

การจัดการภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากยา Amphotericin-B deoxycholate : รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วย 1 ราย

สุทธิเกียรติ สำเนา ภ.บ.^{1*}

รุจาภา สายบัว²

ปิ่นประภา ชัชวาลยางกูร²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

²นักศึกษาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

*ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: adr.dis.npr@gmail.com

บทคัดย่อ

Amphotericin B deoxycholate (AmB-d) เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัส (cryptococcal meningitis) ทั้งในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) และอิเล็กโทรไลต์ไม่สมดุลโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ซึ่งสามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงได้ด้วยการให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์อย่างเพียงพอ โพแทสเซียมในเลือดต่ำอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงต่อระบบหัวใจและกล้ามเนื้อ ปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกแนะนำการให้สารน้ำ (prehydration) ก่อนบริหารยา AmB-d และการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่วางแผนของบริหารยา AmB-d แต่การศึกษาทางคลินิกของการทดแทนโพแทสเซียมในช่วงแรกของการให้ AmB-d ยังมีอยู่จำกัดจึงยังไม่เป็นที่ยอมรับในวงกว้าง รายงานฉบับนี้แสดงกรณีศึกษาผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการพูดไม่ชัด ปวดศีรษะ เห็นภาพซ้อน ไม่ได้ประสบอุบัติเหตุ ปฏิเสธโรคประจำตัว ทำงานอยู่ในโรงเลื่อยไม้เป็นเวลา 10 ปี ผลสแกนสมองไม่มีหลักฐานของภาวะเส้นเลือดในสมองตีบหรือเลือดออกในสมอง ผลตรวจ cryptococcal antigen titer เป็นบวก แพทย์วินิจฉัยการติดเชื้อราคริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมอง จึงเริ่มรักษาด้วย AmB-d ร่วมกับ flucytosine ผู้ป่วยได้รับโพแทสเซียมรูปแบบรับประทานเสริมตั้งแต่วางแผนของการใช้ยา AmB-d ต่อเนื่องจนกระทั่งระดับโพแทสเซียมเป็นปกติ

คำสำคัญ: เชื้อราคริปโตคอคคัส โพแทสเซียมในเลือดต่ำ การทดแทนโพแทสเซียม

Management of Amphotericin-B deoxycholate-Induced Hypokalemia : A Case Report

Suttikiet Sampao Pharm.D.^{1*}

Rujapa Saibua²

Pinprapa Chadchavalangkoon²

¹Pharmacy department, Nopparatrajathanee hospital

²Pharmacy student, Huachiew Chalermprakiet University

*Corresponding author e-mail: adr.dis.npr@gmail.com

Abstract

Amphotericin B deoxycholate (AmB-d) is a first line therapy for cryptococcal meningitis in both immunocompetent and immunocompromised patients. Common adverse events from AmB-d are acute kidney injury and electrolyte imbalance especially hypokalemia. But these adverse events can prevent or alleviate when giving patients adequate fluids and electrolyte supplementation. Hypokalemia may lead to severe cardiological or musculoskeletal complication. Since 2018, the World Health Organization (WHO) recommends prehydration and early potassium supplementation during AmB-d use, but not quite acceptable due to limited of clinical study. In this case study, a 46 years old Thai male came to the hospital with slurred speech, headache, double vision, did not have any accident, no underlying disease. He worked at a sawmill for 10 years. The brain scan showed no evidence of cerebral ischemia or hemorrhage. Until the cryptococcal antigen titer test revealed abnormality, physician diagnosed the cryptococcal meningitis. AmB-d and flucytosine were started. He received early oral potassium supplementation until potassium level normalized.

Keywords: cryptococcus; hypokalemia; potassium supplementation

บทนำ

Amphotericin B (AmB) เป็นยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม polyene ออกฤทธิ์ต่อเชื้อราหลายชนิด เช่น *Candida albicans*, non-albican candida, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* เป็นต้น AmB ออกฤทธิ์แบบ concentration dependence ยามีประสิทธิภาพรักษาการติดเชื้อราในระบบประสาทส่วนกลางได้ดี โดยระดับยาในเลือดไม่ขึ้นกับการทำงานของตับหรือไต ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง รูปแบบยาที่นิยมใช้ในประเทศไทย คือ amphotericin B deoxycholate (AmB-d) เมื่อยากกระจายไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ AmB จะออกฤทธิ์โดยแทรกตัวจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา โดย polyene domain จะเป็นตัวจับและแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์จัดเรียงตัวใหม่เกิดเป็นรู (pore) เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเข้าออก (permeability) ของสารต่าง ๆ มากขึ้น ทำให้สามารถต้านเชื้อราได้ แต่กลไกดังกล่าวก็นำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของไตและอิเล็กทรอนิกส์ผิดปกติเช่นกัน

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 46 ปี น้ำหนัก 48 กิโลกรัม สูง 160 เซนติเมตร ปฏิเสธโรคประจำตัว ปฏิเสธการใช้ยา/อาหารเสริม/สมุนไพร สูบบุหรี่วันละ 1 ซอง เป็นเวลา 20 ปี ปฏิเสธการดื่มสุราและการใช้สารเสพติด อาชีพช่างไม้ ทำงานในโรงเลื่อยไม้เป็นเวลา 10 ปี สภาพแวดล้อมที่อบอ้าว และมีนกพิราบอยู่บริเวณโรงเลื่อยจำนวนมาก ไม่เคยประสบอุบัติเหตุ

อาการสำคัญ: พุดไม่ชัด พุดลิ้นคับปาก เป็นมา 3 วัน

อาการปัจจุบัน: 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดตบ ๆ ท้วมทั้งศีรษะ ปวดคกที่ตลอดวัน เวียนศีรษะ เห็นภาพซ้อนในแนวนอนแยกจากกันเป็น 2 ชั้น เดินเซ คล้ายเมาสุรา ไม่ชัก ไม่สลัก ไม่คลื่นไส้อาเจียน

ผลการตรวจร่างกาย: สัญญาณชีพแรกพบปกติ อุณหภูมิร่างกาย 36.8 องศาเซลเซียส อัตราการหายใจ

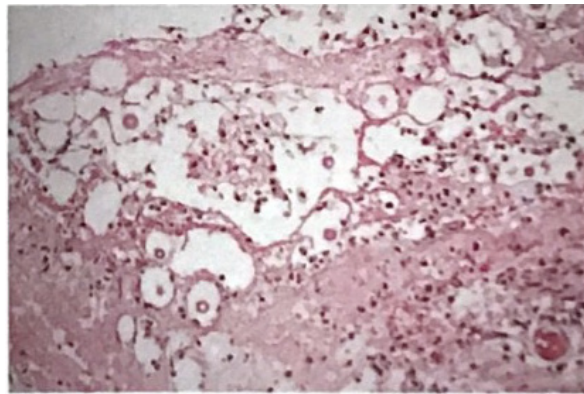
20 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจ 69 ครั้งต่อนาที ความดันโลหิต 109/71 มม.ปรอท ผลการตรวจร่างกาย ลักษณะภายนอกปกติ มีสติดี เยื่อปอดสีปกติ การทำงานของหัวใจ เสียง S1, S2 ปกติ ไม่มีเสียง murmur ฟังเสียงปอด clear คลำท่อน้ำนม ไม่มีแรงต้าน แขนขาไม่บวม น้ำ ผลตรวจร่างกายทางระบบประสาท Glasgow coma scale ปกติ (E₄V₅M₆) กล้ามเนื้อใบหน้าไม่อ่อนแรง การตรวจกล้ามเนื้อตาปกติ (full extraocular muscles) ตาไม่กระตุก ไม่เดินเซ กล้ามเนื้อคอไม่แข็งเกร็ง คะแนนความปวดศีรษะคงที่อยู่ที่ 5 คะแนน การวินิจฉัยเบื้องต้นแพทย์นึกถึงภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) แต่ผลเอกซเรย์สมองด้วยคอมพิวเตอร์ และผลสแกนสมองด้วยเอ็มอาร์ไอ ไม่พบหลักฐานของภาวะเส้นเลือดในสมองตีบหรือเลือดออกในสมอง

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาที่ได้

รับในโรงพยาบาล: แรกพบผู้ป่วยเริ่มมีไข้ 37.5-38.5 องศาเซลเซียส ผลตรวจ cerebrospinal fluid (CSF) พบโปรตีนสูง น้ำตาลต่ำ นิวโทรฟิลเด่น คล้ายการติดเชื้อจากแบคทีเรีย (ตารางที่ 1) แต่ไม่พบแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อ (CSF culture) ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะสำหรับ empirical therapy รักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียด้วยยา ceftriaxone 2 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ต่อมาไข้ของผู้ป่วยไม่ลดลงอยู่ที่ 38.5-40 องศาเซลเซียส จึงหยุดยา ceftriaxone เปลี่ยนเป็น meropenem 2 g ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชม. ผู้ป่วยตอบสนองต่อยา meropenem ดี ไข้มีแนวโน้มลดลง ความถี่ของการปวดศีรษะลดลงจากเดิมมาก แพทย์ตรวจ CSF cytology เพื่อแยกภาวะเนื้องอกแต่ไม่พบ malignant cell ผล CSF PCR for *Mycobacterium tuberculosis* และ non-tuberculosis mycobacterium เป็นลบ ซึ่งหลังจากได้รับยา meropenem รวม 21 วัน ผลเอ็มอาร์ไอยังพบการดำเนินไปของรอยโรคในสมองและผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดศีรษะกลับมาใหม่ คะแนนความปวดเท่ากับ 10 คะแนน แพทย์จึงหยุดยา meropenem แล้วให้การ empirical therapy ด้วยยาต้านวัณโรคสูตร

มาตรฐาน isonizid 300 mg/day, rifampin 450 mg/day, pyrazinamide 1,000 mg/day และ ethambutol 800 mg/day เนื่องจากสงสัยภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากวัณโรค หลังรักษาด้วยยาต้านวัณโรคนาน 15 วัน ผู้ป่วยยังคงไม่ตอบสนองการรักษาเช่นเดิม จึงตรวจ CSF india ink ไม่พบ encapsulated budding yeasts แต่ cryptococcal antigen titer มีค่า 1:2,560 จึงเริ่มรักษาด้วย amphotericin B deoxycholate 40 mg (คิดเป็น 0.93 mg/kg/day) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำนาน 6 ชั่วโมง และ flucytosine 500 mg รับประทานครั้ง 2 เม็ด ทุก 6 ชั่วโมง premedication เพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จาก AmB-d ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ normal saline 500 ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำและ paracetamol

500 mg รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนให้ AmB-d 1 ชั่วโมง หากมีอาการหนาวสั่นให้ pethidine 50 mg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเวลามีอาการ ต่อมา (D₁₈ ของการได้ AmB-d) ผู้ป่วยเข้ารับการทำการ biopsy เนื้อสมองส่วน basal ganglia โดยนำชิ้นเนื้อไปเพาะเชื้อแบคทีเรีย (aerobic culture) เชื้อวัณโรคและเชื้อรา ตามลำดับ ซึ่งผลทั้งหมดเป็นลบ แต่เมื่อดูผ่านกล้องจุลทรรศน์พบรูเล็ก ๆ ที่เติมไปด้วยยีสต์ จึงช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อ *Cryptococcus* spp. (ภาพที่ 1) ในส่วนของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการค่าอิเล็กโทรไลต์ ค่าอัตราการกรองของไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าการทำงานของตับ ระหว่างการรักษา แสดงในภาพที่ 2, 3 และ ตารางที่ 2 ตามลำดับ

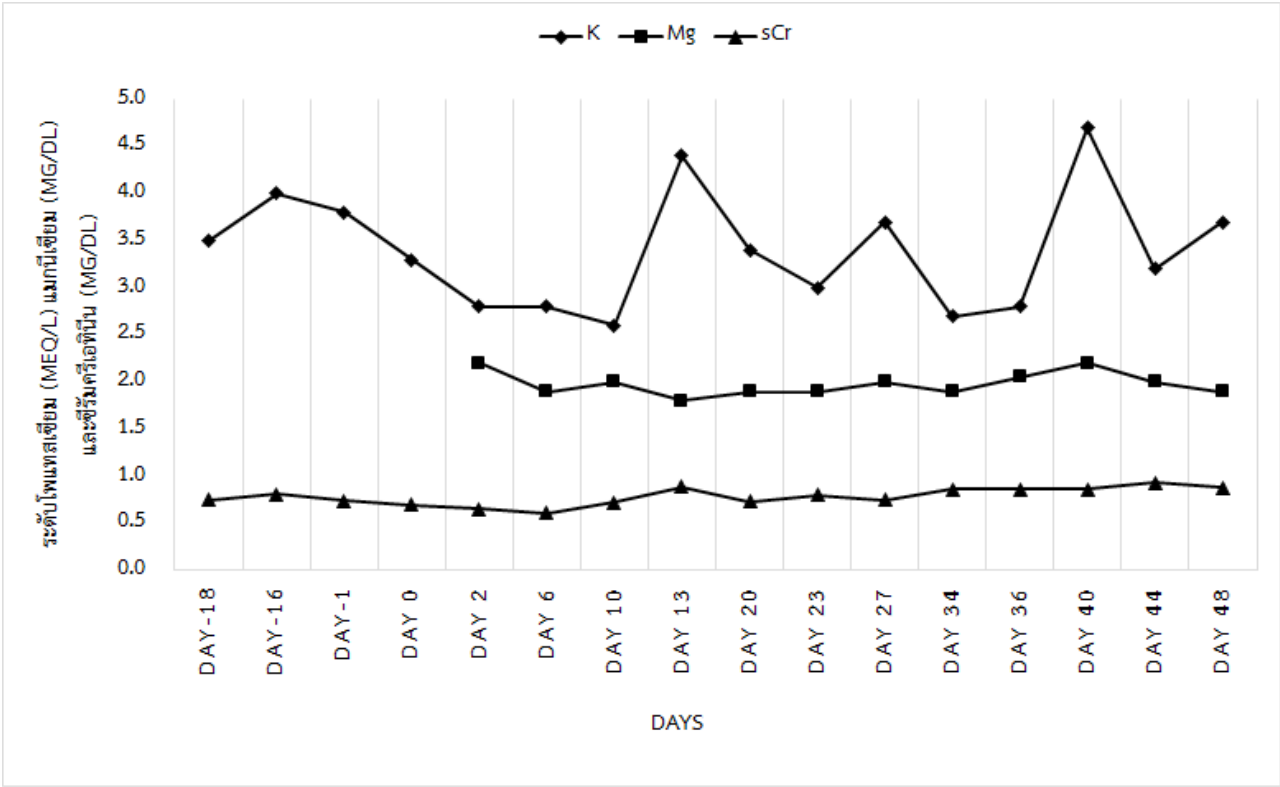


ภาพที่ 1 ผลการตัดชิ้นเนื้อส่วน basal ganglia พบรูเล็ก ๆ ที่เติมไปด้วยเซลล์ยีสต์

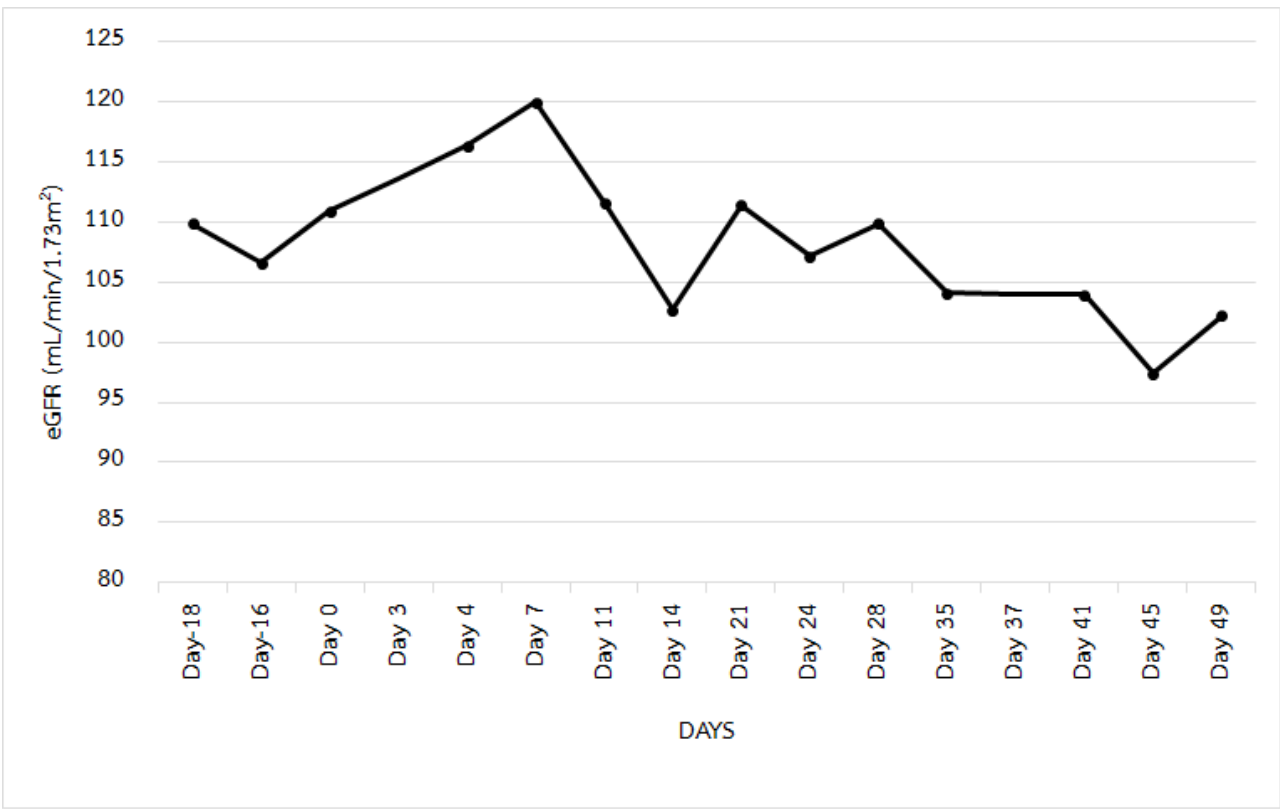
ตารางที่ 1 ผลตรวจน้ำไขสันหลัง (CSF for cell diff & count)

ผลทางห้องปฏิบัติการ	Day ₋₃₄	Day ₋₃₀	Day ₋₁₄	Day ₋₄	Day ₀ *	Day ₇
Appearance	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear	Clear
White blood cells (0-15 cell/mm ³)	1,620	1,080	1260	720	380	400
RBC	90	20	No seen	No seen	6	No seen
Neutrophil	97	83	86	89	Degenerate	2
Lymphocyte	-	17	14	11	Degenerate	98
Protein (15-45 mg/dL)	155	167	536	378	308	274
Sugar (40-70 mg/dL)	42	47	15	22	23	31

*Day₀ คือ วันที่เริ่มใช้ยา amphotericin B



ภาพที่ 2 ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและซีรัมครีเอตินีน (ระดับโพแทสเซียมเริ่มต้นอยู่ที่ 3.8 mEq/L ค่าปกติของโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือด เท่ากับ 3.5-5.1 mEq/L และ 1.6-2.6 mg/dL ตามลำดับ)



ภาพที่ 3 ค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR)

ตารางที่ 2 ผลทางห้องปฏิบัติการความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) และค่าการทำงานของตับ

ผลทางห้องปฏิบัติการ	ค่าปกติ	Day ₋₁	Day ₁₄
Haemoglobin	14-18 g/dL	13.5	10
Haematocrit	40-54%	39.4	28.4
White blood cells	5,000-10,000/ μ L	12,590	11,520
Neutrophil	55-75%	82.4	67.7
Eosinophil	1-3%	1.2	2.2
Platelet	140,000-400,000/ μ L	431,000	422,000
Aspartate aminotransferase; AST	0-50 U/L	29	-
Alanine aminotransferase; ALT	0-50 U/L	35	-
Alkaline phosphatase; ALP	40-129 U/L	72	-
Direct bilirubin; DB	0-0.3 mg/dL	0.2	-
Total bilirubin; TB	0-1.2 mg/dL	0.38	-
Total protein; TP	6.6-8.7 g/dL	7.3	-
Albumin	3.5-5.2 g/dL	4.2	-

อภิปราย

Cryptococcal meningitis ในมนุษย์เกิดจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* หรือ *Cryptococcus gattii* เป็นสาเหตุหลัก *C. neoformans* var *neoformans* (serotype D) พบได้บ่อยในแถบยุโรปตอนเหนือ เชื้อจะพบมากในมูลสัตว์ปีกโดยเฉพาะนกพิราบหรือพบในดินที่ปนเปื้อนมูลสัตว์เหล่านี้ สามารถพบเชื้อในสัตว์ปีกประเภทอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น ไก่ ไก่วง นกแก้ว นกขมิ้น เป็นต้น ในขณะที่ *C. gattii* จะพบในต้นยูคาลิปตัสและต้นสน¹⁻³

การแพร่กระจายที่สำคัญของเชื้อ *C. neoformans* สามารถพบได้ตามธรรมชาติทั่วไป โดยคนหรือสัตว์จะรับเชื้อด้วยการหายใจเอาสปอร์เชื้อราเข้าไปในปอด เนื่องจากสปอร์มีน้ำหนักเบาและถูกพัดพาโดยลมทำให้เกิดการฟุ้งกระจายในอากาศได้ง่าย ผู้ที่อาศัยใกล้กับบริเวณที่มีเชื้อปนเปื้อนอยู่ก็จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะหายใจเอาสปอร์ของเชื้อราเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจได้^{4,5} ซึ่งประเทศไทยมีนกพิราบจำนวนมากและพบว่านกเหล่านี้มักจะทำรัง

บริเวณชายคาบ้าน หรือตามมุมอาคารต่าง ๆ หากพื้นที่เหล่านี้มีความชื้น แสงแดดส่องไม่ถึง หรือไม่ได้รับการทำความสะอาด ผู้อยู่อาศัยหรือผู้ที่อยู่บริเวณใกล้เคียงนั้นมีความเสี่ยงที่จะรับเชื้อ *C. neoformans* ได้มากขึ้น⁶

การติดเชื้อราคริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เป็น HIV (non-HIV) มักไม่ค่อยพบ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราในเยื่อหุ้มสมองของผู้ป่วย non-HIV เช่น การได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมีปัญหาระบบภูมิคุ้มกันตั้งแต่กำเนิด (innate immunological problems) มีภาวะอวัยวะล้มเหลว ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และความผิดปกติทางโลหิตวิทยา ซึ่งระยะเวลาการเกิดอาการหลังรับเชื้อมักเกิดขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ในผู้ป่วย HIV และ 6-12 สัปดาห์ในผู้ป่วย non-HIV⁷ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มีโรคประจำตัว ไม่เป็น HIV ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แต่มีอาชีพทำงานโรงเลื่อยไม้ที่

มีสภาพอากาศไม่ค่อยถ่ายเทมา 10 ปี และมีนกพิราบจำนวนมากซึ่งคาดว่าป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อรา คริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองได้

จากแนวเวชปฏิบัติแนะนำการใช้ยาทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัส ที่ไม่เป็น HIV และไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ในระยะเข้มข้น (induction phase) คือ AmB-d 0.7–1.0 mg/kg/day ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือ liposomal amphotericin B 3 mg/kg/day ร่วมกับ flucytosine 100 mg/kg/day แบ่งรับประทานวันละ 4 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์^{8,9}

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ AmB เป็นยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม polyene ออกฤทธิ์ต่อเชื้อราหลายชนิด เช่น *Candida albicans*, non-albican candida, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* เป็นต้น เมื่อ AmB-d ละลายในสารละลายแล้ว AmB จะแยกตัวออกจากเกลือ deoxycholate แล้วจับโปรตีนในเลือด โดยจับโปรตีนสูงร้อยละ 95-99 ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) ประมาณ 2.4-4 L/kg อวัยวะที่มีระดับยาสูง ได้แก่ ตับ ม้าม ไต ปอด ตามลำดับ เนื่องจากยาจับโปรตีนสูงจึงไม่ค่อยซึมผ่านและออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อ ระดับยา AmB ในของเหลวตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง น้ำไขข้อ มีระดับต่ำและมักน้อยกว่าครึ่งของระดับยาในเลือด ระดับยาในน้ำไขสันหลังมีเพียงร้อยละ 2-4 แต่สามารถนำมาใช้รักษาการติดเชื้อราในระบบประสาทส่วนกลางได้ดี อาจเป็นเพราะระดับยาในเยื่อหุ้มสมองซึ่งมากกว่าในน้ำไขสันหลังเพียงพอในการรักษา กลไกการกำจัดยาเป็นแบบ biphasic elimination ค่าครึ่งชีวิตในช่วงแรกและระยะหลังอยู่ที่ 24-48 ชั่วโมง และมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วัน ตามลำดับ และระดับยาในเลือดไม่ขึ้นกับการทำงานของตับหรือไต ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง AmB ออกฤทธิ์แบบ concentration dependence ค่า C_{max}/MIC ratio เป็นพารามิเตอร์ที่ดีที่สุดที่บ่งชี้การออกฤทธิ์ของยาโดยการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราอาจเป็นแบบ

fungicidal หรือ fungistatic ก็ได้ ขึ้นกับความเข้มข้นของยาและ pH ในบริเวณที่ออกฤทธิ์ โดยจะออกฤทธิ์ดีที่สุดที่ pH 6-7.5 และขึ้นกับความไวต่อเชื้อราแต่ละชนิดด้วย AmB มี postantifungal effect (PAE) นานถึง 12 ชั่วโมง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าค่า PAE สัมพันธ์กับขนาดยา และระยะเวลาที่เชื้อสัมผัสกับยา อีกทั้งยาออกฤทธิ์ได้โดยไม่ขึ้นกับอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ AmB ออกฤทธิ์โดยแทรกตัวจับกับ ergosterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา โดย polyene domain จะเป็นตัวจับและแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์จัดเรียงตัวใหม่เกิดเป็นรู เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเข้าออก ของสารต่าง ๆ มากขึ้น เช่น โพแทสเซียมและแมกนีเซียมออกมานอกเซลล์ ยับยั้งกระบวนการ glycolysis ของเชื้อรา มีการไหลของไฮโดรเจนไอออนเข้าเซลล์ เพิ่มความเป็นกรดในเซลล์ อีกทั้งยา AmB เองยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด auto-oxidation สร้างอนุมูลอิสระ โดยไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน จนนำไปสู่อันตรายต่อออร์แกเนลล์ (organelle) และเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อรา¹⁰

AmB สามารถจับกับ ergosterol ได้ดีกว่า cholesterol ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์มนุษย์ 10 เท่า แต่มีโอกาสที่ยาจะจับแบบไม่จำเพาะ กับ cholesterol ของมนุษย์ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาตามมา^{10,11} พิษต่อไตจาก AmB มีลักษณะสัมพันธ์กับขนาดยา การเกิดพิษต่อไต มีความสอดคล้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาเอง^{10,12-15} ดังนี้

1. ยามีผลหดตัวของหลอดเลือดแดงขาเข้าหน่วยไตโดยตรง ทำให้ค่าอัตราการกรองของไตลดลง
2. กลไก acute tubular necrosis คือ AmB จับกับ cholesterol ในเซลล์/เนื้อเยื่อไต สร้างรู (pore formation) ทำให้เปลี่ยนแปลงการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane permeability) ของเหลวในเซลล์แพร่ผ่านออกมาจนเกิด apoptosis ของเซลล์หรือเกิดปฏิกิริยา oxidation ทำลายโครงสร้างที่ห่อหุ้มเซลล์
3. กลไกการหดตัวของหลอดเลือดแดงขาเข้าหน่วยไตทางอ้อม กล่าวคือ เป็นผลจากการสร้างรูทำให้การซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนแปลง การดูดกลับ

ของโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้น (renal proximal tubule) จึงลดลง โซเดียมและคลอไรด์ผ่านไปยังท่อไตส่วนปลาย (renal distal tubule) มากขึ้นจนกระตุ้น tubuloglomerular feedback ภายในไตให้มีการหลั่งสารที่มีฤทธิ์หดหลอดเลือดออกมา เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง ขาเข้าหน่วยไต การกรองของไตจึงมีค่าลดลง

4. Distal renal tubular acidosis ในสภาวะปกติ H^+ ATPase pump บริเวณท่อไตส่วนปลายจะขับไฮโดรเจนไอออน (H^+) ออกนอกเซลล์ เพื่อรักษาสมดุลความเป็นกรด-ด่าง แต่การให้ AmB จะไปทำให้เกิดรูบนเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นช่องทางให้ H^+ ไหลกลับเข้าสู่เซลล์มากขึ้น (backflux) จนเสียสมดุลกรด-ด่างและเกิด metabolic acidosis ตามมา

5. กลีโอส์ deoxycholate สามารถออกฤทธิ์ detergent action ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ จึงมีฤทธิ์ทำลายเซลล์โดยตรง

ปัจจัยต่างๆที่อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตของ AmB-d¹⁰ ได้แก่

1. อายุมาก
2. ภาวะขาดน้ำและเกลือซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยของผู้ป่วยหรือการได้รับยาขับปัสสาวะ
3. ความผิดปกติของไตที่มีอยู่เดิม
4. การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น vancomycin, aminoglycosides เป็นต้น
5. ขนาดยาที่ได้ในแต่ละวันและปริมาณยาสะสมที่ผู้ป่วยได้รับ หากปริมาณยาสะสมมากกว่า 5 g มีโอกาสทำให้ไตทำงานผิดปกติถาวรร้อยละ 80
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจาก AmB-d มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ

กลไก pore formation และ membrane permeability ยังสามารถอธิบายภาวะสูญเสียโพแทสเซียมและแมกนีเซียมทางปัสสาวะ อีกด้วย¹³ สำหรับ flucytosine อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (ร้อยละ 6) เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน และอาจพบอาการรุนแรง

ที่พบน้อย ได้แก่ กตไขกระดูก และพิษต่อตับ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้น (ตารางที่ 2)¹⁶

อุบัติการณ์พิษต่อไตและความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์จาก AmB-d มีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาและส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น HIV การศึกษาบางส่วนไม่ให้การทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ AmB-d จึงพบอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำค่อนข้างสูง กล่าวคือ สายชล ชำปฏี และคณะ ศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d ขนาด 1 mg/kg/day หายยา 4 ชั่วโมง นาน 14 วัน จำนวน 19 คน พบค่ากลางของ eGFR ที่ลดลงเท่ากับ 27 mL/min/1.73 m² การลดลงของ eGFR มากกว่าร้อยละ 30 (acute renal failure) และมากกว่าร้อยละ 50 (severe acute renal failure) ของค่าเริ่มต้น ร้อยละ 52.6 และ 26.3 ตามลำดับ และพบผู้ป่วยเกิดโพแทสเซียมต่ำ (โพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3.5 mEq/L หรือลดลงมากกว่า 0.5 mEq/L จากค่าเริ่มต้น) ร้อยละ 73.7¹⁷ Rocha PN และคณะพบผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d ขนาด 0.8-0.9 mg/kg/day นาน 10 วัน (ค่ากลาง) จำนวน 120 คน เกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ตามเกณฑ์ของ KDIGO stage 1, 2, 3 เป็นร้อยละ 28.3, 20.8, 10.8 ตามลำดับ (ตารางที่ 3) โดย SCr เริ่มเพิ่มขึ้นในวันที่ 2 และเพิ่มสูงสุดในวันที่ 8 ของการใช้ยา โดยมีค่ากลางของระยะเวลาการเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ 4-7 วัน ความเสี่ยงของไตบาดเจ็บเฉียบพลันจะยิ่งเพิ่มขึ้นหากได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย และพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร้อยละ 80¹⁸

ต่อมาเริ่มมีการนำแนวทางทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ AmB-d มาใช้โดยให้ 20 mEq KCl ผสมใน normal saline 1 L ก่อนบริหาร AmB-d พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตและอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำ มีแนวโน้มลดลงจากเดิม ดังการศึกษาต่าง ๆ เช่น Molley SF และคณะ ศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ AmB-d 1 mg/kg/day ร่วมกับ fluconazole หรือ flucytosine 2 สัปดาห์ จำนวน 228 คน พบการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินิน เป็น 2.47-4.42 mg/dL และมากกว่า 4.55 mg/dL

ตารางที่ 3 เกณฑ์วินิจฉัยไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ของ KDIGO

ระยะของ AKI	เกณฑ์ค่าซีรัมครีเอตินิน
1	เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline) หรือ เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL
2	เพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline)
3	เพิ่มขึ้น 3.0 เท่าของค่าเริ่มต้น (baseline) หรือ ต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไต

ร้อยละ 7.0 และ 1.8 ตามลำดับ และพบโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับรุนแรง (2.0-2.4 mEq/L) และระดับอันตรายถึงชีวิต (น้อยกว่า 2.0 mEq/L) ร้อยละ 6.6 และ 0.4 ตามลำดับ¹⁹ Meiring S และคณะ พบว่าขณะผู้ป่วยได้รับ AmB-d เกิดพิษต่อไต (SCr เพิ่มมากกว่า 1.1 เท่าของค่าสูงสุดขอบบน (1.1 mg/dL)) ร้อยละ 30 (144 จาก 482 คน) และพบการเกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (โพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 3.4 mEq/L) ร้อยละ 39 (163 จาก 423 คน)²⁰ Bicanic T และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 284 คน ที่ได้รับ AmB-d ขนาด 0.7-1 mg/kg/day ร่วมกับ flucytosine รักษาการติดเชื้อแบบเข้มข้น 7-14 วัน มี 33 คน (ร้อยละ 9.5) เกิดพิษต่อไตจากยา (เกณฑ์ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 mg/dL) ค่าเฉลี่ย SCr ที่เพิ่มขึ้นหลังรักษา 14 วัน อยู่ที่ 0.55 mg/dL (พิสัย 0.4-0.72 mg/dL) ระยะเวลาเกิดตั้งแต่วันที่ 4-14 ของการรักษา และ 16 คน (ร้อยละ 5.6) เกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับ 3 (ระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 2.5 mEq/L) และ 3 คน (ร้อยละ 1.1) เกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับ 4 (ระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่า 2 mEq/L)²¹

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการสามารถรักษาด้วยโพแทสเซียมรูปแบบรับประทาน ส่วนการให้โพแทสเซียมฉีดทางหลอดเลือดดำจะให้ในผู้ป่วยที่แสดงอาการร่วมกับมีโพแทสเซียมต่ำระดับรุนแรงหรือในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการรับประทาน ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมกนีเซียมต่ำควรได้รับการทดแทนแมกนีเซียมร่วมด้วยเพราะหากไม่แก้ไขจะทำให้การรักษาโพแทสเซียมต่ำจัดการได้ยาก ตามทฤษฎีผู้ที่มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 3 mEq/L ทุกการลดลงของ

ระดับโพแทสเซียมในเลือด 1 mEq/L เทียบเท่ากับการลดลงของโพแทสเซียมในเลือด 100-400 mEq จึงสามารถประมาณการโพแทสเซียมที่ผู้ป่วยควรได้รับทดแทนอย่างหายาจากสูตร²² ต่อไปนี้

$$\text{Potassium deficit (mEq หรือ mmol)} = (4.0 - \text{current serum potassium}) \times 100$$

แนวทางการรักษาโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ขึ้นกับระดับความรุนแรงของระดับโพแทสเซียมในเลือดหรืออาการทางคลินิก²²⁻²³ ดังนี้

1. โพแทสเซียมในเลือดต่ำปานกลาง (serum potassium 2.5-3.5 mEq/L) ร่วมกับไม่มีอาการ ให้ทดแทนโพแทสเซียมรูปแบบรับประทาน ขนาด 40-120 mEq/day หรือทดแทนโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำความเข้มข้นสูงสุดทาง peripheral line 40 mEq/L (ความเข้มข้นต่อวันสูงสุด 200 mEq/day) อัตราเร็วสูงสุด 10 mEq/hr

2. กรณีโพแทสเซียมในเลือดต่ำรุนแรง (serum potassium < 2.5 mEq/L) หรือมีคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรืออาการทางคลินิกที่ผิดปรกติร่วมด้วย ให้ทดแทนโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำความเข้มข้นสูงสุดทาง peripheral line 80 mEq/L (ความเข้มข้นต่อวันสูงสุด 400 mEq/day) อัตราเร็วสูงสุด 40 mEq/hr การบริหารโพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วเกิน 10 mEq/hr ต้องติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วยเสมอ อีกทั้งการให้ยาที่ความเข้มข้นมากกว่า 80 mEq/L ต้องบริหารทาง central line เท่านั้น เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน thrombophlebitis และ extravasation

การให้โพแทสเซียมทางหลอดเลือดดำให้ผสม

กับ 0.45% หรือ 0.9% normal saline ไม่ควรผสม โพแทสเซียมในสารน้ำที่มี dextrose เนื่องจาก dextrose จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินทำให้เกิด intracellular potassium shift และการรักษาโพแทสเซียมในเลือดต่ำไม่บรรลุประสิทธิภาพสูงสุด²²

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาการติดเชื้อรา คริปโตคอคคัสในเยื่อหุ้มสมองพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะ โพแทสเซียมในเลือดต่ำบ่อยครั้งแต่ไม่เกิดไตบวมเจ็บเฉียบพลัน ผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณที่เหมาะสม ปริมาณน้ำเข้า-ออกจากร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำมีได้หลายสาเหตุ เช่น ภาวะเลือดเป็นด่าง ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ การสูญเสียโพแทสเซียมออกทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย และจากยา เช่น ยาขับปัสสาวะ และ AmB ซึ่งผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัว ปริมาณน้ำเข้า-ออกจากร่างกายสมดุล ค่าการทำงานของไตปกติ ระดับแมกนีเซียมในเลือดปกติ ผู้ป่วยรับประทานอาหารอ่อนได้ตลอดการรักษา ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย ดังนั้นสาเหตุของโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยรายนี้จึงสัมพันธ์กับการได้รับยา AmB-d มากที่สุด โดยก่อนได้ยา AmB-d ผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติมาตลอด หลังจากใช้ยา AmB-d ไป 3 วัน ระดับโพแทสเซียมลดลงอยู่ที่ 2.8 mEq/L โดยไม่มีอาการแสดงภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ การจัดการโพแทสเซียมในเลือดต่ำของผู้ป่วยรายนี้ (ตารางที่ 4) แพทย์มีคำสั่งให้ 10% potassium chloride elixir (20 mEq/15 mL) 30 mL ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 4 dose เป็นเวลา 1 วัน และให้ 30 mL รับประทานวันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 2 วัน แต่ระดับโพแทสเซียมยังคงเดิมที่ 2.8 mEq/L แพทย์จึงเพิ่มขนาดเป็น 30 mL รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาต่อเนื่อง 3 วัน แต่ค่าโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยยังคงไม่เพิ่มขึ้น เกสซ์กรจึงแนะนำแพทย์ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 30 mL รับประทานวันละ 3 ครั้ง โดยให้ต่อเนื่องทุกวัน และแพทย์ได้ทำการรักษาตามที่แนะนำ และระดับโพแทสเซียมในเลือดกลับเข้าสู่ระดับปกติ หลังจากผ่านไปประมาณ 3 สัปดาห์ระดับโพแทสเซียมในเลือด

ก็ลดลงต่ำอีกครั้ง (Day₂₃ K⁺ = 3.0 mEq/L) สาเหตุที่ทำให้โพแทสเซียมในเลือดต่ำเพิ่มเติมอาจเกิดจากผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลง โดยไม่คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย สำหรับระดับแมกนีเซียมในเลือดเป็นปกติ มาตลอด เกสซ์กรจึงแนะนำแพทย์ให้ใช้ทางหลอดเลือดดำแทน แต่แพทย์ไม่เห็นด้วย ต่อมาประมาณ 1 เดือน แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับ 10% potassium chloride elixir 30 mL รับประทานวันละ 3 ครั้งต่อเนื่องทุกวัน แต่ค่าโพแทสเซียมในเลือดกลับลดต่ำลง (Day₃₄ K⁺ = 2.7 mEq) แพทย์จึงเพิ่มขนาดจากเดิมอีก 30 mL ทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 2 dose วันถัดมาระดับโพแทสเซียมในเลือดยังคงเดิม (2.7 mEq/L) แพทย์จึงเพิ่มขนาดเป็น 30 mL รับประทานวันละ 4 ครั้ง ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 2.8 mEq/L แพทย์จึงปรับขนาดเป็น 30 mL รับประทานทุก 4 ชั่วโมง จำนวน 6 dose จนทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติแล้วอายุรแพทย์โรคติดเชื้อวางแผนให้ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ AmB-d ต่อเนื่องนาน 8 สัปดาห์ โดยติดตามผลสแกนสมองด้วยเอ็มอาร์ไออย่างต่อเนื่อง

อุบัติการณ์ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจาก AmB-d สำหรับรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา คริปโตคอคคัสพบได้มากในทุกการศึกษา onset ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในวันที่ 8-14 ของการใช้ยา (สัปดาห์ที่ 2)²⁴ การทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการบริหารยา AmB-d สามารถป้องกันและลดความรุนแรงของภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำได้ การศึกษาของ Bahr NC และคณะ พบว่าการให้สารน้ำก่อนบริหารยา AmB-d และการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการบริหารยา AmB-d เพิ่มอัตราการรอดชีวิตใน 30 วัน เป็นร้อยละ 78 และลดอุบัติการณ์โพแทสเซียมในเลือดต่ำระดับรุนแรงเหลือร้อยละ 8.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁴ สอดคล้องกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก พ.ศ. 2561 ที่แนะนำให้ใช้ 20 mEq potassium chloride ผสมใน 1 L normal saline หยดยา 2 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB ในผู้ป่วย HIV ที่ติดเชื้อราคริปโตคอคคัส²⁵ แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์มักจะไม่ทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของ

ตารางที่ 4 ระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยและการให้โพแทสเซียมทดแทน ขณะรักษาในโรงพยาบาล โดย Day₀ หมายถึงวันที่เริ่มใช้ยา AmB-d

วันที่ได้รับยา AmB-d (Day)	K ⁺ (mEq/L) (ค่าปกติ 3.5-5.1)	Potassium chloride elixir (mEq)*		คาดการณ์ระดับโพแทสเซียมที่ อาจเพิ่มขึ้นตามทฤษฎี (mEq)
		Continue dose	One day dose	
Day ₋₃₅	3.5	-	-	-
Day ₋₁₆	4	-	-	-
Day ₋₁	3.8	-	-	-
Day ₃	2.8 ↓	-	160	0.4 - 1.6
Day ₄₋₅	-	40	-	0.1 - 0.4
Day ₆	2.8 ↓	-	160	0.4 - 1.6
Day ₇₋₉	-	-	80	0.2 - 0.8
Day ₁₀	2.6 ↓	160	-	0.4 - 1.6
Day ₁₁	-	-	80	0.2 - 0.8
Day ₁₂₋₁₈	-	120	-	0.3 - 1.2
Day ₁₉	4.4	-	120	0.3 - 1.2
Day ₂₀	3.4 ↓	-	120	0.3 - 1.2
Day ₂₁₋₂₂	-	หยุดยา	หยุดยา	-
Day ₂₃ **	3 ↓	40	95	0.33 - 1.35
Day ₂₄₋₂₆	-	120	-	0.3 - 1.2
Day ₂₇	3.7	120	-	0.3 - 1.2
Day ₂₈₋₃₃	-	120	-	0.3 - 1.2
Day ₃₄	2.7 ↓	120	80	0.5 - 2.0
Day ₃₅	2.7 ↓	160	-	0.4 - 1.6
Day ₃₆	2.8 ↓	240	-	0.6 - 2.4
Day ₃₇₋₃₉	-	240	-	0.6 - 2.4
Day ₄₀	4.7	240	-	0.6 - 2.4
Day ₄₁₋₄₃	-	240	-	0.6 - 2.4
Day ₄₄	3.2 ↓	240	-	0.6 - 2.4
Day ₄₅	3.7	240	-	0.6 - 2.4
Day ₄₆₋₄₈	-	240	-	0.6 - 2.4

*ขนาดยาในโรงพยาบาล: 10% potassium chloride elixir (20 mEq/15 ml)

**เป็นช่วงที่มีการย้ายหอผู้ป่วย

บริหารยา AmB-d เพราะกังวลภาวะแทรกซ้อนจากโพแทสเซียมในเลือดสูงหรือคิดว่าเกินความจำเป็นหากผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้²⁰ และการศึกษาทางคลินิกในแง่ของการลดอัตราการเสียชีวิตจากการทดแทนโพแทสเซียมในผู้ป่วย HIV และ non-HIV ที่ได้รับ AmB-d ยังมีจำกัด

ข้อคิดเห็น

ผู้ป่วยในกรณีศึกษานี้เป็นตัวอย่างของการจัดการภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจาก AmB-d ที่ได้รับการทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการใช้ AmB-d ผู้ป่วยที่ควรได้รับทดแทนโพแทสเซียมตั้งแต่ช่วงแรกของการใช้ AmB-d อาจพิจารณาจาก

1. มีค่าโพแทสเซียมก่อนการให้ AmB-d ใกล้เคียงขอบล่าง
2. Hemodynamic stable
3. ไม่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน
4. ได้รับ AmB-d ขนาดสูงหรือระยะเวลาานาน

เอกสารอ้างอิง

1. Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. 2934–48.
2. พิไลพันธ์ พุฒวัฒน์. เอชไอวีและจุลชีพฉวยโอกาส. กรุงเทพฯ: อักษรสมัย; 2541.
3. ภัทรกร บุบผั่น, อภิสรา โสมทัศน์, พรสวรรค์ จิน-พุทธ, ญัฐชาติ ประมงคล, อนุกุล ศรีธวัชพงศ์. การตรวจหาเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* จากมูลนกภายในบริเวณมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ องครักษ์. วารสารมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี) 2017;9(18):128-35.
4. สมณีย์ ศุขรุ่งเรือง. เชื้อราก่อโรคและโรคเชื้อรา. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2529.
5. Zimmer BL, Hempel HO, Goodman NL. Pathogenicity of basidiospores of *Filobasidiella neoformans*. Mycothathologia. 1984;85:149-53. doi: 10.1007/BF00440944. PMID: 6738667.
6. Sukroongreung S, Kitiniyom K, Nilakul C, Tantimavanich S. Pathogenicity of basidiospores of *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans*. Med Mycol. 1998;36(6):419-24. PMID: 10206753.
7. Pappas PG. Cryptococcal infections in non-HIV-infected patients. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013;124:61-79. PMID: 23874010.

โดยให้ potassium chloride 20 mEq ผสมใน normal saline 1 L หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 2-4 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB-d ทุกวัน หรือให้ normal saline 1 L หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง ก่อนบริหาร AmB-d ร่วมกับรับประทาน 40-80 mEq/day ทุกวัน สำหรับการตรวจอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะโพแทสเซียม แมกนีเซียม ซีรั่มครีเอตินินและค่าอัตราการกรองของไต แนะนำตรวจก่อนเริ่ม AmB-d ไม่เกิน 1 สัปดาห์ ระหว่างการรักษาติดตามอย่างน้อย 1 ครั้ง ในสัปดาห์แรก และอย่างน้อย 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 2 เป็นต้นไป

สรุป

ปัญหาโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากยา AmB-d ในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อราคริปโตคอคคัสพบได้มากในเวชปฏิบัติ อาการไม่พึงประสงค์นี้สามารถอธิบายได้ด้วยกลไกทางเภสัชวิทยาและสามารถป้องกันได้

8. John RP, William ED, Francoise D, David LG, John RG, Richard JH, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858. PMID: 20047480.
9. Beardsley J, Sorrell TC, Chen SC. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. *J Fungi.* 2019;5(3):71. doi: 10.3390/jof5030071. PMID: 31382367.
10. ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ. Amphotericin B: antifungus. ใน: นลินี อัครวโกศิ, ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, ธนะพันธ์ พิบูลย์บรรณกิจ, บรรณาธิการ. *ยาด้านจุลชีพที่สำคัญ* 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ตรีเทพบุ๊คโปรดักส์; 2558. หน้า 390-418.
11. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73(9):919-34. doi: 10.1007/s40265-013-0069-4. PMID: 23729001.
12. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother.* 2000; 12(6):463-70. doi: 10.1179/joc.2000.12.6.463. PMID: 11154026.
13. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):193-202. doi: 10.1038/nrneph.2009.17. PMID: 19322184.
14. Patterson RM, Ackerman GL. Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity. *Arch Intern Med.* 1971;127(2):241-4. doi:10.1001/archinte.1971.00310140069007.
15. Zager RA, Bredl CR, Schimpf BA. Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. *Kidney Int.* 1992;41(6):1588-94. doi: 10.1038/ki.1992.229. PMID: 1501413.
16. ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ. Amphotericin B: deoxycholate and lipid complex. ใน: ธนาสนธิ์ ธรรมกุลและคณะ, บรรณาธิการ. *Synopsis in antimicrobial therapy.* พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โฮลิสติกพับลิชชิ่ง; 2561. หน้า 532-40.
17. สายชล ชำปฏี, สันต์ อภัยสวัสดิ์, มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์. การเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อไตและภาวะระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำจากการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบวันเว้นวัน กับแบบทุกวัน ในผู้ป่วยโรคเยื่อสมองอักเสบคริปโตคอคคัส. *วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ.* 2551;3(1):12-8.
18. Rocha PN, Kobayashi CD, de Carvalho AL, Dos Reis CD, Santos BM, Glesby MJ. Incidence, predictors, and impact on hospital mortality of amphotericin B nephrotoxicity defined using newer acute kidney injury diagnostic criteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4759-69. doi: 10.1128/AAC.00525-15. PMID: 26014956.
19. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *NEJM.* 2018;378(11):1004-17. doi: 10.1056/NEJMoa1710922. PMID: 29539274.
20. Meiring S, Fortuin-de SM, Kularatne R, Dawood H, Govender NP, GERMS-SA. Prevalence and hospital management of amphotericin B deoxycholate-related toxicities during treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(7):e0004865. doi: 10.1371/journal.pntd.0004865. PMID: 27467556.
21. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, Brouwer

- AE, Muzoora C, Taseera K, et al. Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(12):7224-31. doi:10.1128/AAC.01698-15. PMID: 26349818.
22. Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Lee KC, Bookstaver PB. *Pharmacotherapy principles and practice.* 5th ed. McGraw-Hills; 2019.
23. ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย. Disorder of potassium balance: hypokalemia and hyperkalemia. ใน: พงศธร คชเสนีและคณะ, บรรณาธิการ. *Fluid, electrolyte and acid-based disorders.* พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2560. 69-110.
24. Bahr NC, Rolfes MA, Musubire A, Nabeta H, Williams DA, Rhein J, et al. Standardized electrolyte supplementation and fluid management improves survival during amphotericin therapy for cryptococcal meningitis in resource-limited settings. *Open Forum Infect Dis.* 2014;25;1(2):ofu070. doi: 10.1093/ofid/ofu070. PMID: 25734140.
25. World Health Organization. Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.