

การใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง (Potentially Inappropriate Medication Use in Geriatric Patient with Chronic Kidney Disease)

อ.ภก. สุธาร จันทะวงศ์*

นศบ. แคนโกล ปุริมาต

นศบ. ก้านเตย ต้นทิววงศ์

*สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

โรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease: CKD) เป็นโรคในกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (Non-Communicable diseases; NCDs) ซึ่งเป็นปัญหาสุขภาพของประชากรทั่วโลก ในระยะแรกผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ จนกระทั่งโรคดำเนินไปถึงระยะท้าย ความชุกของการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง (ไม่แบ่งระยะ) คิดเป็นร้อยละ 13.4 และผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 คิดเป็นร้อยละ 10.6 ระยะที่พบมากที่สุด คือ ไตวายเรื้อรังในระยะที่ 3 (ร้อยละ 11-13)¹ ในประเทศไทยมีการวิจัยระบุความชุกของผู้ป่วยนอกโรคไตวายเรื้อรังเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.7 เป็น 6.8 และผู้ที่มีระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine: SCr) สูงขึ้นเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.1 เป็น 16.9 ในช่วงระหว่างปี พ.ศ.2528-2540² โดยพบในเขตกรุงเทพมหานคร ภาคเหนือ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือมากที่สุด สำหรับโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง สะสม (ระหว่างปี พ.ศ.2551-2555) ที่มีความชุกสูงสุด คือ โรคความดันโลหิตสูง และ โรคเบาหวาน หากไม่สามารถควบคุมโรคให้ได้ตามเป้าหมายการรักษา มักจะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตนำไปสู่การเกิดโรคไตวายเรื้อรังได้ในภายหลัง (ร้อยละ 15.4 และ 7.2 ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน)³ อายุของผู้ป่วยจัดเป็นหนึ่งในปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตวายเรื้อรังและเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีอายุ 70 ปีขึ้นไป⁴ นอกจากนี้ปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคไตวายเรื้อรังที่ควรทราบ ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวาน เพศหญิง เชื้อชาติแอฟริกาและอเมริกา⁵

โรคไตวายเรื้อรังเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง นำไปสู่การเกิดโรคหรือภาวะแทรกซ้อน รวมถึงมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงขึ้น อันได้แก่ ค่าใช้จ่ายสำหรับการฟอกไต การปลูกถ่ายไต และยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งในสองทศวรรษที่ผ่านมาค่าใช้จ่ายในส่วนนี้สูงขึ้นจากเดิมร้อยละ 6.0 เป็นร้อยละ 12.0 ต่อปี⁶ บุคลากรทางการแพทย์ต้องวางแผนการจัดการที่เหมาะสม ผ่านการประเมินทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวอย่างเหมาะสมเพื่อควบคุมปัจจัยที่เป็นสาเหตุการเกิดโรคไตเรื้อรัง รวมถึงส่งเสริมความร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาตามแผนการรักษา เพื่อป้องกันหรือชะลอการเสื่อมของไตไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย^{2,7}

ปัญหาการรักษาด้วยยาอย่างไม่เหมาะสม มักตรวจพบในผู้ป่วยสูงอายุโรคไตวายเรื้อรัง เนื่องจากมีความจำเป็นต้องรับการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกัน นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น การเปลี่ยนแปลงของสภาพร่างกายที่มีผลต่อการทำงานของอวัยวะสำคัญต่างๆ ลดลง (เช่น ตับ ไต) ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมและการขับออกของยาเกิดการเปลี่ยนแปลง อาจนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction: ADR) ที่สำคัญทางคลินิกได้ เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalaemia), ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal insufficiency)⁸⁻⁹

ในบทความนี้ผู้นิพนธ์จะทบทวนความรู้เกี่ยวกับพัฒนาการของเกณฑ์ของเบียร์ (Beers' criteria) ซึ่งเป็นเครื่องมือชนิดหนึ่งที่ใช้ในการพิจารณาการใช้ยาในผู้ป่วยสูงวัย รวมไปถึงปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่มีผลต่อการใช้ยาไม่เหมาะสม ชนิดของยาที่พบการใช้ยาไม่เหมาะสม การใช้ยาอย่าง สมเหตุผลในผู้ป่วยสูงวัยที่มีโรคไตเรื้อรัง แนวปฏิบัติและบทบาทของเภสัชกรในการจัดการและการติดตามใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

ความหมายของการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม

การใช้ยาที่ไม่เหมาะสม (potentially Inappropriate Medications; PIMs) หมายถึง การใช้ยาโดยไม่มีหลักฐานข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน หรือ การใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าประโยชน์ เมื่อมียาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากกว่า หรือ ไม่คุ้มค่าในด้านต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness)¹⁰⁻¹²

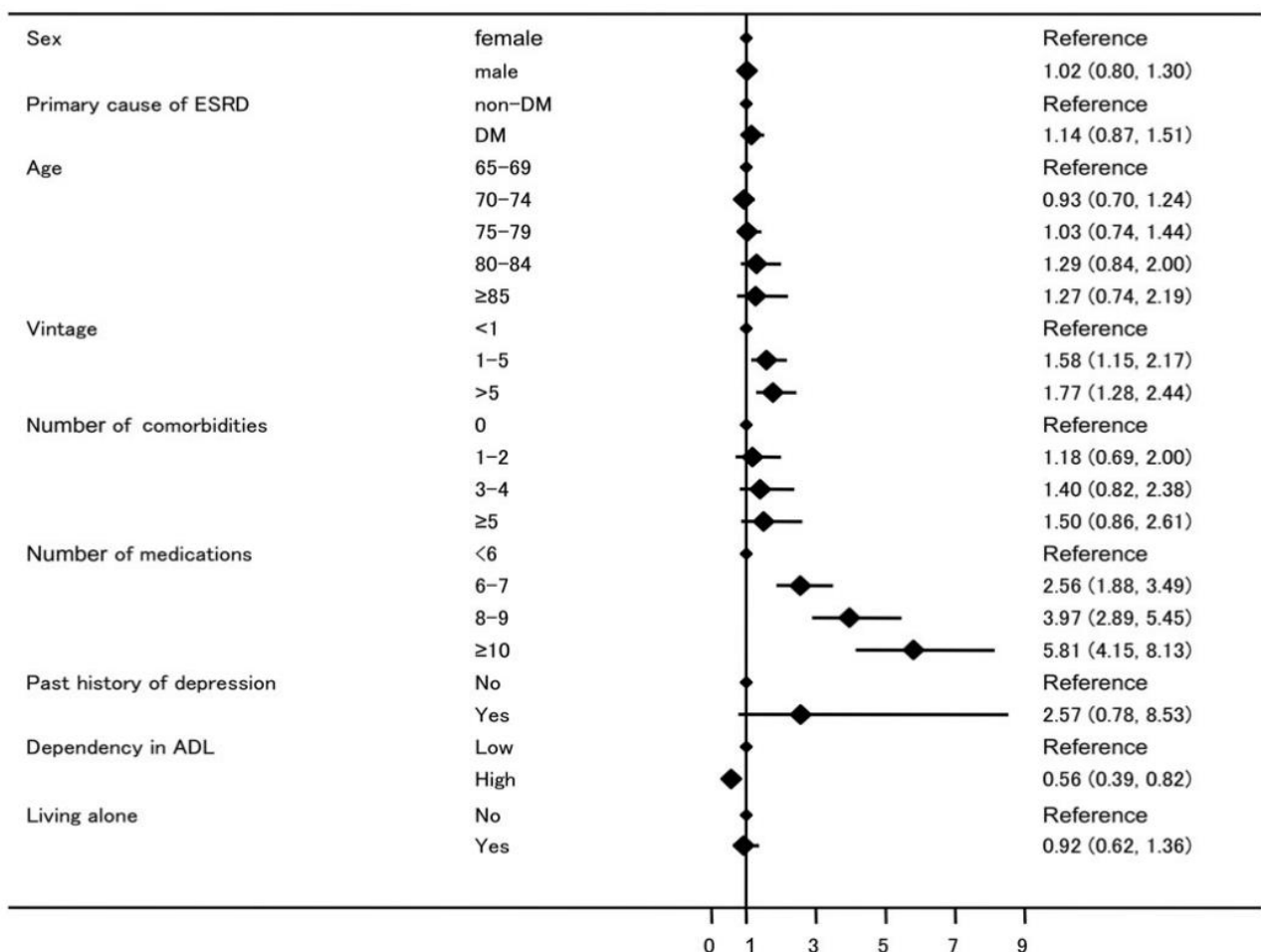
การพัฒนาเกณฑ์ของเบียร์ (Beers' criteria)

ในระยะแรกของการศึกษาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัย ยังไม่มีเกณฑ์สำหรับคัดกรองการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมอย่างเฉพาะเจาะจง จึงมีการใช้เกณฑ์การพิจารณาที่แตกต่างกัน เช่น อ้างอิงคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญ หรือ การใช้ Naranjo causality scale¹³ ดังการศึกษาของ Shorr และคณะ (ค.ศ. 1990) ได้ทำการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม Benzodiazepines ในผู้ป่วยนอกที่สูงวัยที่มารับการรักษา ณ คลินิกผู้ป่วยนอก พบการสั่งยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมถึงร้อยละ 41.0¹⁴ และ การศึกษาโดย Bowman และคณะ (ค.ศ. 1996) ทำการศึกษาในผู้ป่วยสูงวัย โดยใช้เกณฑ์ Naranjo causality scale พบอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร้อยละ 23.0¹⁵ ในปี ค.ศ. 1991 Beers และคณะ ได้มีการจัดทำเกณฑ์ของเบียร์ (Beers' criteria) ขึ้น¹³ และได้รับการเผยแพร่โดยสมาคมผู้สูงวัยแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Geriatrics Society) เพื่อเป็นเกณฑ์สำหรับการคัดกรองการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่อาศัยในบ้านพักคนชรา ประกอบด้วยเกณฑ์จำนวน 30 เกณฑ์ ทำให้เริ่มมีการนำ Beers' criteria มาใช้ในการศึกษาการใช้ยาไม่เหมาะสมต่ออัตราการเสียชีวิตในชาวอเมริกัน ซึ่งพบว่ามีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมแต่ไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ ต่อมาในปี ค.ศ. 1997 ได้มีการพัฒนา Beers' criteria ให้สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยสูงวัยที่ได้รับการรักษาในสถานพยาบาลลักษณะอื่นๆ โดยเพิ่มจำนวนเกณฑ์เป็น 43 เกณฑ์ และครอบคลุม 15 โรคหรือสภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา¹⁸ ซึ่งมีการศึกษาต่างๆ ที่ใช้ Beers' criteria ฉบับปี ค.ศ.1997 ในการคัดกรอง พบอัตราการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมร้อยละ 10.6-66.0¹⁹⁻²¹ ใน Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2003 มีการเพิ่มจำนวนเกณฑ์เป็น 68 เกณฑ์ และ 20 โรคหรือสภาวะที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา²² มีการศึกษาที่ใช้ Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2003 ในการคัดกรอง พบการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้ป่วยในร้อยละ 28.0-66.0²³⁻²⁵ ในผู้ป่วยที่จะถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge) ร้อยละ 43.6²⁵ และ ผู้ป่วยในบ้านพักคนชรา ร้อยละ 32.0-34.9^{10,26} และในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ร้อยละ 13.3-56.0¹¹⁻¹² แต่เนื่องจาก Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2003 มีข้อจำกัดของจำนวนเกณฑ์การใช้ยาที่ไม่เหมาะสมไม่ครอบคลุม จึงมีการปรับปรุงเป็น Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2012²⁷ พบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ร้อยละ 19.0-57.0^{8,28} และปัจจุบันคือ Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2015 ได้พัฒนาขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดโอกาสของการเกิดความเสี่ยงต่อการใช้ยาที่ถูกจัดไว้ใน PIMs ลง (reduce exposure to PIMs) ซึ่งแบ่งประเภทการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมออกเป็น 5 ประเภท คือ 1. การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในเรื่องการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมกับผู้สูงวัย (Noteworthy Changes to PIMs and Older Adults) 2. การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในเรื่องยา-โรค และยา-อาการกับการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม (Noteworthy Changes to Drug-Disease and Drug-Syndrome PIMS) 3. ยาที่มีข้อควร

ระวังในการใช้ (Drugs to Be Used with Caution) 4. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-Drug Interactions) และ 5. การ
ใช้ยาที่ไม่เหมาะสมขึ้นอยู่กับการทำงานของไต (PIMs Based on Kidney Function)²⁹ โดยการศึกษาที่ใช้
Beers' criteria ฉบับ ค.ศ. 2015 พบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้สูงวัยร้อยละ 66.0-73.3³⁰⁻³¹ อย่างไรก็ตาม
Beers' criteria ยังไม่ครอบคลุมการใช้ยาในผู้ป่วยระยะท้าย บุคลากรทางแพทย์จึงต้องพิจารณาการใช้ยาบนพื้นฐานของ
ประโยชน์และผลเสียเป็นแบบเฉพาะราย

ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยสูงวัยที่มีผลต่อการใช้ยาไม่เหมาะสม

จำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ (number of medication) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดการใช้ยาไม่เหมาะสม
มากที่สุด (รูปที่ 1)⁸ จากการศึกษาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมกับระดับการทำงานของไตในทหารผ่านศึกสูงวัย มีค่าความเสี่ยง
สัมพัทธ์ (relative risk) 5.6 เท่าในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา 10 ชนิดขึ้นไปเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ยาเพียง 1-3 ชนิด และ
จากการศึกษาการทำงานของไตบกพร่องกับการใช้ยาในผู้พักอาศัยที่บ้านพักคนชรา พบว่ามีอัตราเสี่ยง (odds ratio) 4.3
เท่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีการใช้ยามากกว่า 5 ชนิดขึ้นไปและผู้ป่วยที่ใช้ยาน้อยกว่า 5 ชนิด ปัจจัยอื่นๆที่
เกี่ยวข้อง ได้แก่ จำนวนโรคร่วมของผู้ป่วย การมีโรคร่วมความดันโลหิตสูงและการไม่ได้รับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง
หรือคอเรสเตอรอลสูง^{11,28,32-34}



รูปที่ 1 Multivariable analysis of PIM and patient factors (n = 1367). คัดลอกจาก Kondo และคณะ (ค.ศ. 2015)⁸

ADL, activities in daily living; DM, diabetes mellitus; ESRD, end stage renal disease; OR, odds ratio; CI, confidence interval, PIMs; potential inappropriate medications

ชนิดของกลุ่มยาที่พบการใช้ยาไม่เหมาะสม

จากการศึกษาพบว่ามีการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงวัย และ กลุ่มยาที่พบการใช้ไม่เหมาะสมมากเป็น 3 ลำดับแรก เมื่อจำแนกตามกลุ่มอาการของโรคโดยเรียงอันดับจากมากที่สุดไปน้อยที่สุดคือ^{28,30-35}

- 1) ยาลดความดันเลือดสูง: ยาที่พบมากที่สุดในกลุ่มนี้คือ enalapril
- 2) ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด: ยาที่พบมากที่สุดในกลุ่มนี้คือ metformin
- 3) ยาต้านฮีสตามีน: ยาที่พบมากที่สุดในกลุ่มนี้คือ ranitidine

สาเหตุของการใช้ยาไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังจะแบ่งได้เป็น 2 สาเหตุหลัก คือ จากการใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม และ จากการใช้ยาที่มีข้อห้ามใช้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการจัดการการใช้ยาให้เหมาะสมต่อไป

การประยุกต์ใช้ Beers' criteria ในเวชปฏิบัติ

Beers' criteria เป็นเกณฑ์สำหรับการคัดกรองการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีที่ใช้ยาอย่างแพร่หลาย ฉบับแรกเริ่มจัดทำขึ้นในปี ค.ศ. 1991 มีการพัฒนาจำนวนเกณฑ์และการแบ่งประเภทการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งฉบับปัจจุบันคือ Beers' criteria ฉบับปี ค.ศ. 2015²⁹ ซึ่งได้ให้ความสำคัญกับการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมโดยประเมินควบคู่กับการทำงานของไต จากการศึกษาความชุกโดยใช้ Beers' criteria ฉบับปี ค.ศ. 2003²² และ ค.ศ. 2012²⁷ พบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมากกว่าร้อยละ 50.0 ของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความตระหนักถึงการใช้ยาอย่างถูกต้องและจัดการกับปัญหาด้านยาในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังอย่างเหมาะสม มีความสำคัญและสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้ ดังนั้นแพทย์เฉพาะทางด้านอื่นๆ ควรให้การตระหนักถึงปัญหาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมมากขึ้น การรักษาโดยมีทีมสหวิชาชีพร่วมมือกัน ตรวจสอบการใช้ยา การคำนวณค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) ก่อนการสั่งใช้ยา และ การติดตามค่า eGFR เป็นประจำ อาจสามารถช่วยลดการเกิดปัญหาได้^{8,11-12,28}

จำนวนรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{28,32-33} ซึ่งการที่ผู้ป่วยเป็นโรคไตเรื้อรังร่วมกับมีโรคอื่น ๆ ทำให้มีความจำเป็นต้องใช้ยาในจำนวนที่มากขึ้น เป็นการเพิ่มโอกาสในการเกิดความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยามากขึ้นด้วย ดังนั้นควรมีแนวทางการจัดการปัญหาโดยให้ความสำคัญกับการประเมินการใช้ยาของผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่มีการใช้ยาจำนวนมาก ยาที่มีอัตราการใช้ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังมากที่สุด ได้แก่ ยา enalapril รองลงมาคือ ยา metformin และ ยา ranitidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่มยาลดความดันเลือดสูง ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด และ ยาต้านฮีสตามีน ตามลำดับ²⁹⁻³⁵ ยาทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นนั้นได้ถูกจัดอยู่ในชนิดยาที่ต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดที่ต้องทำการปรับลดขนาด และเลือกใช้ให้ถูกต้องเหมาะสมกับผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรังตามคำแนะนำของ Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO ฉบับปี ค.ศ. 2012) และ Beers' criteria ฉบับปี ค.ศ. 2015^{25,36-37}

การใช้ยาอย่างสมเหตุผลในผู้ป่วยสูงวัยที่มีโรคไตเรื้อรังในประเทศไทย

การใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use) หมายถึง การใช้ยาโดยมีข้อบ่งชี้ เปนยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิภาพ มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนว่ามีประโยชน์ทางคลินิกเหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มี

ราคาเหมาะสมคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ไม่เข้าข่ายเป็นการใช้ยาซ้ำซ้อน มีความคำนึงถึงปัญหาเชื้อโรคดื้อยา มีการใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม ด้วยวิธีการให้ยาและความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้องตามหลักเภสัชวิทยาคลินิก ด้วยระยะเวลาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

คณะกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล ได้เห็นชอบให้มีการดำเนินโครงการโรงพยาบาลส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล (Rational Drug Use Hospital; RDU Hospital) ขึ้น โดยจัดทำ *กฎแห่งคำสัญญา 6 ประการ (PLEASE, ตารางที่ 1)* เพื่อส่งเสริมและสนับสนุนให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในสถานพยาบาล โดยมีการระบุคำแนะนำและตัวชี้วัดสำหรับโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มโรค คือ โรคติดเชื้อ (Rational Use of Antibiotics) และโรคไม่ติดตื้อเรื้อรัง 6 ประเภท ซึ่งมีโรคไตเรื้อรังจัดรวมอยู่ด้วยใน *กฎแห่งคำสัญญาดอกที่ 3* ของ PLEASE (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำเกี่ยวกับการดูแลให้มีการใช้ยาอย่างเหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงของยาในประชากรกลุ่มพิเศษ ซึ่งมีคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้สูงอายุ และ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมอยู่ใน *กฎแห่งคำสัญญาดอกที่ 5* (ตารางที่ 3) เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากยาในผู้รับบริการกลุ่มพิเศษ สอดคล้องกับมาตรฐานตามตัวชี้วัดที่ได้รับการกำหนดขึ้น³⁸ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้เป็นประโยชน์ในการสนับสนุนให้เภสัชกรและบุคลากรทางแพทย์สามารถปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย

ตารางที่ 1 กฎแห่งคำสัญญา 6 ประการ (PLEASE)³⁸

PLEASE	กฎแห่งคำสัญญา
P	1. Pharmacy and Therapeutics Committee (PTC) Strengthening: ความเข้มแข็งของคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด
L	2. Labeling and Leaflet: ฉลากยา และข้อมูลยาสู่ประชาชน
E	3. Essential RDU Tools: เครื่องมือจำเป็นที่ช่วยให้เกิดการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุผล 3.1 Essential drug therapy recommendation 3.2 Evidence-based hospital formulary 3.3 Essential therapeutic monitoring and Investigation 3.4 Essential information system for RDU 3.5 System for drug use monitoring and feedback 3.6 Essential policy for RDU
A	4. Awareness for RDU Principles among Health Personnel and Patients: ความตระหนักรู้ของบุคลากรทางการแพทย์และผู้รับบริการ
S	5. Special Population Care: การดูแลด้านยาเพื่อความปลอดภัยของประชากรกลุ่มพิเศษ
E	6. Ethics in Prescription: การส่งเสริมจริยธรรมและจรรยาบรรณทางการแพทย์ในการสั่งใช้ยา

ตารางที่ 2 ข้อเสนอแนะสำหรับการใช้ยาในโรคไตเรื้อรังตามกฎเกณฑ์สำคัญดอกที่ 3³⁸

ขอควรปฏิบัติและขอควรหลีกเลี่ยง
- เลือกใช้ยาลดความดันเลือดกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เป็นลำดับแรก ถ้าไม่มีข้อห้ามในการใช้ โดยเฉพาะเมื่อตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ >30มก./วัน (urine albumin-to-creatinine ratio >30 mg/g หรือ urine protein-to-creatinine ratio >0.2) ดังนี้ 1. แนะนำให้ใช้ (suggested) ในผู้ที่มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะตั้งแต่ 30-300 มก./วัน 2. ควรใช้ (recommended) ในผู้ที่มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ มากกว่า 300 มก./วัน
คำแนะนำเกี่ยวกับการติดตามผลการรักษา
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ควรมีการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือด และ creatinine ที่ 2-4 สัปดาห์หลังได้รับยา (อาจสั้นกว่าหรือนานกว่าตามความเสี่ยง) หรือเมื่อมีการปรับขนาดยา ทั้งติดตามเป็นระยะและควรหยุดยาเมื่อ serum K สูงกว่า 5.6 mEq/L หรือ creatinine เพิ่มขึ้นเกินร้อยละ 30 โดยไม่มีสาเหตุอื่น

ACEIs (Angiotensin converting enzyme inhibitors), ARBs (Angiotensin II receptor blockers)

ตารางที่ 3 ข้อเสนอแนะสำหรับการใช้ยาในผู้สูงอายุ และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามกฎเกณฑ์สำคัญดอกที่ 5³⁸

ขอควรปฏิบัติและขอควรหลีกเลี่ยง สำหรับผู้สูงอายุ
- การรักษาภาวะใดๆ โดยควรเลือกใช้ non-pharmacological treatment ก่อนเสมอ - หลีกเลี่ยงยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้สูงอายุ เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา - เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และเมื่อสงสัยว่าเป็นผลจากยาให้หยุดยาทันที - เฝ้าระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ทั้งยาที่แพทย์สั่งและยาที่ผู้ป่วยซื้อใช้เอง - ควรมีการทบทวนประสานรายการยาที่ผู้สูงอายุได้รับให้เป็นปัจจุบันอย่างสม่ำเสมอ ทั้งยาที่ได้รับจาก โรงพยาบาล สถานพยาบาล รานยา อาหารเสริมทุกชนิด รวมทั้งส่งต่อข้อมูลยาไปยังโรงพยาบาลอื่นเมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนที่รักษา เป็นการช่วยหลีกเลี่ยงปัญหาทางยาที่อาจเกิดขึ้นได้
กลุ่มยา/รายการยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้สูงอายุ
- ยาลดน้ำตาลในเลือด: Chlorpropamide, Glibenclamide - ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด: Nifedipine, immediate release - ยาระบบจิตเวช: Long-acting benzodiazepines (diazepam, chlordiazepoxide, chlorazepate)
ขอควรปฏิบัติและขอควรหลีกเลี่ยง สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
- ทบทวนประสานรายการยาที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกรายตามข้อบ่งชี้ - ปรับวิธีการบริหารและขนาดของยาให้เหมาะสม เพื่อให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ - ปรับขนาดของยาที่เหมาะสมจากแหล่งข้อมูลมาตรฐาน และขอแนะนำทางเวชปฏิบัติที่เกี่ยวข้องของ - ถ้าเป็นไปได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีรายงานว่ามีพิษต่อไต

- ติดตามประสิทธิผลของยารวมกับการตรวจหาระดับยา (ถ้าทำได้) ในกรณีที่ยานั้นถูกขับออกทางไตเป็นหลักและมีดัชนีการรักษา (therapeutic index) แคบ
- ควรให้คำแนะนำไม่ให้ผู้ป่วยซื้อยากินเองโดยไม่จำเป็น รวมถึงสมุนไพร อาหารเสริม และยาทางเลือกอื่นๆ

รายการยา/กลุ่มยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

- ใช้ยาลดความดันเลือดที่ยับยั้ง renin angiotensin aldosterone system รวมกันมากกว่า 1 ชนิด หรือ รวมกับยา ขับปัสสาวะกลุ่ม K-sparing
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม K-sparing
- ยารักษาเบาหวาน metformin
- ยารักษาเบาหวานกลุ่ม sulfonylurea ที่ขับทางไต และกลุ่ม alpha glucosidase inhibitors
- ยาระงับปวดกลุ่ม NSAIDs และ COX-2 inhibitors
- ยาระงับปวดกลุ่ม opioids

ACEIs (Angiotensin converting enzyme inhibitors), ARBs (Angiotensin II receptor blockers), COX-2 inhibitors (Cyclo-oxygenase-2 inhibitors), K-sparing (Potassium-sparing diuretics), NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

บทบาทของเภสัชกรในการจัดการและการติดตามใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

การใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้สูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง จนนำมาซึ่งการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบว่าเกิดขึ้นได้ในทุกจุดของการให้บริการในโรงพยาบาล มากกว่าร้อยละ 50.0 เกิดขึ้นที่รอยต่อของการให้บริการและประมาณร้อยละ 20.0 เกิดจากการส่งต่อข้อมูลคลาดเคลื่อนหรือไม่ครบถ้วน³⁵ ซึ่งสามารถป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นได้โดยนำกระบวนการใช้ยา (medication use process) มาเป็นแนวทางในการปฏิบัติ เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมและจัดการการใช้ยาให้เหมาะสม ในผู้สูงวัยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ผ่านกิจกรรมของการบริหารทางเภสัชกรรม ตั้งแต่แรกรับผู้ป่วยเข้ามารักษาในโรงพยาบาล จนกระทั่งผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ประเด็นสำคัญที่จะต้องดำเนินการตรวจสอบและจัดการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม คือ การใช้ยาในขนาดที่ไม่เหมาะสมและจากการใช้ยาที่มีข้อห้ามใช้ โดยจะแบ่งการดำเนินการจัดการและข้อกำหนดที่ต้องปฏิบัติออกเป็น 3 ช่วงเวลาคือ³⁷⁻³⁹

ก่อนจะรับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล

- ทบทวนการใช้ยาของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนเพื่อค้นหาปัญหาจากการใช้ยา
- วิเคราะห์ลักษณะอาการ ผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อประเมินยาที่ผู้ป่วยควรจะได้รับในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นครั้งแรก

ระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล

- ประเมินความเหมาะสมและถูกต้องในการเลือกใช้ยา ขนาดยา (ดังตารางที่ 4) หากพบว่าไม่เหมาะสมต้องให้คำแนะนำและปรึกษาแพทย์เพื่อทำการปรับเปลี่ยนการใช้ยาหรือขนาดของยา โดยคำนึงถึงระดับการทำงานของไตของผู้ป่วยและต้องมีการติดตามตลอดช่วงเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาล

- ตรวจสอบและค้นหาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การแพ้ยาซ้ำ โดยวางแผนการติดตามและประเมินลักษณะอาการที่ผิดปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะระดับเกลือแร่ของร่างกาย หรือ การติดตามระดับยาในกระแสเลือดในยาบางชนิดที่มีช่วงของการรักษาแคบ

ตารางที่ 4 รายการยาที่มีการใช้ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ข้อกำหนดและการจัดการที่เหมาะสม^{29,36-37}

รายการยา	ข้อกำหนดและการจัดการ
1. Antihypertensive and Cardiovascular Medications 1.1 Renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents (angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, direct renin inhibitors)	● หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดไตตีบตัน (renal artery stenosis) ● เริ่มยาในขนาดต่ำในผู้ป่วยที่มี *eGFR <45 mL/min/1.73 m² ● ประเมินค่า *eGFR และ ตรวจวัดระดับ serum potassium ในช่วง 1 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มยาหรือติดตามทุกครั้งเมื่อเพิ่มขนาดยา ● หยุดใช้ยาชั่วคราวในระหว่างที่มีโรคอื่นแทรกซ้อน, มีแผนในการให้ Intravenous radiocontrast, ได้รับการส่องกล้อง (colonoscopy) และก่อนที่จะได้รับการผ่าตัด ● ไม่ควรหยุดยาในผู้ป่วยที่มี *eGFR <30 mL/min/1.73 m²
1.2 Beta-blockers	● ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มี *eGFR <30 mL/min/1.73 m²
1.3 Digoxin	● ติดตามขนาดยาและลดขนาดยาตามความเข้มข้นของยาในน้ำเลือด (plasma)
1.4 Rivaroxaban, Edoxaban	● หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มี *eGFR <30 mL/min/1.73 m² หรือ ลดขนาดยา ในผู้ป่วยที่มี *eGFR ระหว่าง 30-50 mL/min/1.73 m²
1.5 Enoxaparin, Fondaparinux	● ลดขนาดยา ในผู้ป่วยที่มี *eGFR ระหว่าง 30-50 mL/min/1.73 m²
2. Analgesics Medications 2.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	● หลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มี *eGFR <30 mL/min/1.73 m² ● ไม่แนะนำให้ใช้ยาในการรักษาเป็นระยะเวลานานในผู้ป่วยที่มี *eGFR <60 mL/min/1.73 m² ● ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา lithium

	● หลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่ใช้ยา Rennin-angiotensin-aldosterone system blocking agents
2.2 Opioids	● ลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR <60 mL/min/1.73 m² ● ใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR <15 mL/min/1.73 m²
3. Hypoglycemic Medications 3.1 Sulfonylureas	● หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก เช่น glyburide/ glibenclamide ● ลดขนาดของยาที่ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) ทางตับเป็นหลัก ในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR <30 mL/min/1.73 m² เช่น gliclazide
3.2 Metformin	● ควรหยุดใช้ยาในผู้ป่วยที่มี *eGFR <30 mL/min/1.73 m² แต่เมื่อค่า *eGFR คงที่ ให้ประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ในการใช้อีกครั้ง ● ทบทวนการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR <45 mL/min/1.73 m² ● อาจใช้ได้ปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR ≥45 mL/min/1.73 m² ● หยุดยาเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากยาอย่างเฉียบพลัน
4. Antihistamine Medication 4.1 Cimetidine, Famotidine, Ranitidine	● ติดตามการเปลี่ยนแปลงของ Mental status changes และลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า *eGFR <50 mL/min/1.73 m²

* eGFR: Glomerular Filtration Rate

หลังได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

- ประเมินการสั่งยาในผู้ป่วยที่จะถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (discharge medication) เพื่อค้นหาข้อผิดพลาด หรือความไม่เหมาะสมในการสั่งยา
- ให้ความรู้หรือคำแนะนำเกี่ยวกับโรคไตวายเรื้อรังและการใช้ยาที่ถูกต้องเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
- ให้คำแนะนำเกี่ยวกับการซื้อยาใช้เองของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยจะต้องได้รับคำแนะนำจากแพทย์หรือเภสัชกรเท่านั้น จึงจะสามารถซื้อยาใช้เองได้
- ให้คำแนะนำผู้ป่วยว่าไม่ควรใช้ยาสมุนไพรในการรักษาโรคไตวายเรื้อรัง
- ติดตามและสอบถามการใช้ยาของผู้ป่วยเช่น โทรสอบถาม เยี่ยมบ้าน เป็นต้น และ ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาร่วมกับตรวจสอบวิธีการใช้ยาของผู้ป่วย

การจัดการการใช้ยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรัง มีทั้งข้อกำหนดที่ต้องปฏิบัติตามเพื่อเป็นการป้องกันก่อนจะเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม (reduced exposure to PIMs) การจัดการเมื่อเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม และการติดตามเฝ้าระวังตามที่ KDIGO และคณะกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลได้จัดทำคำแนะนำขึ้น ได้แก่ ตรวจสอบระดับการทำงานของไตของผู้ป่วยจากค่าอัตราการกรองของไตทุกครั้งก่อนที่จะให้ยารักษาเพื่อเลือกยาและขนาดของยาให้มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยมากที่สุด เมื่อพบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมต้องให้คำแนะนำ และปรึกษาแพทย์เพื่อทำการปรับเปลี่ยนการใช้ยาหรือขนาดของยาร่วมกับการติดตามลักษณะอาการที่ผิดปกติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อประเมินผลจากการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและดำเนินการแก้ไขต่อไป ในผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมจะต้องถูกติดตามพร้อมทั้งให้คำแนะนำในการใช้ยาและการปฏิบัติตัวเพื่อไม่ให้เกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมเกิดขึ้น^{35,38-39} การศึกษาพบว่า การดำเนินการจัดการการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังโดยเภสัชกรสามารถลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล (cost avoidance) ได้ไม่ต่ำกว่า 3,000 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปี³⁹⁻⁴⁰ ดังนั้นการร่วมมือของบุคลากรทางการแพทย์ในการจัดการการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง นอกจากสามารถลดหรือป้องกันไม่ให้เกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมแล้วยังสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลได้เพิ่มมากขึ้น

สรุป

มีผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังจำนวนไม่น้อยที่พบการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม ปัจจัยหลักที่มีความสัมพันธ์กับการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม คือ จำนวนยาที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งกลุ่มยาที่พบการใช้ไม่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรังบ่อย ได้แก่ ยา enalapril, ยา metformin และยา ranitidine ตามลำดับ เภสัชกรสามารถจัดการการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมได้ใน 3 ช่วงเวลา คือ ก่อนจะรับผู้ป่วยเข้ารักษาในโรงพยาบาล ระหว่างการรักษาในโรงพยาบาล และหลังได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ทั้งนี้ต้องปฏิบัติตามข้อกำหนดเพื่อป้องกันก่อนจะเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม รวมถึงการจัดการเมื่อเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมผ่านการติดตามเฝ้าระวังในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไตเรื้อรังทุกรายที่มีโอกาสเกิดการใช้ยาที่ไม่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2016;11(7):1–18.
2. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C. Risk factors for development of decreased kidney function in a Southeast Asian population: a 12-year cohort study. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(3):791–9.
3. Tonghong A, Thapsitha K, Jongpiriya A. Chronic Diseases Surveillance Report, 2012. Bureau of epidemiology, Thailand. 2555;129(88):1-113.
4. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(5):1567–75.
5. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health. 2008;8(117):1–13.

6. Woo KT, Choong HL, Wong KS, Tan HB, Chan CM. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2012;81(10):1044–5.
7. Guntachuvessiri S, Pothishat S, ngowsiri J. (2012). Guideline screening and treatment of diabetes and hypertension in kidney disease patients (1st Edition). Bangkok. Thailand Healthy Strategic Management Office. The Agricultural co-perative Rederation of Thailand, LTD.
8. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T. Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transpl.* 2015;30:498–505.
9. Hanlon JT, Schmader IKE, Koronkowski IM, Lewis IK. Adverse drug events in high-risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(8):945–8.
10. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls – a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr.* 2009;10:1–10.
11. Froissart M, Janus N, Launay-vacher V, Berr C, Tzourio C, Helmer C, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function - the three-city population-based study. *Nephrol Dial Transpl.* 2011; 26:2852–9.
12. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgr Med J.* 2013;89:247–50.
13. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Ruiz I, Roberts E, Janecek E, et al. A method of estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
14. Shorr RI, Bauwens SF, Landefeld CS. Failure to limit quantities of benzodiazepine hypnotic drugs for outpatients: placing the elderly at risk. *Am J Med.* 1990;89(6):725–32.
15. Bowman L, Carlstedt B, Hancock E, Black C. Adverse drug reaction (ADR) occurrence and evaluation in elderly inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1996;5:9–18.
16. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA division of geriatric medicine. *Arch Intern Med [Internet].* 1991 [cited 2018 Jun 1]; 151(9):1825–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888249>
17. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP, et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the hispanic EPESE study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(2):170–5.
18. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly an update. *Arch Intern Med [Internet].* 1997 [cited 2018 Jun 1]; 157(14):1531–6.

Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236554>

19. Ulliken R, Alter J, Ayley D, Iller A, Riedmann P. Appropriateness of medication selection for older persons in an urban academic emergency department. *Acad Emerg Med*. 2007;6(12):1232–42.
20. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate Prescribing for the Elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother*. 2000; 34(3):338–46.
21. Laroche M, Charmes J, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63(2):177–86.
22. Fick D, Cooper J, Wade W, Waller J, Maclean J, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716–24.
23. Nixdorff N, Hustey FM, Brady AK, Vaji K, Leonard M, Messinger-Rapport BJ. Potentially inappropriate medications and adverse drug effects in elders in the ED. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):697–700.
24. Prudent M, Dramé M, Jolly D, Trenque T, Parjoie R, Mahmoudi R, et al. Potentially inappropriate use of psychotropic medications in hospitalized elderly patients in France: cross-sectional analysis of the prospective, multicentre SAFEs cohort. *Drugs Aging*. 2008;25(11):933–46.
25. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Fourrier A, Merle L. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. *Drugs Aging*. 2006;23(1):49–59.
26. Hosia-Randell HVM, Muurinen SM, Pitkälä KH. Exposure to potentially inappropriate drugs and drug-drug interactions in elderly nursing home residents in Helsinki, Finland: a cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2008;25(8):683–92.
27. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially inappropriate medication use in older adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616–31.
28. Steinman MA, Miao Y, Boscardin WJ, Komaiko KDR, Schwartz JB. Prescribing quality in older veterans: A multifocal approach. *J Gen Intern Med*. 2014;29(10):1379–86.
29. American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;23:2227–46.
30. Narvekar RS, Bhandare NN, Gouveia JJ, Bhandare PN. Utilization pattern of potentially inappropriate medications in geriatric patients in a tertiary care hospital: A retrospective observational study. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(4):4–8.

31. Dan AA, Geethu C, James J, Supriya A, Hemalatha S, Sivakumar T. Apraisal of Potentially inappropriate medications and WHO prescribing indicators in elderly patients in a neuropsychiatry setting using Beer's criteria-2015. *Indo Am J Pharm Res.* 2016;6(7):6370-75.
32. Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment-a comparative study. *BMC Fam Pract.* 2013;14(1):96.
33. Hoffmann F, Boeschen D, Dörks M, Herget-Rosenthal S, Petersen J, Schmiemann G. Renal insufficiency and medication in nursing home residents. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(6):92–8.
34. Chang F, Miao Y, Steinman MA. Use of renally inappropriate medications in older veterans: a national study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;63(11):2290–7.
35. Nongsanon T. Patient safe, we safe.[internet]. 2016 [cited 2018 Jun 14] Available from: <http://forumhai.com/2016/regional/wp-content/uploads/2016/06/Patient-Safe-We-Safe.pdf>
36. Eknayan G, Lameire N, Eckardt KU. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):73-90.
37. Papaioannou A, Clarke J-A, Campbell G, Bé dard M. Assessment of adherence to renal Dosing guidelines in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(11):1470–3.
38. Subcommittee on the Promotion of Rational Drug Use. Rational drug use hospital manual. Bangkok: Publishing House of Agricultural Cooperative Federation of Thailand; 2015.
39. Salgado TM, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):276–92.
40. Bucaloiu ID, Akers G, Bermudez MC, Mainali R, Brown BL, Roberts SS, et al. Outpatient erythropoietin administered through a protocol-driven, pharmacist-managed program may produce significant patient and economic benefits. *Manag Care Interface.* 2007;20(6):26–30.