

อิทธิพลของระดับความอึดตัวของทรานส์เฟอร์รินต่อดัชนีการดีออกซีฮีโมโกลบิน
ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

INFLUENCE OF TRANSFERRIN SATURATION LEVEL TO ERYTHROPOIETIN RESISTANCE
INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 4-5



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อิทธิพลของระดับความอึดตัวของทรานส์เฟอร์รินต่อดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5
โดย	น.ส.อัมจิต บุญอำนวย
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สุกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.วันชัย ตริยะประเสริฐ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุญาณี พงษ์ธนานิกร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.สุรศักดิ์ เสาแก้ว)

อิมจิต บุญอำนวย : อิทธิพลของระดับความอิ่มตัวของทรานส์เฟอร์รินต่อดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5. (INFLUENCE OF TRANSFERRIN SATURATION LEVEL TO ERYTHROPOIETIN RESISTANCE INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 4-5) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. ภญ. ดร.สมฤทัย วัชรารัตน์

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT) กับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน (ERI) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5

วิธีการวิจัย: ในการศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลังนี้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับยาอีริโทรโพอิตินและมีการตรวจวัด TSAT ที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ในช่วง ม.ค. 2560 ถึง ธ.ค. 2562 ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่ามัธยฐานของระดับ TSAT (median TSAT) เพื่อเปรียบเทียบค่า ERI ที่คำนวณมาจากขนาดยาอีริโทรโพอิตินที่ใช้ต่อน้ำหนักตัวต่อสัปดาห์ (IU/kg/week) ทหารด้วยระดับฮีโมโกลบิน (g/dl) ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 502 คนที่เข้าร่วมในการศึกษา มีค่ามัธยฐานของ TSAT เท่ากับร้อยละ 26.0 [IQR: ร้อยละ 17.9, ร้อยละ 36.0] และมัธยฐานของ ERI เท่ากับ 16.42 [IQR: 11.26, 21.25] IU/kg/week per g/dl มีผู้ป่วยในกลุ่มที่มี TSAT สูงกว่าค่ามัธยฐาน (>median TSAT) 246 คน และกลุ่ม TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐาน (\leq median TSAT) 256 คน พบว่า ค่า ERI ในผู้ป่วยกลุ่ม >median TSAT ต่ำกว่ากลุ่ม \leq median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15.04 [IQR: 9.74, 20.25] เทียบกับ 17.06 [IQR: 12.12, 22.50] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ, $P= 0.003$)

สรุปผลการวิจัย: ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอีริโทรโพอิติน และมีระดับของ TSAT สูงกว่าร้อยละ 26.0 มี ERI ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 26.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า การมีระดับ TSAT ที่สูงกว่าสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ ยาอีริโทรโพอิตินที่ดีกว่า

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6176121633 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD: Chronic kidney disease, blood iron status, erythropoietin, transferrin saturation, erythropoietin resistance index

Imjit Boonumnuay : INFLUENCE OF TRANSFERRIN SATURATION LEVEL TO ERYTHROPOIETIN RESISTANCE INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 4-5. Advisor: Prof. Somratai Vadcharavivad, Ph.D.

Objective: To study the relationship between transferrin saturation (TSAT) level and erythropoietin resistance index (ERI) in patients with chronic kidney disease stages 4-5 (CKD 4-5).

Methods: In this analytical retrospective cohort study, patients with CKD 4-5 who had been receiving erythropoietin and had their TSAT measured at Buriram hospital during Jan 2017 to Dec 2019 were divided into 2 groups based on the median TSAT. The ERI was determined as the weekly weight-adjusted dose of erythropoietin (IU/kg/week) divided by hemoglobin concentration (g/dl) were compared between the patients groups.

Results: Five hundred and two patients were included. The median TSAT was 26.0% [IQR: 17.9%, 36.0%]. The median ERI was 16.42 [IQR: 11.26, 21.25] IU/kg/week per g/dl. There were 246 patients in the higher than median TSAT group and 256 patients in the less than or equal median TSAT group. The ERI of patients in the higher than median TSAT group was significantly lower than those in the less than or equal median TSAT group (15.04 [IQR: 9.74, 20.25] vs 17.06 [IQR: 12.12, 22.50] IU/kg/week per g/dl respectively, $P= 0.003$).

Conclusion: Patients with CKD stages 4-5 who received erythropoietin and had the TSAT level higher than 26.0% had significantly lower ERI compared to those who had TSAT less than or equal to 26.0%, suggesting that higher TSAT is associated with better erythropoietin response.

Field of Study: Clinical Pharmacy

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือจากหลายฝ่าย ได้แก่

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษา แนะนำแนวทางในการดำเนินงานและพัฒนางานวิจัยอันเป็นประโยชน์ตลอดจนงานวิจัยสำเร็จรวมไปถึงการให้กำลังใจและให้ความช่วยเหลืออย่างเต็มที่ตลอดระยะเวลาการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.พรณทิพา ศักดิ์ทอง และอาจารย์ เกษักรหญิง ยศยา กุลมาศ ผู้ให้การช่วยเหลือและให้คำแนะนำต่าง ๆ

ขอขอบพระคุณ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ อันได้แก่ รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร.วันชัย ตรี ยะประเสริฐ รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.สุญาณี พงษ์ชนานิกร และรองศาสตราจารย์ เกษักร ดร.สุรศักดิ์ เส่าแก้ว ที่ให้ความเมตตาและสละเวลาอันมีค่าในการอ่าน ตรวจสอบแก้ไข และให้คำแนะนำส่วนที่ควรปรับปรุงและข้อเสนอแนะที่ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบุรีรัมย์ เจ้าหน้าที่และคณะกรรมการของหน่วยวิจัยธรรม การวิจัยในคน บุคลากรการแพทย์ผู้รับผิดชอบงานคลินิกโรคไตเรื้อรัง ที่อนุญาตให้เข้าทำการเก็บบันทึกข้อมูล การศึกษาในโรงพยาบาลบุรีรัมย์

ขอขอบพระคุณ เกษักร นรภัทร จิตไธสง เกษักรฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ ผู้ให้ความอนุเคราะห์ ช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยในการเข้าถึงฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และดำเนินการเก็บข้อมูลจน วิทยานิพนธ์ฉบับนี้แล้วเสร็จ

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่าน เจ้าหน้าที่ธุรการภาควิชา เจ้าหน้าที่งานบัณฑิตศึกษา บรรณารักษ์ประจำห้องสมุด ในภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ สาขาวิชาเกษตรกรรมคลินิก คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มีส่วนให้การช่วยเหลือเสมอมา

ขอขอบพระคุณ คุณดลพรช พันธ์พานิชย์ นักสถิติ ที่ให้ความกรุณาสละเวลาและคำแนะนำ เกี่ยวกับการวิเคราะห์งานวิจัย

ขอขอบคุณ เพื่อน ๆ นิสิตปริญญาโททุกคน ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกัลยาณมิตรที่ดีเสมอมา

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณครอบครัว ป้าต๋อ แม่แอน พี่เอก น้องอู๋ พี่เป้ น้องเอต้า และคุณ ยายจีราภาญจน์ ที่ให้การสนับสนุนอย่างเต็มที่ในทุกๆ ด้าน และเป็นแรงผลักดันสำคัญ ให้ผู้วิจัยสามารถ ดำเนินการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้จนสำเร็จ

อิมจิต บุญอำนวย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	12
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	6
1.3 คำถามวิจัย.....	6
1.4 สมมติฐานการวิจัย	7
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	8
1.6 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	11
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	12
2.1 โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease).....	12
2.1.1 คำจำกัดความของโรคไตเรื้อรัง.....	12
2.1.2 การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง	13
2.1.3 การพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง	18
2.2 ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (anemia in chronic kidney disease).....	19
2.2.1 นิยามและระบาดวิทยา.....	19
2.2.2 พยาธิกำเนิดของภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.....	21

2.2.3 การประเมินภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	22
2.2.4 การตรวจติดตามภาวะซีดจากค่าทางห้องปฏิบัติการ	23
2.2.5 ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่แนะนำ	25
2.2.6 ลักษณะทางคลินิกและผลกระทบต่อผู้ป่วย	26
2.3 การใช้ยาอีรีโทรโพอิตินในการรักษาภาวะซีด	27
2.3.1 กลุ่มยา ESAs.....	28
2.3.2 แนวทางการให้ ESAs.....	31
2.3.3 ยากลุ่ม ESAs ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ.....	33
2.3.4 การติดตามเพื่อประเมินผลการใช้ยา	38
2.3.5 ภาวะต่อการรักษาด้วย ESAs	39
2.3.6 การประเมินผลการตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม ESAs.....	39
2.4. สภาวะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีรีโทรโพอิติน.....	40
2.4.1 ประเภทของภาวะพร่องธาตุเหล็ก (iron deficiency).....	40
2.4.2 การให้ธาตุเหล็ก.....	40
2.4.3 รูปแบบยาเสริมธาตุเหล็ก	41
2.4.4 เกณฑ์การพิจารณาการเสริมธาตุเหล็ก	41
2.4.5 เป้าหมายการให้ธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.....	42
2.5. ข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับสภาวะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีรีโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.....	45
2.5.1 การศึกษาเกี่ยวกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	45
2.5.2 การศึกษาเกี่ยวข้องกับสภาวะเหล็กในเลือด	48
2.5.3 การศึกษาเกี่ยวกับ ERI.....	50
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	56
3.1. รูปแบบการวิจัย	56

3.2. ขอบเขตการวิจัย	56
3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	56
3.4. วิธีดำเนินการวิจัย.....	62
3.5. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	72
3.6. ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย.....	72
3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	72
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	74
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด	75
4.2 ข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ของการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัย	80
1. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐาน ของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา.....	80
2. การศึกษาเปรียบเทียบขนาดยา EPO ต่อสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่า และต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา	88
3. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับ TSAT และ ERI ของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา	90
4. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/L ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับ TSAT ต่ำ กว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30.....	91
5. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/L ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มี ระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/L ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือ เท่ากับร้อยละ 30	100
6. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดกับไม่มีภาวะขาด เหล็กในเลือด.....	109
บทที่ 5 อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย.....	119
5.1 การอภิปรายผล.....	119
5.2 สรุปผลการวิจัย	129

5.3 ปัญหาและข้อจำกัดในการศึกษา	129
5.4 ข้อเสนอแนะ	130
บรรณานุกรม.....	131
ภาคผนวก.....	142
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลการวิจัย	143
ภาคผนวก ข โปรแกรมคำนวณตัวอย่าง G* power.....	146
ภาคผนวก ค เอกสารอนุมัติการดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม	148
ประวัติผู้เขียน.....	149



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังตาม GFR	14
ตารางที่ 2 สูตรในการคำนวณ GFR	15
ตารางที่ 3 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังตาม albuminuria	17
ตารางที่ 4 การประเมินพยากรณ์โรค (prognosis) ของโรคไตเรื้อรังโดยใช้ GFR และ albuminuria	18
ตารางที่ 5 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะซีดจากค่า Hb ของแนวทางการรักษาต่าง ๆ	20
ตารางที่ 6 ESAs สำหรับการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	28
ตารางที่ 7 ตารางแสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของ epoetin ชนิดต่าง ๆ	30
ตารางที่ 8 เกณฑ์พิจารณาระดับ Hb สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา EPO	32
ตารางที่ 9 เกณฑ์พิจารณาการให้ยาเสริมเหล็กของแต่ละแนวทางการดูแลผู้ป่วย	44
ตารางที่ 10 ขนาดอิทธิพลที่ใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง	60
ตารางที่ 11 สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน	70
ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา 502 คน	78
ตารางที่ 13 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT	82
ตารางที่ 14 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของตัวอย่างที่ทำการศึกษาเมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT	86
ตารางที่ 15 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30	94
ตารางที่ 16 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30	99
ตารางที่ 17 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก	103

ตารางที่ 18 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้
ยาเสริมเหล็ก 108

ตารางที่ 19 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาด
เหล็กในเลือด 112

ตารางที่ 20 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด 117



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 การประเมินภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	22
รูปภาพที่ 2 ขั้นตอนการดำเนินการ.....	66
รูปภาพที่ 3 แสดงรายละเอียดข้อมูลพารามิเตอร์และจุดเวลาที่เลือกเก็บข้อมูล.....	67
รูปภาพที่ 4 แผนผังผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 502 คน	76
รูปภาพที่ 5 box plot แสดง ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วย median TSAT	87
รูปภาพที่ 6 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วย median TSAT	87
รูปภาพที่ 7 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT.....	90
รูปภาพที่ 8 scatter plot ระหว่างระดับ TSAT กับ ERI	91
รูปภาพที่ 9 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30	99
รูปภาพที่ 10 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30	100
รูปภาพที่ 11 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก	108
รูปภาพที่ 12 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ...	109
รูปภาพที่ 13 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะการขาดเหล็กในเลือด	117
รูปภาพที่ 14 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะการขาดเหล็กในเลือด ..	118

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่มีความสำคัญระดับโลกรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตต่ำ และมีอัตราการเสียชีวิตสูงเมื่อเทียบกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ^[1] นอกจากนี้ยังเป็นปัญหาต่อสถานะทางสังคมและเศรษฐกิจของประเทศอีกด้วย จากข้อมูลของ Thai SEEK study^[2] โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยปี พ.ศ.2552 พบว่าความชุกของ CKD จะเพิ่มขึ้นตามอายุ และมีความชุกของโรคในระยะที่ 1-5 เท่ากับร้อยละ 17.5 ของประชากร และเมื่อเทียบกับประชากรประมาณ 65 ล้านคน ซึ่งมีอายุมากกว่า 18 ปี ประมาณ 50 ล้านคน คาดว่า จะมีประชากรไทยป่วยเป็น CKD ประมาณ 8.5 ล้านคน

เมื่อผู้ป่วย CKD มีระดับการทำงานของไตลดลง พบว่า มีความสัมพันธ์กับการพบภาวะซีดเป็นภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย^[3] โดยหากใช้ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) ที่ต่ำกว่า 11 g/dl เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย จะพบภาวะซีดได้ร้อยละ 25 และ 50 ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 และ 5 ตามลำดับ^[4] ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ความทรงจำเสื่อมลง คุณภาพชีวิตลดลง เพิ่มการเสื่อมหน้าที่ของไต และภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ทำให้เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต^[5] นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายมีขนาดโตขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วย CKD^[6, 7]

สาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วย CKD มีหลายประการ ได้แก่ การขาดฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน ที่ร่างกายเคยสร้างได้จากไต การคั่งของของเสียในร่างกายส่งผลยับยั้งกระบวนการเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดแดง อายุเฉลี่ยของเม็ดเลือดแดงลดลง ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะอักเสบ การสูญเสียเลือดจากความเจ็บป่วยเรื้อรังหรือการฟอกเลือดแต่ละครั้ง การขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency)^[8-10] หรือการเกิดการดื้อต่ออีริโทรโพอิตินของไขกระดูก^[11] เป็นต้น ทั้งนี้ สำหรับการรักษาภาวะซีดปัจจุบัน เป็นที่ยอมรับกันว่า ยาอีริโทรโพอิติน (erythropoietin, EPO) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยนอกจากช่วยลดความรุนแรงของภาวะซีดแล้วยังพบว่ามีรายงานช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากหัวใจและหลอดเลือดและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจ จากการช่วยลดขนาดของหัวใจห้องล่างซ้าย^[12-16] โดยบัญญัติยาหลักแห่งชาติได้กำหนดเกณฑ์การอนุมัติการใช้ยา EPO ไว้เฉพาะในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 และต้องมีค่า Hb ต่ำกว่า 10 g/dl หรือ hematocrit (Hct) ต่ำกว่าร้อยละ 30^[17] นอกจากนี้ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[18] และคำแนะนำสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 ของประเทศไทย^[19] แนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับ

การรักษาด้วยยา EPO ควรรักษาระดับ Hb ให้อยู่ในช่วงไม่เกิน 11.5 g/dl และไม่ควรให้การรักษานจน Hb เกิน 13 g/dl ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO อย่างสม่ำเสมอก่อนที่จะได้รับการฟอกเลือด มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในปีแรกหลังจากเริ่มการฟอกเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา EPO^[20] และการศึกษาเชิงสังเกตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis, HD) แสดงให้เห็นว่า ค่า Hct ที่สูงในช่วง 6 เดือนแรกของการฟอกเลือดนั้นสัมพันธ์กับอัตราการรักษาในโรงพยาบาลและอัตราการตายที่ต่ำกว่า^[21]

ทั้งนี้ การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO นั้นสัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ (dose-dependent) แต่ในผู้ป่วยบางรายมีการตอบสนองต่อยา EPO ได้ไม่ดีเท่าที่ควร แม้ว่าจะได้รับยาในขนาดและวิธีที่ถูกต้องแล้ว กล่าวคือ มีภาวะการตอบสนองต่อยา EPO ต่ำ (EPO hyporesponsiveness) ซึ่งกลายเป็นประเด็นที่น่าสนใจและคาดว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี รวมถึงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย CKD^[22-24] เพราะนำไปสู่การใช้ยา EPO ในขนาดที่สูงขึ้นและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังที่มีรายงานในการศึกษา The Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR)^[23] แสดงให้เห็นว่า การใช้ EPO ในขนาดสูงในผู้ป่วย CKD มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการเกิดอุบัติการณ์เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fukuma และคณะ^[22] ซึ่งพบว่า ผู้ป่วย CKD ชาวญี่ปุ่นที่มีค่า Hb ต่ำและได้รับยา EPO ขนาดสูง ซึ่งจัดเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ EPO hyporesponsiveness มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (adjusted HRs 1.94; 95% CI 1.82-2.07) และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (adjusted HRs 2.02; 95% CI 1.88-2.17) ที่เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีค่า Hb ต่ำและได้รับยา EPO ขนาดต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจัยที่พบว่ามีผลสำคัญต่อการตอบสนองต่อการรักษาภาวะซีดด้วยยา EPO คือ สภาวะเหล็กในเลือด เนื่องจากในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดให้สมบูรณ์ต้องอาศัยการมีระดับธาตุเหล็กในร่างกายที่เพียงพอ ภาวะการขาดเหล็กในเลือดจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO ที่ไม่ดี^[8, 9] ทำให้มีความต้องการขนาดยา EPO เพิ่มขึ้นและสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ซึ่งพบได้มากในผู้ป่วย CKD จากปัจจัยต่าง ๆ อาทิเช่น ธาตุเหล็กจากการรับประทานไม่เพียงพอ การดูดซึมธาตุเหล็กในทางเดินอาหารลดลง การสูญเสียเลือดระหว่างการทำ HD ภาวะทุพโภชนาการ การเกิดกระบวนการอักเสบ และการได้รับยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น เป็นต้น^[25, 26] การศึกษาผลของการให้ยาเสริมเหล็ก Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis (PIVOTAL)^[27] พบว่า ผู้ป่วย CKD กลุ่มที่ได้รับยาเสริมเหล็กในขนาดสูง มีการใช้ยา EPO ต่อเดือนในขนาดที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเสริมเหล็กในขนาดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (29,757 [IQR: 18,673, 48,833] IU และ 38,805 [IQR: 24,377, 60,620]

IU ตามลำดับ, median difference -7539 IU; 95% CI -9,485 - -5,582) และการศึกษาของปริวิตา สุสัณฐิตพงษ์ และคณะ^[28] ซึ่งพบว่า ในผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการฟอกเลือด HD หลังการให้ยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำ 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเสริมเหล็กเพื่อรักษาระดับเหล็กในเลือดให้อยู่ที่ระดับสูง (serum ferritin 600-700 µg/L) มีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดในระดับที่ต่ำ (serum ferritin 200-400 µg/L) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference -113.43±189.14 กับ 41.08±207.38 IU/week/g/dL, p<0.001)

ทั้งนี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่นิยมใช้และทำได้สะดวกในสถานพยาบาลเพื่อประเมินสภาวะเหล็กในเลือดทางคลินิกปฏิบัติ ได้แก่ การตรวจวัดระดับเฟอร์ริตินในเลือด (serum ferritin) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับเนื้อเยื่อต่างๆ ใช้ประเมินปริมาณธาตุเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกาย และ/หรือ การตรวจวัดค่าความอิ่มตัวของทรานส์เฟอร์ริน (transferrin saturation, TSAT) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ที่มีหน้าที่ขนส่งเหล็กในกระแสเลือด ใช้ตรวจประเมินความเพียงพอของธาตุเหล็กที่ต้องใช้ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง

ปัจจุบันการติดตามประเมินสภาวะเหล็กในเลือดทางคลินิกปฏิบัติ มีเกณฑ์ทั่วไป คือ serum ferritin <100 µg/L หรือ TSAT <ร้อยละ 20 บ่งชี้ว่ามีภาวะธาตุเหล็กสะสมในร่างกายต่ำ (absolute iron deficiency) แต่ไม่พบความผิดปกติของการเมแทบอลิซึมเหล็ก ซึ่งจะตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วยการให้ยาเสริมเหล็ก (iron supplementation) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≥100 µg/L และ TSAT <ร้อยละ 20 บ่งชี้ว่ามีภาวะขาดเหล็กในเลือดที่ไม่พบความผิดปกติของปริมาณเหล็กสะสมในร่างกาย แต่มีปริมาณเหล็กที่ถูกขนส่งไปยังไขกระดูกไม่เพียงพอหรือมีการรบกวนการใช้เหล็กภายในไขกระดูก ส่งผลกระทบต่อกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง เรียกภาวะนี้ว่า functional iron deficiency^[29] กล่าวคือ มี TSAT ต่ำ ในขณะที่ serum ferritin สูง ซึ่งภาวะการขาดเหล็กในเลือดทั้งสองแบบนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วย CKD

เกณฑ์การติดตามสภาวะเหล็กในผู้ป่วย CKD ที่พบระบุในคำแนะนำสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 ของประเทศไทย^[19] และ The European Renal Best Practice (ERBP) พ.ศ.2551^[30] ซึ่งให้ข้อแนะนำไว้ใกล้เคียงกับ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[18] คือให้พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กแก่ผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีดและยังไม่เคยได้รับยาเสริมเหล็ก ไม่ว่าจะเคยได้รับยา EPO มาก่อนหรือไม่ เมื่อตรวจพบค่า serum ferritin ≤500 µg/L และ TSAT ≤ร้อยละ 30 และให้ระมัดระวังการให้ยาเสริมเหล็กเมื่อผู้ป่วยมีระดับ serum ferritin >500 µg/L ส่วน NICE guideline พ.ศ.2558^[31] และ 2560^[32, 33] มีคำแนะนำเพิ่มเติมว่าระดับ serum ferritin ไม่ควรเกิน 800 µg/L แต่อย่างไรก็ดี พบว่า เกณฑ์ค่า TSAT และ serum ferritin ถูกระบุไว้ชัดเจนเพียงแค่นั้น ประเด็นการพิจารณาการให้ยาเสริมเหล็กเท่านั้น

ส่วนการแปลผล serum ferritin ในทางคลินิก เพื่อวินิจฉัยภาวะขาดเหล็กในเลือดในผู้ป่วย CKD นั้น มีข้อจำกัดบางประการ คือ serum ferritin บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กในแหล่งสะสม ไม่ได้บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่พร้อมจะนำไปใช้สร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้น จึงไม่สามารถนำมาใช้บ่งบอกถึงภาวะ functional iron deficiency ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา EPO ซึ่งมีความต้องการใช้เหล็กมากขึ้นจากการได้รับการกระตุ้นกระบวนการ erythropoiesis^[34] จึงต้องอาศัยค่า TSAT ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงระดับของ circulation iron สำหรับการส่งไปยังไขกระดูก มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะเหล็กในเลือดเพิ่มเติม^[35, 36] อีกทั้ง serum ferritin เป็น acute phase protein ชนิดหนึ่งสร้างจากตับ เป็นพารามิเตอร์ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงได้ง่ายเมื่อได้รับผลกระทบจากภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะที่มีการอักเสบซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วย CKD ทำให้มีระดับ serum ferritin สูงขึ้นได้โดยไม่ขึ้นกับปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย Gaweda และคณะ^[37] พบว่า TSAT มีผลสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับ Hb อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยผู้ป่วย CKD ที่ได้รับยา EPO จะมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นสูงสุดเมื่อ TSAT เพิ่มขึ้นไปถึงระดับร้อยละ 34 และหลังจากนั้นการเพิ่มขึ้นของระดับ Hb จะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง serum ferritin กับการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hb ดังนั้น TSAT จึงเป็นพารามิเตอร์ที่ควรใช้เป็นตัวบ่งชี้หลักในการติดตามสถานะเหล็กในเลือด เพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อการให้ยา EPO

การประเมินผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO นั้นทำได้โดยการคำนวณค่าดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน หรือ erythropoietin resistance index (ERI)^[35, 38, 39] ซึ่งคำนวณได้จากขนาดยา EPO ต่อน้ำหนักตัวต่อสัปดาห์ (weekly weight-adjusted dose EPO; IU/kg/week)หารด้วยระดับ Hb (g/dl) แต่อย่างไรก็ดี ยังไม่มีข้อมูลสรุปเกณฑ์ของค่า ERI ที่ใช้บอกระดับผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ออกมาชัดเจน และยังไม่มีความ cut-off ออกมาแน่ชัดในการแบ่งระหว่างกลุ่มที่มีการดื้อหรือไม่ดื้อต่อยา EPO พบบางการศึกษาใช้ค่า ERI เฉลี่ยในการเปรียบเทียบความแตกต่างของการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ระหว่างกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา^[35, 40] และบางการศึกษาใช้วิธีการนำข้อมูล ERI ของตัวอย่างในการศึกษาที่เก็บมาได้ มาทำการแบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ตามพิสัยควอไทล์ (interquartile, IQR) และจัดให้คนที่มีความ ERI อยู่ในช่วงบนของ IQR เป็นกลุ่มคนที่มีภาวะดื้อต่อ EPO ของการศึกษานั้น ๆ^[39, 41]

Lopez-Gomez และคณะ^[35] ในประเทศสเปน พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า ERI > 15 IU/kg/week per g/dl มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี ERI 5-15 IU/kg/week per g/dl และ < 5 IU/kg/week per g/dl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.788, 0.877 และ 0.916 ตามลำดับ, log-rank = 20.7, $p < 0.001$) และ Panichi และคณะ^[41] ในประเทศเยอรมันนี พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า ERI > 15.4 IU/kg/week per g/dl จะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีค่า ERI ≤ 15.4 IU/kg/week per g/dl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=

1.97, 95% CI 1.392-2.786, $p < 0.001$) และทุก ๆ การเพิ่มขึ้นของค่า ERI 1 IU/kg/week per g/dl ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นร้อยละ 2

แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างสภาวะเหล็กในเลือดของผู้ป่วยกับผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO โดยประเมินจากค่า ERI ซึ่งจะสะท้อนการตอบสนองในผู้ป่วยแต่ละรายได้ดีกว่าเพียงแค่การดูจากขนาดยา EPO เพียงอย่างเดียว นั้น ยังคงมีจำนวนจำกัดพบการศึกษาของ Lopez-Gomez และคณะ^[35] ซึ่งศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาภาวะซีดด้วยยา EPO ในกลุ่มผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่า TSAT มีความสัมพันธ์แบบผกผันกันกับ ERI (Pearson $r = -0.209$, $p < 0.001$) แต่ serum ferritin ไม่มีความสัมพันธ์กับ ERI และถึงแม้การศึกษาก่อนหน้าในชาวไทยที่กล่าวมาข้างต้นของ ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ และคณะ^[28] ในประเทศไทย จะมีการรายงานงานการศึกษาถึงผลของสภาวะเหล็กในเลือดต่อขนาดยา EPO แต่อย่างไรก็ตาม เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่มีสภาวะเหล็กในเลือดต่างกัน โดยพิจารณาจากระดับของ serum ferritin ร่วมกับ TSAT แล้วดูผลต่อขนาดยา EPO และยังไม่พบการศึกษาในกลุ่มประชากรไทยที่รายงานข้อมูล ERI หรือการศึกษาผลของสภาวะเหล็กในเลือดโดยพิจารณาจากระดับของ TSAT ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับ ERI และเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีกว่า serum ferritin ในการติดตามการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทย และจากข้อมูลรายงานมูลค่าการจัดซื้อยาในแต่ละปีงบประมาณ ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ยังพบว่า ยา EPO จัดอยู่ใน 3-5 อันดับรายการยาที่มีมูลค่าการซื้อสูงสุด เสมอในแต่ละปี

การศึกษานี้จึงมีความสนใจหลัก คือ ศึกษาผลของสภาวะเหล็กในเลือดต่อผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ชาวไทย โดยมีวัตถุประสงค์หลัก คือ เปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO จากค่า ERI ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่พิจารณาสภาวะเหล็กในเลือดจากการมีระดับ TSAT ต่างกัน รวมถึงศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TSAT กับค่า ERI และมีวัตถุประสงค์รอง คือ ศึกษาผลของสภาวะเหล็กในเลือดเมื่อพิจารณาจากระดับ TSAT ร่วมกับ serum ferritin เพื่อเป็นข้อมูลที่จะใช้เป็นแนวทางในการบริหารผู้ป่วย CKD ชาวไทย ที่ได้รับยา EPO ให้เกิดประโยชน์จากยาสูงสุด รวมถึงได้ข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากงานคลินิกปฏิบัติดูแลผู้ป่วย CKD ซึ่งคาดว่าจะมีประโยชน์สำหรับการพัฒนาการให้บริการดูแลผู้ป่วย และใช้เป็นข้อมูลสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมในลำดับต่อไปได้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดิน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
2. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีริโทรโพอิดินต่อสัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
3. เพื่อศึกษาลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
4. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดินของผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
5. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดิน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
6. เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดิน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด

1.3 คำถามวิจัย

1. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดิน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความแตกต่างกันหรือไม่
2. ค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีริโทรโพอิดินต่อสัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความแตกต่างกันหรือไม่
3. ระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความสัมพันธ์กันหรือไม่
4. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดินของผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 มีความแตกต่างกันหรือไม่
5. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิดินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่ม

ที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมสูงกว่า 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 มีความแตกต่างกันหรือไม่

6. ค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีความแตกต่างกันหรือไม่

1.4 สมมติฐานการวิจัย

สมมติฐานที่ 1

สมมติฐานหลัก: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานรอง: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความแตกต่างกัน

สมมติฐานที่ 2

สมมติฐานหลัก: ค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีริโทรโพอิตินต่อสัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานรอง: ค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีริโทรโพอิตินต่อสัปดาห์ ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความแตกต่างกัน

สมมติฐานที่ 3

สมมติฐานหลัก: ระดับของความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่มีความสัมพันธ์กัน

สมมติฐานรอง: ระดับของความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา มีความสัมพันธ์กัน

สมมติฐานที่ 4

สมมติฐานหลัก: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานรอง: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 มีความแตกต่างกัน

สมมติฐานที่ 5

สมมติฐานหลัก: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ

ละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานรอง: ค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาฮีโรโพอิตินของผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 มีความแตกต่างกัน

สมมติฐานที่ 6

สมมติฐานหลัก: ค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาฮีโรโพอิติน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานรอง: ค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาฮีโรโพอิติน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีความแตกต่างกัน

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ผู้ป่วยมารับบริการที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์

หมายถึง ผู้ป่วยทุกรายที่มารับบริการตรวจแบบผู้ป่วยนอก ณ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์

2. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

หมายถึง อายุของผู้ป่วย ณ วันที่เข้าร่วมการศึกษา

3. โรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5

หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์หรือมีข้อมูลผลตรวจร่างกายเป็นผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 หรือมีค่า eGFR เมื่อคำนวณด้วยสมการ CKD-EPI ตามเกณฑ์การแบ่งระยะ CKD ตามคำแนะนำของ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[18, 42] ดังต่อไปนี้

- CKD ระยะที่ 4 คือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเมื่อประเมินด้วยค่า eGFR เท่ากับ 15-29 mL/min/1.74m^2

- CKD ระยะที่ 5 คือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเมื่อประเมินด้วยค่า eGFR น้อยกว่า 15 mL/min/1.74m^2

4. index date

หมายถึง วันที่เริ่มติดตามผลการรักษา โดยเป็นวันที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจติดตามสภาวะเหล็กในเลือดครั้งล่าสุด โดยผู้ป่วยรายนั้น ๆ ต้องได้รับยา EPO ในการรักษามาอย่างน้อย 3 เดือน ด้วยขนาดยาที่คงที่อย่างน้อย 1 เดือน ก่อนที่จะได้รับการติดตามสภาวะเหล็กในเลือด

5. ยาอีริโทรโพอิติน หรือ EPO

หมายถึง ยา EPO ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม erythropoiesis stimulating agents (ESAs) ที่มีในบัญชียาโรงพยาบาลบุรีรัมย์ยี่ห้อใดยี่ห้อหนึ่ง เช่น

Hema-plus[®] (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml

Hemax[®] (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml

Hypercrit[®] (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml

Recormon[®] (erythropoetin beta) 10,000 IU/0.6 ml pre-filled syringe

6. สภาวะเหล็กในเลือด (iron status)

พิจารณาสภาวะเหล็กในเลือดตามผลการตรวจวัดจากค่าทางห้องปฏิบัติการค่า TSAT^[35] และ serum ferritin ครั้งล่าสุดของผู้ป่วยแต่ละรายจากห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาล โดยมีข้อกำหนดในการเลือกค่า TSAT และ serum ferritin ครั้งล่าสุดดังกล่าว โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับยาเสริมเหล็ก หรือได้รับยาเสริมเหล็กชนิดรับประทานหรือได้รับยาเสริมเหล็กแบบ maintenance: ใช้ค่า iron status ครั้งล่าสุดนั้นได้เลย

- กรณีผู้ป่วยได้รับยาเสริมเหล็กแบบ loading dose: ค่า iron status ครั้งล่าสุดดังกล่าว ต้องเป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่ห่างหลังจากการให้ยาเสริมธาตุเหล็กแบบ loading dose ไปแล้วมากกว่า 1 เดือน

7. ค่าฮีโมโกลบิน (Hb)

หมายถึง ค่าทางห้องปฏิบัติการระดับ Hb จากการมาพบแพทย์ครั้งถัดมา แต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีหน่วยเป็น g/dl

8. น้ำหนักตัวของผู้ป่วย

หมายถึง ค่า actual body weight จากการมาพบแพทย์ครั้งถัดมา แต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีหน่วยเป็น กิโลกรัม (kg)

9. ขนาดการใช้ยาอีริโทรโพอิตินต่อสัปดาห์

หมายถึง ขนาดการใช้ยา EPO จากการมาพบแพทย์ครั้งถัดมา แต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date หน่วยเป็น ยูนิต์/สัปดาห์ (IU/week)

10. ดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน

หมายถึง erythropoietin resistance index หรือ ERI ^[22, 35, 38, 39, 43] หน่วยเป็น IU/kg/week per g/dl ใช้ประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา EPO (EPO responsiveness) ซึ่งคำนวณได้จากขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยหารด้วยค่า Hb โดยใช้ข้อมูลขนาด

ยา EPO ระดับ Hb และน้ำหนักตัว จากการมาพบแพทย์ครั้งเดียวกัน ซึ่งเป็นครั้งถัดมาแต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีสูตรคำนวณดังต่อไปนี้

$$\text{ERI} = \frac{\text{dose of EPO (IU/week)}}{\text{Hb (g/dl) x body weight (kg)}}$$

ค่า ERI ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติของผู้ป่วยแต่ละราย คำนวณได้จากการใช้ข้อมูล ดังนี้

- ข้อมูล “Hb” ใช้ค่า Hb ตามข้อ 7
- ข้อมูล “body weight” ใช้ค่าน้ำหนักตัวผู้ป่วย ตามข้อ 8
- ข้อมูล “dose of EPO” ตามข้อ 9

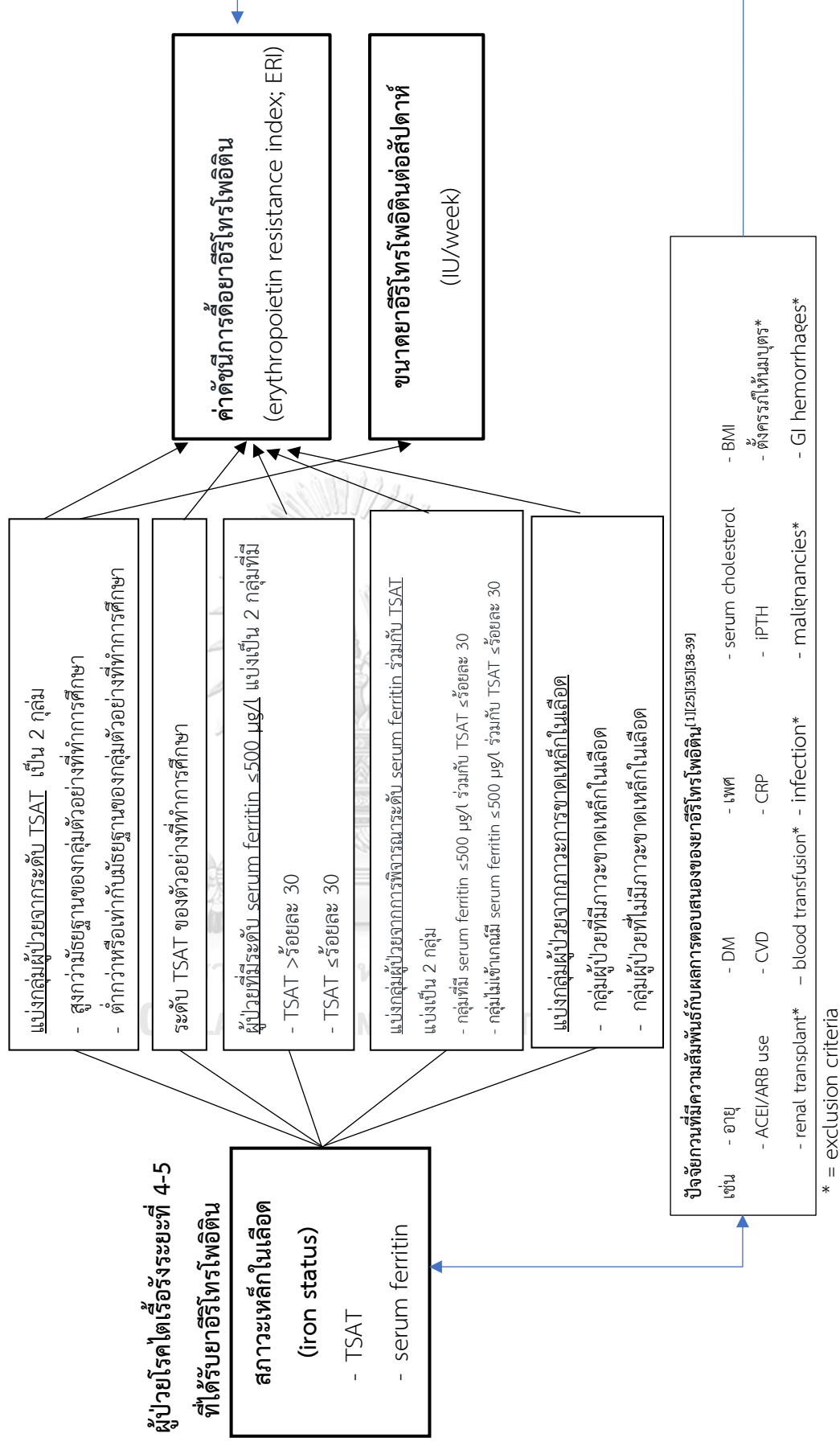
11. ภาวะขาดเหล็กในเลือด (iron deficiency) มีเกณฑ์ในการพิจารณา^[18, 44] ดังต่อไปนี้

- absolute iron deficiency
เป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย (whole-body iron store) ต่ำ ให้การวินิจฉัยโดยมีระดับ serum ferritin <100 µg/L
- functional iron deficiency
เป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกายเพียงพอ แต่ไม่สามารถปลดปล่อยออกมาให้ทันกับความต้องการของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ให้การวินิจฉัยโดยมีระดับ serum ferritin ≥100 µg/L ร่วมกับมีระดับ TSAT <ร้อยละ 20

12. เกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก

หมายถึง เกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กแก่ผู้ป่วย CKD ตามคำแนะนำของ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[18] คือ มี serum ferritin ≤500 µg/L ร่วมกับ TSAT ≤ร้อยละ 30

1.6 กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Literatures review)

การทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เรียงตามลำดับหัวข้อ ต่อไปนี้

2.1 โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease)

2.2 ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (anemia in chronic kidney disease)

2.3 การใช้ยาอีริโทรโพอิตินในการรักษาภาวะซีด

2.4 สภาวะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีริโทรโพอิติน

2.5 ข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับสภาวะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

2.1 โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease)

โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) จัดเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของโลก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีคุณภาพชีวิตต่ำ และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงเมื่อเทียบกับประชาชนทั่วไปหรือโรคเรื้อรังอื่น ๆ^[1] นอกจากนี้เมื่อผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรคไปจนเข้าสู่ระยะที่ต้องทำการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยยังมีมูลค่าที่สูงขึ้นมาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้หากได้รับการตรวจวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังได้ตั้งแต่นั่น ๆ หรือได้รับการดูแลรักษาทางการแพทย์ที่มีความเหมาะสมกับระดับความรุนแรงของโรค จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์ให้การดูแลที่จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตออกไปได้และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย รวมทั้งลดค่าใช้จ่ายงบประมาณของประเทศลงได้ด้วย

2.1.1 คำจำกัดความของโรคไตเรื้อรัง

คำจำกัดความของ CKD ในปัจจุบันใช้ของ Kidney Disease Improving Global Outcome ปี พ.ศ.2555 (KDIGO guideline พ.ศ.2555)^[42, 45] และคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558^[19] ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อ ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติมานานติดต่อกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ ผู้ป่วยอาจจะมีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ผิดปกติหรือไม่ก็ได้

ภาวะไตผิดปกติ หมายถึง มีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1.1 ตรวจพบความผิดปกติ ดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน ได้แก่

1.1.1 ตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) โดยใช้ค่า albumin excretion rate (AER) มากกว่า 30 mg/24h หรือ albumin-to-creatinine ratio (ACR) มากกว่า 30 mg/g

1.1.2 ตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ (hematuria)

1.1.3 มีความผิดปกติของเกลือแร่ (electrolyte) ที่เกิดจากท่อไตผิดปกติ

1.2 ตรวจพบความผิดปกติทางรังสีวิทยา

1.3 ตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างหรือพยาธิสภาพ

1.4 มีประวัติการได้รับผ่าตัดปลูกถ่ายไต

2. ผู้ป่วยที่มี eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m² ติดต่อกันเกิน 3 เดือน โดยอาจจะตรวจพบหรือไม่พบว่ามีภาวะไตผิดปกติก็ได้

2.1.2 การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง

เพื่อประเมินความเสี่ยงและความเหมาะสมของการดูแลผู้ป่วย CKD ทาง KDIGO guideline พ.ศ.2555^[42] ได้แนะนำให้แบ่งระยะของ CKD ออกตามระดับของ GFR และระดับของ albuminuria ดังต่อไปนี้

1. การแบ่งระยะตาม GFR (GFR categories in CKD)

ค่า GFR ได้รับการยอมรับว่าเป็นดัชนีบ่งบอกถึงค่าการทำงานของไตโดยรวมมาอย่างยาวนานเนื่องด้วยค่า GFR นั้น มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและพยาธิสภาพของตัวเนื้อไต จากผลการศึกษาหลายการศึกษา พบว่า ค่า GFR ที่ลดลงสัมพันธ์กับหน้าที่อื่น ๆ ของไตที่ลดลงเช่นกัน ได้แก่ excretory functional tubular reabsorption/secretion หน้าที่ผลิตฮอร์โมนของไต หรือการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิก ซึ่งในทางคลินิกมักใช้ค่า GFR เป็นส่วนประกอบในการตัดสินใจแทบทุกขั้นตอนของการรักษาภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง ตั้งแต่ขั้นตอนการวินิจฉัย การแบ่งระยะของโรค การเฝ้าติดตาม การดูแลรักษา การคำนวณปริมาณยาและการพยากรณ์โรค^[46]

การคำนวณค่า GFR สามารถใช้สูตรคำนวณ estimated GFR (eGFR) มาประเมินแทนการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อดู creatinine clearance ได้ แล้วจำแนกระยะดังแสดงในตารางที่ 1 โดยมีสูตรคำนวณอยู่ด้วยกันหลายสูตร ดังเช่นตัวอย่างแสดงในตารางที่ 2 แต่สูตรที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน คือ Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังตาม GFR (ดัดแปลงจาก KDIGO 2012^[42])

ระยะของโรคไตเรื้อรัง (CKD stages)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	คำนิยาม
ระยะที่ 1 (G1)	≥90	ปกติ หรือ สูง
ระยะที่ 2 (G2)	60-89	ลดลงเล็กน้อย
ระยะที่ 3a (G3a)	45-59	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง
ระยะที่ 3b (G3b)	30-44	ลดปานกลาง ถึง มาก
ระยะที่ 4 (G4)	15-29	ลดลงมาก
ระยะที่ 5 (G5)	< 15	ไตวายระยะสุดท้าย

GFR, glomerular filtration rate

หมายเหตุ

- (1) ถ้าไม่มีหลักฐานของภาวะไตผิดปกติ ระยะที่ 1 และ 2 จะไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง
- (2) การรายงานผล GFR หรือ eGFR หากมีทศนิยมให้ปัดตัวเลขเป็นจำนวนเต็มก่อนแล้วจึงบอกระยะของโรคไตเรื้อรัง ตัวอย่างเช่น บุคคลผู้หนึ่งได้รับการตรวจวัด eGFR = 59.64 mL/min/1.73m² จะเท่ากับ 60 mL/min/1.73m² ซึ่งถ้าบุคคลผู้ที่มีความผิดปกติของไตอย่างอื่นร่วมด้วย จะเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 แต่ถ้าไม่มีความผิดปกติของไตอย่างอื่นร่วมด้วยบุคคลนี้จะไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 2 สูตรในการคำนวณ GFR

สูตร MDRD study equation ^[47]	estimated GFR (ml/min/1.73m ²) = 186 x (Scr) ^{-1.154} x (Age) ^{-0.203} x (0.742 if female) x (1.210 if African-American)
สูตร Thai GFR (T-GFR) ^[48]	estimated GFR (ml/min/1.73m ²) = 175 x (Scr) ^{-1.154} x (Age) ^{-0.203} x (0.742 if female) x (1.210 if African-American)
สูตร Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ^[49]	estimated GFR (ml/min/1.73m ²) = 141 x min (SCr/K, 1) ^α x max (SCr/K, 1) ^{-1.209} x 0.993Age x 1.018 (if female) โดยที่ K มีค่าเท่ากับ 0.7 ในผู้หญิง และ 0.9 ในผู้ชาย <ul style="list-style-type: none"> • α เท่ากับ -0.329 ในผู้หญิง และ -0.411 ในผู้ชาย • Min หมายถึง ค่าที่ต่ำที่สุดระหว่าง Scr/K กับ 1 • Max หมายถึง ค่าที่สูงที่สุดระหว่าง Scr/K กับ 1

สูตรสมการคำนวณ GFR ข้างต้นใช้ค่า serum creatinine (Scr) เป็นหลักในการคำนวณ

- Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation ถูกเสนอครั้งแรกโดย Levey และคณะ ในปี พ.ศ.2542^[47] โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามาภาวะไตเรื้อรังจำนวน 1,628 คน ที่เข้าร่วมการศึกษา Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study ซึ่งได้ทำการสังเคราะห์สมการที่นำตัวแปรด้าน demographic data และ clinical variables ที่มีผลต่อการสร้าง creatinine โดยการใช้ stepwise multiple linear regression มาสร้างสมการเพื่อหาค่า GFR แต่ข้อจำกัดของ MDRD equation คือ ค่า GFR ที่ประมาณได้มักต่ำกว่า (underestimate) ค่าจริงที่วัดได้ (measured GFR) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ เพศหญิง และในคนปกติที่ไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรัง ทำให้การนำ MDRD equation ไปใช้ในแง่การคัดกรอง CKD ในประชากรทั่วไปและประชากรในกลุ่มข้างต้นมีข้อจำกัด

- Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) เป็นสมการที่ถูกพัฒนาขึ้นโดย Levey และคณะในปี พ.ศ.2552^[49] เพื่อลดข้อจำกัดของ MDRD equation ที่มีจะ underestimate ค่า GFR ที่ค่าค่อนข้างสูงหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่ง Levey และคณะได้พัฒนาสมการขึ้นมาโดยใช้ตัวแปร 4 ตัว เหมือนกันกับของ MDRD equation คือ เพศ เชื้อชาติ อายุ และ serum creatinine แต่ดัดแปลงเทคนิคทางคณิตศาสตร์ในการสังเคราะห์สมการ และได้รวบรวมผู้ป่วยที่ไม่ได้มี CKD เข้ามาอยู่ในการศึกษาด้วย พบว่า ค่า estimated GFR ที่คำนวณได้จาก CKD-EPI equation นี้มีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า^[50] และสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอันเนื่องมาจากภาวะไตวายและอัตราการตายมากกว่าการใช้ MDRD equation^[51] โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่ค่า GFR ≥ 60 ml/min/1.73m² แต่ข้อจำกัดของ CKD-EPI คือ มีข้อจำกัดในการประยุกต์ใช้สมการนี้กับประชากรบางกลุ่มที่ถูกนำมาศึกษาแต่ยังมีสัดส่วนน้อย (minority group) เช่น ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติ Asian (ร้อยละ 1 จากจำนวนตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด) หรือ Hispanic (ร้อยละ 5 จากจำนวนตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด)

- สำหรับในประเทศไทย ในปีพ.ศ.2552 เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ และคณะ^[48] ได้ทำการทดสอบความแม่นยำของ serum creatinine-based GFR estimating equations ในผู้ป่วยไทยที่มีภาวะไตเรื้อรังจำนวน 350 คน และได้พัฒนาสมการในการประมาณค่า GFR สำหรับคนไทยขึ้นมาใหม่โดยใช้ linear regression model

2. การแบ่งระยะตาม albuminuria (albuminuria categories in CKD)

เมื่อไตมีความผิดปกติจะมีการรั่วของโปรตีนออกมาในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นโดยมี albumin เป็นโปรตีนหลักสำคัญที่รั่วออกมาในปัสสาวะเมื่อมีพยาธิสภาพของ glomerular permeability ซึ่งในคนปกติจะมี albumin รั่วออกมาในปัสสาวะในปริมาณที่น้อยมาก (<30 mg/24hr) การตรวจพบภาวะ albuminuria จึงมีความสัมพันธ์กับ CKD และการมีพยากรณ์ภาวะแทรกซ้อนจากไตวาย^[49] มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าการวัด urine albumin ให้ความเฉพาะเจาะจงและไวต่อการวินิจฉัยภาวะไตวายมากกว่าการวัด total protein ในปัสสาวะ^[52] นอกจากนี้การวัด albumin ในปัสสาวะยังเป็นวิธีการวัดที่เป็นมาตรฐานและถูกรับรองด้วยปัจจัยอื่น ๆ น้อยกว่าการวัด total protein^[53]

การเก็บตัวอย่างปัสสาวะเพื่อตรวจหา albumin อาจเก็บแบบ 24-hour specimen ซึ่งมีความยุ่งยากในทางปฏิบัติ หรือเก็บแบบ untimed urine โดยแนะนำให้เก็บตัวอย่างปัสสาวะใน

ตอนเช้า (first pass urine) เนื่องจากค่าที่ได้มีความกว้างน้อยและสัมพันธ์กับค่า 24-hour urine excretion แต่ถ้าไม่สามารถเก็บปัสสาวะในตอนเช้าได้ อาจเลือกใช้ random spot urine specimen ได้เช่นกัน

การรายงานผล albuminuria หรือ proteinuria ควรรายงานโดยเทียบกับ urine creatinine concentration (urine albumin-to-creatinine ratio, ACR หรือ urine protein-to-creatinine ratio, PCR หน่วยเป็น mg/g หรือ mg/mmol) แล้วจำแนกความรุนแรงของการมีภาวะ albumin รั่วในปัสสาวะโดยใช้ค่า ACR เทียบตามเกณฑ์การประเมินเพื่อแบ่งระยะ albuminuria ออกได้เป็น 3 ระยะ (A1-A3) ดังแสดงในตารางที่ 3

การใช้แถบสีจุ่ม (reagent strip) เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการตรวจหา albumin หรือ protein ในปัสสาวะ เมื่อได้ผลบวกจากแถบสีจุ่ม แพทย์ควรทำการส่งปัสสาวะซ้ำเพื่อยืนยันการมี albuminuria หรือ proteinuria ด้วยการตรวจ urine albumin-to-creatinine ratio หรือ urine protein-to-creatinine ratio ข้อจำกัดของวิธีแถบสีจุ่ม คือ ขาดความไวและความเฉพาะเจาะจง และอาจไม่สามารถตรวจพบ albuminuria ในขนาดน้อย ๆ ได้

ตารางที่ 3 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรังตาม albuminuria (ดัดแปลงจาก KDIGO 2012^[42])

ระยะ	Albumin excretion	albumin creatinine ratio		คำนิยาม
	rate (AER) (mg/24h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	ปกติ หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
A2	30-300	3-30	30-300	เพิ่มขึ้นปานกลาง
A3	>300	>30	>300	เพิ่มขึ้นมาก

หมายเหตุ

- (1) ระยะ A3 หมายถึงรวมถึงผู้ป่วย nephrotic syndrome (AER มากกว่า 2,200/24h [หรือ ACR มากกว่า 2,200 mg/g; หรือมากกว่า 220 mg/mmol])
- (2) ถ้าวัดอัลบูมินในปัสสาวะไม่ได้ ให้ใช้แถบสีจุ่ม (urine albumin strip) ทดแทนได้

2.1.3 การพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง

การพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วย CKD แต่ละราย ต้องนำเอาข้อมูลทุกด้านมาพิจารณา ร่วมกัน ได้แก่ 1) สาเหตุของโรค 2) GFR category 3) albuminuria category และ 4) ปัจจัยเสี่ยง และโรคร่วมอื่น ๆ ทั้งนี้ สามารถพยากรณ์โรคไตเรื้อรังตามความสัมพันธ์ของ GFR category และ albuminuria category มาประเมินร่วมกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 หากผู้ป่วยมีระดับของ GFR category สูงขึ้น และมี albuminuria category มากขึ้น จะจัดว่าเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการ ดำเนินโรคเข้าสู่ CKD ระยะสุดท้าย และมีโอกาสเสียชีวิตจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงยิ่งขึ้น และหากผู้ป่วยมีระดับของ GFR category สูงขึ้นจนถึงระดับ G5 (GFR <15 ml/min/1.73m²) แพทย์ควรพิจารณาความเหมาะสมของการเริ่มการบำบัดทดแทนไตให้แก่ผู้ป่วยว่าควรเป็นเมื่อไร โดย พิจารณาตามอาการแสดงของผู้ป่วย และความพร้อมของผู้ป่วยตามดุลยพินิจแพทย์

ตารางที่ 4 การประเมินพยากรณ์โรค (prognosis) ของโรคไตเรื้อรังโดยใช้ GFR และ albuminuria (ดัดแปลงจาก KDIGO 2012^[42])

				ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ		
				A1	A2	A3
				ปกติ หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย	เพิ่มขึ้นปานกลาง	เพิ่มขึ้นมาก
				<30mg/g <3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	>300mg/g >30mg/mmol
ระยะของโรคไตเรื้อรังตามระดับของ GFR (ml/min/1.73m ²)	ระยะที่ 1	ปกติ หรือ สูง	≥90			
	ระยะที่ 2	ลดลงเล็กน้อย	60-89			
	ระยะที่ 3a	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง	45-59			
	ระยะที่ 3b	ลดลงปานกลาง ถึง มาก	30-44			
	ระยะที่ 4	ลดลงมาก	15-29			
	ระยะที่ 5	ไตวายระยะ สุดท้าย	< 15			

ความเสี่ยงต่ำ
 ความเสี่ยงปานกลาง
 ความเสี่ยงสูง
 ความเสี่ยงสูงมาก

2.2 ภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (anemia in chronic kidney disease)

ภาวะซีดหรือภาวะโลหิตจาง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย CKD โดยจะพบมีความชุกเพิ่มขึ้นเมื่อระดับการทำงานของไตลดลงเรื่อย ๆ และหากใช้ระดับ Hb ที่ต่ำกว่า 11 g/dl เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย จะพบภาวะซีดได้ร้อยละ 25 และ 50 ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 และ 5 ตามลำดับ^[4] ลักษณะจำเพาะของภาวะซีดจาก CKD นั้นเป็น normochromic normocytic anemia ซึ่งมีสาเหตุสำคัญเกิดจากการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินจากไตลดลง สาเหตุส่วนน้อยเกิดจากอายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลงหรือการตอบสนองต่อฮอร์โมนนี้ลดลง อาการที่เกิดจากภาวะซีดได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ความทรงจำและการทำงานของหัวใจเสื่อมลง คุณภาพชีวิตลดลง และที่สำคัญที่สุด คือ ทำให้เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต^[5] นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายมีขนาดโตขึ้น (left ventricular hypertrophy) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วย CKD^[6, 7]

2.2.1 นิยามและระบาดวิทยา

นิยามของภาวะซีดหรือภาวะโลหิตจางในผู้ใหญ่ มีความแตกต่างกันบ้างตามแนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ (ตารางที่ 5) ดังนี้

1. องค์การอนามัยโลก (WHO 2001)^[54] ได้ให้นิยามของภาวะซีดไว้ว่า “ภาวะ anemia หมายถึง การมีระดับ Hb ต่ำกว่า 13 g/dl ในเพศชายและเพศหญิงในวัยหมดประจำเดือน และต่ำกว่า 12 g/dl เพศหญิงวัยเจริญพันธุ์”

2. 2004 Revised European Best Practice Guideline on Anemia^[55] กล่าวว่า “ภาวะ anemia หมายถึง การมีระดับ Hb ต่ำกว่า 11.5 g/dl ในเพศหญิง และต่ำกว่า 13.5 g/dl ในเพศชาย (หรือต่ำกว่า 12 g/dl ในคนที่มีอายุมากกว่า 70 ปี)”

3. National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-KDOQI) anemia guideline 2006^[44, 56] กล่าวว่า “ภาวะ anemia หมายถึง การมีระดับ Hb ต่ำกว่า 13.5 g/dl ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 g/dl ในเพศหญิง”

4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guideline^[45] โดยอ้างอิงจากนิยามขององค์การอนามัยโลก กล่าวคือ “ภาวะ anemia ในผู้ป่วยหรือเด็กที่มีอายุมากกว่า 15 ปี หมายถึง การมีระดับ Hb ต่ำกว่า 13 g/dl ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 g/dl เพศหญิง”

แม้ว่าภาวะซีดที่เกิดขึ้นจะไม่ขึ้นกับสาเหตุของ CKD ก็ตาม แต่ก็มีข้อยกเว้นอยู่ 2 โรค คือ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน มักเกิดภาวะซีดได้เร็วกว่าและรุนแรงกว่าโรคไตจากสาเหตุอื่นที่มีระดับความเสื่อมหน้าที่ของไตที่ใกล้เคียงกัน^[56, 57] ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วย polycystic kidney disease มักมีระดับHb สูงกว่าโรคไตจากสาเหตุอื่นที่มีการเสื่อมหน้าที่ของไตในระดับที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 5 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะซีดจากค่า Hb ของแนวทางการรักษาต่าง ๆ

แนวทางการรักษา	เกณฑ์วินิจฉัยภาวะซีด
Thai2558 ^[19]	M: <13 g/dl
KDIGO2012 ^[45]	F: <12 g/dl
WHO2001 ^[58]	
NICE2015 ^[32]	≤11g/dl or developing anemia symptom
KDOQI2001 ^[59]	M, post-menopause woman: <12 g/dl pre-menopause, prepuberal women: <11 g/dl
KDOQI2006 (opinion) ^[56]	M: <13.5 g/dl F: <12 g/dl
EBPG2004 ^[55]	M: <13.5 g/dl F: <11.5 g/dl M&F age>70yr: <12 g/dl
Japanese2015 ^[60]	<60yr M: <13.5 g/dl F: <11.5 g/dl 60-69yr M: <12 g/dl F: <10.5 g/dl ≥70yr M: <11 g/dl F: <10.5 g/dl

M, male; F, female

อุบัติการณ์ของภาวะซีดเพิ่มขึ้นในขณะที่ระดับ GFR ลดลง โดยทั่วไปมักพบได้เมื่อระดับ GFR ลดลงต่ำกว่า 30 mL/min/1.73m² แต่ก็อาจพบได้ในรายที่มี GFR เริ่มต่ำกว่า 60 mL/min/1.73m²^[4] จากการสำรวจของ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)^[61] และการศึกษา Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency (PAERI)^[62] พบว่า อุบัติการณ์ของภาวะซีดใน CKD ระยะต่าง ๆ มีดังนี้ คือ CKD ระยะที่ 1-2 พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 CKD ระยะ

ที่ 3 พบได้ร้อยละ 20-40 CKD ระยะที่ 4 พบได้ร้อยละ 50-60 และ CKD ระยะที่ 5 พบได้มากกว่า ร้อยละ 70 และจากข้อมูลของ NHANES พบว่า ระดับ Hb เริ่มลดลงเมื่อ estimated GFR ต่ำกว่า 75 ml/min/1.73m² ในเพศชาย และต่ำกว่า 45 ml/min/1.73m² ในเพศหญิง^[61]

2.2.2 พยาธิกำเนิดของภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

สาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วย CKD เกิดได้จากหลายปัจจัย ได้แก่^[3, 61]

1. ภาวะพร่องฮอร์โมน erythropoietin (EPO)

เป็นสาเหตุสำคัญที่สุด เกิดจากการสร้าง EPO ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ปกติสร้างได้จากไตไม่มีเพียงพอ ซึ่งมักพบร่วมกับภาวะขาดเหล็กในเลือดด้วย EPO สร้างจาก peritubular capillary endothelial cell ที่ไต โดยขึ้นกับกลไก feedback ที่ประเมินความสามารถในการนำออกซิเจน (total oxygen carrying capacity) โดยมี hypoxia inducible factor (HIF) เป็นตัวสำคัญของ กลไกนี้ ซึ่งสร้างมาจากไตและเนื้อเยื่ออื่น ๆ เป็นสารที่สามารถย่อยสลายตัวเองได้ แต่การย่อยสลายตัว เองนี้จะถูกยับยั้งขณะที่มี oxygen delivery ลดลงอันเนื่องมาจากภาวะซีดหรือ hypoxemia ดังนั้น การคงอยู่ของ HIF จะเป็นตัวนำสัญญาณให้มีการสร้าง EPO ต่อไป ซึ่งนับว่าเป็นปรากฏการณ์ปกติใน ภาวะซีด EPO ที่สร้างออกมาจะไปจับกับตัวรับบน erythroid progenitor cell ในไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง burst-forming unit (BFU-E) และ colony-forming unit (CFU-E) ในขณะที่มี EPO อยู่จะช่วยทำให้ erythroid progenitor cell สามารถผลิตเพิ่มจำนวนเป็น reticulocyte และ เม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ แต่ถ้าขาด EPO จะนำไปสู่ pre-programmed apoptosis และ programmed death ของเม็ดเลือดแดงในที่สุด

2. ภาวะอักเสบทั้งฉับพลันหรือเรื้อรัง

มีส่วนทำให้เกิดภาวะซีดโดย inflammatory cytokine ที่เกิดขึ้นจะไปลดการสร้าง EPO และทำให้เกิด apoptosis ของ CFU-E การเกิด apoptosis ของ CFU-E ตั้งแต่ระยะแรก ๆ จะไปหยุดกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ นอกจากนี้ inflammatory cytokine ยังไปกระตุ้นให้ มีการสร้าง hepcidin เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่ง hepcidin เป็นเพปไทด์ที่สร้างขึ้นจากตับ จะไปรบกวน กระบวนการสร้างเม็ดเลือดโดยลดปริมาณธาตุเหล็กที่ต้องใช้ตั้งแต่ระยะที่เป็น erythroblast จึงส่งผล ให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง

3. เม็ดเลือดแดงมี life span ลดลง

อายุของเม็ดเลือดแดงจากภาวะปกติ 120 วัน ลดลงเหลือเพียง 60-90 วัน ในผู้ป่วย CKD นอกจากนี้ไขกระดูกในผู้ป่วย CKD ก็ไม่สามารถมีการตอบสนองได้อย่างเหมาะสมต่อการที่เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นลงนี้ได้ ทั้งนี้ เนื่องจากภาวะพร่อง EPO

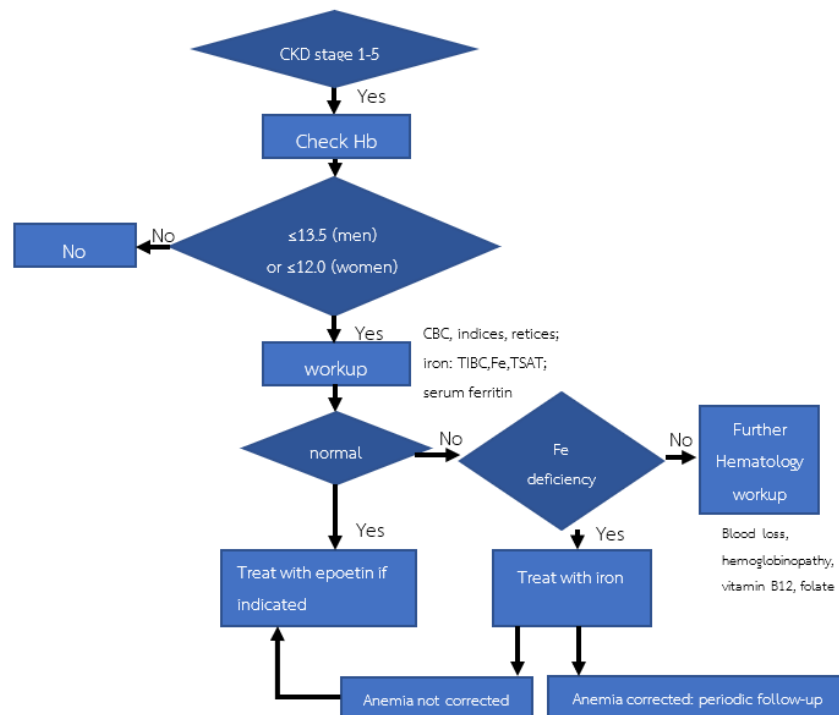
4. Uremic toxin

มีส่วนทำให้เกิด apoptosis ของเม็ดเลือดแดง ทั้งนี้เนื่องจากมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างเพียงพอ สามารถช่วยเพิ่มระดับ Hb และลดขนาดยา EPO ได้ โดยเชื่อว่าเป็นเพราะ uremic toxin ชนิด middle molecules (MW 500-2,000 dalton) ที่ไปยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก

นอกจากปัจจัยสาเหตุดังกล่าวข้างต้นที่เกี่ยวข้องกับโรคไตโดยตรงแล้ว ยังอาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะขาดเหล็กในเลือด ภาวะทุพโภชนาการ และ systemic disease

2.2.3 การประเมินภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตามแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[42] ได้แนะนำให้ทำการตรวจเช็คระดับ Hb เป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ (ดังแสดงใน **รูปภาพที่ 1**)



รูปภาพที่ 1 การประเมินภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

โดยให้มีความถี่ห่างของการตรวจขึ้นกับปัจจัยเหล่านี้ เช่น ระยะของ CKD ระดับของ Hb และอัตราการลดลงของ Hb เป็นต้น และมีข้อแนะนำในการตรวจระดับ Hb ดังนี้

1. ในผู้ป่วย CKD ที่ยังไม่มีภาวะซีด แนะนำให้ตรวจระดับ Hb เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ดังต่อไปนี้

- 1.1 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3 แนะนำให้ตรวจปีละ 1 ครั้งเป็นอย่างน้อย
- 1.2 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 และ 5 ในระยะก่อนการฟอกเลือด แนะนำให้ตรวจปีละ 2 ครั้งเป็นอย่างน้อย
- 1.3 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง แนะนำให้ตรวจทุก 3 เดือน เป็นอย่างน้อย

2. ในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีด แต่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วย ESAs แนะนำให้ตรวจระดับ Hb เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ดังต่อไปนี้

- 2.1 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3 ถึง 5 ในระยะก่อนการฟอกเลือด และผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 ที่ล้างไตทางช่องท้อง แนะนำให้ตรวจทุก 3 เดือน เป็นอย่างน้อย
- 2.2 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดแล้ว แนะนำให้ตรวจปีละ 1 ครั้งเป็นอย่างน้อย

2.2.4 การตรวจติดตามภาวะซีดจากค่าทางห้องปฏิบัติการ

1. **complete blood count (CBC)** ทำให้ทราบความรุนแรงของภาวะซีดและการทำงานของไขกระดูก เนื่องจากภาวะซีดจาก CKD มีลักษณะเป็น hypo-proliferative ดังนั้น ผลการทำ blood smear จึงมักพบเป็น normochromic-normocytic anemia ซึ่งแยกไม่ได้จากภาวะซีดที่เกิดจากโรคเรื้อรัง (anemia from chronic disease; ACD) อื่น ๆ ถ้าเกิดจากการขาดวิตามินบี 12 หรือ folate จะมีลักษณะเป็น microcytic anemia ถ้าหากมี leucopenia หรือ thrombocytopenia จะแสดงถึงโรคอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดความผิดปกติโดยรวมของกระบวนการสร้างเม็ดเลือด

2. **absolute reticulocyte count** จะช่วยบ่งบอกประสิทธิภาพของ erythropoietic proliferative activity ว่ามี reticulocyte ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดก่อนที่จะเจริญต่อไปเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ ค่า reticulocyte count ใช้ประเมินปริมาณ reticulocyte ในเลือด ซึ่งปกติมีค่าร้อยละ 1-2 ของเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือด ในภาวะซีดโดยทั่วไปไขกระดูกจะถูกกระตุ้น ทำให้ค่า reticulocyte count เพิ่มขึ้น ส่วนในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีดจากการที่มีภาวะพร่อง EPO จะทำ

ให้ค่า reticulocyte count ต่ำลง (absolute reticulocyte count ต่ำกว่า 40,000-50,000 cells/ μ L ของ whole blood) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของโลหิตจางจากการเสียเลือดหรือ hemolysis ที่ไขกระดูกยังทำหน้าที่ได้ปกติ จะมีค่านี้สูงขึ้น

3. serum ferritin ในภาวะปกติระดับ serum ferritin มีความสัมพันธ์กับธาตุเหล็กที่จับอยู่กับ tissue ferritin ที่อยู่ใน reticuloendothelial system นิยมใช้ในการประเมินปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกาย (storage iron) แต่ Gold standard ยังคงเป็นการตรวจย้อมธาตุเหล็กในไขกระดูก เนื่องจาก serum ferritin นั้นเป็น acute phase reactant protein ซึ่งจะเพิ่มขึ้นในภาวะอักเสบทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยไม่ขึ้นกับ tissue iron storage เชื่อว่าระดับ serum ferritin ที่เพิ่มขึ้นในขณะที่มีการอักเสบจะลด availability ของธาตุเหล็กซึ่งจะไปลดการเจริญเติบโตของเชื้อโรคที่ต้องใช้ธาตุเหล็ก ระดับปกติของ serum ferritin อยู่ระหว่าง 30-300 μ g/l ในเพศชาย และ 15-250 μ g/l ในเพศหญิง หากระดับต่ำกว่านี้แสดงว่ามีธาตุเหล็กสะสมในร่างกายต่ำ ระดับ serum ferritin ที่ต่ำกว่า 30 μ g/l บ่งบอกว่าเป็น severe iron deficiency และทำนายได้ว่าจะไม่พบ iron store ในไขกระดูก

4. transferrin saturation (TSAT) เป็นการประเมินระดับของ circulation iron สำหรับการส่งไปยังไขกระดูก นิยมใช้ตรวจประเมินความเพียงพอของธาตุเหล็กที่ต้องใช้ในกระบวนการสร้างเม็ดเลือด (erythropoiesis) โดยทั่วไปต้องใช้แปลผลร่วมกับ serum ferritin ในการประเมินสภาวะเหล็กในเลือด การวินิจฉัยภาวะขาดเหล็กในเลือด (iron deficiency) และทำนายการตอบสนองต่อการให้ยาเสริมเหล็ก (erythropoietic response)

5. reticulocyte Hb content (CHR) เป็นการวัดปริมาณ Hb ใน reticulocyte ซึ่งเป็นการวัดทางอ้อมเพื่อดูปริมาณธาตุเหล็กที่ถูกนำไปใช้โดยเม็ดเลือดแดงที่เพิ่งสร้างใหม่ ซึ่งเชื่อว่าดีกว่าการดูจากเม็ดเลือดแดงทั้งหมดที่มีอายุ 60-120 วัน และยังพบว่าค่า CHR มีความใกล้เคียงกับ serum ferritin และ TSAT ในการทำนายการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือด ค่า cutoff ของ CHR ที่ ≤ 32 pg/cell บ่งบอกว่าควรได้รับธาตุเหล็กทางหลอดเลือด ซึ่งทำให้สามารถลดขนาดของ EPO ลงได้ร้อยละ 23 ในผู้ป่วยที่ได้รับ EPO อยู่แล้ว^[63]

6. serum vitamin B12, folate level จะทำการตรวจเมื่อพบ macrocytic anemia ซึ่งเกิดขึ้นได้จากภาวะการขาดวิตามิน B12 และ folate พบได้ไม่บ่อย แต่สามารถรักษาได้

สำหรับภาวะ EPO deficiency นั้นปกติจะไม่ตรวจวัดระดับความเข้มข้นในเลือดของ EPO เพื่อยืนยันการวินิจฉัย เนื่องจากผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา EPO ก็มักจะมีระดับ EPO ปกติหรือสูง แต่ยังคงต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ซึ่งยังไม่เหมาะสมสำหรับภาวะซีดที่มีอยู่ ดังนั้น การวินิจฉัยภาวะ EPO deficiency ในผู้ป่วย CKD จึงเป็นการวินิจฉัยโดยอาศัยการแยกโรคอื่นออกไป ร่วมกับการพยายามหาสาเหตุอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอ

2.2.5 ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่แนะนำ

จากแนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ เกี่ยวกับการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วย CKD ตั้งแต่ DOQI 1997 ซึ่งแก้ไขเพิ่มเติมในปี 2001^[59] และ 2006^[56] รวมทั้ง K/DOQI 2007^[44] แนะนำให้รักษาระดับ Hb ให้อยู่ระหว่าง 11-12 g/dl ในผู้ป่วย CKD ทุกราย แต่จากแนวทางเวชปฏิบัติล่าสุดของ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[42] แนะนำให้เริ่มรักษาเมื่อระดับ Hb ต่ำกว่า 10.0 g/dl (คือ ระหว่าง 9-10 g/dl) โดยก่อนให้ยา ESAs ต้องพิจารณาถึงอัตราการลดลงของระดับ Hb การเคยได้รับธาตุเหล็กมาก่อนหรือไม่ ความเสี่ยงของการให้ blood transfusion ตลอดจนความเสี่ยงจากการให้ยา ESAs และแนะนำให้รักษาระดับ Hb ไม่เกิน 11.5 g/dl นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางรายที่อาจมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอีกเมื่อให้ระดับ Hb สูงกว่า 11.5 g/dl หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ bleeding tendency สูงและต้องการลดการให้เลือด^[64] ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่มีระดับ Hb สูงกว่า 11.5 g/dl ต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม ต้องไม่ให้ระดับ Hb เกินกว่า 13 g/dl เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาให้ระดับ Hb เกินกว่า 13 g/dl มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต^[64] และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น thrombotic, vascular event, stroke และความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังมีข้อห้ามใช้ยา ESAs ในผู้ป่วยที่มี active malignancy โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่หวังผลการรักษาให้หายขาดจากโรคมะเร็ง และประการสุดท้ายต้องใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติ stroke หรือประวัติเคยมีโรคมะเร็งมาก่อน^[42]

เหตุผลที่แนะนำให้รักษาระดับบนของ Hb เป้าหมายอยู่ที่ 11.5 g/dl แทนที่จะเป็น 10.0 g/dl ในผู้ป่วย CKD ระยะก่อนการฟอกเลือด เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ในกลุ่มควบคุมมีระดับ Hb ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 11.5 g/dl^[65-67] นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนที่แสดงถึงประโยชน์ของการรักษาระดับ Hb ในช่วง 11.5-13.0 g/dl แต่เมื่อระดับ Hb สูงเกิน 13.0 g/dl ขึ้นไปจะสัมพันธ์กับ adverse outcome^[42]

2.2.6 ลักษณะทางคลินิกและผลกระทบต่อผู้ป่วย

ภาวะซีดมีผลกระทบต่อผู้ป่วย CKD เป็นอย่างมาก อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ อาการอ่อนเพลีย วิงเวียน มองไม่แจ่มใส ความจำเสื่อม มีอาการซีดเรื้อรัง เหนื่อยง่าย และสมรรถภาพทางเพศลดลง โดยทั่วไปจะเกิดเมื่อระดับ Hb ต่ำกว่า 10 g/dl และจะมีอาการมากขึ้นเมื่อระดับ Hb ลดลงไปอีก พบว่า อาการเหล่านี้ดีขึ้นได้ภายหลังแก้ไขภาวะซีด ทั้งนี้ ภาวะซีดนอกจากส่งผลกระทบต่อโรคโดยตรงแล้ว ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะสำคัญอีก 2 ระบบ คือ

1) ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผลเสียสำคัญต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะซีดเรื้อรัง คือ การเกิด left ventricular hypertrophy (LVH) และ congestive heart failure โดย LVH อาจเกิดได้โดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการอะไร แต่มีผลต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอยู่แล้ว ภาวะซีดจะทำให้ myocardial oxygen delivery ลดลง ซึ่งอาจส่งเสริมให้มีอาการ angina มากขึ้น นอกจากนี้การมี peripheral oxygen delivery ลดลงทำให้มี peripheral vasodilation เพิ่ม sympathetic activity อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น stroke volume เพิ่มขึ้น และในที่สุดเกิด LVH

มีการศึกษาพบว่า LVH มีความสัมพันธ์กับ adverse outcome ในผู้ป่วย CKD ทั้งอัตราการเสียชีวิตและการนอนโรงพยาบาล พบว่า ระดับ Hb ที่ลดลง 0.5 g/dl จากระดับปกติจะสัมพันธ์กับการเพิ่ม LVH risk ถึง ร้อยละ 32 เปรียบเทียบผลของความดันโลหิตสูง พบว่า ความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้น 5 mmHg จะทำให้เพิ่ม LVH risk เพียงร้อยละ 11^[68] การรักษาภาวะซีดจะทำให้ความผิดปกติต่าง ๆ ดีขึ้น และมีรายงานว่าทำให้มี regression ของ LVH^[15] ยกเว้น left ventricular dilation ที่มีการยืดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจนเกินขีดจำกัดจุดหนึ่งแล้วจะไม่สามารถกลับมาดีดังเดิม แต่การรักษาภาวะซีดอาจช่วยไม่ให้มี progression มากขึ้นในผู้ป่วยบางราย

2) ผลต่อการลดลงของ renal function

ภาวะซีดมีความสัมพันธ์กับการเสื่อมหน้าที่ของไตในผู้ป่วย CKD เนื่องจากภาวะ chronic hypoxia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการมี progression ของ CKD โดยส่งเสริมให้เกิด tubulointerstitial fibrosis เนื่องจากการลด tissue oxygen delivery จากภาวะซีดจะกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone และเกิด renal vasoconstriction ตามมา และอาจซ้ำเติมการเกิด

proteinuria ซึ่งทำให้ไตเสื่อมหน้าที่ลงมากขึ้นอีก โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ชัดเจนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2^[68]

ปัจจุบันเชื่อว่า ภาวะซีดอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้มีการเสื่อมหน้าที่ของไตไปสู่ระยะท้าย (end-stage renal disease, ESRD) เร็วขึ้น เช่น ผลจากการศึกษาของ Mohanram และคณะ^[69] ศึกษาในผู้ป่วย diabetic nephropathy จำนวน 1,500 คน พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb ต่ำมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด ESRD เพิ่มขึ้น 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ Hb ปกติ และทุก ๆ 1 g/dl ของระดับ Hb ที่ลดลง จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด ESRD ร้อยละ 11

2.3 การใช้ยาอีริโทรโพอิตินในการรักษาภาวะซีด

EPO เป็นฮอร์โมนสำคัญในการสร้างเม็ดเลือดแดง และทำให้ปริมาณเม็ดเลือดแดงคงที่ในแต่ละวัน ในระยะตัวอ่อนจะมีการสร้าง EPO ที่เซลล์ตับ ต่อมาภายหลังคลอดจะเปลี่ยนไปสร้างที่ peritubular fibroblasts ซึ่งอยู่บริเวณ renal cortex เป็นหลัก เนื่องจาก EPO เป็นตัวกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ดังนั้น ระดับของ EPO ในเลือดจึงมีความสัมพันธ์และแปรผกผันกับปริมาณ oxygen content กล่าวคือ ร่างกายจะถูกกระตุ้นให้มีการสร้าง EPO เพิ่มขึ้นได้จากการมีภาวะพร่องออกซิเจน

ปัจจุบันการใช้ยากลุ่ม erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) หรือ erythropoietin (EPO) เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีด^[4] ซึ่งมีหลายชนิดในปัจจุบัน ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ESAs สำหรับการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

protein-based ESA therapy	epoetin (alpha, beta, delta, omega)
	biosimilar EPO (epoetin zeta)
	darbepoetin alfa
	CERA (methoxy polyethylene glycol epoetin beta)
	SEP (synthetic erythropoiesis protein)
	EPO fusion proteins
	EPO-EPO GM-CSF-EPO Fc-EPO CTNO 528
small-molecule ESAs	peptide-based ESAs (e.g. Hematide)
	non-peptide-based ESAs
other strategies for stimulating erythropoiesis	prolyl hydroxylase inhibitors (HIF stabilizers)
	GATA inhibitors
	HCP inhibitors
	EPO gene therapy

EPO, erythropoietin; ESAs, erythropoiesis-stimulating agents; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; HCP, hemopoietic cell phosphatase; HIF, hypoxia-inducible factor; SEP, synthetic erythropoiesis protein

2.3.1 กลุ่มยา ESAs

เนื่องจากคุณสมบัติทางชีวเคมีของฮอร์โมน EPO นั้นจัดเป็น glycoprotein ดังนั้นองค์การอนามัยโลกจึงกำหนดการเรียกชื่อยาในกลุ่มนี้ให้ลงท้ายด้วย “-poetin” และเรียก recombinant human EPO ซึ่งมี peptide core เหมือนกับ EPO ในคนว่า “epoetin” หากมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะของ glycosylation อันเนื่องมาจากการสังเคราะห์ใน host cell ที่แตกต่างกัน

ก็จะเรียกชื่อให้แตกต่างกันออกไปโดยเติมอักษรกรีกไว้ท้ายคำ (เช่น epoetin- α หรือ epoetin- ω เป็นต้น) หรือหากมีการเปลี่ยนแปลงลำดับของ amino acid sequence ของโมเลกุล ก็จะเรียกชื่อให้แตกต่างไปจากเดิมโดยการเติมคำนำหน้าลงไป เช่น ในกรณีของ darbepoetin การเปลี่ยนแปลงลักษณะ glycosylation ของ EPO ทำให้สามารถแบ่ง EPO ออกได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้^[46]

1. First-generation ESAs

ยา epoetin ที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบันเริ่มมีการใช้ในประเทศไทยมากกว่า 25 ปีแล้ว ซึ่งเรียกว่าเป็น first-generation ESAs มีน้ำหนักโมเลกุล 30,400 ดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 165 ตัว และมีคาร์โบไฮเดรต (CHO) ร้อยละ 40 โดยมี glycosylation 4 ตำแหน่ง คือ N-linked CHO 3 ตำแหน่ง และ O-linked CHO 1 ตำแหน่ง ที่ส่วนปลายของ glycosylation มี sialic acid residue อยู่ ลักษณะของ glycosylation pattern ของ epoetin ขึ้นกับ host cell ที่ใช้ในการสังเคราะห์ซึ่งนับเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด ร่วมกับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ transfected plasmid สิ่งแวดล้อมในการเพาะเลี้ยงเซลล์ และขั้นตอนในการทำให้บริสุทธิ์ ทำให้จำแนก epoetin ออกได้เป็นชนิดต่าง ๆ ได้แก่

- epoetin-alfa, epoetin-beta ใช้เซลล์จาก Chinese hamster ovary
- epoetin-omega ใช้เซลล์จาก baby hamster kidney
- epoetin-delta ใช้ human fibrosarcoma cell จากมนุษย์
- ส่วน biologic activity ของ epoetin แต่ละชนิดขึ้นอยู่กับจำนวน N-linked CHO residue และสัดส่วนของ sialic acid residue โดยพบว่า epoetin isoform ที่มี sialic acid residue สูง จะมีประสิทธิภาพสูงขึ้น clearance เกิดขึ้นที่ต่ำลงและมีค่า half-life ยาวขึ้น

2. Second-generation ESAs

darbepoetin alfa เริ่มออกวางตลาดเมื่อปี ค.ศ.2001 มีน้ำหนักโมเลกุล 37,100 ดาลตัน มีส่วนประกอบเป็นคาร์โบไฮเดรตเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 51 มี N-linked CHO 5 ตำแหน่ง (เพิ่มขึ้นอีก 2 ตำแหน่ง ในตำแหน่งที่ 30 และ 88 ของ asparagines residue) และ sialic acid residue 22 ตำแหน่ง ทำให้มี half-life เพิ่มขึ้นเป็น 25 ชั่วโมงเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ (ประมาณ 3 เท่าของ epoetin) และ 49 ชั่วโมงเมื่อให้ทางใต้ผิวหนัง (ประมาณ 2 เท่าของ epoetin) นอกจากนี้ยังมี affinity ต่อ EPO receptor ต่ำกว่า epoetin ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณ glycosylation ของโมเลกุล และมีกลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์เหมือน epoetin

ตารางที่ 7 ตารางแสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของ epoetin ชนิดต่าง ๆ^[70]

	epoetin- α	epoetin- β	epoetin- ω	darbepoetin
ชนิดของ host cell	CHO**	CHO**	BHK	-
สัดส่วนของ CHO* ในโมเลกุล(%)	40	40	ND	52
จำนวน N-linked CHO*	3	3	3	5
จำนวน sialic acid residues	≤ 14	≤ 14	ND	≤ 22
ต่อโมเลกุล				
สัดส่วนของ tetra-sialated	19	46	21; 50	ND
CHO* residues (%)				
สัดส่วน isoforms with O-linked CHO* (%)	95	ND	60	ND
Half-life (h)				
IV route	4-11	8.8-10.4	ND	18-25.3
SC route	19-25.3	24	ND	48.8

CHO*, carbohydrate; CHO**, Chinese hamster ovary; BHK, baby hamster kidney; ND, not detect

3. Third-generation ESAs

จากความรู้ที่ว่าจำนวน glycosylation มากขึ้นจะทำให้ยา epoetin ออกฤทธิ์นานขึ้น ทำให้ในปัจจุบันมีการคิดค้นตัวยาใหม่เป็นผลสำเร็จ คือ continuous erythropoietin activator (CERA) โดยมีการนำ methoxy polyethylene glycol polymer ซึ่งมีน้ำหนัก 30 กิโลดาลตันไปเกาะติดกับโมเลกุลของ epoetin-beta ปกติ (จึงอาจเรียกว่า pegylated epoetin-beta) โดยอาศัย amide bond ไปเชื่อมกับ amino group ตรงตำแหน่ง Ala 1 และ ตำแหน่ง Lys 45 หรือ Lys 52 ทำให้มีน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นเป็น 60 กิโลดาลตัน

4. Erythropoiesis-stimulating agents อื่น ๆ

ยา ESAs อื่น ๆ ยังมีอีกหลายชนิด ได้แก่ peginesatide และ HIF stabilizer

peginesatide (เดิมเรียก hematide) เป็น EPO mimetic peptide ซึ่งมี amino acid sequence ที่ไม่มีความสัมพันธ์กับ native หรือ recombinant EPO เลย แต่มีคุณสมบัติทางชีววิทยาและหน้าที่คล้าย EPO และมีข้อดีกว่า EPO ตรงที่มีความเสถียรกว่า สามารถเก็บใน

อุณหภูมิต่ำกว่า ออกฤทธิ์ยาวกว่า สามารถให้ได้เดือนละครั้ง มี immunogenicity แตกต่างจาก EPO จึงไม่มี cross-reactivity กับ anti-EPO antibody ทำให้สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มี anti-EPO antibody-mediated pure red cell aplasia^[71] มีการศึกษาประสิทธิภาพของ peginesatide ว่าได้ผลเทียบเท่ากับ epoetin และ darbepoetin ในการเพิ่มระดับ Hb ในผู้ป่วย CKD ทั้งในระยะก่อนการฟอกเลือดและที่กำลังฟอกเลือด แต่เป็นที่น่าเสียดายที่พบว่ามีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น^[72, 73] นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด hypersensitivity reaction ที่รุนแรง และ anaphylaxis จึงถูกถอนออกจากท้องตลาดภายหลังออกมาใช้ได้ไม่นาน

HIF stabilizer ออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitor ของ HIF prolyl hydroxylase และ asparagyl hydroxylase enzyme ซึ่งเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของ HIF และ transcription activity ดังนั้นจึงเท่ากับ HIF stabilizer ช่วยเพิ่มการสร้าง endogenous EPO ยานี้มีข้อดี คือ สามารถให้ได้ทั้งทางปาก ออกฤทธิ์โดยไป upregulate EPO gene expression และ HIF target gene อื่น ๆ เช่น ที่เกี่ยวข้องกับ iron metabolism และ neoangiogenesis

2.3.2 แนวทางการให้ ESAs

แนวทางการพิจารณาประกอบการใช้ ESAs^[19, 45] ในการรักษาภาวะซีดให้แก่ผู้ป่วย CKD นั้น ให้พิจารณาที่ระดับของ Hb เป็นหลัก ทั้งในการพิจารณาเริ่มให้ ESAs และการติดตามผลการรักษาหลังเริ่มใช้ ESAs ซึ่งแต่ละแนวทางการรักษามีการกำหนดระดับที่ต่าง ๆ กัน ดังแสดงใน **ตารางที่ 8** แต่ทั้งนี้แนวทางของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ.2558^[19] และ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[45] นั้น มีความคล้ายคลึงกัน ดังนี้

1. ก่อนเริ่มให้ ESAs ควรหาสาเหตุอื่น ๆ ของภาวะซีดก่อน และระมัดระวังการให้ ESAs ในบางภาวะ เช่น stroke และ malignancy เป็นต้น
2. ควรเริ่มให้ ESAs ในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3-5 เมื่อระดับ Hb น้อยกว่า 10 g/dl
3. การให้ ESAs มีเป้าหมาย คือ ให้ระดับ Hb ม่เกิน 11.5 g/dl โดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เมื่อระดับ Hb สูงกว่าเป้าหมายไม่ควรหยุดยา แต่พิจารณาให้ลดขนาดยาลงแทน และควรหยุดยาเมื่อระดับ Hb เกิน 13 g/dl
4. การติดตามผู้ป่วย CKD หลังจากเริ่มให้ ESAs (initial phase) ควรตรวจวัดระดับ Hb ทุกเดือน

5. การติดตามผู้ป่วย CKD หลังจากให้ ESAs และระดับ Hb ถึงเป้าหมาย (maintenance phase) แล้ว ควรตรวจวัดระดับ Hb อย่างน้อยทุก 3 เดือน

ตารางที่ 8 เกณฑ์พิจารณาระดับ Hb สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา EPO

	Thai2558 ^[19]	KDIGO2012 ^[45]	NICE2015 ^[32]	EBPG2004 ^[55]	Japan2015 ^[60]
starting EPO	CKD 3-5: Hb<10 g/dl	ND-CKD: Hb<10 g/dl 5D-CKD: Hb 9-10 g/dl (start EPO to avoid Hb <9 g/dl)	Hb <11 g/dl	Hb <11 g/dl	ND-CKD: Hb <11 g/dl HD: Hb <10 g/dl PD: <11 g/dl
target Hb	Hb≤11.5 g/dl	Hb ≤11.5 g/dl	Hb 10-12 g/dl	Hb≥11 g/dl (>12 g/dl not desire in CVD)	ND-CKD, PD: 11-13 g/dl HD: Hb 10- 12 g/dl PD:
max Hb	Hb >13 g/dl	Hb >13g/dl	-	Hb >14 not desirable	Hb >13 g/dl (CVD 12g/dl)
Hb monitoring	start EPO: q1mth maintenance : q3mth	start EPO: 1mth maintenance: ND-CKD q3mth 5D-CKD q1mth	start EPO: q2-4wk maintenance : q1-3mth	-	-

CKD, chronic kidney disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; Hb, hemoglobin; ND-CKD, non-dialysis chronic kidney disease; 5D-CKD, chronic kidney disease stage 5 who received dialysis; CVD, cardiovascular disease

2.3.3 ยากลุ่ม ESAs ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ในบัญชียาหลักแห่งชาติมียา epoetin 2 ชนิด^[17] ได้แก่ epoetin alfa และ epoetin beta ซึ่งยา epoetin ทั้งสองชนิดนี้มีลำดับของกรดอะมิโน 165 ตัวเหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่ glycosylation pattern แต่ไม่พบความแตกต่างต่อผลการรักษาทางคลินิก

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาอนุมัติให้ใช้ EPO ในผู้ป่วยเป็น CKD ระยะที่ 5 หรือ end-stage renal disease (ได้แก่ ผู้มีค่า GFR น้อยกว่า 15 ml/min/1.73m²) หรือระยะที่ 4 (ได้แก่ ผู้มีค่า GFR เท่ากับ 15-30 ml/min/1.73m²) ที่มีค่า Hb ต่ำกว่า 10 g/dl หรือ มีค่า Hct น้อยกว่าร้อยละ 30

Epoetin alfa

1. เอกสารเฉพาะเรื่อง (monograph)

- ประเภทบัญชียา: จ (2)
- รูปแบบยา: sterile powder/solution (เฉพาะ 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 IU)
- ผลติภัณฑ์:

ยาดัชนีแบบ (Eprex®) • prefill syringe 2000 IU (0.5 ml) ราคาเฉลี่ย 707 บาท

• 3000 IU (0.3 ml) ราคาเฉลี่ย 1,193 บาท

• 4000 IU (0.4 ml) ราคาเฉลี่ย 1,598 บาท

• 5000 IU (0.5 ml) ราคาเฉลี่ย 1,706 บาท

ยาอื่น ๆ • prefill syringe 2000 IU (0.5 ml) ราคาเฉลี่ย 330 บาท

• 3000 IU (0.3 ml) ราคาเฉลี่ย 560 บาท

• 4000 IU (0.4 ml) ราคาเฉลี่ย 425-563 บาท

• vial 2000 IU (1 ml) ราคาเฉลี่ย 235 บาท

• 4000 IU (1 ml) ราคาเฉลี่ย 422-527 บาท

• vial dry 2000 IU ราคาเฉลี่ย 574 บาท

• 3000 IU ราคาเฉลี่ย 687 บาท

• 4000 IU ราคาเฉลี่ย 370-750 บาท

- ข้อควรระวัง: การให้ยาในผู้ป่วย CKD ควรปรับขนาดยาให้ได้ค่า Hb ระหว่าง 10-12 g/dl การให้ยามากเกินไปจนได้ค่า Hb สูงกว่าที่ระบุ หรือมีอัตราการเพิ่มของ Hb มากกว่า 1 g/dl ภายใน 2 สัปดาห์ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีสาเหตุจากการขาดเลือด)

: ใช้ด้วยความระมัดระวังกับผู้ป่วยที่ประวัติความดันเลือดสูง ควรควบคุมความดันเลือดให้ได้ก่อนเริ่มรักษาด้วย EPO และควรติดตามความดันเลือดตลอดช่วงของการรักษา โดยการวัดความดันเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เนื่องจากอาจเกิดภาวะ hypertensive encephalopathy ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีอัตราการเพิ่มของ Hb ที่เร็วเกินไป ควรหยุดการรักษาด้วย EPO ชั่วคราวหากควบคุมความดันเลือดไม่ได้อาการปวดศีรษะอย่างฉับพลันคล้ายไมเกรนเป็นสัญญาณเตือนของความดันเลือดสูงขั้นวิกฤต (hypertensive crisis)

: ควรติดตามระดับ Hb 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ในระยะเริ่มให้ยา (initial phase) ของการรักษา และ 2-4 ครั้งต่อเดือนในช่วงการรักษาต่อเนื่อง (maintenance phase) รวมทั้งติดตามการตรวจ CBC และ reticulocyte count อย่างสม่ำเสมอ

: ควรติดตามค่า serum ferritin และ TSAT ทุกเดือนในระยะเริ่มให้ยา และทุก 4 เดือนในช่วงการรักษาต่อเนื่อง

: ควรติดตามค่า BUN, Cr, potassium และ phosphorous อย่างสม่ำเสมอ

: ระมัดระวังการใช้กับผู้ป่วยโรคลมชัก ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะเกล็ดเลือดเกิน

- ผลข้างเคียง: ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย (>ร้อยละ 10) ได้แก่ ความดันเลือดสูง (พบได้ร้อยละ 5-24%) (ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะความดันเลือดสูงขั้นวิกฤต (hypertensive crisis) hypertensive encephalopathy และการชักแบบ generalised tonic-clonic seizures ซึ่งต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน) ภาวะลิ้มเลือดออกหลอดเลือดดำ ภาวะบวม น้ำ มีไข้ (พบได้ร้อยละ 29-51) เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ คัน เจ็บตาม ผิวหนัง ผื่นขึ้น คลื่นไส้ (พบได้ร้อยละ 11-58) อาเจียน (พบได้ร้อยละ 8-29) ท้องผูก (พบได้ร้อยละ 42-53) ท้องร่วง อาหารไม่ย่อย ปวดข้อ ซา ไอ แน่นจมูก หอบเหนื่อย อาการที่พบได้ไม่บ่อย (<ร้อยละ 10) ได้แก่ อาการชัก การเพิ่มขึ้น ของเกล็ดเลือด อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (โอกาสเกิดลดลงหากฉีดยาทางหลอดเลือดดำช้า ๆ นานเกิน 5 นาที) โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีสาเหตุจากการขาดเลือด โปแทสเซียมสูงในเลือด ภูมิไวเกิน (รวมถึงปฏิกิริยา anaphylaxis) ลมพิษ ผลข้างเคียงที่พบน้อยมาก คือ การสูญเสียการตอบสนองเนื่องจากภาวะไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดแดง (pure red cell aplasia) โดยเฉพาะในผู้ป่วย CKD ที่บริหารยาโดยการฉีดทางใต้หนัง

- ขนาดยาและวิธีให้ยา:

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือฉีดทางใต้หนัง

ผู้ใหญ่ 50-150 IU/kg/week

เด็ก 50-200 IU/kg/week

ปรับขนาดยาจนได้เป้าหมายของค่า Hb ที่สอดคล้องกับความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่ทำ dialysis มีขนาดยา (มัลติฐาน) ที่ 75 IU/kg/ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ dialysis มีขนาดยา (มัลติฐาน) ที่ 75-150 IU/kg/week

- วิธีการปรับขนาดยา:

- ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 เมื่อค่า Hb และอัตราการเพิ่ม Hb เข้าใกล้เป้าหมาย ถ้าค่า Hb ยังคงเพิ่มสูงขึ้น หยุดยาชั่วคราวจนกว่าค่า Hb จะเริ่มลดต่ำลง จึงเริ่มให้การรักษาใหม่ โดยให้ยาในขนาดลดลงจากครั้งก่อนประมาณร้อยละ 25
- เพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 25 เมื่อ Hb มีค่าต่ำกว่า 10 g/dl และมีการเพิ่มขึ้นของ Hb น้อยกว่า 1 g/dl หลังให้ยาไป 4 สัปดาห์ (ตรวจดูว่าผู้ป่วยมีปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายเพียงพอ) หรือค่า Hb ลดลงต่ำกว่า 10 g/dl ถ้ามีค่า TSAT มากกว่าร้อยละ 20 ให้เพิ่มขนาดยาได้ อย่าเพิ่มขนาดยาบ่อยกว่า 4 สัปดาห์ต่อครั้ง ยกเว้นมีความจำเป็น (การตอบสนองต่อการเพิ่มขนาดยา อาจใช้เวลา 2-6 สัปดาห์)
- ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือ ยังไม่ได้ค่า Hb ตามเป้าหมายหลังการปรับขนาดยาอย่างเหมาะสมนานกว่า 12 สัปดาห์ ควรปฏิบัติดังนี้ อย่าเพิ่มขนาดยาขึ้นอีก ให้ยาต่อไปในขนาดต่ำสุดในการรักษาระดับ Hb ที่เพียงพอต่อการไม่ต้องถ่ายเลือดแก่ผู้ป่วย และประเมินหาสาเหตุอื่นของภาวะเลือดจาง หลังจากนั้นติดตามค่า Hb อย่างใกล้ชิด ถ้าการตอบสนองดีขึ้นอาจกลับมาปรับขนาดยาได้ใหม่ตามที่ระบุไว้ข้างต้น ถ้าการตอบสนองไม่ดีขึ้นและต้องถ่ายเลือดให้ผู้ป่วยบ่อยครั้งให้หยุดการรักษาด้วย EPO

2. แนวทางการกำกับการใช้ยา

ผู้ป่วยที่จะได้รับยาต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น) และให้หยุดใช้ยา EPO ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ PRCA หลังได้รับยา EPO และมีเกณฑ์วินิจฉัยว่ามีภาวะซีดจากโรคไตและควรได้รับการรักษาด้วย EPO ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

- กรณีที่ 1 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 (chronic kidney disease stage 5) ได้แก่

1.1 ระยะเริ่มให้ยา (initial phase)

ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 ที่ไม่เคยได้รับยา EPO มาก่อน ต้องมีคุณสมบัติ **ครบถ้วนทั้งสาม**

ข้อ ดังนี้

1.1.1 ต้องตรวจพบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยยา EPO

- มีค่า Hb ที่ตรวจได้น้อยกว่า 10 g/dL หรือมีค่า Hct น้อยกว่าร้อยละ 30

- ผู้ป่วยเป็น CKD ระยะที่ 5 (มีค่า GFR น้อยกว่า 15 mL/min/1.73m² หรือ end-stage renal disease)
- มีค่า serum ferritin มากกว่า 100 µg/L
- มีค่า TSAT มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

1.1.2 ต้องตรวจไม่พบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยยา EPO

- ผู้ป่วยกำลังมีภาวะเลือดออก (active bleeding)
- ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิก หรือผลการตรวจทางปฏิบัติการโลหิตวิทยาพื้นฐานที่เข้าได้กับกลุ่มโรค EPO-resistant bone marrow disease ได้แก่ aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, myelophthisic anemia หรือ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่า มีภาวะ pure red cell aplasia (PRCA)
- ผู้ป่วยมีภาวะ megaloblastic anemia ซึ่งมีหลักฐานน่าเชื่อถือได้ว่าเกิดจากการขาด folate หรือวิตามิน B12

1.1.3 ถ้ามีโรคร่วม (co-morbid disease) ที่ทำให้เกิดภาวะซีด (anemia) ก็ต้องได้รับการรักษาโรคนั้นร่วมไปด้วย เช่น ถ้าตรวจพบ stool occult blood ให้ผลบวก (Positive) ต้องมีการดำเนินการรักษา

1.2 ระยะเวลาการรักษาต่อเนื่องเพื่อควบคุมภาวะซีดจาก CKD (maintenance phase) การพิจารณาสั่งใช้ EPO ต่อเนื่องแก่ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 เพื่อควบคุมภาวะซีดจาก CKD (maintenance phase) ผู้ป่วยต้องมีคุณสมบัติครบถ้วนทั้งสามข้อ ดังนี้

1.2.1 ต้องตรวจพบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการขอเบิกยา EPO คราวต่อไป

- ผู้ป่วยเคยได้รับการอนุมัติให้ใช้ยา EPO แล้ว
- ในกรณีที่มีการทำ dialysis แล้วต้องมีการแสดงค่า Kt/V ภายในช่วงเวลาไม่เกิน 3 เดือน (ก่อนวันยื่นขอเบิกยา) โดยค่า Kt/V ที่ได้ควรเป็นดังนี้
 - ควรมีค่า Kt/V ไม่น้อยกว่า 1.8/ครั้ง สำหรับผู้ที่ทำ hemodialysis 2 ครั้ง/สัปดาห์ หรือ
 - ควรมีค่า Kt/V ไม่น้อยกว่า 1.2/ครั้ง สำหรับผู้ที่ทำ hemodialysis 3 ครั้ง/สัปดาห์ หรือ
 - ควรมีค่า Kt/V ไม่น้อยกว่า 1.7/สัปดาห์ สำหรับผู้ที่ทำ continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)
- ต้องมีการแสดงค่า serum ferritin ภายในช่วงเวลาไม่เกิน 6 เดือน โดยค่า serum ferritin ควรมากกว่า 100 µg/L

- ต้องมีการแสดงค่า TSAT ภายในช่วงเวลาไม่เกิน 6 เดือน โดยค่า TSAT ควรมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

1.2.2 ต้องตรวจไม่พบสิ่งเหล่านี้ในผู้ป่วยก่อนการขอเบิกยา EPO คราวต่อไป

- ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิก หรือผลการตรวจ ทางปฏิบัติการโลหิตวิทยาพื้นฐาน ที่เข้าได้กับกลุ่มโรค EPO-resistant bone marrow disease ได้แก่ aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, myelophthisic anemia หรือผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่า มีภาวะ PRCA

1.2.3 ถ้ามีโรคร่วม (co-morbid disease) ที่ทำให้เกิดภาวะซีด (anemia) ก็ต้องได้รับการรักษาโรคนั้น ร่วมไปด้วย

- กรณีที่ 2 ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 (chronic kidney disease stage 4) ได้แก่

2.1 ระยะเริ่มให้ยา (Initial Phase)

ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 ที่ไม่เคยได้รับยา EPO มาก่อน ต้องมีคุณสมบัติครบถ้วนทั้ง

สามข้อ ดังนี้

2.1.1 ต้องตรวจพบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยยา EPO

- มีค่า Hb ที่ตรวจได้น้อยกว่า 10 g/dL หรือมีค่า Hct น้อยกว่า ร้อยละ 30
- ผู้ป่วยเป็น CKD ระยะที่ 4 (มีค่า GFR เท่ากับ 15-30 mL/min/1.73 m²)
- มีค่า serum ferritin มากกว่า 100 µg/L
- มีค่า TSAT มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

2.1.2 ต้องตรวจไม่พบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการรักษาด้วยยา EPO

- ผู้ป่วยกำลังมีภาวะเลือดออก (active bleeding)
- ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกหรือผลการตรวจทางปฏิบัติการโลหิตวิทยาพื้นฐาน ที่เข้าได้กับกลุ่มโรค EPO-resistant bone marrow disease ได้แก่ aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, myelophthisic anemia หรือผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่า มีภาวะ PRCA
- ผู้ป่วยมีภาวะ megaloblastic anemia ซึ่งมีหลักฐานน่าเชื่อได้ว่าเกิดจากการขาด folate หรือวิตามิน B12

2.1.3 ถ้ามีโรคร่วม (co-morbid disease) ที่ทำให้เกิดภาวะซีด (anemia) ก็ต้องได้รับการรักษาโรคนั้นร่วมไปด้วย เช่น ถ้าตรวจพบ stool occult blood ให้ ผลบวก (positive) ต้องมีการดำเนินการรักษา

2.2 ระยะการรักษาต่อเนื่องเพื่อควบคุมภาวะซีดจาก CKD (maintenance phase)

การพิจารณาสั่งใช้ EPO ต่อเนื่องแก่ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 เพื่อควบคุมภาวะซีดจาก CKD (maintenance phase) ผู้ป่วยต้องมีคุณสมบัติครบถ้วนทั้งสามข้อ ดังนี้

2.2.1 ต้องตรวจพบสิ่งเหล่านี้ทุกข้อในผู้ป่วยก่อนการขอเบิกยา EPO คราวต่อไป

- ผู้ป่วยเคยได้รับการอนุมัติให้ใช้ยา EPO แล้ว
- ต้องมีการแสดงค่า serum ferritin ภายใน ช่วงเวลาไม่เกิน 6 เดือน โดยค่า serum ferritin ควรมากกว่า 100 µg/l
- ต้องมีการแสดงค่า TSAT ภายในช่วงเวลา ไม่เกิน 6 เดือน โดยค่า TSAT ควรมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20

2.2.2 ต้องตรวจไม่พบสิ่งเหล่านี้ในผู้ป่วยก่อนการขอเบิกยา EPO คราวต่อไป

- ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกหรือผลการตรวจทางปฏิบัติการโลหิตวิทยาพื้นฐานที่เข้าได้กับ กลุ่มโรค EPO-resistant bone marrow disease ได้แก่ aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, myelofibrosis, myelophthisic anemia หรือผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่ามีภาวะ PRCA

2.2.3 ถ้ามีโรคร่วม (co-morbid disease) ที่ทำให้เกิดภาวะเลือดจาง (anemia) ก็ต้องได้รับการรักษาโรค นั้นร่วมไปด้วย

2.3.4 การติดตามเพื่อประเมินผลการใช้ยา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ประเมินผลการใช้ยา^[10] ได้แก่ Hb, Hct, serum iron, serum ferritin, total binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TSAT) และ reticulocyte hemoglobin content (CHr)

โดยทั่วไประดับ Hb จะเพิ่มขึ้นเต็มที่ใน 2-6 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยา EPO จึงควรปรับขนาดยาเดือนละครั้งหรือห่างกว่านี้ โดยทั่วไปค่า Hb ควรเพิ่มขึ้น 1-2 g/dl ต่อเดือน ถ้าการตอบสนองไม่เป็นไปตามที่คาดหวังให้พิจารณาว่าผู้ป่วยมีปัจจัยต่อไปนี้หรือไม่ ได้แก่ การขาดธาตุเหล็ก, การขาดวิตามิน B12 หรือ folate, bone marrow fibrosis, มะเร็ง, hyperparathyroidism, การติดเชื้อ, ภาวะอัมพาต. การเสียเลือดจากทางเดินอาหาร, การเสียเลือดจากการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม, การใช้ยาบางชนิด เช่น ACEI ARB เป็นต้น

หากพบปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ต้องได้รับการแก้ไขก่อนปรับขนาดยา ESAs และหากไม่พบปัจจัยเหล่านี้ จึงค่อยพิจารณาเพิ่มขนาดของ ESAs ขึ้นร้อยละ 25-50 และถ้า Hb เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 g/dl ต่อเดือน หรือ Hb เพิ่มขึ้นสูงกว่าระดับเป้าหมาย ให้ปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 25-50 ไม่แนะนำให้ยาและหยุดยาเป็นระยะ ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการมีระดับฮอร์โมนแกว่งสูงต่ำสลับไปมา (sawtooth effect)

2.3.5 ภาวะดื้อต่อการรักษาด้วย ESAs

ภาวะ “EPO hyporesponsive” หรือ “EPO resistance” หรือ “ภาวะดื้อต่อการรักษาด้วย EPO” KDOQI 2006^[56] ให้ความหมายไว้ว่า หมายถึง ภาวะที่ต้องการขนาดยา ESAs ในขนาดสูงเพื่อรักษาระดับ Hb ให้มากกว่า 11 g/dl แม้ให้ขนาดยา ESAs ที่มีขนาดเทียบเท่ากับ EPO มากกว่า 500 IU/kg/week แล้วก็ตาม ส่วน Revised European Best Practice Guidelines 2004^[55] เสนอเกณฑ์ไว้ที่ 300 IU/kg/week และ 1.5 µg/kg/week ในกรณีที่ใช้ darbepoetin alfa

2.3.6 การประเมินผลการตอบสนองต่อการใช้ยา ESAs

ประเมินการตอบสนองต่อ ESAs สามารถทำได้ด้วยการพิจารณาจากค่า erythropoietin resistance index หรือ ERI^[35, 38, 39] ซึ่งคำนวณได้จากขนาดยา ESAs ที่ใช้ต่อสัปดาห์ น้ำหนักตัว และระดับ Hb ที่ได้จากการมาพบแพทย์ครั้งเดียวกันด้วยสูตรคำนวณ ดังต่อไปนี้

$$\text{ERI} = \frac{\text{dose of ESAs (IU/week)}}{\text{Hb (g/dl)} \times \text{body weight (kg)}}$$

ทั้งนี้ ยังไม่มีข้อมูลแนวทางสรุปค่า ERI กับความระดับการตอบสนอง ออกมาชัดเจน แต่ยิ่งค่า ERI ยิ่งสูง หมายความว่า ผู้ป่วยยังมีความดื้อต่อการรักษาด้วยยา EPO และแม้ว่าจะยังไม่มีค่า cutoff ออกมาแน่ชัดในการแบ่งระหว่างกลุ่มที่มีการดื้อหรือไม่ดื้อต่อ EPO บางการศึกษาใช้ค่าเฉลี่ย ERI ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา^[35, 40] และหลาย ๆ การศึกษาได้ใช้วิธีการนำข้อมูล ERI ของตัวอย่างในการศึกษาที่เก็บมาได้ มาทำการแบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ตาม IQR^[39, 41, 74] และจัดให้คนที่มามีค่า ERI อยู่ในช่วงบนของ IQR เป็นกลุ่มคนที่มีภาวะดื้อต่อ EPO

2.4. สถานะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีริโทรโพิติน

2.4.1 ประเภทของภาวะพร่องธาตุเหล็ก (iron deficiency)

ภาวะพร่องธาตุเหล็กในผู้ป่วย CKD อาจเกิดได้จากภาวะ absolute หรือภาวะ functional iron deficiency ซึ่งมีเกณฑ์ในการวินิจฉัย ดังนี้

1. Absolute iron deficiency

เป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย (whole-body iron store) ต่ำ ให้การวินิจฉัย โดยมีระดับ serum ferritin <100 µg/l

2. Functional iron deficiency

เป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในร่างกายเพียงพอ แต่ไม่สามารถปลดปล่อยออกมาให้ทันกับความต้องการของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ ให้การวินิจฉัย โดยมีระดับ serum ferritin ปกติหรือเพิ่มขึ้น ระดับ TSAT <ร้อยละ 20 และ hypochromic red cell เพิ่มขึ้น (>ร้อยละ 10) ภาวะนี้อาจพบได้ในกรณีที่ได้รับ ESAs ซึ่งทำให้มีความต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น เกินกว่าความสามารถที่จะปลดปล่อยธาตุเหล็กออกจาก RE system ให้กับ circulating transferrin ได้ทัน ลักษณะเฉพาะของ functional iron deficiency นี้คือ จะตอบสนองต่อการให้ iron supplement และทำให้มีระดับ Hb เพิ่มขึ้น และ/หรือ ลดความต้องการ ESAs ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยากลุ่มนี้

2.4.2 การให้ธาตุเหล็ก

วัตถุประสงค์ของการให้ธาตุเหล็กในผู้ป่วย CKD ได้แก่ การรักษาภาวะขาดเหล็กในเลือด หรือป้องกันการเกิดภาวะขาดเหล็กในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา ESAs หรือในรายที่ต้องการลดขนาดยา ESAs ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาอยู่แล้ว

เนื่องจากธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบสำคัญในการสังเคราะห์ heme ดังนั้น ปริมาณธาตุเหล็กที่เพียงพอจึงมีความจำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีการกระตุ้น erythropoiesis นั้น ไขกระดูกยังต้องการปริมาณธาตุเหล็กมากขึ้น^[75] เนื่องจากการปล่อยให้ภาวะขาดเหล็กในเลือดไม่ได้รับการรักษานั้นเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งของการเกิด ESAs hyporesponsiveness^[76, 77] แม้ว่าก่อนการให้ยา ESAs ผู้ป่วย CKD ไม่น้อยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ซึ่งอาจเกิดจากการกินได้น้อยหรือมีการสูญเสียเลือด การดูดซึมธาตุเหล็กในผู้ป่วย CKD จะต่ำกว่าคนปกติ โดยเฉพาะเวลามี systemic inflammation ร่วมด้วยซึ่งเกี่ยวข้องกับการมี hepcidin

upregulation ดังนั้น จึงทำให้การให้ธาตุเหล็กทางปากอาจไม่ค่อยได้ผลดี นอกจากนี้ยังมียาที่อาจลดการดูดซึมธาตุเหล็ก เช่น proton pump inhibitor, phosphate binder^[78]

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการให้ธาตุเหล็กทางปากหรือทางหลอดเลือดพบว่า การให้ทางหลอดเลือดได้ผลดีกว่าไม่มากนัก กล่าวคือ ระดับ Hb โดยเฉลี่ยต่างกันเพียง 0.31 g/dl^[45] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีราคาสูงกว่าและให้ได้สะดวกกว่า จึงแนะนำให้ธาตุเหล็กทางปากก่อนในผู้ป่วยระยะก่อนการฟอกเลือดที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดเล็กน้อยถึงปานกลาง หากไม่ได้ผลในเวลา 2-3 เดือน ค่อยพิจารณาการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ

ส่วนในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดในขั้นรุนแรง หรือผู้ป่วยที่ลองให้ธาตุเหล็กทางปากมาแล้วเป็นเวลา 3 เดือน ควรให้ธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

2.4.3 รูปแบบยาเสริมธาตุเหล็ก

1) ยาธาตุเหล็กที่เป็น oral iron salt ได้แก่ ferrous sulfate, gluconate, fumarate

ควรให้ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือ 2 ชั่วโมงหลังอาหาร เพื่อให้สามารถดูดซึมได้มากขึ้น oral ferrous iron ต้องถูก oxidized ไปเป็น ferric form โดยกรดจากกระเพาะอาหาร เพื่อให้สามารถถูกดูดซึมได้โดยลำไส้เล็ก เนื่องจากขนาดที่แนะนำโดยทั่วไป คือ 200 mg ของ elemental iron ต่อวัน ดังนั้น จึงควรให้วันละ 3 เม็ดของ ferrous sulfate ที่มีขนาดยาเม็ดละ 325 mg (มี elemental iron เม็ดละ 65 mg) อาจใช้ธาตุเหล็กชนิดอื่นได้โดยให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยโรคไตอาจมีการอักเสบซ่อนเร้นหรือมีความบกพร่องในการขนส่งธาตุเหล็กจากแหล่งสะสม ทำให้ bioavailability ของ oral iron อาจลดลงเหลือเพียงร้อยละ 1-2 ซึ่งเป็นสาเหตุให้การให้ทางปากอาจไม่ได้ผลดีในผู้ป่วย CKD บางราย

2) ยาธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ได้แก่ iron dextran, iron sucrose, iron gluconate, iron ferumoxytol นิยมให้ 1,000 mg ต่อช่วงระยะเวลาการรักษา

2.4.4 เกณฑ์การพิจารณาการเสริมธาตุเหล็ก

จากแนวทางเวชปฏิบัติและหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แสดงถึงระดับของ TSAT และ serum ferritin ที่ชัดเจนในการพิจารณาว่าควรเริ่มให้ iron therapy หรือเป้าหมาย (target) ในการให้ iron therapy ในปัจจุบันยังคงมีค่อนข้างจำกัดและมีความหลากหลาย KDOQI 2006^[56] ซึ่งส่วนใหญ่เป็นระดับ opinion-based ได้แนะนำให้รักษาระดับ serum ferritin >200 µg/l ในผู้ป่วยฟอก

เลือด และ $>100 \mu\text{g/L}$ ในผู้ป่วย CKD ระยะก่อนการฟอกเลือดและผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง และให้ระดับ TSAT $>$ ร้อยละ 20 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกกลุ่ม แต่ไม่แนะนำให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือด เมื่อมีระดับ serum ferritin $>500 \mu\text{g/L}$ โดยพบว่า ผู้ป่วย CKD ส่วนใหญ่ที่มีระดับ serum ferritin $>100 \mu\text{g/L}$ มักมี iron store ในไขกระดูกอยู่เพียงพอ และในผู้ป่วย CKD จำนวนไม่น้อยที่มีระดับ TSAT $>$ ร้อยละ 20 ซึ่งเมื่อภายหลังให้ธาตุเหล็กแล้วก็อาจทำให้ระดับ Hb เพิ่มขึ้นได้อีก ในทางตรงข้ามในผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT $>$ ร้อยละ 30 หรือ serum ferritin $>500 \mu\text{g/L}$ แล้วนั้น แม้จะให้ธาตุเหล็กเพิ่มเติม ก็สามารถทำให้การตอบสนอง erythropoietic response เพิ่มขึ้นได้อีกเพียงเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าระดับ serum ferritin ที่สูงเกินไปยังมีความสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ดังนั้น จากแนวทางเวชปฏิบัติ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[45] จึงไม่แนะนำให้ธาตุเหล็กอีกในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin $>500 \mu\text{g/L}$ ดังแสดงในตารางที่ 9

สำหรับระดับ optimal TSAT คือ ร้อยละ 20-30 เพื่อให้แน่ใจว่ามีธาตุเหล็กเพียงพอสำหรับการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก แต่ไม่ให้เกินร้อยละ 30^[79] เนื่องจากมีรายงานว่าที่ระดับ TSAT ร้อยละ 30-50 จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด^[68]

2.4.5 เป้าหมายการให้ธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

KDIGO guideline พ.ศ.2555^[45] และคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของประเทศไทย พ.ศ.2558^[19] แนะนำการให้ธาตุเหล็กและการประเมิน iron status ในผู้ป่วย CKD ในระยะก่อนการฟอกเลือดไว้ค่อนข้างคล้ายกัน ดังนี้

1. ให้ธาตุเหล็กทางปากเป็นเวลาอย่างน้อย 1-3 เดือน ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดที่ต้องการเพิ่มระดับ Hct และยังไม่เคยได้รับ ESAs therapy หรือในผู้ป่วยที่ได้รับ ESAs therapy อยู่แล้วที่ต้องการเพิ่มระดับ Hct หรือลดขนาดยา ESAs โดยต้องมี TSAT \leq ร้อยละ 30 และ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/L}$ ระดับ serum ferritin ที่สูงกว่านี้ไม่มีประโยชน์และเพิ่มโอกาสเกิด iron toxicity
2. ให้ธาตุเหล็กทางปากเป็นเวลาอย่างน้อย 1-3 เดือน ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ ESAs therapy อยู่แล้ว ที่ต้องการเพิ่มระดับ Hct หรือลดขนาดยา ESAs แต่ยังไม่เคยได้รับธาตุเหล็ก โดยต้องมี TSAT \leq ร้อยละ 30 และ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/L}$

3. การพิจารณาเลือกวิธีให้ธาตุเหล็กทางปากหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขึ้นกับความรุนแรงของ iron deficiency มีการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กทางปากมาก่อนหรือไม่ มีอาการแทรกซ้อนจากการให้ธาตุเหล็กมาก่อนหรือไม่ ตลอดจนความร่วมมือของผู้ป่วย

4. ควรประเมิน iron status (TSAT, serum ferritin) อย่างน้อยทุก 3 เดือน ในขณะที่ให้การรักษาด้วย ESAs เพื่อประกอบการพิจารณาว่าจะเริ่มให้ธาตุเหล็กหรือจะให้การรักษาต่อไปอย่างไร

5. ควรประเมิน iron status (TSAT, serum ferritin) บ่อยขึ้นในขณะที่เพิ่งเริ่มให้การรักษาด้วย ESAs หรือระหว่างกำลังปรับขนาดยาขึ้น ในขณะที่มีการเสียเลือด หรือในระหว่างเฝ้าดูการตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็ก เช่น ในขณะที่เริ่มให้ ESAs therapy และมีระดับ Hb กำลังเพิ่มขึ้น ควรมีการประเมินดู iron status (TSAT, serum ferritin) ทุกเดือน และลดลงเหลือทุก 3 เดือน ภายหลังจากที่ Hb มีระดับคงที่

6. ในกรณีที่เลือกให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ไม่ว่าจะชนิด iron dextran หรือ non-dextran ควรเฝ้าระวังการเกิด serious adverse reaction (hypotension, dyspnea, anaphylaxis) อย่างใกล้ชิดภายใน 60 นาทีแรกหลังให้ยาครั้งแรก และต้องหลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อรุนแรง เนื่องจากธาตุเหล็กเป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้ในการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเชื้อโรค

7. ก่อนการให้ ESAs therapy ในผู้ป่วย CKD ต้องหาสาเหตุอื่นของภาวะซีดก่อนเสมอ แนะนำให้ธาตุเหล็กถ้าระดับ serum ferritin ต่ำกว่า 100 $\mu\text{g/L}$ (โดยที่ไม่มีภาวะการอักเสบในร่างกาย) หรือไม่ตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กเท่าที่ควร จึงค่อยพิจารณาให้ ESAs therapy

ตารางที่ 9 เกณฑ์พิจารณาการให้ยาเสริมเหล็กของแต่ละแนวทางการดูแลผู้ป่วย

	Thai2558 ^[19]	KDIGO2012 ^[45]	EBPG2004 ^[80]	NICE2015 ^[32]	Japan2015 ^[60]
Pt anemia	ให้ iron เมื่อ	ให้ iron เมื่อ	ให้ iron เมื่อ	CKD non-HD:	ให้ iron เมื่อ
Xยังไม่ได้ Iron	TSAT \leq 30%	TSAT \leq 30%	TSAT $<$ 25%	oral Iron	TSAT $<$ 20%
Xยังไม่ได้ EPO	&serum ferritin \leq 500	&serum ferritin \leq 500	&serum ferritin <200(CKD-ND), <300(CKD-5D)	CKD-HD: iv Iron	&serum ferritin $<$ 100
	*ยังไม่ให้ EPO	*ยังไม่ให้ EPO	*ยังไม่ให้ EPO		
pt anemia on EPO	ให้ iron เมื่อ	ให้ iron เมื่อ	ให้ iron เมื่อ	ให้ iron	ให้ iron เมื่อ
Xยังไม่ได้ Iron	TSAT \leq 30%	TSAT \leq 30%	TSAT $<$ 30%	keep	TSAT $<$ 20%
	&serum ferritin \leq 500	&serum ferritin \leq 500	&serum ferritin $<$ 300	TSAT $>$ 20% &serum ferritin $>$ 100	or serum ferritin $<$ 100
		*targeted Hb&ลด dose EPO			
target Iron	-	-	TSAT $>$ 20%, serum ferritin $>$ 100	TSAT $>$ 20% &serum ferritin $>$ 100	-
max iron	-	serum ferritin >500 No benefit evidence	serum ferritin 500 or TSAT 30%	serum ferritin not above 800 (review dose of iron when serum ferritin reach 500)	serum ferritin not rise to \geq 300
iron status monitoring				ND-CKD & PD: q 3 mth HD: q 1-3 mth	

ND-CKD, non-dialysis chronic kidney disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis

2.5. ข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับภาวะเหล็กในเลือดกับการใช้ยาอีริโทรโพิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

แบ่งการศึกษาออกเป็นหัวข้อ ดังต่อไปนี้

- 2.5.1 การศึกษาเกี่ยวกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
- 2.5.2 การศึกษาเกี่ยวข้องกับภาวะเหล็กในเลือด
- 2.5.3 การศึกษาเกี่ยวกับ ERI

2.5.1 การศึกษาเกี่ยวกับภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

1. The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin (Normal Hematocrit Study)^[81]

ศึกษาประโยชน์และความเสี่ยงจากการให้ ESAs เพื่อรักษาระดับ Hct ให้สูงขึ้นมาได้ถึงเกณฑ์ปกติ (normal range) ในผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการฟอกเลือด ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าการให้ ESAs เพื่อรักษาระดับ Hct ให้สูงขึ้นมาได้ถึงเกณฑ์ปกติ (normal range) ดังกล่าว ทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการฟอกเลือดและมีภาวะซีด การศึกษานี้ทดสอบสมมติฐานที่ว่า การรักษาให้ระดับ Hct กลับมาสู่ระดับปกติ (normalization) เทียบกับ partial correction จะทำให้ cardiovascular outcome ดีขึ้น โดยประกอบด้วยผู้ป่วย CKD ในระยะฟอกเลือด 1,233 ราย ที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับ congestive heart failure หรือ ischemic heart disease มีอายุเฉลี่ย 65 ปี ได้รับการรักษาด้วย epoetin alfa อยู่ และมีระดับ Hct เริ่มต้น ร้อยละ 27-33 ได้รับการสุ่มให้ได้รับยา epoetin alfa เพิ่มขึ้น เพื่อให้ได้ระดับ Hb อยู่ในเกณฑ์ปกติ (Hct ร้อยละ 42 ± 3 หรือ Hb ประมาณ 14 g/dl) หรือได้รับ epoetin alfa ต่อไปเพื่อรักษาระดับ Hct ร้อยละ 30 ± 3 (หรือ Hb 10 g/dl) การศึกษานี้ต้องยุติลงก่อนกำหนดหลังจากศึกษาไปนานเพียง 14 เดือน เนื่องจากเกิดผลเสียแก่ผู้ป่วย กล่าวคือ ร้อยละ 33 ของผู้ป่วยในกลุ่ม 'normal hematocrit' เสียชีวิต หรือเกิด non-fatal myocardial infarction เทียบกับ ร้อยละ 27 ในกลุ่ม 'low hematocrit' (risk ratio 1.3; 95% CI 0.9-1.9)

2. Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal insufficiency trial (CHOIR)^[82]

ศึกษาเปรียบเทียบผลต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิต ในผู้ป่วย CKD ที่ได้รับ ESAs ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ Hb เข้าตามเป้าหมายระดับสูง (13.5 g/dl) กับกลุ่มที่มีระดับ Hb เข้าตามเป้าหมายระดับต่ำ (11.3 g/dl) การศึกษานี้มีเป้าหมายให้รักษาระดับ Hct ขึ้นมาจึ่ระดับปกติ และได้ผลการศึกษาที่คล้ายคลึงกับ Normal Hematocrit study เพียงแต่กลุ่มผู้ป่วยแตกต่างกันเล็กน้อย กล่าวคือ เป็นผู้ป่วย CKD ในระยะก่อนการฟอกเลือดในประเทศสหรัฐอเมริกา และผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา ESAs มาก่อน มีผู้ป่วยทั้งหมด 1,432 ราย ซึ่งมี eGFR 15-50 ml/min/1.73m² มีระดับ Hb เริ่มต้นต่ำกว่า 11 g/dl โดยสุ่มให้ได้รับยา epoetin alfa เพื่อให้ได้ระดับ Hb เป้าหมาย 13.5 g/dl หรือ 11.3 g/dl การศึกษานี้ต้องยุติก่อนกำหนดเช่นเดียวกัน หลังจากศึกษาไปได้ไม่นานเฉลี่ยเพียง 16 เดือน เมื่อ composite end point event ต่าง ๆ (ซึ่งประกอบด้วย การเสียชีวิต myocardial infarction หรือการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากเกิด heart failure หรือ stroke) มากถึง ร้อยละ 17.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี 'high hematocrit' (มีระดับ Hb เฉลี่ย 12.6 g/dl) เทียบกับ ร้อยละ 13.5 ในกลุ่ม 'low hematocrit' (มีระดับ Hb เฉลี่ย 11.3 g/dl) คิดเป็น hazard ratio ได้ 1.34 (95% CI 1.03-1.74, p=0.03) โดยความแตกต่างนี้เกิดจากความแตกต่างในจำนวนการนอนโรงพยาบาลจากอาการ heart failure

3. The Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta trial (CREATE)^[83]

ศึกษาผลการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและการดำเนินไปของโรค CKD ในผู้ป่วย CKD ในระยะก่อนการฟอกเลือด (ระยะที่ 3-4) ในประเทศกลุ่มยุโรป ในระยะเวลาใกล้เคียงกับการศึกษา CHOIR trial โดยผู้ป่วยไม่เคยได้รับยา ESAs มาก่อน มีผู้ป่วยทั้งหมด 603 ราย ซึ่งมี eGFR 15-35 ml/min/1.73m² และมีระดับ Hb เริ่มต้นต่ำกว่า 11 g/dl ทำการสุ่มให้ได้รับยา epoetin alfa เพื่อได้ระดับ Hb เป้าหมายปกติ (13-15 g/dl) หรือใกล้เคียงปกติ (10.5-11.5 g/dl) และมี primary end point คล้ายกับการศึกษา CHOIR trial ในระหว่างการศึกษพบว่า ระดับ Hb สูงต่างกัน 1.5-2.0 g/dl (13.5 เทียบกับ 11.5 g/dl) ที่เวลา 3 ปี จะมี primary end point ที่เกิดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (hazard ratio 0.78; 95% CI 0.53-1.14) อัตราการเสื่อมหน้าที่ของไตก็ไม่แตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี Hct สูงต้องได้รับการฟอกเลือดในอัตราที่สูงกว่า

4. The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy trial (TREAT)^[24]

ศึกษาผลของการให้ ESAs ต่ออัตราการเสียชีวิต cardiovascular event และ end-stage renal disease ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วย CKD จากเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 2,012 ราย ซึ่งมี eGFR 20-60 mL/min/1.73m² โดยสุ่มแบ่งให้ได้รับยา darbepoetin alfa เพื่อให้ได้ระดับ Hb เป้าหมายปกติ (13 g/dl) หรือให้ได้รับยาหลอก โดยสามารถให้ darbepoetin alfa ได้เมื่อมีระดับ Hb ต่ำกว่า 9 g/dl ในระหว่างการศึกษ สามารถรักษาระดับ Hb ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ 12.5 และ 10.6 g/dl ตามลำดับ พบว่า ภายหลังการศึกษานาน 29 เดือน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิต หรือ cardiovascular (CV) event ไม่แตกต่างกัน (hazard ratio 1.05; 95% CI 0.94-1.17) หรือการเกิด end-stage renal disease (hazard ratio 1.06; 95% CI 0.95-1.19) ก็ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ darbepoetin alfa มีความเสี่ยงต่อการเกิด fatal/nonfatal stroke สูงกว่า (hazard ratio 1.92; 95% CI 1.38-2.68)

จากการศึกษาใหญ่ ๆ ดังกล่าวมาข้างต้น จึงสรุปได้ว่า การเพิ่มระดับ Hct จนถึงระดับเดียวกับคนปกติในผู้ป่วย CKD ระยะที่ 3-5 นั้นไม่ได้ประโยชน์ชัดเจน และพบการเกิดผลเสียต่อผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการรักษาเพื่อให้ระดับ Hb อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยอาจอธิบายได้จากเหตุผลดังนี้ คือ

- 1) ระดับ Hb ที่สูงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด CV risk
- 2) ความเสี่ยงต่อ CV events ที่เพิ่มขึ้น อาจเกี่ยวข้องกับอัตราเร็วในการเพิ่มระดับ Hb รวมทั้งการเกิด oscillation ของระดับ Hb และ overshoot ของ Hb เกินระดับเป้าหมาย ซึ่งอาจเกิดจากการปรับเพิ่มขนาดยาอย่างรวดเร็ว การแกว่งของระดับ Hb นี้ อาจส่งเสริมให้มีการ exacerbate CV risk ผ่านทาง hemodynamic หรือ rheologic mechanism โดยมีคำเตือนในการใช้ epoetin alfa คือ ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว เมื่อมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นเกิน 1.3 g/dl ในเวลา 2 สัปดาห์ ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด CV และ thromboembolic event
- 3) adverse CV event ที่เกิดขึ้นอาจไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ Hb แต่เกี่ยวกับ off-target effect ของยากลุ่ม ESAs เนื่องจากยา ESAs มีผลด้าน trophic effect ต่อเซลล์หลอดเลือดทั้ง vascular endothelial cell หรือ smooth muscle cell

2.5.2 การศึกษาเกี่ยวข้องกับสถานะเหล็กในเลือด

1. The Dialysis Patient's Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE)^[84]

การศึกษานี้ต้องการศึกษาการได้รับยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย HD ที่มีภาวะซีดร่วมกับมีระดับของ serum ferritin 500-1,200 µg/l และ TSAT ≤ ร้อยละ 25 โดยที่ผู้ป่วยทุกรายได้รับ EPO ถึงขนาดที่เพียงพอแล้ว ในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นการศึกษาแบบ open-label, randomized, controlled, multicenter เปรียบเทียบศึกษาสุ่มให้ ferric gluconate 1 กรัม กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาเสริมเหล็ก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 134 คน ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ferric gluconate เสริมนั้นมีระดับ Hb เพิ่มขึ้น (1.6 ± 1.3 g/dl) ที่สัปดาห์ที่ 6 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาเสริมเหล็ก (1.1 ± 1.4 g/dl) อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.028$) และการได้รับยาเสริมเหล็กผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hb ได้เร็วกว่ากลุ่มควบคุม ($p=0.035$) อีกทั้ง เนื่องจากตามแนวทางปฏิบัติที่ใช้อยู่ปัจจุบันทั่วไป ไม่แนะนำให้ยาเสริมเหล็กในผู้ป่วยที่มี serum ferritin >500 µg/l เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเห็นประโยชน์แน่ชัด แต่ผู้ป่วยที่พบในการปฏิบัติจริงที่มีระดับ serum ferritin สูงกว่านั้นก็พบอยู่เป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วย HD ผู้วิจัยในการศึกษานี้จึงได้ลองแบ่งผู้ป่วยด้วยค่าระดับ serum ferritin ≤800 µg/l หรือ >800 µg/l พบว่า การได้รับยาเสริมเหล็กไม่มีความสัมพันธ์กับผลการตอบสนองของ Hb และเมื่อลองวิเคราะห์ข้อมูลโดยแบ่งผู้ป่วยจากค่า median TSAT ของกลุ่มตัวอย่าง ที่ร้อยละ 19 ก็พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของการตอบสนองของ Hb กับการได้รับยาเสริมเหล็กเช่นกัน การศึกษานี้ยังพบว่า การที่ผู้ป่วยได้รับยาเสริมเหล็กนั้นช่วยเพิ่ม TSAT ได้สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($7.5 \pm 7.4\%$ เทียบกับ $1.8 \pm 5.2\%$; $p < 0.001$) ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดนั้น ควรได้รับการตรวจเช็คสถานะเหล็กในเลือด และการให้ยาเสริมเหล็กในกลุ่มผู้ป่วยที่มี serum ferritin สูง 500-1,200 µg/l และ TSAT ≤ ร้อยละ 25 นั้นมีประโยชน์

2. The Proactive Intravenous Iron Therapy in Hemodialysis Patients trial PIVOTAL^[27]

การศึกษาใหญ่ล่าสุดเกี่ยวกับการให้ยาเสริมเหล็กแก่ผู้ป่วย HD ที่ได้รับยา EPO เมื่อปี พ.ศ.2562 ที่ผ่านมา เป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, open-label, blinded endpoint ที่สหราชอาณาจักร ทำในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 2,141 คน ซึ่งถูกสุ่มแบ่งเป็น 2 กลุ่ม เพื่อ

เปรียบเทียบระหว่างการได้รับยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดแบบขนาดสูง (high dose iron sucrose 400 mg ทุกเดือนจนกว่า serum ferritin จะ $>700 \mu\text{g/l}$ หรือ TSAT \geq ร้อยละ 40) กับแบบขนาดต่ำ (low dose iron sucrose 0-400 mg ทุกเดือน จนกว่า serum ferritin จะ $<200 \mu\text{g/l}$ หรือ TSAT $<$ ร้อยละ 20) ติดตามผู้ป่วย median 2.1 ปี พบว่า ในกลุ่ม high-dose ได้รับยาเสริมเหล็กเฉลี่ย 264 mg/เดือน กลุ่ม low-dose ได้รับยาเสริมเหล็กเฉลี่ย 145 mg/เดือน ส่วนขนาดของ ESAs ที่ได้รับต่อเดือน กลุ่ม high-dose 29,757 IU และกลุ่ม low-dose 38,805 IU (median difference, -7,539 IU; 95% CI -9,485 - -5,582) ตำน ผล primary end-point คือ composite nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, heart failure hospitalization หรือ death เมื่อวิเคราะห์ด้วย time-to-first event พบว่า ในกลุ่ม high-dose พบได้ต่ำกว่ากลุ่ม low-dose [320 คน (ร้อยละ 29.3) เทียบกับ 338 คน (ร้อยละ 32.3), hazard ratio 0.85; 95% CI 0.73-1.00, $p < 0.001$ สำหรับ noninferiority และ $p = 0.04$ สำหรับ superiority] และเมื่อวิเคราะห์ด้วย recurrent-events พบ ในกลุ่ม high-dose 429 คน กลุ่ม low-dose 507 คน (rate ratio 0.77; 95% CI 0.66-0.92) ส่วนอัตราการติดเชื้อนั้นพบว่าไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ HD นั้น การได้รับยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำแบบ high-dose ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่ากลุ่ม low-dose อีกทั้งยังช่วยให้การใช้ EPO ได้ในขนาดที่ลดลงด้วย

3. ปรีณาสลัณฐิตพงษ์ และคณะ^[28]

การศึกษาของประเทศไทย เพื่อศึกษาผลของการให้ยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาระดับ serum ferritin ที่แตกต่างกันในผู้ป่วย CKD ที่ได้รับการฟอกเลือดและมีภาวะขาดเหล็กในเลือดแบบ functional iron deficiency โดยทำการศึกษาในรูปแบบการสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วย CKD ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 200 ราย จาก 5 ศูนย์ไตเทียม โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin ระหว่าง 200-400 $\mu\text{g/l}$ และมีระดับ TSAT $<$ ร้อยละ 30 จะถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 200-400 $\mu\text{g/l}$ และกลุ่มที่ต้องการระดับระดับ serum ferritin 500-700 $\mu\text{g/l}$ โดยจะมีช่วงเข้าร่วมวิจัย ที่ 8 สัปดาห์ โดยในกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 500-700 $\mu\text{g/l}$ จะได้รับยาเสริมเหล็กจะได้รับขนาด 100 mg ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (ขนาดยาทั้งหมด 600 mg) เพื่อให้มีระดับ serum ferritin 500-700 $\mu\text{g/l}$ ก่อนจะเข้าสู่ระยะติดตามการรักษา ในขณะที่ในกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 200-400 $\mu\text{g/l}$ ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับยาเสริมเหล็กเนื่องจากมีระดับ serum ferritin 200-400

µg/l ตั้งแต่ตอนเริ่มต้นเข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นจะมีการติดตามการรักษาทุก 3 เดือน เป็นเวลา 6 เดือน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของสถานะเหล็กในเลือด (serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity, TSAT) ระดับความเข้มข้นเลือด และปริมาณการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด โดยผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ถูกสุ่มเพื่อเข้ากลุ่มการศึกษา อัตราส่วน 1:1 โดยมีจำนวน 100 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับ serum ferritin 200-400 µg/l และ 100 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับ serum ferritin 500-700 µg/l ผลการศึกษาพบว่า ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกายปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด ปริมาณยาเสริมเหล็กที่ได้รับที่เวลาเข้าร่วมวิจัยพื้นฐาน ที่ 3 เดือนและ 6 เดือน มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hb 9.4 ± 1.4 g/dl ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 7105.1 ± 2279.1 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 200-400 µg/l เทียบกับ Hb 10.0 ± 1.7 g/dl ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6262.5 ± 2467.0 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 500-700 µg/l ที่ช่วงเวลาเข้าร่วมวิจัย) (Hb 8.9 ± 1.3 g/dl ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 7331.2 ± 2118.1 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 200-400 µg/l เทียบกับ Hb 9.8 ± 1.8 g/dl ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6347.1 ± 2663.1 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 500-700 µg/l ที่ช่วงเวลาพื้นฐาน) (Hb 9.0 ± 1.3 g/dl ปริมาณยาเหล็ก 318.8 ± 78.8 g/ 3 เดือน ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6946.6 ± 1837.1 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 200-400 µg/l เทียบกับ Hb 9.8 ± 1.6 g/dl ปริมาณยาเหล็ก 595.3 ± 216.1 g/3 เดือน ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6587.4 ± 2956.1 IU/week ในกลุ่มระดับ serum ferritin 500-700 µg/l ที่ช่วงเวลา 3 เดือน) (Hb 9.4 ± 1.4 g/dl ในกลุ่มระดับ serum ferritin 200-400 µg/l เทียบกับ Hb 10.1 ± 1.4 g/dl ในกลุ่มระดับ serum ferritin 500-700 µg/l ที่ช่วงเวลา 6 เดือน)

2.5.3 การศึกษาเกี่ยวกับ ERI

1. Santos และคณะ^[74]

ศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อต่อการให้ยา α -EPO (α -EPO resistance) ทำการศึกษาแบบ longitudinal ในประเทศสเปน พบว่า ในผู้ป่วย HD ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้เริ่มรับยา α -EPO ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหลังการฟอกไต จำนวน 99 ราย อายุเฉลี่ย 45.7 ± 17.5 ปี ได้รับการฟอกไตด้วยวิธี HD ระยะเวลาเฉลี่ย 47 เดือน แล้วประเมิน α -EPO resistance ของผู้ป่วยแต่ละรายตลอดช่วงที่อยู่ในการศึกษา จากนั้นทำการแบ่ง ERI quartiles เพื่อหาค่า cutoff ของผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อการให้ยา โดยผู้ป่วยที่มีค่า ERI อยู่ช่วงบนของควอไทล์จะจัดว่า

เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อการรักษา α -EPO ผลการศึกษาพบว่า มีความชุกของ α -EPO resistance ร้อยละ 19.7-42.5 ค่า ERI เฉลี่ย 15.3 ± 9.0 ในช่วงหนึ่งเดือนแรกหลังเข้าร่วมการศึกษา และอยู่ในช่วงระหว่าง 11.9-16.9 ในเดือนต่อ ๆ มา ซึ่งผลการศึกษารายงานค่า ERI ที่คำนวณได้ในแต่ละเดือน ≥ 19.47 ตลอดช่วงไตรมาสแรกของการศึกษา จะจัดว่าเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ α -EPO resistance และในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวนี้ พบว่า มีความสัมพันธ์กับการพบความชุกของภาวะซีดที่เพิ่มขึ้น, ขนาดการใช้ยา α -EPO ที่สูง และค่า ERI ที่สูง และเมื่อทำการวิเคราะห์ longitudinal linear regression ใน non-adjusted regression model พบว่า ค่า ERI มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ อายุ, URR%, BMI, serum iron, serum albumin และ ERI มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ SAH, serum iron, serum albumin มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ ERI ส่วน %IDWG, การใช้ยา ARBs, serum ferritin, CRP มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ ERI

2. Hamano และคณะ^[25]

ทำการศึกษาแบบ cross-sectional จากข้อมูลในระบบฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกไตของประเทศญี่ปุ่น เพื่อศึกษาค่า TSAT และ serum ferritin cutoff ของผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย HD ต่อเนื่อง และหาช่วงค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับเหล็กในเลือดที่จะให้ผลการตอบสนองต่อการให้ ESAs มากที่สุดในประชากรกลุ่มตัวอย่างที่สนใจ ตัวอย่างที่ทำการศึกษาทั้งสิ้น 142,339 ราย ถูกนำข้อมูลมาทำการวิเคราะห์ค่า Hb, TSAT, serum ferritin และ ERI พบว่า median serum ferritin และ TSAT อยู่ที่ 73.0 [IQR: 31.0, 158.0] $\mu\text{g/l}$ และร้อยละ 23.7 [IQR: 16.8, 32.0] ตามลำดับ ซึ่งการที่ค่า serum ferritin นั้นดูต่ำกว่าค่าที่เคยรายงานก่อนหน้านี้ตามเวชปฏิบัติของชาวตะวันตก คาดว่า เกิดจากสาเหตุที่ชาวญี่ปุ่นนั้นมีภาวะการอักเสบในร่างกายที่ต่ำกว่าชาวตะวันตก พบค่า median CRP เท่ากับ 1.0 mg/L และค่า Hb จะลดลงเมื่อค่า TSAT ลดลงต่ำกว่าร้อยละ 20 ไม่ว่าจะระดับ serum ferritin จะเป็นเท่าไร จึงได้กำหนดค่า cutoff ของภาวะ absolute iron deficiency ที่การมีค่า TSAT ลดลงต่ำกว่าร้อยละ 20 เมื่อทำการวิเคราะห์ subgroup พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT น้อยกว่าร้อยละ 20 ร่วมกับ serum ferritin น้อยกว่า 100 $\mu\text{g/l}$ มีค่า ERI สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า TSAT มากกว่าร้อยละ 20 ร่วมกับ serum ferritin น้อยกว่า 100 $\mu\text{g/l}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากผลการศึกษานี้ ผู้ทำการวิจัยได้แนะนำไว้ว่าในการทำนาย ESAs response จึงควรใช้ค่า TSAT เป็น iron marker หลักที่จะใช้พิจารณา

3. Romozi และ Buturovic-Ponikvar^[85]

ประเมินสถานะเหล็กในเลือดและระดับของเหล็กในเลือดที่ได้จากฐานข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ กับข้อมูลการใช้ epoetin ที่ได้จากการบันทึกในแฟ้มประวัติผู้ป่วย ทำการศึกษาแบบ retrospective cross-sectional ในผู้ป่วย chronic HD ประเทศสโลวีเนีย จำนวน 174 คน median age เท่ากับ 66 [IQR: 57-80] ปี ร้อยละ 58.6 เป็นเพศชาย ผู้ป่วยร้อยละ 86.2 ได้รับ iv epoetin พบร้อยละ 57.4 ได้รับ iv iron therapy ร่วมด้วย ผลค่าทางห้องปฏิบัติการเฉลี่ยที่ได้จาก 3 ครั้งล่าสุด พบว่า Hb 11.7 ± 1.1 g/dl, serum iron 10.1 ± 3.9 μ mol/L, serum ferritin 681 ± 440 μ g/L, TIBC 40.2 ± 5.8 μ mol/L, TSAT ร้อยละ 25.7 ± 10.4 , iPTH 341 ± 314 ng/L และประเมินผล dose-response ของ epoetin จากค่า ERI พบ mean ERI เท่ากับ 7.7 ± 0.5 IU/kg/week per g/dl ผลการศึกษา พบว่า mean ESAs dose เท่ากับ $6,534 \pm 4,631$ IU/week และ mean iron sucrose doses เท่ากับ 239 ± 250 mg เมื่อทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม normal เทียบกับ elevated C-reactive protein (i.e. CRP ≥ 10 mg/L), low serum albumin levels, high iPTH และ การใช้ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) พบผล ผู้ป่วยกลุ่มที่มี elevated CRP (>10 mg/L) มีระดับ Hb ต่ำ (11.3 ± 1.3 versus 11.8 ± 1.4 , $p=0.03$), มี serum iron ต่ำ (8.3 ± 4.2 เทียบกับ 10.9 ± 4.4 , $p<0.001$), serum ferritin สูง (764 ± 527 เทียบกับ 673 ± 475 , $p=NS$), ERI สูง (8.9 ± 7 เทียบกับ 6.9 ± 5.9 , $p=0.05$), ใช้ epoetin doses สูง (6154 ± 4884 เทียบกับ 5411 ± 4846 , $p=NS$) และ iron sucrose dose ต่ำ (113.5 ± 201 เทียบกับ 142 ± 240 , $p=NS$)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม hypoalbuminemia เทียบกับ albumin >40 g/L พบว่า มีระดับ Hb ต่ำ (10.7 ± 1.3 เทียบกับ 11.9 ± 1.3 , $p<0.001$), serum iron ต่ำ (8.2 ± 4.2 เทียบกับ 10.6 ± 4.5 , $p=0.007$), serum ferritin ต่ำ (714 ± 451 เทียบกับ 697 ± 505 , $p=NS$), ERI สูง (10.1 ± 6.8 เทียบกับ 6.7 ± 6 , $p=0.006$), ใช้ epoetin dose สูง (6774 ± 4911 เทียบกับ 5385 ± 4825 , $p=NS$), และ iron sucrose dose ต่ำ (105 ± 119 เทียบกับ 145 ± 240 , $p=NS$)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม iPTH >300 ng/L เทียบกับ iPTH <300 ng/L พบว่า ระดับ Hb, serum ferritin, ERI, ESAs dose และ iron sucrose dose ไม่แตกต่างกัน มีเพียง serum iron ที่แตกต่างกัน (11.6 ± 4.4 เทียบกับ 10.1 ± 4.6 , $p=0.03$)

ส่วนผลของการได้รับยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือไม่นั้น ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ทั้ง Hb, serum iron, serum ferritin, ERI, ESAs dose และ iron sucrose dose

4. Lopez-Gomez และคณะ^[35]

วิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อ epoetin ซึ่งจะส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มฟอกเลือดด้วยวิธี HD (ไม่เกิน 2 ปี) แต่ละราย ทำการศึกษาแบบ prospective observational ในประเทศสเปน ผู้ป่วยในการศึกษา 1,710 ราย จาก 119 ศูนย์ฟอกไต HD ได้รับการติดตาม 12 เดือน การประเมิน dose-response effect ต่อ EPO ทำโดยการหา ERI จากนั้น แบ่งชั้นผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มลักษณะการตอบสนองต่อ EPO โดย กลุ่ม A คือ มีค่า ERI <5, กลุ่ม B คือ มีค่า ERI 5-15 และกลุ่ม C คือ มีค่า ERI >15 IU/kg/week per g/dl และหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจส่งผลต่อ ERI ผลการศึกษาพบ mean ERI เท่ากับ 10.2 ± 7.3 IU/kg/week per g/dl และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ อายุ, เพศหญิง และ BMI ที่ต่ำ ส่วนผู้ป่วยที่มี heart failure, acute infection หรือ malignancy neoplasm นั้นจะพบว่ามี ERI ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะเหล่านี้

1-year survival ระหว่างผู้ป่วย 3 กลุ่มที่แบ่งตามค่า ERI คือ กลุ่ม A 0.916 , กลุ่ม B 0.877 และกลุ่ม C 0.788 (log-rank = 20.7, $p < 0.001$) ผู้วิจัยจึงได้สรุปไว้ว่า ค่า ERI นั้น สามารถใช้เป็น early surrogate predictor สำหรับการเสียชีวิตได้

ค่าทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการตรวจเหล็ก พบเฉพาะค่า TSAT ที่พบว่ามีความสัมพันธ์ผกผันกันกับค่า ERI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Pearson $r = -0.209$, $P < 0.001$) และเมื่อทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพิ่มเติมโดยให้ TSAT เป็นเกณฑ์ พบว่า ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มมี ERI ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ผู้ป่วย 306 คน ที่มี TSAT < ร้อยละ 20, mean ERI = 12.6 ± 8.6 ; ผู้ป่วย 843 คน ที่มี TSAT ร้อยละ 20–40, mean ERI = 9.8 ± 6.8 ; และผู้ป่วย 212 คน ที่มี TSAT > ร้อยละ 44, mean ERI = 7.7 ± 6.3 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)

ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ที่พบว่ามีสัมพันธ์ต่อค่า mean ERI ที่สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่

- การนอนโรงพยาบาลจาก cardiovascular events เทียบกับ ไม่มี การนอนโรงพยาบาล (10.8 ± 7.6 เทียบกับ 9.8 ± 7.0 IU/kg/week per g/dl, $p = 0.040$)

- มี เทียบกับ ไม่มี acute infection (13.1 ± 8.4 เทียบกับ 9.9 ± 7.1 IU/kg/week/g per 100ml, $p < 0.001$)
- มี เทียบกับ ไม่มี malignant neoplasm (12.2 ± 7.6 เทียบกับ 9.9 ± 7.1 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)
- ได้ เทียบกับ ไม่ได้รับเลือด (14.1 ± 9.4 เทียบกับ 9.6 ± 6.8 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)
- ได้ EPO IV เทียบกับ SC (9.5 ± 7.1 เทียบกับ 11.9 ± 7.0 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)
- BMI ต่ำ เทียบกับ ปกติหรือน้ำหนักเกิน เทียบกับ อ้วน (13.3 ± 7.6 เทียบกับ 10.1 ± 7 เทียบกับ 8.6 ± 6.4 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)
- serum albumin < 35 g/l เทียบกับ $35-40$ g/l เทียบกับ > 44 g/l (12.0 ± 8.1 เทียบกับ 9.8 ± 7.2 เทียบกับ 8.9 ± 5.9 IU/kg/week per g/dl ($p < 0.001$)
- serum cholesterol < 200 เทียบกับ $200-240$ เทียบกับ > 240 mg per 100ml (10.3 ± 7.5 เทียบกับ 9.8 ± 7.2 เทียบกับ 8.4 ± 5.8 IU/kg/week per g/dl ($p = 0.012$)

5. Panichi และคณะ^[41]

เป็นการศึกษาผลของภาวะการติดต่อ ESAs (พิจารณาจาก ERI) และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวกับกระบวนการอักเสบในเลือดในผู้ป่วย (C-reactive protein, CRP; interleukin-6, IL-6) ต่ออัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและการเกิดการเสียชีวิตและพิการจากโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วย CKD ที่ได้เริ่มรับการฟอกเลือดด้วยวิธี HD อย่างน้อย 90 วัน จำนวน 757 ราย ผลการติดตามการศึกษา 36 เดือน พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 86.4 ได้รับ ESAs ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb ≤ 11 g/dl มีความเสี่ยงสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่า [relative risk (RR) 1.415; 95% CI 1.046-1.914] มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุสูงกว่า [relative risk (RR) 1.897; 95% CI 1.423- 2.530] ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb > 11 g/dl เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม ด้วยควอไทล์ ERI (ควอไทล์ที่ 1 ERI < 5.6 IU/kg/week per g/dl, ควอไทล์ที่ 2 ERI $5.7-9.6$ IU/kg/week per g/dl, ควอไทล์ที่ 3 ERI $9.7-15.4$ IU/kg/week per g/dl และควอไทล์ที่ 4 ERI > 15.4 IU/kg/week per g/dl) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควอไทล์ที่ 4 ของค่า ERI มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และอัตราการเสียชีวิต/ไม่เสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางระบบหลอดเลือดหัวใจที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มี ERI ในช่วงควอไทล์ที่ 1-3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [RR 1.97; 95% CI 1.392-2.786, $p < 0.001$]

และ RR 1.619; 95% CI 1.123-2.332, $p=0.010$ ตามลำดับ] นอกจากนี้ยังพบว่า ทุกการเพิ่มขึ้นของ ค่า ERI 1 IU/kg/week per g/dl ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นร้อยละ 2 และทุก การลดลงของ TSAT ร้อยละ 1 ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.5 รวมถึง ค่ากระบวนการอักเสบ CRP พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควอไทล์ที่ 4 ของค่า ERI มีระดับที่สูงกว่าอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

6. Hayashi และคณะ^[43]

เป็นการศึกษาแบบ retrospective จากฐานข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่จะได้เริ่ม maintenance HD เพื่อประเมินค่าการตอบสนองของ ESAs จาก ERI เพื่อทำนายการพยากรณ์โรค ของผู้ป่วย HD ที่ทำการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 108 ราย จากการติดตามผู้ป่วย 3.1 ± 1.6 ปี median age 66 [IQR: 57, 75] ปี median ERI ของตัวอย่างที่ทำการศึกษา เท่ากับ 10.0 [IQR: 5.3, 13.4] IU/kg/week per g/dl เมื่อจบการศึกษาพบผู้ป่วยร้อยละ 17 มีการเสียชีวิต ในกลุ่ม non-survivor พบว่า มีอายุมากกว่า, การมีโรคมะเร็งร่วมด้วยมากกว่า, ขนาด EPO ต่ำกว่า และค่า ERI สูงกว่า กลุ่ม survivor เมื่อทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยจากค่า ERI เป็น T1 (tertile ต่ำสุด) คือ ERI 0.8-7.0 IU/kg/week per g/dl, T2 (tertile ช่วงกลาง) คือ ERI 7.1-11.9 IU/kg/week per g/dl และ T3 (tertile สูงสุด) คือ ERI 12-49.2 IU/kg/week per g/dl เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย multivariate Cox regression พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี ERI อยู่ในกลุ่ม T3 มีอัตราการเสียชีวิตที่สูง กว่า (Hazard ratio 2.25; 95% CI 1.25-4.06) สรุปได้ว่า ERI มีความสัมพันธ์และเป็นตัวที่ใช้ทำนาย all-cause death ได้

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังจากเหตุไปหาผล (retrospective cohort observational study) โดยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยซึ่งรวบรวมขึ้นจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

3.2. ขอบเขตการวิจัย

ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอก CKD ระยะที่ 4-5 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562

3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.3.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ที่มารับบริการที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์

3.3.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO ณ แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 ที่มีคุณสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการศึกษา ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา (inclusion criteria) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการศึกษา

- 1) ผู้ป่วยมารับบริการที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์
- 2) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

- 3) ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์หรือมีข้อมูลผลตรวจร่างกายเป็นผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ตามเกณฑ์การแบ่งระยะโรคไตเรื้อรังตามคำแนะนำของ KDIGO guideline พ.ศ. 2555^[45]
- 4) รับประทาน EPO ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน^[86] ในขนาดยาที่คงที่อย่างน้อย 1 เดือน ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

- 1) หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร ระหว่างช่วงเวลาการเก็บข้อมูลการศึกษา^[86]
- 2) ได้รับการปลูกถ่ายไตหลังจากได้รับการฟอกไตในระหว่างการเก็บข้อมูลการศึกษา^[86]
- 3) มีประวัติได้รับเลือดก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษา^[35] ไม่เกิน 6 เดือน^[87]
- 4) ได้รับการรักษาหรือมีประวัติความเจ็บป่วยที่ส่งผลกระทบต่อผลการตอบสนองต่อยา EPO อย่างไม่อย่างหนึ่ง เช่น sepsis หรือ active infections ที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 3 เดือน^[35, 86, 87], malignancies ก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 5 ปี^[35, 87, 88], gastrointestinal hemorrhage^[87, 89] ก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษาไม่เกิน 2 เดือน^[90]
- 5) ผู้ป่วยมีการย้ายไปรักษาที่โรงพยาบาลแห่งอื่น โดยที่ไม่เคยได้รับการติดตามสถานะเหล็กในเลือด ในช่วงเวลาที่ทำการเก็บข้อมูลวิจัย
- 6) มีบันทึกประวัติการรักษาที่ไม่สมบูรณ์ ไม่ชัดเจน หรือไม่เพียงพอสำหรับการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูล อย่างไม่อย่างหนึ่ง เช่น ไม่มีข้อมูลขนาดและวิธีใช้ยา EPO ไม่มีผลตรวจสถานะเหล็กในเลือด (TSAT, serum ferritin) ไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการตรวจวัดทางโลหิตวิทยา (Hb) ไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการตรวจการทำงานของไต (Scr, eGFR-EPI) และไม่มีข้อมูลน้ำหนักตัว

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างจากวัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้ทั้งสิ้น 6 ข้อ จากการพิจารณาค่าทางห้องปฏิบัติการตรวจสถานะเหล็กในเลือด คือ TSAT และ serum ferritin และผลลัพธ์ที่วัดในการศึกษานี้ ได้แก่ ค่า ERI และขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ ดังนี้

วัตถุประสงค์ข้อที่ 1 “เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการด้อยอาอีโรโทรโพดิน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิมมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา” ซึ่งเป็น การเปรียบเทียบผลที่ต่างกัน 2 กลุ่ม สูตรคำนวณที่เหมาะสม คือ สูตรที่เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 ค่า และเป็นอิสระต่อกัน ดังนี้

$$n_1 = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2 \times [\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / r]}{\Delta^2}$$

โดยที่ n_1 และ n_2 คือ ขนาดกลุ่มตัวอย่างของแต่ละกลุ่มที่ต้องการ

σ_1 และ σ_2 คือ ค่าการกระจายตัวของข้อมูลของแต่ละกลุ่มตัวอย่าง

Δ คือ ขนาดความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม

$Z_{\alpha/2}$ คือ จุดตัดที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

Z_{β} คือ ค่าจุดตัดสินใจที่บ่งบอกความสามารถในการจำแนก ความแตกต่างร้อยละ 80

r คือ สัดส่วนของขนาดกลุ่มตัวอย่าง = n_2/n_1

$$\text{แทนค่า } n_1 = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times [8.6^2 + 6.8^2 / 1]}{(2.80)^2}$$

$$= \frac{7.84 \times [73.96 + 46.24]}{7.84}$$

$$= 120.19$$

$$= 120.19$$

$$n_1 = 121 \text{ ราย} \quad \text{และ} \quad n_2 = 121 \text{ ราย}$$

ใช้ระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 และค่าอำนาจการทดสอบ ($1-\beta$) เท่ากับร้อยละ 80 และอ้างอิงความแปรปรวนรวมถึงความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของค่า ERI ในกลุ่มที่มีระดับ TSAT ที่ต่างกัน จากการศึกษาของ Lopez-Gomez และคณะ^[35] ซึ่งค่าเฉลี่ยของ ERI ในผู้ที่มีระดับ TSAT < ร้อยละ 20 คือ 12.6 ± 8.6 ส่วนค่าเฉลี่ยของ ERI ในผู้ที่มีระดับ TSAT ร้อยละ 20-40 คือ 9.8 ± 6.8 การวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงต้องทำการศึกษาในตัวอย่างกลุ่มละ 121 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 242 ราย

วัตถุประสงค์ข้อที่ 2 “เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดยาอีริโทรโพอิตินต่อสัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิมตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา” ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบผลที่ต่างกัน 2 กลุ่ม สูตรคำนวณที่เหมาะสม คือ สูตรที่เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 ค่า และเป็นอิสระต่อกัน ดังนี้

$$n_1 = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2 \times [\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / r]}{\Delta^2}$$

โดยที่ n_1 และ n_2 คือ ขนาดกลุ่มตัวอย่างของแต่ละกลุ่มที่ต้องการ
 σ_1 และ σ_2 คือ ค่าการกระจายตัวของข้อมูลของแต่ละกลุ่มตัวอย่าง
 Δ คือ ขนาดความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม
 $Z_{\alpha/2}$ คือ จุดตัดที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$
 Z_{β} คือ ค่าจุดตัดสินใจที่บ่งบอกความสามารถในการจำแนกความแตกต่างร้อยละ 80
 r คือ สัดส่วนของขนาดกลุ่มตัวอย่าง = n_2/n_1

$$\begin{aligned} \text{แทนค่า } n_1 &= \frac{(1.96 + 0.84)^2 \times [1129^2 + 1435^2/1]}{(10834)^2} \\ &= 0.22 \end{aligned}$$

$$n_1 = 1 \text{ ราย} \quad \text{และ} \quad n_2 = 1 \text{ ราย}$$

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่วัดผลการศึกษาลักษณะดังกล่าวนี้ ที่ศึกษาขนาดยา EPO ในกลุ่มที่มีระดับ TSAT ที่ต่างกัน จึงอ้างอิงข้อมูลจากการทบทวนการศึกษาของ Lopez-Gomez และคณะ^[35] ซึ่งพบว่าผู้ที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่านั้นจะมีค่าเฉลี่ยของ ERI สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ TSAT สูง (TSAT < ร้อยละ 20; mean ERI 12.6±8.6 IU/kg/week per g/dl เทียบกับ TSAT ร้อยละ 20-40; mean ERI 9.8±6.8 IU/kg/week per g/dl) และการศึกษาของ Chung S และคณะ^[39] ซึ่งพบว่า ผู้ที่มี ERI สูง (19.97-30.72 IU/kg/week per g/dl) จะมีการใช้ยา EPO ในขนาดที่สูงกว่าผู้ที่มี ERI ต่ำ (0-6.06 IU/kg/week per g/dl) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (11,667±1129 IU/week เทียบกับ 833±1435 IU/week; $p < 0.001$) ผู้วิจัยได้สังเกตเห็นความสัมพันธ์ดังกล่าว จึงคาดการณ์ว่า กลุ่มผู้ป่วย

2 กลุ่มที่แตกต่างกันนั้น กลุ่มผู้ที่มี ERI สูง นั้นมีระดับ TSAT ในระดับที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ที่มี ERI ต่ำกว่า และใช้ตัวเลขขนาดยา EPO อ้างอิงจากการศึกษาของ Chung S และคณะ^[39] ในการคำนวณ พบว่าการวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงต้องทำการศึกษาในตัวอย่างกลุ่มละ 1 ราย ซึ่งเป็นจำนวนที่น้อยมาก คาดว่านำมาใช้อ้างอิงไม่ได้

จึงได้คำนวณอีกวิธีโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*power^[91] (ภาคผนวก ข) โดยใช้สถิติ t-test กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 และ ขนาดอิทธิพล (effect size, d) ปานกลาง เท่ากับ 0.5 ดังตารางที่ 10 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 64 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 128 ราย

ตารางที่ 10 ขนาดอิทธิพลที่ใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง^[92]

ขนาดอิทธิพล (effect size)	ประเภทของสถิติ				
	T-test	ANOVA	Chi-square	Correlation	Regression
น้อย (small)	d = .20	f = .10	w = .10	r = .10	f ² = .02
ปานกลาง (medium)	d = .50	f = .25	w = .30	r = .30	f ² = .15
มาก (large)	d = .80	f = .40	w = .50	r = .50	f ² = .35

วัตถุประสงค์ข้อที่ 3 “เพื่อศึกษาลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างระดับของความอึดตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา” ซึ่งเป็นการหาความสัมพันธ์ของตัวแปรต้นและตัวแปรตามที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง จึงใช้สถิติทดสอบด้วย bivariate correlation

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่วัดผลการศึกษาลักษณะดังกล่าวนี้ จึงได้คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*power^[91] (ภาคผนวก ข) โดยใช้สถิติ correlation กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 และขนาดอิทธิพล (effect size, r) ปานกลาง เท่ากับ 0.3 ดังตารางที่ 10 ได้ผลขนาดตัวอย่างรวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 84 ราย

วัตถุประสงค์ข้อที่ 4 “เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/L ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอึดตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอึดตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30”

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่วัดผลการศึกษาลักษณะดังกล่าวนี้ จึงได้คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*power^[91] (ภาคผนวก ข) โดยใช้สถิติ t-test กำหนดระดับนัยสำคัญ (α)

เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 และ ขนาดอิทธิพล (effect size, d) ปานกลาง เท่ากับ 0.5 ดังตารางที่ 10 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 64 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 126 ราย

วัตถุประสงค์ข้อที่ 5 “เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาฮีโรโทโรโอดินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับความอึดตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับความอึดตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30”

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่วัดผลการศึกษาลักษณะดังกล่าวนี้ จึงได้คำนวณโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*power^[91] (ภาคผนวก ข) โดยใช้สถิติ t-test กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 และ ขนาดอิทธิพล (effect size, d) ปานกลาง เท่ากับ 0.5 ดังตารางที่ 10 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 64 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 126 ราย

วัตถุประสงค์ข้อที่ 6 “เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาฮีโรโทโรโอดิน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด”

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาใดที่วัดผลการศึกษาลักษณะดังกล่าวนี้ จึงได้คำนวณอีกวิธีโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป G*power^[91] (ภาคผนวก ข) โดยใช้สถิติ t-test กำหนดระดับนัยสำคัญ (α) เท่ากับ 0.05 ค่าอำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 และ ขนาดอิทธิพล (effect size, d) ปานกลาง เท่ากับ 0.5 ดังตารางที่ 10 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 64 ราย รวมทั้งสิ้นอย่างน้อย 126 ราย

เพราะฉะนั้น เมื่อพิจารณาผลการคำนวณขนาดตัวอย่างจากทุกวัตถุประสงค์แล้ว ใน การศึกษานี้ผู้วิจัยจึงเลือกจำนวนขนาดตัวอย่างที่มากที่สุดตามที่คำนวณได้จากวัตถุประสงค์ข้อที่ 1 คือ ทำการศึกษาในตัวอย่างอย่างต่ำกลุ่มละ 121 ราย รวมตัวอย่างทั้งหมดอย่างต่ำ 242 ราย

3.4 การแบ่งกลุ่มตัวอย่าง

แบ่งผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกจากการวิจัยเป็น 2 กลุ่ม ตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย ด้วยระดับค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตรวจสถานะเหล็กในเลือด (TSAT และ serum ferritin) ครึ่งล่างสุดของผู้ป่วยแต่ละรายจากห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาล ดังต่อไปนี้

1) วัตถุประสงค์ข้อที่ 1 และ 2 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ด้วยระดับ TSAT โดยใช้ค่ามัธยฐาน TSAT ในการแบ่งกลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT สูงกว่า ค่ามัธยฐานที่ได้จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

กลุ่มที่ 2: ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ค่ามัธยฐานที่ได้จากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

2) วัตถุประสงค์ข้อที่ 4 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ออกเป็น 2 กลุ่ม ด้วยระดับ TSAT ดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT สูงกว่า ร้อยละ 30

กลุ่มที่ 2: ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30

3) วัตถุประสงค์ข้อที่ 5 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก คือ มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ร่วมกับ มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30

กลุ่มที่ 2: ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก คือ ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ร่วมกับ มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30

4) วัตถุประสงค์ข้อที่ 6 แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือดดังต่อไปนี้

กลุ่มที่ 1: ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด: absolute iron deficiency คือ มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่า 100 µg/l และ functional iron deficiency คือ มีระดับ serum ferritin สูงกว่าหรือเท่ากับ 100 µg/l ร่วมกับ ระดับ TSAT ต่ำกว่า ร้อยละ 20

กลุ่มที่ 2: ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด: ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ผู้ที่มีภาวะ absolute iron deficiency คือ มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่า 100 µg/l และภาวะ functional iron deficiency คือ มีระดับ serum ferritin สูงกว่าหรือเท่ากับ 100 µg/l ร่วมกับ ระดับ TSAT ต่ำกว่า ร้อยละ 20

3.4. วิธีดำเนินการวิจัย

แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1.1 สืบค้นปัญหา ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ตั้งคำถามวิจัย เพื่อจัดเตรียมเป็นข้อมูลในการออกแบบวิธีการดำเนินงานวิจัยที่เหมาะสม

ทำการทบทวนวรรณกรรมและเอกสารต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา เช่น ยา EPO กระบวนการสร้างเม็ดเลือด โรคไตเรื้อรัง สภาวะเหล็กในเลือด ภาวะขาดเหล็กในเลือด การให้ยาเสริมเหล็กในผู้ป่วย CKD พาราเมเตอร์ที่ใช้ในการติดตามการรักษาด้วยยา EPO พาราเมเตอร์ที่ใช้ในการติดตามสภาวะเหล็กในเลือด การตอบสนองต่อการให้ยา EPO ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ดัชนีการคือยาอีริโทรโพอิติน

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้ ได้ทำการเลือกเก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิ ขนาด 900 เตียง

1.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

ผู้วิจัยออกแบบและจัดทำแบบบันทึกข้อมูลของการศึกษา (แสดงอยู่ในภาคผนวก ก)

1.4 ผู้วิจัยดำเนินการขออนุญาตเข้าเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ต่อผู้อำนวยการโรงพยาบาลบุรีรัมย์ และเสนอโครงร่างงานวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ เพื่อขอรับการพิจารณาทางด้านจริยธรรม

1.5 ผู้วิจัยทำการติดต่อประสานงานกับหน่วยงานและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ได้แก่ แพทย์และพยาบาล ประจำคลินิกโรคไตเรื้อรัง ฝ่ายสารสนเทศ และงานเวชระเบียน

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

2.1 สืบค้นประชากรเป้าหมายโดยดึงข้อมูลจากประวัติผู้ป่วยนอกที่มารับบริการที่แผนกอายุรกรรม และคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วม-ออกการวิจัย จากข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์โรงพยาบาล ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์

2.2 เก็บรวบรวมข้อมูลลักษณะพื้นฐานทางสังคม ประชากรหรือข้อมูลส่วนบุคคล การบริหารยา และข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ด้วยแบบเก็บข้อมูลวิจัย (ภาคผนวก ก) โดยมีรายละเอียด ข้อมูลดังนี้

2.2.1 ข้อมูลพื้นฐานของทางสังคมประชากรหรือข้อมูลส่วนบุคคล (sociodemographic data) เช่น

- ข้อมูลทั่วไป เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI สิทธิการรักษา เป็นต้น
- ประวัติแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี
- วันที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาล
- ห้องตรวจผู้ป่วย

2.2.2 ข้อมูลทางคลินิก (clinical data) เช่น ความดันโลหิต เป็นต้น

2.2.3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory data) เช่น

- ผลโลหิตวิทยา: Hb Hct
- ผลตรวจสภาวะเหล็กในเลือด: serum iron, serum ferritin, transferrin saturation, TIBC
- การทำงานของไต: Scr, eGFR (CKD-EPI)
- อื่น ๆ : albumin, iPTH, total cholesterol, CRP

2.2.4 โรคร่วมของผู้ป่วยและประวัติการเจ็บป่วยก่อนหน้า เช่น

- เบาหวาน
- โรคหลอดเลือดหัวใจ (congestive heart failure/ischemic heart disease/arrhythmia)
- การได้รับเลือด
- การติดเชื้อ การได้รับยาปฏิชีวนะ หรือประวัติ sepsis
- การตั้งครรภ์/ให้นมบุตร
- การมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร
- มะเร็ง

2.2.5 ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ชื่อยา ความแรง ขนาดยา และวิธีใช้ยา ของรายการยา

ดังต่อไปนี้

- erythropoietin
- iron supplements
- co-administered drugs เช่น ACEIs/ARBs

2.3 เตรียมข้อมูลให้พร้อมสำหรับการวิเคราะห์ผล ดังรายละเอียดใน รูปภาพที่ 3

2.3.1 ข้อมูล “TSAT” และ “serum ferritin” ที่ใช้ในการแบ่งกลุ่มตัวอย่าง ตามสถานะเหล็กในเลือด ใช้ชุดข้อมูลของ TSAT และ serum ferritin หนึ่งจุดซึ่งเป็นค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครั้งล่าสุดของผู้ป่วยแต่ละรายจากห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาล โดยมีข้อกำหนดในการเลือกค่า TSAT^[35] และ serum ferritin ครั้งล่าสุดดังกล่าว โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- กรณีผู้ป่วยไม่ได้รับยาเสริมเหล็ก หรือได้รับยาเสริมเหล็กชนิดรับประทานหรือได้รับยาเสริมเหล็กแบบ maintenance: ใช้ค่า iron status ครั้งล่าสุดนั้นได้เลย
- กรณีผู้ป่วยได้รับยาเสริมเหล็กแบบ loading dose: ค่า iron status ครั้งล่าสุดดังกล่าว ต้องเป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่ห่างหลังจากการให้ยาเสริมธาตุเหล็กแบบ loading dose อย่างน้อย 1 เดือน

2.3.2 ข้อมูล “ERI” เพื่อประเมินการตอบสนองต่อยา EPO^[22, 35, 38, 39, 43] ซึ่งคำนวณได้จาก ขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย หน่วยเป็น kg หารด้วยระดับ Hb หน่วยเป็น g/dl โดยใช้ข้อมูลขนาดยา EPO ระดับ Hb และน้ำหนักตัว จากการมาพบแพทย์ครั้งเดียวกัน ซึ่งเป็นครั้งถัดมาแต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีสูตรคำนวณดังต่อไปนี้

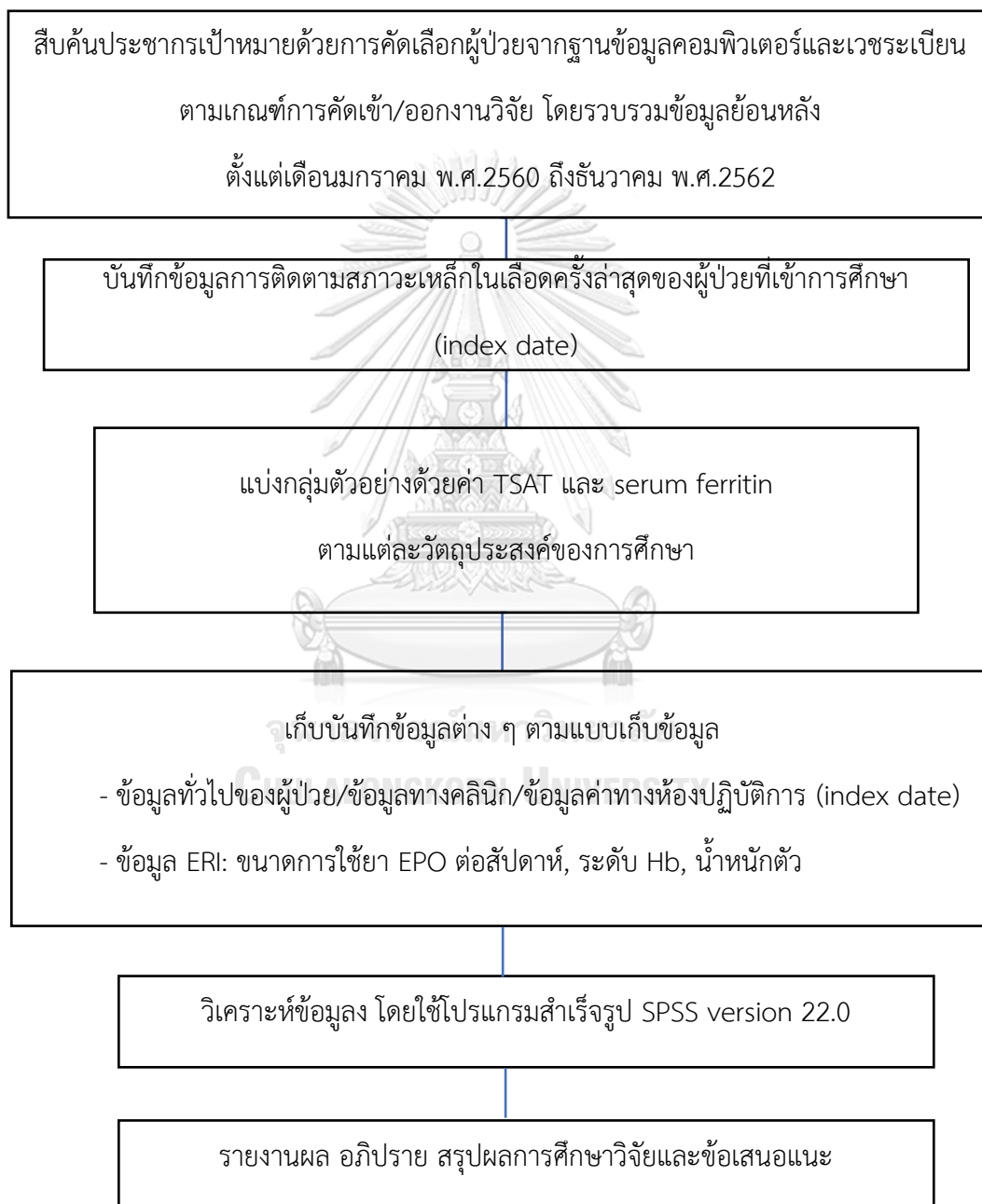
$$ERI = \frac{\text{dose of EPO (IU/week)}}{\text{Hb (g/dL) x body weight (kg)}}$$

ค่า ERI ที่นำมาวิเคราะห์ทางสถิติของผู้ป่วยแต่ละราย คำนวณได้จากการใช้ชุดข้อมูล ดังนี้

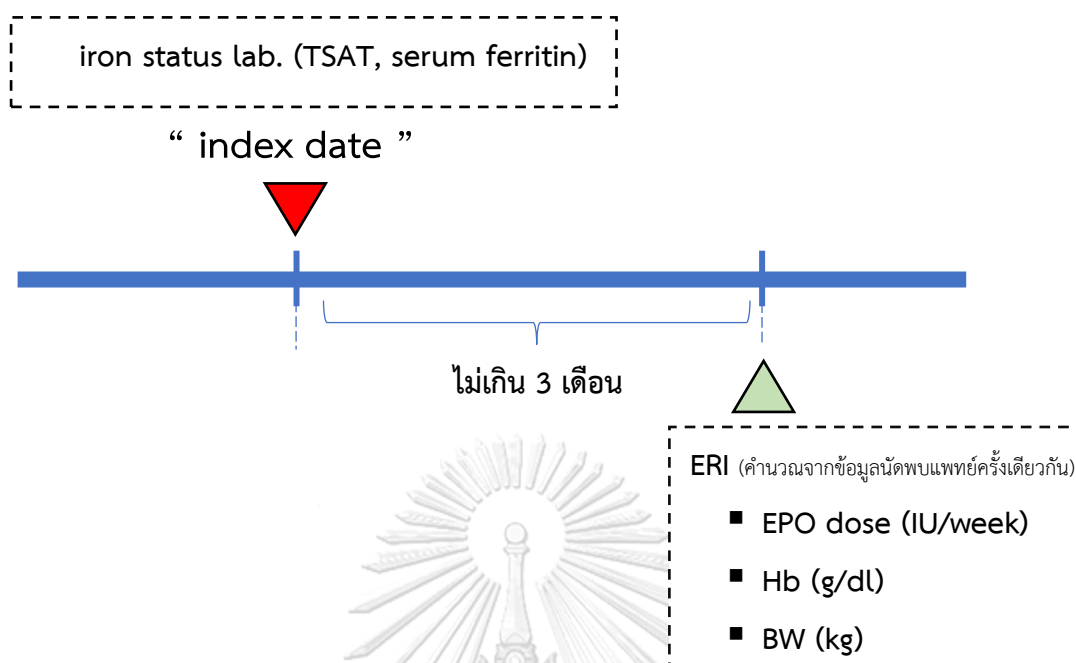
- ข้อมูล “ขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์” ใช้ขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ ที่แพทย์ทำการสั่งจ่ายให้ผู้ป่วยในการมาพบแพทย์ครั้งถัดมาแต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date หน่วยเป็น ยูนิต์/สัปดาห์ (IU/week)
- ข้อมูล “น้ำหนักตัว” ใช้ค่าน้ำหนักตัว (actual body weight) ที่ชั่งและพบบันทึกลงในระบบฐานข้อมูลในการมาพบแพทย์ครั้งถัดมาแต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีหน่วยเป็น กิโลกรัม (kg)

- ข้อมูล “ฮีโมโกลบิน” ใช้ค่าทางห้องปฏิบัติการระดับ Hb ในการมาพบแพทย์ครั้งถัดมา แต่ไม่เกิน 3 เดือน หลังจากวัน index date มีหน่วยเป็น g/dl

2.3.3 บันทึกข้อมูลตัวแปรต่าง ๆ ที่สนใจเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์ที่สนใจระหว่าง 4 กลุ่มตัวอย่าง ตามวัตถุประสงค์การวิจัย



รูปภาพที่ 2 ขั้นตอนการดำเนินการ



รูปภาพที่ 3 แสดงรายละเอียดข้อมูลพารามิเตอร์และจุดเวลาที่เลือกเก็บข้อมูล

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

ข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียนผู้ป่วยนอก มีการทวนสอบความสมบูรณ์ครบถ้วน ความถูกต้อง ตรวจสอบช่วงที่เป็นไปได้ของข้อมูลก่อนทำการวิเคราะห์ผลด้วยสายตาสองครั้ง เพื่อยืนยันความถูกต้องของข้อมูลที่ได้ และสุ่มตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลจากฐานคอมพิวเตอร์ที่ได้กับข้อมูลที่ปรากฏในเวชระเบียนซ้ำทุกๆ 20 ชุดข้อมูลของผู้ป่วย การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22 (SPSS. CO., Ltd., Bangkok Thailand) ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในการวิเคราะห์ข้อมูลผลการศึกษา กำหนดนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ อำนาจในการทดสอบร้อยละ 80

3.1 การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

- สถิติวิเคราะห์เชิงพรรณนา

ใช้อธิบายข้อมูลทั่วไปของลักษณะประชากร ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น เพศ ระยะโรคไตเรื้อรัง รูปแบบการได้รับการทดแทนไต โรคประจำตัวอื่นร่วม ชนิดและความแรงของยากกลุ่ม RASi ที่ได้รับร่วม เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ เสนอผลเป็น ความถี่ สัดส่วนและร้อยละ ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก BMI SBP DBP ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (eGFR, albumin, CRP, iPTH, total

cholesterol, TSAT, serum ferritin) เป็นข้อมูลต่อเนื่อง ทดสอบการกระจายของข้อมูลเชิงปริมาณ ด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov แล้วแสดงผล หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และหากข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอผลด้วยค่ามัธยฐานและค่าต่ำสุด-สูงสุด

- สถิติวิเคราะห์เชิงอนุมาน

เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่มของตัวอย่างในการศึกษา เช่น เพศ ระยะโรคไตเรื้อรัง รูปแบบการได้รับการทดแทนไต โรคประจำตัวอื่นร่วม ชนิดและความแรงของยากุ่ม RASi ที่ได้รับร่วม โดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม และเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่ม เช่น อายุ น้ำหนัก BMI SBP DBP ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (eGFR, albumin, CRP, iPTH, total cholesterol, TSAT, serum ferritin) โดยใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามลักษณะการกระจายตัวของข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ parametric หรือ non-parametric ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล

3.2 ข้อมูลผลการศึกษาของงานวิจัย

- สถิติวิเคราะห์เชิงพรรณนา

ใช้อธิบายข้อมูลจากผลการศึกษา ได้แก่ ERI และ ขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ ซึ่งจัดเป็นข้อมูลต่อเนื่อง ทดสอบการกระจายของข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov แล้วแสดงผล หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอผลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และหากข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอผลด้วยค่ามัธยฐานและค่าต่ำสุด-สูงสุด

- สถิติวิเคราะห์เชิงอนุมาน

เปรียบเทียบผลลัพธ์ที่สนใจในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO ระหว่างสองกลุ่มตัวอย่างที่มีสภาวะเหล็กในเลือดที่ต่างกัน (ดังแสดงรายละเอียดใน **ตารางที่ 11**) ซึ่งพิจารณาจากค่าทางห้องปฏิบัติการติดตามสภาวะเหล็กในเลือดในการแบ่งกลุ่มตัวอย่าง โดยใช้ TSAT และ serum ferritin เป็นค่ากำหนดผู้ป่วยให้อยู่กลุ่มต่าง ๆ ตามวัตถุประสงค์แต่ละข้อที่ตั้งไว้ ได้แก่ ใช้ค่า median TSAT เป็นค่า cut-off คือ กลุ่มที่มีค่า TSAT สูงหรือต่ำกว่าค่ามัธยฐานของตัวอย่างที่ทำการศึกษา, ใช้ค่า TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 เป็นเกณฑ์แบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า serum ferritin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$, ใช้ค่า TSAT ร่วมกับ serum ferritin ในการแบ่งกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งจัดว่าเป็นตัวแปรต้นชนิดตัวแปรกลุ่ม ส่วน ERI และขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่สนใจนั้น เป็น

ข้อมูลต่อเนื่อง การวิเคราะห์ข้อมูลผลลัพธ์ของการศึกษา จึงใช้สถิติ Independent t-test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ หรือใช้สถิติ Mann-Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ 0.05 อำนาจในการทดสอบ ($1-\beta$) เท่ากับร้อยละ 80

ส่วนการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ TSAT กับ ERI ของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ซึ่งเป็นตัวแปรชนิดตัวแปรต่อเนื่องทั้งคู่ ใช้สถิติวิเคราะห์ bivariate correlation โดยในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติใช้ Pearson's correlation หรือใช้ Spearman's correlation ในกรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ

3.3 ผู้วิจัยสรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อจำกัดในการวิจัยพร้อมทั้งให้ข้อเสนอแนะเพื่อใช้เป็นแนวทางในการศึกษาในลำดับต่อไป



ตารางที่ 11 สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร	ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง)	สถิติที่ใช้
<p>1. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการด้อยกริโทรโพอิติน ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่แตกต่างกัน</p>	<p>ตัวแปรต้น (ตัวแปรกลุ่ม) ผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามสถานะเหล็กในเลือด จากระดับของความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มที่ 1 TSAT สูงกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่าง - กลุ่มที่ 2 TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่าง 	<p>ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) ดัชนีการด้อยกริโทรโพอิติน (erythropoietin resistance index; ERI)</p>	<p>Independent t-test /Mann-Whitney U-test</p>
<p>2. ค่าเฉลี่ยของขนาดยกริโทรโพอิตินต่อสัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่แตกต่างกัน</p>	<p>ตัวแปรต้น (ตัวแปรต่อเนื่อง) ระดับของความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)</p>	<p>ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) ขนาดการใช้กริโทรโพอิตินเฉลี่ยต่อสัปดาห์</p>	<p>Independent t-test /Mann-Whitney U-test</p>
<p>3. ระดับของความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินกับดัชนีการด้อยกริโทรโพอิตินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ไม่มีความสัมพันธ์กัน</p>	<p>ตัวแปรต้น (ตัวแปรต่อเนื่อง) ระดับของความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)</p>	<p>ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) erythropoietin resistance index (ERI)</p>	<p>Bivariate correlation</p>
<p>4. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการด้อยกริโทรโพอิตินของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ไม่แตกต่างกัน</p>	<p>ตัวแปรต้น (ตัวแปรกลุ่ม) ในผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัม (serum ferritin) ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l แบ่งกลุ่มตามระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - กลุ่มที่ 1 TSAT สูงกว่า ร้อยละ 30 - กลุ่มที่ 2 TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 	<p>ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) ดัชนีการด้อยกริโทรโพอิติน (erythropoietin resistance index; ERI)</p>	<p>Independent t-test /Mann-Whitney U-test</p>

ตารางที่ 11 สถิติที่ใช้ในการทดสอบสมมติฐาน (ต่อ)

สมมติฐาน	ประเภทตัวแปร	สถิติที่ใช้	สมมติฐาน
5. ค่าเฉลี่ยของดัชนีการด้อยยาคีรีโพรตีนของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ร่วมกับมีระดับความอิมมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l ร่วมกับมีระดับความอิมมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ไม่แตกต่างกัน	ตัวแปรต้น (ตัวแปรกลุ่ม) แบ่งผู้ป่วยโดยพิจารณาระดับของเฟอร์ริตินในซีรัม (serum ferritin) ร่วมกับควมอิมมิตัวทรานส์เฟอร์ริน (TSAT) - กลุ่มที่ 1 serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l + TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 - กลุ่มที่ 2 ไม่เข้าเกณฑ์ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 µg/l + TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30	ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) ดัชนีการด้อยยาคีรีโพรตีน (erythropoietin resistance index; ERI)	Independent t-test /Mann-Whitney U-test
6. ค่าเฉลี่ยดัชนีการด้อยยาคีรีโพรตีน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ไม่แตกต่างกัน	ตัวแปรต้น (ตัวแปรกลุ่ม) แบ่งผู้ป่วยโดยพิจารณาจากภาวะขาดเหล็กในเลือด - กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด - กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด	ตัวแปรตาม (ตัวแปรต่อเนื่อง) ดัชนีการด้อยยาคีรีโพรตีน (erythropoietin resistance index; ERI)	Independent t-test /Mann-Whitney U-test

3.5. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลของการศึกษา (แสดงอยู่ในภาคผนวก ก)

3.6. ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย

ตัวแปรต้น ได้แก่ สภาวะเหล็กในเลือดจากการพิจารณาค่า TSAT และ serum ferritin

ตัวแปรตาม ได้แก่ ERI และขนาดการใช้ยา EPO

3.7. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ และได้รับอนุญาตในการเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลเป็นที่เรียบร้อยแล้วก่อนเริ่มดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลวิจัย (รหัสเลขที่ บร 0032.102.1/9) (ภาคผนวก ค) ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ดำเนินการตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล คือ ปฏิญญาเฮลซิงกิของแพทยสมาคมโลก หรือ Declaration of Helsinki 2013 โดยยึดหลักการดังนี้

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

การวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนประวัติการรักษาของผู้ป่วย (retrospective chart review) และข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลเท่านั้น ซึ่งเป็นโครงการวิจัยความเสี่ยงต่ำ แต่ยังมีความเสี่ยงในเรื่องของความลับของผู้ป่วยที่ไม่ต้องการเปิดเผย ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยจะทำการปกปิด ชื่อ นามสกุล และข้อมูลอื่นใดที่จะนำไปสู่การยืนยันตัวบุคคลได้ใน กระบวนการบันทึกข้อมูลวิจัย และจะเก็บแบบบันทึกข้อมูลต่าง ๆ อย่างมิดชิด

หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-beneficence)

กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยอาจไม่ได้รับประโยชน์และความเสี่ยงต่อร่างกายและจิตใจโดยตรง แต่จะมีประโยชน์โดยรวมต่อผู้ป่วยรายอื่นและประโยชน์ต่อโรงพยาบาล ซึ่ง ผู้วิจัยจะนำผลการศึกษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยาอิริโทรโพอิตินได้ในอนาคตต่อไป ผู้วิจัยจะปฏิบัติตามมาตรการป้องกันความเสี่ยงที่จะเผยแพร่ความลับของผู้ป่วยอย่างเคร่งครัด และจะมีการทำลายเอกสารทั้งหมดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยภายในระยะเวลาที่กำหนดไว้

หลักความยุติธรรม (Justice)

การวิจัยนี้ไม่มีการทดลองกับอาสาสมัคร แต่ได้มีการกำหนดเกณฑ์การคัดเข้าและ คัดออก
ของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยไว้อย่างชัดเจน



บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษา “อิทธิพลของระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่อดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5” นี้เป็นการศึกษาเป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลังจากเหตุไปหาผล (retrospective cohort observational study) โดยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยซึ่งรวบรวมขึ้นจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2562 ศึกษา โดยการรายงานผลการศึกษาแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

4.2 ข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ของการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัย

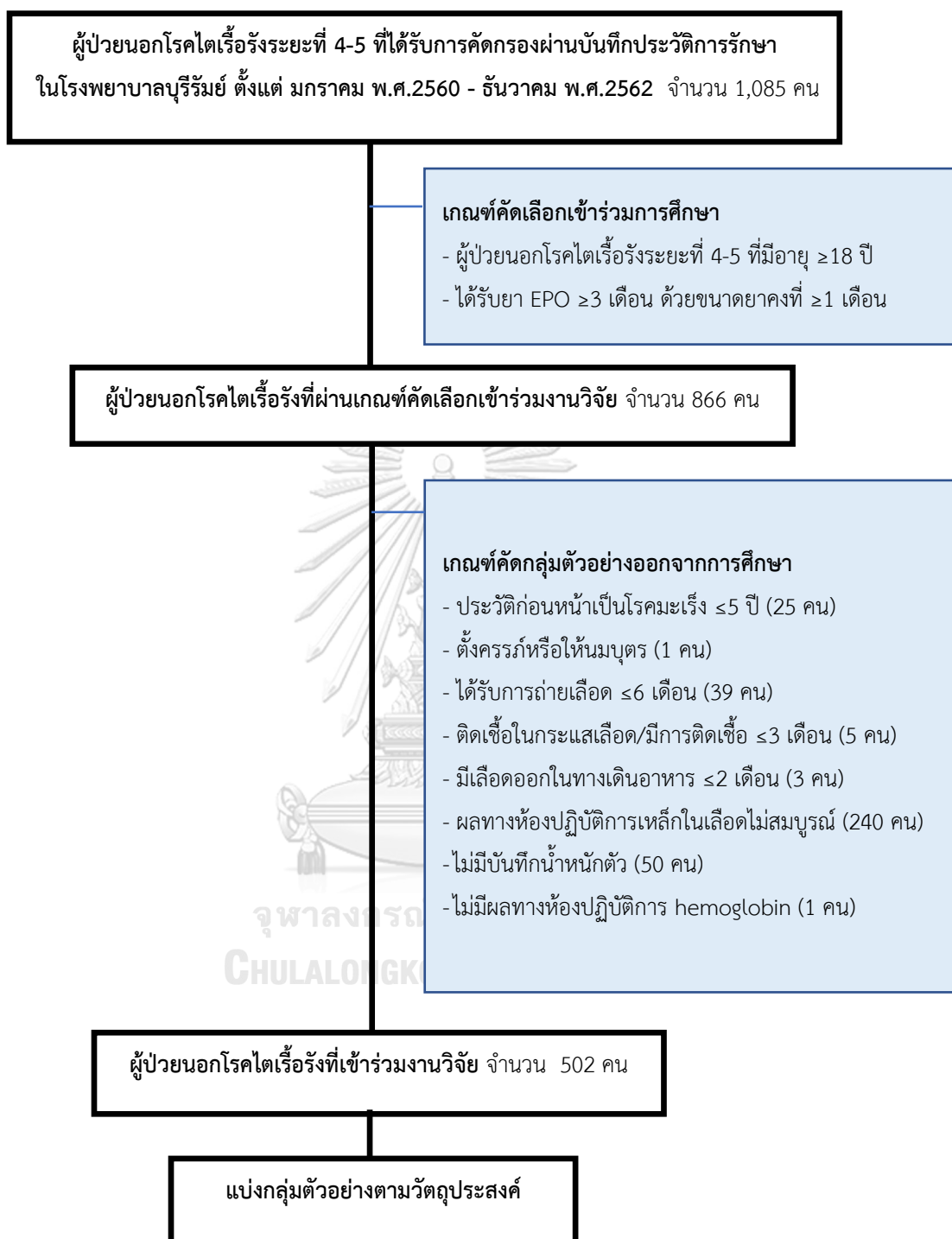
1. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
2. การศึกษาเปรียบเทียบขนาดยา EPO ต่อสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา
3. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับ TSAT และ ERI ของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา
4. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
5. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30
6. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดกับไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมด

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ของแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยเก็บทุกหน่วยข้อมูล (census) ของผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาจำนวน 866 คน ทั้งนี้ มีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษาจำนวน 364 คน คือ มีประวัติก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษาเป็นโรคมะเร็ง ไม่เกิน 5 ปี (25 คน) ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (1 คน) ได้รับการถ่ายเลือด ไม่เกิน 6 เดือน (39 คน) ติดเชื้อในกระแสเลือด/มีการติดเชื้อ ไม่เกิน 3 เดือน (5 คน) มีเลือดออกในทางเดินอาหาร ไม่เกิน 2 เดือน (3 คน) รวมถึงผู้ป่วยที่มีข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการติดตามสถานะเหล็กในเลือดไม่สมบูรณ์ (240 คน) ไม่มีบันทึกน้ำหนักตัว (50 คน) และไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการ Hb (1 คน) ดังนั้น มีผู้ป่วยเข้าในการศึกษานี้จำนวนทั้งสิ้น 502 คน ดังแสดงในรูปภาพที่ 4

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด

ข้อมูลของผู้ป่วย 502 คน ณ index date ดังแสดงในตารางที่ 12 ในจำนวนนี้เป็นหญิง 268 คน (ร้อยละ 53.4) ส่วนใหญ่ผู้ป่วยสิทธิการรักษากรมบัญชีกลาง รองลงมา คือ สิทธิประกันสังคม และสิทธิหลักประกันสุขภาพ 30 บาท (ร้อยละ 67.3, 27.5 และ 5.0 ตามลำดับ) มีมัธยฐานของอายุ 59.0 [IQR: 48.0, 67.0] ปี มีมัธยฐานน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) เท่ากับ 57.5 [IQR: 50.1, 64.0] kg และ 22.3 [IQR: 20.3, 24.4] kg/m² ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จัดอยู่ใน CKD ระยะที่ 5 (ร้อยละ 96.2) ได้รับการบำบัดทดแทนไต จำนวนทั้งสิ้น 450 คน (ร้อยละ 89.6) โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือด (hemodialysis; HD) มีจำนวนและสัดส่วนใกล้เคียงกันกับวิธีล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis; PD) คือ จำนวน 228 คน (ร้อยละ 45.4) และ 222 คน (ร้อยละ 44.2) ตามลำดับ และมีเบาหวานเป็นโรคร่วมจำนวน 248 คน (ร้อยละ 49.4)



รูปภาพที่ 4 แผนผังผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 502 คน

ผลการตรวจร่างกายวัดระดับความดันโลหิตได้ มัชยฐานระดับความดัน systolic 139.0 [IQR: 123.0, 158.0] mmHg ค่าเฉลี่ยระดับความดัน diastolic 79.9 ± 16.6 mmHg ผลทางห้องปฏิบัติการติดตามสถานะเหล็กในเลือด พบว่า มัชยฐาน serum ferritin เท่ากับ 363.6 [IQR: 164.9, 664.9] $\mu\text{g/l}$ และมัชยฐาน TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0 [IQR: 17.9, 36.0]

ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ติดตามร่วมด้วย ได้แก่ มัชยฐาน eGFR ที่ประมาณจากสมการ CKD-EPI^[49] เท่ากับ 5.42 [IQR: 3.93, 7.64] ml/min/1.73m^2 ระดับค่า Hb เฉลี่ย เท่ากับ 9.0 ± 2.5 g/dl มัชยฐาน albumin เท่ากับ 3.50 [IQR: 3.10, 3.90] g/dl ค่าเฉลี่ย CRP เท่ากับ 65.73 ± 88.45 mg/l มัชยฐาน iPTH เท่ากับ 228.80 [IQR: 107.80, 434.33] pg/ml และมัชยฐาน cholesterol 175.50 [IQR: 147.00, 209.25] mg/dl

ข้อมูลการใช้ยาของผู้ป่วยทั้งหมด พบว่า การใช้ยา EPO ของผู้ป่วยส่วนใหญ่จำนวน 474 คน (ร้อยละ 91.7) ใช้ยี่ห้อ Hypercrit® บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในขนาดยามัชยฐาน 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week ซึ่งเมื่อทำการประเมินค่า ERI พบว่า มีค่ามัชยฐาน เท่ากับ 16.42 [IQR: 11.26, 21.25] IU/kg/week per g/dl

มีผู้ป่วย 115 คน (ร้อยละ 22.9) ได้รับยาในกลุ่ม renin-angiotensin system (RAS) inhibitors ได้แก่ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) ร่วมด้วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 91.3 (105 คน) ได้รับเป็นยากลุ่ม ARBs คือ losartan ด้วยมัชยฐานขนาดยา เท่ากับ 50.0 [IQR: 25.0, 50.0] mg/day

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา 502 คน

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)
ข้อมูลทางประชากร	
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	
ชาย	234 (46.6)
หญิง	268 (53.4)
อายุ, ปี	59.0 [48.0, 67.0]
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)	
บัตรประกันสุขภาพ	338 (67.3)
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	138 (27.5)
ประกันสังคม	25 (5.0)
ไม่มีข้อมูล	1 (0.2)
น้ำหนัก, kg	57.4 [50.1, 64.0]
BMI, kg/m ²	22.2 [20.3, 24.4]
ข้อมูลทางคลินิก	
ระดับความดันโลหิต	
systolic BP, mmHg	139.00 [123.00, 158.00]
diastolic BP, mmHg	79.9±16.6
CKD stage, จำนวน (ร้อยละ)	
CKD-4	19 (3.8)
CKD-5	483 (96.2)
รูปแบบการบำบัดทดแทนไต, จำนวน (ร้อยละ)	
non-dialysis	52 (10.4)
PD	222 (44.2)
HD	228 (45.4)
โรคร่วม DM, จำนวน (ร้อยละ)	248 (49.4)

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASis, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 12 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา 502 คน (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
TSAT, ร้อยละ	26.0 [17.9, 36.0]
serum ferritin, $\mu\text{g/l}$	363.6 [164.9, 664.9]
eGFR, ml/min/1.73m^2	5.42 [3.92, 7.64]
Hb, g/dl	9.0 \pm 2.5
albumin, g/dl	3.50 [3.10, 3.90]
CRP, mg/l	65.73 \pm 88.45
iPTH, pg/ml	228.80 [107.80, 434.32]
cholesterol, mg/dl	175.50 [147.00, 209.25]
รายการยาที่ได้รับ	
EPO, จำนวน (ร้อยละ)	
Recormon	1 (0.2)
Hypercrit	474 (91.7)
Hema-plus	10 (1.9)
Hemax	17 (3.3)
การได้รับ RASi ร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)	115 (22.9)
ACEIs	9 (18)
ARBs	106 (21.1)

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASis, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

4.2 ข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ของการศึกษาตามวัตถุประสงค์การวิจัย

1. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่าและต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

ศึกษาผลของระดับ TSAT ต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO โดยพิจารณาจากค่า ERI โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ที่แตกต่างกัน โดยใช้ค่า median TSAT เป็นเกณฑ์ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม การศึกษานี้ใช้ค่า median TSAT ของตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด เท่ากับร้อยละ 26.0 [IQR: 17.9, 36.0] เนื่องจากยังไม่พบข้อมูลอ้างอิงก่อนหน้านี้เกี่ยวกับเกณฑ์การแบ่งระดับ TSAT กับการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ของประชากรไทย มีผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่ม $>$ median TSAT จำนวน 246 คน (ร้อยละ 49.0) และกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 256 คน (ร้อยละ 51.0) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO โดยพิจารณาจากค่า ERI โดยแบ่งเนื้อหาออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยค่า median TSAT

1.2 ผลการเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่จำแนกออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่า median TSAT

1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยค่า median TSAT (ดังแสดงในตารางที่ 13)

สิทธิ์การรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วย คือ บัตรประกันสุขภาพ ในกลุ่ม $>$ median TSAT 175 คน (ร้อยละ 71.1) และ กลุ่ม \leq median TSAT 163 คน (ร้อยละ 63.7)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่ม $>$ median TSAT แบ่งเป็นเพศหญิง 124 คน (ร้อยละ 50.4) เพศชาย 122 คน (ร้อยละ 49.6) และกลุ่ม \leq median TSAT แบ่งเป็นเพศหญิง 268 คน (ร้อยละ 53.4) เพศชาย 234 คน (ร้อยละ 46.6) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.190$) อายุ 59.5 [IQR: 48.0, 67.0] ปี และ 58.0 [48.3, 66.0] ปี ในกลุ่ม $>$ median TSAT และกลุ่ม \leq median TSAT ตามลำดับ ($p=0.276$) น้ำหนักในกลุ่ม $>$ median TSAT 56.7 [IQR: 50.0, 63.0] kg และกลุ่ม \leq median TSAT 57.2 [IQR: 51.1, 64.0] kg ($p=0.086$) BMI ในกลุ่ม $>$ median TSAT 22.1 [IQR: 20.3, 24.4] kg/m² และกลุ่ม \leq median TSAT 22.3 [IQR: 20.4, 24.4] kg/m² ($p=0.453$)

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่ม $>$ median TSAT และกลุ่ม \leq median TSAT ตามลำดับ ระดับความดันโลหิต SBP 138.0 [IQR: 124.0, 155.0] mmHg และ 140.0 [IQR: 123.0, 161.5] mmHg ($p=0.444$) ระดับความดันโลหิต DBP เฉลี่ย 77.2 \pm 14.0 mmHg และ 76.8 \pm 18.9

mmHg ($p=0.816$) และมีโรคร่วม DM 121 คน (ร้อยละ 49.2) และ 127 คน (ร้อยละ 49.6) ($p=0.925$)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่ม $>$ median TSAT และกลุ่ม \leq median TSAT ตามลำดับ eGFR 5.41 [IQR: 3.93, 7.38] ml/min/1.73m² และ 5.42 [IQR: 3.89, 7.79] ($p=0.168$) ระดับ Hb เฉลี่ย 9.0 \pm 2.4 g/dl และ 9.0 \pm 2.6 g/dl ($p=0.864$) ระดับ albumin 3.50 [IQR: 3.00, 3.82] g/dl และ 3.50 [IQR: 3.20, 3.90] g/dl ($p=0.272$) ระดับ CRP เฉลี่ย 31.45 \pm 51.16 mg/l และ 117.15 \pm 131.31 mg/l ($p=0.519$) ระดับ iPTH 244.00 [IQR: 106.80, 470.30] pg/ml และ 213.00 [IQR: 109.30, 417.90] pg/ml ($p=0.632$) ระดับ cholesterol 174.50 [IQR: 141.00, 213.25] mg/dl และ 176.00 [IQR: 151.00, 205.75] mg/dl ($p=0.661$)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มใช้เป็น Hypercrit[®] บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในกลุ่ม $>$ median TSAT จำนวน 236 คน (ร้อยละ 95.9) และกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 238 คน (ร้อยละ 93.0) ตามลำดับ ($p=0.252$) และการได้รับยากกลุ่ม RASi ร่วมด้วยในกลุ่ม $>$ median TSAT จำนวน 64 คน (ร้อยละ 26.0) และในกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 51 คน (ร้อยละ 19.9) ($p=0.104$)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่ม ได้แก่ ระยะของโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 5 ในกลุ่ม $>$ median TSAT จำนวน 241 คน (ร้อยละ 98.0) และกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 242 คน (ร้อยละ 94.5) ตามลำดับ ($p=0.044$) ส่วนรูปแบบการบำบัดทดแทนไต ในกลุ่ม $>$ median TSAT ส่วนใหญ่ได้รับ PD จำนวน 129 คน (ร้อยละ 52.5) และกลุ่ม \leq median TSAT ส่วนใหญ่ได้รับ HD จำนวน 133 คน (ร้อยละ 52.0) ตามลำดับ ($p=0.001$)

ข้อมูลตรวจติดตามสภาวะเหล็กในเลือด พบว่า ระดับ serum ferritin ของกลุ่ม $>$ median TSAT สูงกว่า กลุ่ม \leq median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (514.4 [IQR: 266.6, 900.9] μ g/l เทียบกับ 246.5 [IQR: 117.8, 497.7] μ g/l, $p<0.001$) และระดับ TSAT ของกลุ่ม $>$ median TSAT ก็สูงกว่า กลุ่ม \leq median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 36.0 [IQR: 30.9, 47.0] เทียบกับ ร้อยละ 17.9 [IQR: 13.0, 22.1, $p<0.001$])

ตารางที่ 13 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตาม median TSAT		P-value
		≤median TSAT group (n=256)	>median TSAT group (n=246)	
ข้อมูลทางประชากร				
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.190 ¹
ชาย	234 (46.6)	112 (43.8)	122 (49.6)	
หญิง	268 (53.4)	144 (56.2)	124 (50.4)	
อายุ, ปี	59.0 [48.0, 67.0]	58.0 [48.3, 66.0]	59.5 [48.0, 67.0]	0.276 ³
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)				
บัตรประกันสุขภาพ	338 (67.3)	163 (63.7)	175 (71.1)	
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	138 (27.5)	76 (29.7)	62 (25.2)	
ประกันสังคม	25 (5.0)	17 (6.6)	8 (3.3)	
ไม่มีข้อมูล	1 (0.2)	-	1 (0.4)	
น้ำหนัก, kg	57.4 [50.1, 64.0]	57.2 [51.1, 64.0]	56.7 [50.0, 63.0]	0.497 ³
BMI, kg/m ²	22.2 [20.3, 24.4]	22.3 [20.4, 24.4]	22.1 [20.3, 24.4]	0.453 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 13 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตาม median TSAT		P-value
		≤median TSAT group (n=256)	>median TSAT group (n=246)	
ข้อมูลทางคลินิก				
ระดับความดันโลหิต				
systolic BP, mmHg	139.0 [123.0, 158.0]	140.0 [123.0, 161.5]	138.0 [124.0, 155.0]	0.444 ³
diastolic BP, mmHg	79.9±16.6	76.8±18.9	77.2±14.0	0.816 ²
CKD stage, จำนวน (ร้อยละ)				0.044 ^{1†}
CKD-4	19 (3.8)	14 (5.5)	5 (2.0)	
CKD-5	483 (96.2)	242 (94.5)	241 (98.0)	
รูปแบบการบำบัดทดแทนไต, จำนวน (ร้อยละ)				0.001 ^{1†}
non-dialysis	52 (10.4)	30 (11.7)	22 (8.9)	
PD	222 (44.2)	93 (36.3)	129 (52.5)	
HD	228 (45.4)	133 (52.0)	95 (38.6)	
โรคร่วม DM, จำนวน (ร้อยละ)				0.925 ¹
	248 (49.4)	127 (49.6)	121 (49.2)	

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 13 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตาม median TSAT		P-value
		≤median TSAT group (n=256)	>median TSAT group (n=246)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
TSAT, ร้อยละ	26.0 [17.9, 36.0]	17.9 [13.0, 22.1]	36.0 [30.9, 47.0]	<0.001 ³⁺
serum ferritin, µg/l	363.6 [164.9, 664.9]	246.5 [117.8, 497.7]	514.4 [266.6, 900.9]	<0.001 ³⁺
eGFR, ml/min/1.73m ²	5.42 [3.92, 7.64]	5.42 [3.89, 7.79]	5.41 [3.93, 7.38]	0.168 ³
Hb, g/dl	9.0±2.5	9.0±2.6	9.0±2.4	0.864 ²
albumin, g/dl	3.50 [3.10, 3.90]	3.50 [3.20, 3.90]	3.50 [3.00, 3.82]	0.272 ³
CRP, mg/l	65.73±88.45	117.15±131.31	31.45±51.16	0.519 ²
iPTH, pg/ml	228.80 [107.80, 434.32]	213.00 [109.30, 417.90]	244.00 [106.80, 470.30]	0.632 ³
cholesterol, mg/dl	175.50 [147.00, 209.25]	176.00 [151.00, 205.75]	174.50 [141.00, 213.25]	0.661 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

⁺ พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 13 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตาม median TSAT		P-value
		≤median TSAT group (n=256)	>median TSAT group (n=246)	
รายการยาที่ได้รับ				
EPO, จำนวน (ร้อยละ)				0.252 ¹
Recormon [®]	1 (0.2)	0	1	
Hypercrit [®]	474 (91.7)	238 (93.0)	236 (95.9)	
Hema-plus [®]	10 (1.9)	6 (2.3)	4 (1.6)	
Hemax [®]	17 (3.3)	12 (4.7)	5 (2.0)	
การได้ RASi ร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)				
RASi	115 (22.9)	51 (19.9)	64 (26.0)	0.104 ¹
ACEIs	9 (1.8)	4 (1.6)	5 (2.0)	0.747 ¹
ARBs	106 (21.1)	47 (18.4)	59 (24.0)	0.123 ¹

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

1.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI ระหว่างผู้ป่วยที่จำแนกออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่า median

TSAT

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ด้วยการพิจารณาจากค่า ERI ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งนอกจากพิจารณาที่ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยใช้แล้ว ยังมีการใช้ระดับ Hb ของผู้ป่วยจากขนาดการใช้ยา EPO นั้นและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณร่วมด้วยพบว่า กลุ่ม >median TSAT มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่ม ≤median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 15.04 [IQR: 9.74, 20.25] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 17.06 [IQR: 12.12, 22.50] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ (p=0.003) ดังแสดงในตารางที่ 14 และรูปภาพที่ 5 ผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT มีค่า ERI สูงสุด เท่ากับ 51.36 IU/kg/week per g/dl ต่ำสุด เท่ากับ 2.43 IU/kg/week per g/dl ส่วนในกลุ่ม ≤median TSAT มีค่า ERI สูงสุด เท่ากับ 74.26 IU/kg/week per g/dl ต่ำสุด เท่ากับ 1.76 IU/kg/week per g/dl

การกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI ดังแสดงในรูปภาพที่ 6 ซึ่งผู้ป่วยที่ทำการศึกษาร้อยละ 24.9 (128 คน) มี ERI อยู่ในช่วง 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl รองลงมา คือ ช่วง 10.01-15.00 (119 คน, ร้อยละ 23.7) และช่วง 5.01-10.00 (81 คน, ร้อยละ 16.1) ตามลำดับ

ตารางที่ 14 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของตัวอย่างที่ทำการศึกษาเมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตาม median TSAT		P-value
		≤median TSAT group (n=256)	>median TSAT group (n=246)	
EPO dose, IU/week	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [4,000, 8,000]	<0.001 ^{2†}
Hb, g/dl	9.0±2.3	8.81±2.2	9.3±2.4	0.018 ^{1†}
ERI, IU/kg/week per g/dl	16.42 [11.26, 21.25]	17.06 [12.12, 22.50]	15.04 [9.74, 20.25]	0.003 ^{2†}

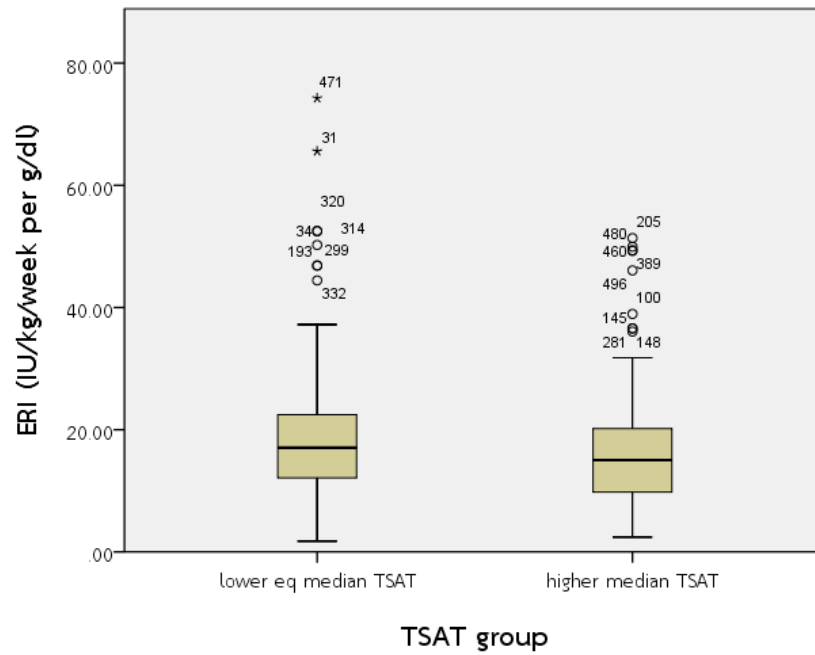
¹ ทดสอบด้วย Student t-test, ² ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

† พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

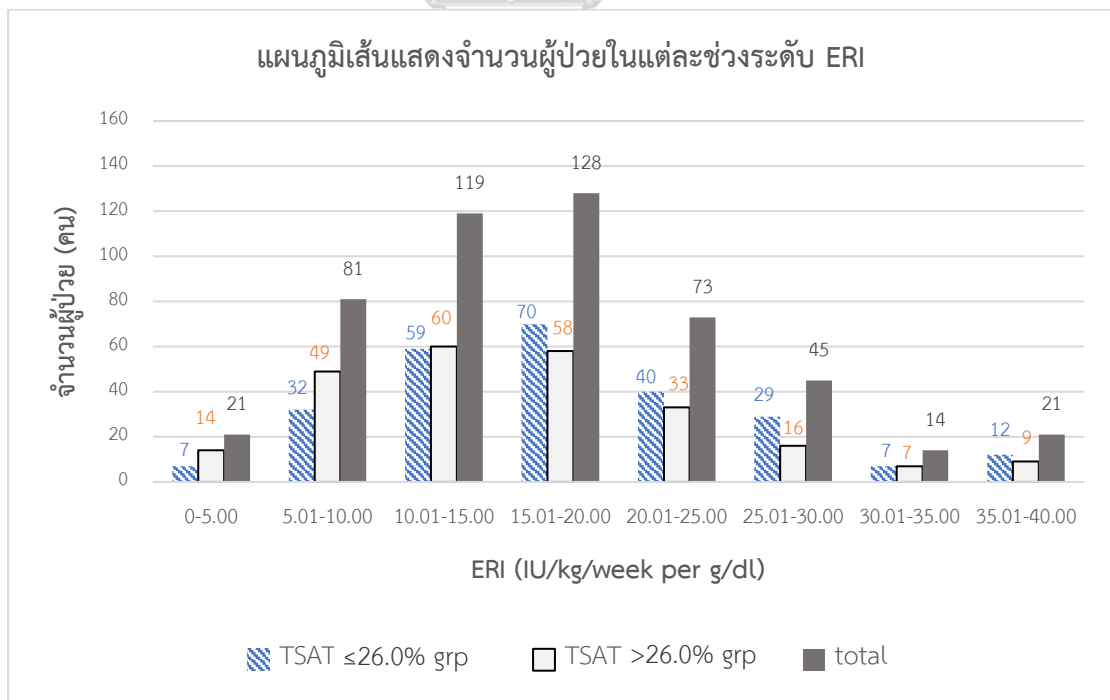
median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

TSAT, transferrin saturation; EPO, erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; Hb, hemoglobin



รูปภาพที่ 5 box plot แสดง ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วย median TSAT



รูปภาพที่ 6 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วย median TSAT

2. การศึกษาเปรียบเทียบขนาดยา EPO ต่อสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT สูงกว่า และต่ำกว่ามัธยฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา

ศึกษาผลของระดับ TSAT ต่อการขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ที่แตกต่างกัน โดยใช้ค่า median TSAT เป็นเกณฑ์ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม เนื่องจากยังไม่พบข้อมูลอ้างอิงก่อนหน้านี้เกี่ยวกับเกณฑ์การแบ่งระดับ TSAT กับการตอบสนองต่อการรักษา EPO ของประชากรไทย ซึ่งค่า median TSAT ของตัวอย่างในการศึกษาทั้งหมด ซึ่งเท่ากับร้อยละ 26.0 [IQR: 17.9, 36.0] มีผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 246 คน (ร้อยละ 49.0) และกลุ่ม ≤median TSAT จำนวน 256 คน (ร้อยละ 51.0) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ แบ่งเนื้อหาออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

2.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยค่า median TSAT

2.2 ผลการเปรียบเทียบขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่จำแนกออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่า median TSAT

2.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยค่า median TSAT (ดังแสดงในตารางที่ 13)

สิทธิการรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วย คือ บัตรประกันสุขภาพ ในกลุ่ม >median TSAT 175 คน (ร้อยละ 71.1) และ กลุ่ม ≤median TSAT 163 คน (ร้อยละ 63.7)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่ม >median TSAT แบ่งเป็นเพศหญิง 124 คน (ร้อยละ 50.4) เพศชาย 122 คน (ร้อยละ 49.6) และกลุ่ม ≤median TSAT แบ่งเป็นเพศหญิง 268 คน (ร้อยละ 53.4) เพศชาย 234 คน (ร้อยละ 46.6) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.190$) อายุ 59.5 [IQR: 48.0, 67.0] ปี และ 58.0 [48.3, 66.0] ปี ในกลุ่ม >median TSAT และกลุ่ม ≤median TSAT ตามลำดับ ($p=0.276$) น้ำหนักในกลุ่ม >median TSAT 56.7 [IQR: 50.0, 63.0] kg และกลุ่ม ≤median TSAT 57.2 [IQR: 51.1, 64.0] kg ($p=0.086$) BMI ในกลุ่ม >median TSAT 22.1 [IQR: 20.3, 24.4] kg/m² และกลุ่ม ≤median TSAT 22.3 [IQR: 20.4, 24.4] kg/m² ($p=0.453$)

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่ม >median TSAT และกลุ่ม ≤median TSAT ตามลำดับ ระดับความดันโลหิต SBP 138.0 [IQR: 124.0, 155.0] mmHg และ 140.0 [IQR: 123.0, 161.5] mmHg ($p=0.444$) ระดับความดันโลหิต DBP เฉลี่ย 77.2±14.0 mmHg และ 76.8±18.9 mmHg ($p=0.816$) และมีโรคร่วม DM 121 คน (ร้อยละ 49.2) และ 127 คน (ร้อยละ 49.6) ($p=0.925$)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่ม >median TSAT และกลุ่ม ≤median TSAT ตามลำดับ eGFR 5.41 [IQR: 3.93, 7.38] ml/min/1.73m² และ 5.42 [IQR: 3.89, 7.79] (p=0.168) ระดับ Hb เฉลี่ย 9.0±2.4 g/dl และ 9.0±2.6 g/dl (p=0.864) ระดับ albumin 3.50 [IQR: 3.00, 3.82] g/dl และ 3.50 [IQR: 3.20, 3.90] g/dl (p=0.272) ระดับ CRP เฉลี่ย 31.45±51.16 mg/l และ 117.15±131.31 mg/l (p=0.519) ระดับ iPTH 244.00 [IQR: 106.80, 470.30] pg/ml และ 213.00 [IQR: 109.30, 417.90] pg/ml (p=0.632) ระดับ cholesterol 174.50 [IQR: 141.00, 213.25] mg/dl และ 176.00 [IQR: 151.00, 205.75] mg/dl (p=0.661)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มใช้เป็น Hypercrit® บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 236 คน (ร้อยละ 95.9) และกลุ่ม ≤median TSAT จำนวน 238 คน (ร้อยละ 93.0) ตามลำดับ (p=0.252) และการได้รับยากกลุ่ม RASi ร่วมด้วยในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 64 คน (ร้อยละ 26.0) และในกลุ่ม ≤median TSAT จำนวน 51 คน (ร้อยละ 19.9) (p=0.104)

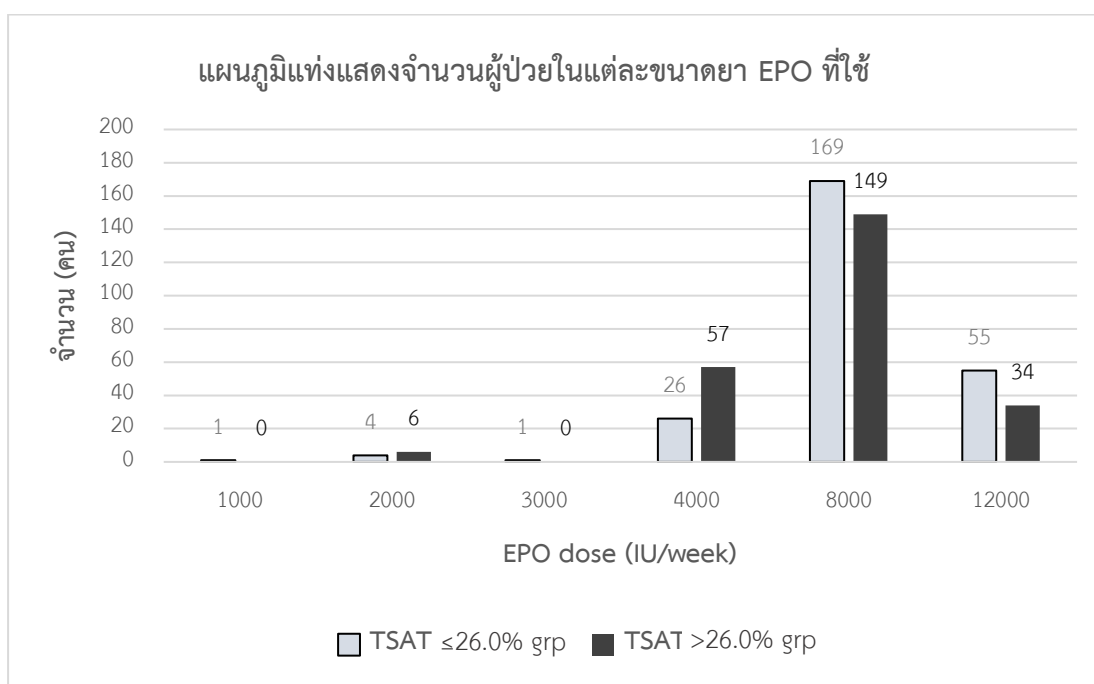
- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่ม ได้แก่ ระยะของโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 5 ในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 241 คน (ร้อยละ 98.0) และกลุ่ม ≤median TSAT จำนวน 242 คน (ร้อยละ 94.5) ตามลำดับ (p=0.044) ส่วนรูปแบบการบำบัดทดแทนไต ในกลุ่ม >median TSAT ส่วนใหญ่ได้รับ PD จำนวน 129 คน (ร้อยละ 52.5) และกลุ่ม ≤median TSAT ส่วนใหญ่ได้รับ HD จำนวน 133 คน (ร้อยละ 52.0) ตามลำดับ (p=0.001)

ข้อมูลตรวจติดตามสถานะเหล็กในเลือด พบว่า ระดับ serum ferritin ของกลุ่ม >median TSAT สูงกว่า กลุ่ม ≤median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (514.4 [IQR: 266.6, 900.9] µg/l เทียบกับ 246.5 [IQR: 117.8, 497.7] µg/l, p<0.001) และระดับ TSAT ของกลุ่ม >median TSAT ก็สูงกว่า กลุ่ม ≤median TSAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 36.0 [IQR: 30.9, 47.0] เทียบกับ ร้อยละ 17.9 [IQR: 13.0, 22.1, p<0.001])

2.2 ผลการเปรียบเทียบขนาดการใช้ยา EPO ต่อสัปดาห์ระหว่างผู้ป่วยที่จำแนกออกเป็น 2 กลุ่มด้วยค่า median TSAT

ผลจากการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบขนาดยา EPO ที่ได้รับต่อสัปดาห์ ระหว่างตัวอย่างในการศึกษาที่ถูกแบ่งกลุ่มด้วย พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 8,000 [IQR: 4,000, 8,000] IU/week และ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week ในกลุ่ม >median TSAT และกลุ่ม ≤median TSAT ตามลำดับ (P <0.001) ดังแสดงในตารางที่ 14 และมีการกระจายตัวของ

จำนวนผู้ป่วยในแต่ละขนาดยา EPO ดังแสดงในรูปภาพที่ 7 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา EPO ในขนาด 8,000 IU/week โดยในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 149 คน (ร้อยละ 60.6) และในกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 169 คน (ร้อยละ 66.0) รองลงมา คือ ขนาด 4,000 IU/week ในกลุ่ม >median TSAT จำนวน 57 (ร้อยละ 23.2) และขนาด 12,000 IU/week ในกลุ่ม \leq median TSAT จำนวน 55 คน (ร้อยละ 21.5)

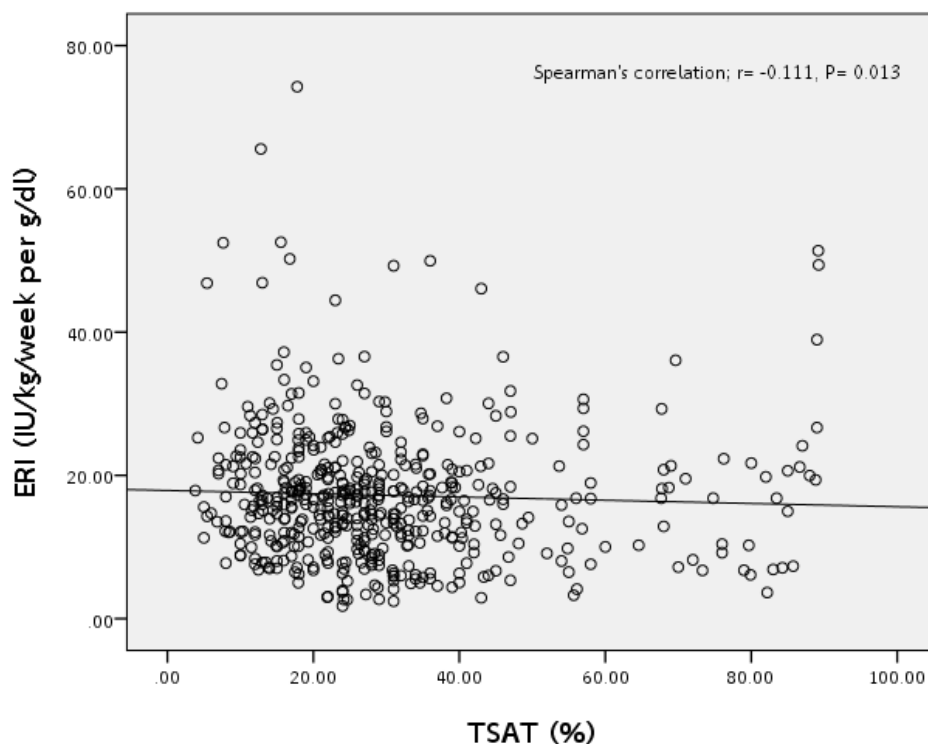


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปภาพที่ 7 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT

3. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับ TSAT และ ERI ของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา

ผู้วิจัยได้ทำ scatter plot แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง TSAT กับ ERI ในรูปภาพที่ 8 และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง 2 ตัวแปรดังกล่าว ทั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายตัวไม่ปกติ จึงใช้การทดสอบ Spearman's rank correlation ในการทดสอบสมมติฐาน ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับค่า TSAT กับ ค่า ERI พบว่า TSAT กับค่า ERI มีความสัมพันธ์กันเชิงเส้นแบบผกผันในระดับน้อยมาก (Spearman's correlation; $r = -0.111$, $p=0.013$)



รูปภาพที่ 8 scatter plot ระหว่างระดับ TSAT กับ ERI

4. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30

ศึกษาผลของระดับ TSAT ต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO โดยพิจารณาจากค่า ERI ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีระดับ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/l}$ ซึ่งระดับ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/l}$ เป็นค่าขอบบนของระดับ serum ferritin ที่แนวเวชปฏิบัติทั่วไปแนะนำในผู้ป่วย CKD^[19, 45] จำนวน 312 คน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ที่แตกต่างกัน โดยพิจารณาจากค่า TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 ซึ่งเป็นระดับที่แนวเวชปฏิบัติทั่วไป^[19, 45] แนะนำว่า ผู้ป่วย CKD ควรได้รับยาเสริมเหล็กเมื่อ TSAT \leq ร้อยละ 30 เพื่อให้แน่ใจว่ามีปริมาณของธาตุเหล็กเพียงพอสำหรับการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีการกระตุ้น erythropoiesis จากยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการปริมาณเหล็กมากขึ้น รวมถึงมีรายงานจากการศึกษาของ Gaweda และคณะ^[37] ที่พบว่า TSAT มีผลสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับ Hb อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p < 0.05$) โดยผู้ป่วย CKD ที่ได้รับยา EPO จะมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นสูงสุด เมื่อ TSAT เพิ่มขึ้นไปถึงระดับร้อยละ 34 และหลังจากนั้นการเพิ่มขึ้นของระดับ Hb จะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ผู้วิจัยจึงเลือกระดับ TSAT ที่ร้อยละ 30 เป็นเกณฑ์ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อศึกษาผลของระดับ TSAT ที่มีต่อค่า ERI

ผู้ป่วยถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับมีค่า TSAT $>$ ร้อยละ 30 จำนวน 84 คน (ร้อยละ 26.9) และกลุ่มที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับมีค่า TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 228 คน (ร้อยละ 73.1) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า ERI โดยแบ่งเนื้อหาออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มี TSAT $>$ ร้อยละ 30 กับกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30

4.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI ในผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มี TSAT $>$ ร้อยละ 30 กับกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มี TSAT $>$ ร้อยละ 30 กับกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 (ดังแสดงในตารางที่ 15)

สิทธิ์การรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วย คือ บัตรประกันสุขภาพ ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 58 คน (ร้อยละ 69.0) และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 126 คน (ร้อยละ 55.3)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 แบ่งเป็นเพศหญิง 39 คน (ร้อยละ 46.4) เพศชาย 49 คน (ร้อยละ 53.6) และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 แบ่งเป็นเพศหญิง 127 คน (ร้อยละ 55.7) เพศชาย 101 คน (ร้อยละ 44.3) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.145$) อายุ 59.0 [IQR: 46.2, 65.8] ปี และ 58.0 [49.0, 66.0] ปี ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 ตามลำดับ ($p=0.581$) น้ำหนัก ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 57.5 [IQR: 51.2, 65.0] kg และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 58.0 [IQR: 50.6, 65.7] kg ($p=0.573$) BMI ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 22.3 [IQR: 20.4, 24.7] kg/m^2 และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 22.4 [IQR: 20.3, 24.8] kg/m^2 ($p=0.695$)

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 ตามลำดับ ระดับความดันโลหิต SBP 137.0 [IQR: 123.8, 152.0] mmHg และ 141.0 [IQR: 125.0, 162.25] mmHg ($p=0.084$) ระดับความดันโลหิต DBP เฉลี่ย 76.8 ± 12.0 mmHg และ 76.3 ± 18.3 mmHg ($p=0.833$) ระยะของโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 5 ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30

จำนวน 82 คน (ร้อยละ 97.6) และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 216 คน (ร้อยละ 94.7) ตามลำดับ (p=0.275) รูปแบบการบำบัดทดแทนไต ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 ได้รับ PD มากที่สุด จำนวน 39 คน (ร้อยละ 46.4) และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 ได้รับ HD มากที่สุด จำนวน 125 คน (ร้อยละ 54.8) ตามลำดับ (p=0.076) และมีโรคร่วม DM 40 คน (ร้อยละ 47.6) และ 118 คน (ร้อยละ 51.8) (p=0.517)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 ตามลำดับ eGFR 5.4 [IQR: 3.73, 7.66] mL/min/1.73m² และ 5.49 [IQR: 3.99, 8.17] (p=0.446) ระดับ Hb เฉลี่ย 9.1 \pm 2.2 g/dl และ 9.2 \pm 2.6 g/dl (p=0.821) ระดับ albumin 3.55 [IQR: 3.12, 3.90] g/dl และ 3.60 [IQR: 3.20, 3.98] g/dl (p=0.613) ระดับ CRP เฉลี่ย 1.92 \pm 1.11 mg/l และ 117.15 \pm 131.31 mg/l (p=0.340) ระดับ iPTH 258.70 [IQR: 105.40, 498.95] pg/ml และ 219.30 [IQR: 110.70, 436.00] pg/ml (p=0.504) ระดับ cholesterol 172.00 [IQR: 14.00, 213.75] mg/dl และ 179.00 [IQR: 152.25, 209.75] mg/dl (p=0.511)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มใช้เป็น Hypercrit® บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 จำนวน 80 คน (ร้อยละ 95.2) และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 212 คน (ร้อยละ 93.0) ตามลำดับ (p=0.298)

■ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ข้อมูลตรวจติดตามสถานะเหล็กในเลือด ของผู้ป่วยทั้งหมด 312 คน พบว่า ระดับ serum ferritin 207.2 [IQR: 112.6, 327.8] μ g/l ระดับ TSAT ร้อยละ 23.0 [IQR: 16.0, 31.0] serum ferritin เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา ตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย พบว่า serum ferritin ในผู้ป่วยกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 สูงกว่ากลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (301.4 [IQR: 172.0, 369.7] μ g/l เทียบกับ 179.8 [IQR: 94.8, 287.5] μ g/l, p<0.001) และระดับ TSAT ของกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 ก็สูงกว่า กลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 36.0 [IQR: 33.0, 43.8] เทียบกับ ร้อยละ 18.6 [IQR: 14.1, 24.0], p<0.001)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ พบว่า การได้รับยากกลุ่ม RASi ร่วมด้วยในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 จำนวน 24 คน (ร้อยละ 28.6) และในกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 33 คน (ร้อยละ 14.5) (p=0.004)

ตารางที่ 15 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30

ข้อมูล	แบ่งกลุ่มผู้ป่วย serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=312)	ด้วยค่า TSAT		
		TSAT $\leq 30\%$ (n=228)	TSAT $> 30\%$ (n=84)	
ข้อมูลทางประชากร				
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.145 ¹
ชาย	146 (46.8)	101 (44.3)	45 (53.6)	
หญิง	166 (52.2)	127 (55.7)	39 (46.4)	
อายุ, ปี	59.0 [48.0, 66.0]	58.0 [49.0, 67.0]	59.0 [46.2, 65.8]	0.581 ³
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)				
บัตรประกันสุขภาพ	25 (5.0)	126 (55.3)	58 (69.0)	
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	338 (67.3)	85 (37.3)	22 (26.2)	
ประกันสังคม	138 (27.5)	17 (7.4)	3 (3.6)	
ไม่มีข้อมูล	1 (0.2)	0	1 (1.2)	
น้ำหนัก, kg	58.0 [51.0, 65.0]	58.0 [50.6, 65.7]	57.5 [51.2, 65.0]	0.573 ³
BMI, kg/m^2	22.4 [20.4, 24.8]	22.4 [20.3, 24.8]	22.3 [20.4, 24.7]	0.695 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 15 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 (ต่อ)

ข้อมูล	แบ่งกลุ่มผู้ป่วย serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=312)	ด้วยค่า TSAT		
		TSAT $\leq 30\%$ (n=228)	TSAT $> 30\%$ (n=84)	
ข้อมูลทางคลินิก				
ระดับความดันโลหิต				
systolic BP, mmHg	139.00 [124.00, 157.25]	141.0 [125.0, 162.25]	137.0 [123.8, 152.0]	0.084 ³
diastolic BP, mmHg	76.41 \pm 16.95	76.30 \pm 18.32	76.76 \pm 12.03	0.833 ²
CKD stage, จำนวน (ร้อยละ)				
CKD-4	14 (4.5)	12 (5.3)	2 (2.4)	0.275 ¹
CKD-5	298 (95.5)	216 (94.7)	82 (97.6)	
รูปแบบการบำบัดทดแทนไต, จำนวน (ร้อยละ)				
non-dialysis	38 (12.2)	28 (12.3)	10 (11.9)	0.076 ¹
PD	114 (36.5)	75 (32.9)	39 (46.4)	
HD	160 (51.3)	125 (54.8)	35 (41.7)	
โรคร่วม DM, จำนวน (ร้อยละ)				
	158 (50.6)	118 (51.8)	40 (47.6)	0.517 ¹

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 15 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 (ต่อ)

ข้อมูล	แบ่งกลุ่มผู้ป่วย serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=312)	ด้วยค่า TSAT		
		TSAT $\leq 30\%$ (n=228)	TSAT $> 30\%$ (n=84)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
TSAT, ร้อยละ	23.0 [16.0, 31.0]	18.6 [14.1, 24.0]	36.0 [33.0, 43.8]	$<0.001^{3 \dagger}$
serum ferritin, $\mu\text{g/l}$	207.2 [112.6, 327.8]	179.8 [94.8, 287.5]	301.4 [172.0, 369.7]	$<0.001^{3 \dagger}$
eGFR, ml/min/1.73m^2	5.46 [3.83, 8.12]	5.49 [3.99, 8.27]	5.42 [3.73, 7.66]	0.446 ³
Hb, g/dl	9.2 \pm 2.5	9.2 \pm 2.6	9.1 \pm 2.2	0.821 ²
albumin, g/dl	3.60 [3.20, 3.90]	3.60 [3.20, 3.98]	3.55 [3.12, 3.90]	0.613 ³
CRP, mg/l	59.53 \pm 100.87	117.15 \pm 131.31	1.92 \pm 1.11	0.340 ²
iPTH, pg/ml	241.90 [107.05, 456.28]	219.30 [110.70, 436.00]	258.70 [105.40, 498.95]	0.504 ³
cholesterol, mg/dl	176.00 [150.25, 211.75]	179.00 [152.25, 209.75]	172.00 [145.00, 213.75]	0.511 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 15 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ณ index date เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 (ต่อ)

ข้อมูล	แบ่งกลุ่มผู้ป่วย serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$			P-value
	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=312)	ด้วยค่า TSAT		
		TSAT $\leq 30\%$ (n=228)	TSAT $> 30\%$ (n=84)	
รายการยาที่ได้รับ				
EPO, จำนวน (ร้อยละ)				0.298 ⁴
Recormon [®]	1 (0.3)	0	1 (1.2)	
Hypercrit [®]	292 (93.6)	212 (93.0)	80 (95.2)	
Hema-plus [®]	4 (1.3)	4 (1.7)	0	
Hemax [®]	15 (4.8)	12 (5.3)	3 (3.6)	
การได้ RASi ร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)				
RASi	57 (18.3)	33 (14.5)	24 (28.6)	0.004 ^{1 †}
ACEIs	3 (1.0)	1 (0.4)	2 (2.4)	0.178 ⁴
ARBs	54 (17.3)	32 (14.0)	22 (26.2)	0.012 ^{1 †}

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

4.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI ในผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ระหว่างกลุ่มที่มี TSAT $>$ ร้อยละ 30 กับกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30

ผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ในการศึกษา มีขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 เท่ากับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week และกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 เท่ากับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week ($p=0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 16 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขนาดยา EPO ดังแสดงในรูปภาพที่ 9 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา EPO ในขนาด 8,000 IU/week โดยในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 จำนวน 57 คน (ร้อยละ 67.9) และในกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 146 คน (ร้อยละ 64.0) รองลงมา คือ ขนาด 4,000 IU/week ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 จำนวน 20 (ร้อยละ 23.8) และขนาด 12,000 IU/week ในกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 53 คน (ร้อยละ 23.2)

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ด้วยการพิจารณาจากค่า ERI ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งนอกจากพิจารณาที่ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยใช้แล้ว ยังมีการใช้ระดับ Hb ของผู้ป่วยจากขนาดการใช้ยา EPO นั้นและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณร่วมด้วย พบว่า กลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 14.76 [IQR: 10.05, 18.30] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ ($p=0.030$) ดังแสดงในตารางที่ 16 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI ดังแสดงในรูปภาพที่ 10 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 มีการกระจายตัวของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl มากที่สุด จำนวน 24 คน (ร้อยละ 28.6) รองลงมา คือ ช่วง 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl จำนวน 23 คน (ร้อยละ 27.4) ส่วนกลุ่มที่มี TSAT \leq ร้อยละ 30 มีการกระจายตัวของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl มากที่สุด จำนวน 66 คน (ร้อยละ 28.9) รองลงมา คือ ช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl จำนวน 55 คน (ร้อยละ 24.1)

ตารางที่ 16 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วย TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30

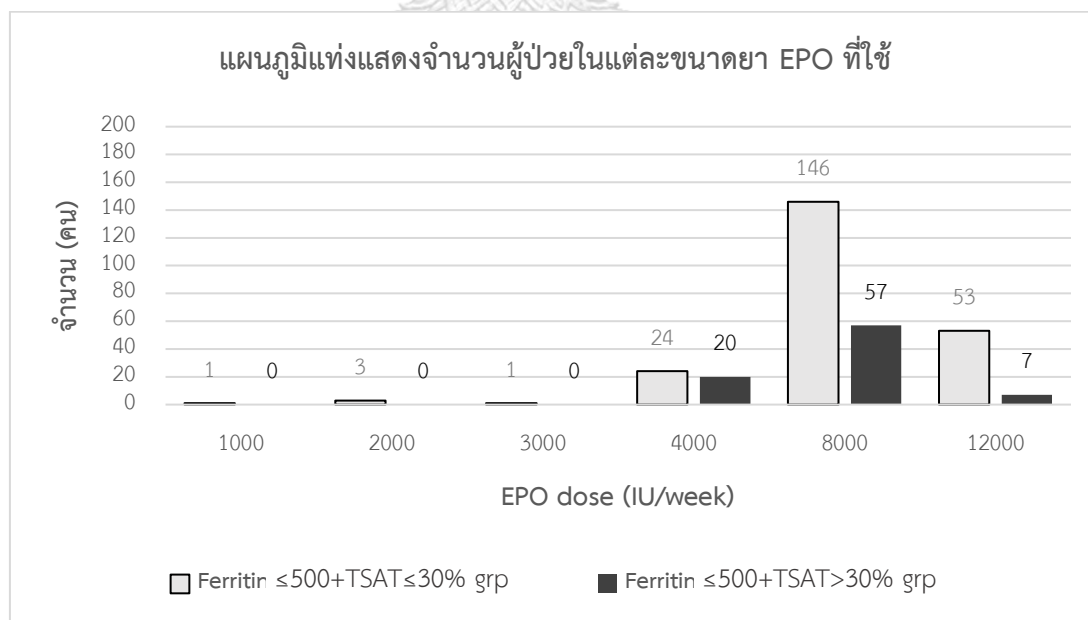
ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=312)	แบ่งกลุ่มผู้ป่วย serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ด้วยค่า TSAT		P-value
		ด้วยค่า TSAT		
		TSAT $\leq 30\%$ (n=228)	TSAT $> 30\%$ (n=84)	
EPO dose, IU/week	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	0.001 ^{2†}
Hb, g/dl	9.2 \pm 2.2	9.1 \pm 2.2	9.5 \pm 2.1	0.194 ¹
ERI, IU/kg/week per g/dl	16.00 [11.33, 20.27]	16.38 [11.89, 20.98]	14.76 [10.05, 18.30]	0.030 ^{2†}

¹ ทดสอบด้วย Independent t-test, ² ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

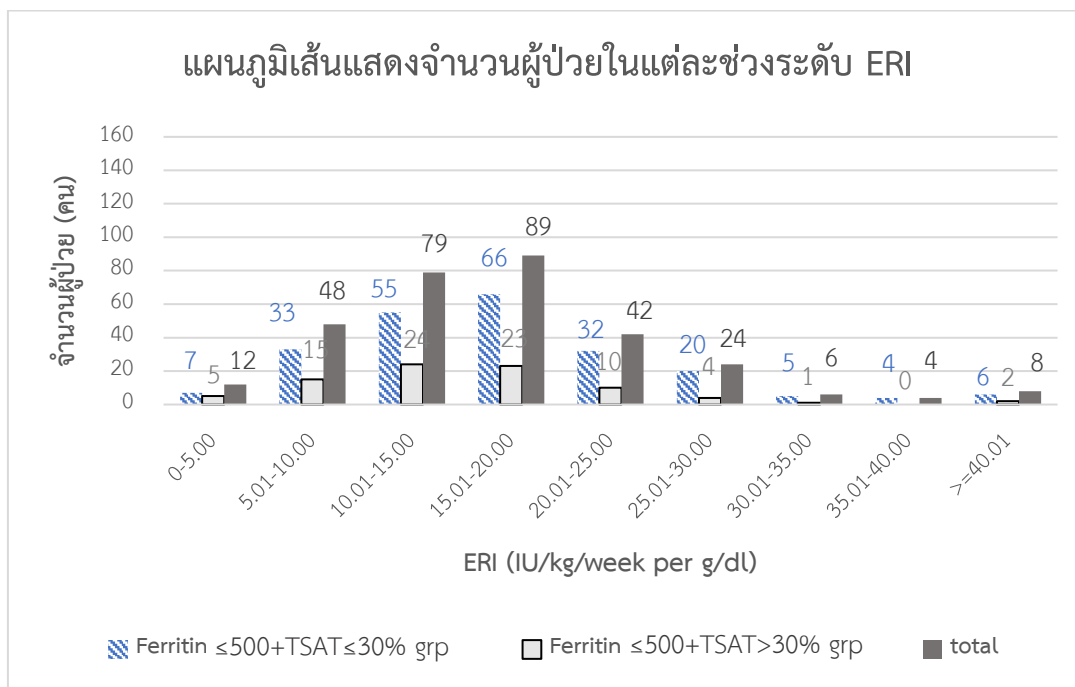
[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

TSAT, transferrin saturation; EPO, erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; Hb, hemoglobin



รูปภาพที่ 9 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30



รูปภาพที่ 10 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/l}$ ด้วยระดับ TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30

5. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ $500 \mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ $500 \mu\text{g/l}$ ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30

การศึกษาวัตถุประสงค์นี้ ต้องการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า ERI ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเมื่อพิจารณาจากค่า serum ferritin ร่วมกับค่า TSAT โดยใช้เกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการเสริมธาตุเหล็ก ทั้งที่ได้/ไม่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO อยู่ ตามคำแนะนำของ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[45] และคำแนะนำสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 ของประเทศไทย^[19] เป็นเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม

ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 502 คน ถูกแบ่งออกเป็น กลุ่มที่มีสภาวะเหล็กในเลือดเข้าตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก คือ ที่มีระดับ serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/l}$ ร่วมกับมีระดับ TSAT \leq ร้อยละ 30 จำนวน 228 คน (ร้อยละ 45.4) และกลุ่มที่มีสภาวะเหล็กในเลือดไม่เข้าตามเกณฑ์

พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 274 คน (ร้อยละ 54.6) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของการตอบสนองต่อการให้ยา EPO โดยพิจารณาจากค่า ERI โดยแบ่งเนื้อหาออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มระหว่างผู้ป่วยที่มีค่า serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับค่า TSAT \leq ร้อยละ 30

5.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีค่า serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าตามเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับค่า TSAT \leq ร้อยละ 30

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มระหว่างผู้ป่วยที่มีค่า serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 (ดังแสดงในตารางที่ 17)

วิธีการรักษาส่วนใหญ่ คือ บัตรประกันสุขภาพ ในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก 126 คน (ร้อยละ 55.3) และ กลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก 212 คน (ร้อยละ 77.4)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก แบ่งเป็นเพศหญิง 127 คน (ร้อยละ 55.7) เพศชาย 101 คน (ร้อยละ 44.3) และกลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริม แบ่งเป็นเพศหญิง 141 คน (ร้อยละ 51.5) เพศชาย 133 คน (ร้อยละ 48.5) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.343$) อายุ 58.0 [IQR: 49.0, 67.0] ปี และ 59.0 [48.0, 67.0] ปี ($p=0.749$) น้ำหนัก 58.0 [IQR: 50.6, 65.7] kg และ 57.0 [IQR: 50.0, 63.0] kg ($p=0.087$) BMI 22.4 [IQR: 20.3, 24.8] kg/m^2 และ 22.1 [IQR: 20.3, 24.2] kg/m^2 ($p=0.151$) ตามลำดับ

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก และไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มีระดับความดันโลหิต SBP 141.0 [IQR: 125.0, 162.2] mmHg และ 138.0 [IQR: 123.0, 155.0] mmHg ($p=0.242$) ระดับความดันโลหิต DBP เฉลี่ย 76.3 ± 18.3 mmHg และ 77.5 ± 15.1 mmHg ($p=0.489$) ระยะของโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่อยู่ระยะที่ 5 216 คน (ร้อยละ 94.7) และ 267 คน (ร้อยละ 97.6) ($p=0.113$) และมีโรคร่วม DM 118 คน (ร้อยละ 51.8) และ 130 คน (ร้อยละ 48.2) ($p=0.336$) ตามลำดับ

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก และไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มีระดับ eGFR 5.49 [IQR: 3.99, 8.27] ml/min/1.73m^2 และ

5.41 [IQR: 3.89, 7.20] ($p=0.077$) ระดับ Hb เฉลี่ย 9.2 ± 2.6 g/dl และ 8.8 ± 2.4 g/dl ($p=0.054$) ระดับ CRP เฉลี่ย 117.15 ± 131.31 mg/l และ 31.45 ± 51.16 mg/l ($p=0.519$) ระดับ iPTH 219.30 [IQR: 110.70, 436.00] pg/ml และ 229.60 [IQR: 106.30, 434.40] pg/ml ($p=0.933$) ระดับ cholesterol 179.00 [IQR: 152.25, 209.75] mg/dl และ 173.00 [IQR: 141.75, 209.50] mg/dl ($p=0.219$) ตามลำดับ

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มใช้เป็น Hypercrit® บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 212 คน (ร้อยละ 93.0) และกลุ่มไม่เข้าเกณฑ์ให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 262 คน (ร้อยละ 95.60) ตามลำดับ ($p=0.114$)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ รูปแบบการบำบัดทดแทนไต ในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ได้รับ HD มากที่สุด จำนวน 125 คน (ร้อยละ 54.8) และกลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ได้รับ PD มากที่สุด จำนวน 147 คน (ร้อยละ 53.6) ตามลำดับ ($p<0.001$)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มีระดับ albumin สูงกว่ากลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.60 [IQR: 3.20, 3.98] g/dl เทียบกับ 3.40 [IQR: 3.00, 3.80] g/dl, $p=0.005$)

ข้อมูลตรวจติดตามสภาวะเหล็กในเลือด พบว่า ระดับ serum ferritin ของกลุ่มผู้ป่วยในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (179.8 [IQR: 94.8, 287.5] $\mu\text{g/l}$ เทียบกับ 642.2 [IQR: 433.9, 966.9] $\mu\text{g/l}$, $p<0.001$) และมีระดับ TSAT ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 18.6 [IQR: 14.1, 24.0] เทียบกับ ร้อยละ 35.0 [IQR: 27.0, 46.0] ตามลำดับ, ($p<0.0001$))

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ พบว่า การได้รับยากกลุ่ม RASi ในผู้ป่วยกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 33 คน (ร้อยละ 14.5) เทียบกับ 82 คน (ร้อยละ 29.9) ($p<0.001$)

ตารางที่ 17 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (serum ferritin \leq 500 μ g/l+TSAT \leq 30%)		P-value
		เข้าเกณฑ์ (n=228)	ไม่เข้าเกณฑ์ (n=274)	
ข้อมูลทางประชากร				
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.343 ¹
ชาย	234 (46.6)	101 (44.3)	133 (48.5)	
หญิง	268 (53.4)	127 (55.7)	141 (51.5)	
อายุ, ปี	59.0 [48.0, 67.0]	58.0 [49.0, 67.0]	59.0 [48.0, 67.0]	0.749 ³
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)				-
บัตรประกันสุขภาพ	338 (67.3)	126 (55.3)	212 (77.4)	
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	138 (27.5)	85 (37.3)	53 (19.3)	
ประกันสังคม	25 (5.0)	17 (7.4)	8 (2.9)	
ไม่มีข้อมูล	1 (0.2)	0	1 (0.4)	
น้ำหนัก, kg	57.4 [50.1, 64.0]	58.0 [50.6, 65.7]	57.0 [50.0, 63.0]	0.087 ³
BMI, kg/m ²	22.2 [20.3, 24.4]	22.4 [20.3, 24.8]	22.1 [20.3, 24.2]	0.151 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 17 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (serum ferritin \leq 500 μ g/l+TSAT \leq 30%)		P-value
		เข้าเกณฑ์ (n=228)	ไม่เข้าเกณฑ์ (n=274)	
ข้อมูลทางคลินิก				
ระดับความดันโลหิต				
systolic BP, mmHg	139.0 [123.0, 158.0]	141.00 [125.00, 162.25]	138.00 [123.00, 155.00]	0.242 ³
diastolic BP, mmHg	79.9 \pm 16.6	76.3 \pm 18.3	77.5 \pm 15.1	0.489 ²
CKD stage, จำนวน (ร้อยละ)				0.113 ¹
CKD-4	19 (3.8)	12 (5.3)	7 (2.6)	
CKD-5	483 (96.2)	216 (94.7)	267 (97.6)	
รูปแบบการบำบัดทดแทนไต, จำนวน (ร้อยละ)				<0.001 ¹⁺
non-dialysis	52 (10.4)	28 (12.3)	24 (8.8)	
PD	222 (44.2)	75 (32.9)	147 (53.6)	
HD	228 (45.4)	125 (54.8)	103 (37.6)	
โรคร่วม DM, จำนวน (ร้อยละ)				
	248 (49.4)	118 (51.8)	130 (48.2)	0.336 ¹

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

⁺ พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 17 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (serum ferritin \leq 500 μ g/l+TSAT \leq 30%)		P-value
		เข้าเกณฑ์ (n=228)	ไม่เข้าเกณฑ์ (n=274)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
TSAT, ร้อยละ	26.0 [17.9, 36.0]	18.6 [14.1, 24.0]	35.0 [27.0, 46.0]	<0.001 ^{1†}
serum ferritin, μ g/l	363.6 [164.9, 664.9]	179.8 [94.8, 287.5]	642.2 [433.9, 966.9]	<0.001 ^{1†}
eGFR, ml/min/1.73m ²	5.42 [3.92, 7.64]	5.49 [3.99, 8.27]	5.41 [3.89, 7.20]	0.077 ³
Hb, g/dl	9.0 \pm 2.5	9.2 \pm 2.6	8.8 \pm 2.4	0.054 ²
albumin, g/dl	3.50 [3.10, 3.90]	3.60 [3.20, 3.98]	3.40 [3.00, 3.80]	0.005 ^{3†}
CRP, mg/l	65.73 \pm 88.45	117.15 \pm 131.31	31.45 \pm 51.16	0.519 ²
iPTH, pg/ml	228.80 [107.80, 434.32]	219.30 [110.70, 436.00]	229.60 [106.30, 434.40]	0.933 ³
cholesterol, mg/dl	175.50 [147.00, 209.25]	179.00 [152.25, 209.75]	173.00 [141.75, 209.50]	0.219 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 17 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (serum ferritin \leq 500 μ g/L+TSAT \leq 30%)		P-value
		เข้าเกณฑ์ (n=228)	ไม่เข้าเกณฑ์ (n=274)	
รายการยาที่ได้รับ				
EPO, จำนวน (ร้อยละ)				0.114 ⁴
Recormon [®]	1 (0.2)	0	1 (0.4)	
Hypercrit [®]	474 (91.7)	212 (93.0)	262 (95.6)	
Hema-plus [®]	10 (1.9)	4 (1.7)	6 (2.2)	
Hemax [®]	17 (3.3)	12 (5.3)	5 (1.8)	
การได้ RASi ร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)				
RASi	115 (22.9)	33 (14.5)	82 (29.9)	<0.001 ^{1†}
ACEIs	9 (18)	1 (0.4)	8 (2.9)	0.044 ^{4†}
ARBs	106 (21.1)	32 (14.0)	74 (27.0)	<0.001 ^{1†}

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean \pm SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

5.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30

ผลจากการศึกษา พบว่า ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week และ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week ในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก และกลุ่มที่ไม่เข้าตามเกณฑ์การแบ่งกลุ่ม ตามลำดับ ($P < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 18 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขนาดยา EPO ดังแสดงในรูปภาพที่ 11 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา EPO ในขนาด 8,000 IU/week โดยในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 146 คน (ร้อยละ 67.0) และในกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 172 คน (ร้อยละ 64.0) รองลงมา คือ ขนาด 12,000 IU/week ในกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 53 คน (ร้อยละ 19.3) และขนาด 4,000 IU/week ในกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จำนวน 59 คน (ร้อยละ 25.9)

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ด้วยค่า ERI ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งนอกจากพิจารณาที่ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยใช้แล้ว ยังมีการใช้ระดับ Hb ของผู้ป่วยจากขนาดการใช้ยา EPO นั้นและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณร่วมด้วย พบว่า กลุ่มที่มีระดับ serum ferritin และ TSAT เข้าตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มีค่า ERI ไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เข้าตามเกณฑ์การแบ่งกลุ่ม คือ 16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.44 [IQR: 10.35, 21.35] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ ($p=0.425$) ดังแสดงในตารางที่ 18 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI ดังแสดงในรูปภาพที่ 12 ซึ่งค่า ERI ของผู้ป่วยในกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยอยู่ในช่วง 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl มากที่สุด รองลงมา คือ ช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก พบมากที่สุด คือ ERI ช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl รองลงมา คือ ช่วง 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl

ตารางที่ 18 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยในการศึกษาเมื่อแบ่งด้วยการเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก

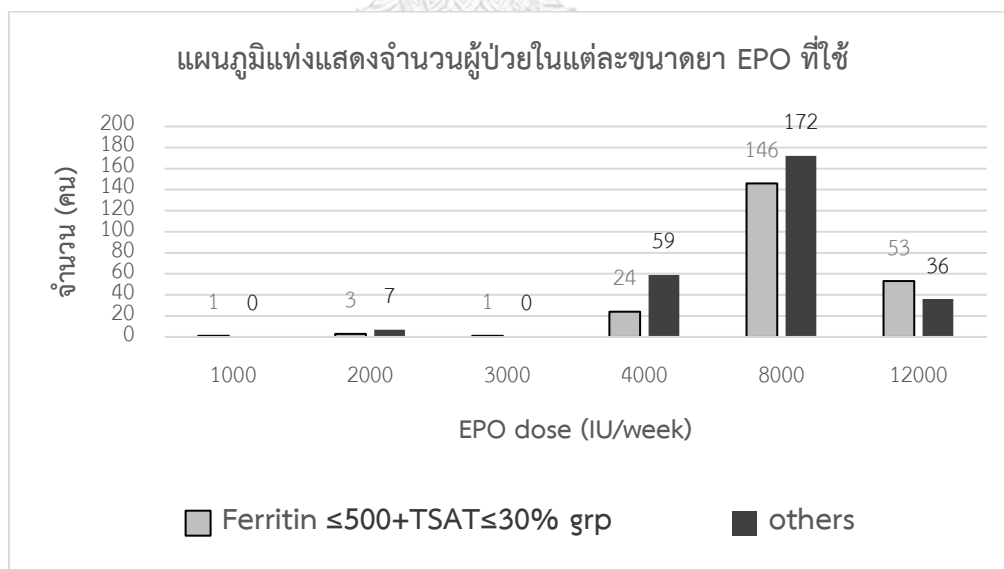
ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (Serum ferritin \leq 500 μ g/l+TSAT \leq 30%)		P-value
		เข้าเกณฑ์ (n=228)	ไม่เข้าเกณฑ์ (n=274)	
EPO dose, IU/week	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	$<0.001^{2+}$
Hb, g/dl	9.0 \pm 2.3	9.1 \pm 2.2	9.0 \pm 2.4	0.452 ¹
ERI, IU/kg/week per g/d	16.42 [11.26, 21.25]	16.38 [11.89, 20.98]	16.44 [10.35, 21.35]	0.425 ²

¹ ทดสอบด้วย Independent t-test ² ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

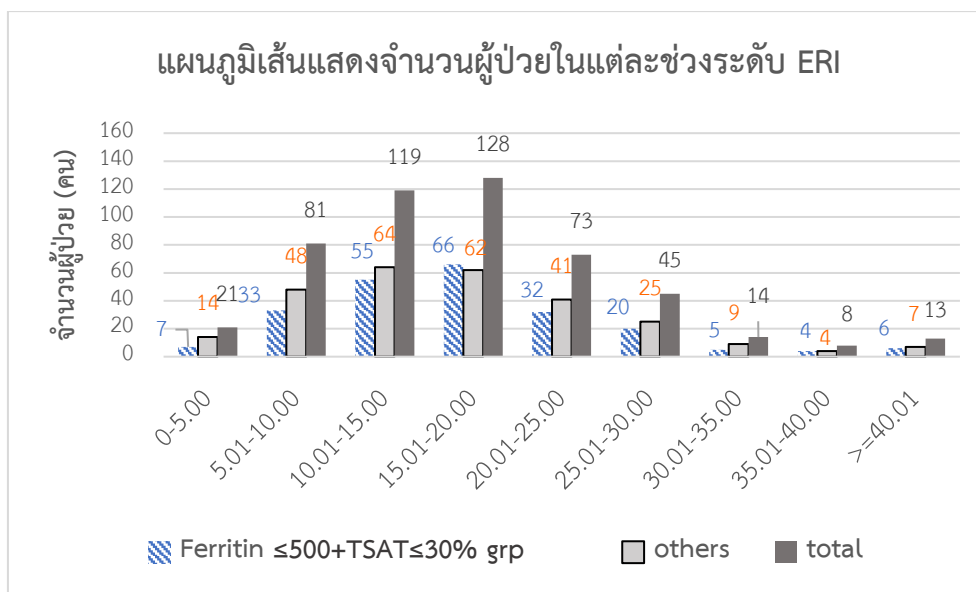
⁺ พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

TSAT, transferrin saturation; EPO, erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; Hb, hemoglobin



รูปภาพที่ 11 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก



รูปภาพที่ 12 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก

6. การศึกษาเปรียบเทียบ ERI ระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดกับไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด

ศึกษาผลของภาวะขาดเหล็กในเลือด ต่อผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO โดยพิจารณาจากค่า ERI ผู้เข้าการศึกษาทั้งหมด จำนวน 502 คน ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามภาวะขาดเหล็กในเลือด (ทั้งรูปแบบ absolute iron deficiency; serum ferritin $< 100 \mu\text{g/l}$ และ functional iron deficiency; serum ferritin $\leq 100 \mu\text{g/l}$ ร่วมกับ TSAT $<$ ร้อยละ 20) คือ กลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 163 คน (ร้อยละ 32.5) กับกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 339 คน (ร้อยละ 67.5) แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า ERI โดยแบ่งเนื้อหาออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

6.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มตามภาวะการขาดเหล็กในเลือด

6.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI เมื่อแบ่งกลุ่มตามภาวะการขาดเหล็กในเลือด

6.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มตามภาวะการขาดเหล็กในเลือด (ดังแสดงในตารางที่ 19)

สิทธิ์การรักษาส่วนใหญ่ของผู้ป่วย คือ บัตรประกันสุขภาพ ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด 104 คน (ร้อยละ 63.8) และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 234 คน (ร้อยละ 69.0)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปโดยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ดังนี้

ผู้ป่วยในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด แบ่งเป็นเพศหญิง 87 คน (ร้อยละ 46.6) เพศชาย 76 คน (ร้อยละ 46.6) และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด แบ่งเป็นเพศหญิง 181 คน (ร้อยละ 53.4) เพศชาย 158 คน (ร้อยละ 46.6) ไม่แตกต่างกัน ($p=0.997$) อายุ 59.0 [IQR: 48.0, 65.0] ปี และ 59.0 [49.0, 67.0] ปี ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือดและไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดตามลำดับ ($p=0.535$) น้ำหนัก ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด 57.0 [IQR: 50.4, 64.0] kg และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด 57.5 [IQR: 50.0, 64.0] kg ($p=0.910$) BMI ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด 22.3 [IQR: 20.5, 24.8] kg/m² และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด 22.3 [IQR: 20.5, 24.8] kg/m² ($p=0.604$)

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด เปรียบเทียบกับกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ตามลำดับ ระดับความดันโลหิต SBP 140.0 [IQR: 122.2, 161.5] mmHg และ 139.0 [IQR: 124.0, 157.0] mmHg ($p=0.827$) ระดับความดันโลหิต DBP เฉลี่ย 77.7±19.8 mmHg และ 76.8±14.9 mmHg ($p=0.789$) ระยะของโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 5 ในกลุ่มจำนวน 153 คน (ร้อยละ 93.9) และจำนวน 330 คน (ร้อยละ 97.3) ตามลำดับ ($p=0.056$) รูปแบบการบำบัดทดแทนไต ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด ได้รับ HD มากที่สุด จำนวน 90 คน (ร้อยละ 55.2) และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ได้รับ PD มากที่สุด จำนวน 164 คน (ร้อยละ 48.4) ตามลำดับ ($p=0.630$) และมีโรคร่วม DM 78 คน (ร้อยละ 47.9) และ 170 คน (ร้อยละ 50.1) ($p=0.336$) ตามลำดับ

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด เปรียบเทียบกับกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ตามลำดับ eGFR 5.48 [IQR: 4.18, 7.95] ml/min/1.73m² และ 5.42 [IQR: 3.78, 7.50] ($p=0.156$) ระดับ Hb เฉลี่ย 8.8±2.3 g/dl และ 9.1±2.5 g/dl ($p=0.188$) ระดับ albumin 3.50 [IQR: 3.10, 3.90] g/dl และ 3.50 [IQR: 3.00, 3.80] g/dl ($p=0.775$) ระดับ iPTH 218.635 [IQR: 101.25, 396.88] pg/ml และ 230.95 [IQR: 110.85, 466.53] pg/ml ($p=0.493$) ระดับ cholesterol 174.50 [IQR: 150.50, 205.25] mg/dl และ 174.50 [IQR: 144.25, 212.50] mg/dl ($p=0.219$)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ ส่วนใหญ่ทั้งสองกลุ่มใช้เป็น Hypercrit® บริษัทผู้ผลิต Biosidus S.A. เมือง Buenos Aires ประเทศ Argentina ความแรง 4000IU ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 152 คน (ร้อยละ 93.2) และกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 322 คน (ร้อยละ 95.0) ตามลำดับ (p=0.733)

- ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทั่วไปที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ข้อมูลตรวจติดตามสภาวะเหล็กในเลือด เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษาตามวัตถุประสงค์ของการวิจัย พบว่า ระดับ serum ferritin ของกลุ่มผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ต่ำกว่ากลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (234.0 [IQR: 103.5, 471.7] $\mu\text{g/l}$ เทียบกับ 448.9 [IQR: 210.4, 777.4] $\mu\text{g/l}$, $p < 0.001$) เช่นเดียวกับ ระดับ TSAT ซึ่งกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ต่ำกว่ากลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกัน (ร้อยละ 15.0 [IQR: 11.6, 17.8] เทียบกับ ร้อยละ 31.5 [IQR: 26.0, 42.2], $p < 0.001$)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีผล CRP เพียงจำนวน 1 คน เท่ากับ 210.00 mg/l และในกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มี CRP เฉลี่ย 29.66 ± 41.92 mg/l ($p = 0.031$)

ข้อมูลรายการยาที่ได้รับ พบว่า การได้รับยากกลุ่ม RASi ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ จำนวน 27 คน (ร้อยละ 16.6) และ 88 คน (ร้อยละ 26.0) ($p = 0.019$)

ตารางที่ 19 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามภาวะขาดเหล็กในเลือด		P-value
		Non-iron deficiency (n=339)	Iron deficiency (n=163)	
ข้อมูลทางประชากร				
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.997 ¹
ชาย	234 (46.6)	158 (46.6)	76 (46.6)	
หญิง	268 (53.4)	181 (53.4)	87 (53.4)	
อายุ, ปี	59.0 [48.0, 67.0]	59.0 [49.0, 67.0]	59.0 [48.0, 65.0]	0.535 ³
สิทธิ์การรักษา, จำนวน (ร้อยละ)				
บัตรประกันสุขภาพ	338 (67.3)	234 (69.0)	104 (63.8)	
ข้าราชการ/รัฐวิสาหกิจ	138 (27.5)	90 (26.5)	48 (29.4)	
ประกันสังคม	25 (5.0)	14 (4.1)	11 (6.7)	
ไม่มีข้อมูล	1 (0.2)	1 (0.3)	0	
น้ำหนัก, kg	57.4 [50.1, 64.0]	57.5 [50.0, 64.0]	57.0 [50.4, 64.0]	0.910 ³
BMI, kg/m ²	22.2 [20.3, 24.4]	22.2 [20.2, 24.4]	22.3 [20.5, 24.8]	0.604 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 19 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามภาวะขาดเหล็กในเลือด		P-value
		Non-iron deficiency (n=339)	Iron deficiency (n=163)	
ข้อมูลทางคลินิก				
ระดับความดันโลหิต				
systolic BP, mmHg	139.0 [123.0, 158.0]	139.0 [124.0, 157.0]	140.0 [122.2, 161.5]	0.827 ³
diastolic BP, mmHg	79.9±16.3	76.8±14.9	77.7±19.8	0.789 ²
CKD stage, จำนวน (ร้อยละ)				0.056 ¹
CKD-4	19 (3.8)	9 (2.7)	10 (6.1)	
CKD-5	483 (96.2)	330 (97.3)	153 (93.9)	
รูปแบบการบำบัดทดแทนไต, จำนวน (ร้อยละ)				0.630 ¹
non-dialysis	52 (10.4)	37 (10.9)	15 (9.2)	
PD	222 (44.2)	164 (48.4)	58 (35.6)	
HD	228 (45.4)	138 (40.7)	90 (55.2)	
โรคร่วม DM, จำนวน (ร้อยละ)				0.336 ¹
	248 (49.4)	170 (50.1)	78 (47.9)	

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 19 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามภาวะขาดเหล็กในเลือด		P-value
		Non-iron deficiency (n=339)	Iron deficiency (n=163)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
TSAT, ร้อยละ	26.0 [17.9, 36.0]	31.5 [26.0, 42.2]	15.0 [11.6, 17.8]	<0.001 ^{3†}
serum ferritin, µg/l	363.6 [164.9, 664.9]	448.9 [210.4, 777.4]	234.0 [103.5, 471.7]	<0.001 ^{3†}
eGFR, ml/min/1.73m ²	5.42 [3.92, 7.64]	5.42 [3.78, 7.50]	5.48 [4.18, 7.95]	0.156 ³
Hb, g/dl	9.0±2.5	9.1±2.5	8.8±2.3	0.188 ²
albumin, g/dl	3.50 [3.10, 3.90]	3.50 [3.00, 3.80]	3.50 [3.10, 3.90]	0.775 ³
CRP, mg/l	65.73±88.45	29.66±41.92	210.00	0.031 ^{2†}
iPTH, pg/ml	228.80 [107.80, 434.32]	230.95 [110.85, 466.53]	218.35 [101.25, 396.88]	0.493 ³
cholesterol, mg/dl	175.50 [147.00, 209.25]	174.50 [144.25, 212.50]	174.50 [150.50, 205.25]	0.219 ³

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

ตารางที่ 19 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานทั่วไป ณ index date ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามภาวะขาดเหล็กในเลือด		P-value
		Non-iron deficiency (n=339)	Iron deficiency (n=163)	
รายการยาที่ได้รับ				
EPO, จำนวน (ร้อยละ)				0.733 ⁴
Recormon [®]	1 (0.2)	1 (0.3)	0	
Hypercrit [®]	474 (91.7)	322 (95.0)	152 (93.2)	
Hema-plus [®]	10 (1.9)	6 (1.8)	4 (2.5)	
Hemax [®]	17 (3.3)	10 (2.9)	7 (4.3)	
การได้ RASi ร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)				
RASi	115 (22.9)	88 (26.0)	27 (16.6)	0.019 ^{1†}
ACEIs	9 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.8)	0.995 ¹
ARBs	106 (21.1)	82 (24.2)	24 (14.7)	0.015 ^{1†}

¹ ทดสอบด้วย Chi-square test, ² ทดสอบด้วย Independent t-test, ³ ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลที่มีการกระจายปกติ แสดงด้วยค่า mean±SD ส่วนข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

BP, blood pressure; TSAT, transferrin saturation; BMI, body mass index; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI equation); Hb, hemoglobin; RASi, renin-angiotensin system inhibitor; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; CRP, C-reactive protein; iPTH, intact parathyroid hormone

6.2 ผลการเปรียบเทียบค่า ERI เมื่อแบ่งกลุ่มตามภาวะการขาดเหล็กในเลือด

ผลจากการศึกษา พบว่า ขนาดยา EPO ต่อสัปดาห์ ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้รับความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week และ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week ในกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ตามลำดับ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 20 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละขนาดยา EPO ดังแสดงในรูปภาพที่ 13 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา EPO ในขนาด 8,000 IU/week โดยในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 106 คน (ร้อยละ 65.0) และในกลุ่มไม่มีภาวะเหล็กในเลือด จำนวน 212 คน (ร้อยละ 62.5) รองลงมา คือ ขนาด 12,000 IU/week ในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 39 (ร้อยละ 23.9) และขนาด 4,000 IU/week ในกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด จำนวน 65 คน (ร้อยละ 19.2)

เมื่อเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ด้วยการพิจารณาจากค่า ERI ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งนอกจากพิจารณาที่ขนาดยา EPO ที่ผู้ป่วยใช้แล้ว ยังมีการใช้ระดับ Hb ของผู้ป่วยจากขนาดการใช้ยา EPO นั้นและน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละรายมาคำนวณร่วมด้วย พบว่า กลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีค่า ERI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 17.23 [IQR: 12.12, 23.55] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 15.86 [IQR: 10.24, 20.51] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ ($p=0.003$) ดังแสดงในตารางที่ 20 และมีการกระจายตัวของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI ดังแสดงในรูปภาพที่ 14 ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีการกระจายตัวจำนวนผู้ป่วยในช่วง ERI เท่ากับ 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl มากที่สุด จำนวน 45 คน (ร้อยละ 27.6) ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีการกระจายตัวจำนวนผู้ป่วยในช่วง 10.01-15.00 IU/kg/week per g/dl และ 15.01-20.00 IU/kg/week per g/dl มากที่สุดเท่ากันทั้ง 2 ช่วง จำนวน 83 คน (ร้อยละ 24.5) รองลงมา คือ ช่วง 5.01-10.00 IU/kg/week per g/dl จำนวน 59 คน (ร้อยละ 17.4)

ตารางที่ 20 ข้อมูล ณ วันที่เก็บข้อมูล ERI ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด

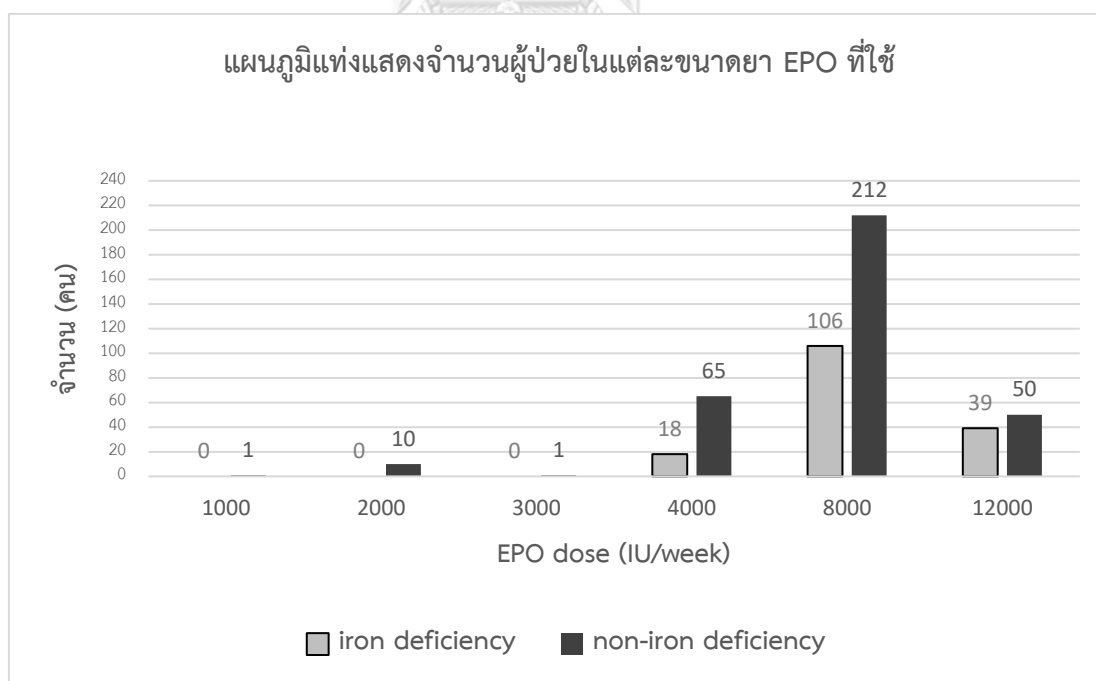
ข้อมูล	ผู้ป่วยทั้งหมด (n=502)	แบ่งกลุ่มตามสถานะเหล็กในเลือด		P-value
		Non-iron deficiency (n=339)	Iron deficiency (n=163)	
EPO dose, IU/week	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	8,000 [8,000, 8,000]	<0.001 ^{2†}
Hb, g/dl	9.0±2.3	9.2±2.3	8.6±2.2	0.010 ^{1†}
ERI, IU/kg/week per g/dl	16.42 [11.26, 21.25]	15.86 [10.24, 20.51]	17.23 [12.12, 23.55]	0.003 ^{2†}

¹ ทดสอบด้วย Independent t-test ² ทดสอบด้วย Mann-Whitney U test

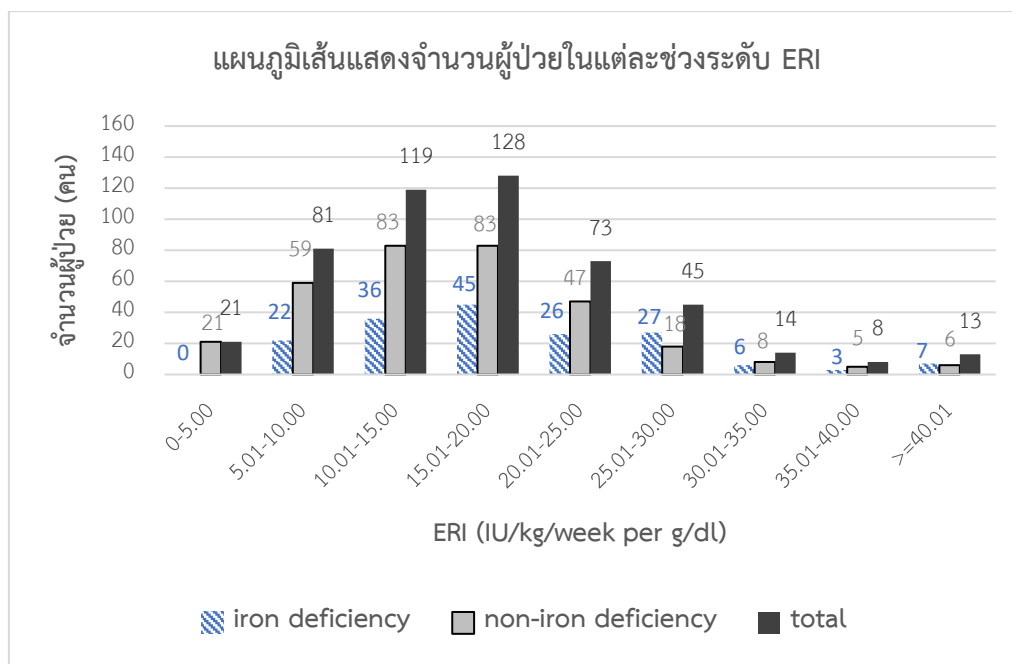
[†] พบนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ จากการทดสอบสมมติฐานสองทาง

ข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติ แสดงด้วยค่า median [interquartile range, IQR]

TSAT, transferrin saturation; EPO, erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; Hb, hemoglobin



รูปภาพที่ 13 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา EPO ขนาดต่าง ๆ เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะการขาดเหล็กในเลือด



รูปภาพที่ 14 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงระดับ ERI เมื่อแบ่งกลุ่มด้วยภาวะการขาดเหล็กในเลือด

บทที่ 5

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย

5.1 การอภิปรายผล

ภาวะ EPO hyporesponsiveness เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึงในผู้ป่วย CKD ที่มีภาวะซีด ปัจจุบันมีการใช้ค่า ERI มาใช้ประเมินสภาวะการตอบสนองต่อการให้ยา EPO และมีประโยชน์ในการใช้เป็นตัวทำนายอัตราการเสียชีวิตได้ ภาวะ EPO hyporesponsiveness นี้ มีสาเหตุหลักมาจากภาวะขาดเหล็กในเลือด แต่อย่างไรก็ดี ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง TSAT กับ ERI อยู่อย่างจำกัด การศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของภาวะเหล็กในเลือดที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ที่มีหน้าที่ขนส่งเหล็กในกระแสเลือด เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา EPO ต่อเนื่องมาอย่างน้อย 3 เดือน ด้วยขนาดยาคงที่อย่างน้อย 1 เดือน นั้นมีความสัมพันธ์กับ ERI

การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ชาวไทยจากคลินิกปฏิบัติ มีภาวะเลือดจางควบคุมได้ในระดับปานกลาง (moderate)^[58] มีค่า Hb เท่ากับ 9.0 ± 2.5 g/dl ซึ่งอยู่ในระดับมาตรฐานการดูแลภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไต คือ ≤ 11.5 g/d^[45] มีระดับ TSAT ร้อยละ 26.0 [IQR: 17.9, 36.0] และ serum ferritin 363.6 [IQR: 164.9, 664.9] $\mu\text{g/l}$ อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานของระดับ TSAT และ serum ferritin ที่แนวทางปฏิบัติดูแลผู้ป่วย CKD ทั่วไปแนะนำไว้เช่นเดียวกัน^[32, 44, 80]

เมื่อเปรียบเทียบ ERI ของทั้งสองกลุ่มเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยค่า TSAT พบว่า กลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่ามัธยฐาน (ร้อยละ 26.0) มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับ TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับมัธยฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15.04 [IQR: 9.74, 20.25] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 17.06 [IQR: 12.12, 22.50] IU/kg/week per g/dl, $p=0.003$) กล่าวคือ มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO ที่ดีกว่า

ซึ่งนอกจาก ERI จะมีประโยชน์ในการประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา EPO แล้ว ERI ยังสามารถนำมาใช้ประโยชน์เป็น short-term mortality predictor ในผู้ป่วย CKD ได้ด้วย โดยมีรายงานก่อนหน้าว่าผู้ป่วยที่มี ERI สูงขึ้น จะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น^[38, 41, 43] โดยการศึกษาของ Panichi และคณะ^[41] พบว่า ผู้ป่วย CKD จะมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นร้อยละ 2 จากการเพิ่มขึ้นของ ERI ทุก 1 IU/kg/week per g/dl ดังนั้น หากพิจารณาถึงความแตกต่างของค่า ERI ที่พบระหว่างกลุ่มในการศึกษานี้ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงและต่ำกว่ากว่าร้อยละ 26.0 เท่ากับ 2.02 IU/kg/week per g/dl หากประมาณการความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต เท่ากับ ร้อยละ 4 ซึ่งอาจมีผลในทางคลินิกในระดับหนึ่ง หากพิจารณาโดยอ้างอิง

จากตัวเลขอัตราการเสียชีวิตที่รายงานในประเทศแถบเอเชีย โดยพบข้อมูลของประเทศเกาหลีที่ รายงานไว้ว่า ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายมีอัตราการเสียชีวิต 10.9 (95% CI 10.0-10.6)^[93]

อนึ่ง ผู้ป่วยในการศึกษานี้ 281 ราย (ร้อยละ 56.0) มีระดับ ERI สูงกว่า 15 IU/kg/week per g/dl ซึ่ง Lopez-Gomez และคณะ^[35] ในปี พ.ศ. 2551 รายงานว่า ERI ที่สูงกว่า 15 IU/kg/week per g/dl มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับ 0.788 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่มี ERI เท่ากับ 5-15 และ <5 IU/kg/week per g/dl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.877 และ 0.916 ตามลำดับ, log-rank= 20.7, p<0.001)

ส่วนขนาดยา EPO ต่อสัปดาห์ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับ พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อนึ่ง ขนาดยา EPO ในการศึกษานี้มีการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ จึงทำการเปรียบเทียบขนาดยา EPO จากค่ามัธยฐานของขนาดยา EPO ที่ใช้ต่อสัปดาห์ พบว่า ผลการศึกษาหลักถึงผลของ TSAT ต่อขนาดยา EPO เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูงกว่ามัธยฐาน (ร้อยละ 26.0) เท่ากับ 8,000 [IQR: 4,000, 8,000] IU/week และกลุ่ม TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับมัธยฐาน เท่ากับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) รวมถึงผลจากการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ขนาดการใช้ยา EPO ระหว่างผู้ป่วยที่มีค่า TSAT ต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่ม TSAT สูงกว่าร้อยละ 30 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week เทียบกับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week, p=0.001) เช่นเดียวกันกับเมื่อแบ่งกลุ่มด้วยการมีสถานะเหล็กในเลือดเข้าตามเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับค่า TSAT \leq ร้อยละ 30) และการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยการมีภาวะขาดเหล็กในเลือด ก็พบว่า ขนาดการใช้ยา EPO มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week เทียบกับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week, p<0.001 และ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week เทียบกับ 8,000 [IQR: 8,000, 8,000] IU/week, p<0.001) แต่อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะพบความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทางนัยสำคัญทางคลินิกของขนาดยา EPO ที่ใช้นั้นไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ เนื่องจากรูปแบบยา EPO ที่มีใช้ในโรงพยาบาลบุรีรัมย์มีเพียงขนาดความแรงเดียว คือ 4,000 IU ดังนั้น การสั่งจ่าย/ปรับเพิ่มลดขนาดยาจึงมีการปรับครั้งละ 4,000 IU ขนาดยา EPO ที่แสดงในผลการศึกษานี้ จึงอาจยังไม่สะท้อนถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยต้องการใช้ของผู้ป่วยแต่ละรายได้ละเอียดมากนัก

เมื่อศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของค่า TSAT ต่อค่า ERI ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ซึ่งเป็นค่าขอบบนของระดับ serum ferritin ที่แนวเวชปฏิบัติทั่วไปแนะนำในผู้ป่วย CKD^[19, 45] แล้วเปรียบเทียบ ERI ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ที่แตกต่างกัน โดยพิจารณาจากค่า TSAT สูงหรือต่ำกว่าร้อยละ 30 ซึ่งเป็นระดับที่แนวเวชปฏิบัติทั่วไป^[19, 45] แนะนำว่า ผู้ป่วย CKD

ควรได้รับยาเสริมเหล็กเมื่อ TSAT \leq ร้อยละ 30 เพื่อให้แน่ใจว่ามีปริมาณของธาตุเหล็กเพียงพอสำหรับการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีการกระตุ้น erythropoiesis จากยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการปริมาณเหล็กมากขึ้น รวมถึงมีรายงานจากการศึกษาของ Gaweda และคณะ^[37] ที่พบว่า TSAT มีผลสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงระดับ Hb อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยผู้ป่วย CKD ที่ได้รับยา EPO จะมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นสูงสุด เมื่อ TSAT เพิ่มขึ้นไปถึงระดับร้อยละ 34 และหลังจากนั้นการเพิ่มขึ้นของระดับ Hb จะเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ผู้วิจัยจึงเลือกระดับ TSAT ที่ร้อยละ 30 เป็นเกณฑ์ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อศึกษาผลของระดับ TSAT ที่มีต่อค่า ERI ในผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$

ผลการตามวัตถุประสงค์เพิ่มเติมนี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า TSAT $>$ ร้อยละ 30 มีค่า ERI ต่ำกว่ากลุ่มที่มีค่า TSAT \leq ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.76 [IQR: 10.05, 18.30] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl, $p = 0.030$) แสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ต่ำกว่าค่าขอบบนที่แนะนำ ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มดังกล่าวนี้ อาจเป็นผู้ที่มีภาวะขาดเหล็กหรืออาจยังไม่ถึงกับมีภาวะขาดเหล็กในเลือด แต่ทั้งนี้ ระดับ TSAT ยังคงมีผลต่อค่า ERI โดยการมีระดับ TSAT ที่สูงกว่า ผู้ป่วยจะมีค่า ERI ที่ต่ำกว่า กล่าวคือ มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา EPO ที่ดีกว่า

นอกจากนี้ ผลการศึกษาในผู้ป่วย CKD ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมชาวไทยของ ปวีณา สุสันธิ์ตพงษ์ และคณะ^[28] ซึ่งรายงานผลของการให้ยาเสริมเหล็กในผู้ป่วยที่มี TSAT $<$ ร้อยละ 30 และ serum ferritin 200-400 $\mu\text{g/L}$ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาเสริมเหล็ก 100 มิลลิกรัม IV ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เพื่อรักษาระดับเหล็กในเลือดให้สูงกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเสริมเหล็กเป็นกลุ่มรักษาระดับเหล็กในเลือดต่ำ พบว่า กลุ่มที่รักษาระดับเหล็กให้อยู่ในระดับสูงกว่า มีการใช้ยา EPO ในขนาดที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่รักษาระดับเหล็กในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean difference -113.43 ± 189.14 เทียบกับ 41.08 ± 207.38 IU/week/g/dl, $p < 0.001$) ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ระดับ serum ferritin ต่ำ ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ของการศึกษานี้ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งนั้นมีระดับ TSAT \leq ร้อยละ 26.0 หากได้รับการดูแลภาวะเหล็กในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ซึ่งการได้รับยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำนั้นมีข้อมูลรายงานการศึกษาว่ามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา EPO ช่วยลดขนาดการใช้ยา EPO และเพิ่มระดับ Hb^[27, 84] อาจส่งผลดีกับผู้ป่วยให้มีการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ที่ดีขึ้น ลดค่าใช้จ่ายทางการรักษา และลดการเกิดปัญหาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดจากยา EPO ได้

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยอาศัยการมีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับการมีระดับ TSAT \leq ร้อยละ 30 ซึ่งจะบ่งชี้ว่าในผู้ป่วยรายนั้นเป็นผู้ป่วยที่ยังสามารถเสริมธาตุเหล็กได้อีกเพื่อผลการรักษาภาวะซีดที่ดีขึ้นได้ตามคำแนะนำของ KDIGO guideline พ.ศ.2555^[45] และคำแนะนำสำหรับดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558 ของประเทศไทย^[19] มาเป็นเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่ม แล้วเปรียบเทียบค่า ERI ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กกับกลุ่มผู้ป่วยที่แนวเวชปฏิบัติไม่ได้แนะนำว่าควรได้รับยาเสริมเหล็ก ผลการเปรียบเทียบค่า ERI พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่า ERI ไม่แตกต่างกัน (16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.44 [IQR: 10.35, 21.35] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ, $p=0.425$)

นอกจากนี้ เมื่อแบ่งผู้ป่วยโดยจำแนกจากการมีและไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มีค่า ERI สูงกว่ากลุ่มไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17.23 [IQR: 12.12, 23.55] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 15.86 [IQR: 10.24, 20.51] IU/kg/week per g/dl, $p=0.003$) กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดจะมีการตอบสนองต่อยา EPO ที่แยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด

ดังนั้น เมื่อพิจารณาจากผลการศึกษาเปรียบเทียบค่า ERI ที่กล่าวมาข้างต้น แสดงให้เห็นได้ว่า ในสภาวะที่ร่างกายมีระดับ TSAT ซึ่งบ่งชี้ถึงการมีธาตุเหล็กจับกับโปรตีน transferrin พร้อมถูกขนส่งไปยังไขกระดูกที่มากกว่า มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ที่ดีกว่า ไม่ว่าจะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยค่ามัธยฐาน (ร้อยละ 26.00) หรือพิจารณาร่วมกับ serum ferritin ตามแนวเวชปฏิบัติที่นิยมทั่วไปแนะนำ^[19, 45] หรือตามเกณฑ์ภาวะการขาดเหล็ก สอดคล้องกับผลการศึกษาจาก The Japanese nationwide registry data ของ Hamano และคณะ^[25] ที่พบว่า ผู้ป่วย CKD ที่มีระดับ TSAT $<$ ร้อยละ 20 จะมี ERI สูงกว่าผู้ป่วยที่มี TSAT ในระดับที่สูงกว่า ไม่ว่าจะมียกระดับ serum ferritin เท่าไรก็ตาม แต่อย่างไรก็ดี ยังขาดการประเมินนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป และจะเห็นได้ว่า ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ของโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ร้อยละ 45.4 มีภาวะเหล็กในเลือดที่สามารถรับการเสริมเหล็กได้ และร้อยละ 32.5 มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถได้รับประโยชน์จากการจัดการดูแลภาวะเหล็กในเลือด เพื่อที่จะได้รับผลจากการรักษาด้วยยา EPO ที่ดีขึ้นได้

มีการศึกษาก่อนหน้าของ Lopez-Gomez และคณะ^[35] ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ในผู้ป่วยที่ฟังกเลือดด้วยวิธี HD (ไม่เกิน 2 ปี) รายงานว่า TSAT มีความสัมพันธ์แบบผกผันกันกับ ERI (Pearson $r= -0.209$, $P<0.001$) ในขณะที่ไม่พบว่า serum ferritin สัมพันธ์กับ ERI ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจาก serum ferritin ซึ่งเป็นดัชนีที่แสดงถึงปริมาณเหล็กสะสมของร่างกาย มักเปลี่ยนแปลงได้เมื่อถูกกระทบด้วยภาวะต่างๆ เช่น การอักเสบแบบฉับพลันหรือเรื้อรัง นอกจากนี้การศึกษาโดย Coyne และคณะ^[84] ศึกษาการได้รับยาเสริมเหล็กทางหลอดเลือดดำ

ในผู้ป่วย HD ที่ได้รับยา EPO พบว่า การประเมินสถานะเหล็กในเลือดและติดตามผลการรักษาด้วย serum ferritin อาจไม่ใช่ตัววัดที่ดีที่สุด เนื่องจาก serum ferritin ไม่สามารถใช้ทำนายผลการตอบสนองต่อการให้ยาเสริมเหล็กในผู้ป่วยของการศึกษานี้ได้ จะสะท้อนภาวะขาดเหล็กในเลือดได้ดีเมื่อระดับ serum ferritin ต่ำ (<300 µg/L) ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ TSAT เป็นตัวแบ่งกลุ่มประเภทสถานะเหล็กในเลือด เพื่อศึกษาผลต่อ ERI ระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มที่มีสถานะเหล็กในเลือดที่แตกต่างกัน ซึ่งผลการศึกษานี้ พบว่า มีความสอดคล้องกันกับ Lopez-Gomez และคณะ^[35] คือ TSAT มีความสัมพันธ์กันในทิศทางผกผันกับค่า ERI (Spearman's correlation; r เท่ากับ -0.111, p=0.013) แต่อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ที่พบในการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้านั้นจัดว่ามีความสัมพันธ์กันในระดับต่ำมาก

และการศึกษาหลักในครั้งนี้นำมาใช้ median TSAT ของกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา เท่ากับ ร้อยละ 26.0 ในการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม เนื่องจากยังไม่พบข้อมูลอ้างอิงก่อนหน้านี้เกี่ยวกับเกณฑ์การแบ่งระดับ TSAT กับการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ของประชากรไทย และผลพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ TSAT ต่ำ จะมี ERI สูงกว่า กล่าวคือ มีการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ที่ต่ำกว่า นอกจากนี้ ระดับ TSAT ที่ร้อยละ 26.0 ใกล้เคียงกับระดับของ TSAT ที่พบระบุใน KDIGO guideline 2012^[45] และคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของประเทศไทย พ.ศ.2558^[19] ที่แนะนำว่า ผู้ป่วยควรได้รับการเสริมธาตุเหล็กเมื่อ TSAT ≤ ร้อยละ 30 เพื่อให้แน่ใจว่ามีปริมาณของธาตุเหล็กเพียงพอสำหรับการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะที่มีการกระตุ้นกระบวนการ erythropoiesis จากยา EPO ที่ทำให้มีความต้องการปริมาณเหล็กมากขึ้น ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์จากการจัดการสถานะเหล็กในเลือดที่เหมาะสม หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ EPO hyporesponsiveness รวมไปถึงเพื่อลดโอกาสการได้รับเลือด ลดความรุนแรงของภาวะซีด เพิ่มระดับ Hb และลดขนาดการใช้ยา EPO ได้

แนวทางเวชปฏิบัติของ KDIGO guideline 2012^[45] และคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของประเทศไทย พ.ศ.2558^[19] แนะนำให้พิจารณาระดับ TSAT ร่วมกับ serum ferritin เพื่อประเมินการให้ยาเสริมเหล็กแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ดี ยังไม่มีคำแนะนำแน่ชัดเกี่ยวกับพารามิเตอร์ของสถานะเหล็กในเลือดกับการประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ด้วยค่า ERI และถึงแม้ว่าการได้รับยาเสริมเหล็กจะส่งผลดีกับผู้ป่วยในทางคลินิก แต่ก็ควรติดตามและเฝ้าระวังไม่ให้ TSAT เกินร้อยละ 50 เนื่องจากมีรายงานว่าระดับที่สูงกว่านี้ไม่มีประโยชน์ เพิ่มโอกาสเกิด iron toxicity และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^[68, 94, 95]

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา อาจประเมินได้จาก 2 ตัวแปร คือ ขนาดยา EPO ที่ใช้ หรือระดับ Hb เมื่อตัวแปรตัวหนึ่งคงที่และสังเกตการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรอีกตัว แต่อย่างไรก็ตาม ในทางคลินิกปฏิบัติตัวแปรทั้งสองอาจไม่คงที่ ค่า ERI จึงเป็นพารามิเตอร์ที่มีประโยชน์ในการบอก

ผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ได้ดีขึ้น โดยอาศัยการพิจารณาขนาดยา EPO ร่วมกับระดับ Hb และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่ละราย^[35, 38, 39, 43] ดังนั้น ERI สามารถใช้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย ภายใต้สถานการณ์ที่ต่างกัน รวมไปถึงประเมินผลของการรักษาที่ต่างกันในผู้ป่วยรายเดียวกัน ได้ ทั้งนี้ ค่า ERI ที่สูงอาจสะท้อนถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อยา EPO ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า ภาวะการดื้อต่อยา EPO เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^[22-24, 35, 38, 39]

นอกจาก ERI จะมีประโยชน์ในการประเมินการตอบสนองต่อการให้ยา EPO แล้ว ERI ยังสามารถนำมาใช้ประโยชน์เป็น short-term mortality predictor ในผู้ป่วย CKD ได้ด้วย โดยมีรายงานก่อนหน้าว่าผู้ป่วยที่มี ERI สูงขึ้น จะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น^[38, 41, 43] โดยผลจากการศึกษาก่อนหน้าของ Lopez-Gomez และคณะ^[35] พบว่า ผู้ป่วยที่มี ERI อยู่ในช่วง <5, 5-15 และ >15 IU/kg/week per g/dl มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 0.916, 0.877 และ 0.788 ตามลำดับ (log-rank= 20.7, p<0.001) และการศึกษาของ Panichi และคณะ^[41] พบว่า ผู้ป่วยที่มี ERI >15.4 IU/kg/week per g/dl มีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุสูงกว่ากลุ่มที่มี ERI ≤15.4 IU/kg/week per g/dl (HR 1.97; 95% CI 1.392-2.786, p<0.001) รวมถึงการศึกษาในชาวญี่ปุ่นของ Hayashi และคณะ^[43] ก็พบผลการศึกษาสอดคล้องกัน คือ ติดตามผู้ป่วย CKD ที่เริ่มรับการฟอกเลือดด้วยวิธี HD แล้วพบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า ERI 12-49.2 IU/kg/g/dl/week มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มที่มี ERI ต่ำกว่า (HR 2.25; 95% CI 1.25-4.06, p=0.007) กล่าวคือ ค่า ERI เป็นพารามิเตอร์ที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวที่ใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิตได้

ทั้งนี้ ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ชาวไทย ในการศึกษานี้มี ERI เท่ากับ 16.42 [IQR: 11.26, 21.25] IU/kg/week per g/dl แต่อย่างไรก็ดี การศึกษานี้ไม่ได้ทำการรวบรวมข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษา ซึ่งหากพิจารณาการศึกษาก่อนหน้าดังกล่าวที่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่มี ERI อยู่ในช่วงระดับ >15 IU/kg/week per g/dl^[35] มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ต่ำกว่าและมีอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่มี ERI น้อยกว่า^[41] ดังนั้น จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วย CKD ชาวไทยถึงความสัมพันธ์หรือผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างระดับ ERI ที่แตกต่างกันกับอัตราการรอดชีวิตว่าเป็นอย่างไร และมีความสอดคล้องกันกับผลจากการศึกษาก่อนหน้าหรือไม่ รวมถึง ค่า ERI ของผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ จัดว่าอย่างน้อยครั้งหนึ่งนั้นมี ERI >15 IU/kg/week per g/dl คือ มีโอกาสมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง

อีกทั้ง หากพิจารณาที่ค่า ERI ระหว่างกลุ่ม TSAT >ร้อยละ 26.0 กับ TSAT ≤ร้อยละ 26.0 ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักที่ศึกษาในงานวิจัย พบมีค่า ERI 15.04 [IQR: 9.74, 20.25]

IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 17.06 [IQR: 12.12, 22.50] IU/kg/week per g/dl ตามลำดับ, $p=0.003$) สะท้อนให้เห็นว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนั้น มี ERI >15 IU/kg/week per g/dl ซึ่งจัดว่ามีการพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตที่ไม่ดีทั้งสิ้น ดังนั้น หากมีการนำค่า ERI ซึ่งเป็นพารามิเตอร์ที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวที่ใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิตได้ มาใช้ในการติดตามผู้ป่วย CKD ที่งานคลินิกปฏิบัติ อาจมีประโยชน์ในการใช้ค้นหาผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยา EPO ต่ำ แล้วทำการปรับการจัดการดูแลให้มีระดับ TSAT ที่อยู่ในช่วงที่เหมาะสม เพื่อผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้น และผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีขึ้นของผู้ป่วยได้ รวมไปถึงอาจต้องมีการทบทวนรูปแบบการให้ยา EPO ของโรงพยาบาลว่าเป็นอย่างไร เหมาะสมหรือไม่ หรือสามารถปรับรูปแบบการให้ยา EPO ใดๆได้บ้าง เพื่อผลลัพธ์กับผู้ป่วยที่ดีขึ้น

การศึกษานี้มีการออกแบบโดยคำนึงถึงตัวแปรกวน ที่มีรายงานยืนยันว่าส่งผลต่อการตอบสนองต่อ EPO ได้แก่ โรคมาเรียมะเร็ง การได้รับเลือด การติดเชื้อ การมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร การตั้งครรภ์/ให้นมบุตร ตั้งแต่ก่อนเริ่มการศึกษาด้วยการกำหนดเป็นเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ตลอดจนวิเคราะห์เปรียบเทียบสัดส่วนเพศ ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย และเปรียบเทียบความแตกต่างของอายุ BMI iPTH และ total cholesterol ของผู้ป่วยเมื่อแบ่งกลุ่มตามวัตถุประสงค์ วิเคราะห์ผลข้อมูล พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้น จึงมั่นใจได้ว่าผลของระดับ TSAT ต่อผลการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ของการศึกษานี้ไม่ถูกรบกวนด้วยผลของ 6 ปัจจัยดังกล่าว

ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO ได้แก่ รูปแบบการบำบัดทดแทนไต การได้รับยากกลุ่ม RASi ระยะของโรคไตเรื้อรัง ระดับ albumin และค่าการอักเสบ CRP ที่พบว่ามี ความแตกต่างกันเมื่อทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นตามสถานะเหล็กในเลือดแบบต่าง ๆ ที่สนใจในแต่ละจุดประสงค์ของการศึกษา

รูปแบบการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ND) การฟอกเลือด (HD) และการล้างไตผ่านทางหน้าท้อง (PD) เป็นปัจจัยที่พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาด้วย median TSAT เท่ากับร้อยละ 26.0 ($p=0.001$) โดยพบว่าการแบ่งกลุ่มด้วย median TSAT กลุ่มที่มี TSAT $>$ ร้อยละ 26.0 ซึ่งมี ERI สูงกว่ากลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 26.0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17.06 [IQR: 12.12, 22.50] เทียบกับ 15.04 [IQR: 9.74, 20.25] IU/kg/week per g/dl, $p<0.003$) มีสัดส่วนการการได้รับ HD สูงที่สุดในกลุ่มเมื่อเทียบกับวิธีบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น ๆ ร้อยละ 52.0 (PD ร้อยละ 36.3 และ ND ร้อยละ 11.7) ในขณะที่ในกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 26.0 พบสัดส่วนการได้รับ HD ร้อยละ 38.6 (PD ร้อยละ 52.5 และ ND ร้อยละ 8.9)

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ HD มีการสูญเสียเลือด นำไปสู่ภาวะการขาดเหล็กในเลือดและมีโอกาสได้รับเลือดสูงกว่าผู้ป่วย PD หรือ ND ซึ่งมีข้อมูลการศึกษารายงานก่อนหน้ารายงานว่าผู้ป่วย

HD ที่มีการได้รับเลือด มี ERI สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการรับเลือด (14.1 ± 9.4 เทียบกับ 9.6 ± 6.8 IU/kg/week per g/dl, $p < 0.001$)^[35] และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี chronic inflammation ส่งผลให้มีการใช้ขนาดยา EPO ที่สูงขึ้น^[96] ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา EPO ที่แย่งลง มี ERI ที่สูงขึ้น ดังนั้น ผลการศึกษาในกลุ่มที่มีระดับ TSAT สูง แล้วส่งผลให้มี ERI สูงกว่ากลุ่ม TSAT ต่ำในการศึกษานี้ HD จึงอาจมีส่วนเป็นปัจจัยกวนผลการศึกษาของระดับ TSAT ที่ได้ โดยเสริมเพิ่มอิทธิพลต่อค่า ERI ด้วยอีกหนึ่งปัจจัย ซึ่งหากต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง TSAT กับ ERI ที่ชัดเจนยิ่งขึ้นในการศึกษาต่อไป อาจต้องมีการควบคุมปัจจัยรูปแบบการได้รับการบำบัดทดแทนไตร่วมด้วย

การได้รับยาในกลุ่ม RASi ส่งผลให้เกิดภาวะ EPO hyporesponsiveness ได้จากกลไกการยับยั้ง angiotensin-II ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่ง EPO ในร่างกาย ทำให้ลดระดับ endogenous EPO และส่งผลให้มีความต้องการ exogenous EPO เพิ่มขึ้น^[96] และเพิ่มความเข้มข้นของสารกลุ่ม tripeptide ในเลือดที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์เม็ดเลือดแดงใหม่ ซึ่งมีความสัมพันธ์แบบ dose-dependent กับการลดลงของระดับ Hb^[97] การศึกษาก่อนหน้าของ Guerrero-Riscos และคณะ^[38] พบว่า การได้รับยาในกลุ่ม RASi ส่งผลต่อค่า ERI ที่สูงขึ้น กล่าวคือ จะมีการตอบสนองต่อยา EPO ต่ำ การศึกษานี้พบว่า การได้รับยาในกลุ่ม RASi ได้แก่ ACEIs และ ARBs เป็นปัจจัยที่พบว่ามีผลแตกต่างกันเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยการพิจารณาระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ร่วมกับค่า TSAT ที่ระดับร้อยละ 30 (ในผู้ป่วยที่มี serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ เทียบระหว่างกลุ่มที่มี TSAT \leq ร้อยละ 30 กับ $>$ ร้อยละ 30, $p = 0.004$ และในผู้ป่วยกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กเทียบกับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก, $p < 0.001$) และในกลุ่มที่แบ่งตามภาวะขาดเหล็กในเลือด (มีภาวะขาดเหล็กในเลือด เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด, $p = 0.015$)

ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/L}$ ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 30 มี ERI ต่ำกว่ากลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.76 [IQR: 10.05, 18.30] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl, $p = 0.030$) พบว่ามีสัดส่วนการได้รับยาในกลุ่ม RASi ร่วมด้วยสูงกว่า เช่นเดียวกันกับผลของการศึกษาจากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยภาวะขาดเหล็กในเลือด กลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด มี ERI ต่ำกว่ากลุ่มมีภาวะขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15.86 [IQR: 10.24, 20.51] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 17.23 [IQR: 12.12, 23.55] IU/kg/week per g/dl, $p = 0.003$) ที่พบว่ามีสัดส่วนการได้รับยาในกลุ่ม RASi ร่วมด้วยสูงกว่า ความขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้าของ Guerrero-Riscos และคณะ^[38] ที่พบว่าการได้รับยาในกลุ่ม RASi ส่งผลต่อค่า ERI ที่สูงขึ้น แสดงให้เห็นว่าในสภาวะเหล็กในเลือด 2 รูปแบบการแบ่งกลุ่มดังกล่าว ผลของการได้รับยาในกลุ่ม RASi ซึ่งมีรายงานก่อนหน้าว่าเป็นตัวแปรที่มีผลต่อค่า ERI นั้น ไม่สามารถเอาชนะอิทธิพลผลจากสภาวะเหล็กในเลือดได้

แต่หากแบ่งผู้ป่วยด้วยการเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จะพบว่า ERI ระหว่างกลุ่มเข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็กไม่แตกต่างกันกับกลุ่มไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก (16.38 [IQR: 11.89, 20.98] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 16.44 [IQR: 10.35, 21.35] IU/kg/week per g/dl, $p=0.425$) แต่จะพบสัดส่วนการได้รับยากลุ่ม RASi ร่วมด้วยที่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ซึ่งมี ERI สูงกว่า ดังนั้น หากผู้ป่วยมีสถานะเหล็กในเลือดในลักษณะเดียวกันกับการแบ่งกลุ่มด้วยเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก กล่าวคือ มีระดับ serum ferritin $>500 \mu\text{g/l}$ หรือ มี TSAT $>$ ร้อยละ 30 หรือ มี serum ferritin $\leq 500 \mu\text{g/l}$ ร่วมกับ TSAT \leq ร้อยละ 30 ผลจากการศึกษานี้ พบว่า การได้รับยากลุ่ม RASi ร่วมด้วย อาจเป็นปัจจัยกวนที่มีผลเสริมให้ผู้ป่วยมี ERI สูงขึ้น เพิ่มเติมร่วมกับอิทธิพลจากระดับของสถานะเหล็กในเลือด

ระยะของโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ระยะที่ 4 และระยะที่ 5 พบว่า มีความแตกต่างกันเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มด้วย median TSAT เท่ากับ ร้อยละ 26.0 ซึ่งการดำเนินไปของโรคในผู้ป่วย CKD ที่เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้มีกระบวนการอักเสบมากขึ้น ภาวะโภชนาการที่ลดลง และเพิ่มโอกาสการสูญเสียเลือดจากการที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อยา EPO^[98] แต่จะเห็นได้จากผลการศึกษาที่ว่า พบการมีผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในสัดส่วนที่มากกว่า โดยในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 26.0 (CKD-5 ร้อยละ 98.8, CKD-4 ร้อยละ 2.0) เมื่อเทียบกับกลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 26.0 (CKD-5 ร้อยละ 94.5, CKD-4 ร้อยละ 5.5) แต่ค่า ERI ในกลุ่ม TSAT $>$ ร้อยละ 26.0 ต่ำกว่ากลุ่ม TSAT \leq ร้อยละ 26.0 ดังนั้น ระยะของโรคไตเรื้อรัง จึงเป็นตัวแปรกวนที่อาจมีผลต่อค่า ERI น้อยกว่าอิทธิพลจากระดับ TSAT

ระดับ albumin ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงสถานะโภชนาการและการอักเสบในร่างกาย พบว่า มีความแตกต่างกันเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก และกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก จากรายงานการศึกษาก่อนหน้า พบว่า หากระดับ albumin ลดลง จะส่งผลให้ค่า ERI สูงขึ้น^[74, 99] ผลการศึกษานี้ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก มี ERI 16.44 [IQR: 10.35, 21.35] IU/kg/week per g/dl ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่เข้าเกณฑ์พิจารณาให้ยาเสริมเหล็ก ซึ่งมี ERI 16.38 [IQR: 11.89, 20.98] ($p=0.425$) แต่มีระดับ albumin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.40 [IQR: 3.00, 3.80 g/dl เทียบกับ 3.60 [IQR: 3.20, 3.98] g/dl) ตามลำดับ, $p=0.005$) การมีระดับ albumin ที่ต่ำกว่า จึงอาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยส่งเสริมให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีค่า ERI ที่สูงขึ้น ทำให้ผลการวิเคราะห์ทางสถิติของค่า ERI อาจถูกรบกวนทำให้ไม่เห็นความแตกต่างกันของค่า ERI ทั้งสองกลุ่มดังกล่าว จึงอาจมีความเป็นไปได้ว่าระดับ albumin อาจเป็นปัจจัยกวนที่ต้องควบคุมเพิ่มเติมหากมีการศึกษาต่อไป

ภาวะการอักเสบในร่างกายซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อการให้ยา EPO สามารถติดตามได้จากค่า CRP การมีค่า CRP ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับค่า ERI ที่สูงขึ้น^[74] ผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบ

เรื้อรัง (C-reactive protein level ≥ 10 mg/L) มีความสัมพันธ์กับระดับ Hb ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบน้อยกว่า (C-reactive protein level < 10 mg/L)^[25] และจะมีค่า ERI สูงกว่า^[100] จากการเก็บบันทึกข้อมูลของการศึกษานี้ พบว่า มีการติดตามค่า CRP ในผู้ป่วยเพียง 5 คน (ร้อยละ 1) จากตัวอย่างทั้งหมด 502 คน และพบว่ามีความแตกต่างกันเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยภาวะการขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (กลุ่มที่มีภาวะการขาดเหล็กในเลือด 210.00 mg/L เทียบกับ กลุ่มที่ไม่มีภาวะการขาดเหล็กในเลือด 29.66 ± 41.92 mg/L, $p=0.031$) ถึงแม้ว่าผลการเปรียบเทียบค่า ERI ก็พบว่ากลุ่มที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดมีค่า ERI สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17.23 [IQR: 12.12, 23.55] IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 15.86 [IQR: 10.24, 20.51] IU/kg/week per g/dl, $p=0.003$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Romozi และคณะ^[100] ที่พบว่า กลุ่มผู้ป่วยค่า CRP ที่สูง (≥ 10 mg/L) จะมีค่า ERI สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.9 ± 7 IU/kg/week per g/dl เทียบกับ 6.9 ± 5.9 IU/kg/week per g/dl, $p=0.05$) แต่อย่างไรก็ดี ผู้วิจัยเห็นว่าจากผลการเก็บข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ ซึ่งมีการตรวจติดตามค่า CRP น้อยมาก อาจยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าเป็นปัจจัยกวนที่มีความสัมพันธ์หรือเป็นปัจจัยกวนที่มีผลต่อการศึกษานี้หรือไม่อย่างไร แต่นับว่าเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์สำหรับการนำไปปรับปรุงแนวทางการคลินิกปฏิบัติให้มีการติดตามในผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้น หรือหากมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังชาวไทยลำดับต่อไปควรออกแบบวิธีวิจัยการศึกษาโดยคำนึงถึงปัจจัยดังกล่าวนี้ด้วย

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 240 คน ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่มีหรือมีข้อมูลเกี่ยวกับสถานะเหล็กในเลือดไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น บางรายไม่พบการติดตามสถานะเหล็กในเลือดเลย หรือในบางรายมีเพียงแค่ข้อมูล serum ferritin หรือ TSAT อย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งหากข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นความสำคัญของผลของสถานะเหล็กในเลือดต่อการตอบสนองต่อการรักษา EPO รวมถึงสะท้อนให้เกิดการติดตามสถานะเหล็กในเลือดให้ครอบคลุมแก่ผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น คาดว่าจะช่วยเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และก่อให้เกิดประโยชน์ทางการรักษากับผู้ป่วย รวมไปถึงเพิ่มคุณภาพการให้บริการของคลินิกให้ดียิ่งขึ้นได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ เนื่องจากการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยา EPO ได้ทั้งหมด ยกตัวอย่างเช่น ระยะเวลาที่เป็นโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยแต่ละรายที่อยู่ในการศึกษา ระยะเวลาโรคไตเรื้อรัง รูปแบบการได้รับการบำบัดทดแทนไต รายการยาอื่นที่ผู้ป่วยที่ได้รับร่วมด้วยบางชนิด ค่าทางห้องปฏิบัติการ และสถานะบางอย่างที่ผู้ป่วยมีอยู่ด้วย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการตอบสนองต่อยา EPO ได้ อนึ่ง หากต้องการทำการศึกษาโดยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ร่วมด้วยต้องอาศัยจำนวนตัวอย่างที่มากกว่าในการศึกษานี้ และเนื่องด้วยข้อจำกัดในรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต หากต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์เหตุและผลที่แน่ชัด ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยออกแบบการวิจัยไป

ข้างหน้าอย่างเหมาะสม และควบคุมปัจจัยกวนต่าง ๆ ที่อาจก่อให้เกิดอคติ (bias) หรือกวนผลการศึกษาให้ตีมากยิ่งขึ้น

จะเห็นได้ว่า หากผู้ป่วยได้รับการจัดการเกี่ยวกับสถานะเหล็กในเลือดเป็นอย่างดี กล่าวคือ TSAT อาจช่วยลดปัญหาการเกิดภาวะการดื้อยา EPO ได้ ช่วยลดปริมาณขนาดการใช้ยา EPO ให้ น้อยที่สุดที่ยังมีประสิทธิภาพทางการรักษาได้ หรืออาจใช้พิจารณาติดตามผู้ป่วย CKD ร่วมกับ serum ferritin ทั้งนี้ สถานะเหล็กในเลือดเป็นปัจจัยที่สามารถปรับแก้ไขให้เหมาะสมได้ สามารถบริหารจัดการ เพื่อแก้ไขและป้องกันการเกิดภาวะขาดเหล็กให้แก่ผู้ป่วยได้ นอกจากนี้การติดตามการใช้ยา EPO ด้วยค่า ERI ก็นับว่าเป็นตัวชี้วัดที่มีประโยชน์ที่อาจใช้เป็นตัวค้นหาผู้ป่วยที่อาจจะยังมีการตอบสนองต่อการใช้ยา EPO ที่ไม่ดี ซึ่งมีโอกาสมีผลลัพธ์ในระยะยาวที่ไม่ดี แล้วมาพิจารณากลับไป ที่สถานะเหล็กในเลือด เพื่อทำการแก้ไขหรือให้มีสถานะเหล็กในเลือดที่เหมาะสม จะทำให้ได้ประโยชน์ กับผู้ป่วยทั้งในแง่ของประสิทธิภาพจากการใช้ยา EPO แง่ความปลอดภัยจากการลดความเสี่ยงการ เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพบภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการใช้ยา EPO ใน ขนาดสูง และอาจส่งผลถึงการลดค่าใช้จ่ายในระบบสาธารณสุขของประเทศได้อีกด้วย

5.2 สรุปผลการวิจัย

ในผู้ป่วยชาวไทยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับยาอีริโทรโพอิติน ผู้ป่วยที่มีระดับความ อิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 26.0 มีค่าดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินและขนาดการใช้อีริโทร โพอิตินต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 26.0 อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ สะท้อนว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 26.0 มี การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอีริโทรโพอิตินที่ดีกว่า ทั้งนี้ ยังพบว่าระดับความอิ่มตัวทรานส์เฟอร์- รินมีความสัมพันธ์แบบผกผันกันกับค่าดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิติน รวมถึงหากพิจารณาผู้ป่วยที่มีการมี ระดับเหล็กสะสมในร่างกายร่วมกับระดับเหล็กที่พร้อมขนส่งไปยังกระบวนการสร้างเม็ดเลือดที่ไข กระดูกที่เพียงพอ และการไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด ก็ล้วนส่งผลให้ผู้ป่วยมีค่าดัชนีการดื้อยาอีริโทร- โพอิตินต่ำ กล่าวคือ มีการตอบสนองต่อการใช้ยาอีริโทรโพอิตินที่ดีกว่าเช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า สถานะเหล็กในเลือดเป็นสิ่งสำคัญที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอีริโทรโพอิติน

5.3 ปัญหาและข้อจำกัดในการศึกษา

1. การติดตามสถานะเหล็กในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังมีการติดตามไม่บ่อยนัก มี ผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังไม่ได้รับการติดตามสถานะเหล็กในเลือด หรือได้รับการตรวจติดตามไม่ครบถ้วนทุก พารามิเตอร์ รวมไปถึงอาจได้รับการตรวจที่ไม่เป็นแบบแผนที่ตายตัว

2. การศึกษาที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย CKD ระยะที่ 5 และได้รับการบำบัดทดแทนไต ดังนั้น ผลการศึกษาอาจไม่สามารถอ้างอิงถึงผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมากนัก
3. เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลภายในโรงพยาบาลแห่งเดียว ซึ่งอาจไม่เป็นตัวแทนถึงผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4-5 ชาวไทยทั้งหมดได้นัก

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. หากต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์เหตุและผลที่แน่ชัด ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในโดยออกแบบระเบียบวิธีวิจัยอย่างเหมาะสม และควรทำการศึกษาโดยควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนต่างๆ ที่อาจก่อให้เกิดอคติ (bias) และอาจต้องอาศัยจำนวนตัวอย่างที่มากกว่าในการศึกษา
2. สะท้อนกลับผลการศึกษาที่ได้ รวมถึงข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้จากงานคลินิกปฏิบัติที่อาจมีประโยชน์แก่คลินิกโรคไตเรื้อรัง เพื่อเป็นการปรับปรุงและพัฒนาการติดตามสภาวะเหล็กในเลือดและการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา EPO ให้ได้รับบริการที่มีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

บรรณานุกรม

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 1998;9(12 Suppl):S16-23.
2. 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2010;25(5):1567-75.
3. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2012;23(10):1631.
4. ประเสริฐ ธนกิจจารุ. การดูแลภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนการบำบัดทดแทนไต (Management of anemia in pre-dialysis chronic kidney disease patients). In: สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ และคณะ, editor. ตำราโรคไตเรื้อรัง (Textbook of chronic kidney disease). กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2559. p. 448-77.
5. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Seminars in nephrology.* 2000;20(4):345-9.
6. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005;16(6):1803-10.
7. Levin A. Prevalence of cardiovascular damage in early renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2001;16 Suppl 2:7-11.
8. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal*

- Association. 2006;21(4):991-8.
9. van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2008;4(1):47-57.
 10. สมฤทัย วัชรารัตน์. เกล็ดช้บ้ำบัตเพื่อควบคุมภาวะแทรกซ้อนในโรคไตเรื้อรัง. เกล็ดช้บ้ำบัตในโรคไตเรื้อรัง (Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease). กรุงเทพฯ: คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2560. p. 84-91.
 11. Singh AK, Milford E, Fishbane S, Keithi-Reddy SR. Managing anemia in dialysis patients: hemoglobin cycling and overshoot. *Kidney international*. 2008;74(5):679-83.
 12. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, Friedman EA, Stein RA. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *American heart journal*. 1992;124(2):424-7.
 13. Helga Frank KH, Bernd Höffken, Peter Huber, Roland E. Schmieder, Hans P. Schobel. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2004;66(2):832-40.
 14. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8688):489-93.
 15. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(4):755-62.
 16. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Sheps D, Schwartz D, Yachnin T, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2001;21 Suppl 3:S236-40.
 17. Epoetin ชนิด alfa (epoetin alpha). คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ(2). p. 30-9.
 18. Group KDIGOAW. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2012;2:279-335.

19. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ.2558. กรุงเทพฯ: บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2560.
20. Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;40(6):1153-61.
21. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(11):2465-73.
22. Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;59(1):108-16.
23. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney international. 2008;74(6):791-8.
24. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2009;361(21):2019-32.
25. Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. Kidney international supplements. 2015;5(1):23-32.
26. Del Vecchio L, Cavalli A, Locatelli F. Anemia management in patients on peritoneal dialysis. Contributions to nephrology. 2012;178:89-94.
27. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. The New England journal of medicine. 2019;380(5):447-58.
28. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakarn K, Chongthanakorn K, Lieusuwan S, Katavetin P, et al. Effect of Maintenance Intravenous Iron

- Treatment on Erythropoietin Dose in Chronic Hemodialysis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2020;7:2054358120933397.
29. Labbé RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-à-vis zinc protoporphyrin. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(3):165-74.
 30. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(2):348-54.
 31. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease: National Institute for Health and Care Excellence; 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8>.
 32. Managing anaemia in people with chronic kidney disease UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/resources/chronic-kidney-disease-managing-anaemia-pdf-51046844101>.
 33. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC nephrology*. 2017;18(1):345.
 34. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Haematology*. 2013;161(5):639-48.
 35. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney international Supplement*. 2008(111):S75-81.
 36. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *International Journal of Chronic Diseases*. 2018;2018:9394060.
 37. Gaweda AE, Bhat P, Maglinte GA, Chang CL, Hill J, Park GS, et al. TSAT is a better

- predictor than ferritin of hemoglobin response to Epoetin alfa in US dialysis patients. *Hemodialysis International*. 2014;18(1):38-46.
38. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzman M, Praena-Fernandez JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2012;32(3):343-52.
 39. Chung S, Song HC, Shin SJ, Ihm SH, Park CS, Kim HY, et al. Relationship between erythropoietin resistance index and left ventricular mass and function and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Hemodial Int*. 2012;16(2):181-7.
 40. Joseph A. Coladonato, Diane L.Frankenfield, Donal N.Reddan, Preston S.Klassen, Lynda A.Szczech, Curtis A.Johnson, et al. Trends in Anemia Management among US HemodialysisPatients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13:1288–95.
 41. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(8):2641-8.
 42. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelinefor the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of the international Society of nephrology*. 2013;3(1).
 43. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Iwasaki M, Kubo S, Matsukane A, et al. Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Pre-Dialysis and Post-Dialysis Mortality in Japanese Incident Hemodialysis Patients. *Blood purification*. 2019;47 Suppl 2:31-7.
 44. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(3):471-530.
 45. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Journal*

- of the international Society of nephrology. 2012;2(4).
46. สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ และคณะ. ตำราโรคไตเรื้อรัง (Textbook of chronic kidney disease). กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2559. หน้า 952.
 47. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
 48. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, Tiranathanagul K, Katawatin P, Susantitaphong P, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(9):2780-5.
 49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
 50. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(8):1963-72.
 51. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-51.
 52. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clinical nephrology*. 1995;43(2):104-9.
 53. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):24-38.
 54. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity: World Health Organization; 2001 [Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>].

55. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
56. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(Suppl 3):S11-S145.
57. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(1):94-111.
58. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity Geneva: World health organization; 2011 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1].
59. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
60. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Renal Replacement Therapy*. 2017;3(1):36.
61. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*. 2002;162(12):1401-8.
62. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13(2):504-10.
63. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of

- iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2001;60(6):2406-11.
64. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. 2010;153(1):23-33.
65. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(12):3154-65.
66. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9559):381-8.
67. Parfrey PS. Target hemoglobin level for EPO therapy in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(1):171-3.
68. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood reviews*. 2010;24(1):39-47.
69. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney international*. 2004;66(3):1131-8.
70. Deicher R, Horl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs*. 2004;64(5):499-509.
71. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *The New England journal of medicine*. 2009;361(19):1848-55.
72. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A, Spinowitz BS, Schmidt RJ, Pergola PE, et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(4):320-32.
73. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F, Covic AC, Provenzano R, Wiecek A, et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine*. 2013;368(4):307-19.

74. Santos EJM, Hortega EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, Dos Santos AM. Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2018;51(7):e7288.
75. Macdougall IC. Monitoring of iron status and iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1994;3(6):620-5.
76. Sunder-Plassmann G, Horl WH. Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1995;10(11):2070-6.
77. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;26(1):41-6.
78. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1997;29(3):319-33.
79. Macdougall IC, Eckardt KU. Anemia in chronic kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 967-74.
80. Assessment of iron stores and functional iron deficiency. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(Suppl 2):ii39-ii41
81. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *The New England journal of medicine*. 1998;339(9):584-90.
82. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(20):2085-98.

83. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt K-U, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(20):2071-84.
84. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(3):975-84.
85. Romozi K, Buturovic-Ponikvar J. Iron status, iron and epoietin therapy in chronic hemodialysis patients-A single center experience. *BANTAO Journal*. 2013;11(2):65-9.
86. Srinivasan R, Fredy IC, Chandrashekar S, Saravanan J, Mohanta GP, Manna PK. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure-ESRD patients. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2016;82:44-8.
87. Yilmaz I, Ozkok A, Kostek O, Kolukisa A, Duran I, Odabas AR, et al. C-reactive protein but not hepcidin, NGAL and transferrin determines the ESA resistance in hemodialysis patients. *Renal failure*. 2016;38(1):89-95.
88. Kim SM, Kim KM, Kwon SK, Kim HY. Erythropoiesis-stimulating Agents and Anemia in Patients with Non-dialytic Chronic Kidney Disease. *Journal of Korean medical science*. 2016;31(1):55-60.
89. Bangbola O. Resistance to erythropoietin-stimulating agents: etiology, evaluation, and therapeutic considerations. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2012;27(2):195-205.
90. Ladas SD, Polymeros D, Pagonis T, Triantafyllou K, Paspatis G, Hatzigargiriou M, et al. Does recombinant human erythropoietin accelerate correction of post-ulcer-bleeding anaemia? A pilot study. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(4):586-9.
91. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*. 2009;41:1149-60.

92. J. C. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 1988.
93. Kim KM, Oh HJ, Choi HY, Lee H, Ryu DR. Impact of chronic kidney disease on mortality: A nationwide cohort study. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2019;38(3):382-90.
94. Murillo-Ortiz B, Ramírez Emiliano J, Hernández Vázquez WI, Martínez-Garza S, Solorio-Meza S, Albarrán-Tamayo F, et al. Impact of Oxidative Stress in Premature Aging and Iron Overload in Hemodialysis Patients. *Overload in Hemodialysis Patients. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1578235.
95. Mainous AG, 3rd, Gill JM, Carek PJ. Elevated serum transferrin saturation and mortality. *Annals of Family Medicine*. 2004;2(2):133-8.
96. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contributions to Nephrology*. 2015;185:76-86.
97. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho M, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2015;37(3):190-7.
98. Santos ED, RSC. Lima, JFB. Filho, NS, Santos, AMD. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2020;13:231-7.
99. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):98-104.
100. Romozi K, Buturovic-Ponikvar J. Iron Status, Iron and Epoetin Therapy in Chronic Hemodialysis Patients-A Single Center Experience *BANTAO Journal* 2013;11(2):65-9.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลการวิจัย

HN.....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เพศ (1) ชาย (2) หญิง	อายุ.....ปี	เชื้อชาติ.....	น้ำหนัก.....กก.
แผนกที่รับผู้ป่วยเข้ารักษา (1) อายุรกรรมในเวลา (2) อายุรกรรมนอกเวลา (3) หน่วยไตเทียม (6) อื่น ๆ ระบุ.....			
สิทธิการรักษาพยาบาล (1) บัตรทอง 30 บาท (2) ประกันสังคม (3) ข้าราชการ (4) รัฐวิสาหกิจ (5) เงินสด (6) อื่น ๆ ระบุ.....			
วันที่เข้ารักษาตัวที่รพ.			BMI.....
ประวัติแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี (1) ไม่แพ้ (2) แพ้ ระบุ.....อาการ.....			
โรคประจำตัว (1) ไม่มีโรคประจำตัว (2) โรคเบาหวาน (3) โรคความดัน (4) โรคไขมันในเลือด (5) โรคหัวใจและหลอดเลือด (6) โรคหลอดเลือดสมอง (7) โรคมะเร็ง ชนิด..... (8) อื่น ๆ ระบุ.....			
ฟอกไต [] ฟอกไต ชนิด..... เริ่มฟอก..... ศูนย์ฟอก..... [] ไม่ได้ฟอก			
ประวัติการได้รับยาอื่นร่วมด้วย (1) ไม่มี (2) มี โปรตรระบุ ยา.....ขนาดยา.....วันที่เริ่ม..... ยา.....ขนาดยา.....วันที่เริ่ม..... ยา.....ขนาดยา.....วันที่เริ่ม..... ยา.....ขนาดยา.....วันที่เริ่ม.....			

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาภาวะซีด

ได้รับ EPO	ขนาดและวิธีใช้ [] IV [] SC
[] Hema-plus® (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml	
[] Hemax® (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml	
[] Hypercrit® (erythropoetin alfa) 4000 IU/2ml	
[] Recormon® (erythropoetin beta) 10,000 IU/0.6 ml	
ได้รับ Fe supplementary	ขนาดและวิธีใช้
[] FBC oral	
[] FBC IV	
ได้ ACEI ร่วมด้วยหรือไม่ (1) ไม่ใช่	
(2) ใช่ ระบุชื่อยาและวิธีใช้.....	
.....	

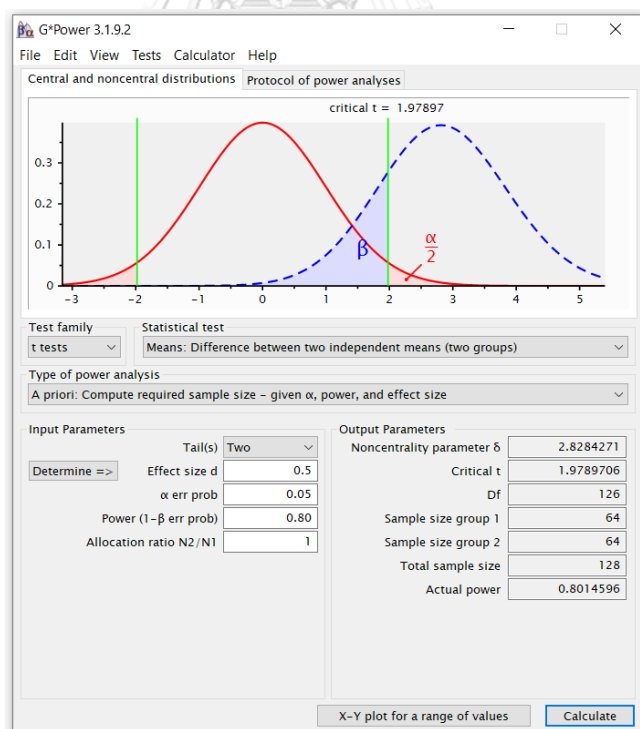
ภาคผนวก ข โปรแกรมคำนวณตัวอย่าง G* power

คำนวณตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 2 เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของขนาดการใช้ยาอิริโทรโพอิตินเฉลี่ยต่อสัปดาห์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงและต่ำกว่ามัธยฐาน

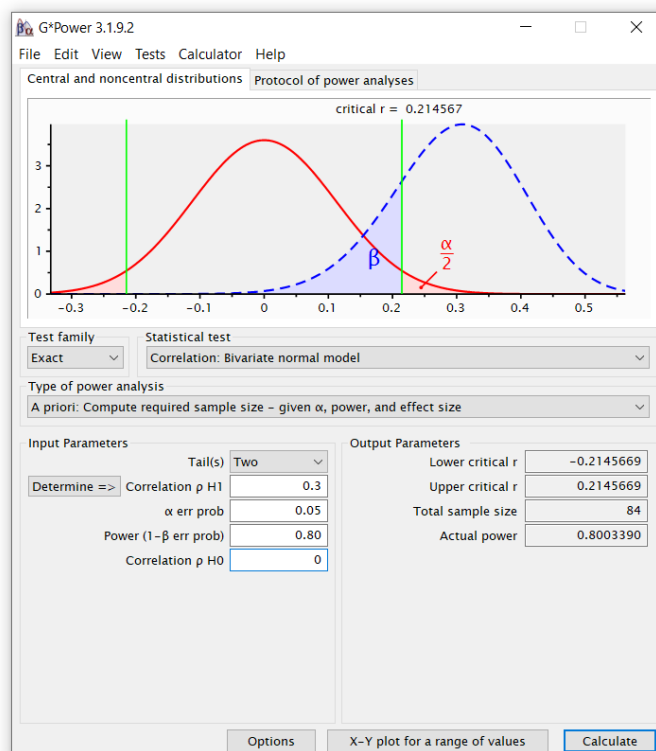
คำนวณตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 4 เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอิริโทรโพอิติน ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ระหว่างกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินสูงกว่าร้อยละ 30 กับกลุ่มที่มีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30

คำนวณตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 5 เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของดัชนีการดื้อยาอิริโทรโพอิติน ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 กับกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 500 $\mu\text{g/l}$ ร่วมกับมีระดับความอิมิตัวทรานส์เฟอร์รินต่ำกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30


คำนวณตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 6 เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยดัชนีการดื้อยาอิริโทรโพอิติน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเหล็กในเลือดและกลุ่มที่ไม่มีภาวะขาดเหล็กในเลือด



คำนวณตัวอย่างสำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 3 เพื่อศึกษาลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างระดับของความอึดตัวทรานส์เฟอร์รากับดัชนีการดื้อยาอีริโทรโพอิตินของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา



ภาคผนวก ค เอกสารอนุมัติการดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม

	มาตรฐานการปฏิบัติงานจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ ชื่อหน่วยงานโรงพยาบาลบุรีรัมย์ กระทรวงสาธารณสุข	BR 04-01/01.0
	แบบแจ้งผลพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	เริ่มใช้ ๑๔ ม.ค. ๖๒

บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ ส่วนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โทร. ๙๑๓๑.๙๗๑๙

ที่ นร.๐๐๓๒.๑๑๒.๑/๙..... วันที่ ๒๐ มีนาคม ๒๕๖๓.....

เรื่อง.....แจ้งผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลบุรีรัมย์.....


เรียน นางสาวอิมจิต บุญอำนวย ผู้วิจัยหลัก

จากการประชุมคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ครั้งที่ ๒/๒๕๖๓
ในวันที่ ๑๙ มีนาคม ๒๕๖๓ ได้พิจารณาโครงการวิจัย “อิทธิพลของระดับความอิ่มตัวของทรานส์เฟอร์รินต่อดัชนี
การดื้อยาอีริโทรโพอิตินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 “(Influence of transferrin saturation level to
erythropoietin resistance index in patients with chronic kidney disease stages 4-5)”

ผู้วิจัยหลัก นางสาวอิมจิต บุญอำนวย

คณะกรรมการมีมติเห็นชอบให้การรับรองจริยธรรมการวิจัย และเห็นสมควรให้ทำงานวิจัยดังกล่าวใน
โรงพยาบาลบุรีรัมย์ได้ โดยคณะกรรมการมีความเห็นให้ผู้วิจัยส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย ปีละ ๑ ครั้ง
หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน ๑ ปี

จึงเรียนมาเพื่อโปรดทราบ


(นายวรยศ ดาราสว่าง)

เลขาธิการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์

“ฮับบี๑๒๒๒ สว๑๑๑ มี๑๑๑๑๑๑๑๑”

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวอิมจิต บุญอำนวย
วัน เดือน ปี เกิด	16 มิถุนายน 2529
สถานที่เกิด	จังหวัดบุรีรัมย์
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
ที่อยู่ปัจจุบัน	99/75 หมู่บ้านสามัคคี 99 ถ.งามวงศ์วาน ซอย 44 แขวงลาดยาว เขต จตุจักร กรุงเทพมหานคร 10900



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY