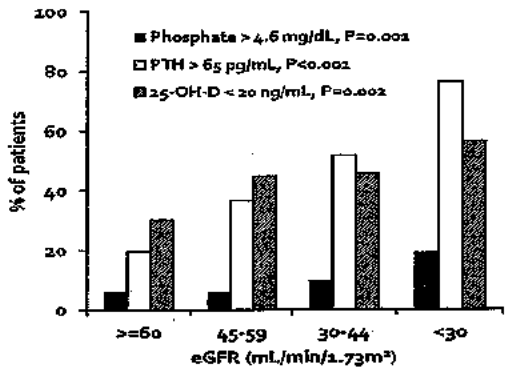
Update on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)

วีรชัย ไชยจามร

บทนำ

ภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและการเมแทบอลิซึมของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease-mineral and bone disorders, CKD-MBD) จัดเป็นภาวะที่พบบ่อยและเป็นความผิดปกติร่วมกันของ parathyroid hormone (PTH) แคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี bone turnover และภาวะ tissue calcification จากข้อมูลในประเทศไทยโดย Chartsrisak K และคณะ ได้ทำการศึกษาความชุกของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ วิตามินดี parathyroid hormone และฟอสฟอรัสในเลือดในโรงพยาบาลรามาธิบดี พบว่าในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตแย่ลงจะมีความผิดปกติมากขึ้นตามระดับความรุนแรงของโรคไต ดังรูปที่ 1[1]



รูปที่ 1 ความชุกของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับวิตามินดี parathyroid hormone และฟอสฟอรัสในเลือด[1]

ในปี พ.ศ. 2560 สมาคม Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ได้แนะนำแนวทางการวินิจฉัย การประเมิน การป้องกัน และการรักษาภาวะ CKD-MBD สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการรักษา KDIGO ยาที่ใช้ในการรักษา การดูแล และบทบาทเภสัชกรสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะนี้ร่วมด้วย รวมถึงสรุปการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญบางประการที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาของแนวทางการรักษาใหม่นี้เทียบกับปี พ.ศ. 2552 ในบทความนี้ด้วย

คำจำกัดความของภาวะ CKD-MBD

ภาวะ CKD-MBD หมายถึง ภาวะที่มีความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและความผิดปกติของกระดูก หลอดเลือด และเนื้อเยื่ออ่อนที่เกิดจากการเสียสมดุลของการเมแทบอลิซึมของกระดูกและแร่ธาตุในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยต้องมีอาการหรือภาวะต่าง ๆ เหล่านี้อย่างน้อยหนึ่งชนิด[2] ได้แก่

1. ความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมของแคลเซียม ฟอสเฟต parathyroid hormone (PTH) และวิตามินดี

2. ความผิดปกติของกระบวนการ bone turnover, mineralization ปริมาตรกระดูก ความยาว หรือความแข็งแรงของกระดูก

3. การเกิดภาวะ vascular หรือ soft tissue calcification

นอกจากนี้ยังให้นิยามของคำว่า renal osteodystrophy ไว้ดังนี้ คือ การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก (bone morphology) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และจัดเป็นตัวบ่งชี้ของนิยามหนึ่งในภาวะ CKD-MBD แบบ systemic โดยการใช้ bone biopsy เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัย และสามารถแบ่งภาวะ renal osteodystrophy ได้เป็น 4 รูปแบบ ดังนี้[3]

1. Osteitis fibrosa cystica หมายถึง การเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์กระดูกทั้ง osteoclast และ osteoblast และมีความผิดปกติของกระดูกแบบ high turnover และพบภาวะ marrow fibrosis

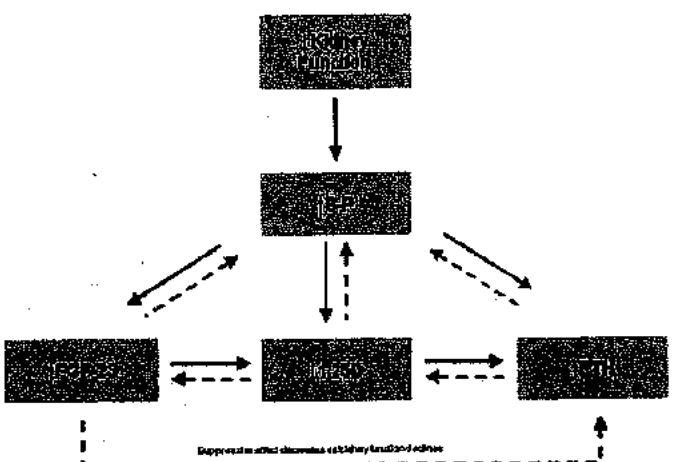
2. Adynamic bone disease หมายถึง ภาวะ low turnover ของกระดูกที่มีการ mineralization แบบปกติ

3. Osteomalacia หมายถึง ภาวะ low turnover ของกระดูกร่วมกับมีความผิดปกติของการ mineralization

4. Mixed uremic osteodystrophy หมายถึง ภาวะที่กระดูกมีความผิดปกติทั้งในแบบ high turnover และการ mineralization ผิดปกติ

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ CKD-MBD

ในภาวะไตปกติ ไตสามารถกรองฟอสฟอรัสจากเลือดได้ในปริมาณมาก แต่ร่างกายจะดูดฟอสฟอรัสกลับที่บริเวณท่อไตได้ถึงร้อยละ 90 ของปริมาณฟอสฟอรัสที่ถูกกรองออกมาทั้งหมด[4] ดังนั้นเมื่อการทำงานของไตลดลงจึงเกิดการสะสมของฟอสฟอรัสในร่างกาย เนื่องจากการทำงานของไตลดลงได้ในทุกระยะของโรคไตเรื้อรัง ขณะที่ยังไม่พบภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง เนื่องจากร่างกายมีการควบคุมสมดุลฟอสฟอรัสผ่านทาง parathyroid hormone (PTH) และ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) โดยพบว่าเมื่อร่างกายมีปริมาณฟอสฟอรัสสูงขึ้นในช่วงแรกของโรคไตเรื้อรัง จะกระตุ้นการหลั่ง PTH และ FGF-23 เพิ่มสูงขึ้น เพื่อให้ร่างกายลดการดูดกลับของฟอสฟอรัสและเพิ่มการขับออกของฟอสฟอรัสที่ไต ตามลำดับ นอกจากนั้น FGF-23 ยังสามารถลดการสร้าง 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25D) และทำให้ลดการดูดซึมของฟอสฟอรัสในทางเดินอาหาร และมีการเพิ่มขึ้นของ PTH จากผลของ FGF-23 ด้วย อย่างไรก็ตามเมื่อโรคไตเรื้อรังรุนแรงมากขึ้น สมดุลของฟอสฟอรัสจะสูญเสียไป และจะเริ่มพบภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูงตามมาได้ ร่วมกับระดับของ PTH และ FGF-23 ที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ดังแสดงในรูปที่ 2[5]



รูปที่ 2 กระบวนการควบคุมสมดุลฟอสฟอรัสในร่างกาย[5]

นอกจากพบความผิดปกติของระดับฟอสฟอรัสในผู้ป่วยกลุ่มนี้แล้ว ยังพบความผิดปกติของวิตามินดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ 25(OH)D ไปเป็น 1,25(OH)2D หรือ calcitriol ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 เนื่องจากการขับฟอสเฟตทางไตลดลง และมีการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ภาวะทั้งสองนี้จะไปลดการทำงานของ CYP27B1 (1-α hydroxylase) ที่ไต ขณะที่การลดลงของ calcitriol และการลดลงของการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็ก ส่งผลให้ระดับ PTH เพิ่มสูงขึ้น โดยระดับ PTH ที่เพิ่มขึ้นนี้จะกระตุ้นการทำงานของ CYP27B1 อย่างไรก็ตามระดับของ calcitriol ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ยังคงต่ำถึงแม้ระดับ PTH จะสูงขึ้นก็ตาม[6]

อาการและอาการแสดงในภาวะ CKD-MBD

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยภาวะนี้มีได้ตั้งแต่อาการของภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง เช่น อาการคัน และปวดข้อ เป็นต้น และภาวะความผิดปกติ เช่น ปวดกระดูก กระดูกหัก กระดูกผิดรูป การเคลื่อนไหวลำบาก การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เนื่องจากความผิดปกติของกระดูก และอาจส่งผลถึงการเสียชีวิตได้ ส่วนภาวะ calcification ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักแสดงอาการปวด และภาวะ soft tissue calcification[3]

นอกจากนั้นยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงกับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะที่สามขึ้นไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดจะพบความสัมพันธ์กับอัตราการตายกับภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง รวมทั้งการเกิด calcification ที่หลอดเลือดยังส่งผลต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย[3] โดยอาการแสดงต่างๆ สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1

การรักษาภาวะ CKD-MBD

การรักษาภาวะ CKD-MBD เน้นการควบคุมระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี และ PTH ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด สมาคม KDIGO[3] แนะนำให้ควบคุมระดับแคลเซียมให้อยู่ในระดับปกติและระดับฟอสฟอรัสให้มีค่าใกล้เคียงกับช่วงปกติ แต่ยังไม่ทราบถึงระดับ PTH ที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ขณะที่เป้าหมายการรักษาของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดสามารถสรุปและเปรียบเทียบคำแนะนำของ K/DOQI[8] และ KDIGO[2] ได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะ CKD-MBD[7]

ระบบ	อาการและอาการแสดง
กระดูกและข้อ	ปวดกระดูก กระดูกหัก กระดูกผิดรูป เส้นเอ็นฉีกขาด
	ภาวะกระดูกอ่อน (osteomalacia), osteitis fibrosa,
	adynamic bone disease (ABD)
	โรคกระดูกพรุน (osteoporosis), calcific periarthritis
กล้ามเนื้อ	ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ (myopathy)
หายใจ	ปอดทำงานบกพร่อง ปอดมีพังผืด (pulmonary fibrosis)
	ความดันในหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension)
หัวใจและหลอดเลือด	กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาโต ภาวะหัวใจล้มเหลว
	ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ตารางที่ 2 เป้าหมายการรักษาตามแนวทางการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยฟอกเลือด

Parameters	KDIGO	K/DOQI
Calcium (มก./ดล.)	ช่วงปกติ	ช่วงปกติ
Phosphorus (มก./ดล.)	ใกล้เคียงกับช่วงปกติ	3.5-5.5
PTH (พก./มล.)	ช่วง 2-9 เท่าของค่าสูงสุด	150-300
	ของค่าปกติของระดับ PTH	

PTH หมายถึง serum intact parathyroid hormone

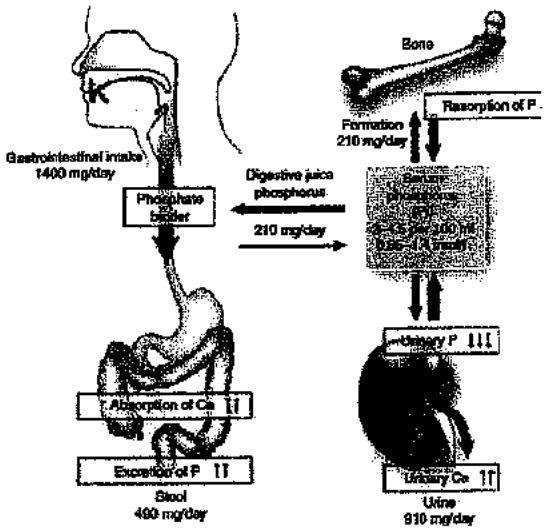
โดยทั่วไปสามารถแบ่งการรักษาภาวะ CKD-MBD ได้เป็น 2 ส่วนคือ การรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง และการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีรายละเอียดดังนี้

การรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูงประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก ได้แก่ การควบคุมอาหารที่มีฟอสฟอรัสสูง การรักษาด้วยยาจับฟอสเฟต และการฟอกเลือดที่เพียงพอ แต่ยังพบว่าประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยฟอกเลือดจำเป็นต้องได้รับยาจับฟอสเฟตเพื่อควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือด[4] และสามารถแสดงผลของยาจับฟอสเฟตได้ดังรูปที่ 3

ยาจับฟอสเฟต (phosphate binder)

ปัจจุบันมียาจับฟอสเฟตหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง และมีการพัฒนายากลุ่มใหม่ขึ้นมาเรื่อยๆ ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ เกลือของอะลูมินัม (aluminum salt) เกลือของแคลเซียม (calcium salt) และกลุ่มที่ไม่ใช่เกลือของแคลเซียม[9]



รูปที่ 3 ผลของยาจับฟอสเฟต[4]

ถึงแม้ว่าประสิทธิภาพของยาจับฟอสเฟตไม่มีความแตกต่างกัน จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของยาจับฟอสเฟตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังของ Navaneethan และคณะ พบว่ายังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะบอกได้ว่ากลุ่มยาจับฟอสเฟตใดดีกว่ากันในด้านอัตราการตายและผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด[10] สอดคล้องกับการศึกแบบ meta-analysis ของ Palmer และคณะในปี พ.ศ. 2559 พบว่ายังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนในปัจจุบันที่แสดงให้เห็นว่ายาจับฟอสเฟตลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ถึงแม้ว่าผลลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) ของยา sevelamer จะดีกว่ายาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR, 0.39; 95% CI, 0.21-0.74) แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นผลเสียมาจากการใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ หรือเป็นผลดีจากการใช้ยา sevelamer หรือเป็นผลจากยาทั้งสองชนิด และได้นำเสนอผลลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุของการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มต่างๆ[11] ไว้ในรูปที่ 4

คุณสมบัติของยาจับฟอสเฟตในอุดมคติ[4] ประกอบด้วย

- มีความชอบในการจับฟอสฟอรัสเพื่อลดจำนวนเม็ดยาที่ใช้
- จับฟอสฟอรัสได้รวดเร็วโดยไม่สัมพันธ์กับ pH ในทางเดินอาหาร
- มีการละลายต่ำ

Sevelamer					
0.50 (0.09, 2.65)	Lanthanum				
0.39 (0.21, 0.74)	0.78 (0.16, 3.72)	Calcium			
1.04 (0.27, 3.97)	2.08 (0.26, 16.5)	2.67 (0.63, 11.4)	Iron		
0.71 (0.09, 5.46)	1.42 (0.12, 17.4)	1.82 (0.23, 14.7)	0.68 (0.07, 6.40)	Sucroferric	
0.47 (0.08, 2.59)	0.93 (0.11, 8.05)	1.20 (0.21, 6.77)	0.45 (0.08, 2.66)	0.66 (0.10, 4.29)	Ferric citrate

รูปที่ 4 ค่า network estimated odd ratios (ORs) ของยาจับฟอสเฟตต่ออัตราการตายจากทุกสาเหตุ[11]

- ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้น้อยหรือไม่ดูดซึมเลย
- มีรูปแบบยาเม็ดรับประทาน
- รสชาติดี
- ราคาถูก

1. Aluminum salt หรือเกลือของอะลูมินัม

มีการใช้ยาจับฟอสเฟสของเกลืออะลูมินัมมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2513 และยังคงมีการใช้ต่อเนื่องมาถึงปัจจุบัน เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา โดยกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ในการลดฟอสฟอรัสในเลือด ได้แก่ aluminum ion จับกับฟอสฟอรัสในทางเดินอาหารได้เป็น aluminum phosphate ที่ไม่ละลายน้ำและไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด

ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ cognitive disturbance, osteomalacia และ anemia จึงทำให้ปัจจุบันมีการใช้ลดลง โดยพบรายงานการเกิดพิษจากการใช้ยาในขนาดต่ำของผู้ป่วยฟอกเลือด ดังนั้นในปัจจุบันจึงเลือกใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงแบบ salvage therapy ในช่วงระยะเวลาที่สั้นที่สุด

2. Calcium salt หรือเกลือของแคลเซียม

Calcium based phosphate binder ที่มีจำหน่ายทั่วไปได้แก่ calcium carbonate และ calcium acetate และเป็นยากลุ่มที่ใช้กันทั่วไปเนื่องจากมีราคาถูกและมีประสิทธิภาพในการลดฟอสฟอรัสในเลือดได้ดี[4,12] อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยพบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา โดยเฉพาะอย่าง

ยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีร่วมด้วย รวมทั้งสามารถถดการสร้าง parathyroid hormone และพบอุบัติการณ์การเกิด adynamic bone disease ได้ นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิด soft tissue และ vascular calcification ในกลุ่มที่ได้รับยาแคลเซียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[13]

ยา calcium acetate สามารถจับฟอสฟอรัสได้ดีกว่ายา calcium carbonate โดยมีการศึกษาพบว่า ยา calcium acetate สามารถลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดได้ดีกว่า calcium carbonate ในจำนวนขนาดยาที่เท่ากันของยาทั้งสองชนิดนี้ ขณะที่ยา calcium acetate มีราคาที่สูงกว่ายา calcium carbonate[4] อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้ยังไม่มีการศึกษาถึงผลทางคลินิก เช่น อัตราการตาย การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ vascular calcification จึงยังไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่ายากลุ่มเกลือของแคลเซียมตัวใดมีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่ากัน รวมทั้งการศึกษาต่างๆ มีการใช้ยาที่มีขนาดแตกต่างกันและมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาน้อย นอกจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูงแล้วยากลุ่มเกลือของแคลเซียมยังพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร โดยที่ยา calcium carbonate มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่ายา calcium acetate[12]

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับฟอสฟอรัสจากอาหารที่รับประทานเข้าไปในทางเดินอาหาร ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรรับประทานด้วยการเคี้ยวพร้อมอาหารคำแรก หากผู้ป่วยลืมรับประทานตามวิธีนี้ สามารถรับประทานยาภายในครึ่งชั่วโมงหลังรับประทานอาหาร[3] ข้อบ่งใช้ตามแนวทางการรักษาของ National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ในปี พ.ศ. 2546 แนะนำการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มเกลือของแคลเซียมเป็นยาจับฟอสเฟตตัวแรกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะ 3 และ 4 รวมถึงเป็นยาจับฟอสเฟตตัวเลือกในผู้ป่วยฟอกเลือด โดยที่ขนาดยาแคลเซียมต่อวันไม่ควรเกิน 1,500 มก. ของธาตุแคลเซียม[8]

ขณะที่คำแนะนำของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ในปี พ.ศ. 2560 แนะนำการใช้ยาจับฟอสเฟตโดยพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับฟอสเฟตอย่างต่อเนื่อง ระยะของโรคไตเรื้อรัง อาการแทรกซ้อนอื่นๆ ของ chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD) และอาการไม่พึงประสงค์ของยา เนื่องจากในแนวทางการรักษา KDIGO กล่าวว่าไม่มีหลักฐานทางวิชาการเพียงพอในการ

แนะนำยากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเป็นยาจับฟอสเฟตหลักสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้[2]

3. Sevelamer hydrochloride และ carbonate

Sevelamer hydrochloride จัดเป็นยาจับฟอสเฟตตัวแรกที่ไม่มีส่วนประกอบของ calcium และ aluminum ในรูปแบบของ poly(allylamine hydrochloride) polymer ที่ไม่ถูกดูดซึม โดยในแต่ละแขนของคาร์บอนอะตอมจะมีสารประกอบเอมีน (amine groups) เมื่อยานี้เข้าสู่ทางเดินอาหารจะถูกเปลี่ยนแปลงและจับฟอสฟอรัสผ่านทางพันธะ ionic และ hydrogen[4,14] มีการศึกษาแสดงถึงประสิทธิภาพในการลดฟอสฟอรัสในเลือดของยานี้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับยาเกลือของแคลเซียม แต่กลับพบว่ามีประโยชน์ในด้านการลดลงของ coronary และ aortic calcification ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร และภาวะเลือดเป็นกรด นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงราคายาที่สูงและต้องใช้จำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อครั้งปริมาณมากซึ่งส่งผลกระทบต่อความร่วมมือของผู้ป่วยได้[4]

มีการศึกษาแบบ multicenter, randomized, open-label, parallel design ของ Suki และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา sevelamer กับยาเกลือของแคลเซียมต่ออัตราการเสียชีวิตรวม และการเสียชีวิตในสาเหตุต่างๆ โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาประมาณ 20 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมพบว่ายา sevelamer มีประโยชน์ในการลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี[15] สอดคล้องกับการศึกษาของ Block และคณะที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา sevelamer และยาเกลือของแคลเซียมในการติดตามการเกิด calcification โดยพิจารณาจาก coronary artery calcium (CAC) score ในผู้ป่วยที่เริ่มการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 127 ราย พบว่าค่า baseline CAC score เป็นปัจจัยในการทำนายที่สำคัญต่ออัตราการตาย แต่อัตราการตายไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่ม[16]

ปัจจุบันมีรูปแบบของยา sevelamer รูปแบบใหม่คือยา sevelamer carbonate โดยการเปลี่ยนรูปแบบของเกลือจาก hydrochloride มาเป็น carbonate เพื่อลดปัญหาการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากเกลือของยาในรูปแบบเดิม[4]

4. Lanthanum carbonate

Lanthanum ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2382 โดย Carl Gustaf Mosander

ซึ่งมีประจุบวกสามเช่นเดียวกับ aluminum กลไกการออกฤทธิ์ของยา lanthanum คือ การจับฟอสฟอรัสในทางเดินอาหาร โดยความสามารถในการจับฟอสฟอรัสของ lanthanum carbonate อยู่ในช่วง pH 1-7 และสามารถจับกับฟอสฟอรัสได้ดีในช่วง pH 3-5 ดังนั้น lanthanum carbonate จึงสามารถจับกับฟอสฟอรัสที่สภาวะความเป็นกรดสูงในกระเพาะอาหาร และยังสามารถจับกับฟอสฟอรัสในลำไส้เล็กส่วน duodenum และ jejunum ที่มี pH สูงขึ้นได้[14] ยา lanthanum carbonate มีจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกามาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 และในสหราชอาณาจักรในปี 2549 จัดเป็นยากลุ่มที่ไม่มีส่วนประกอบของ aluminum และ calcium รวมทั้งมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยกว่าร้อยละ 0.0013 สำหรับส่วนที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะถูกขจัดออกจากร่างกายผ่านทางน้ำดี จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา lanthanum มีประสิทธิภาพในการจับฟอสฟอรัสไม่ต่างจากยา aluminum เนื่องจากเป็นยาที่มีประจุสามบวกเช่นเดียวกัน แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่ำกว่า[4]

ข้อมูลการศึกษาทางด้านประสิทธิภาพของยา lanthanum พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา calcium carbonate จากการศึกษาของ Hutchison และคณะที่ได้ทำการศึกษาแบบ randomized ในผู้ป่วยจำนวน 800 ราย โดยพิจารณาจากการลดลงของระดับฟอสฟอรัสในเลือดให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.57 มก./ดล. พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้รับยา lanthanum และยาเกลือของแคลเซียมสามารถลดระดับฟอสฟอรัสให้เข้าสู่เป้าหมายได้ไม่แตกต่างกันเมื่อสิ้นสุดการศึกษา และกลุ่มที่ได้รับยา lanthanum เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเกลือของแคลเซียม (ร้อยละ 0.4 และ 20.2 ตามลำดับ)[17] นอกจากนั้นยังสามารถช่วยเรื่อง adherence ของผู้ป่วยได้เนื่องจากยามีประสิทธิภาพที่ดีจึงใช้จำนวนเม็ดยาในการรักษาไม่มากนัก[4]

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาวของยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยฟอกเลือดได้แก่ ผลต่อกระดูกและพิษต่อตับ[18] แต่จากการศึกษาการใช้ยาในระยะเวลา 1, 2, 3 และ 6 ปี ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตราย[19-21] นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยา lanthanum ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวนมากกว่า 850,000 ราย-ปี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการใช้ยานี้[22]

จากที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาจับฟอสเฟต สามารถเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียได้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของยาจับฟอสเฟต[3,4]

ยาจับฟอสเฟต	ข้อดี	ข้อเสีย
Aluminum salt	• มีประสิทธิภาพโดยไม่ขึ้นกับ pH ในทางเดินอาหาร • ราคาถูก	• เกิดภาวะพิษจาก aluminum • ไม่ทราบขนาดที่ปลอดภัย • ต้องได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด
Calcium carbonate	• ไม่มีส่วนประกอบของ aluminum • ประสิทธิภาพปานกลาง • ใช้จำนวนเม็ดยาพอสมควร	• ประสิทธิภาพขึ้นกับ pH ในทางเดินอาหาร • รสชาติไม่ดี • เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง • อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร • เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด calcification
Calcium acetate	• ไม่มีส่วนประกอบของ aluminum • ประสิทธิภาพไม่ขึ้นกับ pH มากนัก • ราคาค่อนข้างสูง • ปริมาณแคลเซียมที่เข้าสู่ร่างกายต่ำกว่าเกลือ carbonate	• เม็ดใหญ่ไม่สะดวกในการรับประทาน • เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง • อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร • เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด calcification
Sevelamer	• ไม่มีส่วนประกอบของ calcium และ aluminum • ไม่ดูดซึมในทางเดินอาหาร • ประสิทธิภาพปานกลาง • ช่วยลด total และ low-density lipoprotein cholesterol	• ราคาแพง • ประสิทธิภาพขึ้นกับ pH ในทางเดินอาหาร • ใช้จำนวนเม็ดมาก • อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร • รบกวนการดูดซึมของวิตามินที่ละลายในไขมัน
Lanthanum carbonate	• ไม่มีส่วนประกอบของ calcium และ aluminum • ประสิทธิภาพดีโดยไม่ขึ้นกับ pH ในทางเดินอาหาร • ใช้จำนวนเม็ดยาน้อย	• ราคาแพง • อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร • ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้เล็กน้อย

การรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประกอบด้วยการรักษาภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และการใช้ยาเพื่อลดระดับ PTH ได้แก่ยา calcitriol หรือยากลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี และยา cinacalcet

เนื่องจากความหมายของคำว่า วิตามินดี ยังเป็นที่เข้าใจสับสนและไม่ตรงกัน เช่น ทางวักกะวิทยา วิตามินดีให้ความหมายรวมทั้งทางด้านโภชนาการ สารจากธรรมชาติ และสารสังเคราะห์ จึงเป็นเหตุให้สมาคม Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO)[2] ได้ให้คำจำกัดความของวิตามินดีชนิดต่างๆ ไว้ดังนี้

1. **วิตามินดี** หมายถึง cholecalciferol และ/หรือ ergocalciferol

2. **25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)** หมายถึง 25-hydroxylated metabolite ของวิตามินดี ได้แก่ ercalcidiol หรือ calcidiol

3. **Calcitriol** หมายถึง 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)2D)

4. **Vitamin D analog** หมายถึง อนุพันธ์ของ vitamin D_2 และ vitamin D_3 ได้แก่ อนุพันธ์สังเคราะห์ที่มีการศึกษาทางคลินิก เช่น doxercalciferol, paricalcitol, alfacalcidol, falecalcitriol และ 22-oxacalcitriol (maxacalcitriol)

นอกจากนี้ สมาคมยังแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้คำว่า activated vitamin D สำหรับยา calcitriol และอนุพันธ์ของยานี้ เนื่องจากในปัจจุบัน พบว่าวิตามินดีในทุกรูปแบบมีฤทธิ์ระดับเซลล์ จากการที่เซลล์สามารถเปลี่ยนแปลงวิตามินดีให้มีฤทธิ์ด้วยตัวเองได้ จากกระบวนการ hydroxylation และ degradation[2,23]

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด สมาคม KDIGO แนะนำให้พิจารณาการรักษาจากระดับ PTH เลือด ในกรณีที่ระดับ PTH ในเลือดสูงกว่าค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper normal limit) ให้เริ่มจากการปรับปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลให้ระดับ PTH ในเลือดสูงขึ้น เช่น ระดับฟอสเฟตในเลือดสูง ระดับแคลเซียมต่ำ การรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟตสูง และภาวะขาดวิตามินดี ส่วนการรักษาด้วยยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดีให้เลือกใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่มีภาวะ hyperparathyroidism แบบรุนแรงและมีระดับ PTH เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง

เป้าหมายของระดับ PTH ที่ต้องการในผู้ป่วยฟอกเลือดคือ ในช่วง 2-9 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติของระดับ PTH หากพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ PTH ในเลือดในช่วงเป้าหมายนี้อย่างชัดเจนสามารถทำการเริ่มยากลุ่มวิตามินดีหรือปรับเปลี่ยนการรักษา

เพื่อป้องกันไม่ให้ระดับ PTH ออกนอกช่วงเป้าหมายการรักษานี้ โดยในผู้ป่วยฟอกเลือดสามารถเลือกใช้ยากลุ่ม calcimimetic ได้แก่ cinacalcet, calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี หรือการใช้ยาร่วมกันระหว่างยากลุ่ม calcimimetic และ calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี และหากผู้ป่วยล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แนะนำให้ทำ parathyroidectomy ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3a ถึงผู้ป่วยฟอกเลือด (5D)[2]

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism

1. การรักษาด้วยการทดแทนวิตามินดี

มีการศึกษาหลายฉบับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ถึงผลของวิตามินดีต่อ biochemical end point จากการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยจำนวน 264 ราย พบว่า การให้วิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลเพิ่มระดับ 25(OH)D และลดระดับ PTH ลงได้ถึง 31.5 พก./มล. (95%CI -57 ถึง -6.1) โดยที่ไม่ส่งผลต่อระดับแคลเซียมและฟอสเฟต[24] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในรูปแบบ RCT ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-4 จำนวน 87 รายที่ได้รับยา cholecalciferol ขนาด 5,000 IU หรือ 20,000 IU ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 12 เดือน พบว่าระดับ PTH ลดลงทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ 1,25(OH)2D ของทั้งสองกลุ่มเช่นกัน[25] อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Chandra และคณะเมื่อปี พ.ศ. 2551 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 20 รายที่ได้รับวิตามินดีหรือยาหลอกจำนวน 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินดีมีระดับ 25(OH)D เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอย่างสถิติ แต่ระดับ PTH และ 1,25(OH)2D ไม่เปลี่ยนแปลง[26]

จากการศึกษาต่างๆ ข้างต้นสรุปได้ว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่มีภาวะ vitamin D insufficiency ตามคำนิยามของ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)[6] หรือ IOM[27] กล่าวคือ ภาวะที่มีระดับ 25(OH)D ในเลือดอยู่ในช่วง 10 ถึง 30 นก./มล. หรือน้อยกว่า 20 นก./มล. ตามลำดับ รวมทั้งแนวทางการรักษาของ KDIGO[4] ที่แนะนำให้มีการให้วิตามินดีเพื่อหวังผลในการควบคุมสมดุลแคลเซียมและฟอสเฟตในร่างกาย อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในประชากรทั่วไป และยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

2. ยา calcitriol และอนุพันธ์

ยา calcitriol และอนุพันธ์จัดเป็นกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ secondary

hyperparathyroidism มาเป็นเวลานานแล้ว ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา การศึกษาส่วนใหญ่ของยา calcitriol และอนุพันธ์เป็นการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือด ซึ่งพบว่า มีประโยชน์ในการลดอัตราการตายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ รวมทั้งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ยังพบประโยชน์จากการได้รับยา calcitriol ทั้งในด้านลดความเสี่ยงในการเกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายและลดอัตราการเสียชีวิตด้วยถึงแม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบ observational และยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้[23] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบ prospective cohort เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด aortic arch calcification กับขนาดยา alfacalcidol ในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย จำนวน 65 รายในช่วงระยะเวลา 2 ปี พบว่าการได้รับยา alfacalcidol ในขนาดสูงสามารถชะลอการเกิด aortic calcification ได้[28]

นอกจากนั้นยา calcitriol ยังมีผลในการลด albuminuria ซึ่งจัดเป็นตัวทำนายการดำเนินไปของโรคไต ผ่านการออกฤทธิ์ที่ vitamin D receptor (VDR) ที่ไต การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า หนูที่ไม่มี VDR (VDR knockout mice) จะเกิดภาวะ severe albuminuria, glomerulosclerosis และ basement membrane หนาตัวขึ้น ภาวะเหล่านี้จะหายไป เมื่อได้รับยา calcitriol[23] และผลการศึกษาในสัตว์ทดลองนี้สอดคล้องกับการศึกษาแบบ double-blind RCT ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-4 ที่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 400 มก. ใน 24 ชม. จำนวน 61 ราย โดยทำการเปรียบเทียบยา paricalcitol และยาหลอกเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา paricalcitol มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก[29] และการศึกษา RCT ขนาดใหญ่ที่ชื่อว่าการศึกษา VITAL ได้ทำการเปรียบเทียบการได้รับยา paricalcitol ขนาดยา 1 และ 2 มคก./วัน และยาหลอก เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า urine albumin-creatinine ratio ในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 2 ที่มีภาวะ microalbuminuria และมีค่า glomerular filtration rate (GFR) อยู่ในช่วง 39-42 มล./นาที รวมทั้งผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin receptor blocking agents พบว่า กลุ่มที่รับยา paricalcitol มีภาวะ proteinuria ลดลงมากกว่ายาหลอกถึงร้อยละ 15 (95% CI -28 ถึง 1, p = 0.071) และเมื่อพิจารณาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาในขนาด 2 มคก./วัน พบว่ากลุ่มนี้มี 24-h urine albumin excretion ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[30]

ส่วนการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism ของยา calcitriol และอนุพันธ์นั้น ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลมาจากการศึกษาแบบ placebo-controlled ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบการรักษาระหว่างยา calcitriol และอนุพันธ์ของมัน โดยที่ผลการศึกษามีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น และการศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม[23] การศึกษาแบบ crossover[31] ในผู้ป่วยฟอกเลือดจำนวน 59 ราย ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism จากยา calcitriol เป็น paricalcitol และทำการติดตามเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนแปลงการรักษามีระดับ PTH รวมถึงแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดลดลง นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในรูปแบบเดียวกันของผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 30 รายในประเทศอิตาลี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น paricalcitol นอกจากมีระดับ PTH ที่ลดลงแล้ว ผู้ป่วยยังมีขนาดของต่อม parathyroid ที่ลดลงด้วย และไม่พบความแตกต่างกันของระดับฟอสเฟตทั้งกลุ่มที่ได้รับยา calcitriol และ paricalcitol[32] สำหรับในประเทศไทยมีการใช้ยา alfacalcidol ซึ่งเป็น 1(OH)D นอกเหนือจากการใช้ยา calcitriol โดยประสิทธิภาพของยา alfacalcidol นั้น มีรายงานในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา alfacalcidol และยา calcitriol แบบ RCT ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 32 รายเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งทางด้านระดับ PTH แคลเซียม และฟอสเฟตในเลือดของผู้ป่วย[23]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดระดับ PTH ระหว่างยา cholecalciferol กับยา doxercalciferol ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 จำนวน 47 ราย ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ายา doxercalciferol สามารถลดระดับ PTH ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนได้รับยา แต่ไม่พบความแตกต่างกันในการลดระดับ PTH ของยาทั้งสองชนิดอย่างมีนัยสำคัญ[33] ขณะที่มีผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ควรได้รับทั้งวิตามินดีและยา calcitriol เพื่อหวังผลการรักษาทั้งระบบ endocrine และ autocrine รวมทั้งการลดปริมาณการใช้ยา 1,25(OH)2D ลง ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษายืนยันชัดเจนในปัจจุบัน[34,35]

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้วิตามินดี calcitriol และอนุพันธ์ของวิตามินดี ได้แก่ ภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของการให้ยากลุ่มนี้ ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้มีการติดตามระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดร่วมด้วยระหว่างการรักษา[9]

3. ยากลุ่ม calcimimetic

ยาในกลุ่ม calcimimetic ได้แก่ยา cinacalcet ออกฤทธิ์ลดระดับ PTH โดยไม่มีผลเพิ่มระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด มีการศึกษาหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ cinacalcet ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงเป้าหมายการรักษาทางด้านระดับ PTH แคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือดได้ดีขึ้น[3] สอดคล้องกับผลการศึกษาแบบ meta-analysis[36] ในปี พ.ศ. 2557 ที่ได้ทำการประเมินผลดีและผลเสียของการใช้ยา cinacalcet โดยพิจารณาจากผลสัมฤทธิ์การรักษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง พบว่าการใช้ยา cinacalcet สามารถลดระดับ PTH ได้ และลดความจำเป็นในการเข้ารับการทำ parathyroidectomy ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดร่วมกับมีภาวะ secondary hyperparathyroidism แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายรวมและอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ดังนั้นในปัจจุบันการใช้ยา cinacalcet มีการใช้เฉพาะในผู้ป่วยฟอกเลือด และต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน และภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ[3,36] โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยที่ได้รับยา cinacalcet มีระดับแคลเซียมในเลือดลดลง ควรหยุดยาหรือปรับลดขนาดยาลง[3]

จากข้อมูลยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 4

การติดตามผลการรักษาภาวะ CKD-MBD

สมาคม KDIGO ได้ทำการแนะนำการวินิจฉัยและติดตามการรักษาภาวะ CKD-MBD โดยแนะนำการติดตามระดับ แคลเซียม ฟอสฟอรัส PTH และ bone-specific alkaline phosphatase (bALP) ตั้งแต่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเข้าสู่ระยะที่ 3 และติดตามด้วยความถี่ตามระยะของโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยพิจารณาจากแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกตัวร่วมกันมากกว่าการพิจารณาผลตรวจเพียงค่าใดค่าหนึ่ง[2]

สรุปการเปลี่ยนแปลงของแนวทางการรักษา CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 ที่สำคัญบางประการ[2]

ใน พ.ศ. 2560 ทางสมาคม KDIGO ได้ออก KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney

ตารางที่ 4 ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ secondary hyperparathyroidism[3]

ยาที่ใช้	ข้อดี	ข้อเสีย
Calcitriol	• มีประสิทธิภาพในการรักษา • ออกฤทธิ์ได้เลย ไม่จำเป็นต้องไปถูกเปลี่ยนรูปที่ตับ	• เกิดภาวะแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดสูง
Alfacalcidol	• มีประสิทธิภาพในการรักษา	• เกิดภาวะแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดสูง • จำเป็นต้องไปถูกเปลี่ยนรูปที่ตับให้อยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้
Cinacalcet	• มีประสิทธิภาพในการรักษา • ไม่เกิดภาวะแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดสูง	• ราคาแพง • เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน • เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ • ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดเท่านั้น

ตารางที่ 5 ความถี่ในการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแคลเซียม ฟอสฟอรัส และ PTH ในเลือดตามระยะของโรคไตเรื้อรังของแนวทางการรักษา KDIGO[2]

Parameters	CKD stage 3	CKD stage 4	CKD stage 5 รวมถึงผู้ป่วยฟอกเลือด
Calcium และ phosphorus	6-12 เดือน	3-6 เดือน	1-3 เดือน
PTH	ขึ้นกับค่า baseline ของผู้ป่วยและการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง	6-12 เดือน	3-6 เดือน
bALP	-	ทุก 12 เดือนหรือถี่ขึ้นหากระดับ PTH เพิ่มสูงขึ้น	ทุก 12 เดือนหรือถี่ขึ้นหากระดับ PTH เพิ่มสูงขึ้น

PTH หมายถึง serum intact parathyroid hormone, bALP หมายถึง bone-specific alkaline phosphatase

Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) เมื่อเปรียบเทียบกับแนวการรักษาภาวะนี้ในปี พ.ศ. 2552 พบว่ามีข้อสังเกตหลายประการที่เพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาเดิม เนื่องจากมีการศึกษาต่างๆ ที่น่าสนใจและเกี่ยวข้องกับการจัดการภาวะนี้ออกมาภายหลังจากปี พ.ศ. 2552 และได้สรุปข้อแตกต่างของแนวทางการรักษาทั้งสองปีบางประการเฉพาะส่วนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังตารางที่ 6

บทสรุป

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่มักพบภาวะแทรกซ้อน CKD-MBD จากการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ ระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส วิตามินดี และ PTH ในเลือด และส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกและการเกิด vascular calcification ตามมาได้ การรักษาภาวะนี้มีความซับซ้อนเนื่องจากสัมพันธ์กับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายชนิด และการใช้ยาส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ ดังนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องมีการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการการให้ความรู้ผู้ป่วยและอาศัยการทำงานร่วมกันของทีมสหสาขาวิชาชีพ รวมถึงการติดตามการเปลี่ยนแปลงของการศึกษาหรือแนวทางการรักษามาตรฐานให้ทันสมัยอยู่เสมอ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพการรักษาสูงสุด ลดโอกาสเกิดการไม่พึงประสงค์ และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นตามมา

ตารางที่ 6 ข้อสรุปและข้อเปรียบเทียบของข้อแนะนำบางประการ KDIGO CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 และ 2552 ตามลำดับ[2]

คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2560*	คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2552	เหตุผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาในปี พ.ศ. 2552
4.1.1 การรักษาภาวะ CKD-MBD ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะ 3a-5D ควรพิจารณาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส และ PTH ในเลือดร่วมกันเสมอ	ไม่มีคำแนะนำในเรื่องนี้	ข้อนี้เป็นข้อแนะนำที่เพิ่มเข้ามาใหม่เพื่อแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์และความซับซ้อนของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในภาวะนี้ จึงควรพิจารณาร่วมกันในการตัดสินใจให้การรักษา
4.1.2 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D แนะนำให้ควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดให้ใกล้เคียงกับค่าปกติ	4.1.1 ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 แนะนำให้ควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าปกติ สำหรับผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้ควบคุมระดับฟอสฟอรัสให้ใกล้เคียงกับค่าปกติ	ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นประโยชน์ที่ชัดเจนในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดให้อยู่ในช่วงปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-4 รวมถึงข้อมูลทางด้านความปลอดภัยด้วย ดังนั้นการรักษาจึงเน้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperphosphatemia อย่างชัดเจน (overt hyperphosphatemia)
4.1.3 การรักษาภาวะ CKD-MBD ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D ผู้ใหญ่ ควรหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง	4.1.2 การรักษาภาวะ CKD-MBD ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5D แนะนำให้ควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดอยู่ในช่วงปกติ	ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเล็กน้อยหรือไม่มีอาการด้วยอย่างเช่นผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม calcimimetic ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา เพื่อหลีกเลี่ยงการให้ยาแคลเซียมอย่างไม่เหมาะสมและเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงได้
ขณะที่การรักษาภาวะนี้ในผู้ป่วยเด็กในระยะโรคเดียวกันแนะนำให้ควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมตามช่วงอายุของเด็ก		
4.1.4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดแนะนำให้ใช้ยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมเท่ากับ 1.25 และ 1.50 มิลลิโมล/ลิตร (2.5 และ 3.0 มิลลิอีควิวาเลนท์/ลิตร)	4.1.3 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้ใช้น้ำยาฟอกเลือดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียมเท่ากับ 1.25 และ 1.50 มิลลิโมล/ลิตร (2.5 และ 3.0 มิลลิอีควิวาเลนท์/ลิตร)	ถึงแม้จะมีการศึกษาที่มีคุณภาพเพิ่มเติมมากขึ้น แต่ยังไม่สามารถระบุได้ว่า ความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดใดที่ดีกว่ากัน คำแนะนำจึงไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิม แต่เพิ่มระดับคำแนะนำจาก 2D เป็น 2C

ตารางที่ 6 ข้อสรุปและข้อเปรียบเทียบของข้อแนะนำบางประการ KDIGO CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 และ 2552 ตามลำดับ[2] (ต่อ)

คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2560*	คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2552	เหตุผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาในปี พ.ศ. 2552
4.1.5 การรักษาเพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D พิจารณาการรักษาในผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของฟอสฟอรัสในเลือดอย่างต่อเนื่อง (progressively or persistently)	4.1.4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 และ 5D แนะนำการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟตในการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และการเลือกใช้ยาจับฟอสเฟตให้พิจารณาจากระยะของโรคไตเรื้อรัง ภาวะอื่นๆ ของ CKD-MBD ที่เกิดร่วมกัน ยาอื่นที่ใช้ และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	เนื่องจากไม่มีข้อมูลของประโยชน์จากการป้องกันภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในช่วงแรก (early preventive) จึงเปลี่ยนเป็น พิจารณาการรักษาในผู้ป่วยการเพิ่มขึ้นของฟอสฟอรัสในเลือดอย่างต่อเนื่อง และเปลี่ยนจากการใช้คำว่า "ยาจับฟอสเฟต" เป็นคำว่า "การรักษาเพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือด" เนื่องจากการรักษารวมไปถึงการใช้ยา การควบคุมอาหาร และการฟอกเลือด
4.1.6 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D ที่ได้รับการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟต ต้องจำกัดขนาดยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ สำหรับผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D ให้เลือกใช้ยาจับฟอสเฟตจากระดับแคลเซียมในเลือด	4.1.5 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D ร่วมกับภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง แนะนำให้จำกัดขนาดยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ และ/หรือ ขนาดยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องหรือกลับเป็นซ้ำ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D ร่วมกับภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง แนะนำให้จำกัดขนาดยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ arterial calcification และ/หรือ adynamic bone disease และ/หรือมีระดับ PTH ในเลือดต่ำอย่างต่อเนื่อง	จากข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial (RCT) จำนวนสามการศึกษา สนับสนุนการจำกัดขนาดยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียม เป็นองค์ประกอบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ในทุกระยะของโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 6 ข้อสรุปและข้อเปรียบเทียบของข้อแนะนำบางประการ KDIGO CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 และ 2552 ตามลำดับ[2] (ต่อ)

คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2560*	คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2552	เหตุผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาในปี พ.ศ. 2552
4.1.8 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5Dสามารถเลือกใช้การจำกัดการรับประทานอาหารที่มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบเพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกันกับการรักษาประเภทอื่น และควรให้คำแนะนำถึงแหล่งที่มาของฟอสฟอรัสจากอาหาร เช่น จากสัตว์ พืช หรือสารปรุงแต่งอาหาร (additive)	4.1.7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5D สามารถเลือกใช้การจำกัดการรับประทานอาหารที่มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบเพียงอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกันกับการรักษาประเภทอื่น	ในแนวทางรักษาฉบับนี้ได้เพิ่มความสำคัญของแหล่งที่มาของฟอสฟอรัสจากอาหาร เนื่องจากแหล่งที่มาที่แตกต่างกัน มีผลต่อปริมาณฟอสฟอรัสที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และส่งผลต่อคำแนะนำในการเลือกรับประทานอาหารในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
4.2.1 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด ยังไม่ทราบช่วงที่เหมาะสมของระดับ PTH ในเลือด อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาแนะนำในกรณีผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (progressively or persistently) มากกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ ควรได้รับการประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ การรับประทานอาหารที่มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบ และภาวะขาดวิตามินดี	4.2.1 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด ยังไม่ทราบช่วงที่เหมาะสมของระดับ PTH ในเลือด อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาแนะนำในกรณีผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ในเลือด มากกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ ควรได้รับการประเมินภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และภาวะขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะCKD-MBD ควรได้รับการแก้ไข ดังต่อไปนี้ จำกัดการรับประทานอาหารที่มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบ การใช้ยาจับฟอสเฟต และ/หรือการใช้ยากลุ่มวิตามินดี	ทางกลุ่มผู้จัดทำแนวทางการรักษาให้ความเห็นว่า การเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของระดับ PTH ในเลือดอาจแสดงให้เห็นถึงการปรับตัวของร่างกายในภาวะที่การทำงานของไตลดลง และได้มีการปรับเปลี่ยนข้อความในแนวทางการรักษาจาก ระดับ PTH ในเลือด มากกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ มาเป็น ในกรณีผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (progressively or persistently) มากกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ รวมทั้งการรักษาภาวะนี้ ไม่ควรพิจารณาจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงค่าเดียว และให้พิจารณาจากแนวโน้มของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมากกว่าหนึ่งค่าประกอบกัน

ตารางที่ 6 ข้อสรุปและข้อเปรียบเทียบของข้อแนะนำบางประการ KDIGO CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 และ 2552 ตามลำดับ[2] (ต่อ)

คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2560*	คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2552	เหตุผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาในปี พ.ศ. 2552
4.2.2 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3a-5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด ไม่แนะนำให้ใช้ยา calcitriol และอนุพันธ์ของวิตามินดีเป็นทางเลือกแรก และควรเลือกใช้ยาเหล่านี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 4-5 ที่มีภาวะ PTH ในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องและรุนแรง สำหรับผู้ป่วยเด็ก ยา calcitriol และอนุพันธ์ของวิตามินดีควรพิจารณาเลือกใช้เพื่อควบคุมระดับแคลเซียมในเลือดตามค่าปกติของแต่ละช่วงอายุ	4.2.2 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด ที่มีระดับค่า PTH ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (progressively and persistently) มากกว่าค่าสูงสุดของช่วงปกติ ทั้งๆ ที่ได้รับการแก้ไขปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะ CKD-MBD แล้ว ให้พิจารณาการรักษาด้วยยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี	เนื่องจากการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ดีทางคลินิก แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง
4.2.4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดและต้องใช้ยาลดระดับ PTH ในเลือด แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม calcimimetic, calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี หรือการใช้ยากลุ่ม calcimimetic ร่วมกันกับยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี	4.2.4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของระดับ PTH ในเลือด แนะนำให้ใช้ยา calcitriol อนุพันธ์ของวิตามินดี หรือ calcimimetic หรือการใช้ยากลุ่ม calcimimetic ร่วมกันกับยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี เพื่อลดระดับ PTH ในเลือด • การเลือกใช้ยาในการลดระดับ PTH ในเลือด ควรพิจารณาจากระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในเลือด และ ปัจจัยอื่นๆ ของภาวะ CKD-MBD • ขนาดยาของยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ หรือที่ไม่ใช่แคลเซียม ควรปรับขนาดให้เหมาะสม เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาภาวะระดับ PTH ในเลือดสูง เช่น ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง หรือภาวะแคลเซียมในเลือดสูง	เนื่องจากข้อมูลของ secondary และ post-hoc publication ของการศึกษา EVOLVE ทำให้ทางคณะทำงานตัดสินใจพิจารณาปรับเปลี่ยนข้อความในหัวข้อนี้ เมื่อพิจารณาจากผลการศึกษา EVOLVE พบว่า ไม่พบความแตกต่างของ primary outcome แต่เมื่อพิจารณาผลจาก subsequent pre-specified analysis ทำให้ไม่สามารถนำยากลุ่ม calcimimetic ออกจากแนวทางการรักษาได้ ดังนั้นจึงแนะนำยาลดระดับ PTH ในเลือดทุกชนานเป็นยาที่สามารถเลือกใช้ได้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือด

ตารางที่ 6 ข้อสรุปและข้อเปรียบเทียบของข้อแนะนำบางประการ KDIGO CKD-MBD ในปี พ.ศ. 2560 และ 2552 ตามลำดับ[2] (ต่อ)

คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2560*	คำแนะนำจาก KDIGO CKD-MBD ปี พ.ศ. 2552	เหตุผลในการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มเติมจากแนวทางการรักษาในปี พ.ศ. 2552
	• แนะนำให้ปรับลดขนาดยาหรือหยุดยา calcitriol หรือวิตามินดีในรูปแบบต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง • แนะนำให้ปรับลดขนาดยาหรือหยุดยากลุ่ม calcimimetic ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ โดยพิจารณาจากความรุนแรง ยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน และอาการและอาการแสดงทางคลินิก • ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับ PTH ในเลือดลดลงต่ำกว่าสองเท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ ควรปรับลดขนาดหรือหยุดยา calcitriol หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี และ/หรือ calcimimetic	

*หมายเลขหัวข้อเรียงตามที่ปรากฏจริงในแนวทางการรักษาทั้งสองฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. Sutheechai S, Sudchada P. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease. Srinagarind Med J 2012; 27(4): 415-423.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl 2017; 7: 1-59.
3. Raymond CB, Wazny LD, Sood AR. Update on the new Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines for mineral and bone disorders (MBD): A focus on medications. CANNT 2010; 20(1): 42-6.
4. Hutchison AJ. Oral phosphate binders. Kidney Int 2009; 75: 906-14.
5. Martin KJ, Gonz?lez EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: What is normal, when to start, and how to treat? Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 440-6.
6. Levin A, Bakris GL, Molitch M. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71: 31-8.
7. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, Nongnuch A, Ingsathit A, Domrongkitchaipom S, Sumethkul V, Distha-Banchong S. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. BMC Nephrol 2013 Jan 16; 14: 14. DOI: 10.1186/1471-2369-14-14.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42: S1-S202.
9. Chan S, Au K, Francis RS, Mudge DW, Johnson DW, Pillans PI. Phosphate binders in patients with chronic kidney disease. Aust Prescr 2017; 40: 9-14 http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.002
10. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 2009; 54: 619-37.
11. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC. Phosphate-binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis of randomized trials. Am J Kidney Dis 2016; 68(5): 691-702.
12. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. N Engl J Med 2010; 362: 1312-24.
13. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43: 572-9.
14. Hutchison AJ, Smith CP, Brenchley PCE. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 578-589. DOI:10.1038/nrneph.2011.112
15. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2007; 72: 1130-7.
16. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int 2007; 71: 438-41.

17. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. Nephron Clin Pract 2005; 100: c8-c19.
18. Drueke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the 'con'. Semin Dial 2007; 20: 329-32.
19. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. Nephron Clin Pract 2006; 102: c61-c71.
20. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int Suppl 2003; 85: S73-S78.
21. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R et al. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. Nephron Clin Pract 2008; 110: c15-c23.
22. Hutchison AJ, Wilson RJ, Garafola S, Copley JB. Lanthanum carbonate: safety data after 10 years. Nephrology (Carlton) 2016;21(12): 987-94.
23. Moorthi RN, Kandula P, Moe SM. Optimal vitamin D, calcitriol, and vitamin D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not to D: that is the question. Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20: 354-9.
24. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 50-62.
25. Oksa A, Spustova V, Krivosikova Z, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res 2008; 31: 322-29.
26. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. Endocr Pract 2008; 14: 10-7.
27. Academics IoMotN. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010.
28. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, et al. Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. Heart Vessels 2010; 25: 1-6.
29. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. Am J Kidney Dis 2009; 54: 647-52.
30. De Zeeuw D, Agarwal R,Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 1543-51.
31. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. Kidney Int Suppl 2010; S33-S36.
32. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, et al. Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: responsiveness is related to parathyroid gland size. Hemodial Int 2011 [Epub ahead of print].

33. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, et al. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 299-306.
34. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analog? Semin Dial 2010; 23:239-243.
35. Vondracek SF, Hoody D. Combination vitamin D therapy in stage 5 chronic kidney disease. Ann Pharmacotherapy 2011; 45: 1011-5.
36. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006254. DOI:10.1002/14651858.CD006254. pub2.