

การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ธนารักษ์ สุภัทโรบล, พย.บ.*

สมชาย อินทศิริพงษ์, พ.บ.**

Erythropoietin (EPO) เป็น glycoprotein growth factor พบโดย Erslev ในปี 1953⁽¹⁾ เมื่อพบว่า plasma จากกระต่ายที่โลหิตจาง เมื่อนำมาฉีดให้กระต่ายปกติ ก็สามารถกระตุ้นให้กระต่ายปกติสร้างเม็ดเลือดแดงได้มากขึ้น แสดงว่าใน plasma ของกระต่ายโลหิตจาง มีสารที่ช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ต่อมาสารนี้ได้รับการตั้งชื่อว่าสารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis stimulating factor หรือ ESF) หรือ erythropoietin (EPO) ทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงของไขกระดูก⁽²⁾ ในผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 90 ของ EPO สร้างโดยกลุ่ม fibroblastic cells ใน renal cortex และใน outer medulla ของไต⁽³⁾ ส่วนน้อยได้รับการสร้างจากตับ⁽⁴⁾ เมื่อไตเริ่มเสื่อมเข้าขั้นปานกลาง นั่นคือ glomerular filtration rate (GFR) น้อยกว่า 60 มล./1.73 ตร.ม./นาทีก การสร้าง EPO ของไตจะเริ่มลดลง^(5,6) การสร้างเม็ดเลือดแดงจึงลดตามไปด้วย และเมื่อไตวายถึงขั้นรุนแรง และเรื้อรังนานเกิน 3 เดือน การสร้าง EPO ของไตก็จะยิ่งลดลง การสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่จากไขกระดูกจะลดลงมาก ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะโลหิตจางชนิด normochromic

normocytic อย่างรุนแรง อาจจะต้องรับเลือดประจำ

ภาวะโลหิตจางซ้ำเติมให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังซึ่งมีอาการต่างๆ จากตัวโรคไตเองอยู่แล้ว ให้มีอาการมากขึ้นได้แก่ อาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้ เบื่ออาหาร คุณภาพชีวิตลดลง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ การติดเชื้อลดลง ความรู้สึกลึกทางเพศลดลง⁽⁷⁾ การรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ดีที่สุดคือการปลูกถ่ายไต⁽⁸⁾ แต่ถ้าไม่สามารถทำได้ ไม่ว่าจะด้วยเหตุผลใดก็ตาม อาจจะต้องเลือกให้การรักษาด้วยการรักษาชดเชยการทำงานของไต (kidney replacement therapy) ได้แก่ การฟอกเลือดเป็นประจำ (regular hemodialysis) หรือ การล้างไตผ่านทางช่องท้องเป็นประจำ (continuous ambulatory peritoneal dialysis หรือ CAPD)

สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากสาเหตุหลักคือการที่มี EPO ไม่พอตามที่กล่าวแล้ว อาจจะมีสาเหตุอื่น ๆ ร่วมสมทบด้วย เช่น การขาดธาตุเหล็ก⁽⁹⁾ การที่เม็ดเลือดแดงอายุสั้นกว่าคนทั่วไป การสูญเสียเลือดในทางเดินอาหาร การอักเสบเรื้อรัง⁽¹⁰⁾ การมีฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง

*หน่วยโรคไต, กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล โรงพยาบาลมหาราชธานี, จ.นครราชสีมา 30000

**หน่วยโรคเลือด, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลมหาราชธานี, จ.นครราชสีมา 30000

เกินไป⁽¹¹⁾ และอื่น ๆ แต่ไม่ว่าจะมีสาเหตุใดบ้างก็ตาม การรักษาที่ง่ายและสะดวกได้แก่ การให้เลือด ซึ่งจะช่วยให้เลือดได้อย่างตรงไปตรงมา นอกจากนี้ยังมีการให้สาร erythropoietin (EPO) ซึ่งได้จากการสังเคราะห์ นิดเข้าใต้ผิวหนังเป็นประจำ เพื่อกระตุ้นไขกระดูกให้สร้างเม็ดเลือดแดงของตัวเองเป็นการหลีกเลี่ยงหรือลดการเติมเลือดจากผู้อื่น ซึ่งจะเป็นการหลีกเลี่ยงการติดเชื้อชนิดต่าง ๆ ที่อาจมากับเลือดได้แม้จะมีการตรวจคัดกรองแล้วก็ตาม เช่น เชื้อเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบีและซี และที่สำคัญเป็นการหลีกเลี่ยงการสร้างภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อผู้อื่น (alloantibody) ซึ่งอาจจะเป็นปัญหาที่สำคัญ ถ้ามีการปลูกถ่ายไตในอนาคต เพราะอาจจะทำให้มีการสลับไตทิ้งมากกว่าปกติ

นอกจากนี้ การเติมเลือดประจำอาจจะก่อให้เกิดภาวะเหล็กสะสมมากเกินไปตามอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ หัวใจ ตับอ่อน (hemosiderosis)⁽¹²⁾ หรืออาจจะทำให้มีปริมาณเลือดมากเกินไปแบบเฉียบพลันซึ่งอาจจะกลายเป็นปัญหาที่สำคัญ เพราะไตที่ป่วยอยู่แล้วไม่สามารถขับน้ำส่วนเกินได้ทันเวลา อาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวถึงขั้นคุกคามชีวิตก็ได้

มีรายงานของต่างประเทศมากมาย ที่พบตรงกันว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฉีดสาร EPO สังเคราะห์เป็นประจำ สามารถกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ดีเป็นส่วนใหญ่ จนแพทย์ผู้รักษาสามารถตั้งค่าความเข้มข้นเลือดเป้าหมาย (target Hb concentration) ได้⁽¹³⁾ จนถือว่าการให้ EPO ประจำเป็นการรักษาภาวะโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรังที่เป็นมาตรฐาน

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้ recombinant human erythropoietin alpha ในการรักษาภาวะโลหิตจางจากภาวะไตเรื้อรังเมื่อ Hb < 10 g% แต่ไม่ได้บอกระดับ Hb เป้าหมายด้วยการให้ EPO หวังผลเพียงเพื่อลดความจำเป็นที่จะต้องรับเลือดลงเท่านั้น การใช้ EPO ด้วยขนาดที่มาก เพื่อ

หวังให้ Hb ขึ้นมา ๆ จนเท่าคนปกตินั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event)⁽¹⁴⁾ ปกติตัวผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเองก็มีความเสี่ยงต่อภาวะ cardiovascular event เองอยู่แล้ว นอกจากนี้การทำให้ผู้ป่วยมี Hb สูงใกล้เคียงคนปกติ ด้วย EPO ขนาดสูง ทำให้มีอัตราตายมากกว่า และซ้ำเติมภาวะความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยให้สูงยิ่งขึ้นและควบคุมได้ยากขึ้นด้วย⁽¹⁵⁾

ศุภชัย จิตติอาชากุล และอดิษฐ์ ทศณรงค์⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาผลการให้ EPO ยี่ห้อ Epogen® ในผู้ป่วยเขตภาคกลางที่มีโลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรังและเข้าร่วมโครงการ hemodialysis (HD) 28 ราย พบว่าภายใน 12 สัปดาห์ก็สามารถทำให้ Hb เฉลี่ย เพิ่มขึ้นจาก 7.1 ± 1.14 เป็น 10.1 ± 1.49 กรัม% หรือทำให้ Hct เพิ่มขึ้นจาก $22.1 \pm 3.24\%$ เป็น $31.7 \pm 4.01\%$ ได้โดยใช้ยาขนาด $8,390 \pm 2,452$ unit ต่อสัปดาห์ หรือ 152.1 unit/kg/week

ประเสริฐ ธนกิจจารุ และนภา ศิริวิวัฒนากุล⁽¹⁷⁾ ได้ศึกษาการใช้ Espogen® รักษาโลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรัง 22 ราย ในเขตกรุงเทพฯ ที่เข้าโครงการ HD เป็นเวลา 24 สัปดาห์ผู้ป่วยสามารถเพิ่มค่า Hb จาก 8.0 ± 1.3 g% เป็น 11.0 ± 1.1 g% ($p < 0.001$) ใช้ยาเฉลี่ย 143.6 ± 87.8 IU/kg/week นอกจากภาวะโลหิตจางจะดีขึ้นแล้ว ยังมีการเปลี่ยนแปลงที่หัวใจอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ค่า LVEDD ลดลง (52.8 ± 7.0 vs. 50.1 ± 6.9 mm, $p < 0.05$), และค่า LVVI ลดลง (86.2 ± 25.2 vs. 75.5 ± 19.5 mL/m², $p < 0.05$) โดยไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรงใด ๆ

สมาคมโรคไตของไทย แนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาทดแทนทางไต ให้ได้รับสาร EPO สังเคราะห์ ถ้าผู้ป่วยนั้นมีระดับ Hb concentration < 10 g% โดยที่ผู้ป่วยต้องมีธาตุเหล็กสะสมพอด้วย นั่นคือค่า serum ferritin > 100 ng/ml และค่าความอิ่มตัวของสารจับเหล็ก (transferrin saturation หรือ TSAT) > 20 %⁽¹⁸⁾

ประสิทธิภาพของ EPO ในการรักษาโลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรังเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป⁽¹⁹⁾ มีผลข้างเคียงน้อย แต่เป็นยาที่มีราคาสูงและต้องบริหารด้วยการฉีดบ่อยครั้ง เป็นเวลานาน ๆ จึงได้มีการศึกษาค่าใช้จ่ายสำหรับยานี้หลายครั้ง เช่น การศึกษาค่าใช้จ่ายรายเดือนในอินเดียเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าโครงการ CAPD ที่ทำ 3 รอบต่อวันกับผู้ป่วยที่ทำ HD 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ค่าใช้จ่ายนี้รวมค่าน้ำยา ค่า EPO ค่ายาอื่น ๆ ค่าตรวจเลือด ค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาล ค่าเดินทาง เหลือแล้วไม่มีความแตกต่างกัน นั่นคือ $29,252 \pm 6,859$ vs. $28,763 \pm 5,486$ รูปี ($P = 0.85$) โดยค่าทำ HD จะดูเหมือนน้อยกว่าค่าทำ PD ในช่วงแรก ๆ นั่นคือ $14,669 \pm 1,376$ vs. $19,528 \pm 4,072$ รูปี ($P = 0.000$) แต่ก็จะไปจ่ายส่วนที่มากกว่าได้แก่ค่า EPO ซึ่งต้องใช้มากกว่า นั่นคือ $7,160 \pm 3,353$ vs. $3,093 \pm 1,889$ รูปี ($P = 0.002$) และค่าเดินทาง $1,654 \pm 1,085$ vs. 76 ± 66 รูปี ($P < 0.0001$)⁽²⁰⁾

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น แคนาดาศึกษาค่าใช้จ่ายในการให้เลือดรวมกับการใช้ EPO เปรียบเทียบระหว่าง ผู้ป่วย PD 90 ราย กับ HD 90 ราย ในระยะเวลา 1 ปี พบว่า กลุ่ม HD ใช้เลือดมากกว่า นั่นคือ 0.47 หน่วยต่อเดือน เทียบกับ 0.19 หน่วยต่อเดือนของกลุ่ม PD ($P < 0.01$) ขนาด EPO ที่ใช้ใน กลุ่ม HD สูงกว่านั่นคือ $7,370$ units/week vs. $5,970$ units/week ($P < 0.01$) ใช้เลือดเฉลี่ย 507 หน่วยต่อปี ในกลุ่ม HD คิดเป็นเงิน 152,280 ดอลลาร์แคนาดา เทียบกับการให้เลือด 205 หน่วยต่อปีในกลุ่ม PD คิดเป็นเงิน 61,500 ดอลลาร์แคนาดา มีการใช้ EPO ในกลุ่ม HD มากกว่ากลุ่ม PD ($460,463$ vs. $361,747$ ดอลลาร์แคนาดา) รวมค่าใช้จ่ายเพื่อเลือดและ EPO ต่อปีในกลุ่ม HD คือ 189,435 ดอลลาร์ ซึ่งมากกว่าของกลุ่ม PD ถึง 2,105 ดอลลาร์ต่อคน⁽²¹⁾

ไม่พบการศึกษาค่าใช้จ่ายเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างการให้เลือดอย่างเดียว กับการให้ EPO เพื่อรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการ

รักษาเขตเซทางไตเป็นประจำมีเพียงการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ EPO ในผู้ป่วยที่ $Hb < 10$ g% และเข้าโครงการ HD ช่วยให้ไม่ต้องรับการเติมเลือดอีกต่อไป โดยผู้ป่วยมีค่า Hct เหลือเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 35 %⁽²²⁾ และช่วยลดค่า ferritin ได้ถึง ร้อยละ 40

มีการศึกษาค่าใช้จ่ายระหว่างการให้เลือด เทียบกับค่ารักษาด้วย EPO ในผู้ที่มีภาวะโลหิตจางจากโรคมะเร็งและการให้ยาเคมีบำบัด⁽²³⁾ ในเชิงเศรษฐศาสตร์พบว่า การให้เลือดแพงกว่าการให้ EPO เพราะค่าตรวจคัดกรองที่นับวันจะยิ่งเพิ่มขึ้น และยังคงรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการให้เลือดที่มีทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ค่าใช้จ่ายโดยรวมจึงมากกว่า การศึกษาที่สหรัฐอเมริกาพบว่า ในการรักษาภาวะโลหิตจางตามมาตรฐาน ในราคาของการให้เลือดทุก 1 ดอลลาร์ สามารถรักษาด้วย EPO ได้ในราคาเพียง 0.81 ดอลลาร์เท่านั้น นั่นคือการรักษาด้วย EPO สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายโดยรวมได้ถึงร้อยละ 23

ประสิทธิภาพของ EPO ในการรักษาโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะ thalassemia แฝงด้วย จะไม่ดีเท่าที่ควร เช่นถ้ามี beta thalassemia แฝงทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ HD ต้องการ EPO มากกว่าคนที่ไม่มี thalassemia แฝง ยิ่งถ้ามีส่วนของ Hemoglobin A2 มากกว่า ร้อยละ 6 ยิ่งต้องการ EPO มากกว่าคนที่ มี Hb A2 น้อยกว่าร้อยละ 6⁽²⁴⁾ เนื่องจากคนไทย โดยเฉพาะในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีธาลัสซีเมีย แฝงหลากหลายชนิด ทั้งชนิดเดี่ยว เช่น alpha-thalassemia trait หรือ beta-thalassemia trait และชนิดผสมกัน เช่น Hemoglobin E ผสมกับ alpha-thalassemia trait รวม ๆ แล้วชุกชุมถึงร้อยละ 62.4⁽²⁵⁾ ดังนั้นประสิทธิภาพของ EPO ในการรักษาโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรัง ในเขตอีสาน จึงอาจจะไม่ดีเท่าผู้ป่วยในภาคอื่น ๆ หรือถ้าอยากให้ได้ประสิทธิภาพดีเท่ากับที่อื่น ๆ อาจจะต้องปรับขนาดของ EPO ให้มากกว่านี้ ทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากกว่าที่อื่น ๆ ได้ ราคา EPO ก็ยังนับว่าสูงเมื่อเทียบกับค่าครองชีพของคนไทย

ในประเทศไทย เคยสำรวจความชุกของโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease) ในปี 2009 พบว่ามีโรคไตเรื้อรังถึงร้อยละ 17.5⁽²⁶⁾ โดยแบ่งเป็นระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 ได้ 3.3%, 5.6%, 7.5% และ 1.1% ตามลำดับ มีผู้ป่วยระยะที่ 5 ร้อยละ 0.05-0.06⁽²⁷⁾ ส่วนในจังหวัดนครราชสีมาความชุกของโรคไตเรื้อรังโดย สุชาติ เจนเกรียงไกร คือ ร้อยละ 12.7-14.2 ซึ่งแตกต่างกันตามวิธีการคำนวณ โดยแบ่งคนไข้เป็นระยะที่ 1, 2, 3, 4 และ 5 คือ ร้อยละ 3.45-5.05, 5.18-7.34, 3.43-12.40, 0.15-0.56 และ 0.02-0.04 ตามลำดับ⁽²⁸⁾

ปัจจุบัน EPO หมดสิทธิบัตรแล้ว จึงมี EPO หลากหลายชื่อการค้า (biosimilar) และข้อบ่งชี้ที่สำคัญและใช้บ่อยคือโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามคำแนะนำของกรมการอาหารและยาของสหรัฐ⁽²⁹⁾ แต่เป็นยาราคาสูง และต้องใช้ต่อเนื่องไปตลอดชีวิตผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังของไทยมีมาก มีชาติลัทธิขี้เมี่ยงชุกชุมกว่าเขตนอื่นและยามิผลข้างเคียงที่หลากหลาย เช่น ความดันโลหิตสูง⁽³⁰⁾ pure red cell aplasia (PRCA) จากการสร้าง antibody⁽³¹⁾ ซึ่งในคนเอเชียมีชุกชุมกว่าชาวตะวันตก การใช้ EPO ในผู้ป่วยไทยต้องมีความรอบคอบเป็นพิเศษโดยดูจากประสบการณ์ของชาวต่างชาติ

ประวัติการใช้ EPO ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีมากมาย เช่น Sundal และคณะ⁽³²⁾ ศึกษาการใช้ EPO แก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแบบพหุสถาบัน ในยุโรปที่เข้ารับการรักษา HD พบว่าได้ผลดี มีเพียง 1 ราย จาก 132 ราย ที่ Hb ขึ้นไม่ถึง 10 g% เนื่องจากการขาด folate และมี overt hyperparathyroidism ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงไม่จำเป็นต้องให้เลือดอีก ยกเว้นเพียง 5 ราย ที่ต้องให้เลือดคนละครั้งโดยไม่ใช้เรื่องของการไม่ตอบสนองต่อ EPO นั่นคือ 2 รายเกิดจากขาดธาตุเหล็ก อีก 3 รายเกิดจากมีโรคอื่นแทรกซ้อนนอกจากนั้น EPO ยังเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ชัดเจน ขนาดที่ใช้คือ 200-225 U/kg, ให้ 2 หรือ 3 ครั้ง, serum ferritin ลดจาก 1,900 เป็น 1,300 ng/ml, ไม่มีผลเสียต่อการปลูกถ่ายไต ผลข้างเคียง

ที่พบบ้างได้แก่ ความดันเลือดสูง 9 ราย และในจำนวนนี้มีเพียง 2 รายเท่านั้นที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตที่สูงได้ ต้องออกจากการศึกษา และมี 11 รายที่ชักซึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากหลาย ๆ สาเหตุ

Power และคณะ⁽³³⁾ ได้ศึกษาค่าใช้จ่ายขององค์กรผู้ดูแลสุขภาพ (Medicare) ที่ต้องจ่ายให้แก่ผู้ป่วยโรคไตวายที่เข้าโครงการ HD ซึ่งจะรวมค่ายาและค่ารักษาภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จากการรักษาชนิดนั้น ๆ พบว่าค่าใช้จ่ายในกลุ่มที่รักษาด้วย EPO มากกว่าการให้เลือดอย่างเดียวเป็นเงิน 42,530,000 เหรียญต่อผู้ป่วย HD 10,000 คน ภายใน 1 ปี และ 118,050,000 เหรียญในระยะ 5 ปี และมากกว่าค่าใช้จ่าย androgen รักษาภาวะโลหิตจางเป็นเงิน 42,700,000 เหรียญในระยะ 1 ปี และ 118,370,000 เหรียญ ในระยะ 5 ปี ความผันแปรของค่าใช้จ่ายจะอ่อนไหวที่สุดตามขนาดของ EPO ที่แพทย์สั่ง; อ่อนไหวปานกลางตามเกณฑ์การประเมินการตอบสนองของโลหิตจางต่อ EPO, ความชุกของการอุดตันในเส้นเลือดที่เกิดจาก EPO (EPO-induced vascular access clotting) และการลดลงของ cardiovascular หรือ overall morbidity; และอ่อนไหวเพียงเล็กน้อยต่อความเร็วของการให้เลือด, อัตราการตอบสนองของโลหิตจางต่อการใช้ androgens, ความชุกของการชักหรือภาวะแทรกซ้อนจากความดันเลือดที่สูง เช่น stroke, กล้ามเนื้อหัวใจตาย, ความชุกของการติดเชื้อไวรัสจากการให้เลือด, และความชุกของการเกิด androgen-induced virilization

ในปี 1995 Ifudu และคณะ⁽³⁴⁾ ได้ทบทวนการให้เลือดผู้ป่วยไตวายที่เข้ารับการรักษาด้วย HD ระหว่างปี 1983-1992 โดยแบ่งเป็น 3 ช่วงช่วงแรกเป็นช่วงก่อนมี EPO (ค.ศ. 1983-1985) อัตราการให้เลือดคือ 38% ต่อปี (พิสัย, 36-39%) ช่วงทดลองใช้ EPO (ค.ศ. 1986-1988) ให้เลือด 19% (พิสัย, 16-24%), และช่วงที่ EPO วางตลาดทั่วไป (ค.ศ. 1989-1992) ให้เลือด 23% (พิสัย, 21-24%), ตัวเลขหลังสุดต่างจากตัวเลข 2 ช่วงแรกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.0001$) อัตราการ

ให้เลือดต่ำสุดในปี 1987, ซึ่งเป็นปีที่ 2 ของช่วงการทดลองใช้ EPO นั่นคือเพียง 94 ราย (16%) จาก 592 ราย ของผู้ป่วย HD เท่านั้นที่ให้เลือด และยังคงต่ำต่อคือ 18% ในปี 1988 แต่ปีถัดมาก็สูงขึ้นใหม่ ถ้าใช้ปี 1987 เป็นจุดอ้างอิง, อัตราการให้เลือดในผู้ป่วยกลุ่ม HD จะเพิ่มขึ้นทุกปีถัดมา นั่นคือ ปี 1988 (18%, $p < 0.33$); 1989 (23%, $p < 0.001$), 1990 (24%, $p < 0.0001$), 1991 (21%, $p < 0.02$), และ 1992 (23%, $p < 0.0001$) ผู้วิจัยได้สรุปว่า แม้จะมีการใช้ EPO ในผู้ป่วย uremia อย่างกว้างขวางตั้งแต่ปี 1989 สัดส่วนของผู้ที่ยังจำเป็นต้องรับการให้เลือดก็ยังมียู่เป็นจำนวนมาก

ในปี 1995 Duclos และคณะ⁽³⁵⁾ ศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วย HD ชาวสเปน 82 ราย พบว่ามีเพียง 15 รายเท่านั้น ที่ได้รับการเลือกให้ฉีด EPO ด้วยเหตุผลที่ว่า 11 ราย แสดงอาการของโลหิตจาง และอีก 4 ราย มีหัวใจวาย หรือปวดเค้นที่หัวใจ คนที่เหลือไม่มีใครได้รับ EPO และเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ และไม่ได้รับ EPO ก็พบว่า กลุ่มที่ได้รับ EPO กลับต้องการเลือดมากกว่า (60% vs 22%) และต้องการจำนวนเลือดมากกว่าด้วย นั่นคือ units/patients/year (0.12 vs 0.08 หน่วย/คน/ปี) ทั้ง ๆ ที่ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนเริ่มการรักษาเท่ากัน คือ 8.40 ± 1.46 vs 8.78 ± 1.97 g% ไม่มีคำอธิบายชัดเจนว่า ทำไมผลจึงเป็นเช่นนี้ ผู้วิจัยสรุปว่ามีผู้ป่วยแค่ 18% เท่านั้นที่สมควรได้รับ EPO และถ้าฟอกเลือดได้ดีพอ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ EPO ก็สามารถสร้างเลือดเองได้ และต้องการเลือดเสริมอีกเพียงเล็กน้อย จึงนับว่าประหยัดได้มาก

2000 Engert และคณะ⁽²³⁾ มีการทบทวนการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเฉพาะโลหิตจางที่เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัด เปรียบเทียบระหว่างการให้เลือดและ การให้ EPO พบว่าอย่างหลังประหยัดกว่า เพราะการให้เลือดต้องการการตรวจคัดกรองที่นับวันยิ่งต้องสิ้นเปลือง มีภาวะแทรกซ้อนมาก ทำให้สิ้นเปลืองค่ารักษา เช่น volume overload, transfusion reaction, alloimmunization, graft-versus-host disease,

transfusion-transmitted diseases เช่น เอดส์ รวมแล้วพบว่า ทุก 1 ดอลลาร์จากการให้เลือด ถ้าให้ EPO จะจ่ายเพียง 0.81 ดอลลาร์

2002 Frankenfield และ Johnson⁽³⁶⁾ ได้ทบทวนการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาระงับด้วย HD โดยมีผู้ป่วยได้รับ EPO ทั้งหมด 7,573 ราย พบว่าร้อยละ 67 ของผู้ป่วยมี Hb > 11 g% ส่วนผู้ที่ Hb ขึ้นไม่มากนัก มักจะเป็นกลุ่มผู้หญิง, คนผิวดำ, ผู้ที่มีอายุระหว่าง 18-44 ปี, ผู้ที่เข้ารับการรักษาดูแลด้วย HD ไม่นาน เช่น น้อยกว่า 6 เดือน ($p < 0.001$)

2006 Singh และคณะ⁽³⁷⁾ ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย chronic kidney disease (CKD) ที่ได้รับ EPO alfa โดยตั้งเป้าค่าของ Hb ไว้มากกว่า 13.5 g% จะได้รับผลเสียเพิ่มขึ้น ซึ่งอาจจะถึงแก่ชีวิตหรือเจ็บป่วยอาการหนัก เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน หัวใจวาย หลอดเลือดในสมองอุดตันเฉียบพลัน มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตั้งเป้าค่า Hb ไว้ที่ 11.3 g% (hazard ratio 1.34; 95% CI, 1.03-1.74; $P = 0.03$) แต่ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าคุณภาพชีวิตที่ไม่ต่างกัน

2006 Berns⁽³⁸⁾ ศาสตราจารย์โรคไตแห่งมหาวิทยาลัย Pennsylvania ไม่แนะนำให้ใช้ EPO กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางกลุ่มเพราะคิดว่าราคาแพงเกินไปได้แก่ กลุ่มโรคไตเรื้อรังที่มีอายุชั้จำกัดผู้ที่สูญเสียความสามารถจากโรคร่วมอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรังหรือโลหิตจาง, ผู้ป่วยสมองเสื่อม และกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะอื่น ๆ ที่ไม่สามารถรักษาให้กลับคืนมาได้

2007 ศุภชัย ฐิติอาชากุล และอดิษฐ์ ทศณรงค์⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาผลให้ EPO แก่ผู้ป่วยไทยที่เป็นไตวายเรื้อรังและเข้าร่วมโครงการฟอกเลือดแบบ HD ประจำ พบเช่นกันว่าค่า Hb เฉลี่ย สามารถเพิ่มจาก 7.1 เป็น 10.1 กรัม% ได้

2008 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ของประเทศไทย สนับสนุนให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังสิทธิบัตรทอง เข้ารับการรักษาดูแลด้วย CAPD และ

สนับสนุนให้ใช้ EPO ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นประจำเพื่อรักษาภาวะโลหิตจาง และเป็นการหลีกเลี่ยงการสร้าง alloantibody จากการเดิมเลือดซึ่งจะเป็นผลเสียต่อการผ่าตัดเปลี่ยนไตในอนาคตและยังคงสนับสนุนตลอดมา โดยในผู้ที่ Hematocrit มากกว่า 30% ให้ใช้ 4,000 unit 4, 5 ครั้งหรือน้อยกว่าตามความจริงต่อเดือน และถ้า Hct น้อยกว่า 30% ให้ EPO 4,000 unit 8, 10 ครั้งหรือน้อยกว่าตามความจริงต่อเดือน

2010 Aramwit และคณะ⁽³⁹⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ double-blinded, placebo-controlled เพื่อหาฤทธิ์ของ oxymetholone (50 mg/tablet) ซึ่งเป็น androgen รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในการเสริมฤทธิ์ของ EPO ในผู้ป่วยโลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรัง แล้วพบว่าค่า Hct และ Hb ในกลุ่มที่ได้ยา 2 ขนานเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ EPO เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือ $38.1 \pm 1.0\%$ vs. $32.8 \pm 0.9\%$, $p = 0.001$ และ 12.9 ± 0.3 g/dl vs. 11.0 ± 0.3 g/dl, $p = 0.001$ ตามลำดับ

2011 Bamgbola⁽⁴⁰⁾ ได้ทบทวนภาวะคือต่อ EPO ในผู้ป่วย CKD จนทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงไม่ดีเท่าที่ควร ก็พบว่านอกจากจะเกิดจากขบวนการอักเสบเรื้อรัง การขาดสารอาหารรวมทั้งธาตุเหล็กและการสูญเสียเลือดอย่างต่อเนื่องแล้ว ยังรวมถึงการที่ผู้ป่วยเป็น hemoglobinopathy เช่น sickle cell anemia, beta thalassemia minor ภาวะเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสร้าง Hb ได้มากกว่า 11 g% แม้จะใช้ EPO เป็นเวลานานกว่า 3 เดือนแล้ว และใช้ EPO มากกว่า 400 unit/kg หรือ 20,000 unit/week แล้วก็ตาม

2012 มี meta-analysis ที่รวบรวม randomized controlled trial เปรียบเทียบการใช้ androgen กับ EPO รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นชายอายุมากกว่า 50 ปี ขึ้นไป จากประเทศกำลังพัฒนาตีพิมพ์ในวารสารโรคไตนานาชาติ พบว่าได้ผลดีไม่แตกต่างกัน ผลข้างเคียงไม่ต่างกัน ในระยะ 3-6 เดือน แต่ในราคาที่ถูกกว่าถึง 6 เท่า⁽⁴¹⁾

โรคไตนับวันจะมีมากขึ้นด้วยปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุขัยคนไทยมากขึ้น การใส่ยาที่อาจจะมีผลต่อไตมากขึ้น ผู้ป่วยเบาหวานมีมากขึ้น สิ่งแวดล้อมเป็นพิษมากขึ้น⁽⁴²⁾ อาหารที่รสจัดมากขึ้น⁽⁴³⁾ การเปลี่ยนไตที่ยังมีข้อจำกัดมากมาย ฯลฯ เหล่านี้ทำให้การฟอกไตประจำมีมากขึ้น การใช้ EPO ก็จะมากเป็นเงาตามตัว แต่การตอบสนองในผู้ป่วยไทยน่าจะได้รับการศึกษาอย่างเป็นระบบว่าได้ผลดีเพียงใดในคนกลุ่มใด ต้องตรวจ thalassemia/hemoglobinopathy แผลงเป็นกิจวัตรก่อนหรือไม่ ต้องเพิ่มขนาดของ EPO หรือไม่ การเกิด anti-erythropoietin antibody มีมากแค่ไหน เกี่ยวข้องกับการใช้ biosimilar หรือไม่⁽⁴⁴⁾ เกี่ยวข้องกับ pharmacogenomics เฉพาะของคนไทยหรือไม่⁽⁴⁵⁾ ค่าใช้จ่ายเป็นอย่างไรถ้าผู้ป่วยรายใดที่ไม่มีหวังที่จะเปลี่ยนไต การให้เลือดจะประหยัดกว่าการใช้ EPO หรือไม่ ในเมื่อผู้ป่วยที่ฟอกเลือดประจำก็มีอายุขัยจำกัด เช่น เหลือรอดเพียงร้อยละ 28 ในระยะเวลา 10 ปี⁽⁴⁶⁾ และต่อให้การเดิมเลือดทำให้เสียต่อการติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อเอชไอวี ปัจจุบันผู้ป่วยส่วนมากมีการรอดชีวิตนานกว่า 10 ปีแน่นอน⁽⁴⁷⁾ จึงเป็นหน้าที่ของผู้ที่เกี่ยวข้องที่จะช่วยคำตอบเหล่านี้

เอกสารอ้างอิง

1. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. Blood 1953; 8: 349-357.
2. Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. Cell 1995; 83: 59-67.
3. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU. Colocalization of erythropoietin mRNA ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. J HistochemCytochem 1993; 41: 335-41.
4. Fried W. The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. Blood 1972; 40: 671-7.
5. 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). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.
6. 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. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-10.
7. Vecchio M, Palmer SC, Tonelli M, Johnson DW, Strippoli GF. Depression and sexual dysfunction in chronic kidney disease: a narrative review of the evidence in areas of significant unmet need. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3420-8.
8. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med* 2012; 9(9): e1001307. Epub 2012 Sep 11.
9. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol* 2006; 19: 161-7.
10. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1631-4.
11. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35: 329-vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008
12. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion* 2010; 50: 1144-55. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02551.x. Epub 2010 Jan 15.
13. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47. Epub 2009 Oct 14.
14. FDA modifies dosing recommendations for Erythropoiesis-Stimulating Agents. FDA NEWS RELEASE: June 24, 2011.
15. 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* 2007; 369(9559): 381-8. 19.
16. สุขชัย ฐิติอาชากุล, อติษฐ์ ทัศนรงค์. การศึกษาผลของยา Erythropoietin ทางคลินิกในระยะ 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด. *จดหมายเหตุทางการแพทย์* 2550; 90: 636-42.
17. Thanakitcharu P, Siriwiwatanakul N. Hemoglobin response and influence on left ventricular hypertrophy after 24-week treatment of a biosimilarepoetin-alfa in hemodialysis patients with anemia. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 2574-86.
18. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนทางไตสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย 2552.
19. Centers for Medicare and Medicaid Services, Kinney R. 2005 Annual Report: ESRD Clinical Performance Measures Project. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (4 suppl 2): S1-106.
20. Jeloka TK, Upase S, Chitikeshi S. Monthly cost of three exchanges a day peritoneal dialysis is same as of thrice a week hemodialysis in self-paying Indian patients. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 39-41.
21. Pagé DE, House A. Important cost differences of blood transfusions and erythropoietin between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998; 14: 87-9.
22. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
23. Engert A. Recombinant human erythropoietin as an alternative to blood transfusion in cancer-related anaemia. *Disease Management and Health Outcomes* 2000; 8: 259-272.
24. Di Iorio B, Guastaferrò P, Bellizzi V. Relationship between resistance to erythropoietin and high anomalous hemoglobin levels in hemodialysis

- patients with beta-thalassemia minor. *Blood Purif* 2003; 21: 376-80.
25. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri S, Sanchaisuriya P, Changtrakul Y, et al. A reliable screening protocol for thalassemia and hemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J ClinPathol* 2005; 123: 113-8.
 26. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1567-75.
 27. Chittinandana A, Chailimpamontree W, Chaloeiphap P. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adult population. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (Suppl 2): S112-20.
 28. สุชาติ เจนเกรียงไกร. ความชุกของโรคไตเรื้อรังระยะต่างๆในผู้ที่มารับบริการตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. *เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา* 2551; 32 (ฉบับผนวก 1): S158-64.
 29. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/psn/transcript.cfm?show=59#2> (Accessed on January 10, 2007)
 30. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clin J Am SocNephrol* 2009; 4: 470-80.
 31. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K. et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011; 80: 88-92.
 32. Sundal E, Businger J, Kappeler A. Treatment of transfusion-dependent anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. A European multicentre study in 142 patients to define dose regimen and safety profile. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 955-65.
 33. Power NR, Griffiths RI, Bass EB. Cost implications to Medicare of recombinant erythropoietin therapy for the anemia of end-stage renal disease. *J Am SocNephrol* 1993; 3: 1660-71.
 34. Ifudu O, Macey LJ, Friedman EA. Resurgence of blood transfusion therapy in erythropoietin treated hemodialysis patients. *ASAIO J* 1995; 41: M426-30.
 35. Duclos J, Olea C, Aguirre H, Alvarez MC, Salgado MC. Erythropoietin and transfusions in patients with anemia of chronicrenal failure. *Rev Med Chil* 1995; 123: 451-5. [Article in Spanish]
 36. Frankenfield DL, Johnson CA. Current management of anemia in adult hemodialysis patients with end-stage renal disease. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 429-35.
 37. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetinalfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
 38. Berns JS. Should all patients with chronic kidney disease receive an EPO-type drug? *Cleveland Clin J Med* 2006; 73: 298-300.
 39. Aramwit P, Palapinyo S, Wiwatniwong S, Supasyndh O. The efficacy of oxymetholone in combination with erythropoietin on hematologic parameters and muscle mass in CAPD patients. *Int J ClinPharmacol Ther* 2010; 48: 803-13.
 40. Bamgbola OF. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 464-74.
 41. Adamu B, Ma'aji SM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-analysis of randomized controlled trials on androgens versus erythropoietin for anaemia of chronic kidney disease: Implications for developing countries. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 580437. Published online 2012 October 16. doi: 10.1155/2012/580437
 42. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31.

43. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 176-88.
44. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int* 2011; 80: 88-92. doi: 10.1038/ki.2011.68. Epub 2011 Mar 23.
45. Fijal B, Ricci D, Vercammen E, Palmer PA, Fotiou F, Fife D, et al. Case-control study of the association between select HLA genes and anti-erythropoietin antibody-positive pure red-cell aplasia. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 157-67. doi: 10.2217/14622416.9.2.157.
46. Brunner FP, Fassbinder W, Broyer M, Oulès R, Brynner H, Rizzoni G, et al. Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 109-22.
47. Lohse N, Hansen ABE, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sørensen HT, et al. Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146: 87-95.