



นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล	105
ชิดชนนี โกศลพัฒนวงศ์	

อุบัติการณ์และการจัดการของอาการยักยื้อเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช:

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง	115
เจษฎา ทองเอว, ขมกฤษ วีระวัชรชัย, กมลรัตน์ โสมรักษ์, อภิรติ แสงงาม, ทวนธน บุญลือ	

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเมโทเทรกเซต	126
ธนกร ศิริสมุท	

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Finerenone ยายับยั้ง mineralocorticoid receptor ชนิดใหม่	
ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย	133
พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย	

บทความปริทัศน์ (Review Article)

วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	147
สรรัตน์ ทำแก้ว	

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ	
ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา	155
วารุณี มิ่งพันธ์, พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล, เจนนิชฐ์ มินวัฒนา	
การใช้ L- carnitine ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง	170
กฤติญา เขือกเย็น, ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์	



Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy) Online ISSN: 2774-0102
เป็นวารสารที่บทความได้รับการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิ (peer-reviewed journal) อย่างน้อย 3 คน จัดทำในรูปแบบ
อิเล็กทรอนิกส์ โดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) กำหนดออกปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมา
คมฯ และผู้สนใจ บนเว็บไซต์วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย ผลงานทางวิชาการ และนวัตกรรมที่เกี่ยวข้องกับการปฏิบัติงาน
ทางเภสัชกรรมในโรงพยาบาลหรือสถานบริการสาธารณสุข ให้กับเภสัชกร บุคลากร
สาธารณสุข บุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัย อาจารย์ และนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษา
2. เพื่อให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
และผู้สนใจ
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านเภสัชกรรม ที่สามารถนำไป
ปฏิบัติได้จริง รวมทั้งสามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนางานเภสัชกรรมโรงพยาบาลใน
ระดับประเทศและ/หรือนานาชาติ

ที่ปรึกษา

(Consultants)

- รศ. ญ. ธิตา นิงสานนท์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. ปรานี ภิญโญพัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ภก. อำนวย พฤกษ์ภาคภูมิ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

บรรณาธิการ

(Editor in Chief)

รศ.ดร.ญ. บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

รองบรรณาธิการ

(Associate Editors)

ญ. วิมล อนันต์สกุลวัฒน์ สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
ญ. จันทิมา โยธาพิทักษ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
รศ.ภก. ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

กองบรรณาธิการ

(Editorial Board)

รศ.ดร.ภก. จีรพงศ์ สุขศิริวรพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. เจนนิษฐ์ มีนวัฒนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ญ. ศยามล สุขชา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ภก. ศุภทัต ชุมนุวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.ญ. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รศ.ดร.ภก. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.ญ. สิริพรรณ พัฒนาฤดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.ดร.ญ. นฤมล เจริญศิริพรกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ภก. ธีระ ฤทธิรอด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

รศ.ดร.ภญ. วีรวรรณ อุทัยภักดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.ดร.ภก. เชิดชัย สุนทรภาส คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.ดร.ภญ. พัทธวิภา สุวรรณพรหม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ภญ. เรวัติ เจนร่วมจิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ดร.ภญ. ภูวัญญ์ อรุณมานะกุล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ดร.ภญ. ศิริตรี สุทธิจิตต์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ภก. ทวนธน บุญลือ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผศ.ภก. พีรวัฒน์ จินาทองไทย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผศ.ดร.ภก. แสงว วัชรชนกิจ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
รศ.ดร.ภญ. จุราพร พงศ์เวชรัักษ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ผศ.ดร.ภก. คณินท์ รังสาดทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
รศ.ดร.ภญ. พรวิทย์ บุญเมือง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
ผศ.ดร.ภญ. สุวิมล ยี่ภู่ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
รศ.ดร.ภญ. โปยม วงศ์ภูวรักษ์ ผู้ทรงคุณวุฒิ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ภญ. นวกรณ์ วิมลสาระวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี
ภญ. มณวรรณ์ เล่าหิรัญพันธ์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
ภญ. อัมพร อยู่บาง สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ผู้จัดการวารสาร
(TJHP Manager) ภญ. มยุรี องค์กรเจริญ

ฝ่ายศิลป์
(Graphic & Design) ภก. สมชัย วงศ์ทางประเสริฐ

เจ้าของ (Owner) สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)
เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110
โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail:hp@thaihp.org

Website ของสมาคม: <http://www.thaihp.org>

Website วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล: <http://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/>

ลิขสิทธิ์: ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาลทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบ ตาราง เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจาก บรรณาธิการวารสารฯ หรือนายกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไข สัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License: CC) โดย ต้อง แสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขตัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Thai Journal of Hospital Pharmacy

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม - สิงหาคม 2565

Vol 32 No 2 May - Aug 2022

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล105

ชิดชนนี โกศลพัฒนดุรงค์

อุบัติการณ์และการจัดการของอาการยี้กยือเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช:

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง115

เจษฎา ทองถาวร, ชมภูณัฐ วีระวัชรชัย, กมลรัตน์ โสมรักษ์, อภิรติ แสงงาม, ทวนธน บุญลือ

พิษวิทยา (Toxicology)

พิษวิทยาของเมโรเทรกเซต126

ธนกร ศิริสมุทร

ข้อมูลยา (Drug Monograph)

Finerenone ยายับยั้ง mineralocorticoid receptor ชนิดใหม่

ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย133

พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย

บทความปริทัศน์ (Review Article)

วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบปีสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม147

สรรัตน์ ทำแก้ว

การศึกษาต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education)

การใช้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ

ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา155

วารุณี มิ่งพันธ์, พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล, เจนนิชฐ์ มินวัฒนา

การใช้ L- carnitine ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง170

กฤติญา เขียวเย็น, ลลิตภัทร ตรรัตน์พันธ์

บทบรรณาธิการ

วารสารฉบับที่สองของปี พ.ศ. 2565 ประกอบด้วยบทความจำนวน 7 เรื่อง สองเรื่องแรก เป็นบทความวิจัย ตามมาด้วยบทความพิษวิทยา บทความข้อมูลยา บทความปริทัศน์ และบทความการศึกษาต่อเนื่อง 2 เรื่อง

บทความเรื่องที่หนึ่ง เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ เรื่อง การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล โดยผู้วิจัยพบว่า สารละลายดังกล่าวต้องเตรียมขึ้นใช้ในแต่ละครั้งให้แก่ผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้การเตรียมการบริหารยาให้ผู้ป่วยต้องใช้เวลานานขึ้น จึงทดลองเตรียมสารละลายดังกล่าวแบบล่วงหน้า และติดตามความคงสภาพ ซึ่งพบว่าสามารถทำได้ โดยสารละลายมีความคงสภาพ 14 วันในสภาวะของการทดลอง

บทความเรื่องที่สอง เป็นนิพนธ์ต้นฉบับ เรื่อง อุบัติการณ์และการจัดการของอาการชักในผู้ป่วยจิตเวช: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง โดยคณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนปัญหาการเกิดอาการชักที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยจิตเวชที่ได้รับยาต้านโรคจิต ทำให้ได้ข้อมูลที่จะใช้วางแผนการจัดการผู้ป่วยที่เกิดภาวะดังกล่าวที่เหมาะสมต่อไป

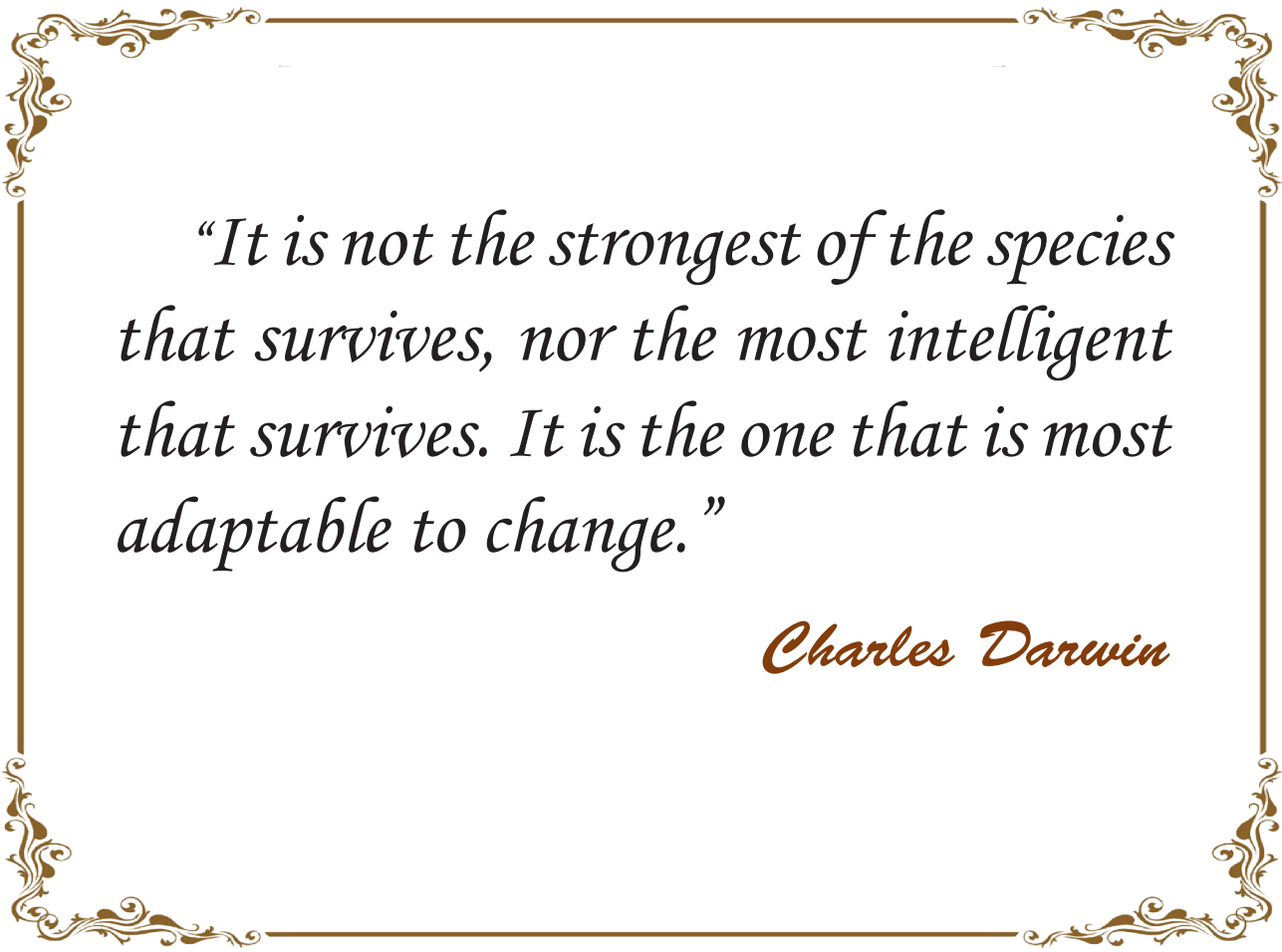
บทความเรื่องที่สาม เป็นบทความพิษวิทยา เรื่อง พิษวิทยาของเมโธเทรกเซต เนื้อหาของบทความกล่าวถึงผู้ป่วยที่ได้รับประทานเมโธเทรกเซตเพื่อรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งขนาดรับประทานคือสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่ผู้ป่วยกลับรับประทานทุกวัน จนเกิดอาการพิษขึ้นหลังจากรับประทานไป 7 วัน การรักษาหลักประกอบด้วยทำให้ leucovorin และการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง

บทความเรื่องที่สี่ เป็นบทความข้อมูลยา finerenone ยายับยั้ง mineralocorticoid receptor ชนิดใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย ผู้อ่านบทความนี้จะได้ทราบเกี่ยวกับยากลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ที่ mineralocorticoid receptor

บทความเรื่องที่ห้า เป็นบทความปริทัศน์ เรื่อง วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้อ่านบทความจะได้ทราบว่ามีการใช้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีผลิตภัณฑ์ใดบ้าง มีกำหนดระยะการฉีดอย่างไร และควรตรวจติดตามภูมิคุ้มกันเมื่อใดจึงเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด ซึ่งจะช่วยป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้

บทความเรื่องที่หกและเจ็ดเป็นบทความการศึกษาต่อเนื่อง โดยเรื่องแรกคือ การใช้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเรื่องที่สองคือ การใช้แอลคาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง เกสซ์กรสามารถอ่านและเข้าไปที่ www.ccpe.pharmacycouncil.org ตอบคำถามเพื่อเก็บสะสมคะแนนหน่วยกิตได้

รองศาสตราจารย์ ดร. เกสซ์กรหญิง บุษบา จินดาวิจักษณ์
บรรณาธิการ



*“It is not the strongest of the species
that survives, nor the most intelligent
that survives. It is the one that is most
adaptable to change.”*

Charles Darwin

การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล

The Study on the Stability of Mannitol Solution

ชิดชนนี โกศลพัฒน์ดุรงค์ ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

e-mail: chidchonneck@yahoo.com

Chidchonnee Kosolpatanadurong, B.Sc. in Pharm

Pharmacy Department, Rajavithi Hospital

e-mail: chidchonneck@yahoo.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: แมนนิทอล เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มออสโมติก ที่นำมาใช้ลดผลข้างเคียงของยาต้านมะเร็งซิสพลาติน โดยเตรียมจาก mannitol injection ให้เป็นสารละลายความเข้มข้นต่าง ๆ ซึ่งในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอลที่เตรียมขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ในน้ำเกลือปกติซึ่งมีน้ำเกลือความเข้มข้น 0.9% และศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปกติ

วิธีวิจัย: วิจัยแบ่งเป็น 2 ตอน ตอนที่หนึ่งศึกษาความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ในน้ำเกลือปกติ ที่ 2 สภาวะ คือ อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 75±5% ณ วันที่ 0, 3, 7, 14 หลังการเตรียม และตอนที่สองศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปกติ โดยเก็บตัวอย่างในสภาวะเดียวกับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพ

ผลการวิจัย: ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ในน้ำเกลือปกติ ที่ 2 สภาวะ คือ อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 75±5% แต่พบการตกตะกอนของสารละลายแมนนิทอลความเข้มข้น 20% w/v ในน้ำเกลือปกติ ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา และไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ที่

Abstract

Background: Mannitol, an osmotic diuretic is used to reduce side effects of cisplatin, an anticancer drug. Mannitol injection is diluted to different concentrations before use, but no study conducted in Thailand concerning its physical and chemical stability and sterility after preparation.

Objectives: To study the contributing factors upon physical stability of 5, 10, 15 and 20% w/v mannitol solution in normal saline solution (NSS). In addition, physical and chemical stability and sterility of the 10% w/v mannitol solution in NSS were studied.

Method: A 2-phase study was conducted. In the first phase, the contributing factors that influence the physical stability of 5, 10, 15 and 20% w/v mannitol solution in NSS kept at 2-8 degrees Celsius (°C), and at 30±2 °C, with relative humidity (RH) 75±5% on day 0, 3, 7, and 14 after preparation were investigated. In the second phase, the physical and chemical stability, and sterility of 10% w/v mannitol solution in NSS were examined in the same conditions as in the first phase of study.

Results: The first phase of study revealed no apparent physical changes among 5, 10 and 15% w/v mannitol solution in NSS, kept at 2-8 °C and 30±2 °C, with RH 75±5%. However, visible

รับบทความ: 23 กุมภาพันธ์ 2565

แก้ไข: 20 มิถุนายน 2565

ตอบรับ: 17 กรกฎาคม 2565

อุณหภูมิ 30 ± 2 °ซ ส่วนการศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ในน้ำเกลือปกติ พบว่ามีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อตลอดการศึกษาทั้ง 14 วัน โดยค่า pH อยู่ในช่วง 4.5–7.0, % label amount อยู่ในช่วง 95–105% และไม่พบการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และเชื้อรา

สรุปผล: ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลายแมนนิทอลที่เตรียมในน้ำเกลือปกติ คือค่าความเข้มข้นของสารละลายแมนนิทอลและอุณหภูมิการเก็บรักษา โดยความเข้มข้นของสารละลายที่สูงขึ้นและการเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำจะเพิ่มโอกาสการตกตะกอน ส่วนสารละลายแมนนิทอล 10% w/v ที่เตรียมในน้ำเกลือปกติ มีความคงสภาพทางกายภาพ เคมี และความปราศจากเชื้อ ที่ 2–8 °ซ และ 30 ± 2 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ $75 \pm 5\%$ ตลอดเวลาการศึกษา 14 วัน

precipitation was observed in 20% w/v mannitol solution in NSS, kept at 2–8 °C from the third day onward, while there was no change in 20% w/v mannitol solution in NSS kept at 30 ± 2 °C. In the second phase of study, 10% w/v mannitol solution in NSS presented physical and chemical stability, and sterility throughout the study period of 14 days. The pH of the solutions were 4.5–7.0, % label amount were 95–105%. No growth of any bacteria or fungi was found within the study period.

Conclusion: The contributing factors to the physical stability of mannitol solution in NSS are the concentration of the solution, and storage temperature. Higher concentration along with lower temperature both increase the probability of precipitation. The 10% w/v mannitol solution in NSS possesses physical and chemical stability, and sterility kept at 2–8 °C and 30 ± 2 °C, RH $75 \pm 5\%$ for at least 14 days.

คำสำคัญ: ความคงสภาพทางกายภาพ; ความคงสภาพทางเคมี; ความปราศจากเชื้อ; สารละลายแมนนิทอลในน้ำเกลือปกติ

การอ้างอิงบทความ:

จิตชนนี โกศลพัฒน์ดุรงค์. การศึกษาความคงสภาพของสารละลายแมนนิทอล. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):105-14.

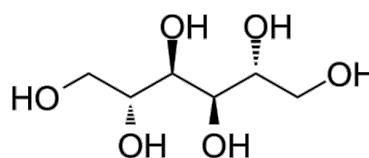
Keyword: physical stability; chemical stability; sterility; mannitol in NSS injection

Citation:

Kosolpatanadurong C. The study on the stability of mannitol solution. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):105-14.

บทนำ

แมนนิทอล (mannitol) เป็นสารให้ความหวาน (sweetener) ประเภทน้ำตาลแอลกอฮอล์ (sugar alcohol) มีสูตรโมเลกุลคือ $C_6H_{14}O_6$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 182.17 g/mol มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังรูปที่ 1 ในรูปของแข็งมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว ในรูปของสารละลายมีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ชนิดความเข้มข้นสูง



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ mannitol^{1,2}

(hypertonic solution) มีค่าความเป็นกรด - ด่าง (pH) อยู่ในช่วง 4.5 – 7.0^{1,2}

นอกจาก mannitol จะเป็นสารให้ความหวานแล้ว ยังเป็นยาขับปัสสาวะในกลุ่มออสโมติก (osmotic diuretics) สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerulus) และถูกดูดกลับน้อยบริเวณท่อไต (ureter) ส่งผลให้เกิดแรงดันออสโมติกในท่อไตเพิ่มสูงขึ้นจึงลดการดูดกลับของน้ำและอิเล็กโทรไลต์อื่น ๆ เช่น Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , phosphate และ bicarbonate บริเวณ proximal tubule และ descending limb ของ loop of Henle ทำให้ปัสสาวะที่ถูกขับออกมาเพิ่มมากขึ้น^{3,4} ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว จึงนำ mannitol มาใช้ในการขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตล้มเหลวเฉียบพลัน ลดความดันภายในสมอง ลดปริมาตรของเหลวในสมอง ไขสันหลัง และภายในลูกตา ใช้ป้องกันและรักษาอาการปัสสาวะออกน้อย (oliguria)³ รวมทั้งนำ mannitol มาใช้ขับปัสสาวะในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับซิสพลาติน (cisplatin) เพื่อลดอาการข้างเคียงต่อไต (cisplatin-induced nephrotoxicity)^{5,6}

ปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วย cisplatin ในโรงพยาบาลราชวิถีจะได้รับสารละลาย mannitol 10-20 g ผสมในน้ำเกลือปกติ (normal saline solution (NSS) ขนาด 250 mL หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion; IV) ก่อนให้ cisplatin injection เพื่อป้องกันการเกิด cisplatin-induced nephrotoxicity ในทางปฏิบัติ หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดจะเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ในรูปแบบ IV infusion เพื่อบริหารยาให้กับผู้ป่วยมะเร็งที่มารับบริการที่ศูนย์เคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยนอก มีอัตราการเตรียมเฉลี่ยเดือนละ 150 ใบสั่งยาจากการสั่งใช้ทั้งหมด 162 ใบสั่งยา คิดเป็นร้อยละ 92.59 จากการเก็บข้อมูลรายงานปัญหาคุณภาพด้านยา พบว่า เกิดอุบัติการณ์การตกตะกอนของ mannitol ในสารละลายที่เตรียมขึ้น จากการสืบค้นข้อมูลพบว่าปัญหาการตกตะกอนสามารถแก้ไขได้โดยการนำสารละลายที่พบการตกตะกอนไปอุ่นใน water bath ที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส (°C) เพื่อให้ตะกอนละลาย

เป็นสารละลายใส และรอให้สารละลายเย็นลงที่อุณหภูมิห้อง จึงจะนำกลับมาใช้ได้⁷ เภสัชกรจึงแก้ไขปัญหาการตกตะกอนตามวิธีดังกล่าว โดยยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าหลังการอุ่นสารละลาย mannitol นั้นแล้วจะมีร้อยละของปริมาณสารสำคัญตามที่ระบุ (percent of label amount; %LA) ของ mannitol อยู่ในช่วงตามมาตรฐานเภสัชตำรับกำหนด (95.0–105.0%) หรือไม่^{1,2} นอกจากนี้การบริหารสารละลาย mannitol ที่เตรียมขึ้นนี้เป็นการบริหารยาทางหลอดเลือดดำซึ่งต้องไม่มีอนุภาคเล็ก ๆ ปนเปื้อนในสารละลาย แต่การแก้ปัญหาตามวิธีดังกล่าวข้างต้นอาจเกิดปัญหาผลึกตะกอนของ mannitol ละลายไม่หมดซึ่งจะส่งผลต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

นอกจากนี้เมื่อทำการทบทวนวรรณกรรมข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความคงสภาพ (drug stability) และปัจจัยที่มีผลต่อการตกตะกอนของสารละลาย mannitol พบว่ามีการศึกษาน้อย หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดจึงกำหนดวันสิ้นสุดการใช้งาน (beyond-use date; BUD) ของสารละลาย mannitol in NSS ที่เตรียมขึ้น อยู่ที่ 24 ชั่วโมงตามที่กำหนดไว้ในเอกสารกำกับยาของบริษัทผู้ผลิต ซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาและการปฏิบัติงานจริงที่มีความจำเป็นต้องใช้ระยะเวลาในการบริหารยามากกว่า 24 ชั่วโมง และทำให้หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดไม่สามารถเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้าได้ อีกทั้งการแก้ปัญหาด้วยการอุ่นสารละลาย หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดต้องรอให้สารละลายเย็นลงก่อนจึงสามารถนำไปใช้ได้ ทำให้ระยะเวลารอคอยการบริหารยาของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ส่งผลต่อคุณภาพการบริการของโรงพยาบาล

ดังนั้น ผู้ศึกษาจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ เพื่อเป็นแนวทางกำหนดสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมในการเก็บรักษายาเตรียม และศึกษาความคงสภาพทางกายภาพเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่ใช้มากที่สุดที่โรงพยาบาลราชวิถี เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการกำหนด BUD

เพื่อให้เภสัชกรผู้ปฏิบัติงานสามารถใช้วางแผนการเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้า เพื่อลดระยะเวลาการเตรียมยาเคมีบำบัดที่ต้องใช้สารละลาย mannitol ร่วมด้วย และเป็นการประกันคุณภาพยาเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย 5, 10, 15 และ 20% w/v mannitol in NSS
2. ศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS

วัสดุและวิธีการศึกษา

ขอบเขตการศึกษา:

การศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบเชิงทดลอง (experimental research) แบ่งออกเป็น 2 ตอน โดยตอนที่ 1 เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v และตอนที่ 2 เป็นการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS โดยปัจจัยที่ศึกษาคือ อุณหภูมิ 2-8 °C และ 30±2 °C ความชื้นสัมพัทธ์ (relative humidity; RH) 75±5% และติดตามผล ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม

สารเคมี:

20% mannitol injection USP grade ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. (Lot No. 060549), normal saline solution 100 mL ของบริษัท General Hospital Products Public Co., Ltd. (Lot No. 2002042), potassium periodate AR grade (KIO_4), sulphuric acid AR grade, starch TS AR grade, 0.1 N sodium thiosulfate VS ($0.1 \text{ N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) AR grade, potassium iodide AR grade และ tryptic soy agar (TSA)

อุปกรณ์:

pH meter (รุ่น Seven Compact S220, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Switzerland) ได้ผ่านการสอบเทียบโดยบริษัท เมทเลอร์-โทเลโด (ประเทศไทย) จำกัด เมื่อเดือนกรกฎาคม 2564

การเตรียมตัวอย่างสารละลาย mannitol in NSS

เตรียมตัวอย่างสารละลาย mannitol in NSS ที่ 4 ความเข้มข้น ได้แก่ 5, 10, 15 และ 20% w/v ปริมาตร 100 mL ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยเตรียมความเข้มข้น 10 ตัวอย่างสำหรับการศึกษาตอนที่ 1: ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS และเตรียม 10% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL จำนวน 40 ตัวอย่างสำหรับการศึกษาตอนที่ 2: ศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS

ตารางที่ 1 สัดส่วนปริมาตร 20% w/v mannitol injection USP และ NSS ที่ใช้ในการเตรียมสารละลายตัวอย่าง 100 mL

สารที่ใช้ผสม	ปริมาตรสาร (mL) ที่ใช้เตรียมสารละลาย 100 mL			
	ความเข้มข้น			
	5% w/v	10% w/v	15% w/v	20% w/v
20% w/v mannitol injection USP	25	50	75	100
NSS	75	50	25	0

วิธีการศึกษา

การศึกษาประกอบด้วย 2 ตอน

ตอนที่ 1: การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ผู้ศึกษาคาดว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ได้แก่ ความเข้มข้นของสารละลายและอุณหภูมิในการเก็บรักษา จึงทำการศึกษาโดยใช้ผลิตภัณฑ์ 20% w/v mannitol injection USP ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. มาเตรียมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL ในขวดน้ำเกลือพลาสติกชนิด polyethylene ความเข้มข้นละ 10 ตัวอย่าง (ตารางที่ 1) ทำการเตรียมสารละลายตัวอย่าง mannitol in NSS ในห้องแยก (separate room) ใช้เทคนิคการเตรียมแบบปราศจากเชื้อ (aseptic technique) ทำการศึกษาโดยเก็บสารละลายไว้ที่ 2 สภาวะ คืออุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง สังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ สี ความขุ่น การตกตะกอน ด้วยสายตา (visual observation) บนฉากขาว-ดำ ตัวอย่างละ 10-15 วินาที ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม โดยรายงานผลเป็นร้อยละของสารละลายตัวอย่างที่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

ตอนที่ 2: การศึกษาความคงสภาพทางกายภาพทางเคมีและความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS ผู้ศึกษาเลือกทำการศึกษาที่ความเข้มข้นดังกล่าว เนื่องจากเป็นความเข้มข้นที่มีการสั่งใช้มากที่สุดที่โรงพยาบาลราชวิถี (เฉลี่ยเดือนละ 150 ใบสั่งยาจากการสั่งใช้ทั้งหมด 162 ใบสั่งยา คิดเป็นร้อยละ 92.59) ผู้ศึกษาใช้ผลิตภัณฑ์ 20% w/v mannitol injection USP ของบริษัท A.N.B. Laboratories Co., Ltd. มาเตรียมสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 10% w/v mannitol in NSS ปริมาตร 100 mL ในขวดน้ำเกลือพลาสติกชนิด polyethylene จำนวน 40 ตัวอย่าง (ตารางที่ 1) ในห้องแยก ใช้เทคนิคการเตรียมแบบ

ปราศจากเชื้อ ทำการศึกษาโดยเก็บสารละลายไว้ที่ 2 สภาวะ คืออุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง สังเกตและวัดผลการศึกษา ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ดังนี้

2.1 ทดสอบความคงสภาพทางกายภาพ โดยสังเกตการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ได้แก่ สี ความขุ่น การตกตะกอน ด้วยสายตา (visual observation) บนฉากขาว-ดำ ตัวอย่างละ 10-15 วินาที ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 โดยรายงานผลเป็นร้อยละของสารละลายตัวอย่างที่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ

2.2 ทดสอบความคงสภาพทางเคมี โดยการวัดค่า pH ด้วย pH meter และวิเคราะห์หา %LA ของ mannitol ด้วยวิธี iodometric titration รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2.1 วัด pH

1. ดูดตัวอย่าง ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในบีกเกอร์ขนาด 100 mL
2. วัด pH ด้วย pH meter

2.2.2 วิเคราะห์หา %LA ของ mannitol ด้วยวิธี iodometric titration^{1,8,9} มีขั้นตอน ดังนี้

วิธีการเตรียม 0.1 N potassium periodate TS

1. ชั่ง potassium periodate 2.8 g ใส่ลงในบีกเกอร์ขนาด 1000 mL
2. ตวงน้ำกลั่นปริมาตร 200 mL ใส่ลงไปนึ่งในสารเคมี ข้อ 1 คนให้ละลายเป็นเนื้อเดียวกัน
3. ค่อย ๆ หยดสารละลาย 10% sulphuric acid 20 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 2 ใช้แท่งแก้วคนให้เข้ากัน
4. ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นลง แล้วเติมน้ำกลั่น จนครบ 1000 mL

วิธีการเตรียมสารที่ต้องการวิเคราะห์

1. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายตัวอย่าง ปริมาตร 20 mL (equivalent to about 2 g) ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 mL ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 100 mL เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน
2. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายข้อ 1 ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน volumetric flask ขนาด 100 mL

ปรับปริมาตรด้วยน้ำกลั่นจนครบ 100 mL เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน

3. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลายข้อ 2 ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน iodine flask ขนาด 250 mL
4. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลาย 0.1 N potassium periodate TS ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 3 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปวางบน water bath 15 นาที และทิ้งไว้ให้เย็น
5. ชั่ง potassium iodide 2.5 g ใส่ลงใน iodine flask ในข้อ 4 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วตั้งทิ้งไว้ในที่มืดเป็นเวลา 5 นาที
6. หยดน้ำแฉะ 4-5 หยด ลงในสารละลายข้อ 5 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปไทเทรตกับ 0.1 N sodium thiosulfate VS จนสารละลายเปลี่ยนสีจากสีน้ำเงินเป็นไม่มีสี (V sample)

วิธีการเตรียม blank solution

1. ใช้ transfer pipette ดูดน้ำกลั่น ปริมาตร 10 mL ใส่ลงใน iodine flask ขนาด 250 mL
2. ใช้ transfer pipette ดูดสารละลาย 0.1 N potassium periodate TS ปริมาตร 50 mL ใส่ลงในสารละลายข้อ 1 เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปวางบน water bath 15 นาที และทิ้งไว้ให้เย็น
3. ชั่ง potassium iodide 2.5 g ใส่ลงใน iodine flask ในข้อ 2 ปิดจุกเขย่าเบา ๆ ให้เข้ากันแล้วตั้งทิ้งไว้ในที่มืดเป็นเวลา 5 นาที
4. หยดน้ำแฉะ 4-5 หยด ลงในสารละลายข้อ 3 ปิดจุก เขย่าเบา ๆ ให้เข้ากัน แล้วนำไปไทเทรตกับ 0.1 N sodium thiosulfate VS จนสารละลายเปลี่ยนสีจากสีน้ำเงินเป็นไม่มีสี (V blank)

คำนวณหา %LA ของ mannitol โดยใช้สูตรต่อไปนี้

$$\%LA \text{ of mannitol} = \frac{(V \text{ blank} - V \text{ sample}) \times 0.1 \text{ N Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \times 1.8217 \times 100 \times 100 \times 100 \times 100}{0.1 \times 8.89 \times 100 \times 10 \times 10 \times 10 \times 20}$$

2.3 ทดสอบความปราศจากเชื้อ (sterility test)

ทำการทดสอบด้วยวิธี direct inoculation ลงในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิด tryptic soy broth (TSB) วิเคราะห์ผลแบบ total plate count และรายงานผลเป็นร้อยละของจำนวน plate ที่พบเชื้อเจริญเติบโต

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาตอนที่ 1

เป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v พบว่า วันที่ 0 สารละลายตัวอย่างทุกความเข้มข้นมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน เมื่อนำสารละลายตัวอย่าง ความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ, RH 75±5% พบว่า ไม่มีการ

เปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างที่ความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ตลอดระยะเวลา 14 วันที่ทำการศึกษา แต่พบการตกตะกอนของสารละลายตัวอย่าง 20% w/v ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา และเมื่อนำสารละลายตัวอย่างความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างทุกความเข้มข้น ตลอดระยะเวลา 14 วันที่ทำการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาตอนที่ 2

เป็นการศึกษาความคงสภาพทางกายภาพทางเคมีและความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS พบว่า วันที่ 0 สารละลายตัวอย่างมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ไม่มีสี ไม่มีตะกอน เมื่อนำสารละลายตัวอย่างมาเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ,

ตารางที่ 2 จำนวน (ร้อยละ) ของตัวอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20% w/v ที่อุณหภูมิ 2–8 °ซ และ 30±2 °ซ, ความชื้นสัมพัทธ์ (RH) 75±5% ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ศึกษาความเข้มข้นละ 5 ตัวอย่าง

วันที่	อุณหภูมิ, ความชื้นสัมพัทธ์	จำนวน (ร้อยละ) ของตัวอย่างที่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ของสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้น			
		5% w/v	10% w/v	15% w/v	20% w/v
วันที่ 0	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 3	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 7	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
วันที่ 14	2 – 8 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)
	30±2 °ซ, RH 75±5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)

หมายเหตุ

0/5 หมายถึง ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของสารละลายตัวอย่างทั้ง 5 ตัวอย่าง ยังคงสภาพสารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน
5/5 หมายถึง พบตะกอนสีขาวขุ่น ของสารละลายตัวอย่างทั้ง 5 ตัวอย่าง

RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง และอุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% จำนวน 20 ตัวอย่าง พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม เมื่อศึกษาความคงสภาพทางเคมีพบว่า สารละลายตัวอย่างมี pH อยู่ในช่วง 4.5–7.0 และมี %LA ของ mannitol อยู่ในช่วง 95.0–105.0% ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 ตามลำดับ^{6,10,11} และไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา ณ วันที่ 0, 3, 7 และ 14 หลังการเตรียม ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผล

ในการศึกษาตอนที่ 1 พบว่าสารละลาย 20% w/v mannitol เริ่มมีการตกตะกอนสีขาวเมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2–8 °ซ, RH 75±5% เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง และปริมาณตะกอนเพิ่มมากขึ้นในวันที่ 3, 7, และ 14 ของการศึกษา แต่ไม่พบการตกตะกอนที่อุณหภูมิ 30±2 °ซ,

RH 75±5% ส่วนสารละลาย mannitol in NSS ที่มีความเข้มข้น 5, 10 และ 15% w/v ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพทั้ง 2 ช่วงอุณหภูมิ ตลอดระยะเวลาการศึกษา 14 วัน ซึ่งอาจอธิบายได้ว่า mannitol มีค่าการละลายลดลงที่อุณหภูมิต่ำ ทำให้สารละลายอิ่มตัว และเกิดการตกผลึก^{10,11,12} ดังนั้นปัจจัยที่ส่งผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของการศึกษานี้ คือ ความเข้มข้นของสารละลาย และอุณหภูมิในการเก็บรักษา โดยอุณหภูมิและความชื้นที่เหมาะสมในการเก็บรักษาสารละลาย 20% w/v mannitol in NSS คือ อุณหภูมิ 30±2 °ซ, RH 75±5% ส่วนสารละลาย mannitol in NSS ที่ความเข้มข้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15% w/v สามารถเก็บได้ทั้งที่อุณหภูมิ 2–8 °ซ และ 30±2 °ซ, RH 75±5% จากการศึกษาพบว่า สารละลาย 10% w/v mannitol in NSS เป็นความเข้มข้นที่มีความคงสภาพทางกายภาพตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา 14 วัน และยังเป็นความเข้มข้นที่มีการสั่ง

ตารางที่ 3 ความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS ศึกษา 20 ตัวอย่าง

วันที่	อุณหภูมิ, ความชื้นสัมพัทธ์	ลักษณะทางกายภาพ	pH	%LA of mannitol	Sterility test
วันที่ 0	2-8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.16 ± 0.2	100.0 ± 1.2	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.16 ± 0.3	100.0 ± 1.0	NG
วันที่ 3	2-8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.05 ± 0.1	100.5 ± 1.0	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.15 ± 0.2	99.3 ± 2.1	NG
วันที่ 7	2-8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.93 ± 0.1	100.5 ± 1.4	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.96 ± 0.3	102.0 ± 2.2	NG
วันที่ 14	2-8 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	6.00 ± 0.2	100.5 ± 0.9	NG
	30±2 °ซ, RH 75±5%	สารละลายใส ไม่มีสี ไม่พบตะกอน	5.98 ± 0.1	101.3 ± 1.8	NG

หมายเหตุ: NG = ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

รายงานผล pH และ %LA of mannitol เป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ใช้เพื่อป้องกันสภาวะ cisplatin-induced nephrotoxicity มากที่สุดของโรงพยาบาลราชวิถี ดังนั้นทางผู้ศึกษาจึงเลือกความเข้มข้นดังกล่าวมาทำการศึกษาในตอนที่ 2 เพื่อศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อ เพื่อให้เภสัชกรสามารถนำผลการศึกษามาใช้ในการพัฒนากระบวนการ การเตรียมยาเคมีบำบัดที่มีการสั่งใช้ mannitol injection ร่วมด้วย

จากผลการศึกษาตอนที่ 2 การศึกษาความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อของ 10% w/v mannitol in NSS พบว่า ตลอดช่วงระยะเวลาการศึกษา 14 วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ สารละลายตัวอย่างมี pH อยู่ในช่วง 4.5-7.0 และ %LA

ของ mannitol อยู่ในช่วง 95.0-105.0% เป็นไปตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับ USP^{1,2} และการทดสอบความปราศจากเชื้อด้วยวิธีการ direct inoculation โดยใช้อาหารเลี้ยงเชื้อชนิด TSB ไม่พบการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

จากผลการศึกษาทั้ง 2 ตอนข้างต้น เภสัชกรหน่วยเตรียมยาเคมีบำบัดสามารถนำผลการศึกษามากำหนดค่าความเข้มข้น สภาพแวดล้อมในการเก็บรักษาที่เหมาะสม กำหนดวันสิ้นสุดการใช้ยา (BUD) ของสารละลาย mannitol in NSS และสามารถวางแผนการเตรียมสารละลาย mannitol in NSS ไว้ล่วงหน้า เพื่อลดระยะเวลาการรอคอยการบริหารยาของผู้ป่วย รวมทั้งสามารถประกันคุณภาพ

ความปลอดภัยของยาเตรียมโดยมีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนสนับสนุน กล่าวโดยสรุปคือ ความเข้มข้นของสารละลาย mannitol in NSS ที่หน่วยเตรียมยาเคมี-บำบัด โรงพยาบาลราชวิถี เลือกเตรียมไว้ล่วงหน้า เพื่อใช้ป้องกันภาวะ cisplatin-induced nephrotoxicity คือ ความเข้มข้น 10% w/v mannitol in NSS มีอายุการใช้งาน 14 วัน เมื่อเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ, RH 75±5%

ข้อจำกัดของการศึกษา

วิธีวิเคราะห์ปริมาณ mannitol ที่กำหนดในเภสัชตำรับ คือการใช้ gas chromatography (GC)^{2,9} มีความถูกต้อง แม่นยำ และสามารถแยกสารปนเปื้อนได้ดีกว่าวิธี iodometric titration แต่เนื่องจากโรงพยาบาลมีข้อจำกัดด้านงบประมาณ ทำให้ไม่สามารถจัดหาครุภัณฑ์ที่ไม่ตอบสนองต่อภารกิจหลักด้านการรักษาพยาบาล และ

การส่งวิเคราะห์ที่หน่วยงานภายนอกมีค่าใช้จ่ายสูง และต้องวางแผนงบประมาณล่วงหน้า ทำให้ไม่ทันต่อความต้องการใช้ข้อมูล ดังนั้นเภสัชกรงานผลิตจึงเลือกใช้วิธี iodometric titration ในการศึกษาดังกล่าว

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของสารละลาย mannitol และอุณหภูมิในการเก็บรักษา เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพทางกายภาพของสารละลาย mannitol in NSS เมื่อความเข้มข้นของ mannitol สูงขึ้น และเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่ำจะเพิ่มโอกาสในการตกตะกอนของ mannitol และสารละลาย 10% w/v mannitol in NSS มีความคงสภาพทางกายภาพ ทางเคมี และความปราศจากเชื้อ ที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ และ 30±2 °ซ, RH 75±5% เป็นระยะเวลา 14 วัน

เอกสารอ้างอิง

1. The United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia, 18th revision. Bethesda: The United States Pharmacopeial Convention Inc; 1970.
2. The United States Pharmacopeial Convention. The United States pharmacopeia and the national formulary (USP 40-NF 35). Maryland: The United States Pharmacopeial Convention Inc; 2017.
3. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, Knochel JP. Mannitol therapy revisited (1940 – 1997). *Kidney Int.* 1997;97(52):886-94.
4. Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A. Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing education in anaesthesia.* Br J Anaesth. 2012;12(2):82-5.
5. Begin A-M, Monfette M-L, Boudrias-Dalle E, Lavallee E, Samouelian V, Soulieres D, et al. Effect of mannitol on acute kidney injury induced by cisplatin. *Support Cancer Ther.* 2021;29(4):2083-91.
6. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(11):1105-9.
7. MANNITOL- mannitol injection, solution. [internet]. New York: American Regent, Inc; 2019 [cited 2020 Feb 14]. Available from: <https://shorturl.asia/ywsq3>
8. Babor K, Kaláč V, Tihlárík K. Periodate oxidation of saccharides. III. Comparison of the methods for determining the consumption of sodium periodate and the amount of formic acid formed. *Chem Pap.* 1973;27(5):676-80.
9. Sondack DL. Determination of sorbitol and mannitol in pharmaceuticals by GLC of tris-n-butylidiboronate esters. *J Pharm Sci.* 1975;64(1):128-9.
10. Kelly F, Robinson R, Stokes R. The thermodynamics of the ternary system mannitol – sodium chloride – water at 25° from solubility and vapor pressure

- measurements. J Phys Chem. 1961;65(11):1958-60.
11. Hu Y-F. Solubility of mannitol in aqueous sodium chloride by the isopiestic method. J Solution Chem. 1998;27(3):255-60.
12. Kavanagh O, Hogan F, Murphy C, Croker D, Walker G. Formulating a stable mannitol infusion while maintaining hyperosmolarity. Pharmaceutics. 2020;12(2):187.

อุบัติการณ์และการจัดการของอาการยักยื้อเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง

Incidence and Management of Tardive Dyskinesia in Psychiatric Patients: A Retrospective Study in A Psychiatric Hospital

เจษฎา ทองเถาว์ พ.บ., ว.ว. (จิตเวชศาสตร์)
กลุ่มงานการแพทย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: top2view@yahoo.com

ชมภูณัฐ วีระวัณชัย ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

กมลรัตน์ โสมรักษ์ ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: kamonrat_puy@yahoo.com

อภिरตี แสงงาม ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

ทวนธน บุญลือ ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด)
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
ผู้รับผิดชอบบทความ e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

Jetsada Thongtao, M.D, Dip.Thai Board of Psychiatry
Medical Department,
Prasrimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: top2view@yahoo.com

Chompoonuch Werawattanachai, B.Sc. (Pharm),
M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department,
Prasrimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: wchompoonuch@yahoo.com

Kamonrat Somrak, B.Pharm., M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department,
Prasrimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: kamonrat_puy@yahoo.com

Apiradee Sang-ngarm, B.Pharm.,
M.Pharm (Clin. Pharm)
Pharmacy Department,
Prasrimahabhodi Psychiatric Hospital
e-mail: iceblue_41@windowslive.com

Tuanthon Boonlue, B.Pharm., BCP.
Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Ubon Ratchathani University
Corresponding author: e-mail: Tuanthon.b@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: อาการยักยื้อเหตุยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยาต้านโรคจิต

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และการจัดการอาการยักยื้อเหตุยาในผู้ป่วยโรคทางจิตเวช

วิธีวิจัย: ทำการศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2550 ถึง วันที่ 30 กันยายน 2560 จากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลจากผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยอาการยักยื้อเหตุยาที่มีรหัสวินิจฉัย 333.85 หรือ

รับบทความ: 22 ตุลาคม 2564

Abstract

Background: Tardive dyskinesia is a significant adverse drug reaction of antipsychotic drugs.

Objectives: To study incidence and management of tardive dyskinesia in psychiatric patients.

Method: The study was retrospectively conducted by reviewing medical records from

แก้ไข: 25 มิถุนายน 2565

ตอบรับ: 15 กรกฎาคม 2565

G24.01 หรือผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับอาการยักยอกเหตุ
ยาแต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้
สถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย: การศึกษาผู้ป่วยที่เกิดอาการ
ยักยอกเหตุยา จำนวน 112 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ
0.14 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 53 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย
ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภท (F20-F29) มากที่สุด บริเวณ
ที่เกิดอาการยักยอกเหตุยาที่พบมากที่สุด คือ รอบปาก
จำนวน 105 คน คิดเป็นร้อยละ 72.41 สำหรับยาที่ทำให้
เกิดอาการยักยอกเหตุยา พบว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเป็น
สาเหตุมากที่สุดถึงร้อยละ 70.06 ยาที่มีรายงานมากที่สุด
คือ Fluphenazine long-acting injection การจัดการ
อาการยักยอกเหตุยาส่งส่วนใหญ่จัดการโดยการลดขนาดยาที่
เป็นสาเหตุ รองลงมาคือการเปลี่ยนไปใช้ยา clozapine
หรือยาอื่นที่ความเสี่ยงต่ำกว่า ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี
อาการลดลงหรือไม่มีอาการหลังจากได้รับการจัดการ

สรุปผล: อาการยักยอกเหตุยาพบอุบัติการณ์ร้อยละ
0.14 ส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและ
เมื่อได้รับการจัดการผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรืออาการหาย
ไป

October 1, 2007 to September 30, 2017. Data of
patients with diagnosis code of 333.85 or G24.01
or those without the code but presenting with
tardive dyskinesia symptom were included.
Descriptive statistics were used for data ana-
lysis.

Results: There were 112 patients who
had been diagnosed with tardive dyskinesia,
the incidence was 0.14%. Most of the patients
were male and the mean age of patients were
53 years. The common psychiatric diagnosis
was schizophrenia and related disorders (F20-
F29). Symptom of tardive dyskinesia commonly
presented at mouth and found in 105 patients
(72.41%). Cause of tardive dyskinesia was
mainly from typical antipsychotics (70.06 %)
and fluphenazine long-acting injection was
mostly reported. The most common strate-
gies for management of tardive dyskinesia was
decreasing dose of causative drugs, followed by
switching to clozapine or other drugs with lower
risk. These managements resulted in decreasing
or disappearing of symptoms.

Conclusions: The incidence of tardive
dyskinesia was 0.14%. The common cause was
typical antipsychotic drug and the symptoms
decreased or disappeared after receiving ma-
nagement.

คำสำคัญ: อาการยักยอกเหตุยา; โรคทางจิตเวช; ยาต้าน
โรคจิต

การอ้างอิงบทความ:

เจษฎา ทองถาวร, ขมภูณัฐ วีระวัชรชัย, กมลรัตน์ โสมรักษ์, อภิรติ
แสงงาม, ทวนธน บุญลือ. อุบัติการณ์และการจัดการของอาการ
ยักยอกเหตุยาในผู้ป่วยจิตเวช:การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง
ของโรงพยาบาลจิตเวชแห่งหนึ่ง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล.
2565;32(2):115-25.

Keyword: tardive dyskinesia; psychiatric disor-
ders; antipsychotic drug

Citation:

Thongtao J, Werawattanachai C, Somrak K, Sang-
ngarm A, Boonlue T. Incidence and management of
tardive dyskinesia in psychiatric patients: a retrospec-
tive study in a psychiatric hospital. Thai J Hosp Pharm.
2022;32(2):115-25.

บทนำ

อาการยีกยือเหตุยา (tardive dyskinesia) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในระยะยาวของความผิดปกติในการเคลื่อนไหวที่เกิดจากการได้รับยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับโดปามีน (dopamine-receptor blocking agents; DRBAs) ซึ่งส่วนใหญ่คือยาต้านโรคจิต แต่ก็อาจเกิดได้จากยาอื่น เช่น metoclopramide เป็นต้น¹ ความเป็นมาของการเกิดอาการยีกยือเหตุยาพบว่ามีการเริ่มใช้ยาต้านโรคจิต ใน ค.ศ. 1950 ในการรักษาโรคจิตเภทและโรคอื่น ๆ ทางจิตเวชอย่างแพร่หลาย แต่ภายหลังจากการได้รับยาเป็นเวลา 2-3 ปี พบว่ามีผู้ป่วยเกิดความผิดปกติในการเคลื่อนไหวขึ้น โดยมีการรายงานที่ได้รับการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1957 เกี่ยวกับความผิดปกติของกล้ามเนื้อใบหน้าและกล้ามเนื้อรอบปาก (orofacial stereotypic involuntary movement) ซึ่งเรียกว่า paroxysmal dyskinesia ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอนุพันธ์ของยา phenothiazine กลไกการเกิดเชื่อว่าการปิดกั้นตัวรับโดปามีนอย่างต่อเนื่องและยาวนาน ดังนั้นการเกิดอาการยีกยือเหตุยาส่วนใหญ่จึงไม่หายจากอาการแม้จะมีการหยุดยาที่เป็นสาเหตุแล้ว² ลักษณะของการเกิดอาการยีกยือเหตุยา จะพบการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติแบบกระตุก (choreiform movement) ที่ไม่ได้ตั้งใจ เกิดขึ้นเป็นระยะเวลายาวนาน 2-3 สัปดาห์ บริเวณที่มักพบการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้แก่ ลิ้น ใบหน้าส่วนล่างและขากรรไกร แขนขา ส่วนที่พบได้น้อยได้แก่ คอหอย กระบังลมหรือกล้ามเนื้อส่วนลำตัว อาการผิดปกตินี้เกิดหลังจากได้รับยาต้านโรคจิตอย่างน้อย 2-3 เดือน สำหรับในผู้สูงอายุอาจเกิดความผิดปกตินี้ได้เร็วกว่านี้หลังจากได้รับยาต้านโรคจิต³ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการยีกยือเหตุยา ได้แก่ เพศหญิง ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ที่ได้รับยาในขนาดสูง ผู้ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลายาวนาน ผู้ที่มีโรคประจำตัวด้านการเรียนรู้และการเคลื่อนไหว การดื่มแอลกอฮอล์ การมีประวัติโรคเบาหวาน การติดเชื้อ human immunodeficiency virus⁴ การวินิจฉัยอาการยีกยือเหตุยามีเกณฑ์ในการวินิจฉัยตาม diagnostic and statistical manual of mental disorders ได้แก่ ได้รับยาต้านโรคจิตอย่าง

น้อย 3 เดือนขึ้นไป มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติปานกลาง นอกเหนือการควบคุมของร่างกายมากกว่าหนึ่งส่วน หากผิดปกตินี้ต้องมากกว่าสองส่วนและต้องไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น⁵

รายงานการศึกษาความชุกและอุบัติการณ์การเกิดอาการยีกยือเหตุยาต้านโรคจิตมีการศึกษาของ Woods และคณะ⁶ เปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก จำนวน 352 ราย ที่เริ่มต้นผู้ป่วยได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียวร้อยละ 23 ยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงอย่างเดียวร้อยละ 64 และได้รับยาทั้งสองกลุ่มร้อยละ 14 หลังจากนั้นทำการประเมินอาการยีกยือเหตุยาทุก 6 เดือนจนครบ 4 ปี ผลการศึกษาพบว่าสัดส่วนของอัตราอุบัติการณ์การเกิดอาการยีกยือเหตุยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เพียงอย่างเดียว ก่อนเริ่มการศึกษาเกิดขึ้นพบประมาณสองในสามเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียว สำหรับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตทั้งสองกลุ่มก่อนเริ่มการศึกษาพบว่าสัดส่วนอัตราอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าเพียงอย่างเดียว จึงสรุปได้ว่าอัตราอุบัติการณ์ของอาการยีกยือเหตุยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่ผ่านมา

การศึกษาแบบการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis)⁷ รวบรวมการศึกษาทั้งหมด 41 การศึกษาที่มีการรายงานความชุกจากการประเมินโดยใช้แบบประเมินมาตรฐานพบว่าความชุกของการเกิดอาการยีกยือเหตุยาเฉลี่ยพบร้อยละ 25.3 อัตราการเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่พบร้อยละ 20.7 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าซึ่งพบร้อยละ 30.0 การศึกษานี้จึงสรุปว่าเมื่อใช้แบบประเมินมาตรฐานในการวัดจะพบความชุกของอาการยีกยือเหตุยามากขึ้น และการรายงานความรุนแรงของการเกิดอาการยีกยือเหตุยายังไม่มีความชัดเจนที่จะแยกว่าการเกิดจากยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าหรือกลุ่มใหม่มี

ความรุนแรงมากกว่า การจัดการอาการยักยื้อเหตุยาที่ดีที่สุดคือการป้องกันไม่ให้เกิดอาการ⁸ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยแต่ละรายมีการเกิดอาการและความรุนแรงจากอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันออกไป แนวทางการรักษาโรคจิตเภทของสมาคมจิตแพทย์ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020⁹ ได้แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors ในผู้ป่วยอาการยักยื้อเหตุยาที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง

การศึกษาทบทวนการเกิดอาการยักยื้อเหตุยาปัจจุบันยังมีข้อจำกัดเนื่องจากขาดการรายงานข้อมูลที่เป็นระบบ รวมทั้งการวินิจฉัยการเกิดอาการยักยื้อเหตุยาจากยาต้านโรคจิตยังไม่ได้มีการใช้แบบประเมินมาตรฐานและส่วนใหญ่ข้อมูลมาจากผู้ป่วยเป็นหลัก การขาดการติดตามค้นหาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง การรักษาอาการยักยื้อเหตุยาที่มีความแตกต่างกันไป ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อค้นหาอุบัติการณ์และการจัดการรวมทั้งผลลัพธ์ของการจัดการอาการนี้เพื่อเป็นข้อมูลให้เกิดแนวทางที่เหมาะสมในการติดตามและดูแลผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยื้อเหตุยาต่อไป

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเพื่อค้นหาอุบัติการณ์และการจัดการอาการยักยื้อเหตุยาโดยทำการศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 10 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2550 - 30 กันยายน 2560 เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอาการยักยื้อเหตุยา โดยได้รับการให้รหัสวินิจฉัย 333.85 (ตาม ICD-9) หรือ G24.01 (ตาม ICD-10) หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับอาการยักยื้อเหตุยาแต่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในด้านที่เกี่ยวข้องไม่ครบ เช่น ประวัติการได้รับยา ระยะเวลาในการเกิดเป็นต้น หรือข้อมูลสูญหาย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ แบบเก็บข้อมูลซึ่งทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีผลการวินิจฉัยตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง ทำการเก็บข้อมูลทั้งในส่วนข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยในด้านอายุ เพศ โรคที่ได้รับการวินิจฉัย ประวัติการใช้ยา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิด

อาการ การวินิจฉัย แผนการรักษา ผลลัพธ์การรักษา การเก็บข้อมูลจะมีขั้นตอนคือใช้ฐานข้อมูลโรงพยาบาลในการค้นหาผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยื้อเหตุยา ตามรหัสวินิจฉัยหรือข้อมูลจากโปรแกรมบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาของกลุ่มงานเภสัชกรรม หลังจากนั้นผู้วิจัยทำการยืมเวชระเบียนเพื่อค้นหาข้อมูลรวมทั้งบันทึกในแบบเก็บข้อมูลในการวิจัย เมื่อมีข้อขัดแย้งของการบันทึกข้อมูลจะมีการประเมินโดยใช้ผู้เชี่ยวชาญในการประเมินจำนวน 2 คน คือ จิตแพทย์ และเภสัชกร หากผลการประเมินไม่ตรงกันจะมีผู้ร่วมวิจัยอีก 1 คนเป็นผู้ประเมินเพิ่มเติม จากนั้นผู้วิจัยอีก 1 คนจะเป็นผู้บันทึกข้อมูลในโปรแกรม Microsoft excel เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปจะทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และแสดงเป็น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การหาอุบัติการณ์จะหาจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยื้อเหตุยาต่อจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาต้านโรคจิต

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ เลขที่ 002/2563

ผลการศึกษา

การทบทวนเวชระเบียนพบผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยื้อเหตุยา จำนวน 112 คน จากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเวชที่ได้รับยาต้านโรคจิตจำนวน 80,598 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.14 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 70 คน คิดเป็นร้อยละ 62.50 อายุอยู่ระหว่าง 18-60 ปี จำนวน 72 คน คิดเป็นร้อยละ 64.29 ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคจิตเภทหรือโรคที่เกี่ยวข้อง (F20-F29) จำนวน 84 คน คิดเป็นร้อยละ 75.00 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการของอาการยักยื้อเหตุยา บริเวณรอบปาก พบจำนวน 105 คน คิดเป็นร้อยละ 72.41 รองลงมาคือ ใบหน้า จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 13.10 ระยะเวลาที่เกิดอาการส่วนใหญ่มากกว่า 5 ปี มี

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=112)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	70 (62.50)
หญิง	42 (37.50)
อายุ	
18-60 ปี	72 (64.29)
>60 ปี	40 (35.71)
อายุเฉลี่ย (mean±SD)	53.32±15.72
โรคร่วม	
ไม่มี	80 (66.12)
สติปัญญาบกพร่อง	3 (2.48)
เบาหวาน	17 (14.05)
อื่นๆ	21 (17.36)
โรคจิตเวชที่ได้รับวินิจฉัย	
F00-F09	3 (2.63)
F10-F19	2 (1.75)
F20-F29	84 (75.00)
F30-F39	20 (17.50)
F40-F49	1 (0.81)
F70-F79	2 (1.75)
ประวัติการใช้สารเสพติด	
ไม่ได้ใช้ยาเสพติด	70 (56.45)
บุหรื	27 (21.77)
สุรา	21 (16.94)
ยาบ้า	1 (0.81)
อื่นๆ	5 (4.03)
ยาที่ได้รับร่วม*	
ยากลุ่ม anticholinergic	
Trihexyphenidyl	93 (39.07)
Diphenhydramine	1 (0.42)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=112) (ต่อ)

ข้อมูลส่วนบุคคล	จำนวน (ร้อยละ)
ยากลุ่ม antidepressant	
Trazodone	24 (10.08)
Fluoxetine	19 (7.98)
Sertraline	8 (3.36)
Amitriptyline	4 (1.68)
Mianserin	1 (0.42)
Tianeptine	1 (0.42)
ยากลุ่ม mood stabilizer	
Valproate	14 (5.88)
Lithium	2 (0.84)
ยากลุ่ม benzodiazepine	
Lorazepam	24 (10.08)
Diazepam	21 (8.82)
Clonazepam	14 (5.88)
Clorazepate	2 (0.84)
ยาอื่นๆ	
Propranolol	6 (2.52)
Cyproheptadine	2 (0.84)
Melatonin	1 (0.42)
Amlodipine	1(0.42)
ประวัติการเกิด extrapyramidal side effect	
ไม่เคย	44 (35.48)
เคย	80 (64.52)

*ผู้ป่วย 1 คนได้รับยาาร่วมมากกว่า 1 ชนิดได้

จำนวน 70 คน คิดเป็นร้อยละ 62.50 เมื่อพิจารณาว่าเป็นสาเหตุพบว่าส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าจำนวน 110 คน คิดเป็นร้อยละ 70.06 ยาที่มีรายงานมากที่สุด คือ fluphenazine long-acting injection (LAI) จำนวน 31 คน คิดเป็นร้อยละ 19.74

ส่วนยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่มีจำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 29.94 และยาที่มีรายงานมากที่สุด คือ risperidone จำนวน 37 คน คิดเป็นร้อยละ 23.56 (ตารางที่ 2)

การจัดการในผู้ป่วยที่เกิดอาการยักย้อเหตุน่าพบว่าการจัดการที่มีการใช้มากที่สุด คือ การลดขนาดยา

ที่เป็นสาเหตุ จำนวน 54 คน คิดเป็นร้อยละ 48.21 ซึ่งผล อยู่ จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 24.10 รองลงมาคือ
การจัดการส่วนใหญ่พบว่าอาการดีขึ้นแต่ยังคงมีอาการ การจัดการโดยการเปลี่ยนยาเป็น clozapine หรือยา

ตารางที่ 2 อาการ ระยะเวลา และยาที่เป็นสาเหตุของอาการยี้ห้อเหตุนา

ข้อมูล	จำนวนคน (ร้อยละ)
อวัยวะที่เกิดอาการยี้ห้อเหตุนา*	
รอบปาก	105 (72.41)
ใบหน้า	19 (13.10)
แขนขา	12 (8.28)
ลำตัว	9 (6.21)
ระยะเวลาดั้งแต่เริ่มเกิดอาการ	
≤1 ปี	6 (5.36)
>1-2 ปี	8 (7.14)
>2-5 ปี	28 (25.00)
> 5 ปี	70 (62.50)
ยาที่เป็นสาเหตุ**	
1) First generation antipsychotics	110 (70.06)
1.1 Chlorpromazine	11 (7.00)
1.2 Haloperidol LAI***	3 (1.91)
1.3 Fluphenazine LAI***	31 (19.74)
1.4 Haloperidol	27 (17.20)
1.5 Perphenazine	23 (14.65)
1.6 Flupentixol LAI***	12 (7.64)
1.7 Trifluoperazine	3 (1.91)
2) Second generation antipsychotics	47 (29.94)
2.1 Risperidone	37 (23.56)
2.2 Clozapine	7 (4.46)
2.3 Quetiapine	2 (1.27)
2.4 Paliperidone LAI***	1 (0.64)

* ผู้ป่วย 1 รายเกิดได้มากกว่า 1 บริเวณ

** ผู้ป่วย 1 รายมีสาเหตุจากยาได้มากกว่า 1 ชนิด

*** LAI = Long-acting injection

อื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า จำนวน 44 คน คิดเป็นร้อยละ 39.29 ผลการจัดการโดยวิธีนี้พบว่าส่วนใหญ่ไม่มีอาการแล้ว จำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 20.53 นอกจากนี้วิธีการจัดการโดยลดหรือหยุดยา anticholinergics มีจำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 8.92 (ตารางที่ 3)

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังเพื่อค้นหาการเกิดอาการยักยอกเหตุยาในครั้งนี้พบอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 0.14 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ Carbon M และคณะ⁷ ที่ทำการรวบรวมการศึกษาจำนวน 41 การศึกษา มีประชากร 11,493 คน อายุเฉลี่ย 42.8 ปี และส่วนใหญ่เป็นโรคจิตเภทหรือโรคที่เกี่ยวข้อง พบความชุกทั่วโลกของการเกิดอาการยักยอกเหตุยา ร้อยละ 25.3 การศึกษาในประเทศอินเดียโดย Aachalia RM และคณะ¹⁰ พบความถี่ในการเกิดอาการยักยอกเหตุยาที่เป็นไปได้ (probable) ร้อยละ 26.4 อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในครั้งนี้อาจไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นได้โดยตรงเนื่องจากความแตกต่างในการวิเคราะห์ข้อมูล ในการศึกษาที่ใช้การวิเคราะห์อุบัติการณ์แต่การศึกษาอื่นใช้การวิเคราะห์ความชุก รวมทั้งการศึกษาส่วนใหญ่ใช้การประเมินอาการ

ยักยอกเหตุยาโดยแบบประเมินมาตรฐานแต่การศึกษาในครั้งนี้ใช้อาการทางคลินิกและการวินิจฉัยโดยรหัสวินิจฉัยโรคจึงอาจส่งผลให้แตกต่างกันได้

ปัจจัยในการเกิดอาการยักยอกเหตุยา ในการศึกษาครั้งนี้มีการเก็บข้อมูลเพศ อายุ การวินิจฉัยโรคทางจิตเวช โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาเชิงพรรณนาจึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่รวบรวมกับการเกิดได้ อาจจะพิจารณาได้เพียงแนวโน้มของปัจจัยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ทำการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ¹¹ พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้ ได้แก่ อายุมาก เพศหญิง ผิวขาวและแอฟริกัน ระยะเวลากการเจ็บป่วยที่นาน ความบกพร่องทางสติปัญญาและสมองถูกทำลาย อาการด้านลบในโรคจิตเภท โรคทางอารมณ์ ภาวะบกพร่องทางพุทธิปัญญาในโรคทางอารมณ์ ความแปรผันทางพันธุกรรมต่อการเมแทบอลิซึมของยา ด้านโรคจิตและการทำงานของโดปามีน การศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการยักยอกเหตุยาพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงซึ่งแตกต่างจากการทบทวนวรรณกรรมจาก 76 การศึกษา¹² ซึ่งพบความชุกในเพศหญิงร้อยละ 26.6 ซึ่งมากกว่าเพศชายที่พบร้อยละ 21.6 อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทชาวจีน¹³ ที่พบความชุกในเพศชายร้อยละ

ตารางที่ 3 การจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการอาการยักยอกเหตุยา (n=112)

การจัดการ	จำนวนคน (ร้อยละ)			
	จำนวนรวม	อาการเท่าเดิม	ดีขึ้นแต่ยังมีอาการอยู่	ไม่มีอาการแล้ว
ลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ	54 (48.21)	2 (1.79)	27 (24.10)	25 (22.32)
เปลี่ยนยาเป็น clozapine หรือยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า	44 (39.29)	3 (2.67)	18 (16.07)	23 (20.53)
ลดหรือหยุดยา anticholinergics	10 (8.92)	0	6 (5.36)	4 (3.57)
ให้ยา clonazepam	2 (1.79)	0	2 (1.79)	0
ติดตามอาการเพียงอย่างเดียว	2 (1.79)	2 (1.79)	0	0
รวม	112 (100.00)	7 (6.25)	53 (47.32)	52 (46.43)

39.2 และเพชฌัญญ์ร้อยละ 22.4

ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้¹¹ ได้แก่ โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ การดื่มสุราและการใช้สารเสพติด การได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าหรือกลุ่มใหม่ ขนาดยาต้านโรคจิตสะสมที่สูงหรือระดับยาในเลือดที่สูง การเกิดผลข้างเคียงด้านการเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่เร็ว การได้รับยาต้าน cholinergic การเกิดอาการกระวนกระวาย ไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การมีอาการยุกยิก (dyskinesia) แบบฉุกฉิน ในการศึกษารั้งนี้มีความสอดคล้องในด้านโรคเบาหวานซึ่งพบในการศึกษานี้ร้อยละ 14.05 นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้สารเสพติด สำหรับในผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดพบว่าสอดคล้องกับการศึกษาอื่นโดยในการศึกษานี้พบว่ามีผู้สูบบุหรี่ร้อยละ 21.77 นอกจากนี้ยังมีการศึกษา¹⁴ พบว่าการสูบบุหรี่มีผลต่อความรุนแรงของการเกิดอาการยักยอกเหตุยาอีกด้วย ส่วนปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงได้ในปัจจัยอื่นไม่สามารถเก็บข้อมูลได้เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาย้อนหลัง

ปัจจัยด้านยาที่ทำให้เกิดอาการยักยอกเหตุยาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มาจากยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อหุ้มของ Carbon M และคณะ⁷ โดยกลุ่มที่กำลังได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่พบการเกิดร้อยละ 20.7 ส่วนกลุ่มที่กำลังได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าพบการเกิดร้อยละ 30.0 นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อหุ้ม¹⁵ ที่พบทบทวนการศึกษา 57 การศึกษา มีการศึกษาการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่า 32 กลุ่มและยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ 86 กลุ่มพบอุบัติการณ์การเกิดอาการยักยอกเหตุยาในกลุ่มที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าร้อยละ 6.5 ต่อปีซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งพบร้อยละ 2.6 ต่อปี เมื่อทำการเปรียบเทียบพบความเสี่ยงในการเกิดอาการยักยอกเหตุยาในผู้ที่ได้รับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่น้อยกว่ากลุ่มเก่าร้อยละ 53 สำหรับยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่เปรียบเทียบภายในกลุ่มพบว่า olanzapine มีอัตราการเกิดอาการยักยอกเหตุยาน้อยกว่ากลุ่มยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่ไม่ใช่ clozapine ร้อยละ 34 ผลการศึกษาในครั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Achalia RM และคณะ¹⁰ ที่พบว่าการ

เกิดอาการยักยอกเหตุยาในยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าและกลุ่มใหม่ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการวัดการเกิดอาการยักยอกเหตุยาในการศึกษามีความแตกต่างกันจึงอาจทำให้ผลการศึกษาดูแตกต่างกัน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากกลไกการเกิดอาการยักยอกเหตุยาซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการปิดกั้นตัวรับโดปามีนชนิด D2 โดยยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่ามีการจับกับตัวรับนี้ได้ดีกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่นอกจากนี้ยังมีการจับแบบแน่นซึ่งแตกต่างจากยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ซึ่งจับกับตัวรับแบบปล่อยภายใน 12-24 ชั่วโมง¹⁶ ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลที่อธิบายได้ว่าความเสี่ยงในการเกิดอาการยักยอกเหตุยาในยาต้านโรคจิตกลุ่มเก่าจึงมีโอกาสเกิดมากกว่ายาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่

การจัดการการเกิดอาการยักยอกเหตุยาจากสมาคมประสาทวิทยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2018¹⁷ ได้แนะนำให้ใช้ deutetrabenazine และ valbenazine ในการรักษาอาการยักยอกเหตุยา เป็นทางเลือกแรก และใช้ clonazepam และ *Ginkgo biloba* เป็นยาทางเลือกรอง สอดคล้องกับแนวทางการรักษาของสมาคมจิตแพทย์อเมริกา⁹ ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาต้าน VMAT2 inhibitors เป็นทางเลือกแรก แต่ในการศึกษารั้งนี้เนื่องจากเป็นการทบทวนเวชระเบียนในช่วงก่อนหน้าซึ่งยังไม่มียาต้าน VMAT2 inhibitors ในประเทศไทย จึงพบว่าแนวทางการจัดการในการศึกษารั้งนี้แพทย์ทำการลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุหรือเปลี่ยนไปเป็น clozapine หรือยาที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า ซึ่งผลลัพธ์การจัดการส่วนใหญ่คือดีขึ้นแต่ยังมีอาการอยู่และไม่มีอาการแล้วในอัตราใกล้เคียงกัน คิดเป็นร้อยละ 47.32 และ 46.43 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาแบบทบทวน¹⁸ ที่พบว่าการหยุดยาด้านโรคจิตหรือเปลี่ยนยาทำให้อาการดีขึ้นร้อยละ 38.00 ส่วนการลดขนาดยาแตกต่างจากการศึกษาอื่น เนื่องจากการลดขนาดยาไม่ได้เป็นคำแนะนำในการรักษาตามแนวทางการรักษา¹⁷ นอกจากนี้ การให้ clonazepam ที่เป็นยาทางเลือกรองยังพบว่าใช้เป็นวิธีการจัดการน้อยในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่การให้ clonazepam ในการศึกษานี้มักให้จากข้อบ่งชี้อื่นและให้ก่อนเกิดอาการจึงไม่ได้เน้นเป็นการรักษาอาการยักยอกเหตุยา

การศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การเก็บข้อมูลย้อนหลังอาจพบการรายงานที่น้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการวินิจฉัยอาการยักย้อเหตุยาต้องมีการติดตามอาการหลายครั้งจนแน่ใจจึงจะให้การวินิจฉัยและลงรหัสโรค รวมทั้งอาการที่เกิดขึ้นเป็นภาวะที่ไม่ได้เป็นภาวะฉุกเฉิน บางครั้งผู้ป่วยไม่ได้รายงานอาการ เช่น อาการเคี้ยวปาก เป็นต้น จึงอาจทำให้มีการรายงานของข้อมูลที่น้อยกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้การเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลจิตเวชเพียงแห่งเดียวอาจไม่ได้ข้อมูลการปรับเปลี่ยนยาหรือการรักษาที่โรงพยาบาลอื่นซึ่งส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษาได้ นอกจากนี้ในระยะเวลาการเก็บข้อมูล 10 ปีย้อนหลังมีการเปลี่ยนแปลงของบัญชียาหลักแห่งชาติโดยมีการบรรจุ risperidone ซึ่งเป็นยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่เข้ามา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมาทำให้ส่งผลกระทบต่อการใช้ยาด้านโรคจิตเป็นยาในกลุ่มใหม่มากขึ้น ส่งผลให้เกิดอาการยักย้อเหตุยาลดลงจากการใช้ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่าที่ลดลง

ข้อเสนอแนะในการศึกษารั้งถัดไป ควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าพร้อมทั้งมีการใช้แบบประเมินที่ใช้ในการประเมินอาการยักย้อเหตุยาที่เป็นมาตรฐาน

คือ Abnormal Involuntary Movement Scale หรืออาจใช้ Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale¹⁹ เพื่อประเมินการเกิดอาการรวมทั้งผลลัพธ์ในการรักษา นอกจากนี้ยังควรมีการประเมินความรุนแรงของอาการยักย้อเหตุยาเพื่อที่จะได้วางแผนการจัดการผู้ป่วยที่เกิดอาการยักย้อเหตุยาที่เหมาะสมตามแนวทางการรักษาและในบริบทของประเทศไทย เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มี การนำเข้ายากลุ่ม VMAT2 inhibitors

สรุปผลการศึกษา

การเกิดอาการยักย้อเหตุยา เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาด้านโรคจิต การศึกษานี้พบผู้ป่วยเกิดอาการนี้จำนวน 112 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.14 สาเหตุส่วนใหญ่มาจากการใช้ยาด้านโรคจิตกลุ่มเก่า โดยพบว่า fluphenazine LAI เป็นยาที่มีรายงานมากที่สุด สำหรับยาที่เป็นสาเหตุของยาด้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีรายงานมากที่สุด คือ risperidone การจัดการเมื่อเกิดอาการยักย้อเหตุยา ส่วนใหญ่ใช้วิธีลดขนาดยาที่เป็นสาเหตุ รองลงมาคือการเปลี่ยนเป็น clozapine หรือยาอื่นที่มีความเสี่ยงต่ำกว่า หลังจากการจัดการพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มียาอาการดีขึ้นหรือไม่มีอาการแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Citrome L, Saklad SR. Revisiting tardive dyskinesia: focusing on the basics of identification and treatment. J Clin Psychiatry. 2020;81(2):TV18059AH3C. doi:10.4088/JCP.TV18059AH3C.
2. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2013;3:1-11. doi: 10.7916/D88P5Z71.
3. Lerner PP, Miodownik C, Lerner V. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management. Psychiatry Clin Neurosci. 2015;69(6):321-34.
4. Jankelowitz SK. Treatment of neurolept-induced tardive dyskinesia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:1371-80.
5. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013;81(5):463-9.
6. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical and conventional antipsychotic medications: Prospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):463-74. doi:10.4088/

- JCP.07m03890yel.
7. Carbon M, Hsieh CH, Kane JM, Correll CU. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(3):e264-e78. doi:10.4088/JCP.16r10832.
 8. Lerner V, Miodownik C. Motor symptoms of schizophrenia: is tardive dyskinesia a symptom or side effect? A modern treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(4):295-304.
 9. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(9):868-72.
 10. Achalia RM, Chaturvedi SK, Desai G, Rao GN, Prakash O. Prevalence and risk factors associated with tardive dyskinesia among Indian patients with schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2014;9:31-5.
 11. Solmi M, Pigato G, Kane JM, Correll CU. Clinical risk factors for the development of tardive dyskinesia. *J Neurol Sci*. 2018;389:21-7.
 12. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*. 1992;18(4):701-15.
 13. Zhang XY, Chen DC, Qi LY, Wang F, Xiu MH, Chen S, et al. Gender differences in the prevalence, risk and clinical correlates of tardive dyskinesia in Chinese schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(4):647-54.
 14. Diehl A, Reinhard I, Schmitt A, Mann K, Gattaz WF. Does the degree of smoking effect the severity of tardive dyskinesia? A longitudinal clinical trial. *Eur Psychiatry*. 2009;24(1):33-40.
 15. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330-40.
 16. Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, NY)*. 2013;3:tre-03-161-4138-1. doi: 10.7916/D88P5Z71.
 17. Bhidayasiri R, Jitkriksadikul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci*. 2018;389:67-75.
 18. Owens DC. Tardive dyskinesia update: treatment and management. *BJPsych Advances*. 2019;25(2):78-89.
 19. Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, Turkoz I, Rodriguez S, Chouinard G. Abnormal involuntary movement scale (AIMS) and extrapyramidal symptom rating scale (ESRS): cross-scale comparison in assessing tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2005;77(2-3):119-28.

พิษวิทยาของเมโธเทรกเซต

Toxicity of Methotrexate

ธนกร ศิริสมุทร ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชวิทยา)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: thanakorn.sir@mahidol.edu

Thanakorn Sirisamut, B.Pharm, M.Sc. (Pharmacol)
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
e-mail: thanakorn.sir@mahidol.edu

บทคัดย่อ

เมโธเทรกเซต เป็นยาในกลุ่ม anti-metabolites ที่มีข้อบ่งใช้ทั้งในการรักษาโรคมะเร็ง และโรคอื่น ๆ นอกเหนือจากมะเร็ง เนื่องจากยามีหลายข้อบ่งใช้ทำให้วิธีการบริหารยามีความหลากหลายตามไปด้วย เช่นรูปแบบการให้ทางปากซึ่งส่วนใหญ่เป็นการรับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แตกต่างจากยาทั่วไปที่รับประทานทุกวัน หรือรูปแบบการฉีดที่มีทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฉีดเข้าได้ผิวหนัง และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นจุดเสี่ยงที่จะทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนทางยาจนนำไปสู่ความเป็นพิษจากยาได้ เมโธเทรกเซตมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ซับซ้อนและอาการแสดงความเป็นพิษไม่มีความจำเพาะ ดังนั้นหากไม่ได้ซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างรอบด้านอาจนำมาซึ่งความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยและให้การรักษาได้ อย่างไรก็ตาม มีวิธีการที่หลากหลายในการช่วยเหลือผู้ที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต เช่น การให้ leucovorin การทำ high-flux hemodialysis หรือการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว วิธีการดังกล่าวนี้ทำให้ผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น

คำสำคัญ: เมโธเทรกเซต; ยาเคมีบำบัด; ความคลาดเคลื่อนทางยา; ลิวโควอริน; การกดไขกระดูก

การอ้างอิงบทความ:

ธนกร ศิริสมุทร. พิษวิทยาของเมโธเทรกเซต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):126-32.

Abstract

Methotrexate is an antimetabolite agent with various indications either cancer or non-cancer. It is administered by many routes such as oral, mostly intake once a week while other drugs are generally taken every day, and parenteral, including intravenous, subcutaneous, and intramuscular. These various routes of administration increase risk of medication error and may lead to drug toxicity. Methotrexate possesses complex pharmacological property and its intoxication signs and symptoms are not specific. Misdiagnosis may occur in case of improper or non-comprehensive patient interview and investigation. However, there are various practice to solve the intoxication of methotrexate such as leucovorin administration, high-flux hemodialysis, or leukocyte stimulating agent administration. These practices increase survival of intoxicated patients.

Keyword: methotrexate; antineoplastic agents; medication error; leucovorin; bone marrow suppression

Citation:

Sirisamut T. Toxicity of methotrexate. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):126-32.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายกลไกการเกิดพิษจากยาเมโธเทรกเซต
2. ระบุยาที่จำเป็นต้องใช้ในการรักษาความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต ได้

บทนำ

เมโธเทรกเซตเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม antineoplastic ที่มีทั้งรูปแบบรับประทานและฉีดเข้าหลอดเลือด โดยที่เมโธเทรกเซตมีข้อบ่งใช้อื่น ๆ ที่นอกเหนือไปจากการใช้รักษาโรคมะเร็ง เช่น สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากการที่มีหลายข้อบ่งใช้ นำไปสู่แนวทางการบริหารยา (dosage regimen) ของเมโธเทรกเซตที่หลากหลาย ซึ่งเป็นความเสี่ยงที่จะเกิดความเป็นพิษจากยาเมโธเทรกเซต

เภสัชวิทยาของเมโธเทรกเซต

เภสัชพลศาสตร์ของเมโธเทรกเซต

เมโธเทรกเซต มีฤทธิ์เป็นยารักษามะเร็งในกลุ่ม antineoplastic โดยยามีโครงสร้างคล้ายกับกรดโฟลิก ยาจะออกฤทธิ์รบกวนการสังเคราะห์และการซ่อมแซม DNA รวมถึงรบกวนการแบ่งตัวของเซลล์ โดยเมโธเทรกเซตจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน กรดโฟลิก ให้อยู่ในรูปของ tetrahydrofolic (รูปที่ออกฤทธิ์ของ กรดโฟลิก) โดยที่ tetrahydrofolic เป็นตัวกลางในการพา “one-carbon group” ในกระบวนการสังเคราะห์พิวรีน และ ไธมิดีน นอกจากฤทธิ์ในการรักษามะเร็งแล้ว ยามีฤทธิ์รักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านการอักเสบและมีผลในการกดระบบภูมิคุ้มกัน โดยระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ ใช้เวลา 3-6 สัปดาห์ (โดยการรับประทาน) ในกรณีที่ เป็นข้ออักเสบหลายข้อ หรือ juvenile rheumatoid arthritis ผลการรักษาจะเริ่มเห็นใน 3-6 สัปดาห์ และดีขึ้นเต็มที่ภายใน 12 สัปดาห์ ยาใช้ในการรักษาสะเก็ดเงินได้ด้วยโดยออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการควบคุมอัตราการแบ่งตัวของ epithelial cell ของผิวหนัง¹

เภสัชจลนศาสตร์ของเมโธเทรกเซต¹

การดูดซึม: เมโธเทรกเซตถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยความสามารถในการดูดซึมขึ้นกับขนาดยา ยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) อยู่ระหว่างร้อยละ 23-95 อาหารมีผลลดความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (maximum concentration, C_{max}) ลงร้อยละ 50 และดูดซึมช้าลงเมื่อเทียบกับสภาวะอดอาหาร แต่ไม่ลดปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (area under the curve; AUC) ยาใช้เวลาในการดูดซึมเพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุด (time to maximum concentration, T_{max}) นาน 0.7-4 ชั่วโมง

การกระจายยา: ยาจับกับพลาสมาโปรตีนร้อยละ 50 มีปริมาตรการกระจาย 0.4-0.8 ลิตร/กิโลกรัม

การเปลี่ยนแปลงยา: เมโธเทรกเซตถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับและในเซลล์ได้เป็น เมโธเทรกเซต โพลีกลูตาเมต เมแทบอลิต์ที่ได้นี้จะไปยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase และ thymidylate synthetase โดยที่เมโธเทรกเซต โพลีกลูตาเมตนี้สามารถถูกเปลี่ยนกลับมาเป็น เมโธเทรกเซตได้อีกโดยใช้เอนไซม์ hydrolase นอกจากนั้น เมโธเทรกเซตยังถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 7-ไฮดรอกซีเมโธเทรกเซตซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ที่พบได้น้อยกว่า

การขจัดยา: เมโธเทรกเซตถูกขจัดออกทางไตเป็นหลัก ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและวิธีการบริหารยา โดยที่ร้อยละ 80-90 ของยาที่ได้รับทางหลอดเลือดดำจะถูกขจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงภายใน 24 ชั่วโมง ยามีค่าครึ่งชีวิต 3-10 ชั่วโมงในผู้ใหญ่และยาวขึ้นเป็น 8-15 ชั่วโมงหากได้รับยาในขนาดสูง อย่างไรก็ตามพบว่าการขจัดยาเมโธเทรกเซตจะแบ่งเป็น 3 ระยะ (triphasic clearance) โดยเฟสแรกมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดอยู่ที่ประมาณ 0.75 ชั่วโมง เฟสที่สองมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 ชั่วโมง และเฟสสุดท้ายมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-10 ชั่วโมง แสดงให้เห็น

ถึงว่ามีการกระจายออกจากเนื้อเยื่อ (tissue redistribution) หลายครั้ง ยาจะมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นถ้าการทำงานของไตบกพร่อง เมโธเทรกเซตถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis โดยใช้ high-flux dialyzer

ข้อมูลความเป็นพิษ¹

เมโธเทรกเซตเป็น folate antimetabolites ที่มีความเป็นพิษสูง โดยกลไกความเป็นพิษต่อเซลล์เกิดจากการรบกวนกระบวนการสังเคราะห์และซ่อมแซม DNA รวมไปถึงการแบ่งเซลล์ ดังนั้นเซลล์ที่จะได้รับผลกระทบเป็นลำดับแรกคือเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร เซลล์เม็ดเลือด อาการแสดงของความเป็นพิษของเมโธเทรกเซตจะเริ่มต้นด้วยความผิดปกติของเยื่อบุทางเดินอาหาร เช่น มีแผลในปาก กลืนเจ็บ หรือความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือด เช่น มีอาการซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ บางรายมาด้วยอาการติดเชื้อ มีไข้

ความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตขึ้นกับขนาดยา พบความเป็นพิษเฉียบพลันของเมโธเทรกเซตจากรายงานในลักษณะของความคลาดเคลื่อนจากการให้ทางหลอดเลือดดำหรือเข้าไขสันหลัง แต่ในกรณีที่เกิดจากความคลาดเคลื่อนจากการให้ทางปากนั้นพบในลักษณะของการได้รับยาทุกวันแทนที่จะเป็นสัปดาห์ละครั้ง ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต คือ ปฏิกริยาระหว่างยากับยา ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ความเป็นพิษในระดับน้อยถึงปานกลาง โดยทั่วไปจะปรากฏอาการที่มีความคล้ายคลึงกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาขนาดปกติที่พบบ่อยคือ อ่อนเพลีย มีแผลในปาก คลื่นไส้ สำหรับความเป็นพิษระดับรุนแรง จะพบไตวายเฉียบพลัน เม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ (pancytopenia) ติดเชื้ออย่างรุนแรง แผลในปากอย่างรุนแรง หรือเสียชีวิต

ความเป็นพิษของเมโธเทรกเซตสามารถเกิดได้แม้กระทั่งเป็นขนาดที่ใช้ในการรักษา แม้ว่าจะมีการใช้ leucovorin ป้องกันแล้วก็ตาม มีรายงานว่า ขนาดยาที่มากกว่า 100 มิลลิกรัม สามารถทำให้เกิดอาการพิษที่รุนแรงได้ ขณะที่ขนาดยาที่ให้ทางไขสันหลังที่มากกว่า 500

มิลลิกรัม ก็สามารถทำให้เกิดอันตรายรุนแรงถึงชีวิตได้¹

การรักษาความเป็นพิษ^{1,3}

ให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ พร้อมทั้งให้สารน้ำ รักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนตามอาการที่มีโดยยาแก้คลื่นไส้อาเจียนทั่วไป เริ่มกระบวนการทำปัสสาวะให้เป็นต่างเพื่อป้องกันการตกตะกอนของเมโธเทรกเซตที่ไต เพราะเมโธเทรกเซตและเมแทบอลิต์ของมันจะละลายน้ำได้น้อยในปัสสาวะที่มีความเป็นกรด ในผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก (แสดงด้วยค่า absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 1500/ไมโครลิตร ถ้าในกรณีรุนแรงคือ ANC น้อยกว่า 500/ไมโครลิตร) อาจให้ยากลุ่ม colony stimulating factor เช่น filgrastim หรือ sargramostim

การให้ leucovorin โดยทั่วไปแล้วจะแนะนำให้ leucovorin ในทุกรายที่เกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต โดย leucovorin เป็น folic acid ในรูป active form ที่ทำหน้าที่เป็นตัวปกป้องเซลล์ที่ยังปกติให้สามารถทำหน้าที่ต่อไปได้แม้จะมีเมโธเทรกเซตอยู่ โดยขนาดการให้จะเท่ากับหรือมากกว่าขนาดเมโธเทรกเซตที่ได้รับ โดยทางทฤษฎีแล้วควรให้ leucovorin ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับเมโธเทรกเซตเกินขนาดหรือเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้โดยไม่ต้องรอผลระดับเมโธเทรกเซตในเลือด โดยทั่วไปแล้วจะให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร หยดนาน 15-30 นาที ทุก 3-6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาหนึ่งจนกระทั่งระดับเมโธเทรกเซตในเลือดต่ำกว่า 0.01 ไมโครโมล/ลิตร ในผู้ที่ไม่จำเป็นต้องได้เมโธเทรกเซต หรือให้ระดับต่ำกว่า 0.05-0.1 ไมโครโมล/ลิตร ในผู้ที่ได้เมโธเทรกเซต เป็นยาประจำอยู่แล้ว

การทำปัสสาวะให้เป็นต่าง สามารถทำได้โดยใช้โซเดียมไบคาร์บอเนต 44 mEq กับ D5W ปริมาตร 1 ลิตร โดยให้ในขนาด 3 ลิตรต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตรต่อวัน โดยติดตามค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้ได้ประมาณ 7 (บางกรณีอาจจูนโลมให้ได้ถึง pH 7.5) ระหว่างการให้โซเดียมไบคาร์บอเนตทางหลอดเลือดดำต้องติดตามค่าโปแตสเซียมในเลือดด้วย

การเร่งการขับออกเนื่องจากเมโธเทรกเซตจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ร้อยละ 50 แต่มีปริมาณการกระจายต่ำ การทำ high flux hemodialysis หรือ charcoal hemoperfusion อาจช่วยเร่งการขับยาออกได้โดยเฉพาะในผู้ที่มีการทำงานของไตลดลง และเนื่องจากมีการจัดเมโธเทรกเซตออกจากร่างกายเป็น 3 ระยะ อาจทำให้ต้องใช้เวลาในการสังเกตและตรวจติดตามความเป็นพิษนานพอสมควร

การกดไขกระดูก สามารถให้ยาในกลุ่ม colony stimulating factors ในกลุ่มเสี่ยงที่จะมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (severe neutropenia) โดยให้ยา filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำ บางรายอาจจำเป็นต้องได้รับเลือด (blood transfusion) หรือเกล็ดเลือด นอกจากนั้นผู้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอาจจำเป็นต้องแยกอยู่ในห้องปลอดเชื้อเพื่อป้องกันการติดเชื้อซ้ำซ้อน

อาการคลื่นไส้อาเจียนสามารถใช้ยาได้หลายกลุ่มในการระงับอาการคลื่นไส้อาเจียน เช่น metoclopramide, ondansetron, dexamethasone

แผลในช่องปาก ปัญหานี้มักจะเริ่มเกิดหลังจากใช้เมโธเทรกเซตไปแล้วประมาณ 5 วัน และมักหายไปภายในวันที่ 10 ในกรณีที่แผลในปากเป็นน้อยสามารถใช้สารผสมของ normal saline, sodium bicarbonate และน้ำ อมบ้วนปากได้ กรณีที่เป็นมากอาจเพิ่มยาเฉพาะที่ เช่น lidocaine และอาจใช้ยาบรรเทาปวดแบบทั่วร่างกาย (systemic analgesics) ในกรณีที่เป็นอย่างรุนแรง ผู้ที่มีแผลในช่องปากร่วมกับอาการปากแห้ง (xerostomia) อาจจำเป็นต้องได้สารกระตุ้นน้ำลาย (sialogogues) เช่น เม็ดอมปราศจากน้ำตาล pilocarpine นอกจากนั้นฟลูออไรด์เจลยังมีคุณสมบัติกระตุ้นต่อมน้ำลายอาจช่วยบรรเทาอาการปากแห้งได้

การตรวจติดตาม

ให้ตรวจติดตาม ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นภายใน 6-9 วันหลังได้รับยา (ในขนาดการรักษา) และอาการอาจคงที่ไปนาน 14 วัน และนานกว่านั้นได้ถ้าเป็นผลจากการได้รับยาเกิน

ขนาด อาจต้องตรวจติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) ต่อเนื่องจนกว่าผลการตรวจจะชี้ว่าไขกระดูกกลับมาทำงานตามปกติแล้ว

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 61 ปี ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อไม่นานมานี้ได้รับเมโธเทรกเซต 2.5 มิลลิกรัม/เม็ด รับประทาน 3 เม็ดต่อสัปดาห์ทุกวันพุธ ผู้ป่วยเข้าใจผิดรับประทานวันละ 3 เม็ดมา 8 วัน รวม 24 เม็ด วันที่ 4 หลังจากเริ่มรับประทานยาผู้ป่วยเริ่มมีอาการเจ็บคอ เจ็บปาก ไปโรงพยาบาลได้ยาทา ยาป้ายแผลในปากมา วันที่ 5 หลังจากเริ่มรับประทานยามีแผลในปากทั้งปาก ผื่นขึ้นทั่วตัวยกเว้นแขนขา ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร วันที่ 9 หลังจากเริ่มรับประทานยา ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลอีกแห่งหนึ่งด้วยอาการมีผื่น maculopapular rash ขึ้นทั้งตัว มีแผลในปาก กลืนเจ็บ การตรวจร่างกายโดยทั่วไป ปัสสาวะออกดี มีสัญญาณชีพ ได้แก่ มีชีพจร 84 ครั้ง/นาที อัตราการหายใจ 24 ครั้ง/นาที ความดันโลหิต 160/70 มิลลิเมตรปรอท อุณหภูมิกาย 36.9 องศาเซลเซียส ความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด 98% room air ผลการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและภาพฉายรังสีปอดปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตารางที่ 1

คำแนะนำของศูนย์พิษวิทยา

เบื้องต้นเภสัชกรที่ศูนย์พิษวิทยาแนะนำให้หยุดยา และเจาะเลือด ในวันที่ 9 หลังรับประทานยา (ตารางที่ 1) เพื่อพิจารณาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับไต และระบบโลหิต โดยเฉพาะเรื่องเม็ดเลือดขาวต่ำ แนะนำกระบวนการดูแลเบื้องต้น เช่น ระงับการติดเชื้อ การดูแลแผลในช่องปาก ยาที่จำเป็นต้องใช้เป็นยาด้านพิษ คือ leucovorin

หลังจากนั้นเภสัชกรปรึกษากรณีผู้ป่วยกับแพทย์เฉพาะทางด้านพิษวิทยา แพทย์แนะนำให้ผงถ่านกัมมันต์แบบหลายครั้ง ขนาด 50 กรัม ทันที ตามด้วย 25 กรัม ทุก 4 ชั่วโมง อย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ทำปัสสาวะให้เป็นด่างโดยใช้ 7.5% โซเดียม-

ตารางที่ 1 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พารามิเตอร์	ค่าปกติ	ค่าที่วัดได้ (วันที่ 9 หลังรับประทานยา)
AST	0-40 U/L	171 U/L
ALT	0-40 U/L	175 U/L
BUN	6-20 mg/dL	12 mg/dL
Creatinine	0.67-1.17 mg/dL	0.69 mg/dL
Platelet	150,000-450,000/microliter	250,000/microliter
WBC	4,500-11,000/microliter	3,700/microliter (ค่าเดิมของผู้ป่วย 6,300/microliter)
%neutrophil	40-70%	72%
%lymphocyte	18-48%	23%
Hb	12.1-15.1 g/dL	12 g/dL
Hct	36-46%	36%

ไบคาร์บอเนต 150 มิลลิตร เจือจางใน D5W 850 มิลลิ-
ลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 100-200 มิลลิ-
ลิตร/ชั่วโมง โดยให้ค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ อยู่
ระหว่าง 7-8 และค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดไม่เกิน
7.55 ตรวจติดตามไม่ให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ
และให้ตรวจติดตามค่าความเป็นกรด-ด่างในเลือดหลัง
จากให้โซเดียมไบคาร์บอเนตทันทีและหลังจากให้ยาไป
แล้ว 3 ชั่วโมง

ตรวจติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้น-
ฐานทันทีและซ้ำอีก 2 ครั้ง ที่ชั่วโมงที่ 24 และ 48 หลัง
จากการเจาะครั้งแรก

ให้ leucovorin ทางหลอดเลือดดำในขนาด 150
มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ทุก 3 ชั่วโมง โดย
ให้ปรับขนาดตามระดับยาเมโธเทรกเซต

การติดตามผล

ผู้ป่วยได้ 0.1% triamcinolone acetonide
cream ทาพื้นที่ขึ้นตามตัว แผลในปาก ใช้ lidocaine
viscous oral solution อมกลั้วปาก และให้ออมน้ำแข็ง

ทุก 6 ชั่วโมง เพื่อบรรเทาอาการเจ็บในช่องปาก ปรับ
ขนาด leucovorin IV เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง
ให้ potassium chloride elixir 30 มิลลิลิตร ทุก 4
ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน ให้ pantoprazole IV อัตราเร็ว
8 มิลลิกรัม/ชั่วโมง วันที่สี่ของการรับไว้รักษาในโรงพยา-
บาล ให้ filgrastim 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ปรับ leuco-
vorin IV เป็น 150 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง และหยุดให้
leucovorin IV ในวันที่ 7 ของการรับไว้รักษาในโรงพยา-
บาล และเตรียมตัวจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

อภิปรายกรณีศึกษา

ในกรณีของความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตนี้ เกิด
จากความเข้าใจผิดในการบริหารยาจากแบบแผนเดิม ซึ่ง
โดยปกติจะรับประทานเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่ความ
เข้าใจผิดเกิดขึ้นเพราะรูปแบบการบริหารเมโธเทรกเซต
แตกต่างจากยาทั่วไป ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาทุกวัน
และเกิดความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตขึ้น จากกรณี
ศึกษาผู้ป่วยต้องรับประทานยา 7.5 มิลลิกรัม/สัปดาห์ แต่

กลายเป็นได้รับยา 7.5 มิลลิกรัม/วัน เมื่อได้รับยาสะสมไปถึงวันที่ 4 ของการรับประทานยา (ขนาดยาสะสม 30 มิลลิกรัม) จึงเริ่มมีอาการแสดงของความเป็นพิษ ดังที่ได้กล่าวแล้วในบทนำ เมโธเทรกเซตมีผลต่อการแบ่งเซลล์ ดังนั้นอวัยวะที่ประกอบจากกลุ่มเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วจะได้รับผลกระทบก่อน เช่น ทางเดินอาหาร ระบบโลหิต ซึ่งสอดคล้องกับอาการของผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการเจ็บคอ เจ็บปาก เนื่องจากในช่วงแรกยังไม่ได้มีการชักประวัติอย่างรอบด้านจึงทำให้ไม่สามารถสืบหาต้นเหตุที่แท้จริงของอาการได้ ผู้ป่วยจึงรับประทานยาต่อไปในวิธีการเดิม จนถึงวันที่ 9 (ขนาดยาสะสม 67.5 มิลลิกรัม) และเกิดความเป็นพิษจากยาอย่างรุนแรง เมื่อสืบค้นสาเหตุที่แท้จริงได้แล้วแพทย์จึงให้การรักษาดำเนินการตามแนวทางของการแก้พิษจากเมโธเทรกเซต ซึ่งจากกรณีศึกษาก็มีความสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโดยปกติ แต่มีการเพิ่มการให้ผงถ่านกัมมันต์แบบหลายครั้งเนื่องมาจากการได้รับยาในรูปแบบรับประทานซึ่งยาบางส่วนมีการขจัดออกทางอุจจาระ และยายังสามารถกระจายกลับออกมาจากเนื้อเยื่อได้หลายครั้ง ผงถ่านกัมมันต์ที่ให้ไปอาจช่วยลดซับยาไว้ไม่ให้ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดได้อีก การรักษาอื่น ๆ นอกจากนี้เป็นการรักษาตามแนวทางการรักษา โดย leucovorin ซึ่งเป็น active form ของกรดโฟลิกโดยไม่จำเป็นจะต้องใช้เอนไซม์ dihydrofolate reductase เปลี่ยนจากรูปที่ไม่ออกฤทธิ์เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ จึงทำให้กระบวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกซึ่งแต่เดิมถูกยับยั้งโดยเมโธเทรกเซตดำเนินไปได้ การทำปัสสาวะให้เป็นด่างด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตนั้นมีความจำเป็นในกรณีที่ได้รับเมโธเทรกเซตในขนาดสูง เพื่อป้องกันไม่ให้เมโธเทรกเซตและเมแทบอลิต์ตกตะกอนที่ไต การรักษา นอกจากนี้ เช่น การให้ยาลดการหลั่งกรด proton pump inhibitors การให้ oral paste corticosteroids ไม่ได้เป็นข้อห้ามและขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ ซึ่งก็สามารถทำได้ และ เป็นการรักษาแบบประคับประคองจนกว่าอาการจะกลับสู่ภาวะปกติ^{3,4}

ความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตอันเนื่องมาจากการรับประทานยาผิดไปจากแบบแผนเดิมนั้นเป็นปัญหา

ที่พบบ่อยทั่วโลก มีการศึกษารายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่รายงานไปยัง FDA ในช่วงเดือนพฤศจิกายน ปี พ.ศ. 2540 ถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2544 พบรายงานความคลาดเคลื่อนทางยาที่เกี่ยวข้องกับเมโธเทรกเซต 106 ราย โดยเป็นความคลาดเคลื่อนที่ทำให้เสียชีวิต 25 ราย (ร้อยละ 24) โดยประเภทความคลาดเคลื่อนที่พบโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 30) เกี่ยวข้องกับความสับสนในการรับประทานยาจากสัปดาห์ละครั้งเป็นทุกวัน และเป็นการใช้เมโธเทรกเซตในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ถึงร้อยละ 42 นอกจากนั้นแล้วยังพบว่าอาการทางช่องปากและลำคอเป็นอาการแรก ๆ ที่มักนำผู้ป่วยมาพบแพทย์หรือเป็นอาการนำที่บ่งชี้ถึงภาวะความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต⁵ โดยมีข้อมูลว่าความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซตที่มีต่อเนื่องเยือกติดนั้นจะขึ้นกับความยาวนานของการได้รับยาที่เกินความเข้มข้นที่จะเกิดพิษ (function of duration of exposure to suprathreshold concentrations)⁶ จึงเป็นประเด็นที่สำคัญที่เภสัชกรจำต้องมึบทบาทอย่างมากในการอธิบาย ทบทวนและเน้นย้ำให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันความเป็นพิษที่เกิดจากการรับประทานยาผิดวิธี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่ได้รับเมโธเทรกเซตเป็นครั้งแรก นอกจากนั้นแล้ว จำเป็นที่เภสัชกรที่ศูนย์พิษวิทยาควรประสานงานกับเภสัชกรที่อยู่งานบริการจ่ายยาเพื่อสืบค้นสาเหตุของความคลาดเคลื่อนในการรับประทานยาของผู้ป่วยว่ามีสาเหตุแท้จริงมาจากสาเหตุใด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเหตุการณ์ดังผู้ป่วยในกรณีศึกษาข้างต้น²

บทสรุป

เมโธเทรกเซตเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม antimetabolite ที่มีที่ใช้ทางคลินิกนอกเหนือไปจากโรคมะเร็ง ซึ่งด้วยลักษณะของการที่มีข้อบ่งใช้ที่หลากหลายและรูปแบบการรับประทานเมโธเทรกเซต มักจะเป็นการรับประทานสัปดาห์ละครั้งมากกว่าที่จะต้องรับประทานยาทุกวัน ทำให้เกิดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยมักจะเผลอรับประทานยาทุกวันด้วยความไม่ตั้งใจ หลายครั้งเภสัชกรอาจดักจับได้ว่ามีความคลาดเคลื่อนทางยาเกิดขึ้นเพราะยาหมดก่อนกำหนด

นัด หรือ มาพบแพทย์ก่อนเพราะเกิดอาการไม่พึงประสงค์
ดังกรณีศึกษา การรักษาความเป็นพิษจากเมโธเทรกเซต
ประกอบด้วยวิธีการหลายประการ หนึ่งในปัจจัยที่สำคัญ
คือ leucovorin ที่เป็นยาที่จำเป็นในการบรรเทาความ
เป็นพิษต่อเซลล์ที่เกิดจากเมโธเทรกเซตรวมกับการรักษา

ตามอาการจนผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ บทบาทที่สำคัญ
ยิ่งของเภสัชกรเมื่อพบผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเมโธเทรกเซต
แบบรับประทานคือการเน้นย้ำให้ผู้ป่วยระมัดระวัง อธิบาย
ทบทวน วิธีการรับประทานยาที่ถูกต้อง เพื่อป้องกันการ
รับประทานยาผิดซึ่งจะนำไปสู่ภาวะความเป็นพิษได้

เอกสารอ้างอิง

1. IBM Micromedex® DRUGDEX® (Methotrexate). In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [cited 2021 Oct 14]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/>
2. Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported medication errors associated with methotrexate. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(13):1380-4.
3. Kuznar W. Preventing methotrexate toxicity: know how to use leucovorin, glucapidase. TOP [Internet]. [cited 2021 Oct 14];6:2. Available from: [http://www.the-oncologypharmacist.com/top-issues/2013-issues/may-2013-vol-6-no-2/15792-preventing-metho-](http://www.the-oncologypharmacist.com/top-issues/2013-issues/may-2013-vol-6-no-2/15792-preventing-methotrexate-toxicity-know-how-to-use-leucovorin)
4. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning: a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):39. doi: 10.1186/s40360-019-0316-8.
5. Pederson TG, Skarpiak BJ. Oral mucocutaneous as the presenting complaint in a patient with methotrexate toxicity. *Vis J Emerg Med [Internet].* 2021 [cited 2022 Jun 25];24:101053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101053>
6. Simonson W. Daily methotrexate can be lethal!. *Geriatr Nurs.* 2015;36:224-5.

Finerenone ยับยั้ง mineralocorticoid receptor ชนิดใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย

Finerenone: A Novel Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes

พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย, ภ.บ., BCP
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
e-mail: phannita.wat@mahidol.edu

Phannita Wattanaruengchai, B.Sc (Pharm), BCP
Pharmacy Department, Siriraj Hospital
e-mail: phannita.wat@mahidol.edu

บทคัดย่อ

ยากลุ่มยับยั้ง mineralocorticoid receptor (MR) ถือเป็นยากลุ่มหนึ่งที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานหรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว โดยยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งไม่ให้ aldosterone จับกับ MR มากเกินไป จึงลดการสร้างอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ และลดการเกิดพังผืดของเซลล์ไตและหัวใจ จึงช่วยชะลอการดำเนินไปของโรค สำหรับ spironolactone และ eplerenone เป็นยาในกลุ่มนี้ที่มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์แต่พบว่ายังมีการใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวน้อยเนื่องจากยาเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และการทำงานของไตแย่ลง จึงนำมาสู่การคิดค้น finerenone ซึ่งเป็นยาจับประจํากลุ่ม non-steroidal MR antagonist ชนิดใหม่ โดยมีคุณสมบัติทางยาที่แตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone ซึ่งเป็น steroidal MR antagonist จึงทำให้ finerenone ไม่ก่อให้เกิดภาวะเต้านมโต รวมถึงไม่มีผลต่อความดันโลหิตด้วย ยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการตรวจติดตามเพื่อเฝ้าระวังภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และตรวจติดตามค่าการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ

Abstract

Mineralocorticoid receptor (MR) antagonist is well utilized in treating patients with diabetic kidney disease or heart failure patients. Its effects upon blocking aldosterone from over binding to MR leads to reducing cell production of oxidative stress, inflammation, and fibrosis in kidney and heart, and thereby slowing disease progression. Two steroidal MR antagonists, spironolactone and eplerenone, are underutilized in such indication. This is due to the increased risk of severe adverse events such as hyperkalemia and worsening kidney function. Finerenone, an oral novel non-steroidal MR antagonist with the different pharmacological properties compared to previous MR antagonists, is thus developed. The drug does not cause gynecomastia or affect blood pressure. It is now approved by the US Food and Drug Administration in 2021 for the indication of reducing the risk of progressive chronic kidney disease (CKD) and complications of cardiovascular disease in patients with CKD associated with type 2 diabetes. The monitoring of hyperkalemia and kidney function is recommended during use of finerenone in such

รับบทความ: 24 ตุลาคม 2564

แก้ไข: 23 กรกฎาคม 2565

ตอบรับ: 29 กรกฎาคม 2565

ในระหว่างการใช้ยา รวมถึงสังเกตและติดตามอาการ
ข้างเคียงในระยะยาวของยาต่อไป

patients. In addition, long-term adverse events
monitoring should be further performed.

คำสำคัญ: finerenone; non-steroidal mineralo-
corticoid receptor antagonist; diabetic kidney
disease

Keyword: finerenone; non-steroidal mineralo-
corticoid receptor antagonist; diabetic kidney
disease

การอ้างอิงบทความ:

พัฒนิตา วัฒนเรืองชัย. Finerenone ยายับยั้ง mineralocorti-
coid receptor ชนิดใหม่ ในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไต
ร่วมด้วย. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):133-46.

Citation:

Wattanuengchai P. Finerenone: a novel mineralo-
corticoid receptor antagonist in chronic kidney disease
associated with type 2 diabetes. Thai J Hosp Pharm.
2022;32(2):133-46.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ finerenone ทั้งด้านเภสัชวิทยา และข้อมูลการศึกษา
2. สามารถประยุกต์ข้อมูลการศึกษาและความปลอดภัยของ finerenone ในการใช้ทางเวชปฏิบัติได้

บทนำ

โรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease; DKD) พบประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยเบาหวานและสามารถดำเนินไปสู่โรคไตวายได้¹ รวมถึงสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด² ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและความดันโลหิตสูงจะมีผลไปทำลายหลอดเลือดและเซลล์ไต ส่งผลให้ไตกรองเลือดได้ลดลง และอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ¹ โดยพบว่า สัดส่วนของอัลบูมินในปัสสาวะที่สูงขึ้น ร่วมกับค่าการกรองเลือดของไตต่ำลง จะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด³ จากคำแนะนำของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) และ American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) ระบุว่า ผู้ป่วยเบาหวานต้องควบคุมความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดให้ได้ตามเกณฑ์ โดยแนะนำากลุ่มยับยั้งระบบ renin-angiotensin (RAS blockage) ได้แก่ angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE-I) หรือ angiotensin-receptor blockers (ARB) รวมถึงยาในกลุ่มยับยั้ง sodium-glucose cotransporter2

(SGLT2 inhibitors)⁴⁻⁶ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลยาที่แสดงผลชัดเจนในการลดการดำเนินไปของโรค จึงนำไปสู่การคิดค้นพัฒนายากลุ่มใหม่เพื่อช่วยชะลอการดำเนินของโรคดังกล่าว โดยพบว่ายาอิสระรีทิยาที่เกี่ยวข้องกับโรคไตและหัวใจสัมพันธ์กับการกระตุ้น mineralocorticoid receptor (MR) ที่มากเกินไป^{7,8} ดังนั้น จึงนำมาสู่การคิดค้น finerenone ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเจาะจงที่ MR ซึ่งเป็น steroid hormone receptor ชนิดหนึ่ง

ชนิดของ steroid hormone receptor

Steroid hormone receptor เป็น intracellular receptor ที่มีผลทำให้เซลล์เกิด gene transcription แล้วส่งผลต่ออวัยวะและระบบต่าง ๆ ในร่างกาย โดย steroid hormone receptor ที่พบ ได้แก่ glucocorticoid receptor (GR), mineralocorticoid receptor (MR), progesterone receptor (PR) และ estrogen receptor (ER) สำหรับ GR จะถูกกระตุ้นโดย cortisol ในขณะที่ MR สามารถถูกกระตุ้นได้ทั้งจาก aldosterone และ cortisol ผลของการจับ MR จะทำให้เกิดการดูด

กลับของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เกิดสมดุลของสภาวะร่างกาย ในขณะที่ผลของการจับ GR จะมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อ ความเครียด และการอักเสบ สามารถพบ MR ได้ที่เซลล์/เนื้อเยื่อที่ไต หัวใจ หลอดเลือด สมอง และ fibroblast เป็นต้น และพบว่า GR มักจะมีผลกระตุ้นที่เนื้อเยื่อ/เซลล์เดียวกันกับ MR แต่ให้ผลตรงข้ามกัน โดยผลจากการกระตุ้นที่เหมาะสมต่อ MR และ GR ต่อเนื้อเยื่อชนิดเดียวกันแต่ให้ผลตรงกันข้ามนี้ จะช่วยให้เกิดสมดุลของสภาวะร่างกาย^{8,9}

พยาธิสรีรวิทยาของ MR ต่อไตและหัวใจ

การกระตุ้น MR ที่มากเกินไปจะทำให้เกิดผลเสียต่อเซลล์โดยเฉพาะไตและหัวใจซึ่งเป็นอวัยวะที่มี MR สะสมที่เซลล์มาก โดยกระบวนการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการสร้าง oxidative stress ดังแสดงในรูปที่ 1 กล่าวคือ MR ถูกกระตุ้นโดย aldosterone หรือ glucocorticoid ซึ่งจะเหนี่ยวนำการทำงานของ NADPH oxidase ให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species ซึ่งจะเหนี่ยวนำต่อให้เกิด oxidative stress โดย oxidative stress เหล่านี้จะชักนำให้เกิดการทำลาย DNA และกระตุ้นระบบ nuclear factor kappa B signal pathway ทำให้เกิดการสร้าง inflammatory cytokine ต่าง ๆ ได้แก่ interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha และ interferon-gamma เป็นต้น รวมถึงผลจากการกระตุ้น MR ยังเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงเซลล์เม็ดเลือดขาวให้กลายเป็นชนิดที่ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ นอกจากนี้ ผลจากการกระตุ้น MR ยังทำให้เกิดการสร้าง pro-fibrotic molecules ได้แก่ connective tissue growth factor, endothelin-1, plasminogen activator inhibitor-1, transforming growth factor beta, fibronectin และ collagen ซึ่งเหล่านี้จะยิ่งส่งเสริมให้เกิดการอักเสบของเซลล์ เกิดการสร้างพังผืด สุดท้ายเป็นสาเหตุทำให้ไตเสื่อมและเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้^{3, 10, 11}

ดังนั้นยาที่มีผลยับยั้ง MR จึงเป็นยาที่แนะนำเพื่อช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตและหัวใจ มีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ steroidal MR antagonists

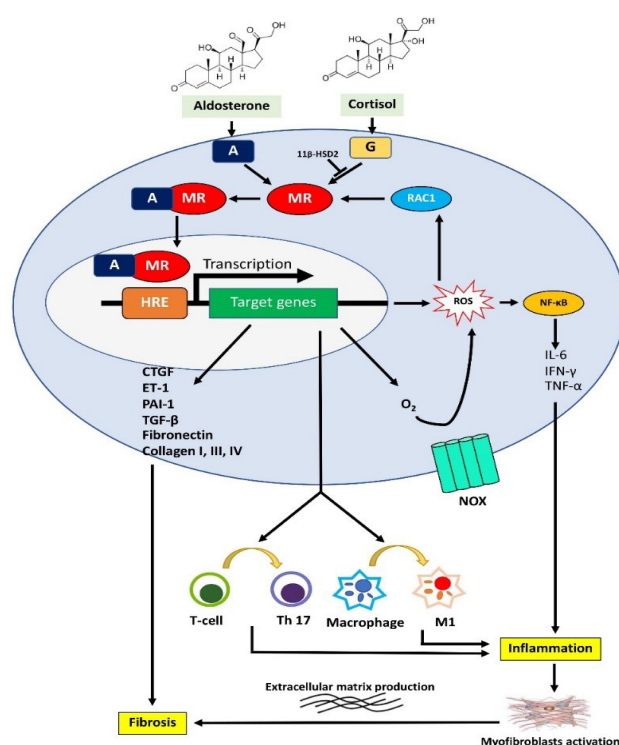
ได้แก่ spironolactone และ eplerenone ว่าสามารถลดอัตราการตายหรือการเข้าอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงได้^{12,13} สำหรับประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นพบว่า ทั้ง spironolactone และ eplerenone ช่วยลดอัลบูมินในปัสสาวะซึ่งช่วยลดการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง^{14,15} อย่างไรก็ตาม การให้ spironolactone และ eplerenone เพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยาในกลุ่ม RAS blocker ได้แก่ ACE-I หรือ ARB อยู่แล้ว เพื่อหวังผลเพิ่มในการลดความดันและลดอัลบูมินในปัสสาวะสำหรับประโยชน์ในโรคไตเรื้อรังนั้น พบว่า การให้ steroidal MR antagonists จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง¹⁵ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3 ขึ้นไป พบประมาณ 8-10 เท่า^{16,17}

สำหรับ finerenone ซึ่งเป็นยารับประทานชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์เป็น non-steroidal MR antagonist มีข้อมูลพบว่าการให้ยาที่ขนาด 5-10 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีไตเสื่อมปานกลางจะมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย spironolactone ในการลดอัลบูมินในปัสสาวะ B-type natriuretic peptide (BNP) และ amino-terminal proBNP โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ต่ำกว่า spironolactone¹⁸ จึงนำมาสู่การศึกษาเกี่ยวกับยานี้เพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของยาดังกล่าว ทำให้ปัจจุบัน finerenone ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา

เภสัชวิทยาของ finerenone

โครงสร้าง finerenone และรูปแบบยา

Finerenone (BAY 94-8862) มีชื่อทางเคมี คือ (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide¹⁹ ซึ่งออกฤทธิ์เป็น nonsteroidal, selective MR antagonist [half maximal inhibi-



รูปที่ 1 ผลการกระตุ้น MR (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

11β-HSD2 = 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2

ET-1 = Endothelin-1

IL-6 = Interleukin-6

M1/Th 17 = pro-inflammatory phenotypes

OX = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase)

PAI-1 = Plasminogen activator inhibitor-1

ROS = reactive oxygen species

TGF-β = Transforming growth factor beta

CTGF = connective tissue growth factor

IFN-γ = Interferon gamma

MR = mineralocorticoid receptor

NF-κB = nuclear factor kappa B

RAC1 = recombinant human Rac1 protein

TNF-α = Tumor necrosis factor-alpha

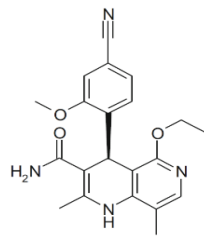
tory concentration; IC_{50} เท่ากับ 18 nM]²⁰ จากการที่ยามีโครงสร้างเป็น non-steroidal จึงอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ finerenone กระจายตัวไปจับ receptor อื่น ๆ ได้แก่ androgen, estrogen, progesterone และ glucocorticoid receptor ได้น้อย¹⁹ ส่งผลให้ออกฤทธิ์ยับยั้งเจาะจงที่ MR ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับ eplerenone และ spironolactone ซึ่งมีโครงสร้างเป็น steroidal^{20,21} ลักษณะโครงสร้างยาดังแสดงในรูปที่ 2

Finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้สำหรับลดความเสี่ยงของการ

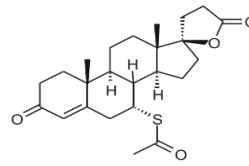
ดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง การเกิดไตวาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย²² รูปแบบเป็นยาจับประทานแบบเม็ด film-coated มีความแรง 2 ขนาด คือ 10 และ 20 มิลลิกรัม¹⁹ ในขณะนี้ยาดังกล่าวยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย

เภสัชจลนศาสตร์ของ finerenone

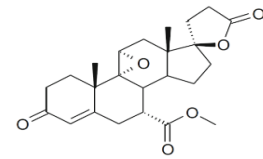
การให้ finerenone ขนาด 20 มิลลิกรัม/วันแบบหลายครั้ง พบว่ามีค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) และพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและช่วงเวลาได้รับยา



Finerenone



Spironolactone



Eplerenone

MR IC ₅₀ (nM)	18	24	990
GR IC ₅₀ (nM)	>10,000	2,410	>20,000
AR IC ₅₀ (nM)	>10,000	77	>20,000
PR IC ₅₀ (nM)	>10,000	740	>20,000
L-type Ca ²⁺ Channel IC ₅₀ (nM)	>10,000	No data	No data

รูปที่ 2 โครงสร้างยาและความเจาะจงในการจับ receptor (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17,18)

IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) = ความเข้มข้นของยาที่ต้องใช้เพื่อให้ได้ผลยับยั้ง hormone receptor ได้ 50%

AR = androgen receptor

GR = glucocorticoid receptor

MR = mineralocorticoid receptor

PR = progesterone receptor

(AUC) ณ สภาวะคงที่ เท่ากับ 160 ไมโครกรัม/ลิตร และ 686 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/ลิตร ตามลำดับ แม้ว่า finerenone ถูกดูดซึมได้สมบูรณ์หลังรับประทานยา แต่จากการที่ตัวยายจะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านผนังลำไส้และตับก่อน จึงทำให้ค่าชีวประสิทธิผลของยาเท่ากับ 44% โดยความเข้มข้นยาถึงจุดสูงสุดหลังรับประทานยาเท่ากับ 0.5-1.25 ชั่วโมง และพบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา¹⁹

ยามีปริมาตรการกระจาย เท่ากับ 52.6 ลิตร มีการจับกับโปรตีนในพลาสมา (ส่วนใหญ่จับอัลบูมิน) เท่ากับ 92%¹⁹

Finerenone จะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านผนังลำไส้และตับโดยผ่านเอนไซม์ cytochrome (CYP) ได้แก่ เอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ (พบ 90%) มีส่วนน้อยที่ผ่านเอนไซม์ CYP2C8 (พบ 10%) กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 80% (น้อยกว่า 1% ขับออกในรูปเดิม) และอุจจาระประมาณ 20% (น้อยกว่า 0.2% ขับออกในรูปเดิม)^{19, 23} ค่าครึ่งชีวิตของตัวยาทะกั 2-3 ชั่วโมง และร่างกายกำจัดยาออกด้วย

อัตราเร็ว 25 ลิตร/ชั่วโมง ทั้งนี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของอายุ (ตั้งแต่อายุ 18-79 ปี) เพศ น้ำหนัก และความแตกต่างทางเชื้อชาติไม่มีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัช-จลนศาสตร์ของ finerenone¹⁹

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

แม้ไม่พบความแตกต่างของระดับ finerenone ทั้งค่า AUC และ C_{max} ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 15 ถึง <90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) เปรียบเทียบกับ eGFR ≥90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร อย่างไรก็ตาม แนะนำให้เริ่มและปรับขนาดยาตาม eGFR และระดับโพแทสเซียมในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1¹⁹

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

การใช้ finerenone ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child Pugh A) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติพบว่าระดับยาไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำและการปรับขนาดยา finerenone¹⁹

ขนาดยาเริ่มต้น (ก่อนเริ่มยา ต้องมีโพแทสเซียมในเลือด ไม่เกิน 5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร)		
eGFR (มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ขนาดยาเริ่มต้น ตารางเมตร)		
≥60	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
≥25 ถึง < 60	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	
<25	ไม่แนะนำให้เริ่มยา	
ขนาดยาต่อเนื่อง (ควรเจาะโพแทสเซียม ที่ 4 สัปดาห์ภายหลังการปรับขนาดยา)		
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร)	ขนาดยาที่ได้รับในขณะนี้	
	10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
≤4.8	เพิ่มขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง*	คงขนาดยาเท่าเดิม 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
4.8-5.5	คงขนาดยาเท่าเดิม 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	คงขนาดยาเท่าเดิม 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง
≥5.5	หยุดยา และเริ่มยาอีกครั้งเมื่อโพแทสเซียม ≤5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง	หยุดยา และเริ่มยาอีกครั้งเมื่อโพแทสเซียม ≤5.0 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

*หาก eGFR ลดลงมากกว่า 30% ของค่าการทำงานของไตก่อนหน้านี้ พิจารณาขนาดยาเท่าเดิม 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ดังนั้นจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่ตับบกพร่องเล็กน้อย ส่วนผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child Pugh B) พบว่าค่าเฉลี่ย AUC สูงขึ้น 38% แต่ค่า C_{max} ไม่เปลี่ยนแปลง ตามคำแนะนำยาระบุว่า ยังไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง แต่ให้ตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมเป็นระยะในระหว่างที่ใช้ยา หากมีระดับโพแทสเซียมสูง สามารถปรับขนาดยาได้ตามข้อมูลแสดงในตารางที่ 1 สำหรับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child Pugh C) ตามคำแนะนำยาระบุว่า ให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว¹⁹

หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับการใช้ finerenone ในหญิงตั้งครรภ์ว่ามีผลต่อทารกและยาขับออกทางน้ำนม

หรือไม่ อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลในหนูพบว่ายาเป็นพิษต่อตัวอ่อนในรก และยาขับออกทางน้ำนมหนูได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร¹⁹

เด็ก

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงการใช้ finerenone ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 ปี¹⁹ ดังนั้นแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ

อ้างอิงข้อมูลจากการศึกษา FIDELIO-DKD²⁴ (ผู้ป่วยทั้งหมด 2,827 ราย) พบว่ามีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปคิดเป็น 58% ของผู้ป่วยในการศึกษา และมีผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปคิดเป็น 15% ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตัวยา

ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่อายุน้อย ดังนั้นตามคำแนะนำยาระบุน่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มผู้สูงอายุ¹⁹

ข้อมูลความปลอดภัยของยา^{19, 24}

อาการไม่พึงประสงค์ของ finerenone อ้างอิงจากการศึกษา FIDELIO-DKD²⁴ ซึ่งเป็นการศึกษา Phase 3 เกี่ยวกับการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังเพื่อประเมินประสิทธิภาพในการลดการดำเนินไปของโรคไตและผลต่อหลอดเลือดและหัวใจเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นการศึกษาติดตามอาการเฉลี่ย 2.6 ปี พบอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยดังแสดงในตารางที่ 2

จะเห็นว่าภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone ในการศึกษา FIDELIO-DKD พบผู้ป่วยที่มีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจนต้องหยุดการศึกษาคิดเป็น 2.3% ดังนั้นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมอยู่เสมอในระหว่างการได้รับยาดังกล่าว^{19, 24}

นอกจากนี้พบว่า finerenone เป็นสาเหตุให้ eGFR ลดลงเล็กน้อยในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา แต่หลังจากนั้นค่าไตจะคงที่ โดยผลดังกล่าวสามารถย้อนกลับมาปกติได้ภายหลังการหยุดยา¹⁹

ข้อห้ามใช้ finerenone ได้แก่ ผู้ที่ได้รับ strong CYP3A4 inhibitor ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่มี adrenal

insufficiency เนื่องจากเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น¹⁹

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา^{19, 23}

Finerenone ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่²³ ให้กลายเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ ดังนั้นการให้ finerenone ร่วมกับยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP3A4 จะมีผลต่อการขจัด finerenone โดยการให้ยากับ CYP3A4 inhibitor จะทำให้การขจัดยาลดลง ส่งผลเพิ่มระดับ finerenone ในขณะที่การให้ยากับ CYP3A4 inducer จะทำให้การขจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลลดระดับ finerenone ดังข้อมูลแสดงต่อไปนี้

Strong CYP3A4 inhibitors

การให้ finerenone คู่กับ itraconazole ซึ่งเป็น strong CYP3A4 inhibitor พบว่าจะเพิ่ม AUC ของ finerenone >400% ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก finerenone ดังนั้นห้ามให้ finerenone คู่กับ strong CYP3A4 inhibitor¹⁹

Moderate and weak CYP3A4 inhibitors

การให้ finerenone คู่กับ erythromycin ซึ่งเป็น moderate CYP3A4 inhibitor พบว่าเพิ่ม AUC และ C_{max} ของ finerenone 248% และ 88% ตามลำดับ ส่วนการให้คู่กับ amiodarone ซึ่งเป็น weak CYP3A4 inhibitor พบว่าจะเพิ่ม AUC ของ finerenone 21% ดังนั้นในระหว่างการให้ finerenone คู่กับยากลุ่มดังกล่าว

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ finerenone และพบมากกว่ายาหลอก จากการศึกษ FIDELIO-DKD^{19, 24}

อาการไม่พึงประสงค์	% ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Finerenone N=2,827	ยาหลอก N=2,831
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	18.3	9.0
ความดันโลหิตต่ำ	4.8	3.4
ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ	1.4	0.7

จะต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมอยู่เสมอ และปรับขนาดยาตามความเหมาะสม¹⁹

Strong and moderate CYP3A4 inducers

การให้ finerenone คู่กับ efavirenz ซึ่งเป็น moderate CYP3A4 inducer พบว่าลด AUC ของ finerenone 80% และการให้คู่กับ rifampicin ซึ่งเป็น strong CYP3A4 inducer จะลด AUC 90% มีผลลดประสิทธิภาพ finerenone ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการให้ finerenone ร่วมกับยากลุ่มดังกล่าว¹⁹

CYP2C8 inhibitors

Finerenone ผ่านการขจัดยาโดยเอนไซม์ CYP-3A4 ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว อย่างไรก็ตาม พบว่ายา ยังถูกขจัดโดยเอนไซม์ CYP2C8 ร่วมด้วยแต่เป็นส่วนน้อย มีข้อมูลถึงการให้ finerenone ร่วมกับ gemfibrozil ซึ่งเป็น strong CYP2C8 inhibitor พบว่าไม่มีผลต่อระดับ finerenone¹⁹ ดังนั้นจึงสามารถให้ finerenone ร่วมกับยากลุ่ม CYP2C8 inhibitor หรือ CYP2C8 inducer ได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา

ข้อมูลการศึกษาของ finerenone

การศึกษาทางคลินิกของ finerenone ที่สำคัญ ๆ ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยมีรายละเอียดโดยสรุปดังนี้

การศึกษา Phase 2b ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อไตและหัวใจ

การศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ finerenone ต่อไต คือ ARTS-DN²⁵ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ โดยมี urinary albumin-creatinine ratio (UACR) ≥ 30 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR >30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีระดับโพแทสเซียมในเลือด ≤ 4.8 มิลลิโควาเลนต์/ลิตร ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐานกลุ่ม RAS blocker อยู่แล้ว การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 8 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ finerenone ที่ขนาดยาต่าง ๆ ได้แก่ 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ

20 มิลลิกรัม/วัน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามวัดผลการศึกษาหลัก จากการเปลี่ยนแปลง UACR ที่วันที่ 90 เปรียบเทียบกับ baseline และวัดความปลอดภัยของยา จากการเปลี่ยนแปลงของระดับโพแทสเซียม และ eGFR ที่ลดลง

จากผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 821 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 764 รายที่ได้รับการรักษาจนจบการศึกษา โดยพบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ค่าเฉลี่ยอายุเท่ากับ 64.2 ปี จากผลการศึกษาพบว่า ขนาดยา finerenone ที่สามารถลด UACR ที่ 90 วันเทียบกับ baseline (ภายหลัง placebo-corrected) ได้แก่ ขนาดยา 7.5, 10, 15 และ 20 มิลลิกรัม/วัน (ขนาด 7.5 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.79; 90% CI 0.68-0.91; p -value = 0.004, ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.76; 90% CI 0.65-0.88; p -value = 0.001, ขนาด 15 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.67; 90% CI 0.58-0.77; p -value < 0.001 และขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน; HR 0.62; 90% CI 0.54-0.72; p -value < 0.001) สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจนต้องหยุดยา (ระดับโพแทสเซียม ≥ 5.6 มิลลิโควาเลนต์/ลิตร) ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ finerenone ขนาด 10 มิลลิกรัม แต่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวในขนาดยา 7.5 มิลลิกรัม (พบ 2.1%), 15 มิลลิกรัม (พบ 3.2%) และ 20 มิลลิกรัม (พบ 1.7%) อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone ตั้งแต่ 7.5 ถึง 20 มิลลิกรัม พบว่าเฉลี่ยที่ 1.8% นอกจากนี้ ไม่พบความแตกต่างของการลดลงของ eGFR $\geq 30\%$ รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone เปรียบเทียบกับยาหลอก

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า finerenone สามารถชะลอการดำเนินไปของภาวะไตบกพร่องในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความผิดปกติของไตได้

สำหรับการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ของ finerenone ต่อหัวใจ คือ ARTS-HF²⁶ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled, parallel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้ม-

ตารางที่ 3 ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา finerenone

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	การวัดผล	ผลลัพธ์การศึกษา
ARTS-DN ²⁵	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ (UACR ≥ 30 มก./ก.) และ eGFR > 30 มล./น./ที่/1.73 ตร.ม. (N=821 ราย)	แบ่งเป็น 8 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 1.25, 2.5, 5, 7.5, 10, 15 และ 20 มก./วัน - ยาลหลอก	วัด UACR ในวันที่ 90 ของการรักษา เปรียบเทียบกับ baseline	- การลดลงของ UACR ในวันที่ 90 ในกลุ่มที่ได้ finerenone 7.5 มก./วัน; HR 0.79; 90% CI 0.68-0.91; p-value = 0.004, 10 มก./วัน; HR 0.76; 90% CI 0.65-0.88; p-value = 0.001, 15 มก./วัน; HR 0.67; 90% CI 0.58-0.77; p-value <0.001 และ 20 มก./วัน; HR 0.62; 90% CI 0.54-0.72; p-value <0.001 - อุบัติการณ์การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง; กลุ่มที่ได้ finerenone; 7.5 มก./วัน = 2.1%, 15 มก./วัน = 3.2% และ 20 มก./วัน = 1.7% - สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี NT-proBNP ลดลง >30%; -Eplerenone 37.2%, finerenone 2.5 มก./วัน = 30.9%, 5 มก./วัน = 32.5%, 7.5 มก./วัน = 37.3%, 10 มก./วัน = 38.8% และ 15 มก./วัน = 34.2% (p-value=0.42-0.88) - มีการวัดอุบัติการณ์ของ composite clinical events ได้แก่ อัตราตาย และการดำเนินไปของโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่า กลุ่มที่ได้ finerenone 10→20 มก./วัน ลดการเกิด composite events ได้ 44% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ eplerenone (HR 0.56; 95% CI 0.35-0.90; p-value = 0.02)
ARTS-HF ²⁶	ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง <40% ที่มีประวัติเข้าอนโรคพยาบาลหรือได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะชนิดอื่นมาก่อน (chronic worsening HFREF) โดยผู้ป่วยต้องมโรคเบาหวาน และ/หรือโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (N=1,066 ราย)	แบ่งเป็น 6 กลุ่ม (finerenone vs eplerenone) - Finerenone 2.5→5, 5→10, 7.5→15, 10→20 และ 15→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - Eplerenone 25 มก. วันเว้นวัน และเพิ่มขนาดยาเป็น 25 มก./วัน ในวันที่ 30 ของการรักษา และเพิ่มต่อเป็น 50 มก./วัน ในวันที่ 60 ของการรักษา เป็นเวลา 90 วัน	สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี NT-proBNP ลดลง >30% ในวันที่ 90 ของการรักษา เปรียบเทียบกับ baseline	
FIDELIO-DKD ²⁴	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรังรุนแรง (advanced CKD) ร่วมด้วย (N=5,734 ราย)	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 10→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - ยาลหลอก	ผลการศึกษาหลัก: composite events ของอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline ≥ 40% หรือการเกิดภาวะไตวาย	- เวลาในการติดตามเฉลี่ย 2.6 ปี - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; p-value = 0.001) - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; p-value = 0.03)
FIGARO-DKD ²⁷	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับโรคไตเรื้อรัง (CKD stage 2-4) ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปานกลาง หรือ CKD stage 1-2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะรุนแรง (N=7,437 ราย)	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม (finerenone vs ยาลหลอก) - Finerenone 10→20 มก./วัน (เพิ่มขนาดยาในวันที่ 30 ของการรักษา) - ยาลหลอก	ผลการศึกษาหลัก: composite events ของอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด	- เวลาในการติดตามเฉลี่ย 3.4 ปี - Finerenone สัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด (HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; p-value = 0.03) - ไม่พบความแตกต่างระหว่าง finerenone และยาลหลอก ในการลดความเสี่ยงของการตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01)

ก.= กรัม, ตร.ม. = ตารางเมตร, มก. = มิลลิกรัม, มล. = มิลลิลิตร, CKD = chronic kidney disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HFREF = heart failure with reduced ejection fraction, NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, UACR = urinary albumin-creatinine ratio

เหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง <40% (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ที่มีประวัติเคยเข้าอนโรพยาบาล หรือได้รับยาขับปัสสาวะชนิดฉีดมาก่อน โดยผู้ป่วยดังกล่าวต้องมีโรคเบาหวาน และ/หรือโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย (เป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มี eGFR >30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่มี eGFR 30-60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ผู้ป่วยดังกล่าวได้รับยาตามมาตรฐานการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวก่อนหน้าแล้ว ในกรณีที่ได้รับ spironolactone, eplerenone, renin inhibitors หรือ potassium-sparing diuretic มาก่อน จะต้องหยุดยาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนเริ่มการศึกษา และหยุดต่อจนจบการศึกษา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 6 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ finerenone ที่ขนาดเริ่มต้น 2.5, 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 5, 10, 15, 20 และ 20 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ ในวันที่ 30 ของการรักษา และกลุ่มที่ได้ eplerenone ขนาดเริ่มต้น 25 มิลลิกรัม วันเว้นวัน และปรับเพิ่มเป็นขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม/วัน ในวันที่ 30 และ 60 ของการรักษาตามลำดับ ระยะเวลาให้ยารวม 90 วัน โดยติดตามวัด primary outcome จากจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ที่ 90 วัน ลดลงจาก baseline > 30% รวมถึงมีการวัดผลทางคลินิกจาก composite events ได้แก่ อัตราตายจากทุกสาเหตุ การเข้าอนโรพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือการเข้ารับการรักษาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ภายใน 90 วัน

ผลการศึกษาพบว่า สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ NT-proBNP ลดลงจาก baseline > 30% พบว่าไม่แตกต่างกัน (กลุ่มที่ได้ eplerenone พบ 37.2% และกลุ่มที่ได้รับ finerenone เริ่มต้นขนาด 2.5, 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน พบ 30.9%, 32.5%, 37.3%, 38.8% และ 34.2% ตามลำดับ; p -value = 0.42-0.88) สำหรับผล composite clinical events พบว่า หากตัดข้อมูลของกลุ่มที่ได้ finerenone ขนาดเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัม/วัน ออก (พบ composite events มากที่สุด) จะพบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับ finerenone (ตั้งแต่ขนาดเริ่มต้น 5, 7.5, 10 และ 15 มิลลิกรัม/วัน) พบการเกิด composite events น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ eplerenone โดยกลุ่มที่เริ่ม finerenone 10 มิลลิกรัม/วัน (เพิ่มขนาดจนได้เป้าหมาย คือ 20 มิลลิกรัม/วัน) สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด composite events จากอัตราตายและการดำเนินไปของโรคหลอดเลือดและหัวใจได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ eplerenone (ลด 44%; HR 0.56; 95% CI 0.35-0.90; p -value = 0.02)

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ finerenone ในผู้ป่วย HFrEF โดยยาสามารถลด NT-proBNP ซึ่งถือเป็น surrogate marker ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวได้ อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาผลทางคลินิกเพื่อรองรับประโยชน์ของยา จึงนำมาสู่การศึกษา Phase 3

การศึกษา Phase 3 ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อไตและหัวใจ

การศึกษาที่เป็น land mark ของ finerenone ถึงประโยชน์ของยาในการชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง คือ FIDELIO-DKD²⁴ เป็นการศึกษา multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled เพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรังรุนแรง โดยมี UACR 30 ถึง <300 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร และมีประวัติภาวะเบาหวานขึ้นจอตา หรือเป็นผู้ป่วยที่มี UACR 300-5,000 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง <75 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ก่อนเริ่มให้ finerenone จะมีช่วงก่อนการได้รับยาจริง (run-in period) โดยเป็นช่วงปรับ ACE-I หรือ ARB จนได้ขนาดยาสูงสุดที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อน หลัง run-in period ผู้ป่วยที่มี eGFR 25 ถึง <60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จะเริ่ม finerenone ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ส่วนผู้ป่วยที่มี eGFR ≥60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จะได้ขนาดยาเริ่มต้น 20 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หลังจากเริ่มยา 1 เดือน หาก eGFR คงที่และมี

ระดับโพแทสเซียม ≤ 4.8 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร จะปรับเพิ่มขนาดยาจาก 10 เป็น 20 มิลลิกรัม/วัน ในวันที่ 30 ของการให้ยา และติดตามผู้ป่วยเดือนที่ 1, เดือนที่ 4 และทุก 4 เดือนจนจบการศึกษา หากมีระดับโพแทสเซียม > 5.5 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร ให้หยุด finerenone และเริ่มยาใหม่เมื่อระดับโพแทสเซียม < 5 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร การศึกษานี้ติดตามวัด primary outcome จาก composite events ของอัตราการตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ หรือการเกิดภาวะไตวาย คำจำกัดความของภาวะไตวายในการศึกษานี้หมายถึง ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือ eGFR < 15 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือต้องได้รับการฟอกเลือดระยะยาว/ปลูกถ่ายไต การศึกษานี้มีการวัดผลการศึกษารอง (secondary outcome) จาก composite events ของอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือการเข้าอนโรพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีการวัดการลดลงของ UACR เทียบจาก baseline ที่เดือนที่ 4 ร่วมด้วย

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยนาน 2.6 ปี ผลพบว่า finerenone ช่วยลด composite events ของอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวายลง 18% (finerenone 17.8% vs placebo 21.1%; HR 0.82; 95% CI 0.73-0.93; p -value = 0.001) โดยมีแนวโน้มมาจากการช่วยไม่ให้ eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ นอกจากนี้ยังพบว่ายาสามารถลด composite events ของอัตราการตายและการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและหัวใจลงได้ 14% (finerenone 13% vs placebo 14.8%; HR 0.86; 95% CI 0.75-0.99; p -value = 0.03)

ข้อมูลจากการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า finerenone ช่วยลด UACR ลงมากกว่า 30% ที่ 4 เดือน โดยตัวยาไม่มีผลต่อความดันโลหิต หรือระดับน้ำตาลในเลือด อาการไม่พึงประสงค์ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสามารถพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในระหว่างการให้ยา อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะต้อง

หยุดยาพบได้น้อย (2.3%)

จากข้อมูลการศึกษานี้ทำให้ finerenone ได้รับการขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564²²

ส่วนการศึกษาที่เป็น land mark ของ finerenone ถึงประโยชน์ต่อหัวใจ คือ การศึกษา FIGARO-DKD²⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิก multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ในการดูประสิทธิภาพของ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง โดยมี UACR 30 ถึง < 300 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR 25 ถึง 90 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (เช่น โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 2-4) หรือมี UACR 300-5,000 มิลลิกรัม/กรัม และมี eGFR ≥ 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร (เช่น โรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 1-2) (การศึกษานี้จะรวมผู้ป่วยที่มีการทำงานไตบกพร่องน้อยกว่า FIDELIO-DKD ร่วมด้วย) ในการศึกษานี้จะคัดผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นหัวใจล้มเหลวที่มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงที่ New York Association class II-IV ออก เพื่อป้องกันการได้รับ MR antagonists มาก่อนซึ่งอาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษานี้ ก่อนเริ่มการทดลองจะมีการ run-in ด้วยการให้ยากลุ่ม RAS blocker จนได้ขนาดยาสูงสุดที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หลัง run-in period ผู้ป่วยที่มี eGFR 25 ถึง < 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร จะเริ่ม finerenone ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม/วัน ส่วนผู้ป่วยที่มี eGFR ≥ 60 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร จะได้ขนาดยาเริ่มต้น 20 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หลังจากเริ่มยา 1 เดือน หาก eGFR คงที่และมีระดับโพแทสเซียม ≤ 4.8 มิลลิควิวาเลนต์/ลิตร จะปรับเพิ่มขนาดยาจาก 10 เป็น 20 มิลลิกรัม/วัน ติดตามผู้ป่วยเดือนที่ 1 เดือนที่ 4 และทุก 4 เดือนจนจบการศึกษา การศึกษานี้ติดตามวัด primary outcome จาก composite events ของอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หรือการเข้าอนโรพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว และวัด secondary outcome จาก composite

events ของอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต ค่า eGFR ลดลงจาก baseline $\geq 40\%$ เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือการเกิดภาวะไตวาย โดยคำจำกัดความของภาวะไตวายในการศึกษานี้ หมายถึง ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือ eGFR < 15 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือต้องได้รับการฟอกเลือดระยะยาว/ปลูกถ่ายไต

การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยนาน 3.4 ปี ผลพบว่า finerenone ช่วยลด composite events ของอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจลง 13% (finerenone 12.4% vs placebo 14.2%; HR 0.87; 95% CI 0.76-0.98; p -value = 0.03) โดยผลมาจากการลดอัตรานอนโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลว (HR 0.71; 95% CI 0.56-0.90) สำหรับผล secondary outcome พบว่า ยามีแนวโน้มลด composite events จากอัตราตายที่มีสาเหตุจากไต การลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตวาย (finerenone 9.5% vs placebo 10.8%; HR 0.87; 95% CI 0.76-1.01)

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า finerenone ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง ระยะ 1-2 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะรุนแรง และผู้ป่วยเบาหวานร่วมกับมีโรคไตเรื้อรัง ระยะ 3-4 ที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปานกลาง

กล่าวโดยสรุป FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ถึงประโยชน์ระยะยาวของการให้ finerenone ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตเรื้อรัง โดย FIDELIO-DKD เป็นการศึกษาที่วัด primary outcome ต่อโรคไต และ secondary outcome ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ในขณะที่ FIGARO-DKD เป็นการศึกษาที่วัด primary outcome ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด และ secondary outcome ต่อโรคไต ซึ่งจากข้อมูลทั้ง 2 การศึกษาสนับสนุนถึงประโยชน์ของ finerenone ทั้งไตและหัวใจ การศึกษา FIDELITY²⁸ เป็น pooled-analysis จาก FIDELIO-DKD และ FIGARO-DKD ถึงประโยชน์ของตัวยา จากผู้ป่วย 13,026 ราย ค่าเฉลี่ยติดตาม 3 ปี

พบว่าการได้ finerenone จะช่วยลดผลรวมของอัตราตายและการดำเนินไปของโรคไตลงได้ 23% (finerenone 5.5% vs placebo 7.1%; HR 0.77; 95% CI 0.67-0.88; p -value = 0.0002) และลดอัตราตายและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดลง 14% (finerenone 12.7% vs placebo 14.4%; HR 0.86; 95% CI 0.78-0.95; p -value = 0.0018) โดยได้รับประโยชน์จากยาในทุกช่วงความรุนแรงของภาวะไตบกพร่อง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จาก finerenone พบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จึงจำเป็นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างสม่ำเสมอในช่วงการรักษา

ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับลดความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง การเกิดไตวาย การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย รูปแบบยารับประทานเป็นเม็ด film-coated โดยขนาดเริ่มต้น คือ 10-20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ และมีขนาดยาเป้าหมายในการรักษา คือ 20 มิลลิกรัม/วัน โดยควรมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง หรือได้รับยาร่วมที่อาจมีปฏิกิริยาระหว่างตัวยาได้¹⁹

บทสรุป

Finerenone เป็นยารับประทานกลุ่ม nonsteroidal, selective MR antagonist ที่มีคุณสมบัติแตกต่างจาก spironolactone และ eplerenone ซึ่งเป็น steroidal MR antagonist จากคุณสมบัติทางยาที่แตกต่างนี้ทำให้ finerenone ไม่มีผลต่อความดันโลหิต และไม่ทำให้เกิดภาวะแ่ด้นมโต จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกทำให้ finerenone ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้เพื่อลด

ความเสี่ยงของการดำเนินไปของโรคไตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไตร่วมด้วย โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 10-20 มิลลิกรัม/วัน และปรับขนาดยาจนได้เป้าหมายในการรักษา คือ 20 มิลลิกรัม/วัน หรือจนถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ โดยเป็นการให้ finerenone เพิ่ม

เติมในผู้ป่วยที่ได้รับยา ACE-I/ARB อยู่แล้ว สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เป็นต้น ดังนั้นต้องมีการตรวจติดตามระดับโพแทสเซียมรวมถึงค่าการทำงานของไตในระหว่างการใช้ยา รวมถึงสังเกตและติดตามอาการข้างเคียงในระยะยาวของยาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-45.
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339-52.
3. Pafundi PC, Garofalo C, Galiero R, Borrelli S, Caturano A, Rinaldi L, et al. Role of albuminuria in detecting cardio-renal risk and outcome in diabetic subjects. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021;11(2):290.
4. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4s):s1-s115.
5. American Diabetes Association. 11 microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):s135-s51.
6. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(2):221-8.
7. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. Kidney Int. 2019;96(2):302-19.
8. Buonafile M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor and cardiovascular disease. Am J Hypertens. 2018;31(11):1165-74.
9. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. Compr Physiol. 2014;4(3):965-94.
10. Queisser N, Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- κ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases. Free Radic Biol Med. 2012;53(2):314-27.
11. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? JMAJ. 2002;45(7):271-6.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17.
13. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2010;364(1):11-21.
14. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;70(12):2116-23.
15. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2016;17(1):127.
16. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strip-

- poli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):Cd007004. doi: 10.1002/14651858.CD007004.pub3.
17. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(3):333-9.
 18. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghiade M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: A randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2453-63.
 19. U.S. Food and Drug Administration. KERENDIA [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 2]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf
 20. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-Pérez S, Heckroth H, et al. Discovery of BAY 94-8862: A nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem*. 2012;7(8):1385-403.
 21. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Bärfacker L, Fay M, Pleiss U, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. *J Biol Chem*. 2010;285(39):29932-40.
 22. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves drug to reduce risk of serious kidney and heart complications in adults with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-ap-proves-drug-reduce-risk-serious-kidney-and-heart-complications-adults-chronic-kidney-disease>
 23. Heinig R, Gerisch M, Engelen A, Nagelschmitz J, Loewen S. Pharmacokinetics of the novel, selective, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone in healthy volunteers: Results from an absolute bioavailability study and drug-drug interaction studies in vitro and in vivo. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(6):715-27.
 24. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
 25. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(9):884-94.
 26. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-14.
 27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
 28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.

วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Hepatitis B Vaccination in Patients with Chronic Kidney Disease undergoing Hemodialysis

สรรัตน์ ทำแก้ว ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: Sorarat.pharm@gmail.com

Sorarat Tamkaew, Pharm.D.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: Sorarat.pharm@gmail.com

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มีโอกาสได้รับผลิตภัณฑ์เลือดได้บ่อยครั้ง อีกทั้งการได้รับเลือดยังเป็นช่องทางหนึ่งของการติดต่อของเชื้อไวรัสมาสู่ผู้ป่วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความเสี่ยงสูงที่มีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ปัจจุบันการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตามแนวทางของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา และคณะกรรมการที่ปรึกษาด้านการสร้างภูมิคุ้มกันแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ฉีดวัคซีนให้แก่ผู้ป่วยที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัญหาหนึ่งของการได้รับวัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ต่ำ หรือมีภูมิคุ้มกันที่ลดลงต่ำกว่า 10 mIU/mL เมื่อเวลาผ่านไป เป็นเหตุผลให้ต้องมีการตรวจติดตามระดับภูมิคุ้มกันอย่างใกล้ชิด และอาจมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซ้ำในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน โดยอาจจะมีวิธีฉีดและขนาดของวัคซีนที่ใช้แตกต่างกันออกไปจากบุคคลทั่วไป นอกจากนี้ในบางสถานการณ์ที่ปริมาณของวัคซีนผลิตภัณฑ์ซื้อการค้าเดิมขาดครว การเปลี่ยนไปฉีดวัคซีนผลิตภัณฑ์ซื้อการค้าอื่นให้แก่ผู้ป่วย ยังอาจมีผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้ ดังนั้น กำหนดระยะการตรวจติดตามภูมิคุ้มกันที่เหมาะสม และการฉีดวัคซีนให้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้ได้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด จะช่วยให้บุคลากรทางสาธารณสุขสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) patients undergoing hemodialysis often receive blood transfusion. Consequently, they are candidates of infection transmitted via blood and have high risk of hepatitis B viral infection. Guidelines adopted by the Center for Disease Control and Prevention, USA, and the Advisory Committee on Immunization Practices, USA, recommended to give vaccination to patients without immune response. One problem observed was immune response in these patients either low level immunity or a drop-in immunity below 10 mIU/mL over time. Close monitoring of the immune level after hepatitis B virus vaccination is therefore necessary. Re-immunization in these patients with low immune responses should be conducted, but the administration injection and dose may be different from other subjects. In case that the old vaccine brand ran out of stock and the new brand vaccine is administered to patients, thereby affecting the immune response of patients. It is noteworthy to set schedule of monitoring immune response and vaccination to patients so that immunity effectively response and health-care provider can prevent CKD patients undergoing hemodialysis from hepatitis B viral infection.

รับบทความ: 24 มกราคม 2565

แก้ไข: 22 มิถุนายน 2565

ตอบรับ: 09 กรกฎาคม 2565

คำสำคัญ: วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี; ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง; การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม; การป้องกันการติดเชื้อไวรัส

การอ้างอิงบทความ:

สรรัตน์ ทำแก้ว. วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):147-54.

Keyword: hepatitis B vaccine; hemodialysis; hepatitis B vaccination; chronic kidney disease patient; virus infection prevention

Citation:

Tamkaew S. Hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):147-54.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายแนวทางการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และทางเลือกในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ได้
2. สามารถตรวจติดตามภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้อย่างเหมาะสม
3. อธิบายผลตรวจทางวิทยาเซรัม (serologic markers) ในการตรวจติดตามภูมิคุ้มกันของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้
4. ประยุกต์ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในเวชปฏิบัติได้

บทนำ

เชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็น partially double-stranded DNA virus จัดอยู่ใน *Hepadnaviridae* family สามารถติดต่อกันจากคนสู่คน ผ่านทางเลือด ผลิตภัณฑ์เลือด และสารคัดหลั่งในร่างกาย เช่น น้ำลาย อสุจิ จากการมีเพศสัมพันธ์ที่ไม่ป้องกัน เป็นต้น¹ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักในการเกิดโรคตับแข็ง (liver cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma)² ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่แพร่หลายทั่วโลกเป็นลำดับที่ 6 และเป็นโรคมะเร็งที่มีผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นอันดับที่ 3 ของประเทศไทย โดยมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็น carcinogenic factor ที่สำคัญ³

จากรายงานของแผนงานวิจัยด้านการป้องกันควบคุมโรคและภัยสุขภาพ ปี พ.ศ. 2562-2564⁴ ของประเทศไทย พบอัตราความชุกของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ประมาณร้อยละ 4-5 ของประชากรที่เกิดก่อนปี พ.ศ. 2535 ซึ่งเป็นปีที่เริ่มมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ส่วนประชากรที่เกิดหลังปี พ.ศ. 2535 ซึ่งได้บรรจุวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคด้วยวัคซีนของประเทศ พบอัตราความชุกร้อยละ 0.6 ซึ่งจะมีจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

เรื้อรัง ประมาณ 2.2 - 3 ล้านคนในประเทศไทย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคไต โดยไวรัสสามารถก่อให้เกิด renal injury ผ่าน polyarteritis nodosa หรือ immune complex-mediated glomerulopathy จากตัวไวรัสเอง ซึ่งความผิดปกติดังกล่าว มักจะหายไปได้เองในช่วงวัยเด็ก และมีผู้ป่วยร้อยละ 30-50 กลายเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁵ จากการที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจทำให้มีการบาดเจ็บของไตมากขึ้น โดยรายละเอียดแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี⁶ จะไม่ได้กล่าวถึงในบทความนี้ ส่วนผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในระยะแรกมักจะไม่มีอาการแสดง ไม่ค่อยมีความผิดปกติของเอนไซม์ตับหรืออาจมีความผิดปกติเพียงเล็กน้อย แต่ในระยะยาวผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติต่อตับได้มากขึ้น เช่น ตับแข็ง มะเร็งเซลล์ตับ ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย (Thailand renal replacement therapy; TRT) พ.ศ. 2559-2562⁷ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีความชุกของผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นบวกเพิ่มขึ้นคงที่อยู่ที่ประมาณร้อยละ

4.2-4.4 และมีภูมิคุ้มกัน HBsAb เป็นบวกเพิ่มขึ้นคงที่อยู่
ประมาณร้อยละ 58

ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

เนื่องจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีช่องทางการติดเชื้อผ่านทางเลือดได้ และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม มักจะสัมผัสเลือดหรือได้รับผลิตภัณฑ์เลือดบ่อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป จึงมีโอกาสเสี่ยงของการติดเชื้อมากขึ้น โดยมีปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น^{8,9} ได้แก่ การไม่แยกสถานที่ในการฟอกเลือดในกรณีมีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีฟอกเลือดอยู่ในศูนย์เดียวกัน การใช้เครื่องไตเทียมร่วมกันกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การฟอกเลือดอยู่ในศูนย์ที่มีผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในอัตราต่ำกว่าร้อยละ 50 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด การเตรียมยาฉีดสำหรับผู้ป่วยนอกสถานที่เตรียมยา เช่น เตรียมบนรถฉีดยา หรือเตรียมยาใกล้บริเวณที่ทำการฟอกเลือด เป็นต้น ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จึงควรมีมาตรการในการป้องกันและเฝ้าระวังการติดเชื้อ ซึ่งตามคำแนะนำของศูนย์ควบคุมโรคและป้องกันโรค (Center for Disease Control and Prevention; CDC) แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา มีหลักปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนี้^{9,10}

1. ผู้ป่วยทุกรายให้ใช้มาตรการทั่วไปในการป้องกันการติดเชื้อในศูนย์ไตเทียม
2. ผู้ป่วยที่ยังไม่มีการติดเชื้อหรือยังไม่มีภูมิป้องกันการติดเชื้อ (HBsAg ผลเป็นลบและ HBsAb น้อยกว่า 10 mIU/mL) ให้ทำการฉีดวัคซีนและติดตามการตอบสนองต่อวัคซีน ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดในหัวข้อลำดับถัดไป
3. ผู้ป่วยที่มีผล HBsAg เป็นบวก ให้ใช้มาตรการดังนี้
 - ก. แยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อออกจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อและไม่มีภูมิคุ้มกัน
 - ข. แยกห้องหรือสถานที่ในการฟอกเลือดและ

เครื่องไตเทียม ในกรณีทำไม่ได้ ให้แยกรอบการฟอกหรือจัดให้ผู้ป่วยฟอกเลือดเป็นรอบสุดท้ายของวัน หรือในกรณีแยกรอบไม่ได้ ควรจัดให้ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันการติดเชื้อแล้วคั่นระหว่างผู้ป่วยที่มีผล HBsAg เป็นบวกและทำการฆ่าเชื้อใน internal pathway ของเครื่องไตเทียม ก่อนจะใช้กับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อและไม่มีภูมิคุ้มกัน

ค. แยกบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วย และบุคลากรนั้นต้องมีภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแล้ว

ง. แยกยาและอุปกรณ์ที่ใช้กับผู้ป่วย โดยไม่ใช้ตัวกรองซ้ำกัน

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่ได้รับฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ตามคำแนะนำของ CDC และคณะกรรมการที่ปรึกษาด้านการสร้างภูมิคุ้มกัน (the advisory committee on immunization practices; ACIP) แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา และองค์กร KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) ให้ความเห็นไปในแนวทางเดียวกัน คือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีทุกราย จะเป็นวิธีการป้องกันการเกิดโรคที่ดีที่สุด¹⁰⁻¹² ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวในรายละเอียดของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน ขนาดของวัคซีนที่ใช้ การตรวจติดตามผลของการตอบสนองต่อวัคซีน และการประยุกต์ข้อมูลจากการศึกษาไปใช้ในทางปฏิบัติ

1. ความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและระยะเวลาของภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี

สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ตามขนาดมาตรฐาน (standard vaccine dosages) 3-4 โดส พบว่ามีระดับภูมิคุ้มกันอยู่ในช่วงร้อยละ 34-88 (ค่ามัธยฐานเท่ากับร้อยละ 64)¹⁰ อัตราการตรวจพบภูมิคุ้มกัน

ในระดับที่เพียงพอในการป้องกันโรค (seroprotection rates) มีค่าสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะ 3-4 ที่ได้รับวัคซีน 4 โดส ก่อนเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จนกระทั่งทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแล้ว มีเพียงการรายงานของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีอาการแสดงทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อมีระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAb) ต่ำกว่า 10 mIU/mL¹¹ จากการศึกษาของ Munir Akar Ayub และคณะ² พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด มีรูปแบบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีในขนาด 40 ไมโครกรัมที่แตกต่างกัน ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อวัคซีน (ค่า HBsAb น้อยกว่า 10 mIU/mL) ร้อยละ 41 กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองค่อนข้างต่ำ (ค่า HBsAb 10-100 mIU/mL) ร้อยละ 21.7 และกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองดี (มีค่า HBsAb มากกว่า 100 mIU/mL) ร้อยละ 37.3 และมีแนวโน้มระดับภูมิคุ้มกันลดลงภายใน 12 เดือน ซึ่งจากการศึกษาจะเห็นได้ว่า ยังมีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนค่อนข้างมาก แม้ว่าจะได้รับวัคซีนในขนาดสูงกว่าคนปกติ จึงเป็นเหตุผลให้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ควรได้รับวัคซีนในขนาดสูงเป็น 2 เท่า (double doses) หรือ 40 ไมโครกรัม และตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง และรักษาระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้มีความมากกว่าหรือเท่ากับ 10 mIU/mL

2. ขนาดของวัคซีนและระยะเวลาการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

ACIP ได้แนะนำวิธีการฉีดวัคซีนให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมตามหลักการว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนที่ต่ำกว่าคนทั่วไป จึงดัดแปลงวิธีการให้วัคซีนในขนาดที่สูงขึ้น และความถี่ในการฉีดที่บ่อยครั้งขึ้น เพื่อเพิ่มการตอบสนองต่อ

วัคซีน ดังแสดงในตารางที่ 1

โดยปกติ การฉีดวัคซีนจะแนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscularly, deltoid muscle) แต่ก็มี การดัดแปลงการฉีดในวิธีอื่น เช่น ฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal) เพื่อให้ได้การตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น เช่นการศึกษาของ ทวี ชาญชัยรุจิรา และคณะ¹⁶ ได้ทำการทดลองให้วัคซีนชนิด recombinant hepatitis B vaccine (Engerix B[®]) แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด โดยผู้ป่วย 25 รายได้รับการฉีดวัคซีนเข้าในชั้นผิวหนัง ในขนาด 10 ไมโครกรัม ทุก 2 สัปดาห์จนครบ 7 โดส เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 26 รายที่ได้รับการฉีดวัคซีน 40 ไมโครกรัมเข้ากล้ามเนื้อ ในเดือนที่ 0, 1, 2 และ 6 ผลการศึกษาพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีในระดับที่ป้องกันได้ (anti-HBs $\geq$ 10 IU/L หรือ 10 mIU/mL) ในเดือนที่ 2, 3, 4 และ 7 ของกลุ่มที่ได้รับการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังเท่ากับ ร้อยละ 56, 76, 88 และ 92 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อเท่ากับร้อยละ 31, 42, 65 และ 69 ตามลำดับ แต่การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันนี้ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ยกเว้นในเดือนที่ 3 กลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข้าในชั้นผิวหนังมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีกว่าชัดเจน (p -value = 0.03) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาในเดือนที่ 7 พบว่าภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยตอบสนองในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังอยู่ในระดับดีและดีเยี่ยม เท่ากับร้อยละ 72 (18/25) และ 20 (5/25) ตามลำดับ เทียบกับร้อยละ 34.5 (9/26) และ 34.5 (9/26) ตามลำดับในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (p -value > 0.05) และไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงหลังจากการได้รับวัคซีนทั้งสองกลุ่ม ดังนั้น การฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี โดยการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังขนาด 10 ไมโครกรัม ทุก 2 สัปดาห์ จนครบ 7 โดส จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการฉีดวัคซีนสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดค่าใช้จ่ายลง

นอกจากนี้ กรณีผู้ป่วยไม่สามารถฉีดวัคซีนผลิตภัณฑ์เพื่อการค้าเดิมได้ (interrupted vaccine schedules) จากคำแนะนำของ CDC¹⁷ แนะนำให้ฉีดตาม

ตารางที่ 1 ขนาดของวัคซีนและกำหนดเวลาการฉีดวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแต่ละผลิตภัณฑ์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8, 11, 13-15)

ผลิตภัณฑ์วัคซีน	อายุ (ปี)	ขนาดวัคซีนที่ฉีด (ไมโครกรัม)	กำหนดเวลาการฉีด (เดือน)
Engerix B ^{®a}	0-15	10	0, 1, 2 และ 6-12
	11-15	20	0 และ 6-12 ^b
Engerix B [®]	≥16	40	0, 1, 2 และ 6
Fendrix [®] (ไม่มีในประเทศไทย)	≥15	20	0, 1, 2 และ 6
HBvaxPro Pediatric ^{®a}	0-15	5	0, 1, 2 และ 6
HBvaxPro40 [®]	≥16	40	0, 1 และ 6
Recombivax HB [®] (ไม่มีในประเทศไทย)	≥20	40	0, 1 และ 6
Euvax B [®]	≥16	20	0, 1, 2 และ 12
Heber-biovac HB [®]	≥16	40	0, 1, 2 และ 6
Hepatitis B (serum of institute of India)	≥20	40	0, 1, 2 และ 6
Hepavax-Gene [®] TF, Hepavax-Gene [®]	≥20	20	0, 1 และ 6
Revac-Bmcf [®]	≥10	40	0, 1, 2 และ 6
Bevax [®]	≥10	20	0, 1 และ 6

หมายเหตุ

a: ตามหลักฐานที่มีการฉีดให้เด็กในช่วงอายุ 0-15 ปี ที่นอกเหนือจากการอนุญาตของผลิตภัณฑ์ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

b: ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ HBV สูง ในระหว่างช่วงการให้วัคซีน สามารถฉีดเป็นโดสที่ 3 ได้ ตามกำหนดเวลาการฉีดของผลิตภัณฑ์วัคซีน

ตารางการฉีดวัคซีนผลิตภัณฑ์เชื้อการค้ำอื่นที่มีโดยไม่ต้องเริ่มใหม่ แบ่งออกเป็น 2 กรณี ดังนี้

- หากเกิดขึ้นหลังจากรับโดสแรกไปแล้ว ให้เริ่มโดสที่สองให้เร็วที่สุด และสามารถแบ่งระยะห่างระหว่างการฉีดวัคซีนโดสที่สองและโดสที่สามห่างกันอย่างน้อย 8 สัปดาห์
- หากเกิดขึ้นกับการฉีดวัคซีนในโดสที่สาม แนะนำให้ฉีดวัคซีนห่างจากการให้โดสแรกอย่างน้อย 24 สัปดาห์หรือ 164 วัน

3. การตรวจติดตามผลการตอบสนองต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี

สำหรับการตรวจติดตามผลการตอบสนองต่อ

วัคซีน แนะนำให้ตรวจติดตามระดับ HBsAb หลังจากได้รับวัคซีนแล้วอย่างน้อย 1-2 เดือน ในกรณีที่ระดับ HBsAb ยังน้อยกว่า 10 mIU/mL ให้ทำการฉีดใหม่ทั้งหมดอีกครั้งและทำการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกัน แต่ถ้ายังไม่ตอบสนองต่อวัคซีนให้ตรวจติดตาม HBsAg และทำตามคำแนะนำดังแสดงในตารางที่ 2

บทสรุป

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูงกว่าในผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากมีโอกาสได้รับเชื้อที่ปนเปื้อนในเลือดผ่านทางบาดแผลทางผิวหนัง หรือการสัมผัสเยื่อ

ตารางที่ 2 การตรวจติดตามผลการตอบสนองต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี (ดัดแปลงตารางจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

การทดสอบ			การแปลผล	คำแนะนำ
HBsAg	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	
+	-	-	-	เกิดการติดเชื้อเฉียบพลันและร่างกายยังไม่สร้าง antibody ให้ทำการตรวจ HBeAg และ HBV-DNA เพิ่ม
+	+	+	-	เกิดการติดเชื้อเฉียบพลัน หรืออาจ จะเกิดการติดเชื้อในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา ให้ทำการตรวจ HBeAg และ HBV-DNA เพิ่ม
+	+	-	-	มีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ให้ทำการตรวจ HBeAg และ HBV-DNA เพิ่ม
-	+	-	-	ให้ฉีดวัคซีนให้กับผู้ป่วยจำนวน 1 ชุด และติดตาม anti-HBs ถ้า anti-HBs < 10 mIU/mL ให้ตรวจ HBV-DNA เพิ่ม หากเป็นลบ แสดงว่า anti-HBc ให้ผลเป็นลบกลางและผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อวัคซีน ให้ตรวจติดตาม HBsAg ทุกเดือน หากเป็นบวก แสดงว่าผู้ป่วยติดเชื้อและมีปริมาณเชื้อในระดับต่ำมาก อาจไม่จำเป็นต้องแยกผู้ป่วยเนื่องจากโอกาสการแพร่เชื้อต่ำ ถ้า anti-HBs ≥ 10 mIU/mL และต่อมาลดลง < 10 mIU/mL ให้ฉีดวัคซีนกระตุ้น 1 โดส และติดตามระดับ anti-HBs ทุก 1 ปี

หมายเหตุ

- HBsAg = hepatitis B surface antigen
- Anti-HBc total = hepatitis B core total antibodies
- Anti-HBc IgM = hepatitis B core IgM antibodies
- Anti-HBs = hepatitis B surface antibody
- HBeAg = hepatitis B e antigen
- HBV-DNA = hepatitis B virus DNA

ในขณะที่ฟอกเลือดที่ศูนย์ไตเทียม เป็นต้น จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2559-2562 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีความชุกของผู้ป่วยที่มี HBsAg เป็นบวกเพิ่มขึ้นคงที่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 4.2-4.4 และมีภูมิคุ้มกัน HBsAb เป็นบวกเพิ่มขึ้นคงที่อยู่ที่ประมาณร้อยละ 58 การได้รับวัคซีนป้องกันในรายที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันโรค แต่การได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี ในขนาดมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมักจะมีภูมิคุ้มกันในระดับที่เพียงพอ

เฉลี่ยร้อยละ 64 ซึ่งอาจจะลดลงในเวลาถัดไป จึงจำเป็นต้องตรวจติดตามภูมิคุ้มกัน HBsAb ให้มีระดับที่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ คือ มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 10 mIU/mL อยู่เสมอ โดยจะแนะนำให้ตรวจทุก 1 ปี นอกจากนี้หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อวัคซีนอาจจะลองปรับเปลี่ยนวิธีฉีดวัคซีนเป็นวิธีอื่น เช่น การฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง เป็นต้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันและลดต้นทุนค่าใช้จ่ายลง หรือกรณีผู้ป่วยขาดช่วงในการรับวัคซีน ให้ฉีดวัคซีนโดสต่อไปได้โดยไม่ต้องเริ่มฉีดใหม่ทั้งหมด และสามารถรับวัคซีนต่างชื่อการค้ากันได้

เอกสารอ้างอิง

1. Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):145-54.
2. Ayub MA, Bacci MR, Fonseca FL, Chehter EZ. Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians. *Int J Gen Med*. 2014;7:109-14.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. กองนวัตกรรมและวิจัย (กนว.) กรมควบคุมโรค. แผนงานวิจัยด้านการป้องกัน ควบคุมโรคและภัยสุขภาพ พ.ศ.2562-2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 19 มิถุนายน 2564]. สืบค้นจาก: <http://www.oic.go.th/fileweb/cabinfocenter28/drawer068/general/data0000/00000275.pdf>
5. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(5):880-5.
6. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558. กรุงเทพมหานคร: ภาพพิมพ์; 2558.
7. Thailand renal replacement therapy report 2016-2019. [Internet]. [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2021/01/1.TRT-Annual-report-2016-2019.pdf>
8. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tyerman K, Eccles J. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the hemodialysis unit. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):388.
9. สกานต์ บุญนาค. Viral infection control in dialysis. ใน: พงศธร คชเสนี, ขจร ติรณธนากุล, ทวี ชาญชัยรุจิรา, ธนันดา ตระการวนิช, ทวีพงษ์ ปาจริย, เกรียงศักดิ์ วาริแสงทิพย์, บรรณธิการ. *Essentials in Hemodialysis*. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2563. หน้า 365-84.
10. Centers for disease control and prevention (CDC). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*. 2001;50:19-23.
11. Advisory committee on immunization practices (ACIP). Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease. [Internet]. 2012. [cited 2021 Jun 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf>
12. Kidney disease improving global outcomes work group (KDIGO). Chapter 4: other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety,

- infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):91-111.
13. Euvax [package insert]. LG Chem, Korea; 2018.
14. Heber-biovax HB [package insert]. Centro De Ingenieria Genetica Biotecnologia, Cuba; 2002.
15. Hepatitis B [package insert]. Serum Institute of India Pvt. Ltd., Pune, India; 2013.
16. Chanchairujira T, Chantaphakul N, Thanwandee T, Ong-Ajyooth L. Efficacy of intradermal hepatitis B vaccination compared to intramuscular vaccination in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(2):33-40.
17. Centers for disease control and prevention (CDC). Immunization management issues. *MMWR.* 2005;54(16):27-30.

การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Use of Nonselective Beta Blockers in Patients with Refractory Ascites



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-002-08-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม 2565

วันที่หมดอายุ: 31 กรกฎาคม 2566

วารุณี มิ่งพันธุ์ ภ.บ.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: waruneem25@gmail.com

Warunee Mingpun, Pharm.D.

Faculty of Pharmacy, Chiangmai University

Corresponding author email: waruneem25@gmail.com

พิชญา ดิลกพัฒน์มงคล

ภ.บ., ว.ภ. (เภสัชบำบัด), B.C.P.S., B.C.C.C.P.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: pitchaya.dil@mahidol.ac.th

Pitchaya Dilokpattanamongkol,

B.Sc., B.C.P., B.C.P.S., B.C.C.C.P.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: pitchaya.dil@mahidol.ac.th

เจนนิษฐ์ มินวัฒนา ภ.บ., B.C.P.S., B.C.O.P.

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jennis.me@mahidol.ac.th

Jennis Meanwatthana,

B.Pharm., Pharm.D., B.C.P.S., B.C.O.P.

Faculty of Pharmacy, Mahidol University

email: jennis.me@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

เมื่อผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดภาวะเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหารจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้ รวมทั้งมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ ดังนั้น จึงมีการให้ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ เพื่อลดความดันในหลอดเลือดดำที่ตับ และป้องกันการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้ การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคตับที่เกิดได้พร้อมกัน ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ เกิดไตวายจากโรคตับแข็ง หรืออาการท้อง

Abstract

When patients with cirrhosis developed esophageal varices, risk of esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage was increasing and result in higher mortality. Non-selective beta-blockers (NSBBs) are the medications of choice to reduce portal blood pressure and prevent esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage. However, the use of NSBBs in cirrhotic patients with refractory ascites, which is a common complication, may lead to hypotension, hyponatremia, hepatorenal syndrome, or worsening ascitic manifestation. Therefore, it is crucial to properly select NSBBs in refractory

รับบทความ: 31 สิงหาคม 2564

แก้ไข: 1 พฤษภาคม 2565

ตอบรับ: 16 มิถุนายน 2565

มานที่แย่ง ดังนั้น การเลือกใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกจากภาวะหลอดเลือดในหลอดเลือดอาหารหรือบริเวณทางเดินอาหารแตกได้จึงมีความจำเป็นที่ต้องทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่พบภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาร่วมด้วย

ascites to prevent esophageal or gastrointestinal variceal hemorrhage with consideration in terms of efficacy and safety for patients.

คำสำคัญ: ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา; โรคตับแข็ง; propranolol; carvedilol; nadolol

Keyword: refractory ascites; cirrhosis; propranolol; carvedilol; nadolol

การอ้างอิงบทความ:

วารุณี มิ่งพันธุ์, พิษญา ดิลกพัฒน์มงคล, เจนนิษฐ์ มินวัฒนา. การใช้ยากลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2):155-68.

Citation:

Mingpun W, Dilokpattanamongkol P, Meanwatthana J. Use of nonselective beta blockers in patients with refractory ascites Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):155-68.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เข้าใจพยาธิสภาพของภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
2. เข้าใจหลักการเลือกใช้ยากลุ่ม nonselective beta-blockers (NSBBs) และทราบกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
3. ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
4. พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้

บทนำ

ภาวะท้องมาน (ascites) เกิดจากการสะสมของน้ำบริเวณช่องว่างในช่องท้อง เป็นภาวะแทรกซ้อนหลักในโรคตับแข็ง (cirrhosis) ที่บ่งบอกถึงอาการของโรคตับแข็งที่แย่ง ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งมีโอกาสเกิดการพัฒนากลายเป็นภาวะท้องมานได้ภายใน 10 ปี^{1,2} จึงจำเป็นต้องรักษาโดยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการให้ยาขับปัสสาวะ^{1,3} เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคท้องมานในอนาคตคือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้อง (spontaneous bacterial peritonitis) และภาวะ

ไตวายจากโรคตับแข็ง (hepatorenal syndrome)¹⁻⁴ นอกจากนี้ หากผู้ป่วยมีการพัฒนาของโรคแย่งจนถึงระยะ refractory ascites คือ ภาวะท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักหรือเกิดภาวะน้ำเกินอย่างรวดเร็วหลังจากทำการเจาะท้องเพื่อระบายน้ำ (abdominal paracentesis)¹ จะทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50 ที่ 6 เดือนหลังจากตรวจพบภาวะ refractory ascites⁵

ทั้งนี้ หากผู้ป่วยโรคตับแข็งเกิดภาวะ refractory ascites และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดขอดแตก (variceal bleeding) เนื่องจากความ

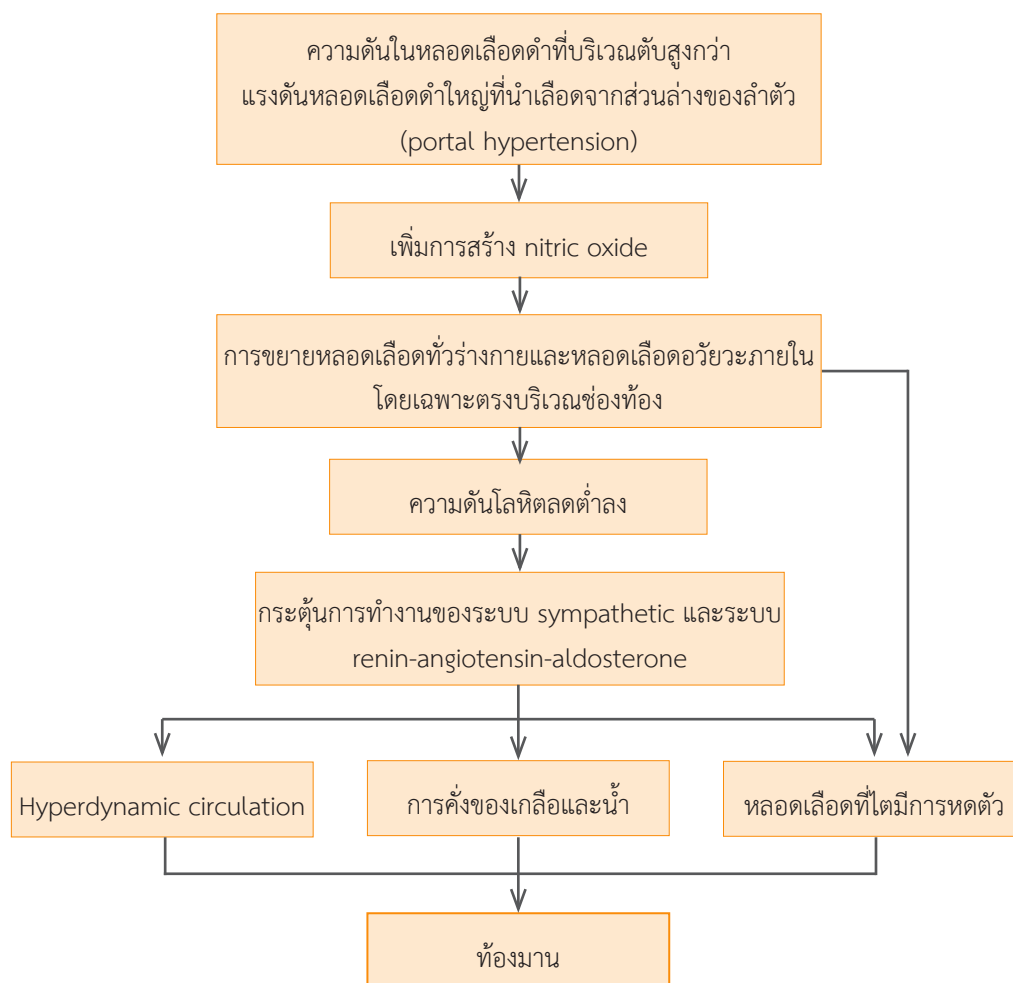
ดันสูงในหลอดเลือดดำที่บริเวณตับ (portal hypertension) พร้อมกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องได้รับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ด้วยยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของตัวรับเบต้าแบบไม่จำเพาะ (non-selective beta blockers, NSBBs) อย่างไรก็ตามพบว่า การได้รับ propranolol ในภาวะ refractory ascites อาจมีผลลดอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากยามีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง จึงมีผลกระทบต่อระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม จึงเป็นเหตุทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลง^{1,6} ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงแนะนำการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ว่าให้พิจารณาการหยุดยาหรือไม่เริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

พยาธิสรีรวิทยาและนิยามของภาวะ refractory ascites

โรคตับแข็งเกิดจากเนื้อเยื่อตับถูกทำลายจากการอักเสบและสร้าง collagen ที่ผิดปกติ ก่อให้เกิดเนื้อเยื่อ fibrous มาแทนที่เซลล์ตับ ส่งผลให้เกิดแรงต้านต่อการไหลของเลือดบริเวณหลอดเลือดดำที่ไหลเข้าสู่ตับ (portal vein) ที่สูงมากกว่าแรงดันหลอดเลือดดำใหญ่ที่นำเลือดจากส่วนล่างของลำตัว (inferior vena cava) เรียกภาวะนี้ว่า portal hypertension ขณะเดียวกันเนื้อเยื่อตับยังลดการสร้างสาร nitric oxide ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ตับ และเพิ่มการสร้างสารที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดคือ prostaglandins, endothelins และ angiotensin ทำให้เกิดการหดหลอดเลือดภายในตับ จึงยิ่งส่งเสริมให้เกิดภาวะ portal hypertension ซึ่งต่อมา ร่างกายจะเกิดการปรับตัวให้อวัยวะและเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียงกับตับผลิต nitric oxide เพื่อพยายามลดภาวะ portal hypertension ส่งผลให้เกิดการขยายหลอดเลือดทั่ว

ร่างกายและหลอดเลือดอวัยวะภายใน โดยเฉพาะตรงบริเวณช่องท้อง การขยายหลอดเลือดทั่วร่างกายส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง จึงมีผลไปกระตุ้นการทำงานของระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ก่อให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำ และเกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย รวมไปถึงที่ไต สมอง ผิวหนัง และกล้ามเนื้อ แต่สำหรับหลอดเลือดแดงในช่องท้องนั้นยังคงเกิดการขยายตัว เนื่องจากผลของ nitric oxide ที่มากเกินไป เลือดจึงไหลไปที่ตับและอวัยวะในช่องท้องอย่างรวดเร็ว แรงดันของเลือดจึงเพิ่มขึ้น ประกอบกับเซลล์ตับที่ถูกทำลายในผู้ป่วยโรคตับแข็ง จึงทำให้การสร้างอัลบูมินลดลง มีผลลดแรงดันน้ำไว้ในหลอดเลือด (oncotic pressure) ส่งผลให้เกิดการรั่วของพลาสมาออกมาในช่องท้อง พร้อมกับการรั่วของน้ำเหลืองจากการขยายตัวหลอดเลือดแดงในช่องท้อง จึงทำให้เกิดภาวะท้องมานขึ้น¹⁻⁴ ดังรูปที่ 1

ในช่วงระยะเริ่มต้นของภาวะท้องมาน การรักษายังสามารถทำได้ด้วยการจำกัดปริมาณโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการให้ spironolactone ซึ่งอาจพิจารณาให้ร่วมกับ furosemide หรือไม่ก็ได้ โดยมีเป้าหมายการรักษา คือ เพื่อให้น้ำหนักตัวลดลงวันละ 0.5 กิโลกรัม^{1,2} แต่ถ้าภาวะท้องมานของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักข้างต้นจะเรียกว่าเกิดภาวะ refractory ascites ซึ่งบ่งบอกถึงการดำเนินไปของโรคตับแข็งที่แย่ลง โดยระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งจะเกิดการทำลายของเซลล์ตับมากขึ้น จึงเกิด portal hypertension และกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ในระดับสูงสุด แม้ทำการรักษาด้วยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการได้รับยาขนาดสูงของ spironolactone/furosemide แล้ว แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ และมีการหดตัวของหลอดเลือดที่ไต จึงลดการกรองผ่านหน่วยไต ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือเพิ่มขึ้น จึงทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้นเอง⁷ นอกจากนี้ ยังอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นด้วย ได้แก่ refractory ascites, ระดับโซเดียมในเลือด



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะท้องมาน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

ต่ำ, hepatorenal syndrome และการเสียชีวิต

โดยคำนิยามของภาวะ refractory ascites มีดังนี้¹

1. มีภาวะน้ำเกินจากการไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการจำกัดโซเดียมให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวัน และการได้รับยาขนาดสูงของ spironolactone/furosemide คือ 400/160 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งหมายถึง

1.1 น้ำหนักตัวต่อวันไม่เปลี่ยนแปลง หรือน้ำหนักตัวลดลงน้อยกว่า 0.5 กิโลกรัม ร่วมกับการขับโซเดียมทางปัสสาวะน้อยกว่า 78 มิลลิโมลต่อวัน ขณะได้รับ spironolactone/furosemide ขนาดสูง คือ 400/160 มิลลิกรัมต่อวัน **หรือ**

1.2 เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับ

ปัสสาวะ ได้แก่ hepatic encephalopathy, ระดับ creatinine ในเลือดมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 120 มิลลิโมลต่อลิตร

หรือ

2. มีภาวะน้ำเกินอย่างรวดเร็วหลังจาก abdominal paracentesis

ยากลุ่ม NSBBs ในโรคตับแข็ง

หนึ่งในแนวทางของการรักษาภาวะ portal hypertension คือ การให้ยากลุ่ม NSBBs โดยยาที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการเกิด variceal bleeding ครั้งแรก (primary prophylaxis) คือ propranolol, nadolol และ carvedilol ส่วนการป้องกันการเกิด variceal

bleeding ซ้ำ (secondary prophylaxis) คือ propranolol และ nadolol⁸ โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSBBs คือ

1. ยับยั้ง beta-1 receptor ที่หัวใจ ทำให้ปริมาณเลือดส่งออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) ลดลง

2. ยับยั้ง beta-2 receptor ที่ portal vein ทำให้หลอดเลือดหดตัว

ซึ่งจากกลไกการออกฤทธิ์นี้จึงมีผลลดการไหลของเลือดเข้าสู่ช่องท้องและตับ และลดแรงดันใน portal vein ทำให้สามารถลดความดันในหลอดเลือดดำที่บริเวณตับ และป้องกันการเกิด variceal bleeding ได้^{8,9} สำหรับ carvedilol นั้นเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์เพิ่มเติมจากยา propranolol และ nadolol คือ มีฤทธิ์ยับยั้ง alpha-1 receptor ทำให้หลอดเลือดในตับขยายตัว จึงมีผลลดแรงดันใน portal vein ได้อีกด้วย⁹

ในระยะเริ่มต้นของโรคตับแข็ง มีการเพิ่มขึ้นของแรงดันใน portal vein เพียงเล็กน้อยทำให้ความต่างของความดันระหว่าง portal vein และ inferior vena cava (hepatic venous pressure gradient; HVPG) มีค่าอยู่ที่ 5-10 มิลลิเมตรปรอท จึงทำให้ยาในกลุ่ม NSBBs ไม่มีประสิทธิภาพในโรคตับแข็งระยะต้น¹ ซึ่งต่างจากในโรคตับแข็งระยะที่ไม่สามารถชดเชยได้ (decompensated cirrhosis) ที่ยา NSBBs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรก ลดการเกิดภาวะท้องมานและลดการเสียชีวิตได้ จากการลด HVPG มากกว่าร้อยละ 20 หรือมากกว่า 12 มิลลิเมตรปรอท แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงแนะนำให้ยา NSBBs สำหรับป้องกันการเกิด variceal bleeding และเนื่องจากยังไม่มีวิธีวัดค่า HVPG แบบไม่ก่อให้เกิดการได้รับบาดเจ็บ (non-invasive method) จึงได้กำหนดเป้าหมายของการรักษา คือ อัตราการเต้นของหัวใจขณะพักควรอยู่ในช่วง 55-60 ครั้งต่อนาทีแทนการวัดค่า HVPG¹

เมื่อเกิด portal hypertension ขึ้น ในระยะ decompensated cirrhosis จะมีการขยายหลอดเลือดทั่วร่างกาย จึงมีผลลดความดันโลหิตของร่างกาย และ

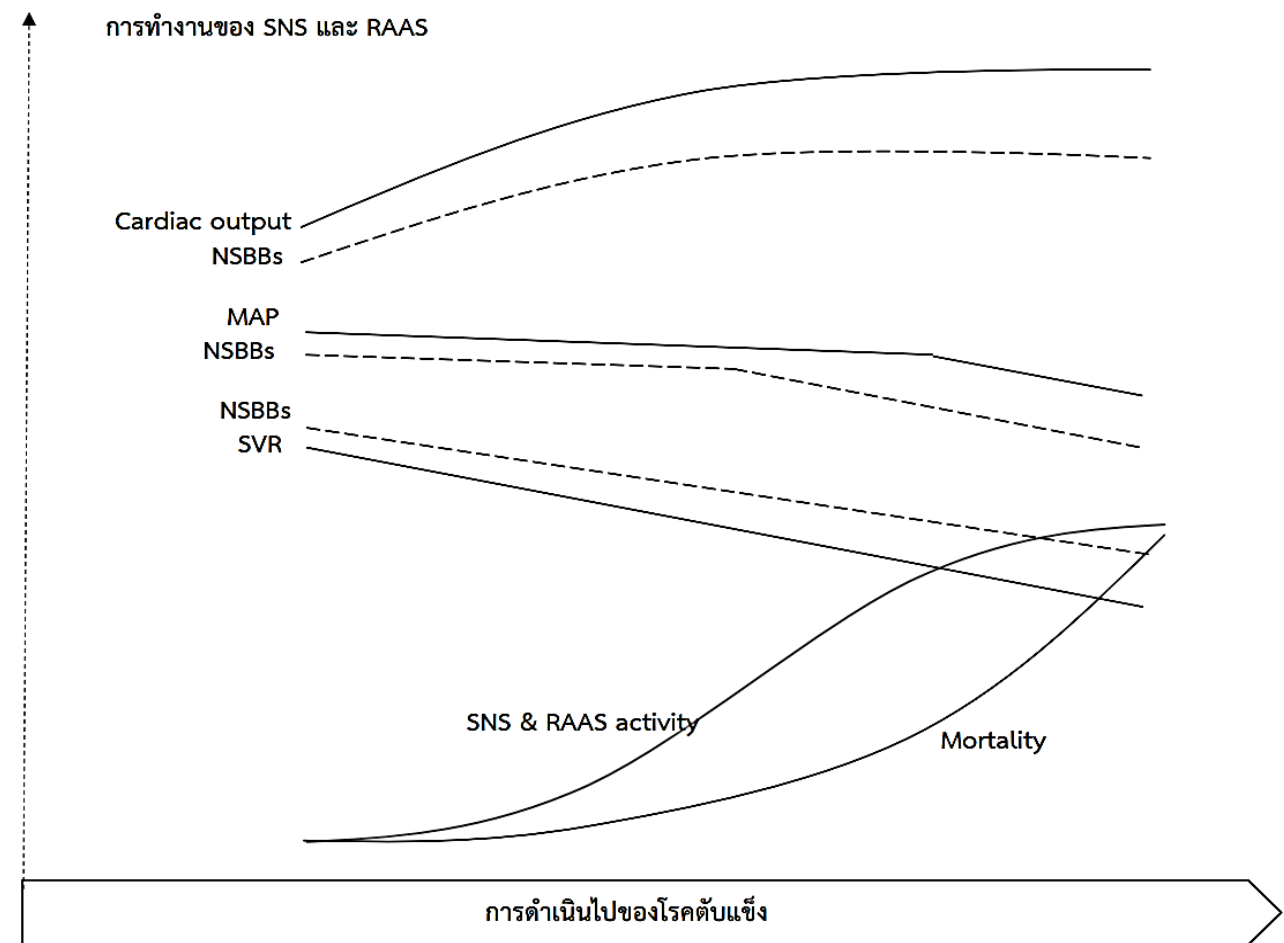
ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone เพื่อรักษาระดับความดันโลหิตให้คงที่ ด้วยการเพิ่ม cardiac output, เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และลดการกรองที่ไต เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือด ซึ่งในระยะนี้ การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลลด cardiac output ได้เพียงเล็กน้อย ทำให้ร่างกายยังรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดง (mean arterial pressure) ได้ นอกจากนี้ การลดลงของ cardiac output จากการได้รับยาในกลุ่ม NSBBs จะไม่มีผลกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone ที่มากเกินไป จนทำให้ภาวะท้องมานแย่ลงจากการคั่งของเกลือและน้ำ

แต่ในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็ง (end-stage cirrhosis) พบว่า การกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone นั้นอยู่ในระดับสูงมาก แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ ทำให้เกิดภาวะ refractory ascites, ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ, hepatorenal syndrome และเสียชีวิตได้ ดังนั้น การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs จึงอาจทำให้ภาวะดังกล่าวแย่ลงได้จากการลดลงของ cardiac output

หากพิจารณาจากการแบ่งช่วงการดำเนินไปของโรคตับแข็งที่ 3 ระยะ (รูปที่ 2) พบว่า ยาในกลุ่ม NSBBs มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด variceal bleeding และลดอัตราการเสียชีวิตจาก variceal bleeding ได้ เฉพาะในผู้ป่วยระยะที่ 2 decompensated cirrhosis เท่านั้น ส่วนผลของยาในกลุ่ม NSBBs ในระยะเริ่มต้นนั้น พบว่า ไม่มีประสิทธิภาพป้องกันการเกิดเส้นเลือดชดที่บริเวณทางเดินอาหาร และไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต ส่วนผลของยาในกลุ่ม NSBBs ในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งนั้น อาจมีผลลดอัตราการรอดชีวิตได้

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม NSBBs กับการใช้ยาในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีการทำลายของเนื้อเยื่อตับ ทำให้การสร้างอัลบูมินและการเมแทบอลิซึมยาลดลง ส่งผล



การดำเนินไปของโรคตับแข็ง	โรคตับแข็งระยะต้น (early cirrhosis)	โรคตับแข็งระยะที่ไม่สามารถชดเชยได้ (decompensated cirrhosis)	โรคตับแข็งระยะสุดท้าย (end-stage cirrhosis)
ลักษณะและอาการของโรค	มีหรือไม่มีเส้นเลือดขอดที่บริเวณทางเดินอาหาร	- variceal bleeding - ascites - hepatic encephalopathy	- เกิด variceal bleeding ช้ำ - เกิด hepatic encephalopathy ช้ำ - refractory ascites - ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ - hepatorenal syndrome
การทำงานของ SNS และ RAAS	ไม่ได้กระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS	มีการกระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS	มีการกระตุ้นการทำงานของ SNS และ RAAS ในระดับมากที่สุดแต่ยังไม่สามารถปรับตัวเพื่อเพิ่ม BP ได้
ความเสี่ยงในการเสียชีวิต	ต่ำ	เพิ่มความเสี่ยง	สูง
การได้รับ NSBBs	ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต แต่อาจเพิ่มผลข้างเคียง	มีผลเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากการลดการเกิด variceal bleeding	มีผลลดอัตราการรอดชีวิต

ตัวย่อ BP = blood pressure

MAP = mean arterial pressure

SNS = sympathetic nervous system

NSBBs = non selective beta blockers

RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system

SVR = systemic vascular resistance

รูปที่ 2 การดำเนินไปของโรคตับแข็งและการได้รับยาในกลุ่ม NSBBs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 8-11)

ผลให้ยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดสูง มีระดับยาอิสระเพิ่มมากขึ้น ได้แก่ propranolol และ carvedilol ส่วนยาที่มีการเมแทบอลิซึมผ่านตับ คือ propranolol และ carvedilol ซึ่งเป็นยาที่มีอัตราการกรองผ่านตับสูง (high hepatic extraction ratio) หรือเป็นยาที่อัตราการกำจัดยาผ่านตับ (hepatic clearance) ขึ้นอยู่กับปริมาตรเลือดที่ไหลเข้าสู่ตับเท่านั้น และไม่ขึ้นกับระดับยาอิสระในเลือด¹²

จากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นนี้จึงอาจยังไม่สามารถบอกได้ว่า ยาทั้งสองชนิดนี้จะสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็งได้เหมือนคนที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ เพราะพบว่า การได้รับ carvedilol ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีระดับยาเพิ่มขึ้น 4-7 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่มีการทำงานของตับเป็นปกติ และ carvedilol มีฤทธิ์ยับยั้ง α_1 -receptor จึงสามารถลดความดันโลหิตได้มากกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่ม NSBBs นอกจากนี้ ในการศึกษาที่ได้รับ carvedilol ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อวัน พบการการคั่งของน้ำและภาวะท้องมานที่แย่ลง ทำให้ขนาดยาสูงสุดต่อวันของ carvedilol ที่แนะนำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือ 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน¹¹ และไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่องขั้นรุนแรงโดยพิจารณาจากคะแนน Child-Pugh มากกว่าหรือเท่ากับ 7¹³ ดังนั้น carvedilol จึงมีข้อบ่งใช้สำหรับ primary prophylaxis ของ variceal bleeding เท่านั้น⁸

สำหรับการใช้ propranolol สำหรับ primary และ secondary prophylaxis ของ variceal bleeding และในผู้ป่วยโรคตับแข็งก็พบว่า ยามีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าจากคนปกติ จึงทำให้ความถี่ของการบริหารยาลดลงเหลือเพียง 2 ครั้งต่อวัน ส่วน nadolol นั้น แม้จะไม่เมแทบอลิซึมผ่านตับ แต่จะขับออกผ่านไตร้อยละ 73 ในรูปของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการทำงานของไต คือ hepatorenal syndrome ดังนั้น ก็ยังต้องระมัดระวังการใช้ nadolol ในผู้ป่วยโรคตับแข็งด้วยเช่นกัน

สิ่งที่น่าสนใจเพิ่มเติมในคุณสมบัติของยาทั้ง

สองชนิดนอกเหนือจากทางด้านตัวโรคตับแข็งที่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาแล้ว ขนาดยาต่อวันของ propranolol และ nadolol ในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมานจะลดลงครึ่งหนึ่งของขนาดยาต่อวันของผู้ป่วยโดยทั่วไป เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะท้องมานมีการคั่งของน้ำและเกลืออยู่แล้ว เมื่อได้รับ propranolol และ nadolol ในขนาดสูงจะมีผลทำให้ cardiac output ลดลงมาก จนเกิดการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ภาวะท้องมานแย่ลงจากเดิม (ตารางที่ 1)

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites ส่วนใหญ่มาจากการวิจัยแบบสังเกต (observational studies) มากกว่างานวิจัยแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) เพราะในงานวิจัยรูปแบบ RCT ส่วนใหญ่จะคัดผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ออก จึงทำให้การศึกษาประสิทธิภาพการป้องกัน variceal bleeding ทั้ง primary และ secondary prophylaxis ของยาในกลุ่ม NSBBs ในภาวะ refractory ascites ยังไม่ชัดเจน¹¹ ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2

จากการรวบรวมข้อมูลพบว่า การระบุเกณฑ์ภาวะ refractory ascites ของแต่ละงานวิจัยนั้นมีความแตกต่างกันมาก และยังไม่ตรงตามนิยามของภาวะ refractory ascites ที่แนวทางการรักษาได้กำหนดไว้¹⁴⁻¹⁶ ส่วนงานวิจัยที่เหลือไม่ได้ทำวิจัยในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites แต่เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายแทน¹⁷⁻²⁰ จึงทำให้การนำผลลัพธ์ของงานวิจัยดังกล่าวมาประยุกต์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ได้ยาก ส่วนงานวิจัยทางคลินิกที่ระบุเกณฑ์ภาวะ refractory ascites ไว้ชัดเจนและตรงตามที่แนวทางการรักษาได้กำหนดไว้ พบว่า การได้รับ propranolol ในผู้ป่วย refractory ascites มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีน้อยกว่า และพบความเสี่ยงในการเกิดการทำงานของระบบ

ไหลเวียนที่ผิดปกติจากการเจาะน้ำจากช่องท้อง (paracentesis-induced circulatory dysfunction) มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^{6,21} แต่ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ ผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนน้อย และไม่ได้ระบุสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยในงานวิจัย

ทั้งนี้ มีการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาแบบ observational studies ก่อนหน้าทีกล่าวมา เพื่อศึกษาความปลอดภัยของยากลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites พบว่าการได้รับยากลุ่ม NSBBs ไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ refractory ascites (relative risk [RR] 0.95; 95% confidence interval [CI]: 0.57–1.61, $I^2 = 97\%$)²² และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ NSBBs

(RR 0.99, 95% CI: 0.70–1.40, $I^2 = 82\%$)²³ อย่างไรก็ตาม meta-analysis ทั้งสองงานวิจัยมีความแตกต่างกันในส่วนของการวิจัยที่รวบรวมมาวิเคราะห์ โดยเฉพาะประเด็นของเกณฑ์ที่ใช้ประเมินภาวะ refractory ascites และมีรูปแบบงานวิจัยที่ต่างกัน ดังนั้น งานวิจัยทางคลินิกที่มีอยู่ในปัจจุบันเกี่ยวกับผลของการใช้ยากลุ่ม NSBBs ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยภาวะ refractory ascites จึงยังไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน

เนื่องจากผลของยากลุ่ม NSBBs ที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย refractory ascites นั้นยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันแนวทางการรักษา Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยากลุ่ม NSBBs ที่ใช้ในโรคตับแข็ง^{2,8}

คุณสมบัติของยา	Propranolol	Carvedilol	Nadolol
ขนาดยาสำหรับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรก และการเป็นซ้ำ	รับประทาน 20-40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน ในผู้ที่มีท้องมาน 160 มิลลิกรัม ต่อวัน ในผู้ที่ไม่มียาท้องมาน 320 มิลลิกรัม ต่อวัน	รับประทาน 6.25 มิลลิกรัม วันละครั้ง และสามารถปรับเพิ่มได้เป็นวันละ 2 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน	รับประทาน 20-40 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดยาสูงสุดต่อวัน ในผู้ที่มีท้องมาน 80 มิลลิกรัม ต่อวัน ในผู้ที่ไม่มียาท้องมาน 160 มิลลิกรัม ต่อวัน
การจับกับโปรตีนในเลือด	ร้อยละ 90	ร้อยละ 98	ร้อยละ 30
ปริมาตรการกระจายของยา	4.3 ลิตรต่อกิโลกรัม 4.2 ลิตรต่อกิโลกรัม (โรคตับแข็ง)	115 ลิตรต่อกิโลกรัม	2 ลิตรต่อกิโลกรัม
การเมแทบอลิซึมผ่านตับ	ร้อยละ 50-70 (first-pass effect)	ร้อยละ 98 (ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีระดับยาเพิ่มขึ้น 4-7 เท่า)	ไม่ผ่านตับ
ค่าครึ่งชีวิต	2.9 ชั่วโมง 7.2 ชั่วโมง (โรคตับแข็ง)	7-10 ชั่วโมง	20-24 ชั่วโมง
การกำจัดยาผ่านทางไต	ร้อยละ 96-99 ในรูปของยาที่เปลี่ยนแปลง (metabolites)	น้อยกว่าร้อยละ 2 ในรูปของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged)	ร้อยละ 73 ในรูปของยาที่เปลี่ยนแปลง
การปรับขนาดยาในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่อง	ไม่ต้องปรับขนาดยา ยกเว้นกรณีมีภาวะท้องมานร่วมด้วย	ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ที่ตับมีการทำงานบกพร่องขั้นรุนแรง	ไม่ต้องปรับขนาดยา ยกเว้นกรณีมีภาวะท้องมานร่วมด้วย

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก

ข้อมูลงานวิจัย	Serste และคณะ ⁶	Serste และคณะ ²¹	Robins และคณะ ²⁴
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผล แบบไปข้างหน้า (prospective cohort)	ศึกษาแบบสองระยะไขว้กัน (self-control crossover)	การศึกษาจากเหตุไปหาผล แบบย้อนหลัง (retrospective cohort)
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	8 (1-47)	9.9 (3-20)	10 (2-71)
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Refractory ascites (77)	Refractory ascites (10)	Refractory ascites (36)
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	60.9 $\pm$ 12.2	59.1 $\pm$ 10.7	55*
ชนิดของยาในกลุ่ม NSBBs	Propranolol	Propranolol	Propranolol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	113 $\pm$ 46	132 $\pm$ 46	48.9*
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	20	2	-
C	57	8	23
คะแนน MELD (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	18.8 $\pm$ 4	17.7 $\pm$ 4.4	
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	65 (54-79)	65 $\pm$ 5	83
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตร ปรอท	103 (91-119)	108 $\pm$ 6	116.5
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตร ปรอท	73 (55-89)	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	2.6 (0.4-4.7)	2.8 $\pm$ 0.8	-
ระดับโปรตีนของน้ำในช่องท้อง, กรัมต่อเดซิลิตร	1.1 (0.09-2.5)	1.2 $\pm$ 0.5	-
ผลการศึกษาหลัก (primary outcome)	กลุ่มที่ได้รับยา propranolol มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 19 (95% CI; 9-29) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยา ร้อยละ 64 (95% CI; 52-76), p -value < 0.0001]	การใช้ propranolol อาจจะ ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของ para- centesis-induced circula- tory dysfunction	ไม่มีความแตกต่างของ Kap- lan-Meier survival curves ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ propra- nolol (18 เดือน) และกลุ่มที่ไม่ ได้รับ propranolol (11 เดือน) (p -value = 0.93, log- rank test)
อื่น ๆ		กลุ่มประชากรในการศึกษามี จำนวนน้อย	

CI = confidence interval

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

* ระบุเป็นค่ามัธยฐาน

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก (ต่อ)

ข้อมูลงานวิจัย	Bang และคณะ ¹⁷		Kalambokis และคณะ ¹⁸
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง		การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	28		36
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Mildly decompensated cirrhosis (3,075)	Severely decompensated cirrhosis (644)	Cirrhosis (559); refractory ascites (ร้อยละ 49)
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56 $\pm$ 10	56 $\pm$ 10	57 (51-64)*
ชนิดของยาในกลุ่ม NSBBs	Propranolol		Propranolol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐาน (ควอร์ไทล์ที่ 1 - ควอร์ไทล์ที่ 3))	97 (77-145)	96 (67-129)	-
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	-	-	380
C	-	-	134
คะแนน MELD (ค่ามัธยฐาน (ควอร์ไทล์ที่ 1 - ควอร์ไทล์ที่ 3))	-	-	12 (8-15)
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	-	-	-
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตรปรอท	-	-	89
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตรปรอท	-	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	-	-	3.3 (2.9-3.8)
ระดับโปรตีนของน้ำในช่องท้อง, กรัมต่อเดซิลิตร	-	-	-
ผลการศึกษาลึก (primary outcome)	ในกลุ่มผู้ป่วย mildly decompensated cirrhosis และ severely decompensated cirrhosis ที่ได้รับยา propranolol ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิต HR 0.7 (95% CI; 0.6-0.9) และ HR 0.6 (95% CI; 0.4-0.9) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาตามลำดับ ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่ได้รับ propranolol < 160 มิลลิกรัมต่อวันเท่านั้น**		ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh B ที่ได้รับยา propranolol มีอัตราการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะเวลา 2 ปี แต่ผู้ป่วย Child-Pugh C หรือที่มี MELD score $\geq$ 18 มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา propranolol ที่ระยะเวลา 6 เดือน

CI = confidence interval

HR = hazard ratio

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

* ระบุเป็นค่ามัธยฐาน

** Mildly decompensated cirrhosis คือ ผู้ป่วยที่มีการทำ paracentesis มาทั้งหมด $\leq$ 4 ครั้ง; severely decompensated cirrhosis คือ ผู้ป่วยที่มีการทำ paracentesis มาทั้งหมด > 4 ครั้ง

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิก (ต่อ)

ข้อมูลงานวิจัย	Onali และคณะ ¹⁵	Sinha และคณะ ¹⁹	Bhutta และคณะ ¹⁶
รูปแบบงานวิจัย	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง	การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบหลายศูนย์ (multicenter cohort)
ระยะเวลาในการทำงานวิจัย (เดือน)	7	27.6	15 วัน
กลุ่มประชากรในงานวิจัย (คน)	Ascites (128); refractory ascites ร้อยละ 32	Ascites ที่มีความรุนแรงระดับ mild-severe (132)	Ascites (307) ; refractory ascites ร้อยละ 54
อายุ (ปี, ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	53.8 $\pm$ 10	59.1	58 $\pm$ 10
ชนิดของ NSBBs	Propranolol	Carvedilol	Propranolol, nadolol, carvedilol
ขนาดยาในกลุ่ม NSBBs (มิลลิกรัมต่อวัน, ค่ามัธยฐาน)	80 (IQR 40)	12.5 (range 6.25 -12.5)	Propranolol 40 มิลลิกรัมต่อวัน Nadolol 20 มิลลิกรัมต่อวัน Carvedilol 12.5 มิลลิกรัมต่อวัน
แบ่งกลุ่มตามคะแนน Child-Pugh (คน)			
B	76	-	-
C	40	-	-
คะแนน MELD (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	14 $\pm$ 6	13 $\pm$ 6	20 $\pm$ 8
อัตราการเต้นของหัวใจ, ครั้งต่อนาที	70	-	80 $\pm$ 17
ความดันโลหิตขณะบีบตัว, มิลลิเมตรปรอท	110	-	-
ความดันโลหิตขณะคลายตัว, มิลลิเมตรปรอท	64	-	-
ระดับอัลบูมินในเลือด, กรัมต่อเดซิลิตร	-	2.8	-
ผลการศึกษาลึก (primary outcome)	ผู้ป่วยที่รับ propranolol มีจำนวนผู้เสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่เวลา 4 เดือน (ร้อยละ 16 เทียบกับ ร้อยละ 32, p -value = 0.002)	ในกลุ่มที่ mild ascites การได้รับ carvedilol ลดอัตราการเสียชีวิตได้ ร้อยละ 43 ส่วนในกลุ่มที่ severe ascites การได้รับ carvedilol ไม่มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิต	ผู้ป่วย refractory ascites กลุ่มที่ได้รับยา NSBBs มีโอกาสรอดชีวิตที่ 14 วันไม่ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยา (p -value = 0.1085, log rank test; p -value = 0.2946, Wilcoxon)
อื่น ๆ	-	ความรุนแรงของ ascites แบ่งโดยใช้การฉายรังสี	-

CI = confidence interval

HR = hazard ratio

IQR = interquartile range

MELD = Model For End-Stage Liver Disease

NSBBs = non-selective beta blockers

Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases ปี ค.ศ. 2021²⁵ ได้แนะนำให้หยุดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วย refractory ascites เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดผิดปกติ (circulatory dysfunction) โดยพิจารณาจาก

1. มีความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัว (systolic blood pressure) น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งถ้าเกิดภาวะดังกล่าวขึ้น จะส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone มากขึ้น ก่อให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำและเกิดการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย รวมไปถึงไต จึงทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลง
2. ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร ซึ่งเป็นผลลัพธ์มาจากการคั่งของน้ำในร่างกายจนทำให้ระดับโซเดียมในเลือดลดลง
3. เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)

ซึ่งเกิดจากการหดหลอดเลือดของไตที่มากเกินไปจากการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone

ทั้งนี้ สามารถกลับมาเริ่มให้ยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วยได้อีกครั้งเมื่อภาวะดังกล่าวหายไป (ตารางที่ 3) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ได้ ให้พิจารณารักษาเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหารและป้องกันการเกิด variceal bleeding โดยการฉีดยาหรือรัดเส้นเลือดขอผ่านการส่องกล้อง (esophageal variceal band ligation) หรือการใส่ท่อโลหะที่ยึดได้ (stent) เข้าไปแทรกในเนื้อตับ เพื่อเชื่อมระหว่าง portal vein และ hepatic vein (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)¹¹ นอกจากนี้ การปรับเพิ่มขนาดยาหรือการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ขนาดสูงในภาวะท้องมาน ควรติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วย ได้แก่ ความดันโลหิตลดต่ำลง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง หรือภาวะท้องมานที่แย่ลง

ตารางที่ 3 คำแนะนำการใช้ยา NSBBs สำหรับการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรกและการเป็นซ้ำ¹¹

ลักษณะของผู้ป่วย	คำแนะนำ
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites และ/หรือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้องที่มีภาวะ circulatory dysfunction โดยมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ • ความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท • ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 มิลลิโมลต่อลิตร • เกิดไตวายเฉียบพลัน	พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยา NSBBs
เมื่อภาวะ circulatory dysfunction นั้นหายไปหลังจากหยุดยาหรือลดขนาดยา NSBBs	พิจารณาการเริ่มใช้ยา NSBBs หรือเพิ่มขนาดยาได้อีกครั้ง
ผู้ป่วยที่ไม่สามารถพิจารณาการเริ่มใช้ยา NSBBs หลังจากหยุดยา	พิจารณาการรักษาอื่นแทนการได้รับยา NSBBs (esophageal variceal band ligation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites และ/หรือการติดเชื้อแบคทีเรียของน้ำในช่องท้องที่ไม่มีหลักฐานของภาวะ circulatory dysfunction	พิจารณาไม่หยุดยา NSBBs
ผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory ascites ที่ได้รับยา NSBBs	พิจารณาติดตามระดับโซเดียมในเลือด, ความดันโลหิต, ระดับ creatinine ในเลือด

NSBBs = nonselective beta blockers

บทสรุป

ภาวะ refractory ascites ที่เกิดในระยะสุดท้ายของโรคตับแข็งมีการกระตุ้นระบบ sympathetic และระบบ renin-angiotensin-aldosterone อยู่ในระดับสูงมาก แต่ยังไม่สามารถรักษาระดับความดันเฉลี่ยภายในหลอดเลือดแดงไว้ได้ ดังนั้น การได้รับยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลลด cardiac output นั้นอาจทำให้ภาวะ refractory ascites แย่ลงหรือเสียชีวิตได้ แต่เนื่องจากผลของยาในกลุ่ม NSBBs ที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย refractory ascites จากงานวิจัยทางคลินิกนั้นยังไม่ชัดเจน ปัจจุบันแนวทางการรักษาได้แนะนำให้หยุดยาในกลุ่ม NSBBs ใน

ผู้ป่วย refractory ascites เมื่อผู้ป่วยเกิด circulatory dysfunction และระวังการปรับเพิ่มขนาดยาหรือการใช้ยาในกลุ่ม NSBBs ขนาดสูงในภาวะท้องมาน ดังนั้น ในฐานะบุคลากรทางการแพทย์ ควรเลือกชนิด ขนาดยา และความถี่ในการบริหารยาของยาในกลุ่ม NSBBs ให้เหมาะสมตามข้อบ่งใช้ของการป้องกันการเกิด variceal bleeding ในครั้งแรกและการเป็นซ้ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ร่วมกับการติดตามความดันโลหิต ระดับ creatinine ในเลือด และระดับโซเดียมในเลือดระหว่างการให้ยาหรือปรับเพิ่มขนาดยาในกลุ่ม NSBBs ในผู้ป่วย refractory ascites เพื่อเฝ้าระวังการเกิด circulatory dysfunction

เอกสารอ้างอิง

1. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American association for the study of liver diseases practice guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57(4):1651-3.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New york: MrGraw-Hill Education; 2014.
3. Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):40-7.
4. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med*. 2004; 350(16):1646-54.
5. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int*. 2004;24(5):457-64.
6. Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;52(3):1017-22.
7. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, Moreau R, Wong F, Angeli P, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):937-47.
8. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310-35.
9. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(3):643-53.
10. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012;61(7):967-9.
11. Moctezuma-Velazquez C, Kalainy S, Abraldes JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: has the dust settled? *Liver Transpl*. 2017;23(8):1058-69.
12. Pena MA, Horga JF, Zapater P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(3):441-58.
13. Maharaj S, Seegobin K, Perez-Downes J, Bajric B, Chang S, Reddy P. Severe carvedilol toxicity without overdose - caution in cirrhosis. *Clin Hypertens*. 2017; 23:25.
14. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P.

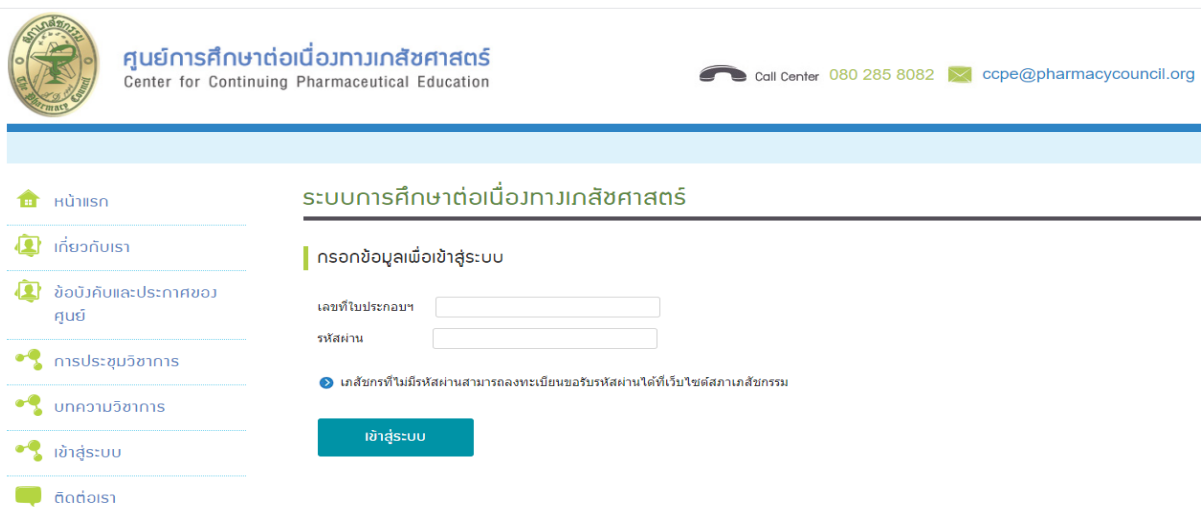
- Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients. *Hepatology*. 2016;63(6):1968-76.
15. Onali S, Kalafateli M, Majumdar A, Westbrook R, O'Beirne J, Leandro G, et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int*. 2017;37(9):1334-44.
 16. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):78-85.
 17. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016;36(9):1304-12.
 18. Kalambokis GN, Christodoulou D, Baltayiannis G, Christou L. Propranolol use beyond 6 months increases mortality in patients with Child-Pugh C cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2016;64(5):1806-8.
 19. Sinha R, Lockman KA, Mallawaarachchi N, Robertson M, Plevris JN, Hayes PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Hepatol*. 2017;67(1):40-6.
 20. Tergast TL, Kimmann M, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, et al. Systemic arterial blood pressure determines the therapeutic window of non-selective beta blockers in decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(6):696-706.
 21. Serste T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol*. 2011;55(4):794-9.
 22. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective beta-blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1096-104.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.012.
 23. Wong RJ, Robinson A, Ginzberg D, Gomes C, Liu B, Bhuket T. Assessing the safety of beta-blocker therapy in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis. *Liver Int*. 2019;39(6):1080-8.
 24. Robins A, Bowden A, Watson W, Smith F, Gelson W, Griffiths W. Beta-blockers in cirrhosis patients with refractory ascites. *Hepatology*. 2014;59(5):2054-5.
 25. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Gines P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-48.

คำชี้แจง

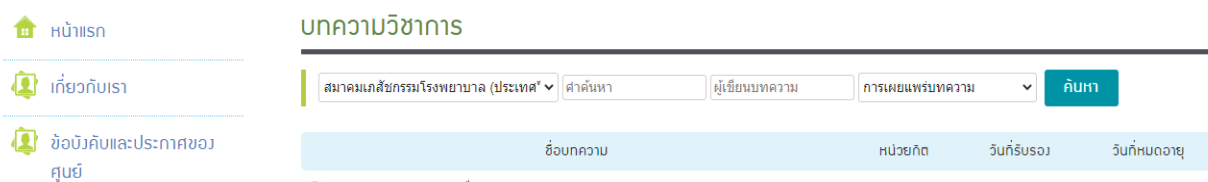
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

การใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง

L-Carnitine Supplementation in Pediatric Patients with End-Stage Renal Disease on Peritoneal Dialysis



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-003-08-2565

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 สิงหาคม 2565

วันที่หมดอายุ : 31 กรกฎาคม 2566

กฤติญา เขือกเย็น, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

Kittiya Yuekyen, Pharm.D.(Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: Kittiya.rx@gmail.com

ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์, ภ.บ.(บริหารทางเภสัชกรรม)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: lalitphat.tr@gmail.com

Lalitphat Treerattanapun,

Pharm.D.(Pharmaceutical Care)

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding author e-mail: lalitphat.tr@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคไตเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น สาเหตุของโรคไตในเด็กจะแตกต่างกันตามช่วงอายุ ในเด็กเล็กส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติทางโครงสร้างหรือพันธุกรรมแต่กำเนิด สำหรับเด็กโตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะไตอักเสบจากการติดเชื้อและอื่น ๆ ซึ่งทำให้ความสามารถในการทำงานของไตลดลง ส่งผลกระทบต่อการกำจัดของเสียและสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย รวมถึง ระดับคาร์นิทีน โดยภาวะขาดคาร์นิทีนจะเกิดความผิดปกติในร่างกายได้ สาเหตุของการเกิดภาวะขาดคาร์นิทีนที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีคาร์นิทีนไม่เพียงพอ ความสามารถในการสังเคราะห์คาร์นิทีนที่ไตลดลง รวมถึงสูญเสียคาร์นิทีนอิสระผ่านทาง การฟอกเลือด หรือ น้ำล้างไตทางช่องท้อง และมีการสูญเสียเอซิลคาร์นิทีนจากการขับออกทางไต จึงควรมีการเสริมคาร์นิทีนแก่ผู้ป่วยโดยใช้ในรูปแบบแอล-คาร์นิทีน ในปัจจุบันขนาดของแอล-คาร์นิทีนเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กโรคไตที่รักษาด้วยวิธีล้างไต

Abstract

Kidney disease is a serious health problem, and number of patients is gradually climbing. Cause of renal dysfunction in children varies with age. In young children, it is mostly caused by structural or genetic abnormalities. However, Infections and other illnesses are the most common causes in older children. As a consequence, function of kidney is declined and has an impact on waste disposal, water and mineral balance in the body. Carnitine level is also affected and may result in carnitine deficiency with disorder of the body. This deficiency in patients with chronic kidney disease are found and known to be caused by inadequate consumption of carnitine-containing food, reduced capacity of kidney to synthesis carnitine, loss of free carnitine during hemodialysis or perito-

รับบทความ: 14 พฤศจิกายน 2564

แก้ไข: 24 กรกฎาคม 2565

ตอบรับ: 29 กรกฎาคม 2565

ทางช่องท้องยังไม่ชัดเจน มีเพียงขนาดที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเท่านั้น โดยขนาดเริ่มต้นที่แนะนำได้แก่ 10-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หลังฟอกเลือด และแนะนำในรูปแบบฉีด แต่ในประเทศไทยมีเพียงแอล-คาร์นิทีนรูปแบบรับประทานซึ่งขึ้นทะเบียนเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเท่านั้น อย่างไรก็ตาม งานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพในการใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายยังมีจำกัด จึงควรมีการศึกษาและติดตามเพิ่มเติมในอนาคต

neal dialysis, and loss of acyl carnitine by renal excretion. L-carnitine is supplemented as it is an active form but at present, no recommendation for initial dose of L-carnitine in pediatric patients with kidney disease who are on peritoneal dialysis. However, the dose of L-carnitine for those who are on hemodialysis is 10–20 mg/kg after hemodialysis and L-carnitine is administered by injection. In Thailand, L-carnitine is available as oral dosage form only, and its commercial product is food supplement. Nowadays, study on efficacy of L-carnitine in end-stage renal disease is limited, and further study is needed.

คำสำคัญ: แอล-คาร์นิทีน; โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย; ล้างไตทางช่องท้อง; ผู้ป่วยเด็ก

Keyword: L-carnitine; carnitine deficiency; end-stage renal disease; peritoneal dialysis, pediatric patients

การอ้างอิงบทความ:

กฤติญา เอือกเย็น, ลลิตภัทร ตรีรัตนพันธ์. การใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(2): 170-87.

Citation:

Yuekyen K, Treerattanapun L. L-carnitine supplementation in pediatric patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. Thai J Hosp Pharm. 2022;32(2):170-87.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายข้อมูลพื้นฐานของแอล-คาร์นิทีน
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของแอล-คาร์นิทีนได้
3. อธิบายเมแทบอไลต์ (metabolite) ที่สำคัญและความเสี่ยงจากการใช้รูปแบบรับประทาน
4. อธิบายบทบาทของแอล-คาร์นิทีนและอาการแสดงที่เกิดจากการขาดแอล-คาร์นิทีน
5. อธิบายข้อจำกัดในการใช้แอล-คาร์นิทีนในประเทศไทย

บทนำ

คาร์นิทีนเป็นกรดอะมิโนที่มีบทบาทในการเผาผลาญไขมัน พบได้ในนมและเนื้อสัตว์และสามารถสังเคราะห์ได้เองในร่างกายที่บริเวณตับ ไต สมอง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธี

ล้างไต (dialysis) การรักษาสมดุลของคาร์นิทีนจะสูญเสียไป ซึ่งเกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ถูกจำกัดอาหารประเภทโปรตีน ทำให้ได้รับคาร์นิทีนจากภายนอกลดลง สังเคราะห์ที่ตับได้ลดลง และสูญเสียคาร์นิทีนไปขณะล้างไต จึงเสี่ยงต่อการขาดคาร์นิทีนได้

ข้อมูลพื้นฐานของแอล-คาร์นิทีน

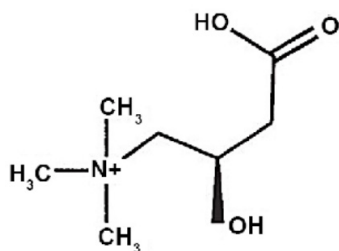
คาร์นิทีนมาจากคำภาษาละติน “caro/carnis” ที่แปลว่า “เนื้อ” ถูกค้นพบว่าเป็นส่วนประกอบสำคัญของกล้ามเนื้อในปี ค.ศ. 1905¹ คาร์นิทีนจัดเป็นกรดอะมิโนชนิดไม่จำเป็น เพราะร่างกายสามารถสังเคราะห์ขึ้นเองได้ที่บริเวณตับ ไต และสมองโดยใช้สารตั้งต้นคือ กรดอะมิโน 2 ชนิด ได้แก่ ไลซีน และเมไทโอนีน โดยอาศัยตัวเร่งปฏิกิริยาและผ่านกระบวนการต่าง ๆ โดยคาร์นิทีนมีสูตรโครงสร้างโมเลกุล 2 สเตอริโอไอโซเมอร์ หมายถึง มีสูตรโมเลกุลเหมือนกันแต่มีการจัดเรียงอะตอมในที่ว่างสามมิติที่ต่างกัน ได้แก่ D-carnitine และ L-carnitine โดย L-carnitine เป็นรูปแบบเดียวที่มีผลออกฤทธิ์ต่อร่างกาย (active form)² สูตรโครงสร้างทางเคมีของแอล-คาร์นิทีนแสดงดังภาพที่ 1 และคุณสมบัติทางเคมีแสดงดังตารางที่ 1

ในร่างกายจะได้รับคาร์นิทีนมาจาก 2 แหล่ง โดยร้อยละ 75 ได้รับจากการรับประทานอาหารซึ่งพบคาร์นิทีนได้มากในอาหารประเภทเนื้อแดง ไข่ นม ถั่ว อะโวคาโด โดยแอล-คาร์นิทีนซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ จะถูก

ดูดซึมผ่านทางลำไส้ และอีกร้อยละ 25 ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากตับ ไต และสมอง หลังจากนั้นมากกว่าร้อยละ 95 จะถูกนำไปเก็บสะสมที่กล้ามเนื้อลาย และส่วนอื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ สมอง และสเปิร์ม⁵ สำหรับคนที่รับประทานมังสวิรัตที่มีปริมาณคาร์นิทีนน้อย อาจเกิดภาวะขาดคาร์นิทีนได้แต่พบน้อย เนื่องจากร่างกายของคนที่ได้รับประทานมังสวิรัตมีการปรับตัวโดยขับคาร์นิทีนออกประมาณร้อยละ 13-34 ซึ่งน้อยกว่าคนที่รับประทานอาหารปกติที่มีการขับคาร์นิทีนออกร้อยละ 27-40⁶ ดังนั้นการรับประทานอาหารที่มีคาร์นิทีนน้อยจะส่งผลต่อการขาดคาร์นิทีนได้น้อยกว่าปัจจัยอื่น ๆ

กระบวนการสังเคราะห์แอล-คาร์นิทีน

คาร์นิทีนเป็นกรดอะมิโนไม่จำเป็นที่สังเคราะห์จากกรดอะมิโนจำเป็น 2 ชนิด คือ ไลซีน และเมไทโอนีน และอาศัยตัวเร่งปฏิกิริยาที่สำคัญ ได้แก่ วิตามินบี 3, วิตามินบี 6, วิตามินซี และธาตุเหล็ก หากขาดองค์ประกอบใดไปอาจนำไปสู่ภาวะขาดคาร์นิทีนได้ โดยกรดอะมิโนไล-



ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของแอล-คาร์นิทีน³

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของแอล-คาร์นิทีน⁴

คุณสมบัติ	รายละเอียด
สูตรโมเลกุล	$C_7H_{15}NO_3$
ชื่อตามระบบ IUPAC	3-hydroxy-4-(trimethylazaniumyl)butanoate
น้ำหนักโมเลกุล	161.2 กรัม/โมล
ค่าการละลายในน้ำ	>2,500 กรัม/ลิตร ที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส

ซินมีหน้าที่ให้สายคาร์บอนและอะตอมไนโตรเจน ส่วนเมไทโอนีนมีหน้าที่ให้หมู่เมทิลทำให้ได้สารตัวกลาง คือ N6-trimethyllysine สำหรับการสังเคราะห์คาร์นิทีน ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีความเฉพาะเนื่องจากสารตัวกลางนี้จะถูกดัดแปลงโมเลกุลภายหลังการถอดรหัส (posttranslational modification) โดยอาศัยเอนไซม์ 4 ชนิด จนได้เป็นคาร์นิทีน⁷

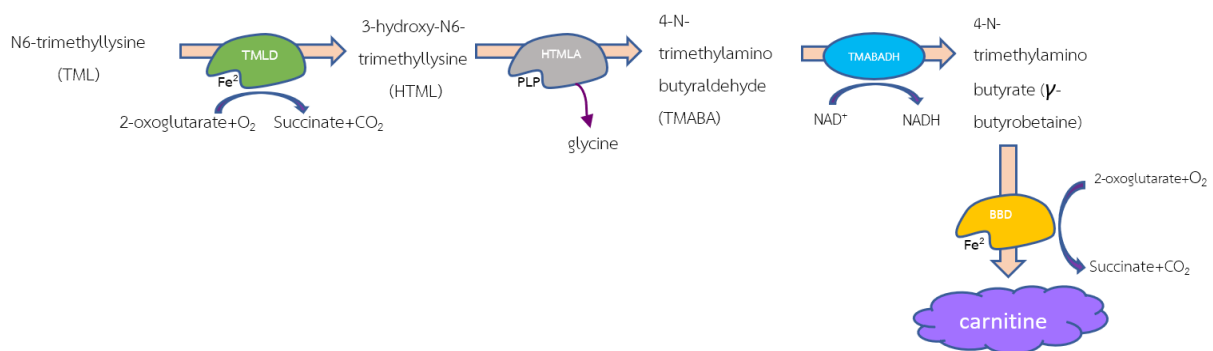
กระบวนการเริ่มต้นจาก N6-trimethyllysine (TML) ถูกเร่งปฏิกิริยาด้วยเอนไซม์ N6-trimethyllysine dioxygenase (TMLD) เปลี่ยนเป็น 3-hydroxy-N6-trimethyllysine (HTML) จากนั้นเปลี่ยน HTML ได้เป็น glycine และ 4-N-trimethylaminobutyraldehyde (TMABA) โดยเอนไซม์ 3-hydroxy-N6-trimethyllysine aldolase (HTMLA) จากนั้น TMABA ถูกเร่งปฏิกิริยาต่อด้วยเอนไซม์ 4-N-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase (TMABADH) เปลี่ยนเป็น 4-N-trimethylaminobutyrate (γ -butyrobetaine) และถูกเร่งปฏิกิริยาต่อด้วยเอนไซม์ชนิดสุดท้าย คือ 4-N-trimethylaminobutyrate dioxygenase (BBD) จนได้เป็น คาร์นิทีน⁸ แสดงดังภาพที่ 2

กระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์นิทีน

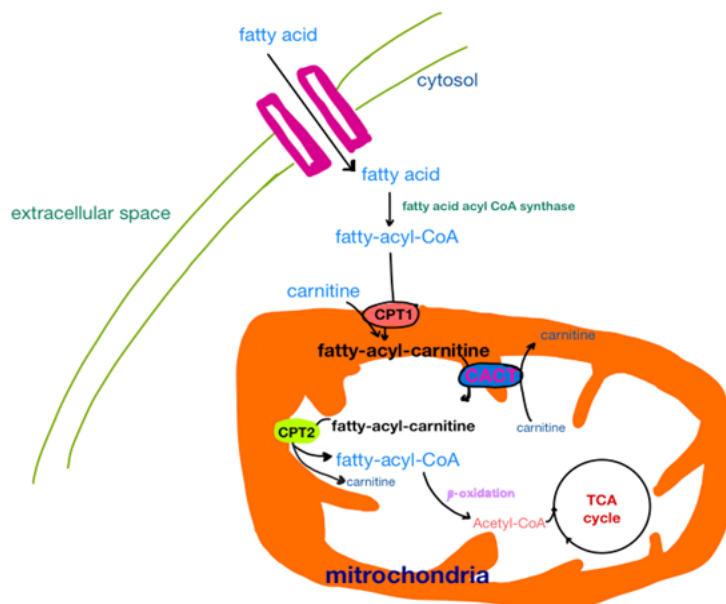
คาร์นิทีนมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเผา-

ผลาญกรดไขมันเพื่อสร้างพลังงาน โดยทำหน้าที่ขนส่งกรดไขมันเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย กระบวนการเริ่มต้นจากกรดไขมันที่ได้จากการย่อยและการดูดซึมอาหารในไซโทพลาสซึม ถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของ Acyl-CoA ที่บริเวณเยื่อหุ้มชั้นนอกของไมโทคอนเดรีย โดยเอนไซม์ Acyl-CoA synthetase ได้เป็น Fatty-Acyl-CoA และผ่านเยื่อหุ้มชั้นนอกเข้าสู่ช่องว่างระหว่างเยื่อทั้งสองของไมโทคอนเดรีย โดยอาศัยตัวพา คือ คาร์นิทีนมารับหมู่เอซิลไปได้เป็น Fatty-Acyl-carnitine โดยอาศัยเอนไซม์ carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) จากนั้น Fatty-Acyl-carnitine จะผ่านเยื่อหุ้มชั้นในเข้าสู่เมทริกซ์ของไมโทคอนเดรีย โดยอาศัย carnitine acylcarnitine translocase (CACT) ในการขนส่ง จากนั้น Fatty-Acyl-carnitine จะยกหมู่เอซิลให้โคเอนไซม์เอ (CoA) ได้เป็น Fatty-Acyl-CoA และคาร์นิทีน โดยอาศัยเอนไซม์ carnitine palmitoyl transferase-2 (CPT-2) จากนั้น Fatty-Acyl-CoA จะเข้าสู่กระบวนการเบต้า-ออกซิเดชัน (β -oxidation) ได้เป็น Acetyl-CoA ซึ่งจะเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ต่อไป สำหรับตัวพาคาร์นิทีนอิสระจะกลับออกเพื่อช่วยขนส่งหมู่เอซิลตัวใหม่ต่อไป^{9,10} แสดงดังภาพที่ 3

จากข้อมูลพื้นฐานทั้งหมด รวมถึงกระบวนการสังเคราะห์และเมแทบอลิซึมของคาร์นิทีน ทำให้เข้าใจถึงที่มาและความสำคัญ ทำให้สามารถคาดการณ์ถึงผลของ



ภาพที่ 2 กระบวนการสร้างแอล-คาร์นิทีน⁸



ภาพที่ 3 กระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์นิทีน⁹

การขาดคาร์นิทีนได้

โรคไตเรื้อรัง

โรคไตเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก รวมถึงประเทศไทย จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563 พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือด ล้างไตทางช่องท้อง และปลูกถ่ายไตจำนวน 170,774 คน จากจำนวนประชากร 66,186,727 คน ความชุกต่อ 1 ล้านประชากร เท่ากับ 2,580 และผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี¹¹ และจากการศึกษาเพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของประเทศไทย (Screening and Early Evolution of Kidney Disease study, Thai SEEK study)¹² โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2552 ทำการศึกษาในประชากร 3,459 ราย พบว่ามีความชุกของโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่ 1-5 เท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากรคนไทยซึ่งเพิ่มขึ้นจากแต่ก่อน และความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น สำหรับผู้ป่วยเด็กมีการทำการศึกษาค่อนข้างน้อย ในทวีปยุโรปมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคไตเรื้อรังในเด็ก

ประมาณ 11-12 รายต่อประชากรในช่วงอายุเดียวกัน 1 ล้านคนและความชุกในการเกิดโรคไตระยะที่ 3-5 ประมาณ 55-60 รายต่อผู้ป่วยโรคไตในช่วงอายุเดียวกัน 1 ล้านคน¹³

โรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของไตต่อเนื่องเป็นเวลานาน ส่งผลให้เกิดการคั่งของของเสียในเลือดและร่างกายสามารถแบ่งตามความรุนแรงได้ 5 ระยะ หากทำการรักษาไม่เหมาะสม การดำเนินโรคอาจเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ทำให้ต้องได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

นิยามโรคไตเรื้อรัง

จาก KDIGO 2012 ให้คำจำกัดความเกี่ยวกับโรคไตเรื้อรังซึ่งครอบคลุมผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 2 ปีและวัยรุ่นไว้ดังนี้ โรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่มีความผิดปกติของโครงสร้างหรือการทำงานของไตต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานเกิน 3 เดือน ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังในเด็กจะใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ เกณฑ์การ

วินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง พิจารณาจากการมีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อ ดังต่อไปนี้¹⁴

1. ตรวจพบตัวบ่งชี้การเสียหายของไต (marker of kidney damage) ตั้งแต่ 1 ข้อขึ้นไป

1.1 ตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิกรัม/มิลลิโมล

1.2 ตรวจพบตะกอนปัสสาวะผิดปกติ

1.3 มีความผิดปกติของเกล็ดแร่ที่เกิดจากท่อไตผิดปกติ

1.4 ตรวจพบความผิดปกติของโครงสร้างหรือพยาธิสภาพ

1.5 มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อนหน้านี้

2. ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m²

สำหรับเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังนี้อาจไม่เหมาะสมเนื่องจากไตยังพัฒนาไม่เต็มที่และอาจมีค่า GFR น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² แม้จะปกติ ดังนั้นเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีตาม KDIGO 2012 คือเมื่อมีค่า GFR ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยตามอายุเกินส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ซึ่งจะจำแนกออกเป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่มี GFR ปกติ, กลุ่มที่มี GFR ต่ำกว่าค่า

เฉลี่ยระหว่าง 1-2 SD และกลุ่มที่มี GFR ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยมากกว่า 2 SD (ตารางที่ 2) ซึ่งเนื้อหาส่วนต่อไปจะกล่าวถึงเฉพาะเด็กอายุมากกว่า 2 ปีขึ้นไป

การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง

การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ใช้หลักการเดียวกับในผู้ใหญ่ ได้แก่ การแบ่งระยะควรแบ่งตาม CGA นั่นคือ สาเหตุของการเกิดโรค (cause) ระดับ eGFR (GFR category) และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria category) เนื่องจากการแบ่งตาม CGA มีความสัมพันธ์กับการเกิดปัจจัยเสี่ยง เช่น อัตราการตาย เป็นต้น

1. การกำหนดสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจากโรคร่วมและพยาธิสภาพของไต แสดงดังตารางที่ 3

2. แบ่งระดับตามค่าอัตราการกรองของไต (eGFR)

แบ่งระดับโดยใช้ค่า eGFR สำหรับเด็กอายุ 2-18 ปี คำนวณจากสมการ Schwartz equation^{16,17} (ตารางที่ 4)

จากนั้นนำค่า eGFR มาแบ่งตามเกณฑ์ที่กำหนดดังแสดงในตารางที่ 5

3. แบ่งระดับตามอัลบูมินในปัสสาวะ (แสดงดังตารางที่ 6)

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไตที่ปกติตามแต่ละช่วงอายุ ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน¹⁵

อายุ (เดือน)	Mean GFR ± SD (mL/min/1.73m ²)
≤ 1.2	52.0 ± 9.0
1.2-3.6	61.7 ± 14.3
3.6-7.9	71.7 ± 13.9
7.9-12	82.6 ± 17.3
12-18	91.5 ± 17.8
18-24	94.5 ± 18.1
≥ 24	104.4 ± 19.9

ตารางที่ 3 การกำหนดสาเหตุของโรคไตเรื้อรังจากโรคร่วมและพยาธิสภาพของไต

โรคร่วมที่มีผลต่อไต		โรคผิดปกติทางพยาธิสภาพของไต
โรคไตอักเสบ (glomerular diseases)	เบาหวาน โรคทางภูมิคุ้มกัน โรคติดเชื้อ ยา เนื้องอก	- Diffuse, focal, crescentic proliferative glomerulonephritis - Focal, segmental glomerulosclerosis - Membranous nephropathy
โรคเนื้อไตอักเสบ (tubulointerstitial diseases)	โรคติดเชื้อ โรคทางภูมิคุ้มกัน โรคซาร์คอยโดซิส (sarcoidosis) ยา พิษจากสิ่งแวดล้อม เนื้องอก	นิ่ว มีการอุดตัน ติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ
โรคทางหลอดเลือด (vascular diseases)	โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ความดันสูง หัวใจขาดเลือด ไขมันอุดตัน หลอดเลือดอักเสบ ผิวหนังแห้งแข็ง หลอดเลือดแดงฝอยผิดปกติ	- Antineutrophil cytoplasmic antibody associated renal limited vasculitis - Fibromuscular dysplasia
ความผิดปกติตั้งแต่กำเนิด (cystic and congenital diseases)	โรคถุงน้ำที่ไต Alport syndrome, fabry disease	- Renal dysplasia - Medullary cystic disease - Podocytopathy

ตารางที่ 4 สูตรคำนวณ eGFR จากสมการ Schwartz equation สำหรับเด็กอายุ 2-18 ปี¹⁶

เพศ	สูตรคำนวณ (mL/min/1.73 m ²)
หญิง	[0.413 x ความสูง (เซนติเมตร)] / Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)
ชาย	

ตารางที่ 5 การแบ่งระดับตามค่าอัตราการกรองของไต (eGFR)

ระยะของไต	ค่า eGFR (mL/min/1.73m ²)	คำนิยาม
ระยะที่ 1	≥90	ปกติ หรือ สูง
ระยะที่ 2	60-89	ลดลงเล็กน้อย
ระยะที่ 3a	45-59	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง
ระยะที่ 3b	30-44	ลดลงปานกลาง ถึง มาก
ระยะที่ 4	15-29	ลดลงมาก
ระยะที่ 5	<15	ไตวาย

การพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง

การพยากรณ์โรคไตเรื้อรังควรพิจารณาจากหลัก CGA (สาเหตุของการเกิดโรค ค่าอัตราการกรองของไต อัลบูมินในปัสสาวะ) แต่ทั้งนี้สามารถพยากรณ์โรคไตเรื้อรังจากความสัมพันธ์ของค่าอัตราการกรองของไตและระดับอัลบูมินในปัสสาวะ แสดงดังตารางที่ 7

โรคไตเรื้อรังจะส่งผลให้ความสามารถในการ

ทำงานของไตค่อย ๆ ลดลงจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกเพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วยและช่วยชะลอการได้รับการรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไตเมื่อเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (ESRD) ซึ่งมักมีอาการรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นผู้ป่วยจึงต้องได้รับการรักษาเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและยืดชีวิตให้นานขึ้น การบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ

ตารางที่ 6 การแบ่งระยะตามอัลบูมินในปัสสาวะ

ระยะของไต	Albumin excretion rate (mg/24 ชั่วโมง)	Albumin-to-creatinine ratio (ACR)		คำนิยาม
		มิลลิกรัม/มิลลิโมล	มิลลิกรัม/กรัม	
A1	<30	<3	<30	ปกติ ถึง เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
A2	30-300	3-30	30-300	เพิ่มขึ้นปานกลาง
A3	>300	>30	>300	เพิ่มขึ้นมาก

ตารางที่ 7 พยากรณ์โรคไตเรื้อรังตามความสัมพันธ์ของค่าอัตราการกรองของไตและระดับอัลบูมินในปัสสาวะ

				ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ		
				A1	A2	A3
				ปกติ ถึง เพิ่มขึ้นเล็กน้อย	เพิ่มขึ้นปานกลาง	เพิ่มขึ้นมาก
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
ระยะของโรคตามค่า อัตราการกรองของไต (mL/min/1.73m ²)	ระยะที่ 1	ปกติ หรือ สูง	≥90			
	ระยะที่ 2	ลดลงเล็กน้อย	60-89			
	ระยะที่ 3a	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง	45-59			
	ระยะที่ 3b	ลดลงปานกลาง ถึง มาก	30-44			
	ระยะที่ 4	ลดลงมาก	15-29			
	ระยะที่ 5	ไตวาย	<15			

หมายเหตุ: สีเขียว=ความเสี่ยงต่ำ สีเหลือง=ความเสี่ยงปานกลาง
สีส้ม=ความเสี่ยงสูง สีแดง=ความเสี่ยงสูงมาก

สุดท้าย สามารถทำได้ 3 วิธี¹⁸

1. ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หมายถึง การขจัดของเสียและน้ำออกจากเลือด โดยนำเลือดออกจากตัวผู้ป่วยไปผ่านตัวกรองเลือดในเครื่องไตเทียมเพื่อแลกเปลี่ยนของเสียและน้ำด้วยกลไกการแพร่และนำเลือดที่ผ่านการฟอกแล้ววนกลับเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยส่วนใหญ่จะทำการฟอกเลือดอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง ครั้งละประมาณ 4 ชั่วโมง

2. ล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) หมายถึง การขจัดของเสียและน้ำโดยการแลกเปลี่ยนสารต่าง ๆ ในเลือดกับน้ำยาฟอกไต โดยการใส่น้ำยาฟอกไตเข้าไปในช่องท้องผ่านสาย Tenckhoff และอาศัยผนังช่องท้องเป็นตัวกรองช่วยดึงน้ำและของเสียออกด้วยกลไกการแพร่ เมื่อถึงเวลาที่กำหนดจะปล่อยน้ำยาออก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะใส่น้ำยาฟอกไตวันละ 4-6 ครั้ง ครั้งละ 1-2 ลิตรและน้ำยาฟอกไตจะอยู่ในช่องท้องครั้งละประมาณ 4-6 ชั่วโมง

3. ผ่าตัดปลูกถ่ายไต (kidney transplant) หมายถึง การรักษาโรคไตโดยนำไตของผู้อื่นที่เข้าได้กับผู้ป่วยมาปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยในตำแหน่งอุ้งเชิงกรานข้างใดข้างหนึ่ง แล้วต่อหลอดเลือดของไตใหม่เข้ากับหลอดเลือดของผู้ป่วยโดยไม่ต้องผ่าตัดเอาไตที่เสื่อมออก และต่อท่อไตใหม่เข้าในกระเพาะปัสสาวะของผู้ป่วย ไตที่นำมาปลูกถ่ายได้มาจาก 2 แหล่งคือ จากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจากภาวะสมองตายและผู้บริจาคที่ยังมีชีวิต ปัจจุบันการรักษาโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายด้วยวิธีปลูกถ่ายไตเป็นวิธีที่ดีที่สุดเพียงแต่ผู้ป่วยต้องกินยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต หากผู้ป่วยรับไตใหม่ได้ดีและไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น ไตใหม่จะทำหน้าที่ทดแทนไตเดิมได้สมบูรณ์ ผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถใช้ชีวิตได้เช่นเดียวกับคนทั่วไป รวมทั้งมีชีวิตที่ยืนยาวกว่าการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง

ในการรักษาโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทำได้ด้วย 3 วิธีดังที่ได้กล่าวไปแล้ว โดยวิธีปลูกถ่ายไตเป็นวิธีที่ดีที่สุด แต่จากรายงานประจำปี พ.ศ. 2563 ของศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย พบว่า มีผู้ลงทะเบียนรอรับการ

ปลูกถ่ายอวัยวะทั้งหมด 5,735 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้รอรับไตจำนวน 5,463 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วจำนวน 569 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 ของผู้รอไตทั้งหมด¹⁹ ดังนั้น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เหลือจึงมีความจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น โดยการเลือกวิธีการรักษาระหว่างล้างไตทางช่องท้องและการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งจะต้องพิจารณาจากข้อมูลของผู้ป่วยหลากหลายด้านเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งการล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีการที่นิยมเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากสามารถทำได้ที่บ้าน ไม่จำเป็นต้องมาโรงพยาบาลบ่อย ทำให้เด็กสามารถใช้ชีวิตประจำวันและไปโรงเรียนได้ และในปัจจุบันการล้างไตทางช่องท้องยังเป็นการบำบัดทดแทนไตหลักที่ต้องพิจารณาเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยสิทธิหลัก-ประกันสุขภาพถ้วนหน้า

ผลกระทบของการล้างไตต่อระดับแอล-คาร์นิทีนในร่างกาย

สำหรับการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้องและฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถทำให้ระดับแอล-คาร์นิทีน ลดลงจนเกิดภาวะขาดแอล-คาร์นิทีนได้ โดยสาเหตุของการเกิดภาวะขาดแอล-คาร์นิทีน ได้แก่ การรับประทานอาหารที่มีคาร์นิทีนไม่เพียงพอ ความสามารถในการสังเคราะห์คาร์นิทีนที่ลดลง สูญเสียคาร์นิทีนอิสระ (free carnitine, FC) ผ่านทางการฟอกเลือด หรือน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง และมีการสูญเสียเอซิลคาร์นิทีน (Acyl-carnitine, AC) จากการขับออกทางไต²⁰ นอกจากนี้เยื่อหุ้มช่องท้องยังขาดทั้งคุณสมบัติในการเลือกเก็บคาร์นิทีนอิสระแทนเอซิลคาร์นิทีน และความสามารถในการรักษาคาร์นิทีนอิสระเมื่อเกิดภาวะระดับแอล-คาร์นิทีนในเลือดต่ำ²¹ โดยความชุกและความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะขาดแอล-คาร์นิทีนรวมถึงภาวะพร่องแอล-คาร์นิทีนจากการรักษาด้วย 2 วิธีนั้นไม่มีความแตกต่างกัน แต่มักพบในวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมากกว่า^{20,22}

การขาดคาร์นิทีน หมายถึง ภาวะที่มีความเข้มข้นของคาร์นิทีนในเลือดหรือเนื้อเยื่อต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ แบ่ง

ได้เป็นการขาดคาร์นิทีนระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิ

1. การขาดคาร์นิทีนระดับปฐมภูมิ (primary carnitine deficiency) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมถ่ายทอดผ่านยีนด้อยโดยเกิดจากการขาดตัวขนส่งคาร์นิทีน ซึ่งจะแสดงอาการภายใน 5 ปี ส่งผลให้เกิดการสะสมคาร์นิทีนในหัวใจและกล้ามเนื้อลายลดลงและสูญเสียทางไตเพิ่มขึ้นนำไปสู่ภาวะพร่องคาร์นิทีนในกระแสเลือด²³ อาการแสดงที่พบได้บ่อย คือ hypoketotic hypoglycemic encephalopathy และ cardiomyopathy²⁴

2. การขาดคาร์นิทีนระดับทุติยภูมิ (secondary carnitine deficiency) เกิดจากโรคประจำตัว เช่น โรคไตวายเรื้อรัง หรือมีปัจจัยในการลดการดูดซึมหรือเพิ่มการขับออกของคาร์นิทีน เช่น บริหารยาต้านจุลชีพที่มีโครงสร้างร่วมกับกลุ่ม pivalate (pivalate-conjugated antibiotics) เป็นระยะเวลานาน เช่น cefditoren pivoxil²⁵ ทำให้เพิ่มการขับออกของคาร์นิทีน รับประทานอาหารน้อยหรือมีความผิดปกติในการดูดซึมคาร์นิทีน สูญเสียคาร์นิทีนอิสระบริเวณ renal tubular เพิ่มขึ้น พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ล้างไตทางช่องท้อง²⁶

เกณฑ์วินิจฉัยภาวะขาดคาร์นิทีนคือ อัตราส่วนเอซิลคาร์นิทีน/คาร์นิทีนอิสระ (AC/FC) > 0.4 หรือค่าคาร์นิทีนทั้งหมด (total carnitine, TC) < 40 $\mu\text{mol/L}$ ^{27,28} การตรวจทางห้องปฏิบัติการทำการวิเคราะห์หาค่าคาร์นิทีนทั้งหมด (TC) และค่าคาร์นิทีนอิสระ (FC) โดยใช้เครื่องมือ spectrophotometer และค่าเอซิลคาร์นิทีน (AC) คำนวณได้จากผลต่างของค่าคาร์นิทีนทั้งหมดกับค่าคาร์นิทีนอิสระ²⁷

อาการแสดงของภาวะขาดแอล-คาร์นิทีนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กที่ทำการรักษาด้วยการล้างไต ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะโลหิตจางที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย erythropoietin และอาจพบกล้ามเนื้ออ่อนแรง กล้ามเนื้อหัวใจโตได้²⁹

ความสัมพันธ์ของแอล-คาร์นิทีนต่อภาวะซีด

กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจน แต่คาดว่าอาจเกิดจากเม็ดเลือดแดงมีส่วนประกอบของคาร์นิทีนรวมอยู่ด้วย

ประมาณ 100 นาโนโมลต่อกรัมของฮีโมโกลบิน³⁰ และแอล-คาร์นิทีนช่วยในการคงความเสถียรภาพของเยื่อหุ้ม erythrocyte โดยเกี่ยวข้องกับการดูดซึมโครงสร้างที่เป็นไขมัน³¹ มีการศึกษาของ Matsumura และคณะ ที่ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับคาร์นิทีนกับความเปราะบางของเม็ดเลือดแดงในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตที่ทำการรักษาด้วยการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 26 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 53.7 ปี พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงลบ (negative correlation) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการแตกของเม็ดเลือดกับระดับคาร์นิทีน นั่นหมายถึงการแตกของเม็ดเลือดจะน้อยลงหากมีระดับคาร์นิทีนสูงขึ้น³²

ความสัมพันธ์ของแอล-คาร์นิทีนต่อโรคหัวใจ

กล้ามเนื้อหัวใจสะสมคาร์นิทีนอยู่จำนวนมาก เพื่อช่วยในกระบวนการสลายไขมันและสร้างเป็นพลังงานให้กล้ามเนื้อหัวใจ โดยคาร์นิทีนมีส่วนช่วยในการขนส่ง propionyl CoA ให้ผ่านเยื่อไมโทคอนเดรียด้านใน (inner mitochondrial membrane) ในรูป propionyl-L-carnitine เพื่อเข้าสู่ mitochondrial matrix และเปลี่ยนเป็น succinyl CoA และทำหน้าที่เป็นตัวกลางในวัฏจักรเครบส์ ได้เป็น ATP ให้พลังงานแก่กล้ามเนื้อหัวใจ คาร์นิทีนที่มีสะสมจะช่วยควบคุมกระบวนการ oxidative, glycolysis และการสร้าง ATP ในกล้ามเนื้อหัวใจที่บาดเจ็บ ช่วยป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโตผิดปกติ (cardiac hypertrophy) ได้ นอกจากนี้แอล-คาร์นิทีนยังมีหน้าที่ควบคุมปริมาณเลือดต่อการเต้นหัวใจ 1 ครั้ง ซึ่งมีผลช่วยป้องกันการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive cardiac failure)³³ ดังนั้นเมื่อขาดคาร์นิทีนอาจทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ หัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงโรคหัวใจอื่น ๆ โดยกลไกยังไม่ชัดเจน แต่คาดว่าเกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ (apoptosis) ซึ่งสัมพันธ์กับเยื่อเลือกผ่านของไมโทคอนเดรียชั้นใน เมื่อรูนี้เปิดจะทำให้อนุภาคที่มีมวลโมเลกุลขนาดเล็กกว่า 1,500 กรัม/โมล ผ่านเข้ามาทำให้ไมโทคอนเดรียเกิดความเสียหาย และปลดปล่อย cytochrome C ออกมาสู่ไซโตพลาสซึม ทำให้เกิดเซลล์บวม

และไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase 3 ส่งผลให้เกิดเซลล์ตาย และนอกจากนี้ palmitate ทำให้เกิดเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจตายได้เช่นเดียวกัน โดย palmitate อยู่ในกระบวนการสลายไขมัน ในรูป palmitoyl CoA จากการเปลี่ยนโดยเอนไซม์ CoA synthetase ดังนั้นการเพิ่มกระบวนการสร้างพลังงานจากวิธี β -oxidation ซึ่งมีแอล-คาร์นิทีนร่วมในกระบวนการด้วยสามารถช่วยลดการตายของเซลล์ได้³⁴

ความสัมพันธ์ของแอล-คาร์นิทีนต่อภาวะไขมันในเลือดสูง

ภาวะไขมันในเลือดสูงพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่อาจนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) ซึ่งสาเหตุในการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากหลายปัจจัย แต่ที่น่าสนใจ คือ การขาดคาร์นิทีนนำไปสู่ความผิดปกติในการเผาผลาญไขมันได้ เนื่องจากคาร์นิทีนมีบทบาทในการช่วยขนส่งไขมันสายยาวจากไซโตพลาสซึมเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เพื่อเกิดปฏิกิริยา β -oxidation³⁵

การเสริมแอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต

ในทางปฏิบัติตาม KDOQI guideline for nutrition children with CKD 2008 ระบุว่ายังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการเสริมคาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 และข้อมูลจาก The European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group 2003 ยังไม่มีการตัดสินใจในการเสริมคาร์นิทีนในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่ทำการล้างไตทางผนังช่องท้องที่มีภาวะโลหิตจางด้วยเช่นกัน แต่ทั้งนี้ The National Kidney Foundation carnitine consensus conference มีคำแนะนำให้ใช้คาร์นิทีนในการรักษาผู้ป่วยที่ทำการล้างไตและมีอาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดคาร์นิทีน (dialysis-related carnitine disorder, DCD) โดยเข้าเกณฑ์ 4 ข้อ ต่อไปนี้³⁶

1. มีภาวะโลหิตจางและตอบสนองต่อยา

recombinant human erythropoietin (rHuEPO) ต่ำ

1.1 ไม่สามารถรักษาระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ในช่วง 11-12 g/dL หรือฮีมาโตคริตให้อยู่ในช่วง 33-36% หลังจากใช้ rHuEPO และ

1.2 ขนาดยาฉีด rHuEPO ที่ต้องการ > 300 หน่วย/กิโลกรัม/สัปดาห์ ในรูปแบบบริหารเข้าหลอดเลือดดำ หรือ > 200 หน่วย/กิโลกรัม/สัปดาห์ ในรูปแบบบริหารเข้าได้ผิวหนัง (หรือในขนาดที่เท่ากันกรณีใช้เป็น rHuEPO ชนิดอื่น) ทั้งที่มีปริมาณเหล็กสะสมอยู่ในร่างกายอย่างเพียงพอและไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางหรือตอบสนองต่อ rHuEPO ต่ำ

2. ความดันต่ำระหว่างทำการล้างไต

2.1 เกิดความดันต่ำระหว่างทำการล้างไตและต้องได้รับการรักษาเพื่อแก้ไขภาวะความดันต่ำดังกล่าวอยู่บ่อย ๆ โดยไม่ทราบสาเหตุ

3. ภาวะหัวใจโต

3.1 ผู้ป่วยอยู่ใน New York Heart Association (NYHA) functional class III-IV หรือ American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) stage C-D หรือ

3.2 มีอาการแสดงของภาวะหัวใจโตพร้อมมีหลักฐานของค่าบีบตัวของหัวใจที่ผิดปกติ (ejection fraction)

3.3 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐาน

4. กล้ามเนื้อลายอ่อนแรง

4.1 ผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและเหนื่อยล้าจนมีผลรบกวนคุณภาพชีวิต โดยไม่มีสาเหตุอื่นและไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐาน

หลังจากได้รับการรักษาด้วยแอล-คาร์นิทีนควรประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยทุก 3 เดือน โดยมีเป้าหมายที่แตกต่างกันตามภาวะที่ผู้ป่วยเป็นและควรหยุดการรักษาด้วยแอล-คาร์นิทีน หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 9-12 เดือน

ในปี ค.ศ. 1999 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้แอล-คาร์นิทีนรูปแบบยาฉีดในการป้องกันและรักษาการขาดคาร์นิทีนในผู้ป่วยโรค

ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการล้างไต³⁷ ส่วนรูปแบบรับประทานยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากการได้รับแอล-คาร์นิทีนชนิดรับประทานขนาดสูงต่อเนื่องเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดการสะสมของเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษ (toxic metabolites) ได้แก่ trimethylamine (TMA), trimethylamine-N-oxide (TMAO) ซึ่งก่อให้เกิดภาวะการทำงานของสมองบกพร่อง (cognitive impairment) และภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) ได้^{36, 38} ซึ่งสอดคล้องกับ Practice Recommendation for the use of L-Carnitine in Dialysis-Related Carnitine Disorder จากงานประชุมเรื่องคาร์นิทีนของ National Kidney Foundation ปี ค.ศ. 2003 โดยมีคำแนะนำให้ใช้รูปแบบยาฉีด นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับงานวิจัยของ Kei Fukami และคณะ³⁹ ปี ค.ศ. 2014 ที่ศึกษาถึงผลของการเผาผลาญไขมันจากการเปลี่ยนแอล-คาร์นิทีนจากรูปแบบรับประทานเป็นรูปแบบฉีดในผู้ป่วยโรคไตที่ทำการรักษาด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอายุเฉลี่ย 69.1 ปี พบว่าหลังจากเปลี่ยนมารับแอล-คาร์นิทีนรูปแบบฉีดเป็นเวลานาน 1 สัปดาห์ ค่าคาร์นิทีนอิสระ และค่าเอซิลคาร์นิทีนทั้งก่อนและหลังฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียมมีค่าสูงกว่าตอนได้รับในรูปแบบรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ากรดไขมันอิสระ (free fatty acid, FFA) ลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อผ่านไป 1 เดือนพบว่าค่า HDL เพิ่มขึ้นจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁹ แต่ถึงอย่างไรยังไม่พบงานวิจัยที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของระดับ TMAO กับรูปแบบแอล-คาร์นิทีนที่แตกต่างกันโดยตรง ดังนั้นยังคงต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมที่บอกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้แอล-คาร์นิทีนในรูปแบบต่าง ๆ โดยอาจศึกษาจากระดับ TMA, TMAO โอกาสในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว ความสามารถทางสมองบกพร่อง เป็นต้น

ข้อมูลขนาดยาแอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจากฐานข้อมูลยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน มีระบุเพียงวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเท่านั้น ไม่ได้ระบุถึงขนาดคาร์นิทีนที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่อง

ท้อง โดยแอล-คาร์นิทีนที่แนะนำเป็นรูปแบบฉีด ขนาดเริ่มต้น คือ 10-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หลังล้างไตโดยใช้น้ำหนักที่ชั่งได้หลังจากฟอกเลือดในการคำนวณขนาดยา บริหารโดยการฉีด bolus แบบช้า ๆ ประมาณ 2-3 นาที บริเวณตำแหน่งสายที่ไหลเข้าสู่หัวใจ (venous return) ทุกครั้งหลังฟอกไต และพิจารณาค่อย ๆ ปรับลดขนาดแอล-คาร์นิทีนให้เป็นขนาดใช้ที่ต่ำที่สุดที่ยังให้ผลในการรักษาซึ่งสามารถเริ่มพิจารณาปรับลดขนาดที่ใช้หลังจากได้รับแอล-คาร์นิทีนเป็นระยะเวลา 3-4 สัปดาห์ โดยอาศัยการเจาะวัดระดับคาร์นิทีนในเลือดก่อนฟอกไต (C_{trough})^{40, 41}

เนื่องจากการใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องยังไม่ชัดเจนทั้งขนาดยาและรูปแบบการบริหารยา ดังนั้นหากต้องการใช้แอลคาร์นิทีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงควรพิจารณาจากการศึกษาวิจัยร่วมด้วย ซึ่งพบว่าทุกการศึกษาที่ศึกษาถึงผลจากการใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องนั้นให้แอล-คาร์นิทีนในรูปแบบรับประทานทั้งหมด ประกอบกับข้อจำกัดของประเทศไทยที่สำคัญคือ ในประเทศไทยมีเฉพาะรูปแบบเม็ดรับประทานซึ่งขึ้นทะเบียนเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับเสริมอาหาร ดังนั้นในปัจจุบันหากต้องการเสริมด้วยแอล-คาร์นิทีนจึงให้ในรูปแบบรับประทาน

การศึกษากการใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้องได้ทำการศึกษาในหัวข้อสำคัญต่าง ๆ ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง และภาวะไขมันในหลอดเลือดสูง โดยข้อมูลและผลการศึกษาแสดงดังตารางที่ 8

จากการศึกษาที่รวบรวมได้พบว่ามีเสริมแอล-คาร์นิทีนตั้งแต่ขนาด 20-100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และระยะเวลาตั้งแต่ 1-6.5 เดือน โดยผลการศึกษาที่น่าสนใจคือ

- เสริมแอล-คาร์นิทีนขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลา 1 เดือนสามารถลด apolipoprotein B ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าไขมันตัวอื่นไม่เปลี่ยน-

ตารางที่ 8 ข้อมูลและผลการศึกษาการใช้แอล-คาร์นิทีนในรูปแบบรับประทานในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้อง

หัวข้อ	ผู้แต่งและปีที่ทำการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	ระยะเวลาการได้รับการรักษา/HD	ประเภทการศึกษา	ขนาดคาร์นิทีนและวิธีบริหารยา	ระยะเวลาบริหารยา	ผลลัพธ์
ภาวะโลหิตจาง	Lilien et al., 2000 ⁴²	4PD, 8HD อายุเฉลี่ย 10.2 ปี	อย่างน้อย 3 เดือน	open-label, uncontrolled	20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	26 สัปดาห์ (6.5 เดือน)	- FC เพิ่มขึ้นจาก 33±20 µmol/L เป็น 97±56 µmol/L, TC เพิ่มขึ้นจาก 58±41 µmol/L เป็น 163±90 µmol/L และ AC เพิ่มขึ้นจาก 25±23 µmol/L เป็น 66±37 µmol/L ซึ่งทั้ง 3 ชนิดเพิ่มขึ้นจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.05) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่า Hb, Hct รวมถึงปริมาณยา rHuEPO ที่ต้องฉีดเมื่อเทียบกับ baseline เดิม
	Verrina E et al., 2007 ⁴³	16PD, 8HD อายุเฉลี่ย 9.4 ปี	อย่างน้อย 3 เดือน	open-label, uncontrolled	20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	3 เดือน	- FC เพิ่มขึ้นจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) ได้แก่ เพิ่มขึ้นจาก 32.1±14.1 µmol/L เป็น 80.9±38.7 µmol/L แต่ค่า Hb, Hct, lipid profile ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับ baseline
	Kosan C et al., 2003 ⁴⁴	20PD, 20 control อายุเฉลี่ย 11.2 ปี	อย่างน้อย 4 เดือน	open label, control group	50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	30 วัน	- ค่า TC เพิ่มขึ้นจาก 39.2±6.3 µmol/L เป็น 91.4±24.1 µmol/L, FC เพิ่มขึ้นจาก 26.9±4.9 µmol/L เป็น 65.6±19.1 µmol/L และค่า AC เพิ่มขึ้นจาก 12.3±3.1 µmol/L เป็น 25.25±9.7 µmol/L ซึ่งค่าทั้ง 3 เพิ่มขึ้นจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วน AC/FC, TG, total cholesterol, LDL, VLDL, HDL, Apo A-I จาก baseline
ภาวะไขมันในเลือดสูง							- ค่า apo B จาก 146.6 ± 51.8 mg/dL เป็น 63.6 ± 22.2 mg/dL ซึ่งลดลงจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.001)
	Warady B.A. et al., 1990 ⁴⁵	12 PD อายุเฉลี่ย 9.2 ปี	ไม่ระบุ	randomized, no placebo-control group	100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน	2 เดือน	- ค่า plasma carnitine ในกลุ่มผู้ป่วย PD ที่ได้รับแอล-คาร์นิทีนมีค่า 147.7 ± 84.1 nmol/mL สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอล-คาร์นิทีนมีค่า plasma carnitine ได้ 32.8 ± 8.0 nmol/mL ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.004)
							- ค่า serum triglyceride ลดลงไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

AC = acylcarnitine; Apo A-I = apolipoprotein A-I; Apo B = apolipoprotein B; FC = free carnitine; Hb = hemoglobin; Hct = hematocrit; HD = hemodialysis;

HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; PD= peritoneal dialysis; rHuEPO = recombinant human erythropoietin; TC = total carnitine;

TG = triglyceride; VLDL = very low-density lipoprotein

แปลง

- เสริมแอล-คาร์นิทีนขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลา 2 เดือน ไม่เปลี่ยนแปลงค่าไตรกลีเซอไรด์ (ไม่มีวัด apolipoprotein B)
- เสริมแอล-คาร์นิทีนขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลา 3 เดือน ไม่เปลี่ยนแปลงค่าเลือดและไขมัน (ไม่มีวัดปริมาณยา rHuEPO ที่ต้องฉีด)
- เสริมแอล-คาร์นิทีนขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ระยะเวลา 6.5 เดือน ไม่เปลี่ยนแปลงค่าเลือดและปริมาณยา rHuEPO ที่ต้องฉีด (ไม่มีวัดค่าไขมัน)

เมื่อนำผลการศึกษาแอล-คาร์นิทีนดังกล่าวมาวิเคราะห์ พบว่าขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เพียงระยะเวลา 1 เดือนสามารถลด apolipoprotein B ลงได้ ซึ่งสอดคล้องกับขนาดของแอล-คาร์นิทีนในรูปแบบรับประทานที่แนะนำสำหรับใช้รักษาการขาดแอล-คาร์นิทีน โดยแนะนำขนาดเริ่มต้นที่ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน⁴⁶ ส่วนระยะเวลาที่แนะนำยังไม่ชัดเจนเนื่องจากผลการศึกษาที่มีในปัจจุบันยังไม่พบผลของแอล-คาร์นิทีนในรูปแบบรับประทานต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมัน ค่าเลือดและปริมาณยา rHuEPO ที่ต้องฉีด แต่คาดว่าควรใช้ติดต่อกันอย่างน้อยเป็นระยะเวลา 1 เดือน เนื่องจากสามารถลด apolipoprotein B ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁴ อย่างไรก็ตามควรพิจารณาผลการตอบสนองของผู้ป่วย ค่าทางห้องปฏิบัติการ สัญญาณชีพ ระดับคาร์นิทีนในเลือด และข้อจำกัดอื่น ๆ ร่วมด้วย

ผลิตภัณฑ์แอล-คาร์นิทีน

แอล-คาร์นิทีนที่มีจำหน่ายอยู่ในประเทศไทยขณะนี้ มีเพียงรูปแบบรับประทานและขึ้นทะเบียนเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเท่านั้น โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา มีประกาศเรื่อง ข้อกำหนดการใช้ส่วนประกอบที่สำคัญของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดกรดอะมิโน ได้กำหนดปริมาณสูงสุดของแอล-คาร์นิทีนให้ไม่เกิน 500 มิลลิกรัม/วัน⁴⁷ โดยแอล-คาร์นิทีนในรูปแบบรับประทานมีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำซึ่งพบว่ามีค่าเฉลี่ยเพียงร้อยละ 14-16 เนื่องจากคาดว่า organic

cation/carnitine transporter 2 (OCTN2) ซึ่งอยู่บริเวณลำไส้เล็กมีการอิ่มตัว สามารถพบแอล-คาร์นิทีนสูงสุดในเลือด (T_{max}) หลังจากรับประทานภายใน 3-5 ชั่วโมง ซึ่งแอล-คาร์นิทีนมีค่าการกระจายตัวประมาณ 7-14 ลิตร³ ส่วนของแอล-คาร์นิทีนที่ไม่ถูกดูดซึมจะถูกจุลินทรีย์ในลำไส้เปลี่ยนเป็น trimethylamine (TMA) ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีกลิ่นระเหย และ γ -butyrobetaine และ TMA อีกส่วนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจากนั้นถูกเปลี่ยนเป็น trimethylamine-N-oxide (TMAO) โดยเอนไซม์ flavin-containing monooxygenase และถูกขับออกทางไต โดยพบว่าค่าการกำจัดออกของแอล-คาร์นิทีนผ่านทางไตมีค่าสูงขึ้นเมื่อได้รับแอล-คาร์นิทีนขนาดสูงขึ้น เนื่องจากพบว่าการดูดกลับที่ท่อหน่วยไต (renal reabsorption) มีความอิ่มตัว ซึ่งหากไตทำงานผิดปกติจะทำให้ไม่สามารถขับ trimethylamine-N-oxide (TMAO) ออกได้ ทำให้เกิดการคั่งและถูกเปลี่ยนกลับเป็น trimethylamine (TMA) จนเกิดการสะสมของ TMA และทำให้เกิดกลิ่นตัวได้ (uremic breath) ซึ่งอาจพบ uremic breath ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับแอล-คาร์นิทีนขนาดสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน นอกจากนี้ TMA, TMAO ยังก่อให้เกิดภาวะการทำงานของสมองบกพร่อง ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวได้อีกด้วย⁴⁰

นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์ของคาร์นิทีนรูปแบบอื่น นอกเหนือจากแอล-คาร์นิทีนที่พบเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมีการนำไปใช้ประโยชน์ในอีกหลากหลายด้าน ได้แก่

1. อะซีทิล-แอล-คาร์นิทีน (acetyl-L-carnitine) ถูกสังเคราะห์ที่สมอง ตับ และไต และถูกขนส่งผ่านเยื่อหุ้มสมองและสะสมที่น้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง ช่วยเพิ่มการนำเข้า Acetyl-CoA เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย จึงมีผลเพิ่มการสร้างอะซีทิลโคลีน (acetylcholine) ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทส่วนกลาง จึงมีการนำมาใช้ประโยชน์ในการแก้ปัญหาเกี่ยวกับสมอง เช่น โรคสมองเสื่อม เป็นต้น^{48,49}
2. โพรพิโอนิล-แอล-คาร์นิทีน (propionyl-L-carnitine) มีบทบาทในการช่วยเพิ่มกระบวนการเมแท-

บอลลี่ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อส่วนปลาย
จึงมีการนำมาใช้ประโยชน์เกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย
หัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว และอวัยวะเพศชายไม่แข็ง
ตัว เป็นต้น⁴⁹

3. ไอโซวาลเลอริล-แอล-คาร์นิทีน (isovaleryl-
L-carnitine) มีบทบาทเพิ่มการสร้างเซลล์กระดูก จึงมี
การนำมาใช้ประโยชน์ในการลดการเสื่อมของกระดูก⁴⁹

อาการไม่พึงประสงค์ของแอล-คาร์นิทีนรูปแบบรับประทาน⁵⁰

- ระบบทางเดินอาหาร
 - คลื่นไส้ อาเจียนชั่วคราว ปวดเกร็งท้อง และท้องเสีย
ในสัปดาห์แรกของการใช้ ดังนั้นควรติดตามอาการ
ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดในช่วงสัปดาห์แรกของ
การใช้ และหลังจากเพิ่มขนาดแอล-คาร์นิทีน หากมี
อาการทางระบบทางเดินอาหารหรือมีกลิ่นตัว โดย
กลิ่นเกิดจากสะสมของ TMA เนื่องจากไม่สามารถขับ
ออกได้ทางไต สามารถแก้ไขโดยการลดขนาดแอล-
คาร์นิทีนลง⁴⁰
- ระบบกล้ามเนื้อ
 - กล้ามเนื้ออ่อนแรงเล็กน้อยพบในเฉพาะผู้ป่วยโรคไต
เรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับแอล-คาร์นิทีน
- ระบบประสาทและสมอง
 - ชัก สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยทั้งที่เคยมีประวัติและ
ไม่มีประวัติชักมาก่อน โดยในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติชัก
มาก่อนมีรายงานเพิ่มความถี่และความรุนแรงในการ
ชัก
- การแพ้ยา
 - ผื่นลมพิษ อาการบวมได้ขึ้นผิวหนังบริเวณใบหน้า

เอกสารอ้างอิง

1. Gulewitsch W, Krimberg R. Zur Kenntnis der Extrakt-
ivstoffe der Muskeln. II. Mitteilung. Über das Carni-
tin. 1905;45(3-4):326-30.

ปฏิกิริยาของแอล-คาร์นิทีนกับยาอื่น

แอล-คาร์นิทีนสามารถเกิดปฏิกิริยาได้กับยาต้าน
การแข็งตัวของเกล็ดเลือด ได้แก่ warfarin และ aceno-
coumarol ส่งผลให้มีค่า INR เพิ่มขึ้น ดังนั้นเพิ่มความ
เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่ายขึ้น

บทสรุป

การนำแอล-คาร์นิทีนมาใช้ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น
โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการล้าง
ไตทางช่องท้องในปัจจุบันนั้นยังมีข้อมูลอยู่จำกัด โดย
การศึกษาที่รวบรวมได้มีการศึกษาถึงผลทางด้านต่าง ๆ
เช่น ภาวะซีด ภาวะไขมันในเลือดสูง เป็นต้น ซึ่งจำนวน
ผู้เข้าร่วมการศึกษายังมีจำนวนน้อย ขาดตัวควบคุม
และผลการศึกษายังไม่แน่ชัด ดังนั้นจึงยังไม่มีคำแนะนำ
ให้ใช้แอล-คาร์นิทีนในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังระยะ
สุดท้ายที่ทำการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง แต่
อาจมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่ขาดแอล-คาร์นิทีนจาก
การล้างไต โดยเข้าเกณฑ์ของภาวะโลหิตจางที่ตอบ-
สนองต่อ rHuEPO ต่ำ ความดันต่ำระหว่างล้างไต
ภาวะหัวใจโต และกล้ามเนื้อลายอ่อนแรง โดยหาก
ต้องการเสริมด้วยแอล-คาร์นิทีนในประเทศไทยมีเพียง
รูปแบบรับประทานเท่านั้นซึ่งจัดเป็นผลิตภัณฑ์เสริม
อาหาร ดังนั้นเภสัชกรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้คำ
แนะนำเรื่องข้อมูลและข้อจำกัดที่มีในปัจจุบัน รวมทั้ง
การให้คำแนะนำเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ การติดตาม
ประสิทธิภาพและพิษจากเมแทบอลิซึมรวมถึงป้องกัน
การเกิดปฏิกิริยาของแอล-คาร์นิทีนกับยาอื่นเพื่อให้
ผู้ป่วยได้รับแอล-คาร์นิทีนอย่างมีประสิทธิภาพและ
ความปลอดภัยสูงสุด

- Clin Pharmacokine. 2012;51(9):553-72.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 288, Carnitine [Internet]. National Library of Medicine (US); 2021 [cited 2021 August 2]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carnitine>
 5. Brass EP. Pharmacokinetic considerations for the therapeutic use of carnitine in hemodialysis patients. Clin Ther. 1995;17(2):176-85; discussion 5.
 6. Rebouche CJ, Chenard CA. Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites. J Nutr. 1991;121(4):539-46.
 7. Rebouche CJ. Carnitine function and requirements during the life cycle. FASEB J. 1992;6(15):3379-86.
 8. Strijbis K, Vaz FM, Distel B. Enzymology of the carnitine biosynthesis pathway. IUBMB Life. 2010;62(5):357-62.
 9. Muthuramu IS, Neha & Amin, Md Ruhul & Geest, Bart. Role of lipids and lipoproteins in myocardial biology and in the development of heart failure. Clin Lipidol. 2015;10:329-42.
 10. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):469-77.
 11. คณะอนุกรรมการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไต (TRT). ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย พ.ศ. 2563: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย; 2563.
 12. Ingsathit A, Thakkestian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseeni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant. 2009;25(5):1567-75.
 13. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016;9(4):583-91.
 14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chapter 1: definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(1):19-62.
 15. คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญสาขาวิชาโรคไตเด็ก และชมรมโรคไตเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคไตเรื้อรังในทารกแรกเกิดถึงเด็กอายุ 18 ปี [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 2 ส.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20190614093015.pdf>
 16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.
 17. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. สูตรคำนวณการวัดระดับครีเอตินินในเลือดให้ได้มาตรฐานเพื่อประเมินการทำงานของไตด้วยค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) [อินเทอร์เน็ต]. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย; 2016 [เข้าถึงเมื่อ 2 ส.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://doh.hpc.go.th/data/HL/eGFR.pdf>
 18. พงศธร คชเสนี. การบำบัดทดแทนไตในปัจจุบัน [อินเทอร์เน็ต]. 2020 [เข้าถึงเมื่อ 8 ส.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2020/08/การบำบัดทดแทนไตในปัจจุบัน.pdf>
 19. ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย. รายงานประจำปี 2563 [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [เข้าถึงเมื่อ 2 ส.ค. 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.organdonate.in.th/assets/files/odc2563.pdf>.
 20. Shimizu S, Takashima H, Tei R, Furukawa T, Okamura M, Kitai M, et al. Prevalence of carnitine deficiency and decreased carnitine levels in patients on peritoneal dialysis. Nutrients. 2019;11(11):2645.
 21. Bonomini M, Di Liberato L, Zammit V, Arduini A. Current opinion on usage of L-carnitine in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. Molecules. 2019;24(19):3449.
 22. Naseri M, Mottaghi Moghadam Shahri H, Horri M, Esmaeeli M, Ghaneh Sherbaf F, Jahanshahi S, et al. Absolute and relative carnitine deficiency in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. Iran J Kidney Dis. 2016;10(1):36-43.
 23. Burwinkel B, Kreuder J, Schweitzer S, Vorgerd M, Gempel K, Gerbitz KD, et al. Carnitine transporter OCTN2 mutations in systemic primary carnitine deficiency: a novel Arg169Gln mutation and a recurrent Arg282ter mutation associated with an unconventional splicing abnormality. Biochem Biophys Res Commun. 1999;261(2):484-7.

24. Erguven M, Yilmaz O, Koc S, Caki S, Ayhan Y, Donmez M, et al. A case of early diagnosed carnitine deficiency presenting with respiratory symptoms. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(4):331-4.
25. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.
26. Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2003;26(2-3):171-80.
27. Khositseth A, Jirasakpisarn S, Pakakasama S, Choubtuym L, Wattanasirichaigoon D. Carnitine levels and cardiac functions in children with solid malignancies receiving doxorubicin therapy. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32(1):38-42.
28. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3 Suppl 2):S11-104.
29. Morgans HA, Chadha V, Warady BA. The role of carnitine in maintenance dialysis therapy. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(8):2545-51.
30. Bieber LL. Carnitine. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:261-83.
31. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E, Heinz-Peer G, Leitha T, Hörl WH, et al. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S93-106.
32. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi H, Muramoto H. Correlation between serum carnitine levels and erythrocyte osmotic fragility in hemodialysis patients. *Nephron.* 1996;72(4):574-8.
33. Wang Z-Y, Liu Y-Y, Liu G-H, Lu H-B, Mao C-Y. L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences.* 2018;194:88-97.
34. Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(2):218-43.
35. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(10):2422-35.
36. Eknayan G, Latos DL, Lindberg J. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):868-76.
37. Sobel S. Approval of efficacy supplement for use in end stage renal disease [Internet]. Carnitor (levocarnitine injection); 1999 [cited 2021 Aug 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/2018256_carnitor%20injection_medr.pdf
38. Sanchez-Niño MD, Ortiz A. Differential effects of oral and intravenous L-carnitine on serum lipids: is the microbiota the answer? *Clin Kidney J.* 2014;7(5):437-41.
39. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K, Nasu M, Okuda S. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2014;7(5):470-4.
40. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis.* 2003;41: S13-26.
41. Leadiant Biosciences. Carnitor (levocarnitine) injection [Internet]. Leadiant Biosciences; 2018 [cited 2021 Aug 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020182s015lbl.pdf
42. Lilien MR, Duran M, Quak JM, Frankhuisen JJ, Schröder CH. Oral L-carnitine does not decrease erythropoietin requirement in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(1-2):17-20.
43. Verrina E, Caruso U, Calevo MG, Emma F, Sorino P, De Palo T, et al. Effect of carnitine supplementation on lipid profile and anemia in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):727-33.
44. Koşan C, Sever L, Arisoy N, Çalışkan S, Kasapçopur O. Carnitine supplementation improves apolipoprotein B levels in pediatric peritoneal dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(11):1184-8.
45. Warady BA, Borum P, Stall C, Millspaugh J, Taggart E, Lum G. Carnitine status of pediatric patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 1990;10(2):109-14.

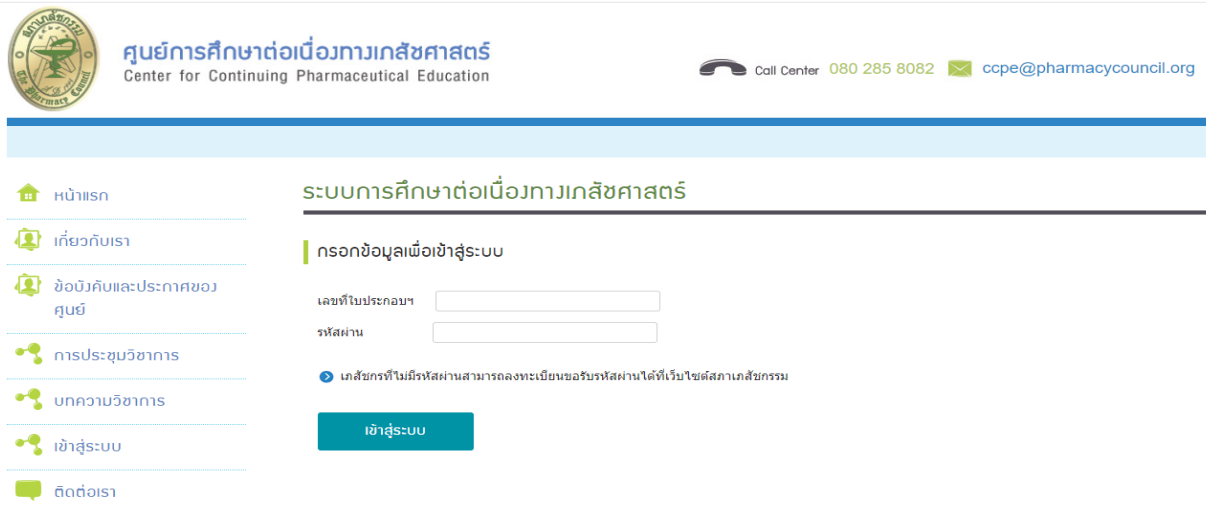
46. Wolters Kluwer. Carnitine supplements (Levocarnitine): Pediatric drug information. UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2021 Aug 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/carnitine-supplements-levocarnitine-pediatric-drug-information?search=levocarnitine&source=panel_search_result&selectedTitle=2~36&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1
47. Secretary-General of Food and Drug Administration. Requirement for use of amino acids as active ingredients in food supplements [Internet]. Thai Food and Drug Administration; 2006 [cited 2021 Aug 28]. Available from: [http://food.fda.moph.go.th/law/](http://food.fda.moph.go.th/law/data/announ_fda/English/20%20Use%20of%20amino%20acids%20(with%20annex).pdf)
48. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(6):710-5.
49. Malaguarnera M. Carnitine derivatives: clinical usefulness. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(2):166-76. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283505a3b.
50. United States Food and Drug Administration. Carnitor (levocarnitine) Tablets (330 mg), Oral Solution (1g per 10 mL multidose), Sugar-Free Oral Solution (1 g per 10 mL multidose) [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.carnitor.com/pdf/Carnitor-Tablets-OS-SF-PI-04.18-OPI.pdf>

คำชี้แจง

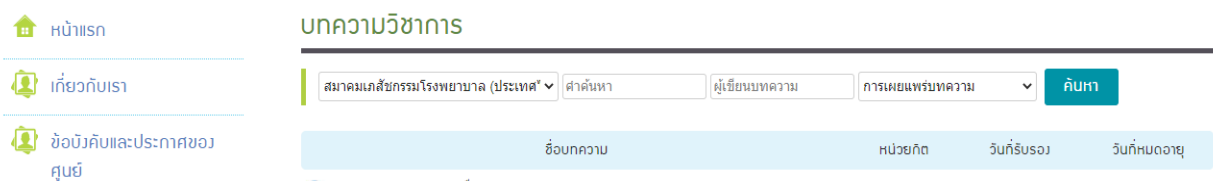
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์

