

รายงานการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ และต่างประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน ๙๐ วัน และ ระยะยาวตั้งแต่ ๙๐ วันขึ้นไป)

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลทั่วไป

๑.๑ ชื่อ - นามสกุล นางสาวอุษา ลัภนลาภลอย อายุ ๔๑ ปี
การศึกษาปริญญาโทเภสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร
ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน เภสัชกรรมชุมชน

๑.๒ ตำแหน่ง เภสัชกรชำนาญการ
หน้าที่ความรับผิดชอบ (โดยย่อ)

๑) ส่วนงานบริการผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

- ควบคุมการปฏิบัติงานของเภสัชกรและเจ้าพนักงานในห้องยา
- ทบทวนความความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นในห้องยา

๒) ส่วนงานคลังยาและเวชภัณฑ์

- ตรวจสอบปริมาณยาและเวชภัณฑ์คงเหลือของคลังยาและเวชภัณฑ์ทุกสัปดาห์
- ตรวจสอบรายการยาใกล้หมดอายุ เพื่อนำไปแลกเปลี่ยนกับบริษัทก่อนที่ยาจะหมดอายุ

๑.๓ ชื่อเรื่อง / หลักสูตร Advances in Adverse Drug Reactions: Common Drug-Induced Organ Disorders

สาขา เภสัชกรรม

เพื่อ ศึกษา ฝึกอบรม ประชุม
 ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

งบประมาณ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร เงินบำรุงโรงพยาบาล
 ทนส่วนตัว ไม่มีค่าใช้จ่าย

จำนวนเงิน ๒,๔๐๐ บาท (สองพันสี่ร้อยบาทถ้วน)

ระหว่างวันที่ ๒๘ - ๓๐ มีนาคม ๒๕๖๕

สถานที่ รูปแบบการประชุมผ่านระบบออนไลน์ ณ ห้องประชุมสามคมเภสัชกรรม
โรงพยาบาล (ประเทศไทย)

คุณวุฒิ/วุฒิบัตรที่ได้รับ หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (CPE) จำนวน ๑๘.๐๐
หน่วยกิต

ส่วนที่ ๒ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกอบรม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย
(โปรดให้ข้อมูลในเชิงวิชาการ)

๒.๑ วัตถุประสงค์

เพื่อให้เภสัชกรโรงพยาบาล ผู้ปฏิบัติงานด้านการประเมินและติดตามอาการ

ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้เรียนรู้เรื่องการประเมินความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา
ซึ่งจะช่วยให้สามารถป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซ้ำได้ครอบคลุมยิ่งขึ้น

๒.๒ เนื้อหา

Advances in Adverse Drug Reactions: Common Drug-Induced Organ Disorders

Drug-induced liver diseases: basic and practical issues for patient management

Drug-induced liver injury (DILI) คือ ความเสียหายต่อดับที่เกิเกิดขึ้นจากยา สมุนไพรร ผลิตภันต์เสริมอาหาร อุบัติการณ์ไม่มากแต่ผลที่เกิเกิดขึ้นรุนแรง การวินิจฉัยใช้อาการแสดง ค่าทางห้องปฏิบัติการ ภาพถ่ายรังสีหรือการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อดับรวมกัน

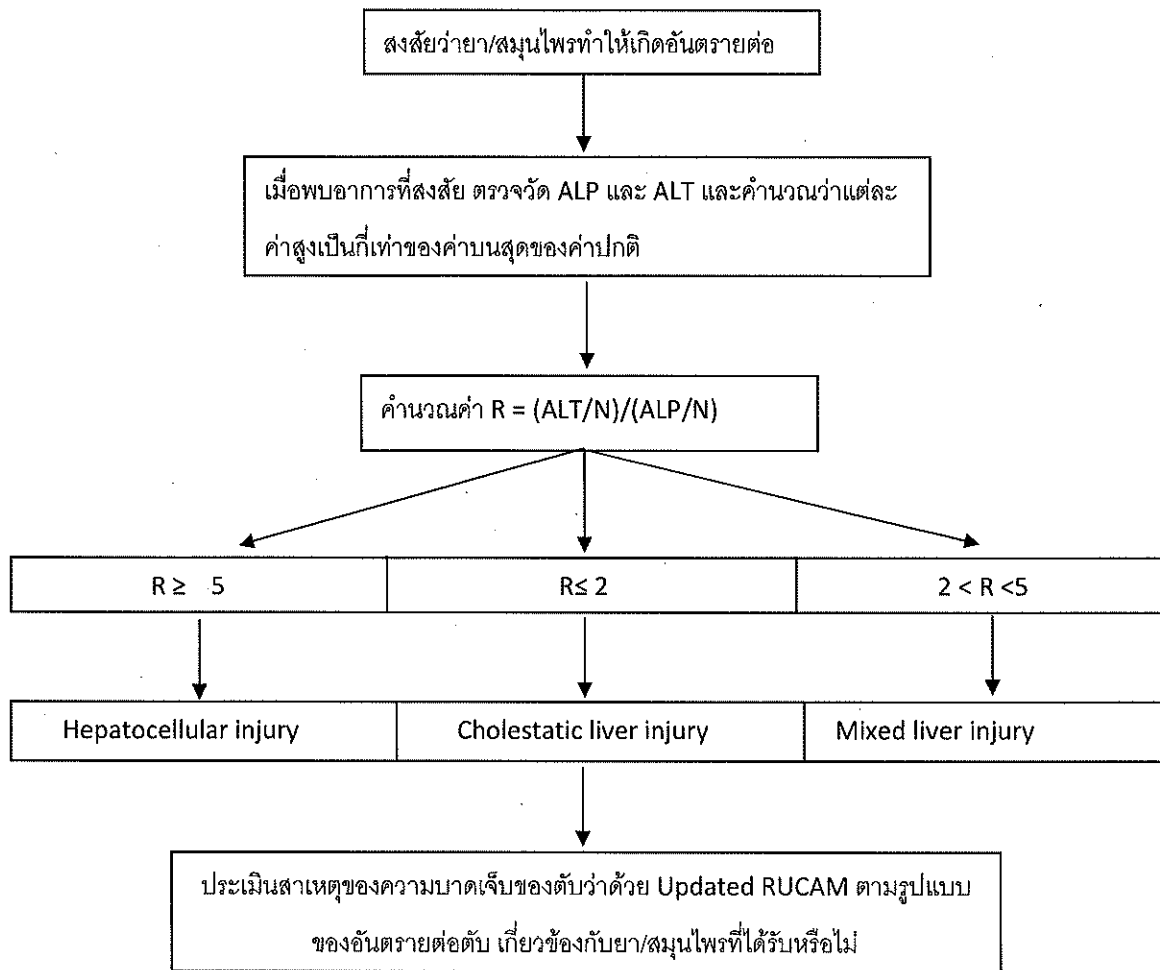
การจำแนกประเภทความเสียหายต่อดับ

- แบ่งตามกลไกการเกิดได้ เป็น ๒ ประเภท คือ
 - การเกิดการบาดเจ็บที่ดับชนิดที่ทำนายได้ (predictable) เป็นการเกิดพิษที่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยาสามารถทำนายได้ เป็นชนิดที่พบบ่อย อาการแสดงทางคลินิกง่ายต่อการวินิจฉัยและมีวิธีการรักษาที่ชัดเจน เช่น paracetamol, tetracycline, vitamin A, methotrexate, cyclophosphamide
 - การเกิดการบาดเจ็บที่ดับชนิดที่ทำนายไม่ได้ (Idiosyncratic) เป็นการเกิดพิษที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดใช้ยาทำนายไม่ได้ ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความผันแปรยากต่อการวินิจฉัย
- แบ่งตามค่าทางห้องปฏิบัติการ จากการคำนวณค่า R value
 - $R\ value = (ALT \div ULN\ ALP) / (ALP \div ULN\ ALP)$
 - ≥ 5 : Hepatocellular injury
 - $>2\ to\ <5$: Mixed pattern
 - ≤ 2 : Cholestatic injury

ปัจจัยเสี่ยงการเกิดการบาดเจ็บที่ดับจากยา

Host factors	Environmental factors	Drug-related factors
Age	Smoking	Daily dose
Sex	Alcohol consumption	Metabolic profile
Pregnancy	Infection and	(lipophilicity and
Malnutrition	inflammatory episodes	reactive metabolites)
Obesity		Class effect and cross-
Diabetes mellitus		sensitization
Comorbidities including		Drug interactions and
Underlying liver disease		polypharmacy
Indications for therapy		

การประเมินความสัมพันธ์ของยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) โดยใช้เครื่องมือในการประเมิน DILI ที่นิยม คือ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) รูปที่ ๑ ขั้นตอนที่ต้องทำในการใช้ Updated RUCAM ประเมินสาเหตุของความบาดเจ็บของดับว่าเกี่ยวข้องกับยา/สมุนไพรที่ได้รับหรือไม่



ตารางที่ ๑ ข้อมูลจำเพาะที่ต้องทราบในการใช้ Updated RUCAM, ๒๐๑๖

๑. RUCAM ออกแบบเพื่อใช้ในการประเมินไปข้างหน้า (prospective use) เนื่องจากการประเมินย้อนหลัง (retrospective scoring) มีความแม่นยำน้อยกว่า
๒. กรณีใช้ผลิตภัณฑ์ร่วมกันหลายชนิด ให้ใช้ RUCAM ประเมินทีละชนิด
๓. RUCAM มีแนวคิดเบื้องต้นในการใช้สำหรับการทำอันตรายต่อดับแบบ idiosyncratic ไม่ใช่สำหรับ intrinsic reactions
๔. RUCAM ไม่ใช่กับกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของตับก่อนเริ่มใช้ผลิตภัณฑ์
๕. RUCAM ใช้เฉพาะกับการบาดเจ็บของตับแบบเฉียบพลัน (acute liver injury), ไม่ใช่กับภาวะตับเรื้อรังที่เกิดขึ้นมาก่อนแล้ว (preexisting chronic liver disease)
๖. RUCAM ไม่สามารถได้อย่างถูกต้อง หาก ALP สูงขึ้นจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ตับ (non-hepatic reasons)

ตารางที่ ๒ Roussel Uclaf Casuality Assessment Method (RUCAM) ปรับปรุงปี ๒๐๑๖
สำหรับ hepatocellular toxic ที่สงสัยว่าเกิดจากยาหรือสมุนไพร

องค์ประกอบ	คะแนน	คะแนนที่ได้
๑. ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการนับจากเริ่มใช้ยา/สมุนไพร		
• ๕ - ๙๐ วัน (Rechallenge: ๑-๑๕ วัน)	+๒	
• < ๕ หรือ > ๙๐ วัน (Rechallenge: > ๑๕ วัน)	+๑	
หรือ ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการนับจากหยุดใช้ยา/สมุนไพร		
• < ๑๕ วัน (ยกเว้นยาที่ถูก metabolize ช้ามากกว่า ๑๕ วัน)	+๑	
๒. ค่าการเปลี่ยนแปลงของ ALT (SGPT) หลังจากหยุดใช้ยา/สมุนไพร		
ร้อยละของความแตกต่างระหว่าง peak ของ ALT และ N (ค่าบนสุดของช่วงปกติ)		
• ลดลง > ๕๐% ภายใน ๘ วัน	+๓	
• ลดลง > ๕๐% ภายใน ๓๐ วัน	+๒	
• ไม่มีข้อมูล หรือ ยังคงใช้ยาอย่างต่อเนื่อง	๐	
• ลดลง > ๕๐% หลังจากวันที่ ๓๐	๐	
• ลด < ๕๐% หลังจากวันที่ ๓๐ หรือ กลับมาเพิ่มขึ้น	-๒	
๓. ปัจจัยเสี่ยง		
• ต้มเหล้า: ปริมาณการดื่มต่อวันในปัจจุบัน: ผู้หญิง > ๒ drinks, ผู้ชาย > ๓ drinks	+๑	
• ต้มเหล้า: ปริมาณการดื่มต่อวันในปัจจุบัน: ผู้หญิง < ๒ drinks, ผู้ชาย < ๓ drinks	๐	
• อายุ > ๕๕ ปี	+๑	
• อายุ < ๕๕ ปี	๐	
๔. ยา/สมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วมด้วย		
• ไม่มี หรือ ไม่มีข้อมูลการใช้ยา/สมุนไพรที่ใช้ร่วมด้วย	๐	
• ยา/สมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วมด้วยเข้ากันไม่ได้(incompatible) กับระยะเวลาเริ่มเกิดอาการ (time to onset)	๐	
• ยา/สมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วมด้วยมีความเข้ากันได้(compatible) หรือสอดคล้อง (suggestive) กับระยะเวลาเริ่มเกิดอาการ	-๑	
• ยา/สมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วมด้วยเป็นที่ทราบกันดีว่าทำให้เกิดพิษต่อดับและเข้ากันได้หรือสอดคล้องกับระยะเวลาเริ่มเกิดอาการ	-๒	
• มีหลักฐานว่ายา/สมุนไพรอื่นที่ใช้ร่วมด้วยทำให้เกิดอาการในครั้งนี้ (positive rechallenge หรือ มีการทดสอบที่เชื่อถือได้)	-๓	
๕. การค้นหาสาเหตุอื่น		
กลุ่ม ๑ (๗ สาเหตุ)		
• HAV: anti-HAV-IgM		

<ul style="list-style-type: none"> • HBV: HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA • HCV: Anti-HCV, HCV-RNA , • HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA • Hepatobiliary sonography / colour Doppler sonography of liver vessels /endosonography/ CT /MRC • Alcoholism (AST / ALT > ๒) • เพิ่งมีประวัติความดันโลหิตต่ำแบบเฉียบพลัน (โดยเฉพาะผู้มีโรคหัวใจอยู่แล้ว) กลุ่ม ๒ (๕ สาเหตุ) • มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคที่เป็นอยู่แล้ว เช่น sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis Bหรือ C, primary biliary cholangitis หรือ sclerosing cholangitis, genetic liver diseases • มีการติดเชื้อไวรัสที่ตรวจโดย PCR และมีการเปลี่ยนแปลงของ titer สำหรับเชื้อต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> -Cytomegalovirus (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG) -Epstein- Barr virus (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG) -Herpes simplex virus (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG) -Varicella zoster virus (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG) 		
ประเมินสาเหตุอื่นในกลุ่ม ๑ และ กลุ่ม ๒		
• Rule out ได้อย่างสมเหตุสมผลในทุกสาเหตุทั้งกลุ่ม ๑ และกลุ่ม ๒	+๒	
• Rule out ได้ทั้ง ๗ สาเหตุในกลุ่ม ๑	+๑	
• Rule out ได้ทั้ง ๕ หรือ ๖ สาเหตุในกลุ่ม ๑	๐	
• Rule out ได้น้อยกว่า ๕ สาเหตุในกลุ่ม ๑	-๒	
• มีสาเหตุอื่นที่มีความเป็นไปได้สูงในการทำให้เกิดอันตรายต่อบ (Alternative cause highly probable)	-๓	
๖. มีข้อมูลที่ผ่านมาว่ายา/สมุนไพรนี้ทำให้ตับผิดปกติ		
• มีระบุไว้ในเอกสารกำกับของผลิตภัณฑ์ยา	+๒	
• มีข้อมูลตีพิมพ์ แต่ไม่ได้ระบุไว้ในเอกสารของผลิตภัณฑ์ยา	+๑	
• ไม่มีข้อมูล	๐	
๗. การตอบสนองต่อการได้รับยา/สมุนไพรซ้ำโดยไม่ตั้งใจ		
• ALT มีค่าสูงขึ้น ๒ เท่า เมื่อได้รับยา/สมุนไพรเพียงชนิดเดียว โดยค่า ALT ก่อนได้ยา/สมุนไพรซ้ำ (re-exposure) ต่ำกว่า ๕ N	+๓	
• ALT มีค่าสูงขึ้น ๒ เท่า เมื่อได้รับยา/สมุนไพรหลายชนิดตามที่เคยได้รับตั้งแต่การเกิดอาการครั้งแรก	+๑	
• ALT สูงขึ้น แต่น้อยกว่า N ในภาวะที่เหมือนกับการได้รับยา/สมุนไพรครั้งแรก	-๒	
• สถานการณ์อื่น นอกจากที่กล่าวข้างต้น	๐	
รวมคะแนนทั้งหมด		

ระดับของคะแนน < ๐ = excluded; ๑-๒ = unlikely; ๓-๕ = possible; ๖-๘ = probable; > ๙ = highly probable.

Drug-induced renal disorders: basic and practical issue for patient management

ไตเป็นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบจากยาได้บ่อย รูปแบบของการเกิดพิษต่อไตเกิดได้ทั้งแบบไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) การเกิดไตวายแบบเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) ทำให้เกิดความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์และสมดุลกรด-ด่าง การเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่ป้องกันได้โดยพิจารณาจากอุบัติการณ์และความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตในแต่ละบุคคล

กลไกของยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตที่พบบ่อย

- ยาที่รบกวน hemodynamic-mediated renal injury

ทำให้เกิดพิษต่อไตได้จากการลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) หรือลดความดันในโกลเมอรูลัส ส่งผลต่ออัตราการกรองที่ไต

อาการแสดงทางคลินิก ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของค่า SCr ร้อยละ ๓๐ จากค่าเริ่มต้น

การหยุดยาหรือลดขนาดยาสามารถทำให้การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติได้

ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดพิษต่อไตดังกล่าว ได้แก่ ACEIs/ARBs, NSAIDs, Calcineurin inhibitors ซึ่งเกิดจากการออกฤทธิ์ของยาต่อสารที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมหลอดเลือดไตขาเข้า (afferent arteriole) หรือหลอดเลือดไตขาออก (efferent arteriole) เมื่อเกิดภาวะที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ร่างกายจะปรับตัวเพื่อเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต โดยสารที่มีบทบาท ได้แก่ angiotensin II ทำให้หลอดเลือดไตขาออกหดตัวและ prostaglandins (PGs) ทำให้หลอดเลือดไตขาเข้าคลายตัว ซึ่งทั้งหมดส่งผลเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต

ยากลุ่ม ACEIs/ARBs ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II ส่งผลด้านกระบวนการชดเชยของร่างกายเมื่อมีภาวะเลือดไปเลี้ยงไตลดลง

แนวทางป้องกันและการจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไต:

- ๑). ผู้ป่วยที่เริ่มรับยา ACEIs/ARBs ครั้งแรก ควรติดตามการทำงานของไตในช่วง ๒-๓ วันแรกหลังเริ่มยา โดยค่า SCr ไม่ควรเพิ่มมากกว่าร้อยละ ๓๐ จากค่าเริ่มต้น
- ๒). ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEIs/ARBs อยู่แล้ว ให้ระวังการเกิดพิษต่อไต เมื่อมีการสูญเสียสารน้ำ เช่น ภาวะท้องเสียเฉียบพลัน ซึ่งอาจพิจารณาหยุดหรือลดขนาดยา ACEIs/ARB ลงชั่วคราว
- ๓). ควรมีการติดตามค่าโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วย เนื่องจากยาจะมีผลทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงระดับรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง การได้รับยาที่ลดการขับโพแทสเซียม (Moduretic, Spironolactone) หรือในผู้ป่วยที่ได้โพแทสเซียมเสริม และในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมักมีภาวะ hyporenin-hypoaldosterone ร่วมด้วย
- ๔). ยา ACEIs ทุกตัวมีการกำจัดออกทางไตเป็นหลัก (ยกเว้น Fosinopril) ในขณะที่ ARBs มีการขจัดออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงควรลดขนาดยา ACEIs

ยากลุ่ม NSAIDs

จะยับยั้ง PGS (เมื่อมีภาวะเลือดไปเลี้ยงไตลดลง PGI₂ ขยายหลอดเลือดขาเข้าไต และ PGE₂ เพิ่มการขับออกของโซเดียมและโพแทสเซียมในปัสสาวะ) ผ่านทางการยับยั้งเอนไซม์ COX จึงมีผลให้เกิดพิษต่อไตซึ่งพบได้ทั้งกลุ่ม conventional NSAIDs เช่น Diclofenac, Ibuprofen และ selective COX-๒ inhibitor เช่น Celecoxib, Etoricoxib รวมทั้ง Aspirin

ในภาวะปกติ PGS ไม่ได้มีบทบาทหลักในการควบคุม renal hemodynamic แต่จะมีความสำคัญในผู้ป่วยที่มี glomerular disease ภาวะไตบกพร่อง แคลเซียมในเลือดสูง ภาวะขาดสารน้ำ ในผู้ป่วยหัวใจวาย ตับแข็ง ภาวะสูญเสียสารน้ำในระบบทางเดินอาหาร หรือการสูญเสียสารน้ำและเกลือ ในผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจึงมีความ

เสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต

แนวทางป้องกัน การจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไต:

๑). หลีกเลี่ยงการใช้ยา NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

๒). เมื่อเกิดความเป็นพิษต่อไตให้รีบหยุดยา ให้การรักษาแบบประคับประคอง ไตอาจสามารถกลับมาทำงานตามปกติ แต่ถ้าไตขาดเลือดเป็นระยะเวลาสั้น อาจเกิด ischemic acute tubular necrosis (ATN) ทำให้ระยะเวลาในการฟื้นตัวของไตยาวนานขึ้น

๓). NSAIDs อาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันชนิด acute interstitial nephritis (AIN) ซึ่งเกิดจากการยับยั้ง COX ทำให้ arachidonic acid ถูกเปลี่ยนเป็น leukotriene มากขึ้น และไปกระตุ้น T-lymphocyte ทำให้เกิด interstitial infiltration โดยมีระยะเวลาการเกิดนานประมาณ ๖ เดือนหลังได้รับยา ซึ่งจะมีภาวะ hematuria, pyuria, WBC casts, proteinuria และการเพิ่มขึ้นของค่า SCr ร่วมกับอาการแสดงของการแพ้ ได้แก่ ไข้ ผื่น และ eosinophilia การเกิด AIN ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเฉพาะ เนื่องจากเป็น Idiosyncratic hypersensitivity reaction การจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไตให้รีบหยุดยา และห้ามใช้ยาตัวเดิมซ้ำอีก อาการจะกลับมาเป็นปกติในเวลาสัปดาห์ถึงเดือน อาจให้ prednisolone ในกรณีที่หยุดยาที่เป็นสาเหตุุนานกว่า ๑ - ๒ สัปดาห์แล้วยังมีอาการไตวายอยู่

๒. ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตที่บริเวณท่อไต (tubular toxicity)

Amphotericin B (AmB)

อุบัติการณ์: พบร้อยละ ๘๐ ในผู้ป่วยที่ได้รับ AmB ในช่วง ๒ สัปดาห์แรก

พยาธิกำเนิดของการเกิดพิษต่อไต:

๑). ทำให้หลอดเลือดไตขาดเข้าหัตถ์ เกิดจากตัวยา AmB หรือ deoxycholate ซึ่งเป็นสารช่วยทำลายยาที่พบใน conventional AmB ทำให้ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต มีผลลด GFR ซึ่งมีคำแนะนำว่า หากผู้ป่วยมีค่า SCr สูงถึง ๒ มก./ดล. ในช่วงเวลา ๒ วันติดต่อกัน ควรหยุดการรักษาด้วยยา conventional AmB และเปลี่ยนมาใช้ AmB ในรูปแบบ liposomal formulation ลักษณะการเกิดพิษขึ้นกับขนาดยา และการฟื้นตัวเป็นปกติ จะใช้เวลาเป็นเดือนหลังหยุดยาเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนานถึงประมาณ ๑๕ วัน

๒). การเกิดพิษต่อไตโดยตรง จากการที่ AmB จับกับ mammalian sterols ของ tubular cell membrane ทำให้เพิ่ม permeability ที่ distal tubule ส่วนต้น เกิดการสูญเสีย K และ Mg จนอาจทำให้เกิดภาวะ K และ Mg ในเลือดต่ำได้

๓). ทำให้สูญเสียความสามารถของการทำ urine acidification ซึ่งทำให้เกิดภาวะ distal renal tubular acidosis เกิด metabolic acidosis

๔). มีผลเพิ่ม aquaporin ๒ water channel ที่บริเวณ collecting duct ทำให้เพิ่มการขับน้ำทำให้เกิดภาวะปัสสาวะมาก

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อไต ได้แก่ เพศชาย, ได้รับยา AmB ขนาดมากกว่า ๓๕ มก.ต่อวัน, มีขนาดยาสะสมมากกว่า ๒ - ๕ กรัม, การได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย, ภาวะ hypovolemia, การได้รับร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต เช่น aminoglycosides หรือ cyclosporine และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่เดิม

แนวทางป้องกันและการจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไต:

๑). การให้สารน้ำ ๐.๕% NSS ก่อนและระหว่างการบริหารยา AmB การได้รับเกลือโซเดียมในขนาดสูงสามารถลดการเกิดหลอดเลือดที่ไตหัตถ์ โดยให้ NSS ๑ ลิตรต่อวัน ระหว่างช่วงที่ให้การรักษาด้วย AmB และให้ขนาด ๑๐ - ๑๕ มล./กก. ก่อนการให้ AmB แต่ครั้งอย่างไรก็ตาม การให้ NSS ต้องให้คนละเส้นกับการให้ AmB

เนื่องจากไม่สามารถเข้ากันได้

๒). การยี้ระยะเวลาการหยุดยา การให้ยา conventional AmB แนะนำให้หยุดยานาน ๒ - ๖ ชั่วโมง เพื่อให้ยากระจายไปเนื้อเยื่ออย่างช้า ๆ ลดอาการข้างเคียงจากยาและลดการเกิดพิษต่อไต มีการศึกษาพบว่า การให้ AmB แบบ continuous (CI) ตลอด ๒๔ ชั่วโมง พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าการให้แบบปกติ แต่อย่างไรก็ตามการให้แบบ CI มีข้อเสีย คือ ผู้ป่วยต้องมีเส้นสำหรับการให้ยาได้ตลอด ๒๔ ชั่วโมง ต้องได้รับการดูแลตลอดการบริหารยา นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อบางชนิดที่ควรได้ยาแบบ concentration-dependent อาจลดลง เช่น *Candida albicans* และ *Cryptococcus neoformans* ลดประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราที่ต่อยา รวมทั้งการติดเชื้อที่ต้องการระดับยาในขนาดสูงในเนื้อเยื่อ เช่น การติดเชื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง

๓). การเปลี่ยน conventional AmB เป็น liposomal AmB เนื่องจากยา liposomal AmB ไป selective targeted cell มากกว่า ทำให้ลดการสะสมยาที่ renal tubular epithelial cell ลดการเกิดพิษต่อไต หลักเกณฑ์การใช้ liposomal AmB คือ

๑. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา conventional AmB ซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- SCr สูงขึ้น หลังได้รับยา conventional AmB

- มีภาวะไตวายบกพร่องอยู่เดิม และได้รับ conventional AmB แล้วค่า SCr เพิ่มขึ้นจากเดิมมากกว่า ๑ มก./ดล.

- มีผลข้างเคียงจากการให้ยา conventional AmB ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยวิธีการอื่น ๆ ได้อย่างน้อย ๓ วัน

๒. ผู้ป่วยโรคไตวายบกพร่อง ที่มีค่า SCr มากกว่าหรือเท่ากับ ๓ มก./ดล. ไม่ได้ทำ chronic dialysis และไม่ได้เป็นโรคไตวายระยะสุดท้าย สามารถใช้ liposomal AmB ได้ โดยไม่จำเป็นต้องใช้ conventional AmB มาก่อน

Aminoglycosides (AMGs)

อุบัติการณ์: พบร้อยละ ๑๐ - ๒๕ และในผู้ป่วยวิกฤตพบได้สูงขึ้น คือ ประมาณร้อยละ ๕๘

พยาธิกำเนิดของการเกิดพิษต่อไต :ATN

- ยา AMGs จับกับ megalin binding receptor ที่ proximal tubule เกิดกระบวนการ pinocytosis และ lysosomal destruction ทำลายไต

- เพิ่มผลของ ADH ที่ distal tubule และทำให้เกิดภาวะ hypomagnesemia

อาการแสดงทางคลินิก: SCr, BUN สูง, hypokalemia, hypomagnesemia, hematuria, proteinuria, non-oliguria ประมาณวันที่ ๕ - ๑๐ หลังจากได้รับยา

ปัจจัยเสี่ยง: ได้รับยาเป็นระยะเวลานาน มียาสะสม และได้รับยาที่ทำให้เกิดพาต่อไตร่วมด้วย เช่น cyclosporine, amphotericin B, vancomycin, radiocontrast agent

แนวทางป้องกัน: หลีกเลี่ยงภาวะขาดน้ำ (volume depletion) การบริหารยา AMGs แบบวันละครั้ง เพื่อลดการสะสมของยาที่ไต

การจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไต: หยุดยา หากพบการเพิ่มขึ้นของ SCr มากกว่าร้อยละ ๓๐ จากค่าเริ่มต้น หลังหยุดยาไตจะกลับมาทำงานเป็นปกติประมาณ ๔ - ๖ สัปดาห์ แต่บางรายไตอาจไม่กลับมาทำงานปกติเช่นเดิม

Radiocontrast agents

อุบัติการณ์: พบร้อยละ ๗ - ๒๕ ในผู้ป่วยที่ได้ iodinated contrast agents น้อยกว่าร้อยละ ๒ ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ และร้อยละ ๕๐ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อไตวายเฉียบพลัน

พยาธิกำเนิดของการเกิดพิษต่อไต: ATN

- การหดตัวของหลอดเลือด proximal และ loop of Henle จากการลด vasodilatory และการเพิ่มขึ้นของ vasoconstriction เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงไต และทำให้ความเข้มข้นของ contrast agent ที่ท่อไตสูงขึ้น
- เกิดจากการสร้าง oxygen free radical ไปทำลายท่อไต

อาการแสดงทางคลินิก:

- SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า ๐.๕ มก./ดล. หรือร้อยละ ๒๕ จากค่าเริ่มต้น, non-oliguria โดยจะเกิดที่เวลา ๒๔-๔๘ ชั่วโมงหลังได้รับยา และ SCr จะเพิ่มขึ้นสูงสุดหลังจากได้รับยา ๓-๕ วัน
 - ตรวจปัสสาวะพบ hyaline, granular casts, urine sodium (UNa) และ FENa น้อยกว่าร้อยละ ๑
- ปัจจัยเสี่ยง:

- Hypotension
- อายุมากกว่า ๗๕ ปี
- โรคไตวายเรื้อรังอยู่เดิม (SCr เริ่มต้นมากกว่า ๑.๕ มก./ดล. eGFR น้อยกว่า ๖๐)
- เบาหวาน หัวใจวาย โลหิตจาง มีปัจจัยเสี่ยงต่อการขาดสารน้ำ

แนวทางการป้องกัน:

- ในกลุ่มเสี่ยง อาจใช้การตรวจวิธีอื่นแทน เช่น MRI
- เลือกใช้ iodinated contrast agent ชนิด non-ionic, low หรือ iso-osmolar agent
- ใช้ contrast agent ให้น้อยที่สุดที่ ๕ มล./กก. (สูงสุด ๓๐๐ มล.)
- หยุดยา Metformin
- ให้ IV crystalloid

วิธีให้ IV crystalloid ดังนี้

๑) IV NSS ๑ มล./กก./ชั่วโมง ๑๒ ชั่วโมงก่อนฉีด contrast agent และ ๑๒ ชั่วโมงหลังฉีด contrast agent หรือ

๒) NaHCO₃ ๓ มล./กก./ชั่วโมง ๑ ชั่วโมงก่อนฉีด contrast agent และ ๑ มล./กก./ชั่วโมง ๖ ชั่วโมงหลังฉีด contrast agent โดย NaHCO₃ จะช่วยลด pH-dependent oxygen free radicals หรือ

๓) ให้ N- acetylcysteine (NAC) ชนิดรับประทาน ร่วมไปกับ IV crystalloid โดย NAC จะช่วยลดการเกิด oxygen free radical

การจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไต: เมื่อหยุดการใช้ contrast agent อาการแสดงทางคลินิกสามารถกลับมาเป็นปกติภายใน ๗ - ๑๐ วัน

๒.๓ ประโยชน์ที่ได้รับ

๒.๓.๑ ต่อตนเอง

เพื่อเพิ่มพูนทักษะการประเมินความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้สามารถป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้อย่างครอบคลุมซึ่งเป็นประโยชน์ต่อภารกิจหน้าที่ของเภสัชกร

๒.๓.๒ ต่อหน่วยงาน

สามารถนำความรู้ที่ได้มาใช้ในการเสริมสร้างสมรรถนะในการประเมินความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา

ส่วนที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรค
ไม่มี

ส่วนที่ ๔ ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

นำความรู้ที่ได้รับจากการประชุมวิชาการฯ มาใช้พัฒนาทักษะการประเมินความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา ซึ่งจะช่วยให้สามารถป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาให้แก่ทีมสหสาขาวิชาชีพ

ลงชื่อ.....*Jrui*.....ผู้รายงาน
(...นางสาวอุษา ลักนลาภลอย...)
เภสัชกรชำนาญการ

ลงชื่อ.....*Jrui*.....หัวหน้าฝ่าย/หัวหน้ากลุ่มงาน
(...นางสาวอุษา ลักนลาภลอย...)
เภสัชกรชำนาญการ

ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา

.....
.....
.....
.....

ลงชื่อ.....*Wu Sun*.....หัวหน้าส่วนราชการ
(...นางปนัดดา ลีลาอุดมศิลป์...)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลผู้สูงอายุบางขุนเทียน