

## Review Article

## Bone disease after kidney transplantation

Ukrit Prajantasen, Sathit Kurathong

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University*

---

**Abstract**

Posttransplant bone disease is a major problem among kidney transplant recipients. The spectrum of disease is consistent with renal osteodystrophy, osteoporosis, fracture and osteonecrosis. The risk of osteoporosis and fracture are higher among transplant recipients than the general population due to multiple risk factors. The major risk factor is the long-term use of corticosteroid among kidney transplant recipients. Posttransplant bone disease is classified in 4 groups, i.e., high bone turnover, low bone turnover, osteomalacia, and mixed renal osteodystrophy. Many tools are available to evaluate risks of osteoporosis and bone disease. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) tool is a simple method to estimate absolute risk of fracture in 10 years. The DXA scan is the imaging method chosen to measure bone mineral density (BMD). From recent data, the FRAX and DXA scans can be useful to kidney transplant recipients. However, bone biopsy is the gold standard to distinguish bone disease type. Lifestyle modification and corticosteroid minimization both are the initial steps to decrease risk of posttransplant bone disease, especially osteoporosis. The pharmacologic approach is the mainstay of treatment. Bisphosphonates, a group of antiresorptive drugs, are widely used to treat posttransplant osteoporosis and showed beneficial effects on increased BMD. These drugs are excreted by glomerular filtration and tubular secretion. Limits are placed on patients with estimated glomerular filtration rate (GFR)  $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ . The other antiresorptive agent is denosumab that can be used among patients with any eGFR. Bone biopsy may be considered before initiating antiresorptive agents.

**Keywords:** bone disease, osteoporosis, fracture, kidney transplantation

## โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

อุกฤษฏ์ ประจันตเสน, สาทิต คุระทอง

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

### บทคัดย่อ

โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคกระดูกพรุน และเกิดทุพพลภาพจากภาวะกระดูกหักสูงกว่าประชากรทั่วไป พบว่ามีปัจจัยหลายประการที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ปัจจัยที่สำคัญคือการใช้ยาสเตียรอยด์ระยะยาวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โรคกระดูกแบ่งออกเป็น 4 ชนิด คือ ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกสูง ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ โรคกระดูกนุ่ม และแบบผสม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอัตราการปวดกระดูก ตรวจพบกระดูกบางหรือกระดูกหัก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับพาราไธรอยด์ ระดับ alkaline phosphatase ชนิดจำเพาะต่อกระดูก สามารถช่วยทำนายชนิดของโรคกระดูกได้ อย่างไรก็ตามหากต้องการวินิจฉัยที่แน่นอน การตัดเนื้อกระดูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาถือเป็น การตรวจวินิจฉัยมาตรฐานในการจำแนกชนิดโรคกระดูก การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักทำได้หลายวิธี ได้แก่ การวัดความหนาแน่นกระดูก โดยใช้เครื่อง dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) หรือการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิดพิเศษ การใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก หรือ FRAX จากการศึกษาปัจจุบันพบว่า การวัดความหนาแน่นกระดูกและการใช้ FRAX สามารถใช้ทำนายการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ การรักษาประกอบไปด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การลดหรือหยุดใช้ยาสเตียรอยด์ การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonate สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูก แต่ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร รวมถึงยา denosumab ที่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงได้ ทั้ง 2 กลุ่มจัดอยู่ในยาที่มีฤทธิ์ด้านการสลายกระดูก ดังนั้นอาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อแยกโรค adynamic bone disease ก่อนเริ่มให้การรักษา

**คำสำคัญ:** โรคกระดูก, โรคกระดูกพรุน, โรคกระดูกหัก, ปลูกถ่ายไต

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. สาทิต คุระทอง หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลมหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช 681 ถนนสามเสน แขวงวชิรพยาบาล เขตดุสิต กรุงเทพมหานคร 10300 Email: sathitik@gmail.com

### บทนำ

โรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตเป็นภาวะที่มีความซับซ้อน เกิดจากความผิดปกติของแกนระบบฮอร์โมนพาราไธรอยด์-แคลเซียม-วิตามินดีในร่างกาย ประกอบไปด้วยภาวะกระดูกเสื่อมซึ่งมีสาเหตุจากไตเรื้อรัง โรคกระดูกพรุน กระดูกหัก และการตายของกระดูก โรคในกลุ่มนี้มีลักษณะสำคัญคือ มวลกระดูกร่วมกับคุณภาพกระดูกที่ลดลง

โรคกระดูกพรุนสามารถให้การวินิจฉัย โดยการตรวจวัดค่าความหนาแน่นกระดูก T score ต่ำกว่า -2.5 และ/หรือมีกระดูกหักที่ไม่สัมพันธ์กับอุบัติเหตุ และ/หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งคำนวณจากความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โรคกระดูกพรุนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา

เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล และที่สำคัญเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการป้องกันโดยการลดความเสี่ยง และการให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญ

### ระบาดวิทยาของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

ความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบร้อยละ 11-56<sup>1,2</sup> การเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นกระดูก หรือ bone mineral density (BMD) สามารถแบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงระยะต้น ความหนาแน่นกระดูกจะลดลงอย่างรวดเร็วประมาณร้อยละ 6.8-10<sup>3</sup> ในช่วง 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต โดยตำแหน่งที่ลดลงมากที่สุดคือกระดูกสันหลังส่วนเอว จากนั้นจะเข้าสู่การเปลี่ยนแปลงระยะปลาย ความหนาแน่นกระดูก

จะลดลงร้อยละ 2.6-4.5 ในช่วง 6-12 เดือน<sup>3</sup> พบว่าในปัจจุบัน การลดลงของความหนาแน่นกระดูกน้อยกว่าในอดีตเหลือเพียงร้อยละ 0.9 ในช่วงหนึ่งปีแรก<sup>9</sup> คาดว่าเกิดจากการปรับลดขนาดยา สเตียรอยด์

ภายหลังจากปลูกถ่ายไต 1 ปี ระดับความหนาแน่นกระดูกจะคงที่ตลอด จากการศึกษาของ Brandenburg และคณะ<sup>4</sup> รวบรวมข้อมูลระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 6-20 ปี พบว่าความหนาแน่นกระดูกลดลงร้อยละ  $0.6 \pm 1.9$  ต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับประชากรสูงอายุทั่วไป

จากการศึกษาของ Techawanthanawanna และคณะ<sup>5</sup> พบความชุกของโรคกระดูกพรุนหลังปลูกถ่ายไตในประเทศไทย ร้อยละ 24.5, 9.8 และ 26.4 โดยวัดที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอว สะโพก และตำแหน่งอื่น ๆ ตามลำดับ โดยปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนคือ ขนาดยาสเตียรอยด์

สะสม และดัชนีมวลกาย

### อัตราการเกิดกระดูกหักหลังปลูกถ่ายไต

ภายหลังจากปลูกถ่ายไต 5 ปีแรก ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดกระดูกหักร้อยละ 22<sup>6</sup> ซึ่งคิดเป็น 4 เท่าหากเทียบกับประชากรทั่วไป จากการศึกษาของ Ball และคณะ<sup>7</sup> พบว่าความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักสูงสุดที่ระยะเวลา 3-6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต จากนั้นความเสี่ยงจะลดลงมาใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ระยะเวลา 2 ปีหลังปลูกถ่ายไต สำหรับตำแหน่งที่พบกระดูกหักมากที่สุดคือ กระดูกสะโพก กระดูกข้อเท้าและเท้าตามลำดับ

### ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดกระดูกพรุนหลังปลูกถ่ายไต

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักหลังปลูกถ่ายไตแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก

| ปัจจัยเสี่ยงสำหรับโรคกระดูกพรุน                                                                                                                                                                                                                                | ปัจจัยเสี่ยงสำหรับกระดูกหัก                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ก่อนปลูกถ่ายไต</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- อายุน้อยขณะปลูกถ่ายไต</li> <li>- ภาวะทุพโภชนาการ</li> <li>- สูบบุหรี่</li> <li>- ดื่มสุรา</li> <li>- ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 23 กก./ตารางเมตร</li> <li>- ภาวะ hypogonadism</li> <li>- ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- อายุมากกว่า 50 ปี</li> <li>- เพศหญิง</li> <li>- เบาหวาน</li> <li>- ระยะเวลาที่ได้รับการแยกสารผ่านเยื่อก่อนปลูกถ่ายไต</li> <li>- ภาวะกระดูกเสื่อมซึ่งมีสาเหตุจากโรคไตวายเรื้อรัง</li> <li>- มีประวัติวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน</li> <li>- มีประวัติกระดูกหักมาก่อนปลูกถ่ายไต</li> <li>- มีความเสี่ยงต่อการล้ม</li> </ul> |
| <b>หลังปลูกถ่ายไต</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- ขนาดสะสมของยาสเตียรอยด์</li> <li>- ระดับพาราไทรอยด์ในเลือดสูง</li> <li>- ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ</li> <li>- ภาวะขาดวิตามินดี</li> </ul>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

หมายเหตุ: ความเสี่ยงต่อการล้ม ได้แก่ การทรงตัวผิดปกติ ระดับการมองเห็นลดลง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย โรคเส้นประสาทส่วนปลาย ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น ได้รับยานอนหลับ เป็นต้น

### ชนิดของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

โรคทางกระดูกเกิดจากความผิดปกติได้หลากหลายรูปแบบ ขึ้นกับกลไกการเกิดและพยาธิสภาพของกระดูก สามารถแบ่งความผิดปกติได้เป็น 4 รูปแบบ ได้แก่

1. ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกสูง หรือ high bone

turnover คือ osteitis fibrosa

2. ชนิดอัตราการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ หรือ low bone turnover คือ adynamic bone disease

3. ชนิดการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ หรือ defective mineralization คือ โรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia)

4. ชนิดความผิดปกติแบบผสม (mixed renal osteodystrophy) โดยที่แต่ละรูปแบบมีลักษณะอาการที่คล้ายกัน คือ อาการปวดกระดูก กระดูกหัก ผลทางห้องปฏิบัติการในกลุ่ม high bone turnover จะพบว่ามีระดับของพาราไทรอยด์และ alkaline phosphatase สูง แต่กลุ่ม low bone turnover วาระดับของพาราไทรอยด์ต่ำจนถึงระดับปกติ และระดับ alkaline

phosphatase ต่ำ ซึ่งพบร้อยละ 50 หลังปลูกถ่ายไต สำหรับโรคกระดูกนุ่มซึ่งเกิดจากการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ จะมีระดับของพาราไทรอยด์และ alkaline phosphatase ที่หลากหลาย ดังแสดงใน ตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามวิธีการแยกชนิดของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไตที่แม่นยำที่สุดคือ การตัดเนื้อกระดูกเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยา

ตารางที่ 2 ลักษณะความผิดปกติทางพยาธิวิทยาและผลทางห้องปฏิบัติการของโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

| ชนิด                                                                                       | ลักษณะทางพยาธิวิทยา                                                                                                                                                                                                                                                 | การหมุนเวียนของกระดูก | การเกาะจับของเกลือแร่ | ปริมาณกระดูก | ความผิดปกติของสารเคมี                                                                                      | ลักษณะอาการ                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ชนิดอัตรา</b><br>การหมุนเวียนของกระดูกสูง (High bone turnover) คือ osteitis fibrosa     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- การจัดเรียงตัวของกระดูกผิดปกติ (abnormal bone remodeling) หลายตำแหน่ง</li> <li>- บางครั้งพบเซลล์กระดูกมีจำนวนเพิ่มขึ้น แต่มีรูปร่างและการเรียงตัวที่ผิดปกติ</li> </ul>                                                     | สูง                   | ปกติ                  | สูง/ปกติ     | พาราไทรอยด์: สูง<br>ALP: สูง<br>วิตามินดี: ต่ำ<br>แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ปวดกระดูก</li> <li>- เสี่ยงต่อกระดูกหัก</li> <li>- เสี่ยงต่อการสูญเสียไต?</li> <li>- เสี่ยงต่อภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด</li> <li>- เพิ่มอัตราการเสียชีวิต?</li> </ul> |
| <b>ชนิดอัตรา</b><br>การหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (Low bone turnover) คือ Adynamic bone disease | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ลดการสร้างกระดูก</li> <li>- ลักษณะจำเพาะคือพบปริมาณของ osteoid และ osteoblasts เพียงเล็กน้อย โดยที่จำนวนของ osteoclast อาจจะต่ำ ปกติ หรือสูงก็ได้</li> </ul>                                                               | ต่ำ                   | ปกติ                  | ต่ำ          | พาราไทรอยด์: ต่ำ หรือปกติ<br>ALP: ต่ำ<br>วิตามินดี: หลากหลาย<br>แคลเซียม: มีแนวโน้มสูง<br>ฟอสเฟต: หลากหลาย | <ul style="list-style-type: none"> <li>- เสี่ยงต่อกระดูกหัก?</li> <li>- เสี่ยงต่อภาวะชั้นหินปูนในผนังหลอดเลือด?</li> </ul>                                                                                         |
| <b>โรคกระดูกนุ่ม</b> (osteomalacia)                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- มีการสะสมของเนื้อเยื่อกระดูกที่ไม่มีการเกาะจับของเกลือแร่เพิ่ม และมีการลดลงของการเกาะจับของเกลือแร่</li> <li>- ยับยั้งการสะสมของคอลลาเจน (collagen)</li> </ul>                                                             | ต่ำ                   | ผิดปกติ               | ปกติ         | พาราไทรอยด์: หลากหลาย<br>ALP: หลากหลาย<br>ระดับวิตามินดี: ต่ำ<br>แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ปวดกระดูก</li> <li>- เสี่ยงต่อกระดูกหัก</li> <li>- เสี่ยงต่อกระดูกพรุน</li> </ul>                                                                                         |
| <b>ชนิดผสม</b> (Mixed renal osteodystrophy)                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- พบการเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ โดยอาจจะพบหรือไม่พบการสร้างกระดูกที่เพิ่มขึ้น</li> <li>- พบตำแหน่งที่มีการจัดเรียงตัวผิดปกติมากขึ้น</li> <li>- จำนวน osteoclast เพิ่มขึ้น</li> <li>- ปริมาตรกระดูกมีความหลากหลาย</li> </ul> | สูง                   | ผิดปกติ               | ปกติ         | พาราไทรอยด์: สูง<br>ALP: สูง<br>ระดับวิตามินดี: หลากหลาย<br>แคลเซียมและฟอสเฟต: หลากหลาย                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ปวดกระดูก</li> <li>- เสี่ยงต่อกระดูกหัก</li> </ul>                                                                                                                        |

หมายเหตุ: ALP, alkaline phosphatase

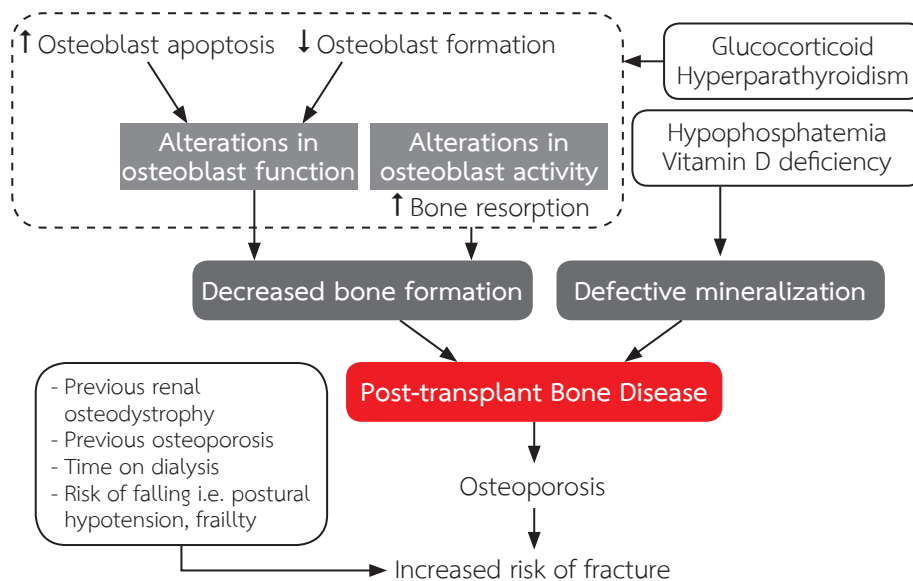
## การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของกระดูกหลังปลูกถ่ายไต เกิดจาก<sup>8</sup>

1. การลดลงของการสร้างกระดูก
2. การเกาะจับของเกลือแร่ผิดปกติ (defective mineralization)

จากการศึกษา Rojas และคณะ<sup>9</sup> ทำการตัดชิ้นเนื้อกระดูก ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 20 รายในวันที่ปลูกถ่ายไต และภายใน 21 ถึง 120 วันหลังปลูกถ่ายไตพบว่า มีการลดลงของ osteoid

และ osteoblast เป็นผลมาจากการสร้าง osteoblast ที่ลดลง รวมถึงมีการตาย (apoptosis) ของ osteoblast เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การสร้างกระดูกลดลง นอกจากนี้ osteoclast ที่จำนวนมากกว่าปกติส่งผลให้มีการสลายกระดูกมากขึ้น จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 45 มีลักษณะพยาธิวิทยาของกระดูกแบบ low bone turnover สามารถสรุปพยาธิกำเนิดโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต ดังแสดงใน **รูปที่ 1**



รูปที่ 1 กลไกการเกิดโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

## การประเมินความเสี่ยงภาวะกระดูกหักและการวินิจฉัยโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

### การคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

การคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดย The Fracture Risk Assessment Tool หรือ FRAX ใช้สำหรับทำนายโอกาสที่จะเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในระยะเวลา 10 ปี ในประชากรทั่วไป มีประโยชน์ต่อการเริ่มให้การรักษากรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดกระดูกหัก ประเมินจากความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่าร้อยละ 20 หรือมากกว่าร้อยละ 3 กรณีที่เป็นกระดูกสะโพก อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่ศึกษาในประชากรทั่วไป สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีการศึกษาของ Naylor และคณะ<sup>10</sup> เปรียบเทียบการใช้ FRAX ที่ใช้ค่า BMD เทียบกับ FRAX ที่ไม่ใช้ค่า BMD พบว่า area under the curve (AUC) มีค่าเท่ากับคือ 0.62 และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น FRAX จึงมีแนวโน้มที่ใช้ทำนายการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้

การใช้ภาพรังสีในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ในปัจจุบันการใช้ภาพรังสีสามารถทำได้ 2 วิธี ได้แก่ การทำ

dual x-ray absorptiometry (DXA) และ high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT)

การทำ DXA มีข้อดีคือมีความแม่นยำ ไม่ใช้สารทึบรังสี และมีความคุ้มค่าสำหรับวัดระดับมวลกระดูกเพื่อวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน และอาจใช้ประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ จากการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 238 รายในประเทศสวีเดน<sup>11</sup> พบว่าตลอดการติดตาม 12 ปี มีผู้ป่วยเกิดกระดูกหักร้อยละ 19 และผู้ป่วยที่มีกระดูกพรุนบริเวณกระดูกสะโพกเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ข้อเสียของ DXA คือเป็นภาพรังสี 2 มิติทำให้ไม่สามารถระบุโครงสร้างในเนื้อกระดูกได้

สำหรับข้อมุลการใช้ HRpQCT เพื่อประเมินมวลกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตยังมีจำกัด และไม่เป็นที่นิยม ส่วนใหญ่ทำในการศึกษาวิจัยเท่านั้น ข้อดีคือ สามารถระบุโครงสร้างในเนื้อกระดูก และแยกความหนาแน่นระหว่างกระดูกส่วน cortical และ trabecular ได้<sup>12</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการใช้ DXA และการทำ HRpQCT ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

### การตัดเนื้อกระดูก

การตัดเนื้อกระดูก (bone biopsy) ร่วมกับ double-tetracycline labeling ถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต ในอดีตแนวทางการรักษาขององค์กร Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)<sup>13</sup> แนะนำให้ทำก่อนเริ่มยาในกลุ่ม bisphosphonate ในผู้ป่วยกระดูกพรุนเพื่อแยกระหว่างโรคกระดูกชนิด high bone turnover และ adynamic bone disease เนื่องจากผลเลือดมีความแม่นยำต่ำในการทำนายชนิดของโรคกระดูก อย่างไรก็ตามการตัดชิ้นเนื้อกระดูกเป็นหัตถการที่รุกราน และการอ่านผลจำเป็นต้องใช้พยาธิแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญสูง ปัจจุบัน KDIGO แนะนำให้พิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูก หากมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่จะปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษา<sup>14</sup>

### การป้องกันและรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

การป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความคล้ายคลึงกับผู้ป่วยทั่วไป ข้อแตกต่างคือ ผู้ป่วยปลูกถ่าย

ไตจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหักสูง เนื่องจากการใช้ยาสเตียรอยด์ระยะยาว ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด สำหรับแนวทางการรักษาประกอบด้วย

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม คือ การหยุดสูบบุหรี่ การหยุดดื่มสุรา กระตุ้นให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหว และการป้องกันการล้ม
  2. การทบทวนยาที่ผู้ป่วยใช้ เช่น ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ การให้แคลเซียมเสริมขนาด 800 ถึง 1,200 มก.ต่อวัน
  3. การประเมินความเสี่ยงภาวะกระดูกหักและวินิจฉัยโรค
  4. การรักษาด้วยยา
  5. การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์
- สำหรับแนวทางการรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต สามารถสรุปได้ดังแสดงใน รูปที่ 2

ผลของการรักษาต่อระดับแคลเซียม ฟอสเฟต พาราไทรอยด์ และความหนาแน่นกระดูกแสดงใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลของการรักษาต่อโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

| รูปแบบการรักษา      | กลไก                                                                        | ผลต่อระดับแคลเซียมและฟอสเฟต       | ผลต่อระดับพาราไทรอยด์ | ผลต่อความหนาแน่นกระดูก                          |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| การหยุดยาสเตียรอยด์ | เพิ่มการสร้างกระดูก<br>เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้                    | -                                 | ลด                    | ลดการเสียมวลกระดูก                              |
| วิตามินดี           | เพิ่มระดับวิตามินดีชนิด 25OH vitamin D<br>เพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้ | เพิ่ม                             | ลด                    | อาจลดการเสียมวลกระดูก                           |
| Calcitriol และ VDRA | ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และลดการดูดซึมของแคลเซียมที่ลำไส้         | เพิ่ม                             | ลด                    | ลดการเสียมวลกระดูก                              |
| Bisphosphonate      | ยับยั้งการทำลายกระดูกผ่านการยับยั้งการทำงานของ osteoclast                   | ลด                                | เพิ่ม                 | ลดการเสียมวลกระดูก<br>อาจเพิ่มมวลกระดูก         |
| Calcitonin          | ยับยั้งการทำลายกระดูก                                                       | ลด                                | -                     | ลดการเสียมวลกระดูกส่วนเสี้ยนกระดูก (trabeculae) |
| Calcimimetics       | เพิ่มการตอบสนองของ calcium sensing receptor ต่อแคลเซียมนอกเซลล์             | ลด ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย | ลด                    | ลดการเสียมวลกระดูก                              |
| Teriparatide        | Humanized monoclonal parathyroid hormone มีผลกระตุ้นการสร้างกระดูก          | เพิ่มแคลเซียม<br>ลดฟอสเฟต         | ?                     | อาจเพิ่มมวลกระดูกส่วน cortical                  |
| Denosumab           | ยับยั้งการทำงานของ RANKL ที่อยู่บนผิวเซลล์ osteoclast                       | ลดแคลเซียม                        | เพิ่ม                 | ลดการเสียมวลกระดูก<br>อาจเพิ่มมวลกระดูก         |
| Parathyroidectomy   | ตัดต่อมพาราไทรอยด์                                                          | ลด                                | ลด                    | ลดการเสียมวลกระดูก                              |

VDRA, vitamin D receptor agonists; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

## การรักษาทั่วไป

การป้องกันโรคกระดูกพรุนโดยทั่วไปประกอบไปด้วย การหยุดสูบบุหรี่ การลดการดื่มสุรา กระตุ้นให้มีการเคลื่อนไหวหลังปลูกถ่ายไต การออกกำลังกายแบบพ่นน้ำหนัก และลดความเสี่ยงของการล้มในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

การรักษาภาวะฮอร์โมนผิดปกติต่างๆ เช่น ภาวะ hypogonadism โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน พบว่าการให้ฮอร์โมนเพศทดแทนระยะสั้นสามารถลดอัตราการสูญเสียมวลกระดูกได้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ<sup>15</sup>

## การให้แคลเซียมเสริม

จากแนวทางการรักษาของ European Best Practice Guidelines แนะนำให้แคลเซียมเสริมขนาด 1,000 มก./วัน หรือขนาด 1,500 มก./วัน ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน หากไม่มีข้อห้าม

## การลดการใช้ยาสเตียรอยด์

ในปัจจุบันเป็นที่แน่ชัดว่าขนาดยาสเตียรอยด์สะสมเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน โดยพบว่าระดับของมวลกระดูกลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 6 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับการใช้ยาสเตียรอยด์

กลไกของสเตียรอยด์ในการลดระดับมวลกระดูก ได้แก่

1. ยับยั้งการสร้างกระดูก พบว่าการแบ่งตัวของ osteoblast ลดลง ก่อการทำงานของ osteoblast และกระตุ้นให้เกิดการตายของ osteoblast

2. กระตุ้นการสร้าง osteoclast จากการที่มีระดับ receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) Ligand ที่เพิ่มขึ้น และระดับ RANKL decoy receptor osteoprotegerin ที่ลดลง

3. การลดลงของ bone turnover และ bone volume จากการศึกษาของ Farmer และคณะ<sup>16</sup> ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 87 ราย พบว่าผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาสเตียรอยด์ภายใน 1 ปี มีความหนาแน่นกระดูกที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ยังคงใช้สเตียรอยด์อยู่ จากข้อมูลของ Nikkel และคณะ<sup>17</sup> พบว่าการหยุดยาสเตียรอยด์ก่อนจำหน่ายผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตสามารถลดการเกิดกระดูกหักลงร้อยละ 31 และลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลที่เกิดจากกระดูกหักได้ โดยที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะสลัดไต ดังนั้นการลดการใช้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตน่าจะมีประโยชน์ในการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก ลดการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนก่อนเข้ารับการปลูกถ่ายไต สำหรับผลของยากดภูมิอื่น ๆ ต่อมวลกระดูกมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของยา<sup>18</sup> ดังแสดงใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลของยากดภูมิต่อระบบกระดูกในร่างกาย

| ชนิดของยากดภูมิ                                     | ผลต่อระบบกระดูก                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glucocorticoids                                     | ผลต่อ osteoblast: ลด bone formation ยับยั้งการทำงานและการสร้างของ collagen<br>ผลต่อ osteoclast: เพิ่มการทำงานของ osteoclast ผ่านการกระตุ้น RANKL/OPG<br>อื่น ๆ : ลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ เพิ่มการขับแคลเซียมที่ไต เพิ่มระดับพาราไทรอยด์ ภาวะ hypogonadism กล้ามเนื้ออ่อนแรง กระดูกตายจากการขาดเลือด |
| Calcineurin inhibitors: cyclosporine and tacrolimus | ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองยับยั้งการสลายกระดูก ในมนุษย์พบว่าเพิ่มการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก                                                                                                                                                                                                       |
| Mycophenolate mofetil                               | ไม่มีผล                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Azathioprine                                        | ไม่มีผล                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sirolimus                                           | ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองพบว่ายับยั้งการแบ่งตัวของ osteoclast                                                                                                                                                                                                                                            |
| Everolimus                                          | ผลไม่ชัดเจน: ในหลอดทดลองพบว่ายับยั้งการสร้างและการแบ่งตัวของ osteoclast                                                                                                                                                                                                                                 |
| Belatacept                                          | ยังไม่มีข้อมูล                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; OPG, osteoprotegerin

## การรักษาโดยใช้ยา

### 1. วิตามินดีและคู่เหมือนวิตามินดี

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบภาวะขาดวิตามินดีชนิด 25-hydroxy vitamin D ร้อยละ 30 ซึ่งระดับของวิตามินดีที่ต่ำสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการทำงานของไตหลังปลูกถ่ายที่ไม่ดี และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะสลายไตเฉียบพลัน ดังนั้นจึงแนะนำให้คงระดับของวิตามินดีชนิด 25-hydroxy vitamin D มากกว่า 30 นาโนกรัม/มล. มีการศึกษาโดยให้ cholecalciferol ขนาด 25,000 IU ต่อเดือน ไม่พบว่าป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก อย่างไรก็ตามการให้ cholecalciferol ขนาด 400 IU ต่อวันร่วมกับแคลเซียมเสริม 600 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าความหนาแน่นกระดูกโคนขาส่วนคอเพิ่มขึ้น

มีการศึกษาการให้ alfacalcidol ขนาด 0.25 ไมโครกรัม ร่วมกับแคลเซียมเสริม 1,000 มก. เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าช่วยลดการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกขาส่วนต้นและกระดูกสันหลังระดับเอว<sup>19</sup> แต่ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนในการลดอัตราการเกิดกระดูกหัก<sup>20</sup>

มีการศึกษาการให้ paricalcitol เป็นยาในกลุ่มคู่เหมือนวิตามินดีในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่ามีผลต่อการลดระดับของพาราไธรอยด์ฮอร์โมนและเพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด ช่วยเพิ่มระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังระดับเอว<sup>21</sup> ซึ่งสัมพันธ์กับการลดระดับ bone turnover markers ในซีรัม ได้แก่ bone-specific alkaline phosphatase และ osteocalcin แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตลดลง ส่วนกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

### 2. Antiresorptive agent

ยาในกลุ่ม antiresorptive agent ที่ใช้สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มี 2 ประเภทคือ bisphosphonate และ denosumab มีกลไกหลักคือ ยับยั้งการสลายกระดูกโดย osteoclast

#### 2.1 Bisphosphonate

ยาในกลุ่ม bisphosphonate ออกฤทธิ์ที่เซลล์ osteoclast

โดยยาจะถูกนำเข้าสู่เซลล์และยับยั้งเอนไซม์ farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase ซึ่งมีส่วนสำคัญในการทำงานและการอยู่รอดของเซลล์ osteoclast ดังนั้นยาจึงกระตุ้นให้เกิดการตายของ osteoclast มีผลทำให้กระดูกถูกทำลายลดลง ยาจะจับกับกระดูกอย่างเหนียวแน่นทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาอาจนานถึง 10 ปี ยาถูกขจัดออกทางปัสสาวะเป็นหลักโดยผ่านกระบวนการกรองและการขับออกทางหลอดไตฝอย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลง โดยเฉพาะน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

มีการศึกษาแบบสุ่มถึงผลของการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ต่อมวลกระดูกและการเกิดกระดูกหัก ข้อมูลส่วนใหญ่พบว่ายาในกลุ่ม bisphosphonate สามารถเพิ่มมวลกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม<sup>22</sup> มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Yang และคณะ<sup>23</sup> รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มทั้งหมด 18 การศึกษา อาสาสมัครโดยรวมประมาณ 2,000 ราย ศึกษาผลของการให้ยา bisphosphonate ต่อความหนาแน่นกระดูก พบว่าการให้ bisphosphonate ร่วมกับแคลเซียมเสริมเพิ่มระดับความหนาแน่นกระดูกได้ร้อยละ 5.8 เทียบกับการให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้การให้ยา bisphosphonate ร่วมกับแคลเซียมและวิตามินดีสามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูกได้ดีกว่าการให้แคลเซียมหรือวิตามินดีหรือยา calcitonin เพียงอย่างเดียว ยาในกลุ่ม bisphosphonate และขนาดยาที่แนะนำแสดงใน ตารางที่ 5

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญคือ การตายของกระดูกกราม และกระดูกหักแบบผิดปกติ สำหรับการเกิด adynamic bone disease หลังจากการให้ยา bisphosphonate ยังมีข้อมูลที่ไม่แน่ชัด แต่จากการศึกษาของ Marques และคณะ<sup>24</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิด adynamic bone disease หลังจากการให้ยา zoledronic acid โดยการเก็บชิ้นเนื้อกระดูก ผลการศึกษาพบว่า ยา zoledronic acid ไม่เพิ่มการเกิด adynamic bone disease เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 5 ยากลุ่ม bisphosphonate และขนาดยาที่แนะนำ

| ยา          | ขนาดยา                                                                                    | อัตราการกรองของไต<br>(มล./นาที/1.73 ตารางเมตร) | ผลต่อแคลเซียม ฟอสเฟต และ พาราไทรอยด์                                                                        |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pamidronate | 60 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด<br>จากนั้น 30 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำเดือนที่ 1, 2 และ 3 | มากกว่า 30                                     | - เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด<br>- ลดระดับฟอสเฟตในเลือด<br>- ลดระดับพาราไทรอยด์<br>(ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม) |
| Alendronate | รับประทาน 5 ถึง 10 มก. ต่อวัน จากนั้นรับประทาน<br>70 มก. สัปดาห์ละครั้ง                   | มากกว่า 35                                     | - เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด<br>- ลดระดับฟอสเฟตในเลือด<br>- ลดระดับพาราไทรอยด์<br>(ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม) |
| Ibandronate | 1 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด<br>จากนั้น 2 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำเดือนที่ 3, 6 และ 9   | มากกว่า 30                                     | - เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด<br>- ลดระดับฟอสเฟตในเลือด<br>- ลดระดับพาราไทรอยด์<br>(ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม) |
| Risedronate | รับประทาน 5 มก. วันละครั้ง หรือรับประทาน 35 มก.<br>สัปดาห์ละครั้ง                         | มากกว่า 30                                     | - เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด<br>- ลดระดับฟอสเฟตในเลือด<br>- ลดระดับพาราไทรอยด์<br>(ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม) |
| Zoledronate | 5 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนผ่าตัด                                                         | มากกว่า 30                                     | - เพิ่มระดับแคลเซียมในเลือด<br>- ลดระดับฟอสเฟตในเลือด<br>- ลดระดับพาราไทรอยด์<br>(ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม) |

## 2.2 Denosumab

ยา Denosumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง RANK ligand ทำให้เซลล์ osteoclast ทำงานลดลง ส่งผลให้ลดการทำลายกระดูก เพิ่มมวลกระดูก และลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก มีการศึกษาโดย Jamal และคณะ<sup>25</sup> เป็นการวิเคราะห์ย่อยของการศึกษา FREEDROM รวมถึงการศึกษาการใช้ denosumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด<sup>26</sup> จากข้อมูลดังกล่าวสรุปได้ว่ายา denosumab สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ได้ มีการศึกษาแบบย้อนหลังปี พ.ศ. 2561 ของ Brunova และคณะ ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยที่สัดส่วนของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตร้อยละ 77 มีระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ย 2.0 มก./ดล. ได้รับยา denosumab ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง พบว่าความหนาแน่นกระดูกของกระดูกสันหลังส่วนเอวเพิ่มขึ้นร้อยละ  $11.5 \pm 6.2$  ค่า T score เพิ่มขึ้นจาก  $-2.7 \pm 0.09$  เป็น  $-1.8 \pm 1.0$  ( $P < 0.001$ ) และสามารถลดความชุกของการเกิดโรคกระดูกพรุนได้ ดังนั้นอาจพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยโรคกระดูกชนิด high turnover ที่มี

ระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2.0 มก./ดล. หรือระดับอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร

ขนาดยาที่ใช้: 60 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา denosumab คือภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ<sup>26</sup>

## 3. Calcimimetics

ยาในกลุ่ม calcimimetics ได้แก่ cinacalcet ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มตอบสนองของ calcium sensing receptor ในต่อมพาราไทรอยด์ต่อแคลเซียมที่อยู่นอกเซลล์ ทำให้ลดการสร้างฮอร์โมนพาราไทรอยด์ จากการศึกษาของ Evenepoel และคณะ<sup>27</sup> เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยให้ยา cinacalcet ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 114 รายที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่ร่วมกับระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงกว่าค่าปกติ พบว่าสามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์และแคลเซียมในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพิ่มระดับฟอสเฟตในเลือดโดยที่ไม่ส่งผลต่อการทำงานของไต อย่างไรก็ตามไม่พบว่า มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นกระดูก ข้อควรระวังคือยา cinacalcet มีฤทธิ์เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ และสามารถทำให้เกิดภาวะ nephrocalcinosis ได้

ขนาดยาที่ใช้: 30 ถึง 180 มก. รับประทานวันละครั้ง

#### 4. Teriparatide

ยา Teriparatide จัดเป็น recombinant parathyroid hormone ซึ่งมีผลต่อการเสริมสร้างมวลกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยกระดูกพรุนจากยาสเตียรอยด์ และผู้ป่วยหญิงที่หมดประจำเดือน มีการศึกษาแบบสุ่มของ Cejka และคณะ<sup>28</sup> ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไต 26 ราย เทียบระหว่างการให้ teriparatide แบบฉีดวันละครั้ง กับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก บริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอวและข้อมือ แต่สามารถคงระดับความหนาแน่นกระดูกบริเวณกระดูกต้นขาได้ ดังนั้นการให้ยา teriparatide ในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตจึงต้องคำนึงถึงความคุ้มค่า เนื่องจากยามีราคาแพง อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาใช้ยา teriparatide ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะกระดูกพรุนรุนแรงร่วมกับมีหลักฐานของ adynamic bone disease

ขนาดยาที่ใช้: 20-40 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้ง

#### 5. การรักษาโดยการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์

ผู้ป่วยปลุกถ่ายไตที่มีภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงจะมีโอกาสเข้ารับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ร้อยละ 0.5-5 การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์จะทำให้มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงในร่างกายร่วมกับมีความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ 1. การเจริญเกินของต่อมพาราไทรอยด์ (parathyroid hyperplasia) 2. ภาวะแคลเซียมสูงในเลือด 3. การทำงานของไตลดลงโดยไม่ทราบสาเหตุ 4. มีภาวะแทรกซ้อนของโรคกระดูก เช่น กระดูกหัก พบแคลเซียมเกาะที่หลอดเลือด (vascular calcification) หรือมีภาวะ calciphylaxis

มีการศึกษาพบว่าหลังจากการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ ระดับของความหนาแน่นกระดูกเพิ่มขึ้น แต่ข้อมูลในแง่ของการลดกระดูกหักยังไม่ชัดเจน

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังตัดต่อมพาราไทรอยด์<sup>29</sup> ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ พบร้อยละ 42-97 ก่อนเลือดบริเวณที่ผ่าตัดพบร้อยละ 0.3-1 เส้นประสาทท่อนล่างเสี่ยงฉีกขาดพบน้อยกว่าร้อยละ 1-2 และผู้ป่วยเสียชีวิตพบร้อยละ 0.8-1.7 สำหรับสาเหตุ

ที่พบได้บ่อยของภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดคือ hungry bone syndrome พบร้อยละ 27<sup>30</sup> ของภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด วินิจฉัยเมื่อระดับแคลเซียมต่ำกว่า 8.4 มก./ดล. และนานมากกว่า 4 วัน หลังจากการผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยน้ำหนักน้อย อายุน้อย มีระดับ alkaline phosphatase สูง และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำก่อนผ่าตัด รักษาโดยการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในขนาดสูง

#### คำแนะนำสำหรับการตรวจและรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วยปลุกถ่ายไตจาก KDIGO

- ผู้ป่วยปลุกถ่ายไตทุกระยะที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุน แนะนำให้วัดค่ามวลกระดูกเพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก ถ้าผลดังกล่าวเปลี่ยนแปลงการรักษา ระดับคำแนะนำ 2C
- ผู้ป่วยที่ได้รับการปลุกถ่ายไตภายใน 12 เดือนแรกที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มล./นาที่/ตารางเมตร ร่วมกับการพบมวลกระดูกต่ำ แนะนำให้รักษาด้วยการให้วิตามินดีเสริม และอาจพิจารณาให้ยากลุ่ม anti-resorptive agents ระดับคำแนะนำ 2D

- แนะนำว่าการรักษาขึ้นกับลักษณะของโรคกระดูกที่พบ โดยประเมินจากความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสเฟต สอร์โมนพาราไทรอยด์ alkaline phosphatase และวิตามินดี ระดับคำแนะนำ 2C

- อาจพิจารณาตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อใช้ประกอบการรักษา ไม่จัดระดับคำแนะนำ

- \* สำหรับการรักษาโรคกระดูกในผู้ป่วยที่ปลุกถ่ายไตมานานกว่า 12 เดือนยังมีข้อจำกัด

สำหรับผู้ป่วยปลุกถ่ายไต แนะนำให้ตรวจวัดระดับของแคลเซียม ฟอสเฟต และสอร์โมนพาราไทรอยด์หลังปลุกถ่ายไตทุกราย ความถี่ในการตรวจติดตามขึ้นกับระดับอัตราการกรองของไตดังแสดงใน ตารางที่ 6 การตรวจวัดระดับ alkaline phosphatase แนะนำเมื่อผู้ป่วยมีระดับอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที่/ตารางเมตร เท่านั้น

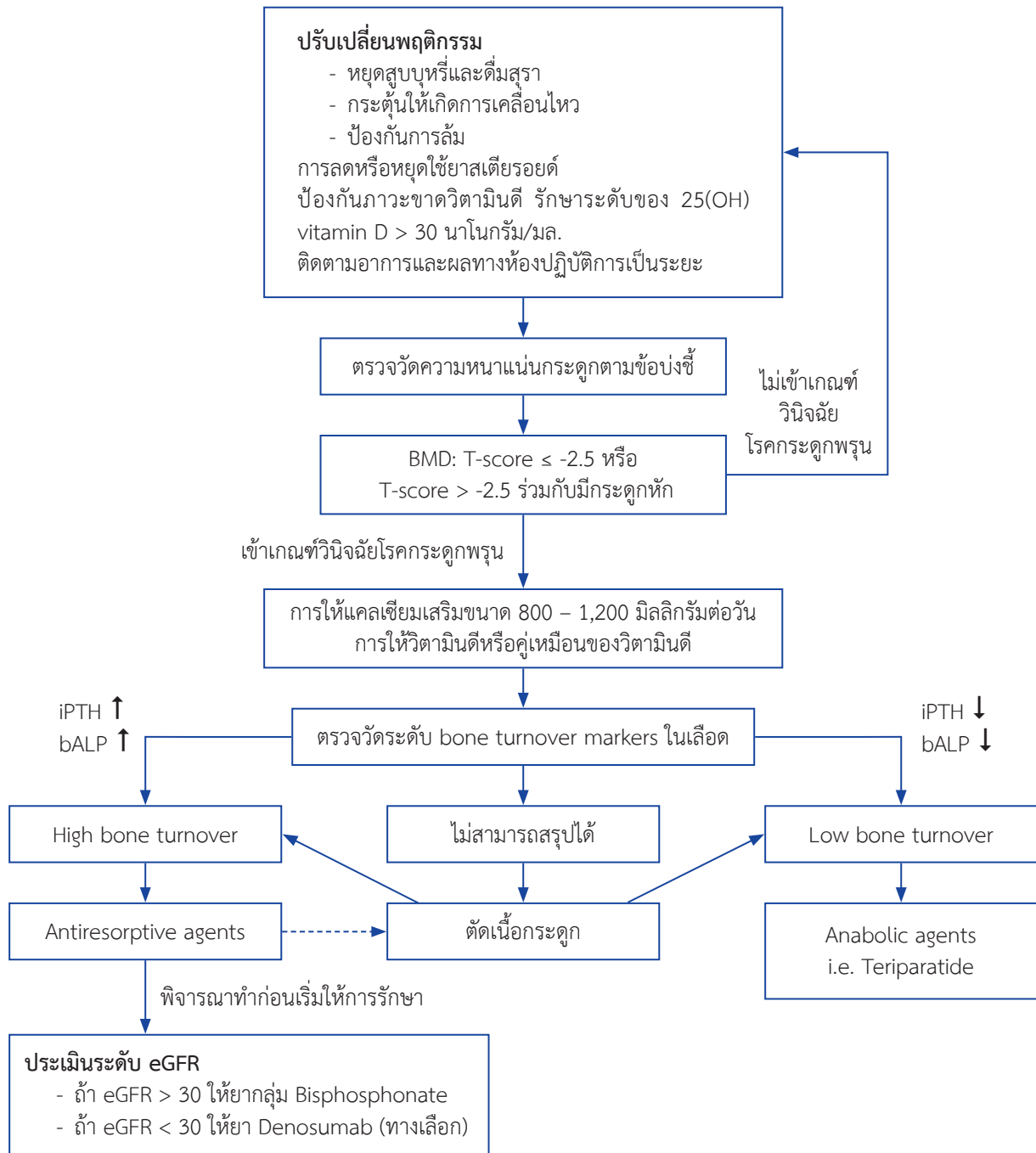
ตารางที่ 6 การตรวจติดตามผลทางห้องปฏิบัติการหลังปลุกถ่ายไต

| ระยะ | อัตราการกรองของไต<br>(มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร) | การตรวจ<br>พาราไทรอยด์ฮอร์โมน | การตรวจ alkaline<br>phosphatase | การตรวจระดับแคลเซียมและ<br>ฟอสเฟตในเลือด |
|------|-------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|
| 1T   | >90                                             | ทุก 12 เดือน                  | ไม่แนะนำ                        | ทุก 6-12 เดือน                           |
| 2T   | 60-90                                           | ทุก 12 เดือน                  | ไม่แนะนำ                        | ทุก 6-12 เดือน                           |
| 3T   | 30-59                                           | ทุก 12 เดือน                  | ทุก 12 เดือน                    | ทุก 6-12 เดือน                           |
| 4T   | 15-29                                           | ทุก 6-12 เดือน                | ทุก 12 เดือน                    | ทุก 3-6 เดือน                            |
| 5T   | <15                                             | ทุก 3-6 เดือน                 | ทุก 12 เดือน                    | ทุก 1-3 เดือน                            |

### บทสรุป

โรคกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความสำคัญ เนื่องจากสัมพันธ์กับการเกิดโรคกระดูกพรุน เพิ่มทพพลาจากกระดูกหัก ปัจจุบันมีแนวทางวินิจฉัยได้แก่การทำ DXA หรือการประเมินความเสี่ยงสัมบูรณ์จาก FRAX รวมถึงการส่งระดับ bone turn over markers ในเลือดเพื่อช่วยในการแยกวินิจฉัยระหว่างภาวะ high bone turnover และ low bone turnover การรักษาได้แก่การปรับ

เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การลดหรือหยุดใช้ยาสเตียรอยด์ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการลดระดับความหนาแน่นกระดูกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การรักษาโดยการให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม กรณีที่ผู้ป่วยมีอัตราการกรองของไตมากกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตรพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonate กรณีที่ไม่สามารถแยกภาวะ adynamic bone disease การตัดชิ้นเนื้อกระดูกเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาอาจมีบทบาทสำคัญ



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาโรคกระดูกหลังปลูกถ่ายไต

หมายเหตุ BMD, bone mineral density; iPTH, intact parathyroid hormone; bALP, bone specific alkaline phosphatase

## เอกสารอ้างอิง

1. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol*. 2004;17(2):190-204.
2. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4):937-63; viii.
3. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325(8):544-50.
4. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N, Politt D, Frank RD, Westenfeld R, et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1611-20.
5. Techawathanawanna N, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K, Kingpetch K, Suwanwalaikorn S, Kanjanabuch T, et al. The prevalence and risk factors of osteoporosis in Thai renal-transplant patients. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 4:S103-9.
6. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation*. 2009;87(12):1846-51.
7. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*. 2002;288(23):3014-8.
8. Altman AM, Sprague SM. Mineral and Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):703-11.
9. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int*. 2003;63(5):1915-23.
10. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(9):940-5.
11. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant*. 2008;8(12):2647-51.
12. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, Iyer S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Longitudinal HR-pQCT and image registration detects endocortical bone loss in kidney transplantation patients. *J Bone Miner Res*. 2015;30(3):554-61.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. 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* (2011). 2017;7(1):1-59.
15. Kunzendorf U, Kramer BK, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, et al. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(2):450-8.
16. Farmer CK, Hampson G, Abbs IC, Hilton RM, Koffman CG, Fogelman I, et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2929-36.
17. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant*. 2012;12(3):649-59.
18. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(2):310-25.
19. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1608-14.
20. McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation - from biological mechanisms to clinical benefits. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1259-70.

21. Trillini M, Cortinovis M, Ruggerenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, et al. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(5):1205-14.
22. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):2111-7.
23. Yang Y, Qiu S, Deng L, Tang X, Li X, Wei Q, et al. Outcomes of bisphosphonate and its supplements for bone loss in kidney transplant recipients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):269.
24. Marques IDB, Araujo M, Gracioli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(2):355-65.
25. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1829-35.
26. Festuccia F, Jafari MT, Moiola A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol*. 2017;30(2):271-9.
27. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014;14(11):2545-55.
28. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(9):1864-70.
29. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs*. 2019;79(5):501-13.
30. Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg*. 2004;70(2): 114-9; discussion 9-20.