.4)	392 (78.6)	245 (72.7)	278 (82.7)

[†]ระดับความรุนแรงประเมินโดยผู้วิจัย

[†]cCa = albumin-corrected serum calcium

ตารางที่ 3 ตารางการปรับขนาด etelcalcetide ตามระดับแคลเซียมในเลือด (corrected serum calcium)²⁸

ระดับแคลเซียมในเลือด (corrected serum calcium) หรืออาการของระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (symptoms of hypocalcemia)	คำแนะนำ
7.5 ถึงน้อยกว่า 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	- แนะนำให้เริ่มหรือปรับเพิ่มขนาดยาแคลเซียม, calcium-containing phosphate binders และ/หรือ วิตามินดี - เพิ่มความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาล้างไต - ลดขนาด etelcalcetide
น้อยกว่า 7.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมี symptoms of hypocalcemia	- หยุด etelcalcetide และติดตามระดับ corrected serum calcium จนกระทั่งมากกว่าหรือเท่ากับ 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือจนกว่าอาการของแคลเซียมในเลือดต่ำจะหายเป็นปกติ - เริ่มหรือปรับเพิ่มขนาดยาแคลเซียม, calcium-containing phosphate binders และ/หรือ วิตามินดี - กลับมาเริ่ม etelcalcetide หลังจาก corrected serum calcium มากกว่าหรือเท่ากับ 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยเริ่มขนาดยาดำกว่าขนาดเดิม 5 มิลลิกรัม หรือหากขนาดยาเดิมเท่ากับ 2.5 หรือ 5 มิลลิกรัม ให้เริ่มด้วยขนาดยา 2.5 มิลลิกรัม

ให้เกิด QTc เพิ่มขึ้นจากเดิม 60 มิลลิวินาที และ QT interval ที่ยาวกว่าปกติ QTcF มากกว่า 500 มิลลิวินาที จึงควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวและมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจ

1.2 ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีอาการชา เหน็บ กล้ามเนื้อหดเกร็ง กระตุก หรือมีอาการชัก สับสน อ่อนเพลีย หรือหมดสติ

1.3 ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก adynamic bone เป็นความผิดปกติของกระดูกที่เกิดจากการทำงานของไตที่แย่ลง ลักษณะสำคัญที่พบได้คือ การลดลงของการผลิตเปลี่ยนของกระดูก การลดลงของปริมาตรกระดูกที่พบร่วมกับความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและฮอโมน²⁹ เกิดจากการตอบสนองต่อฮอโมนพาราไทรอยด์ลดลงและการยับยั้งการหลั่งฮอโมนพาราไทรอยด์มากเกินไปเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดกระดูก

หรือกระดูกหัก ควรปรับขนาดยาและติดตามระดับฮอโมนพาราไทรอยด์ในเลือดให้อยู่ในช่วงเป้าหมาย

ดังนั้นผู้ที่ใช้ etelcalcetide ควรได้รับการติดตามระดับแคลเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด และหากมีการใช้ etelcalcetide ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ทำให้แคลเซียมในเลือดลดลง ควรตรวจระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มใช้ยา และตรวจติดตามระดับแคลเซียมในเลือดภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มหรือปรับขนาดยา

2. ภาวะหัวใจล้มเหลวที่แย่ลง (worsening heart failure) พบรายงานการเกิดความดันโลหิตต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และการศึกษาทางคลินิกพบว่าเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล ซึ่งสาเหตุอาจสัมพันธ์กับภาวะระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังนั้นควรติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะดังกล่าว โดยเฉพาะใน

ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจล้มเหลว หรือมีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำหลังได้รับ etelcalcetide

3. ภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น ภาวะระคายเคืองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบ โรคหลอดเลือดทางเดินอาหารอักเสบ หรือ อาการอาเจียนรุนแรง

บทสรุป

Etelcalcetide เป็นยาใหม่ในกลุ่ม calcimimetics ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาดที่ใช้คือ 5 มิลลิกรัมต่อวัน 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยสามารถให้ยาหลังการฟอกเลือด มีประสิทธิภาพในการลดฮอร์โมนพารา-

ไทรอยด์มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจาก network meta-analysis พบว่า etelcalcetide สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ได้มากกว่า cinacalcet ซึ่งเป็นยาเดิมในกลุ่ม calcimimetics ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ดังนั้นควรติดตามระดับแคลเซียมในเลือดก่อนเริ่มยา และขณะใช้ etelcalcetide ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมักจะได้รับยาในรูปแบบยารับประทานจำนวนมาก etelcalcetide อาจเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่รักษาภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงแบบทุติยภูมิที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาในกลุ่ม calcimimetics แบบรับประทาน

เอกสารอ้างอิง

1. Qunibi WY. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): Uptodate. [cited 2021 April 30]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?search=Overview%20of%20chronic%20kidney%20disease-mineral%20and%20bone%20disorder%20\(CKD-MBD\):&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-chronic-kidney-disease-mineral-and-bone-disorder-ckd-mbd?search=Overview%20of%20chronic%20kidney%20disease-mineral%20and%20bone%20disorder%20(CKD-MBD):&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(4):913-21.
3. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017;7(1):1-59.
4. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. F1000 Research 2020;9:1-8.
5. Emmett M. What does serum fibroblast growth factor 23 do in hemodialysis patients?. Kidney Int. 2008;73:3-5.
6. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. ตรวจสอบการอนุญาต [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [สืบค้นเมื่อ 29 พฤษภาคม 2564]. สืบค้นจาก: https://portal.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_ALL/MAIN/SEARCH_CENTER_MAIN.aspx
7. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, Fox J, Balandrin MF, Wagenen Van BC, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCL. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308(2):627-35.
8. Lexicomp. (n.d.). Cinacalcet: Drug information [Internet]: Uptodate. [cited 2021 September 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cinacalcet-drug-information>
9. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(4):1327-39.
10. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. Nephrol Dial Transplant.

- 2013;28(1):146-52.
11. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2482-94.
12. Gincherman E, Moloney K, McKee C, Coyne DW. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2010;14:68-72.
13. Lee A, Song X, Khan I, Belozeroff V, Goodman W, Fulcher N, et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ*. 2011;14(6):798-804.
14. Parsabiv™ (etelcalcetide) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA: KAI Pharmaceuticals Inc; February 2017. [cited 2021 April 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208325Orig1s000Lbledt.pdf
15. Blair HA. Etelcalcetide: first global approval. *Drugs*. 2016;76:1787-92.
16. Akizawa T, Ikejiri K, Kondo Y, Endo Y, Fukagawa M. Evocalcet: A new oral calcimimetic. *Ther Apher Dial*. 2020;24(3):248-57.
17. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodson P, et al. Velcalcetide a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:385-92.
18. Wu B, Melhem M, Subramanian R, Chen P, Sloey BJ, Fouqueray B. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etelcalcetide, a novel calcimimetic for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(6):717-26.
19. Lexicomp. (n.d.). Etelcalcetide: Drug information [Internet]: Uptodate. [cited 2021 April 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/etelcalcetide-drug-information>
20. IBM corporation. Etelcalcetide: Drug information [Internet]: Micromedex. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidence-expert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&is-ToolPage=true#>
21. Zhu Y, Ou J, Liu X, Xie Z. Etelcalcetide versus placebo for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nephrol*. 2020;94(4):173-80.
22. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB, 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.
23. Palmer SC, Mavridis D, Johnson DW, Tonelli M, Ruospo M, Strippoli GFM. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):321-30.
24. Karaboyas A, Muenz D, Fuller DS, Desai P, Lin TC, Robinson BM, et al. Etelcalcetide utilization, dosing titration, and chronic kidney disease-mineral and bone disease (CKD-MBD) marker responses in US hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2021;1-12. doi:10.1053/j.ajkd.2021.05.020.
25. Rose M, Shepherd J, Harris P, Pickett K, Lord J. Etelcalcetide for treating secondary hyperparathyroidism: An evidence review group evaluation of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(11):1299-308.
26. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, et al. Association of drug effects on serum parathyroid hormone, phosphorus, and calcium levels with mortality in CKD: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):962-71.
27. Block GA, Sullivan JT, Deng H, Mather O, Tomlin H, Serenko M. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLOS ONE* 2019;14(3):1-14.
28. Parsabiv™ (etelcalcetide) [prescribing information]. Netherland: Amgen Europe B.V.; November 2016. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.>

ema.europa.eu/en/documents/product-information/parsabiv-epar-product-information_en.pdf

29. Kritmetapak K. Adynamic bone disease in chronic kidney disease. KKU J Med. 2018;4:19-29.