



## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

### เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด

แดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

(The Efficacy of Intravenous Iron Supplementation, Venofer® versus Femorum® in Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients Receiving Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) at Burapha University Hospital, Chonburi)

### โดย

|                |            |               |
|----------------|------------|---------------|
| นสภ. กชกร      | ชั้นลา     | รหัส 57210157 |
| นสภ. ธัสสุวรรณ | คันชั่งทอง | รหัส 57210183 |
| นสภ. ณัฐรดา    | แสนพินิจ   | รหัส 57210246 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์

### เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด

แดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

(The Efficacy of Intravenous Iron Supplementation, Venofer® versus Femorum® in Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients Receiving Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) at Burapha University Hospital, Chonburi)

### โดย

|                |            |               |
|----------------|------------|---------------|
| นสภ. กชกร      | ชั้นลา     | รหัส 57210157 |
| นสภ. ธีสสุวรรณ | คันชั่งทอง | รหัส 57210183 |
| นสภ. ณัฐรดา    | แสนพินิจ   | รหัส 57210246 |

โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาบัณฑิต ปีการศึกษา 2561

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

## คำนำ

ภาวะโลหิตจาง (Anemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมีสาเหตุมาจากการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน (Erythropoietin) ได้ไม่เพียงพอ อายุของเซลล์เม็ดเลือดแดงสั้นกว่าปกติ การถูกยับยั้งการสร้าง Erythropoietin จากการสะสมของ uremic toxin และมีการควบคุมสมดุลของธาตุเหล็กที่ผิดปกติ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตและมีผลต่อการดำเนินโรคไปสู่ภาวะโรคไตเรื้อรังที่แย่ลง โดยภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังควรได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (Erythropoietin stimulating agents; ESA) และเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้ค่าทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย ซึ่งจากการเฝ้าสังเกตของพยาบาลประจำหน่วยไต โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับ ESA ร่วมกับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เมื่อตรวจวัดระดับของ Hb ในเลือดพบว่า มีระดับ Hb ไม่ถึงเป้าหมายของการรักษา จึงเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในจำนวนครั้งที่บ่อยขึ้น และเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

จากข้อมูลข้างต้น คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอย่างมีประสิทธิภาพ

สุดท้าย ทางคณะผู้วิจัยหวังว่าการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์หรือแนวทางในการศึกษาต่อสำหรับผู้สนใจในปัญหาในการเลือกใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ร่วมกับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้อง

คณะผู้วิจัย

30 พฤศจิกายน 2561

## โครงการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ปีการศึกษา 2561

**เรื่อง** การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

**ผู้จัดทำโครงการงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์**

- |                   |            |               |
|-------------------|------------|---------------|
| 1. นสภ. กชกร      | ชั้นลา     | รหัส 57210157 |
| 2. นสภ. ธัสสุวรรณ | คันชั่งทอง | รหัส 57210183 |
| 3. นสภ. ณัฐรดา    | แสนพินิจ   | รหัส 57210246 |

## อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการงานวิจัยทางเภสัชศาสตร์

- |                 |            |                           |
|-----------------|------------|---------------------------|
| 1. ภก.อ.จิตติพล | ตันติวิท   |                           |
| 2. ภญ.อ.ฐิยามา  | วีระชาญกุล |                           |
| 3. ภญ.กนกวรรณ   | คำลือหาญ   | โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา |

## บทคัดย่อ

เนื่องจากพยาบาลประจำหน่วยไต พบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับ ESA ร่วมกับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำมีระดับ Hb ไม่ถึงเป้าหมายการรักษา จึงเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำบ่อยขึ้น และเสียค่าใช้จ่ายมากขึ้น ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาปัญหาดังกล่าว โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับ ESA ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา โดยเป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ และแฟ้มประวัติผู้ป่วย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 ผลการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม พบว่า Serum ferritin, TSAT และ Serum iron จากการวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีค่า  $p$ -value เป็น 0.006, 0.003 และ 0.002 ตามลำดับ โดยยา Venofer® มีประสิทธิผลดีกว่าในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งเพิ่มค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือดได้ดีกว่ายา Femorum® ภายในระยะเวลา 43 เดือน

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....

**Senior Project Academic Year 2018**

: The Efficacy of Intravenous Iron Supplementation, Venofer<sup>®</sup> versus Femorum<sup>®</sup> in Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients Receiving Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) at Burapha University Hospital, Chonburi

**By**

- |                    |              |             |
|--------------------|--------------|-------------|
| 1. Miss.Kotchakorn | Khanla       | ID 57210157 |
| 2. Miss.Tatsuwan   | Kanchangtong | ID 57210183 |
| 3. Miss.Natrada    | Sanpinit     | ID 57210246 |

**Advisor:**

- |                  |               |                             |
|------------------|---------------|-----------------------------|
| 1. Lect.Jittipon | Tantivit      |                             |
| 2. Lect.Thiyapha | Werayachankul |                             |
| 3. Ms. Kanokwan  | Kumlueharn    | Burapha University Hospital |

**ABSTRACT**

Intravenous (IV) iron supplementation are recommended for anemia in chronic kidney disease who have hemoglobin (Hb)  $\leq 11$ -11.5 g/dL, hematocrit (Hct)  $\leq 33$ -36%, ferritin  $\leq 500$  mcg/L and transferrin saturation (TSAT)  $\leq 30\%$ . This retrospective study aims to evaluate efficacy of IV Iron Supplementation, Venofer<sup>®</sup> versus Femorum<sup>®</sup> in Hemodialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) patients receiving Erythropoiesis Stimulating Agent (ESA) at Burapha University Hospital, Chonburi. All data from an Electronic Medical Record by Hosxp program were collected from January 1, 2015 to July 31, 2018. The result showed comparison of efficacy in patients who were received Venofer<sup>®</sup> and Femorum<sup>®</sup> before and after treatment. The statistical significant difference of ferritin, TSAT and serum iron can be measured at the first time after treatment between group (*p-value* 0.006, 0.003 and 0.002 respectively) and Venofer<sup>®</sup> has a trend to increase laboratory value and efficacy more than Femorum<sup>®</sup>.

Major Advisor.....

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี โดยการศึกษาสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยคำแนะนำ คำปรึกษา และความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษา ภก.อ.จิตติพล ตันติวิท และ ภญ.อ.ฐิยาภา วีระชาญกุล อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือด้านการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® จาก ภญ.กนกวรรณ คำลือหาญ และคุณพงษ์พันธุ์ จันทะทีโร พยาบาลวิชาชีพ หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา นอกจากนี้ยังได้รับคำแนะนำในการแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลจาก ภก.รศ.ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย สุตท้ายนี้ทางคณะผู้จัดทำขอขอบคุณทุกท่านที่ได้กล่าวมาข้างต้น และขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนเงินทุนในการทำวิจัยและให้ความช่วยเหลือในด้านสถานที่ อุปกรณ์ต่างๆ รวมถึงอำนวยความสะดวกในหลายๆ ด้าน ซึ่งส่งผลให้การศึกษานี้สำเร็จไปด้วยดี

คณะผู้วิจัย

30 พฤศจิกายน 2561

## สารบัญ

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| บทที่ 1 บทนำ.....                                       | 1  |
| ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....                          | 1  |
| วัตถุประสงค์.....                                       | 3  |
| กรอบแนวคิดงานวิจัย.....                                 | 4  |
| สมมติฐานในงานวิจัย.....                                 | 4  |
| ขอบเขตของการวิจัย.....                                  | 4  |
| คำนิยามศัพท์เฉพาะ.....                                  | 5  |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....                          | 6  |
| บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม.....                           | 7  |
| 1. ความรู้เกี่ยวกับภาวะโลหิตจาง.....                    | 7  |
| 2. ความรู้เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง.....                   | 11 |
| 3. ความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางกับ โรคไตวายเรื้อรัง..... | 15 |
| 4. ความรู้เกี่ยวกับยาธาตุเหล็ก.....                     | 18 |
| 5. ความรู้เกี่ยวกับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง.....   | 27 |
| 6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....                           | 27 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....                         | 32 |
| รูปแบบงานวิจัย.....                                     | 32 |
| ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....                            | 32 |
| ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง.....                 | 32 |
| วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง.....                            | 32 |

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ผลลัพธ์ของการศึกษา.....                                                                                                            | 33 |
| ขนาดตัวอย่างประชากร.....                                                                                                           | 33 |
| เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล.....                                                                                               | 34 |
| ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย.....                                                                                                  | 34 |
| บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน.....                                                                                                        | 38 |
| 1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลักทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer®<br>และ Femorum® (Baseline of Characteristics) .....          | 40 |
| 2. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาหลักทดแทนทาง<br>หลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน.....      | 41 |
| 2.1 การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาหลักทดแทน<br>ทางหลอดเลือดดำ Venofer® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน.....                    | 41 |
| 2.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาหลักทดแทน<br>ทางหลอดเลือดดำ Femorum® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน.....                    | 43 |
| 3. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาหลักทดแทนทางหลอดเลือดดำ<br>Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งกลุ่ม..... | 44 |
| บทที่ 5 สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา.....                                                                                              | 48 |
| วิจารณ์ผลการศึกษา.....                                                                                                             | 48 |
| สรุปผลการศึกษา.....                                                                                                                | 51 |
| ข้อเสนอแนะ.....                                                                                                                    | 51 |
| ข้อจำกัดของการศึกษา.....                                                                                                           | 51 |
| เอกสารอ้างอิง.....                                                                                                                 | 68 |

## สารบัญตาราง

|                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง.....                                                                                                              | 9  |
| ตารางที่ 2 แสดงระยะของโรคไตเรื้อรัง.....                                                                                                                        | 12 |
| ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ.....                                                                                                           | 13 |
| ตารางที่ 4 แสดงตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา.....                                                                                                              | 37 |
| ตารางที่ 5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ<br>Venofer® และ Femorum® .....                                                              | 42 |
| ตารางที่ 6 ค่าเฉลี่ยทางห้องปฏิบัติการและขนาดยา ESA เปรียบเทียบประสิทธิผล<br>ก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในประชากรกลุ่มเดียวกันของแต่ละกลุ่ม..... | 44 |
| ตารางที่ 7 การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทาง<br>หลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม.....                   | 46 |

## สารบัญภาพ

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย.....                                                                   | 4  |
| รูปภาพที่ 2 พยากรณ์โรคไตเรื้อรังตามความสัมพันธ์ของอัตราการกรองของไต<br>และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ..... | 14 |
| รูปภาพที่ 3 แผนภาพแสดงการคัดเข้าของกลุ่มประชากร.....                                                  | 39 |

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องมากกว่า 3 เดือน ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น กลุ่มอาการหลอดเลือดฝอยไตอักเสบเรื้อรัง (Chronic glomerulonephritis) กรวยไตอักเสบเรื้อรัง (Chronic pyelonephritis) ความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ (Essential hypertension) โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) โรคทางเดินปัสสาวะอักเสบ (Urinary tract infection) นิ่วในไต (Kidney stone) หรือ ยาบางชนิด เป็นต้น ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและพบอุบัติการณ์การเสียชีวิตมากขึ้น(1) โดยจากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุข ปี 2558 พบว่ามีประชากรไทยเป็นโรคไตเรื้อรังร้อยละ 17.6 หรือประมาณ 8 ล้านคน อัตราการป่วยเพิ่มขึ้นปีละกว่า 7,800 ราย เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย 200,000 คน นอกจากนี้ยังพบภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดจากความผิดปกติจากการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยจะพบมากขึ้นและทวีความรุนแรงขึ้นตามการเสื่อมของไต เช่น ความดันโลหิตสูง (Hypertension) ภาวะโพแทสเซียมสูงในเลือด (Hyperkalemia) ภาวะเลือดเป็นกรด (Metabolic acidosis) ความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูก (Mineral and bone disorder) ภาวะความไม่สมดุลของเกลือแร่และอิเล็กโทรไลต์ (Electrolyte Imbalance) ฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง (Hyperparathyroidism) และภาวะโลหิตจาง (Anemia) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้จะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง(2)

ภาวะโลหิตจาง (Anemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เริ่มตรวจพบร้อยละ 7-21 เมื่ออัตราการกรองของไตน้อยกว่า  $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  และจะพบมากขึ้นตามการทำงานของไตที่ลดลง โดยมีระดับ Hemoglobin (Hb) น้อยกว่า  $13.0 \text{ g/dL}$  ในเพศชาย และน้อยกว่า  $12.0 \text{ g/dL}$  ในเพศหญิง สาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรังเกิดจากการสร้างฮอร์โมนอีริโทรพอยทิน (Erythropoietin) ได้ไม่เพียงพอ อายุของเซลล์เม็ดเลือดแดงสั้นกว่าปกติ การถูกยับยั้งการสร้าง Erythropoietin จากการสะสมของ uremic toxin และมีการควบคุมสมดุลของธาตุเหล็กที่ผิดปกติ ซึ่ง

ฮอร์โมนอีริโทรพอยิติน (Erythropoietin) เป็นฮอร์โมนที่ผลิตจากเนื้อไตและมีความสำคัญในการกระตุ้นไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดง โดยอาศัยหลักเป็นส่วนประกอบสำคัญในโครงสร้างของอีโมโกลบินเพื่อให้ได้เม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์(3) ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องจะมีการผลิตฮอร์โมนอีริโทรพอยิติน (Erythropoietin) ลดลง ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไขกระดูกมีความผิดปกติเป็นผลให้เกิดภาวะโลหิตจางตามมา

จากแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรัง Kidney disease improving global outcome (KDIGO) แนะนำให้รักษาระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 10 - 11.5 g/dL และไม่ควรมากกว่า 13 g/dL โดยจะให้การรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง Erythropoiesis stimulating agent (ESA) ชีดทางหลอดเลือดดำ เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 g/dL หลังการรักษาติดตามระดับฮีโมโกลบิน 1-2 สัปดาห์(4) ร่วมกับการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ช่วยในการสร้างเม็ดเลือดแดงเพื่อให้ได้เม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ เนื่องจากการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรังด้วย ESA จะต้องใช้ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกายอย่างเพียงพอ เพราะในขบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงจำเป็นต้องอาศัยธาตุเหล็กเป็นสำคัญ ซึ่งจะพบได้ว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กมีธาตุเหล็กสะสมในร่างกายที่ไม่เพียงพอเป็นปัจจัยหลักของการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ESA ที่ลดลง โดยสาเหตุของการขาดธาตุเหล็กนั้นเกิดได้จากการสูญเสียเลือด ภาวะ functional iron deficiency ภาวะอักเสบในร่างกาย หรือการได้รับเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอ ในการวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะประเมินจากผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Serum ferritin, Total iron binding capacity (TIBC), Serum iron, Transferrin saturation (TSAT), Hematocrit (Hct) และ Hemoglobin (Hb)(3) ดังนั้นในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะได้รับ ESA ร่วมกับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ โดยแนะนำให้เหล็กทดแทนในรูปแบบการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องเนื่องจากการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำสามารถเพิ่มระดับ Serum ferritin และ Transferrin saturation (TSAT) ได้มากกว่า และทำให้ระดับ Hemoglobin (Hb) เพิ่มขึ้นได้เร็วและคงอยู่ในเกณฑ์ได้นานกว่าการให้เหล็กทดแทนด้วยการรับประทาน(3)

ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพามีการสั่งใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอยู่ด้วยกัน 2 ยี่ห้อ คือ Venofer® และ Femorum® ซึ่งปัจจุบันทางโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา มีการสั่งใช้

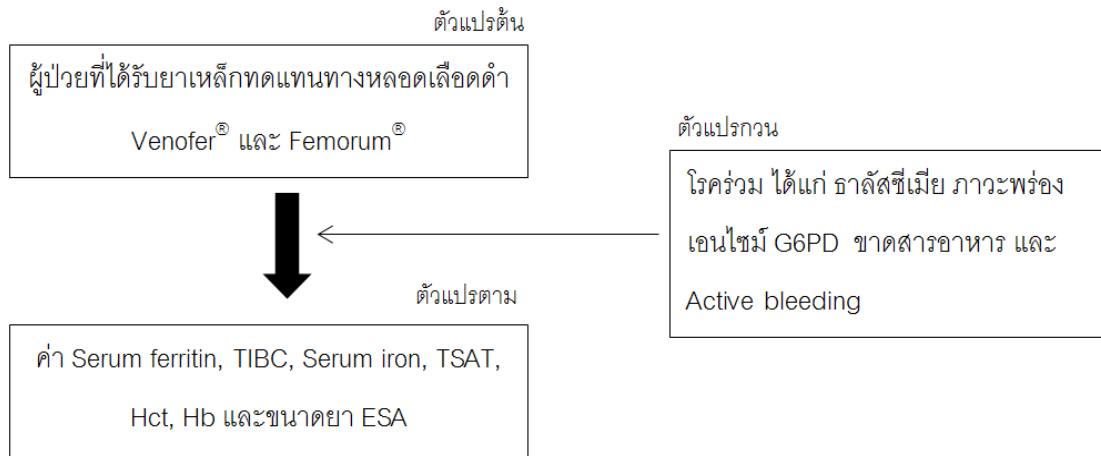
Femorum<sup>®</sup> มากกว่า Venofer<sup>®</sup> เนื่องจาก Venofer<sup>®</sup> มีราคาค่อนข้างสูง แต่ยังคงพบการใช้ยาในผู้ป่วยบางราย และในส่วนของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง Erythropoiesis stimulating agent (ESA) ที่ใช้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา มีอยู่ 3 ยี่ห้อ คือ Hypercrit<sup>®</sup>, Recormon<sup>®</sup> และ Hemax<sup>®</sup> โดยจากการเฝ้าสังเกตของพยาบาลประจำหน่วยไตโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พบว่าผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับ ESA ร่วมกับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ เมื่อตรวจวัดระดับของ Hemoglobin ในเลือดพบว่า มีระดับ Hemoglobin ไม่ถึงเป้าหมายของการรักษา หรือในผู้ป่วยบางรายมีระดับของ Hemoglobin ถึงเป้าหมายของการรักษาในระยะแรกแต่คงอยู่ในเกณฑ์ได้ไม่นาน แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง Erythropoietin stimulating agent (ESA) ในขนาดที่เพียงพอแล้วก็ตาม จึงเป็นเหตุให้ผู้ป่วยต้องได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในจำนวนครั้งที่บ่อยขึ้น และเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่เพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกัน

คณะผู้วิจัยจึงได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของปัญหานี้ และได้ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective) เป็นระยะเวลา 3 ปี 7 เดือน (ผู้ป่วยที่มีการสั่งใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561) ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี เพื่อประเมินประสิทธิภาพผลการรักษาของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 2 ยี่ห้อ ได้แก่ Venofer<sup>®</sup> และ Femorum<sup>®</sup> และเป็นแนวทางในการเลือกใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำอย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ร่วมกับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

## วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 2 ชนิด Venofer<sup>®</sup> และ Femorum<sup>®</sup> ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

## กรอบแนวคิด



รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิดงานวิจัย

## สมมติฐานในการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® จะมีประสิทธิผลในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายดีกว่าการได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum®

## ขอบเขตของการวิจัย

### 1. กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ในผู้ป่วยที่ทำ Hemodialysis และ CAPD ร่วมกับการได้รับ ESA โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

### 2. ระยะเวลา

ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561

### 3. ตัวแปร

Venofer® และ Femorum®

#### 4. ผลลัพธ์

ค่าของ Serum ferritin, TIBC, Serum iron, TSAT, Hb, Hct และขนาดยาของ ESA

#### คำนิยามศัพท์เฉพาะ

เพื่อให้เข้าใจความหมายเฉพาะของศัพท์ที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จึงได้นิยามความหมายของคำศัพท์ไว้ดังนี้

1. Anemia หมายถึง ภาวะที่มีระดับ Hemoglobin (Hb) น้อยกว่า 13.0 g/dL ในเพศชาย และน้อยกว่า 12.0 g/dL ในเพศหญิง
2. Chronic kidney disease (CKD) หมายถึง โรคไตเรื้อรัง
3. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) หมายถึง การล้างไตผ่านทางหน้าท้อง
4. Erythropoiesis stimulating agent (ESA) หมายถึง ยาหนึ่งที่สังเคราะห์ขึ้นโดยกระบวนการตัดต่อยีน (Recombinant DNA technology) เพื่อทำหน้าที่เสมือนเป็นฮอร์โมน Erythropoietin (EPO) ที่สร้างขึ้นจากไต
5. Erythropoietin (EPO) หมายถึง จัดเป็นยาในกลุ่ม erythropoiesis stimulating agents (ESAs) ใช้สำหรับรักษาภาวะเลือดจางจากโรคไตเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่รักษาได้
6. Serum ferritin หมายถึง โปรตีนที่มีส่วนประกอบของแร่เหล็ก เป็นค่าบ่งชี้สถานะของแร่เหล็กภายในร่างกาย
7. Hematocrit (Hct) หมายถึง ค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงที่อัดแน่นในปริมาตรเลือดทั้งหมด
8. Hemodialysis หมายถึง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
9. Hemoglobin (Hb) หมายถึง สารที่เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในเม็ดเลือดแดง (red blood cell) ทำหน้าที่นำออกซิเจน ( $O_2$ ) ไปสู่ส่วนต่างของร่างกาย
10. Serum iron หมายถึง ปริมาณของเหล็กที่จับอยู่กับ transferrin
11. Total iron binding capacity (TIBC) หมายถึง ปริมาณของเหล็กที่ต้องการเพื่อนำมาจับกับ transferrin ทั้งหมดในเลือด
12. Transferrin saturation (TSAT) หมายถึง จำนวนตำแหน่งบน transferrin ที่มีเหล็กจับอยู่

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้แนวทางในการเลือกใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ. ชลบุรี
2. ทราบถึงความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางและผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

#### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยในครั้งนี้เป็นงานวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษาแนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นพื้นฐานและแนวทางในการวิจัย โดยเสนอตามลำดับ ดังนี้

1. ความรู้เกี่ยวกับภาวะโลหิตจาง
2. ความรู้เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง
3. ความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางกับโรคไตวายเรื้อรัง
4. ความรู้เกี่ยวกับยาธาตุเหล็ก
5. ความรู้เกี่ยวกับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง
6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. ความรู้เกี่ยวกับภาวะโลหิตจาง

โลหิตจาง (anemia) ตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลก (World health organization) เป็นโรคที่ผู้ป่วยจะมีระดับของ hemoglobin (Hb) ต่ำกว่า 13 g/dL ในเพศชาย และต่ำกว่า 12 g/dL ในเพศหญิง

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่สำคัญของประชากรโลกโดยองค์การอนามัยโลก คาดว่าประมาณ 3.4 ล้านคนของประชากรสหรัฐอเมริกาป่วยเป็นโรคโลหิตจาง จากรายงานผลการ

สำรวจของ national health nutrition examination survey (NHANES) พบภาวะโลหิตจางในทารกทั่วโลกถึง 5.7 %, ในหญิง 5.9 % และชายสูงอายุ 4.4 % และจากการศึกษาแบบ retrospective and observational ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (CKD) ที่ต้องทำ hemodialysis และหัวใจวาย (congestive heart failure) พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น

ภาวะโลหิตจางจะทำให้ผู้ป่วยมีการขนส่ง oxygen ลดลง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมักจะพบว่าค่า hemoglobin หรือ hematocrit ต่ำกว่าปกติ ชนิดของโรคโลหิตจางอาจแบ่งตามรูปร่างของเม็ดเลือดแดง สาเหตุของการเกิดหรือพยาธิวิทยา โดยชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดคือ โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง

### การวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง

อาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจางจะขึ้นกับความรุนแรงของภาวะที่ผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยโลหิตจางส่วนมากมักจะไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจนยกเว้นภาวะโลหิตจางจากการขาด Vitamin B12 ซึ่งมักจะมีอาการทางจิตประสาทร่วมด้วยและโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง (anemia in chronic disease; ACD) ซึ่งมักจะมีอาการหรืออาการแสดงของโรคนั้น ๆ นำมาก่อนส่วนอาการที่พบได้บ่อยคืออาการที่เกี่ยวข้องกับการหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น เหนื่อยง่าย ใจสั่น ส่วนอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ไม่มีแรง โดยเฉพาะที่ตาขาว เล็บ และ mucous membrane แต่อาการเหล่านี้พบได้บ่อยเช่นกันแต่จะไม่จำเพาะกับภาวะโลหิตจาง ควรทำการซักประวัติเพิ่มเติม เช่น ประวัติการใช้ยา การทำงาน โรคทางพันธุกรรม ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งจะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางมากขึ้น ซึ่งผลทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญสำหรับการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง ได้แก่

1. Hemoglobin (Hb) ค่าปกติในผู้ใหญ่เพศชายเท่ากับ 13.5 - 17.5 g/dL และเพศหญิงเท่ากับ 12 - 16 g/dL ในเพศชายจะมีค่า hemoglobin สูงกว่าเพศหญิงเนื่องจากฮอร์โมน androgen ซึ่งมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ถ้าปริมาณของ Hb ในเม็ดเลือดแดงน้อยจะตรวจพบค่า Hb ต่ำกว่าปกติ ซึ่งองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แบ่งระดับความรุนแรงของโลหิตจางตามระดับของ Hb ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงระดับความรุนแรงของ Anemia

| ความรุนแรง           | ระดับของ Hb (g/dL) |
|----------------------|--------------------|
| 0                    | $\geq 11$          |
| 1 (mild)             | 9.5 - 10.9         |
| 2 (moderate)         | 8 - 9.4            |
| 3 (severe)           | 6.5 - 7.9          |
| 4 (life-threatening) | $< 6.5$            |

2. Hematocrit (Hct) เป็นค่าบ่งบอกถึงปริมาณของเม็ดเลือดแดงในรูปร้อยละ โดยผู้ใหญ่เพศชายจะมีค่าปกติเท่ากับ 41 - 53 % และเพศหญิงจะเท่ากับ 36 - 46 % ถ้าตรวจพบว่าค่านี้ต่ำกว่าปกติ แสดงว่า จำนวนหรือขนาดของเม็ดเลือดแดงจะลดลงหรือมีปริมาตรของ plasma เพิ่มมากขึ้น

3. Red blood cell count (RBC count) เป็นค่าที่ใช้คาดการณ์ทางอ้อมของปริมาณ Hb ในกระแสเลือด ค่าปกติในผู้ใหญ่เพศชายคือ 4.5 - 5.9 million/mm<sup>3</sup> และเพศหญิงคือ 4 - 4.9 million/mm<sup>3</sup>

4. RBC indices เป็นค่าที่ใช้อธิบายรูปร่างของเม็ดเลือดแดง โดยในผู้ป่วยที่อยู่ในระดับ mild anemia มักจะตรวจพบค่า RBC indices ปกติ

4.1 mean corpuscular volume (MCV) ค่าปกติคือ 80 - 100  $\mu\text{m}^3$  เป็นค่าที่บ่งถึงขนาดของเม็ดเลือดแดงปกติ (normocytic) หรือขนาดใหญ่ (macrocytic) หรือมีขนาดเล็ก (microcytic) โดยใช้ค่าเฉลี่ยของปริมาตรซึ่งวัดด้วยเครื่อง coulter counter ซึ่งค่า MCV จะสัมพันธ์กับค่า Hct ถ้าค่า MCV สูง ค่า Hct ก็จะสูงตามไปด้วย

4.2 Mean corpuscular hemoglobin (MCH) ค่าปกติคือ 26 - 34 pg เป็นค่าน้ำหนักเฉลี่ยของ Hb ในเม็ดเลือดแดง ค่า MCH จะลดลงเมื่อมีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง 2 แบบคือ เม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก (microcytic) จะมีปริมาณของ Hb น้อยลง ส่วนความ

ผิดปกติแบบที่ 2 คือเม็ดเลือดแดงติดสีน้อย (hypochromic) เพราะปริมาณของ Hb ลดลงแต่ขนาดของเม็ดเลือดแดงปกติ

4.3 Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) ค่าปกติคือ 31 – 37 % คือสัดส่วนของน้ำหนัก Hb ต่อปริมาตรของเซลล์ (เช่น ความเข้มข้น) มีประโยชน์ในการวินิจฉัยว่าเม็ดเลือดแดงขนาดเล็กหรือติดสีน้อย ถ้าค่า MCHC ต่ำกว่าปกติแสดงว่าเม็ดเลือดแดงติดสีน้อย (hypochromic)

5. Total reticulocyte count ค่าปกติคือ 0.5 - 1.5 % ถ้ามีค่าต่ำกว่าปกติแสดงว่าไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงได้ไม่เพียงพอจึงเกิดภาวะโลหิตจางขึ้น

6. Serum iron ค่าปกติในผู้ใหญ่เท่ากับ 50 - 160 µg/dL และเพศหญิงเท่ากับ 40 - 150 µg/dL เป็นค่าที่บอกถึงความเข้มข้นของธาตุเหล็กที่จับกับ transferrin ถ้าค่านี้ต่ำแสดงว่าผู้ป่วยเป็นภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเรื้อรัง แต่ถ้ามีค่าสูงกว่าปกติแสดงว่าเป็นภาวะ hemolytic anemia หรือได้รับธาตุเหล็กมากเกินไป (iron overload)

7. Total iron-binding capacity (TIBC) ค่าปกติเท่ากับ 250-400 µg/dL คือค่าที่บอกถึงความสามารถในการจับกับธาตุเหล็ก จึงใช้วัดระดับ serum transferrin ทางอ้อม ถ้าค่า serum iron ต่ำกว่าปกติและค่า TIBC สูงกว่าปกติแสดงว่าผู้ป่วยเป็นภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

8. Percent transferrin saturation คือร้อยละของสัดส่วนระหว่าง serum iron กับ TIBC ในผู้ป่วยภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมักมีค่านี้น้อยกว่าร้อยละ 13 เนื่องจาก serum iron ต่ำกว่าปกติและค่า TIBC สูงกว่าปกติ

9. Serum ferritin ค่าปกติในผู้ใหญ่เพศชายเท่ากับ 15 - 200 ng/mL และเพศหญิงเท่ากับ 12 - 150 ng/mL เป็นค่าที่บอกถึงความเข้มข้นของ ferritin (storage iron) ในกระแสเลือด จึงใช้เป็นตัวชี้วัดของการสะสมเหล็กในร่างกาย ถ้ามีค่าต่ำกว่าปกติแสดงว่าเป็นภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก

10. Folic acid level ค่าปกติจะแตกต่างกันขึ้นกับวิธีการที่ใช้วัด เช่น 2 - 10 ng/mL เมื่อวัดในกระแสเลือด 50 - 800 ng/mL เมื่อวัดในเม็ดเลือดแดง ถ้ามีค่าต่ำกว่าปกติแสดงว่าเป็นภาวะโลหิตจางจากการขาด folate จะพบว่าเม็ดเลือดแดงจะมีขนาดใหญ่กว่าปกติ

11. Vitamin B12 level ค่าปกติก็แตกต่างกันตามวิธีที่วัด เช่น 200 - 1,000 pg/mL ถ้ามีค่าต่ำกว่าปกติแสดงว่าเป็นภาวะโลหิตจางจากการขาด vitamin B12

12. Schilling test เป็นการทดสอบเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคโลหิตจางจากการขาด vitamin B12 เนื่องจากการดูดซึมที่ผิดปกติไป โดยเฉพาะการขาด intrinsic factor ซึ่งเป็นตัวช่วยในการดูดซึม vitamin B12 ภาวะโลหิตจางชนิดนี้มีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า pernicious anemia วิธีการทดสอบคือ ให้ผู้ป่วยรับประทาน vitamin B12 ที่มี cobalt ผสมอยู่จากนั้นจะฉีด vitamin B12 ขนาดสูงเข้าทางกล้ามเนื้อเพื่อไปจับกับเนื้อเยื่อ ทำให้ vitamin B12 ที่มี cobalt ผสมอยู่ถูกขับออกมาทางปัสสาวะ ในคนที่มี intrinsic factor ปกติจะขับ cobalt ออกมาประมาณ 33 % จากปริมาณที่ถูกดูดซึมภายใน 24 ชั่วโมง แต่ถ้าผู้ป่วยเป็น pernicious anemia จะขับออกมาได้ร้อยละ 5

13. Erythropoietin (EPO) level ซึ่งอาจพบค่านี้สูงมากกว่าปกติ 100 - 1,000 เท่าของคนที่มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) หรือภาวะโลหิตจางที่ไม่ได้เป็นโรคไต

14. Coombs test เป็นการทดสอบแบบ antiglobulin มี 2 แบบคือ indirect และ direct coombs test โดย indirect เป็นการตรวจหาเม็ดเลือดแดงที่ถูก sensitized ด้วยแอนติบอดีในหลอดทดลอง (In vitro sensitization) และ direct เป็นการทดสอบเพื่อเป็นการตรวจเม็ดเลือดแดงที่ถูก sensitized ด้วยแอนติบอดีแล้วในร่างกาย (In vivo sensitized) เช่น ภาวะ autoimmune hemolytic anemia เป็นต้น

## 2. ความรู้เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งในสองข้อต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตผิดปกติเรื้อรังติดต่อกันเกิน 3 เดือน ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจจะมีอัตรากรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ผิดปกติหรือไม่ก็ได้ ภาวะไตผิดปกติ หมายถึง มีลักษณะตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1 ตรวจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 3 เดือน ได้แก่

1.1.1 ตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) โดยใช้ค่า albumin excretion rate (AER) มากกว่า 30 mg/24 h 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/1.73 m<sup>2</sup> ติดต่อกันเกิน 3 เดือน โดยอาจจะตรวจพบหรือไม่พบว่ามีภาวะไตผิดปกติก็ได้

### การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง

1. ควรแบ่งระยะของโรคไตตามสาเหตุ ระดับ eGFR และปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (++/ II)
2. ควรแบ่งสาเหตุ และชนิดของโรคไตตามโรคร่วม (systemic diseases) โรคทางพันธุกรรม โรคที่เกิดจากปัจจัยสิ่งแวดล้อม และโครงสร้างทางกายวิภาคของไต หรือพยาธิสภาพ (Not Graded)
3. แบ่งระยะตามระดับของ eGFR ดังนี้

### ตารางที่ 2 แสดงระยะของโรคไตเรื้อรัง

| ระยะของโรคไตเรื้อรัง<br>(CKD stages) | eGFR<br>(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | คำนิยาม                  |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| ระยะที่ 1                            | ≥ 90                                 | ปกติ หรือ สูง            |
| ระยะที่ 2                            | 60-89                                | ลดลงเล็กน้อย             |
| ระยะที่ 3a                           | 45-59                                | ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง |
| ระยะที่ 3b                           | 30-44                                | ลดลงปานกลาง ถึง มาก      |
| ระยะที่ 4                            | 15-29                                | ลดลงมาก                  |
| ระยะที่ 5                            | < 15                                 | ไตวายระยะสุดท้าย         |

หมายเหตุ (1) ถ้าไม่มีหลักฐานของภาวะไตผิดปกติ ระยะที่ 1 และ 2 จะไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตเรื้อรัง

(2) การรายงานผลการคำนวณค่า eGFR หากมีทศนิยมให้ปัดตัวเลขเป็นจำนวนเต็มก่อนแล้วจึงบอกระยะของโรคไตเรื้อรัง ตัวอย่างเช่น บุคคลผู้หนึ่งได้รับการตรวจวัด eGFR = 59.64 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> จะเท่ากับ 60

ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ซึ่งถ้าบุคคลผู้นี้มีความผิดปกติของไตอย่างอื่นร่วมด้วย จะเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 แต่ถ้าไม่มีความผิดปกติของไตอย่างอื่นร่วมด้วยบุคคลนี้จะได้เป็นโรคไตเรื้อรัง

4. เกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ ใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

**ตารางที่ 3** แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยอัลบูมินในปัสสาวะ

| ระยะ | albumin excretion<br>rate (AER)<br>(mg/24 hr) | albumin creatinine ratio (ACR) |        | คำแนะนำ                     |
|------|-----------------------------------------------|--------------------------------|--------|-----------------------------|
|      |                                               | (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 หมายถึงถึงผู้ป่วย nephrotic syndrome (AER มากกว่า 2,200/24 hr [หรือ ACR มากกว่า 2,200 mg/g หรือมากกว่า 220 mg/mmol])

(2) ถ้าวัดอัลบูมินในปัสสาวะไม่ได้ ให้ใช้แถบสีจุ่ม (urine albumin strip) ทดแทนได้

### การพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง

ในการพยากรณ์โรคไตเรื้อรัง ควรพิจารณาถึงสาเหตุ, ระดับ eGFR ระดับอัลบูมินในปัสสาวะ และ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ หรือโรคร่วมอย่างอื่น (Not Graded) ทั้งนี้ สามารถพยากรณ์โรคไตเรื้อรังตามความสัมพันธ์ของ GFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ดังนี้

| Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012        |     |                                  |       | Persistent albuminuria categories<br>Description and range |                                                           |                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                       |     |                                  |       | A1<br>Normal to mildly increased<br><30 mg/g<br><3 mg/mmol | A2<br>Moderately increased<br>30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | A3<br>Severely increased<br>>300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Description and range | G1  | Normal or high                   | ≥90   | Green                                                      | Yellow                                                    | Orange                                               |
|                                                                       | G2  | Mildly decreased                 | 60-89 | Green                                                      | Yellow                                                    | Orange                                               |
|                                                                       | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45-59 | Yellow                                                     | Orange                                                    | Red                                                  |
|                                                                       | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 | Orange                                                     | Red                                                       | Red                                                  |
|                                                                       | G4  | Severely decreased               | 15-29 | Red                                                        | Red                                                       | Red                                                  |
|                                                                       | G5  | Kidney failure                   | <15   | Red                                                        | Red                                                       | Red                                                  |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

รูปภาพที่ 2 พยากรณ์โรคไตเรื้อรังตามความสัมพันธ์ของ GFR และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ

### การประเมินผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

1. ในผู้ป่วยที่มี  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

ถ้าไม่มีอาการหรือมีภาวะไตผิดปกติอื่นๆ ไม่ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจเพิ่มเติม และไม่ถือเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

2. ในผู้ป่วยที่มี  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$

2.1 สืบหาค่าครีเอตินีนในเลือด (serum creatinine; SCr) หรือ  $eGFR$  ในอดีตเพื่อประเมินอัตราการเสื่อมของไต

2.2 ทบทวนประวัติการใช้ยา โดยเฉพาะยาใหม่ๆ ที่เริ่มใช้ เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาปฏิชีวนะ ยาขับปัสสาวะ ยากลุ่ม ACEIs และ/หรือ ARBs เป็นต้น

3. ตรวจปัสสาวะเพื่อหาภาวะเม็ดเลือดแดง หรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ แต่ถ้าหากพบโปรตีนและเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ จึงควรส่งปัสสาวะเพื่อเพาะเชื้อ และรักษาโรคติดเชื้อก่อนแล้วจึงส่งปัสสาวะอีกครั้งเพื่อคำนวณค่าโปรตีนต่อครีเอตินีน (protein-to-creatinine ratio, PCR)

4. ประเมินลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเพื่อหาสาเหตุของโรคไตที่รักษาให้หายได้ เช่น ชักถาม อาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะขาดสารน้ำ วัดความดันโลหิต และตรวจร่างกายด้วยวิธีการคลำกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น

5. หากเป็นผู้ป่วยซึ่งไม่เคยมีประวัติโรคไตมาก่อน ควรส่งตรวจค่าครีเอตินินในเลือดและ eGFR ซ้ำภายใน 7 วัน เพื่อค้นหาโรคที่อาจทำให้เกิดภาวะไตวายฉับพลัน

6. หากไม่มีข้อบ่งชี้ในการส่งต่อผู้ป่วย แนะนำให้ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ณ สถานพยาบาลนั้น ๆ อย่างต่อเนื่อง

### 3. ความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางกับโรคไตวายเรื้อรัง

ภาวะโลหิตจาง เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure : CRF) อาจเริ่มพบเมื่อระดับ creatinine 2 mg/dL และเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease : ESRD) พบว่าผู้ป่วยเกือบทุกรายจะมีภาวะโลหิตจาง โดยทั่วไประดับ Hct ในผู้ป่วย ESRD มีค่าประมาณร้อยละ 25 และเม็ดเลือดแดงมีลักษณะ normochromic normocytic red blood cell

ผลเสียจากภาวะโลหิตจางใน CRF มีหลายประการแต่ที่สำคัญที่สุด คือ ผลต่อระบบหัวใจ เช่น ทำให้เกิดภาวะ left ventricular hypertrophy (LVH), ventricular dilatation และทำให้เกิดอาการจากภาวะ ischemic heart disease เด่นชัดขึ้น เป็นต้น แต่จะมีผลต่อหัวใจน้อยเมื่อระดับ hemoglobin (Hb) มากกว่า 10 g/dL นอกจากนั้นเมื่อผู้ป่วย CRF ที่มีระดับ Hb น้อยกว่า 8 g/dL จะมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ Hb สูงกว่า 8 g/dL ดังนั้นภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย CRF จึงเป็นภาวะสำคัญ และจำเป็นต้องให้การรักษาดังแต่ระยะเริ่มต้น

#### การรักษา

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทำได้หลายวิธี เช่น การให้ erythropoietin stimulating agent (ESA) และยาเสริมธาตุเหล็ก การให้เลือดแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรง การให้วิตามินหรือการใช้ฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen hormone) เป็นต้น

1. Erythropoietin stimulating agent (ESA) ได้แก่ epoietin (EPO) และ darbepoetin มีข้อควรคำนึงได้แก่ ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาภาวะโลหิตจางแบบเฉียบพลันเนื่องจากยานี้มี onset ที่ช้า จะเริ่มเห็นผลของการรักษาโดยมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงในเวลา 5-7 วัน ค่า Hb และ Hct จะเพิ่มขึ้น

เต็มทีใน 2-6 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยา ดังนั้นควรปรับขนาดยาเดือนละครั้งหรือห่างกว่านี้โดย National Foundation's Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) แนะนำเป้าหมายในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยทั่วไปดังนี้ คือ Hct เท่ากับร้อยละ 33-36 หรือ Hb เท่ากับ 11-12 การให้ ESA ทำได้ 2 วิธี คือการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง พบว่า การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังทำให้ระดับยา EPO คงอยู่ในร่างกายได้นานกว่า ผู้ป่วยอาจต้องการยาในขนาดต่ำกว่าหรืออาจบริหารยาคิดเป็นจำนวนครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งจะเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายและการบริหารยาทางผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน และมีรายงานว่า พบ pure red cell aplasia (PRCA) เพิ่มมากขึ้นภายหลังปี พ.ศ. 2541 ซึ่งมีการเปลี่ยนไปให้ยาทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนังอย่างแพร่หลาย แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดภาวะนี้ขึ้น

ผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ควรได้รับการตรวจเพื่อติดตามประเมินผลการใช้ยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลของยา ได้แก่ Hct, iron ferritin, total iron binding capacity (TIBC), percent transferrin saturation (TSAT), ความดันโลหิต, ซีรั่มโปแทสเซียม และซีรั่มฟอสเฟต เป็นต้น ค่า Hct ควรเพิ่มขึ้นร้อยละ 1.5-3.5 ทุก 2 สัปดาห์ และมีเป้าหมายอยู่ที่ร้อยละ 33-36 หรือ Hb เท่ากับ 11-12 g/dL ถ้าพบว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อยาไม่ดีเท่าที่ควร ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยอาจมีปัจจัยต่อไปนี้ ได้แก่ การขาดธาตุเหล็ก, การขาด vitamin B12, หรือขาด folic acid, bone marrow fibrosis, มะเร็ง, อาการพิษของ Aluminum อย่างรุนแรง, hyperparathyroidism, การติดเชื้อ, การเสียเลือดจากทางเดินอาหาร หรือการใช้ยาบางชนิดเช่น ACEIs, theophylline เป็นต้น ถ้าพบปัจจัยเหล่านี้ต้องให้การแก้ไขก่อนปรับขนาดยา ESA แต่ถ้าไม่พบปัจจัยเหล่านี้หรือไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ให้เพิ่มขนาดยา ESA ขึ้น ในทางตรงกันข้ามถ้า Hct เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 8 ในระยะเวลา 1 เดือน หรือค่า Hct หรือ Hgb เพิ่มขึ้นสูงกว่าระดับเป้าหมาย ให้ลดขนาดยาลง

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา ได้แก่ ความดันโลหิตสูง การขาดธาตุเหล็ก ปวดศีรษะ หลือดเลือดอุดตัน ปวดบริเวณที่ฉีดโดยเฉพาะการฉีดแบบ SC ไปตามเส้นในเลือดสูง และอาการคล้ายไข้หวัด

KDOQI แนะนำเป้าหมายของระดับธาตุเหล็กในร่างกายไว้ที่ serum ferritin สูงกว่า 100 ng/ml และ transferrin saturation สูงกว่าร้อยละ 20 ferritin เป็น acute phase reactant ซึ่งอาจเพิ่มขึ้นในบางสภาวะเช่น การติดเชื้อ อักเสบหรือ malignancy

2. ยาเสริมธาตุเหล็ก (Iron Supplement) การบริหารยาเสริมธาตุเหล็ก ทำได้โดยวิธีรับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำ ในกรณีที่เลือกให้ยารับประทาน ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารยาเสริมธาตุเหล็ก ขณะท้องว่างเนื่องจากยาจะถูกดูดซึมได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด และควรได้รับยาเสริมธาตุเหล็ก ประมาณ 200 mg/day ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเสริมธาตุเหล็กชนิด enteric coat และถ้าเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเสริมธาตุเหล็กที่มีการเสริมวิตามินซีปริมาณเกินกว่า 100 mg/tab เนื่องจากยาเสริมธาตุเหล็กมีค่า bioavailability ต่ำและพบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาบ่อย การให้ยาเสริมธาตุเหล็กด้วยวิธีรับประทานอาจไม่สามารถทดแทนธาตุเหล็กที่ร่างกายขาด หรือรักษาระดับของเหล็กที่ร่างกายขาดหรือรักษาระดับของเหล็กที่ร่างกายสะสมไว้ได้เพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ต้องฟอกไตด้วยเครื่องฟอกไตเทียม ยาเสริมธาตุเหล็กที่มี 3 ชนิดคือ iron dextran, ferric gluconate และ ferrous hydroxide sucrose complex โดย iron dextran เป็นยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่มีปัญหาเกี่ยวกับการบริหารยาหลายประการ เช่นการห้ามบริหารยาทางกล้ามเนื้อเนื่องจากก่อให้เกิดการระคายเคืองได้สูง นอกจากนี้ยังต้องทำการ test dose ก่อนโดยให้ยาในขนาด 25 mg เข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ และรอสังเกตอาการของผู้ป่วยเป็นเวลา 30 นาทีก่อนให้ยาที่เหลืออยู่ เนื่องจากยานี้อาจก่อให้เกิดอาการแพ้ที่สามารถก่ออันตรายต่อชีวิตได้ และยายังมี delayed reaction เช่น ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และ anaphylactoid reactions K/DOQI แนะนำให้ใช้ยาฉีดเสริมธาตุเหล็ก 1,000 mg แบ่งให้ 8-10 ครั้งตามชนิดของยาฉีดที่เลือกใช้ สำหรับการแก้ไขภาวะ absolute iron deficiency (serum ferritin ต่ำกว่า 100 ng/ml และ TSAT ต่ำกว่าร้อยละ 20) และให้ซ้ำได้อีก 1 course ถ้า TSAT ยังคงต่ำกว่าร้อยละ 20 และ/หรือ serum ferritin ต่ำกว่า 100 ng/ml

การให้ maintenance dose ของยาเสริมธาตุเหล็กในขนาด 25-100 mg/week ช่วยให้ iron balance คงอยู่ และลดขนาด ESA ที่ใช้ในการรักษาระดับของ Hct/Hb ที่เป็นเป้าหมายไว้ การให้ iron maintenance dose มีวัตถุประสงค์เพื่อรักษาระดับเหล็กในร่างกายลดโอกาสในการเกิดภาวะขาดเหล็กและทำให้การใช้ ESA เกิดประโยชน์สูงสุด แต่เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ iron overload ควรรักษาระดับ TSAT ไว้ไม่ให้เกินร้อยละ 50 และ ferritin ไม่เกิน 800 ng/ml โดยวัด iron indices ทุก 3 เดือน และหยุดให้ยาเสริมธาตุเหล็ก ถ้าผู้ป่วยมีค่า TSAT สูงเกินกว่าร้อยละ 50 หรือ ferritin สูงกว่า 800 ng/ml จนกว่าจะมีการประเมินภาวะของเหล็กในร่างกายใหม่

3. ผู้ป่วยไตวายเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสขาดวิตามินได้จากสาเหตุต่างๆ อาการแสดงของการขาดวิตามินบางประเภทอาจเหมือนกับอาการแสดงของภาวะยูเรียเมีย เช่น อาการแสดงของการขาดวิตามิน

- ปี 6 ได้แก่ skin hyperpigmentation และ peripheral neuropathy เป็นต้น ผู้ป่วยควรได้รับวิตามินที่ละลายในน้ำได้เพื่อป้องกันการขาดวิตามินเหล่านี้ แต่ควรหลีกเลี่ยงการให้วิตามินเอเป็นประจำ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ hypervitaminosis A ที่นำไปสู่ภาวะโลหิตจางและภาวะแคลเซียมในเลือดสูงได้
4. ฮอร์โมนแอนโดรเจน สำหรับฮอร์โมนแอนโดรเจนนั้น แม้ว่าจะเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยการเพิ่มระดับความเข้มข้นของ EPO แต่ไม่เป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากการตอบสนองไม่สม่ำเสมอ และพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้บ่อย
5. การล้างไต การล้างไตอย่างสม่ำเสมออาจช่วยให้ erythrokinetics ดีขึ้น แต่ไม่มากจนทำให้ค่า Hct และ Hb กลับคืนสู่ระดับปกติได้และโดยทั่วไป ไม่นิยมให้เลือดแก่ผู้ป่วยไตวาย เนื่องจากเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่างๆ การมีภาวะเหล็กเกินและการกดการสร้างเม็ดเลือดแดง

#### 4. ความรู้เกี่ยวกับธาตุเหล็ก

การขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency) เป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องคำนึงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (CKD) โดยเกิดจากหลายๆ ปัจจัยทั้งทางตรงและทางอ้อมที่ส่งผลต่อการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กอาจจะไม่เพียงพอต่อการนำไปใช้ นอกจากนี้ การอักเสบเรื้อรังก็ยังเป็นอีกหนึ่งอาการที่พบได้มากในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งจะทำให้มีการเหนี่ยวนาการสังเคราะห์ hepcidin เพิ่มขึ้น เป็นผลให้มีการยับยั้งการดูดซึมเหล็กจากอาหารโดย enterocytes และ เอาเหล็กออกจาก enterocytes, macrophages และ storage cells ซึ่งผลต่างๆ เหล่านี้ ทำให้มีเหล็กที่จำกัดในการสังเคราะห์ hemoglobin และ หน้าที่อื่นๆ การขาดธาตุเหล็ก พบได้ทั้งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ ESA ต่ำ ซึ่งพบว่าประมาณ 50% ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (ระยะที่ 3-5 และก่อนฟอกเลือด) ที่มีภาวะโลหิตจาง และไม่ได้รับ ESAs หรือยาเหล็ก จะมีธาตุเหล็กสะสมในไขกระดูกลดลง

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย มีความสามารถในการออกกำลังกายลดลงและจะเกิดผลเสียที่ร้ายแรงต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย การขาดธาตุเหล็กทำให้การทำงานของเซลล์ต่างผิดปกติไป เช่น การสร้างพลังงานในเซลล์กล้ามเนื้อและกล้ามเนื้อหัวใจ การเก็บสะสมออกซิเจนใน myoglobin การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและการทำงานของ T-lymphocyte และการสังเคราะห์ DNA จาก the European Best Practice Guidelines (ERBP) และ the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) แนะนำว่า ระดับของ serum ferritin

จะต้องสูงกว่า 100 ng/mL และ transferrin saturation (TSAT) ต้องมากกว่า 20% ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับ ESA นอกจากนี้ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD แนะนำให้มีการให้ยาเหล็ก เพื่อเพิ่ม Hb ในผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของ serum ferritin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 ng/mL และมี TSAT น้อยกว่า 30%

การให้ยาเหล็กสามารถทำให้มีการเก็บสะสมธาตุเหล็กได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งการให้ยาเหล็กแบบรับประทาน ที่อยู่ในรูปของเกลือ ferrous จะตอบสนองต่อภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กหรือการขาดธาตุเหล็กได้ นอกจากนี้ การให้ธาตุเหล็กแบบรับประทานยังมีราคาถูกและมีความสะดวกในการใช้ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญหลายๆ อย่าง ดังตาราง ประการแรก คือ การอันตรกิริยากับอาหาร ซึ่งทำให้เกิดการตกตะกอนของ  $\text{Fe}^{3+}$  ในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะ การให้ยาเหล็กในขนาดสูง การเกิดออกซิเดชันของ  $\text{Fe}^{2+}$  ไปเป็น  $\text{Fe}^{3+}$  ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งจะไปทำลายเยื่อและเกิดพิษในลำไส้ ทำให้มีอาการต่าง เช่น อาเจียน อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย และแสบร้อนกลางอก ซึ่งอาการเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยไม่อยากใช้ยา ประการที่สอง คือ ประสิทธิภาพของการให้ยาเหล็กแบบรับประทานถูกจำกัด โดยการดูดซึมธาตุเหล็กจะลดลงในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งปัญหานี้เกิดจากการเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น เช่น proton pump inhibitors, tetracyclines และ phosphate binders ประการสุดท้าย คือ การที่  $\text{Fe}^{2+}$  สามารถแพร่จากลำไส้ไปยังกระแสเลือด แบบ passive และไม่สามารถควบคุมการแพร่ได้ จะทำให้มีธาตุเหล็กในรูปเกลือ ferrous ในขนาดสูง ซึ่งนำไปสู่การมี transferrin saturation ในระดับที่สูงด้วย ทำให้มี free iron ใน plasma โดย free iron สามารถถูกออกซิไดซ์ได้เป็นอนุมูลอิสระและเหนี่ยวนำให้เกิด oxidative stress การให้ยาเหล็กโดยการฉีด จะช่วยลดปัญหาในเรื่องการดูดซึมได้ ถึงแม้ระดับของ hepcidin จะเพิ่มขึ้น แต่ระดับของ hemoglobin และ พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับธาตุเหล็กก็เพิ่มขึ้นเร็วกว่าการให้ยาเหล็กแบบรับประทาน การให้ยาเหล็กโดยการฉีด เหมาะกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ขาดธาตุเหล็กอย่างรุนแรง หรือ ไม่มีการตอบสนองต่อการให้ยาเหล็กแบบรับประทาน หรือ ในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนอง หรือ ผู้ป่วยที่ฟอกเลือด (hemodialysis) ในปี 1930 ได้เกิดพิษจากการให้ยาเหล็กแบบฉีด ซึ่งก็คือ iron-oxyhydroxide complex ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาโดยใช้คาร์โบไฮเดรตเป็น ligands ในการจับกับธาตุเหล็ก เพื่อเพิ่มความคงตัว

คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของ iron complexes ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ พบว่า การให้ยาเหล็กทางหลอดเลือดดำ เป็นวิธีการบริหารยาที่เหมาะสมและทำให้เกิดพิษได้ต่ำ ส่วนความ

คงตัวทาง thermodynamic ของสารประกอบเหล็กนี้ ได้มีการกำหนดปริมาณของ weakly-bound ของธาตุเหล็กที่อยู่ในสูตรตำรับการให้ยาเหล็กทางหลอดเลือดดำ ดังนั้น จึงได้มีการกำหนดปริมาณสูงสุดของยาเตรียมที่ให้แบบ single dose และอัตราการบริโภทยา โดยไม่มีเกิดเป็น free iron ขนาดใหญ่นอกจากนี้สารประกอบเหล็กยังชอบที่จะถูกรีดิวซ์และเหนี่ยวนำให้เกิด oxidative stress สารประกอบเหล็กที่ความคงตัวมาก เช่น iron dextran, ferric carboxymaltose และ ferumoxytol polynuclear iron core จะไม่ถูกรีดิวซ์ไปเป็น  $Fe^{2+}$  ภายใต้สภาวะร่างกาย ซึ่งโดยธรรมชาติแล้ว จะมี reducing agents เช่น ascorbic acid หรือ reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) ทำให้มีความเสี่ยงในการเกิด oxidative stress น้อยลง แต่สารประกอบเหล็กที่ความคงตัวน้อย เช่น iron gluconate จะถูกรีดิวซ์ได้มากกว่า

### การรักษาภาวะโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรังด้วยยาเหล็ก

ภาวะ iron deficiency สามารถรักษาได้ด้วย oral or intravenous iron supplementation ซึ่งสามารถลดความรุนแรงของภาวะโลหิตจางจาก CKD ได้ หากไม่ได้รับการรักษาภาวะ iron deficiency จะทำให้เกิด hypo-responsiveness ต่อการรักษาด้วย ESA ดังนั้น การวินิจฉัยภาวะ iron deficiency จึงมีความสำคัญมากต่อการตอบสนองต่อการรักษาภาวะโลหิตจาง

การให้เหล็กเสริมในผู้ป่วย CKD ใช้กันอย่างมากในการรักษาภาวะ iron deficiency , ป้องกันการไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ESA , เพิ่มระดับ Hb ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วย ESA และสามารถลดขนาดยา ESA ได้อีกด้วย

สำหรับยาฉีดเหล็กที่ศึกษามีคุณสมบัติ ดังนี้

#### Femorum®

ชื่อทั่วไปของยา : Iron Sucrose Injection

ชื่อการค้าของยา : ยาฉีด ฟีมอร์ม

ชื่อและความแรงของตัวยาสําคัญ : แต่ละหลอด (5 ml) ประกอบด้วย Ferric hydroxide sucrose complex 2700 mg (เทียบเท่ากับ ธาตุเหล็ก 100 mg)

ลักษณะของผลิตภัณฑ์ : น้ำยาปราศจากเชื้อสีน้ำตาล สำหรับฉีด

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์ :

มีการประเมิน ferrokinetics ของ Femorum ซึ่งประกอบด้วย  $^{59}\text{Fe}$  และ  $^{52}\text{Fe}$  ในผู้ป่วยโลหิตจางและมีภาวะไตวายเรื้อรัง 5 ราย พบว่า ค่า Plasma clearance ของ  $^{52}\text{Fe}$  อยู่ระหว่าง 60-100 นาที  $^{52}\text{Fe}$  กระจายตัวไปยังตับ ม้าม และไขกระดูก เม็ดเลือดแดงใช้  $^{59}\text{Fe}$  ได้สูงสุดถึง 62-97 % หลังการให้ยานี้ 2 สัปดาห์ หลังการฉีดยานี้เข้าหลอดเลือดดำของอาสาสมัครที่แข็งแรงปกติ 1 ครั้ง พบระดับของธาตุเหล็กสูงสุดค่าเฉลี่ย 538  $\mu\text{mol/l}$  ในเวลา 10 นาทีหลังการฉีดยา ค่า Volume of distribution สอดคล้องอย่างดีกับค่า Volume of plasma (ประมาณ 3 ลิตร)

ธาตุเหล็กที่ฉีดเข้าไปจะถูกกำจัดจากพลาสมาอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง ที่ภาวะสมดุลค่า Volume of distribution ประมาณ 8 ลิตร ซึ่งให้เห็นว่าการกระจายตัวของธาตุเหล็กในของเหลวของร่างกายต่ำ เนื่องจาก Iron sucrose มีความคงตัวต่ำเมื่อเทียบกับ transferrin จึงพบว่าการแลกเปลี่ยนธาตุเหล็กแบบแข่งขันไปยัง transferrin ทำให้การขนส่งธาตุเหล็กมีค่าประมาณ 31 mg ของธาตุเหล็กต่อ 24 ชั่วโมง การกำจัดธาตุเหล็กทางไตเกิดขึ้นใน 4 ชั่วโมงแรกหลังการฉีดยาซึ่งสอดคล้องกับค่าน้อยกว่า 5 % ของการกำจัดออกจากร่างกายทั้งหมด หลังจาก 24 ชั่วโมงระดับของธาตุเหล็กในพลาสมาลดลงเหลือเท่ากับก่อนการให้ยา และประมาณ 75 % ของขนาดยาของซูโครสถูกขับถ่ายออก

ข้อบ่งใช้ในการรักษา : รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในข้อบ่งใช้ต่อไปนี้

- มีความจำเป็นทางคลินิกที่ต้องได้รับธาตุเหล็กอย่างรวดเร็ว
- ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยธาตุเหล็กชนิดรับประทานหรือผู้ที่ไม่เหมาะที่จะรับประทาน
- ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางซึ่งผลิตภัณฑ์ธาตุเหล็กชนิดรับประทานไม่ได้ผล
- การวินิจฉัยว่ามีภาวะขาดธาตุเหล็กต้องใช้ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม เช่น ค่าฮีโมโกลบิน ปริมาณ ferritin ในซีรัม ปริมาณธาตุเหล็กในซีรัม เป็นต้น

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา:

การให้ยา ต้องให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น อาจใช้วิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ หรือโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ก่อนการให้ยาคั้งแรกในผู้ป่วยใหม่ควรทดสอบ โดยให้ยาในขนาดน้อย ๆ ก่อน ถ้าเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือการไม่ทนต่อยาเกิดขึ้น ต้องหยุดการรักษาทันที

### ห้ามฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ

ผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ ขนาดยาสะสมทั้งหมด เทียบเท่ากับปริมาณธาตุเหล็กที่ขาด (มิลลิกรัม) คำนวณจากระดับฮีโมโกลบินและน้ำหนักตัว ขนาดของยาต้องคำนวณสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายจากปริมาณธาตุเหล็กที่ขาดทั้งหมด

ขนาดยา ขนาดยาทั้งหมดต่อครั้งต้องไม่เกิน 200 มิลลิกรัมของธาตุเหล็ก ให้ยาไม่เกินสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ถ้าขนาดยาที่ต้องการสูงกว่าค่าสูงสุดที่กำหนดต่อครั้งต้องให้ยาแยกเป็นหลายครั้ง

เด็ก ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอของการใช้ยาในเด็ก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในเด็ก

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาจให้ Femorum inj. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในอัตรา 1 mL ของ สารละลาย Femorum® ที่ยังไม่เจือจางต่อนาที และไม่เกิน 10 mL ของ Femorum® (200 mg ของธาตุเหล็ก) ต่อการฉีดยา 1 ครั้ง ก่อนการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ ควรทดสอบด้วยการฉีดยา 1 mL ช้าๆ โดยใช้เวลามากกว่า 1 ถึง 2 นาที หากไม่เกิดอาการข้างเคียงใดๆ ภายใน 15 นาที หลังการฉีดยาทดสอบ จึงฉีดยาส่วนที่เหลือ

การฉีดเข้าหลอดเลือดดำของผู้ป่วยล้างไต อาจให้ยานี้ระหว่างการล้างไต โดยการฉีดยานี้เข้าสู่สายที่เข้าหลอดเลือดดำของเครื่อง dialyser โดยมีขั้นตอนเช่นเดียวกับการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง

**ข้อห้ามใช้ :** ห้ามใช้ Femorum inj. ในกรณีต่อไปนี้

- แพ้ยานี้หรือสารปรุงแต่งในตำรับ
- โลหิตจางที่ไม่มีสาเหตุจากการขาดธาตุเหล็ก
- ได้รับธาตุเหล็กมากเกินไปหรือมีการรบกวนการใช้ธาตุเหล็ก
- ผู้ป่วยมีประวัติโรคหัวใจ โรคผิวหนัง หรือ ภูมิแพ้อื่นๆ เนื่องจากอาจแพ้ยานี้
- หญิงตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนแรก

คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา: การฉีดผลิตภัณฑ์ธาตุเหล็กอาจทำให้เกิดอาการแพ้หรือ anaphylactoid reactions ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิต ดังนั้นควรมีการเตรียมการรักษาอาการแพ้อย่างรุนแรง และเครื่องมือพร้อมด้วยขั้นตอนการรักษาต่างๆ ให้พร้อม

ในผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติ ควรทำการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับก่อนการฉีดธาตุเหล็ก ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยที่ตับทำงานผิดปกติซึ่งการได้รับธาตุเหล็กมากเกินไปเป็นปัจจัยให้

โรครุนแรงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Porphyria Cutanea Tarda (PCT) แนะนำให้ตรวจวัดระดับธาตุเหล็กอย่างระมัดระวัง เพื่อป้องกันการได้รับธาตุเหล็กมากเกินไป

ต้องใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคติดเชื้อทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง แนะนำให้หยุดยาในผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเรื้อรังควรทำการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับ โดยคำนึงถึงการกดการสร้างเม็ดเลือดแดง ถ้าฉีดยานี้เร็วเกินไปอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ เมื่อให้ยาเกินขนาดที่แนะนำ มักพบอาการแพ้ ซึ่งบางครั้งทำให้เกิดการปวดข้อ ควรหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดการรั่วซึมของยานี้ เนื่องจากอาจทำให้บริเวณที่ฉีดมีอาการปวด อักเสบ เนื้อเยื่อตาย และผิวหนังกลายเป็นสีน้ำตาล

อันตรกิริยากับยาอื่นๆ: ไม่ควรให้ยานี้พร้อมกับผลิตภัณฑ์ธาตุเหล็กชนิดรับประทานอื่น ๆ เนื่องจากจะทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กที่กระเพาะอาหารลดลง ดังนั้นควรเริ่มให้ผลิตภัณฑ์ธาตุเหล็กชนิดรับประทานหลังการหยุดยานี้อย่างน้อย 5 วัน

สตรีมีครรภ์ และสตรีเลี้ยงลูกด้วยนมตนเอง: ข้อมูลการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์มีจำนวนหนึ่งชี้ให้เห็นว่าไม่มีผลข้างเคียงของยานี้ต่อหญิงมีครรภ์ หรือสุขภาพของตัวอ่อนหรือทารกแรกเกิด ปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีในหญิงมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบว่ามีผลร้ายต่อการตั้งครรภ์ การพัฒนาของตัวอ่อนหรือทารก การคลอด หรือทารกแรกเกิดทั้งทางตรงและทางอ้อม

#### Venofer®

ชื่อทั่วไปของยา: Iron Sucrose Injection, USP

ชื่อการค้าของยา : ยาฉีดวีโนเฟอร์

ชื่อและความแรงของตัวยาสําคัญ :

- แต่ละหลอด (10 mL) ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 200 mg ความแรง เท่ากับ 20 mg/mL
- แต่ละหลอด (5 mL) ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 200 mg ความแรง เท่ากับ 20 mg/mL
- แต่ละหลอด (2.5 mL) ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 200 mg ความแรง เท่ากับ 20 mg/mL

ลักษณะของผลิตภัณฑ์ : เป็นของเหลวปราศจากเชื้อ มีสีน้ำตาล เป็นสารประกอบของ polynuclear iron(III)-hydroxide ในซูโครสสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาธาตุเหล็กแบบฉีดมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 34,000-60,000 daltons มีสูตรโครงสร้างเป็น  $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n \cdot m (\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$  เมื่อ n คือ จำนวนของiron polymerization และ m คือ จำนวนโมเลกุลของซูโครสที่เกี่ยวข้องกับ iron(III)-hydroxide แต่ละ 1 mL ของ iron sucrose แบบฉีด ประกอบด้วยธาตุเหล็ก 20 mg ยาธาตุ

เหล็กแบบฉีดประกอบด้วยซูโครสประมาณ 30%w/v(300 mg/mL) มี pH 10.5-11.1 ไม่มีสารกันเสีย และมี Osmolarity เท่ากับ 1,250 mOsmol/L

กลไกการออกฤทธิ์ : Venofer ประกอบด้วย ธาตุเหล็กและซูโครส ซึ่ง Transferrin จะจับกับธาตุเหล็ก แล้วขนส่งไปยังเซลล์เป้าหมาย รวมทั้งเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดแดง (Erythroid precursor cells) ธาตุเหล็กในเซลล์ต้นกำเนิดจะถูกรวมกับฮีมโกลบิน กลายเป็นเซลล์เต็มวัยในเซลล์เม็ดเลือดแดง

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ :

จากผู้ป่วย 22 คนที่ทำ Hemodialysis และได้รับ Erythropoietin(Recombinant human erythropoietin) ในการรักษาร่วมกับยาธาตุเหล็ก ซึ่งประกอบด้วยธาตุเหล็ก 100 mg ให้วันละ 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์ พบว่า Serum iron และ Serum ferritin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ Total iron binding capacity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากที่ได้รับยาธาตุเหล็กในการรักษาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ :

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ฉีด Venofer® เข้าไป พบว่า ธาตุเหล็กถูกกำจัดแบบ First order kinetics ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต เท่ากับ 6 ชั่วโมง Total clearance เท่ากับ 1.2 L/hr ปริมาตรการกระจายที่สถานะคงตัว (Steady state apparent volume of distribution) เท่ากับ 7.9 L ส่วนใหญ่แล้ว ธาตุเหล็กจะกระจายอยู่ในเลือดและของเหลวนอกหลอดเลือดบางส่วน จากการศึกษา Venofer® ซึ่งประกอบด้วย ธาตุเหล็กที่เป็น  $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$  100 mg ในผู้ป่วยที่ขาดธาตุเหล็ก พบว่า ธาตุเหล็กที่ได้รับเข้ามาจะกระจายอยู่ในตับ, ม้าม และไขกระดูก ซึ่งไขกระดูกจะเก็บธาตุเหล็กเอาไว้แบบไม่ผันกลับ

Venofer® เป็น iron sucrose ซึ่งประกอบไปด้วยธาตุเหล็กและซูโครส โดยซูโครสจะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก จากการศึกษา การให้ Venofer® ที่ประกอบด้วย ซูโครส 1,510 mg และ ธาตุเหล็ก 100 mg แบบ single dose ทางหลอดเลือดดำ ในอาสาสมัครสุขภาพดี 12 คน (ผู้หญิง 9 คน ผู้ชาย 3 คน อายุระหว่าง 32-52 ปี) พบว่า ซูโครสถูกขับออกทางปัสสาวะ ภายใน 4 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง คิดเป็น 68.3% และ 75.4% ตามลำดับ ธาตุเหล็กบางส่วนถูกกำจัดทางปัสสาวะ ระดับของ Transferrin หรือ Transferrin receptor ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทันทีหลังจากได้รับ Venofer® เข้าไป จากการศึกษาข้างต้นหรือการศึกษาอื่นที่มีการให้ iron sucrose ซึ่งประกอบด้วยธาตุเหล็ก 500-700 mg ทางหลอดเลือดดำ แบบ single dose ในผู้ป่วย 26 คนที่มีภาวะโลหิตจางและได้รับ Erythropoietin ในการรักษา (ผู้หญิง 23 คน ผู้ชาย 3 คน อายุระหว่าง 16-60 ปี) ประมาณ 5% ของธาตุเหล็กถูกขับออกทางปัสสาวะ

ภายใน 24 ชั่วโมง ในแต่ละขนาดยาที่ให้เข้าไป ผลของอายุและเพศต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Venofer® ไม่ได้มีการศึกษา

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็ก : การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Venofer® แบบ single dose ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังและไม่ทำ Hemodialysis อายุระหว่าง 12 ถึง 16 ปี (N=11) ได้รับ Venofer® 7 mg/kg (ขนาดยาสูงสุด เท่ากับ 200 mg) โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งเดียว เป็นเวลา 5 นาที พบว่า ค่าครึ่งชีวิตของ Total serum iron เท่ากับ 8 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของ  $C_{max}$  และ AUC เท่ากับ 8,545  $\mu\text{g/dL}$  และ 31,305  $\text{hr}\cdot\mu\text{g/dL}$  ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าค่า  $C_{max}$  และ AUC ของผู้ใหญ่อยู่ 1.42 และ 1.67 เท่าตามลำดับ

ข้อบ่งใช้ในการรักษา : รักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการใช้ยา : Venofer® จะต้องบริหารเข้าทางหลอดเลือดดำ โดยการฉีดเข้าช้าๆ หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่ง Venofer® แต่ละ ml จะประกอบด้วยธาตุเหล็ก 20 mg

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไตเรื้อรังและทำ Hemodialysis : จะให้ Venofer® 100 mg โดยไม่เจือจาง ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ 2-5 นาที หรือ หยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ Venofer 100 mg เจือจางใน 0.9% NaCl 100 ml อย่างน้อย 15 นาที ซึ่ง Venofer® ควรจะให้ในช่วงแรกของการทำ dialysis ขนาดของยา Venofer® ที่ให้ทั้งคอร์ส คือ 1000 mg ซึ่งอาจจะให้ซ้ำได้ ถ้ายังมีภาวะขาดธาตุเหล็ก

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไตเรื้อรังและไม่ทำ Hemodialysis : จะให้ Venofer® 200 mg โดยไม่เจือจาง ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ 2-5 นาที หรือ หยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ Venofer® 200 mg เจือจางใน 0.9% NaCl 100 ml นาน 15 นาที ซึ่งจะให้ 5 ครั้ง ภายใน 14 วัน โดยในวันที่ 1 และวันที่ 14 จะหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ Venofer® 500 mg เจือจางใน 0.9%NaCl 250 ml นาน 3-4 ชั่วโมง อาจจะให้ Venofer® ซ้ำได้ ถ้ายังมีภาวะขาดธาตุเหล็ก

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไตเรื้อรังและทำ Peritoneal dialysis : จะแบ่งให้ Venofer® 3 ครั้ง โดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ เป็นเวลา 28 วัน ซึ่ง 2 ครั้งแรกจะให้ยา 300 mg นาน 1.5 ชั่วโมง ใน 14 วันแรก ส่วนครั้งที่ 3 จะให้ใน 14 วันต่อมา โดยให้ยา 400 mg นาน 2.5 ชั่วโมง Venofer® จะถูกเจือจางใน 0.9%NaCl 250 ml และอาจจะให้ Venofer® ซ้ำได้ ถ้ายังมีภาวะขาดธาตุเหล็ก

- ผู้ป่วยเด็ก (อายุ  $\geq 2$  ปี) ที่เป็นโรคไตเรื้อรังและทำ Hemodialysis ซึ่งใช้ธาตุเหล็กในการรักษา : ขนาดของการให้ยาธาตุเหล็กทดแทนเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังและทำ

Hemodialysis ยังไม่ได้เป็นที่ยอมรับ แต่ในการให้ยาธาตุเหล็กเพื่อรักษาระดับของธาตุเหล็กในร่างกาย จะให้ Venofer® 0.5 mg/kg โดยให้ไม่เกิน 100 mg/dose ทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แบบไม่ต้องเจาะง โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ เป็นเวลา 5 นาที หรือ เจาะงด้วย 0.9%NaCl 25 ml นาน 5 ถึง 60 นาที อาจจะให้ Venofer® ซ้ำได้ ถ้าจำเป็น

- ผู้ป่วยเด็ก(อายุ  $\geq 2$  ปี) ที่เป็นโรคไตเรื้อรังและไม่ทำ Hemodialysis หรือ ทำ Peritoneal dialysis ซึ่งใช้ Erythropoietin ในการรักษา : ขนาดของการให้ยาธาตุเหล็กทดแทนเพื่อใช้ในการรักษา ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังและไม่ทำ Hemodialysis หรือ ทำ Peritoneal dialysis ยังไม่ได้เป็นที่ยอมรับ แต่ในการให้ยาธาตุเหล็กเพื่อรักษาระดับของธาตุเหล็กในร่างกาย จะให้ Venofer® 0.5 mg/kg โดยให้ไม่เกิน 100 mg/dose ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ แบบไม่ต้องเจาะง โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ เป็นเวลา 5 นาที หรือเจาะงด้วย 0.9% NaCl 25 ml นาน 5 ถึง 60 นาที อาจจะให้ Venofer® ซ้ำได้ ถ้าจำเป็น

ข้อห้ามใช้ : ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ Venofer®

คำเตือนและข้อควรระวัง :

- Hypersensitivity reaction : มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ Venofer® เกิดการแพ้ยาอย่างรุนแรง รวมทั้งเกิดการแพ้ยาอย่างเฉียบพลัน ในบางรายอาจทำให้เสียชีวิตได้ ซึ่งผู้ป่วยแสดงอาการช็อค ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก ได้ ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการแพ้หรือไม่สามารถทนยาได้ จะต้องหยุดยาทันที ผู้ป่วยที่ได้รับยา Venofer® จะต้องติดตามอาการและอาการแสดงของการแพ้ในระหว่างและหลังการให้ยาอย่างน้อย 30 นาที

- Hypotension : Venofer® อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง ซึ่งจะต้องติดตามอาการและอาการแสดงของภาวะความดันโลหิตต่ำทุกครั้งที่มีการให้ Venofer® โดยภาวะความดันโลหิตต่ำอาจจะเกี่ยวข้องกับอัตราการบริโภคน้ำ และ/หรือ ขนาดยาทั้งหมดที่บริหารเข้าไป

- Iron overload : การที่ผู้ป่วยได้รับยาธาตุเหล็กแบบฉีดมากเกินไป จะทำให้มีการสะสมของธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินไป ผู้ป่วยทั้งหมดไม่ว่าจะเป็นเด็กหรือผู้ใหญ่ ที่ได้รับ Venofer® จะต้องติดตามผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับเลือดและธาตุเหล็ก (Hb, Hct, Serum ferritin and transferrin saturation) ห้ามให้ Venofer® ในผู้ป่วยที่มีประวัติธาตุเหล็กเกิน ค่า TSAT จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากมีการให้ยาธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าไป ห้ามวัด Serum iron หลังจากฉีดยาเข้าไป อย่าง

น้อย 48 ชั่วโมง

## 5. ความรู้เกี่ยวกับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง

Erythropoietin (EPOETIN) เป็นยาชีววัตถุในกลุ่ม Erythropoietin stimulating agent (ESA) สังเคราะห์ขึ้นจาก erythropoietin ของมนุษย์ ด้วยวิธีการทางพันธุกรรม มีชื่อเรียกเต็มๆ ว่า recombinant human erythropoietin (rhEPO)<sup>1</sup> เป็นฮอร์โมนที่ช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ใช้ในการรักษาภาวะเลือดจางจากโรคไตเรื้อรัง โดยมีเงื่อนไขข้อห้ามใช้หลักแห่งชาติ สำหรับภาวะเลือดจางจากโรคไตเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอื่นที่รักษาได้เท่านั้น กรณีเลือดจางจากสาเหตุอื่น ยังมีข้อโต้แย้งในเรื่องประสิทธิผลของยาและอันตรายจากยาที่อาจไม่คุ้มค่างกับประโยชน์ที่ได้รับ ในบัญชียาหลักแห่งชาติมี 2 ชนิด ได้แก่ epoetin alfa และ epoetin beta ซึ่งทั้งสองชนิดนี้มีลำดับของกรดอะมิโน 165 ตัวเหมือนกัน แต่ลำดับการจัดเรียง (glycosylation pattern) แตกต่างกัน

## 6. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### งานวิจัยในประเทศไทย

รชนิศ พรวิภาวี และคณะ (2546)<sup>(5)</sup> ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ Recombinant Human Erythropoietin Beta ในการรักษา Senile Anemia: Preliminary Report โดยศึกษาในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโลหิตวิทยาและหอผู้ป่วยอายุรกรรมและมีระดับ Hb < 13 g/dL ในเพศชาย Hb < 12 g/dL เพศหญิงและสาเหตุเกิดจาก senile anemia ซึ่งผู้ป่วยที่เข้ากับเกณฑ์การ วินิจฉัย senile anemia จะได้รับการฉีด recombinant Human erythropoietin beta (rh-Epo-beta, Recormon<sup>®</sup>) ได้ผิวน้ำสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ขนาดของ rh-Epo-beta เริ่มต้น 4,000 IU 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ติดตามผลการรักษาทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 16 สัปดาห์ นอกจากนี้จะให้ผู้ป่วยรับประทานธาตุเหล็กหลังจาก การรักษาได้ 4 สัปดาห์ โดยให้ ferrous sulfate 3 เม็ด/วัน ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการตรวจจะสอบถามผลข้างเคียงและวัดความดันโลหิต จากผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยมีการเพิ่มของระดับ Hct หลังได้ rh-Epo beta 4,000IU 3 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์และสามารถลดขนาดยาตามลำดับ และในระหว่างที่ ทำการศึกษาช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์ที่ผู้ป่วยได้รับ rh-Epo beta ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการฉีด rh-Epo beta และไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตในทุกครั้งที่มารับการตรวจ

กมลวรรณ สาระ และคณะ(2559)(6) ได้ทำการศึกษาเรื่องความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ในโรงพยาบาลตระการพืชผล จอุบลราชธานี โดยทำการศึกษาข้อมูล . ย้อนหลังในผู้ที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอก จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย eGFR 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> มากที่สุด รองลงมาได้แก่ eGFR  $\geq$  90, 45-59, 30-44, 15-29 และ  $<$ 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ตามลำดับ และผลการวิเคราะห์ปัจจัย พบปัจจัยที่ unadjusted OR ที่มีค่า p-value  $<$ 0.15 จำนวน 16 ปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ ค่าดัชนีมวลกาย เบาหวาน ความดันโลหิตสูง เบาหวานร่วมกับความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหัวใจและหลอดเลือด เก๊าท์ โรคไต ประวัติเกิด AKI ภาวะยูริกในเลือดสูง glomerulonephritis ขัอมูมาติก และโลหิตจาง โดยปัจจัยที่พบค่า adjusted OR สูงสุด คือเบาหวาน รองลงมา ได้แก่ เก๊าท์

### งานวิจัยต่างประเทศ

Chaim Charytan MD และคณะ (2001)(7) ได้ทำการศึกษาเรื่อง Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients With Dialysis-Associated Anemia: North American Clinical Trial มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ทำ dialysis ร่วมกับมีภาวะโลหิตจาง ขาดธาตุเหล็ก และระดับของ Hb ต่ำถึงแม้จะได้รับ epoetin แล้ว โดยจะให้ Iron sucrose เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีที่มี TSAT  $<$  20%, ferritin  $<$  300 ng/mL และ Hb  $<$  11 g/dL ซึ่งการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำจะให้ 1000 mg โดยแบ่งให้ 10 ครั้ง ครั้งละ 100 mg แต่จะครั้งจะให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำนาน 5 นาที โดยไม่มีการทดสอบการให้ยาก่อน ผลการรักษาจะประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของค่า Hb, TSAT และ Ferritin และในส่วนของความปลอดภัยจะประเมินจากความดันโลหิตและอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาเข้าไป ผลการศึกษา พบว่า หลังจากให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้งแรกจะมีระดับ Hb เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีระดับ Hb คงที่อย่างน้อย 5 สัปดาห์หลังจากให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 10 ครั้ง ส่วนค่า TSAT และ Ferritin พบว่า ทั้งสองค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและไม่มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตในระหว่างการทำ dialysis

DANIEL A. BLAUSTEIN และคณะ (2003)(8) ได้ทำการศึกษาเรื่อง The safety and efficacy of an accelerated iron sucrose dosing regimen in patients with chronic kidney disease โดย

ฉีดธาตุเหล็กขนาด 500 mg เข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ติดต่อกัน 2 วัน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 107 คน อัตราการกรองของไต เท่ากับ  $32.3 \pm 19.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$  (baseline hemoglobin  $10.2 \pm 1.7 \text{ g/dL}$ ) การวัดระดับของธาตุเหล็กในร่างกาย จะวัดได้จาก Transferrin saturation และ Ferritin โดยจะวัดก่อน และหลังการให้ธาตุเหล็กในวันที่ 2 และวันที่ 7 รวมทั้งติดตามความดันโลหิตก่อนการให้ธาตุเหล็กและติดตามทุกชั่วโมง ขณะที่มีการให้ธาตุเหล็ก จากการศึกษาดังกล่าว พบว่า ผู้ป่วย 102 คน มีระดับ Transferrin saturation และ serum ferritin เพิ่มขึ้น เท่ากับ  $40.2 \pm 22.3 \%$  (baseline  $18.5 \pm 8.5 \%$ ) และ  $811 \pm 294.1 \text{ ng/mL}$  (baseline  $177 \pm 123.8 \text{ ng/mL}$ ) ตามลำดับ ( $p\text{-value} < 0.015$ ) และในวันที่ 7 หลังการให้ธาตุเหล็ก พบผู้ป่วยอีก 55 คน มีระดับ Transferrin saturation และ serum ferritin ลดลง เท่ากับ  $26.3 \pm 10.6 \%$  และ  $691 \pm 261.8 \text{ ng/mL}$  ตามลำดับ ( $p\text{-value} < 0.015$ ) เมื่อเทียบกับวันที่ 2 หลังการให้ธาตุเหล็ก ส่วนของความดันโลหิตของผู้ป่วย พบว่า เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผู้ป่วย 2 คน ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ดังนั้น การให้ธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงในผู้ป่วยไตเรื้อรัง มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการเก็บสะสมธาตุเหล็ก

Daniel W. Coyne และคณะ (2010)(9) ได้ทำการศึกษาในเรื่อง 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 ได้ศึกษาประสิทธิภาพของยาธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Ferric gluconate ในผู้ป่วยโลหิตจางที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(hemodialysis) ที่มีระดับ serum ferritin สูง และ transferrin saturation ต่ำ จำนวน 134 คน โดยคัดเลือกจากผู้ที่มีระดับ Hemoglobin  $< 11 \text{ g/dL}$ , Ferritin 500 ถึง 1200 ng/ml, TSAT  $< 25\%$  และ Epoetin dosage  $> 225 \text{ IU/kg/wk}$  หรือ  $> 22,500 \text{ IU/wk}$  จากนั้นสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ Ferric gluconate 125 mg IV ต่อเนื่องตลอดการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 8 ครั้ง และกลุ่มที่ไม่ได้รับธาตุเหล็กฉีด(กลุ่มควบคุม) จากผลการวิจัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับ Ferric gluconate มีระดับ Hemoglobin ที่เพิ่มสูงขึ้นและตอบสนองได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และในกลุ่มควบคุมมีระดับของ Ferritin ที่ลดลง ส่วนกลุ่มที่ได้ Ferric gluconate มีระดับ Ferritin เพิ่มขึ้น รวมถึงมีการเพิ่มขึ้นของระดับ TSAT ที่มากกว่ากลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงสรุปงานวิจัยได้ว่าการให้ Ferric gluconate 125 mg IV มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการที่ไม่ได้รับยา

ธาตุเหล็กแบบฉีดในการรักษาผู้ป่วยโลหิตจางที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับ Epoetin ในขนาดที่เพียงพอและมีระดับ Ferritin 500 ถึง 1200 ng/ml และ TSAT < 25%

Iain C. Macdougall และคณะ (2014)(10) ได้ทำการศึกษาเรื่อง A Randomized Comparison of Ferumoxytol<sup>®</sup> and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD ซึ่งงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาใน clinical trial phase 2 โดยมีการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มี Hb < 11.0 g/dl, TSAT < 30% และ eGFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ Ferumoxytol<sup>®</sup> แบบฉีด 1.02 g และกลุ่มที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น ขนาด 1.0 g (ผู้ป่วยที่ทำ dialysis จะได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 10 doses และผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ dialysis จะได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ 5 doses) ทำการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 5 หลังการให้ยา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ Ferumoxytol<sup>®</sup> เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 48% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 65% นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังมีระดับของ Hb เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 5 เทียบจาก baseline โดยผู้ป่วยที่ได้รับ Ferumoxytol<sup>®</sup> มีระดับ Hb เพิ่มขึ้น 0.8601 g/dL และผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น มีระดับ Hb เพิ่มขึ้น 0.7601 g/dL ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงระดับ hemoglobin จาก baseline ในกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม เท่ากับ 0.1 g/dL (95% confidence interval, -0.2 - 0.4) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า Ferumoxytol<sup>®</sup> และเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำชนิดอื่น มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน

Rahmatollah Rafiei และคณะ (2015)(11) ได้ทำการศึกษาในเรื่อง Comparison of the efficacy of two intravenous products (Venofer<sup>®</sup> and Ferrovin<sup>®</sup>) in treatment of iron deficiency anemia in hemodialysis patients เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 2 ยี่ห้อ (Venofer<sup>®</sup> และ Ferrovin<sup>®</sup>) ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(hemodialysis) ที่มีระดับ hemoglobin < 10 g/dl , transferrin saturation < 30% และ ferritin < 500 ng/ml ทั้งหมด 48 คน ซึ่งจะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยในกลุ่มแรกจะได้รับการฉีด Venofer<sup>®</sup> 100 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และในกลุ่มที่สองจะได้รับการฉีด Ferrovin<sup>®</sup> 100 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และจะวัดประเมินผลของยาจากค่า serum iron, hemoglobin และ TIBC ในก่อนและหลังสิ้นสุดการทดลอง ผลการวิจัยพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ serum iron และ hemoglobin มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ส่วนระดับ TIBC ลดลงอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม แต่ระหว่างกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น จึงสรุปงานวิจัยได้ว่ายาธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำทั้ง 2 ยี่ห้อมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน ในผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis)

Daniel Shepshelovich MD และคณะ (2016)(12) ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis เรื่อง Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis โดยทำการค้นหาข้อมูลจาก MEDLINE, Cochrane Library, conference proceedings in nephrology และ reference lists ซึ่งต้องเป็นผู้ป่วย CKD stages 3 ถึง 5 หรือ 5D ที่ได้รับธาตุเหล็กเสริมชนิดรับประทานเปรียบเทียบกับที่ได้รับธาตุเหล็กเข้าทางหลอดเลือดดำ ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับธาตุเหล็กแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำสามารถเพิ่มระดับ Hb ได้มากกว่าชนิดรับประทาน (risk ratios [RR] เป็น 1.61 [95% CI, 1.39-1.87] และ 2.14 [95% CI, 1.68-2.72] สำหรับผู้ป่วย CKD stages 3 ถึง 5 และผู้ป่วย CKD stage 5D ตามลำดับ) สำหรับการประเมินความปลอดภัย พบว่า ธาตุเหล็กเสริมทั้งชนิดรับประทานและชนิดเข้าทางหลอดเลือดดำมีอัตราการตายและอาการไม่พึงประสงค์คล้ายกัน แต่การให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำมีความเสี่ยงสูงในการเกิดความดันโลหิตต่ำ (RR เป็น 3.71; 95% CI, 1.74-7.94) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (RR เป็น 0.43; 95% CI, 0.28-0.67) จากผลการศึกษาดังกล่าว แนะนำให้ธาตุเหล็กแบบฉีดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย CKD stage 5D และสนับสนุนการให้เพิ่มการใช้ธาตุเหล็กแบบฉีดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วย CKD stage 3 ถึง 5

Agüera ML และคณะ (2015)(13) ได้ทำการศึกษาเรื่อง Efficiency of Original versus Generic Intravenous Iron Formulations in Patients on Haemodialysis โดยศึกษาในกลุ่มประชากรที่ได้รับการทำ Hemodialysis ทั้งหมด 342 คน และติดตามขนาด ESA และการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำก่อนและหลังการเปลี่ยนจากยา generic IV iron เป็น ยา original IV iron ซึ่งจากผลการวิจัย พบว่า ยา original IV iron เพิ่มระดับของ Ferritin และ TSAT ได้มากกว่ายา generic IV iron

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบเก็บข้อมูล โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic patient records) และแฟ้มประวัติผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง (Erythropoietin stimulating agents; ESA) และได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีผลทางห้องปฏิบัติการของค่า Hb ต่ำกว่าค่าปกติ (11.0 -11.5 g/dL) ค่า Hct ต่ำกว่าค่าปกติ (33-36 %) ค่า Serum ferritin ต่ำกว่าค่าปกติ ( $\leq 500$  mcg/L ) และค่า TSAT  $\leq 30$  % ที่ได้รับการรักษาด้วยเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561

#### ระยะเวลาการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง

ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการย้อนหลังทั้งหมด 3 ปี 7 เดือน

#### วิธีการคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria) ดังนี้

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้องที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ขึ้นไป และได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือด

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

ผู้ป่วยใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ที่ไม่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer<sup>®</sup> และ Femorum<sup>®</sup>

## ผลลัพธ์ของการศึกษา

Primary outcome

ค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ได้แก่

1. Serum ferritin หมายถึง โปรตีนที่มีส่วนประกอบของแร่เหล็ก
2. TIBC หมายถึง ปริมาณของเหล็กที่ต้องการนำมาจับกับ transferrin ทั้งหมด
3. Serum iron หมายถึง ปริมาณของเหล็กที่จับอยู่กับ transferrin
4. TSAT หมายถึง จำนวนตำแหน่งบน transferrin ที่มีเหล็กจับอยู่

Secondary outcome

ขนาดยา ESA และค่าทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย ได้แก่ Hb และ Hct

## ขนาดตัวอย่างประชากร

ผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาที่มีการสั่งใช้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ในช่วงระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 จำนวนอย่างน้อย 52 คน จากหนังสือ Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences second edition เขียนโดย Jacob Cohen หน้า 384 ตารางที่ 8.4.4

กำหนดให้ ค่าระดับความเชื่อมั่นหรือนัยสำคัญทางสถิติ (significance level of test :  $\alpha$ ) เท่ากับ 0.05

ขนาดของอิทธิพล (Effect size) เท่ากับ 0.4

ค่าอำนาจในการทดสอบ (Power :  $1-\beta$ ) เท่ากับ 0.8

สัมประสิทธิ์การถดถอย ( $\beta$ ) เท่ากับ 0.2

ดังนั้น จากการเปิด ตารางที่ 8.4.4 ของ Jacob Cohen ตามค่าที่กำหนดข้างต้น จะได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างละ 26 คน ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการทดลองเปรียบเทียบ 2 กลุ่มตัวอย่าง จึงมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 52 คน

### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

1. ฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มประวัติผู้ป่วย
2. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในโปรแกรมสำเร็จรูปการแปลผลข้อมูล

### ขั้นตอนวิธีการดำเนินการวิจัย

1. สำนวจความเป็นไปได้ที่จะเก็บข้อมูลตามตัวแปรที่วางแผนไว้ในการเก็บจำนวนผู้ป่วยที่มีผลทางห้องปฏิบัติการของค่า Hb ต่ำกว่าค่าปกติ (11.0 – 11.5 g/dL) และ/หรือค่า Hct ต่ำกว่าค่าปกติ (33-36 %) ค่า Serum ferritin ต่ำกว่าค่าปกติ ( $\leq 500$  mcg/L) และค่า TSAT  $\leq 30$  % โดยดึงข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยและทางระบบคอมพิวเตอร์จากฝ่ายคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

1.1 เข้าพบเภสัชกรชำนาญการและพยาบาลวิชาชีพโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา เพื่อปรึกษาเกี่ยวกับรายละเอียดและรูปแบบของงานวิจัย

1.2 คณะผู้วิจัยสร้างแบบเก็บข้อมูล โดยแบบเก็บข้อมูลได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาเรียบร้อยแล้ว และนำข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการให้กับเภสัชกรชำนาญการที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยต้องการเก็บข้อมูลประกอบด้วยข้อมูล ดังนี้

1.2.1 เพศ

1.2.2 อายุ

1.2.3 ผลทางห้องปฏิบัติการ

1.) ค่าระดับ Hb (g/dL)

2.) ค่าระดับ Hct (%)

3.) ค่าระดับ Serum ferritin (mcg/L)

4.) ค่าระดับ TIBC

5.) ค่าระดับ Serum iron

6.) ค่าระดับ TSAT

#### 1.2.4 ภาวะหรือโรค

1.) โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia)

2.) ภาวะพร่องเอนไซม์ Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)

3.) ภาวะเลือดออก (Active bleeding)

4.) ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition)

1.2.5 ยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® หรือ Femorum® ที่ผู้ป่วยได้รับ

1.2.6 ยาที่ใช้ร่วม

1.2.7 ขนาดยา ESA

### 2. ทบทวนวรรณกรรมและศึกษางานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความรู้เกี่ยวกับภาวะโลหิตจาง

2.2 ความรู้เกี่ยวกับโรคไตเรื้อรัง

2.3 ความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางและโรคไตเรื้อรัง

2.4 ความรู้เกี่ยวกับธาตุเหล็ก

2.5 ความรู้เกี่ยวกับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

3. วางแผนการวิจัย ออกแบบเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลย้อนหลังและเขียนโครงร่างงานวิจัย

4. เสนอโครงร่างงานวิจัย

5. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

6. ดำเนินการขอจริยธรรมและการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

7. ดำเนินการเก็บข้อมูล

7.1 เก็บรวบรวมข้อมูลจากข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ ซึ่งประกอบไปด้วย ผู้ป่วยที่เข้ามารับการตรวจระดับ Hemoglobin, Hematocrit, Serum

ferritin, Serum iron, TSAT และ TIBC ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 โดยข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้จากเภสัชชำนาญการ ได้มีการปกปิด Hospital number (HN) โดยแปลงเป็น Code HN และแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

7.2 นำข้อมูลที่เภสัชกรชำนาญการได้ทำการดึงข้อมูลมาให้ข้างต้น ทำเก็บข้อมูลเพิ่มเติม โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยและฐานข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ลงในแบบเก็บข้อมูลที่คณะผู้วิจัยได้สร้างขึ้นมา โดยได้ผ่านการตรวจสอบจากเภสัชกรชำนาญ

#### 8. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้หลักการทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปโปรแกรมสำเร็จรูปการแปลผลข้อมูล กำหนดค่าความผิดพลาดแบบที่ 1 ( $\alpha$ ) เท่ากับ 0.05 และมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดังนี้

1. ข้อมูลแบบนามบัญญัติ (Nominal scale) เช่น เพศ ยาหลักทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ที่ใช้ โรคร่วมและยาที่ใช้ร่วม แสดงผลเป็นความถี่ (Frequency) และ ร้อยละ (%)
2. ข้อมูลที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง (Ratio) ได้แก่ อายุ, ขนาดยา ESA ที่ใช้, Hemoglobin, Hematocrit, Serum ferritin, Serum iron, TSAT และ TIBC แสดงผลเป็น mean  $\pm$  SD
3. เปรียบเทียบประสิทธิภาพก่อนและหลังใช้หลักทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน โดยใช้สถิติ Paired t-test
4. เปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังใช้ยาหลักทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้สถิติ ANOVA

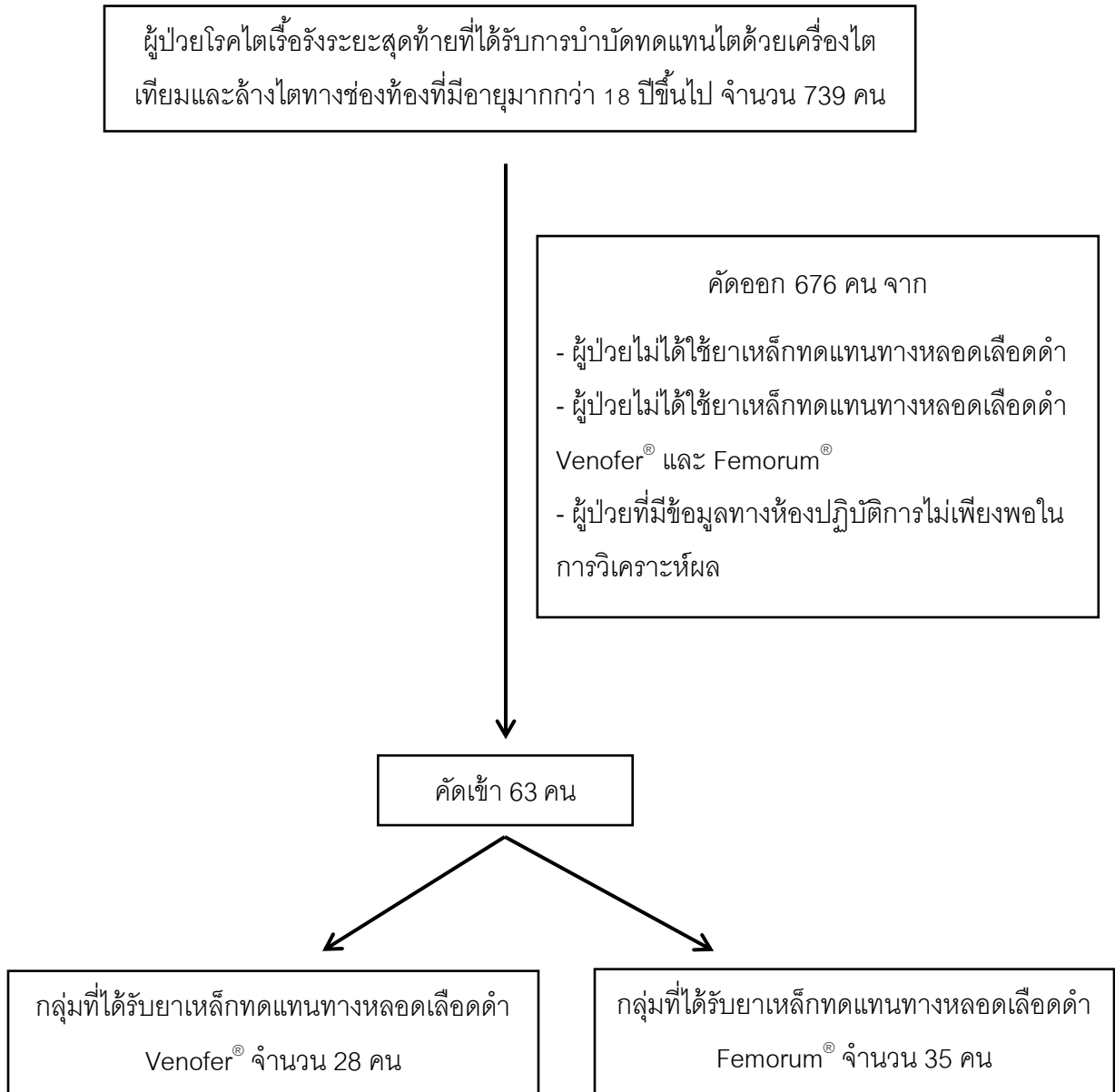
ตารางที่ 4 แสดงตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา

| Variables            | Meaning                                                            | Scales         |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------|
| Sex                  | เพศ                                                                | Norminal (1,0) |
| Age                  | อายุ                                                               | Ratio (0-100)  |
| Disease1             | ธาลัสซีเมีย                                                        | Norminal (1,0) |
| Disease2             | G-6-PD                                                             | Norminal (1,0) |
| Disease3             | ขาดสารอาหาร                                                        | Norminal (1,0) |
| Disease4             | Active bleeding                                                    | Norminal (1,0) |
| Venofer <sup>®</sup> | เหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer <sup>®</sup> ที่ใช้               | Norminal (1,0) |
| ESA dose             | ขนาดยา ESA ที่ใช้                                                  | Ratio          |
| Serum ferritin       | ค่าบ่งชี้สถานะของแร่เหล็กภายในร่างกาย                              | Ratio          |
| TSAT                 | จำนวนตำแหน่งบน transferrin ที่มีเหล็กจับอยู่                       | Ratio          |
| Serum iron           | ปริมาณของเหล็กที่จับอยู่กับ transferrin                            | Ratio          |
| TIBC                 | ปริมาณของเหล็กที่ต้องการเพื่อนำมาจับกับ transferrin ทั้งหมดในเลือด | Ratio          |
| Hb                   | สารที่เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในเม็ดเลือดแดง                         | Ratio          |
| Hct                  | ค่าความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงที่อัดแน่นในปริมาตรเลือดทั้งหมด       | Ratio          |

## บทที่ 4

### ผลการดำเนินงาน

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ประสิทธิภาพของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม 2561 รวมระยะเวลาในการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการทั้งหมด 3 ปี 7 เดือน (43 เดือน) มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป รวมทั้งสิ้นจำนวน 739 คน ซึ่งมีผู้ป่วยที่ไม่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้า จำนวน 676 คน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® และผู้ป่วยที่มีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผล เนื่องจาก ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง (CAPD) ไม่มีการติดตามความถี่ของผลทางห้องปฏิบัติการในระยะเวลาของการศึกษา จึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ผลร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมได้ ดังนั้น จึงเหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 63 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® จำนวน 28 คน และกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® จำนวน 35 คน (รูปภาพที่ 3 )



รูปภาพที่ 3 แผนภาพแสดงการคัดเข้าของกลุ่มประชากร

## 1. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® (Baseline of Characteristics)

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ถูกคัดเข้ามา แบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® 28 คน และผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® 35 คน ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® แสดงดังตารางที่ 5

ด้านเพศ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® มีเพศชายร้อยละ 46.4 และเพศหญิงร้อยละ 53.6 และกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® มีเพศชายร้อยละ 57.1 และเพศหญิงร้อยละ 42.9 ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.397) ด้านอายุ พบว่า อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® คือ  $56.6 \pm 15.6$  และ  $63.3 \pm 17.1$  ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.473$ ) ในด้านโรคร่วม ได้แก่ โรคธาลัสซีเมีย G6PD ภาวะเลือดออก และภาวะทุพโภชนาการ พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีโรคร่วมดังกล่าว ในด้านประวัติการใช้ยา ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลยาที่คาดว่าจะมีผลต่อระบบเลือด ได้แก่ Chemotherapy, Antibiotics, Levodopa, NSAIDs และ Quinidine ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® ไม่มีการใช้ยา Chemotherapy และ Antibiotics แต่มีการใช้ยา Levodopa, NSAIDs และ Quinidine ร้อยละ 7.1, 14.3 และ 3.6 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® ไม่มีการใช้ยา Chemotherapy และ Quinidine แต่มีการใช้ยา Antibiotics, Levodopa และ NSAIDs ร้อยละ 2.9, 8.6 และ 22.9 ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value > 0.05)

สำหรับค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือด พบว่า ค่าเฉลี่ยของ Serum ferritin กลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 751.3 ng/mL และ 600.2 ng/mL ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.241) ค่าเฉลี่ยของ TIBC กลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 220.9 µg/dL และ 223.7 µg/dL ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.777) ค่าเฉลี่ยของ TSAT กลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 22.0% และ 19.6% ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.116) ค่าเฉลี่ยของ Serum

iron กลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 48.4 µg/dL และ 44.0 µg/dL ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.256) ค่าเฉลี่ยของ Hb กลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 9.3 g/dL และ 9.8 g/dL ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.091) และค่าเฉลี่ยของ Hct ของกลุ่มที่ได้รับ Venofer® และ Femorum® มีค่าเท่ากับ 30.1% และ 30.6% ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.657)

ดังนั้น จากลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทั้งในเรื่องเพศ อายุ โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม ค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือดและขนาดยา ESA ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะ Primary outcome ได้แก่ Serum ferritin, TIBC, TSAT และ Serum iron ที่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อการวิเคราะห์ผลการรักษา

## 2. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน

### 2.1 การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน

ผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® ในผู้ป่วยจำนวน 28 คน พบว่า การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Serum ferritin ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $751.31 \pm 656.71$  ng/mL เป็น  $1322.30 \pm 808.57$  ng/mL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $751.31 \pm 656.71$  ng/mL เป็น  $1447.16 \pm 1634.71$  ng/mL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.004) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TIBC ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าลดลงจาก  $220.94 \pm 33.70$  µg/dL เป็น  $204.61 \pm 49.97$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.027) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TSAT ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $22.02 \pm 7.08$  % เป็น  $38.32 \pm 15.68$  % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $22.02 \pm 7.08$  % เป็น  $32.02 \pm 9.63$  % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.000) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Serum iron ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $48.42 \pm 16.47$  µg/dL เป็น  $78.64 \pm 35.51$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $48.42 \pm 16.47$  µg/dL เป็น  $64.31 \pm 14.92$  µg/dL ซึ่งมี

นัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ Hb, Hct และขนาดยา ESA ทั้งระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value > 0.05) ดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 5** ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® จำนวน 63 คน

| ลักษณะประชากร                    | Venofer® (n=28)    | Femorum® (n=35)    | $p$ -value |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------|
| เพศ                              |                    |                    | 0.397      |
| ชาย (%)                          | 13 (46.4)          | 20 (57.1)          |            |
| หญิง (%)                         | 15 (53.6)          | 15 (42.9)          |            |
| อายุ (ปี)                        | 56.6 (15.6)        | 63.3 (17.1)        | 0.473      |
| ยาที่ใช้ร่วม                     |                    |                    |            |
| Chemotherapy (%)                 | 0 (0)              | 0 (0)              | -          |
| Antibiotics (%)                  | 0 (0)              | 1 (2.9)            | 0.367      |
| Levodopa (%)                     | 2 (7.1)            | 3 (8.6)            | 0.835      |
| NSAIDs <sup>b</sup> (%)          | 4 (14.3)           | 8 (22.9)           | 0.389      |
| Quinidine (%)                    | 1 (3.6)            | 0 (0)              | 0.260      |
| ค่าทางห้องปฏิบัติการ(SD)         |                    |                    |            |
| Serum ferritin (ng/mL)           | 751.3 (656.7)      | 600.2 (335.4)      | 0.241      |
| TIBC (µg/dL)                     | 220.9 (33.7)       | 223.7 (41.3)       | 0.777      |
| TSAT (%)                         | 22.0 (7.1)         | 19.6 (4.9)         | 0.116      |
| Serum iron (µg/dL)               | 48.4 (16.5)        | 44.0 (14.3)        | 0.256      |
| Hb (g/dL)                        | 9.3 (1.4)          | 9.8 (1.1)          | 0.091      |
| Hct (%)                          | 30.1 (5.7)         | 30.6 (3.7)         | 0.657      |
| ขนาดยา ESA<br>(units/month) (SD) | 37,766<br>(15,675) | 31,382<br>(14,736) | 0.102      |

หมายเหตุ แสดงผลเป็น mean (SD)

a หมายถึง Glucose-6-phosphate dehydrogenase

b หมายถึง Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

## 2.2 การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® ในกลุ่มประชากรเดียวกัน

ผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Femorum® ในผู้ป่วยจำนวน 35 คน พบว่า การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Serum ferritin ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $600.17 \pm 335.42$  ng/mL เป็น  $881.24 \pm 403.09$  ng/mL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $600.17 \pm 335.42$  ng/mL เป็น  $1004.23 \pm 510.25$  ng/mL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TIBC ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าลดลงจาก  $223.69 \pm 41.30$  µg/dL เป็น  $205.49 \pm 40.44$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าลดลงจาก  $223.69 \pm 41.30$  µg/dL เป็น  $205.91 \pm 38.85$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.007) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย TSAT ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $19.61 \pm 4.91$  % เป็น  $27.95 \pm 10.47$  % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $19.61 \pm 4.91$  % เป็น  $30.37 \pm 10.49$  % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Serum iron ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $43.97 \pm 14.25$  µg/dL เป็น  $55.89 \pm 18.24$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.002) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $43.97 \pm 14.25$  µg/dL เป็น  $59.31 \pm 16.27$  µg/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.000) การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Hb ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $9.83 \pm 1.05$  g/dL เป็น  $10.39 \pm 1.15$  g/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.005) และก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $9.83 \pm 1.05$  g/dL เป็น  $10.29 \pm 1.35$  g/dL ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.040) และการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย Hct ระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา มีค่าเพิ่มขึ้นจาก  $30.63 \pm 3.68$  % เป็น  $32.43 \pm 3.47$  % ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value 0.007) สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดยา ESA ทั้งระหว่างก่อนใช้ยากับวัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา และก่อนใช้ยากับวัด

ครั้งที่ 2 หลังใช้ยา พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} > 0.05$ ) ดังตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ค่าเฉลี่ยทางห้องปฏิบัติการและขนาดยา ESA เปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำในประชากรกลุ่มเดียวกัน

| ค่าทาง<br>ห้องปฏิบัติการ/ขนาด<br>ยา ESA | Venofer®<br>(n=28) | <i>p-value</i> | Femorum®<br>(n=35) | <i>p-value</i> |
|-----------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Serum ferritin (ng/mL)                  |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 751.31 (656.71)    |                | 600.17 (335.42)    |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 1322.30 (808.57)   | 0.000**        | 881.24 (403.09)    | 0.000**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 1447.16 (1634.71)  | 0.004**        | 1004.23 (510.25)   | 0.000**        |
| TIBC (µg/dL)                            |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 220.94 (33.70)     |                | 223.69 (41.30)     |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 204.61 (49.97)     | 0.027**        | 205.49 (40.44)     | 0.000**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 208.08 (42.34)     | 0.075          | 205.91 (38.85)     | 0.007**        |
| TSAT (%)                                |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 22.02 (7.08)       |                | 19.61 (4.91)       |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 38.32 (15.68)      | 0.000**        | 27.95 (10.47)      | 0.000**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 32.02 (9.63)       | 0.000**        | 30.37 (10.49)      | 0.000**        |
| Serum iron (µg/dL)                      |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 48.42 (16.47)      |                | 43.97 (14.25)      |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 78.64 (35.51)      | 0.000**        | 55.89 (18.24)      | 0.002**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 64.31 (14.92)      | 0.000**        | 59.31 (16.27)      | 0.000**        |
| Hb (g/dL)                               |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 9.29 (1.42)        |                | 9.83 (1.05)        |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 9.61 (1.36)        | 0.145          | 10.39 (1.15)       | 0.005**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 9.65 (0.97)        | 0.103          | 10.29 (1.35)       | 0.040**        |

| ค่าทาง<br>ห้องปฏิบัติการ/ขนาด<br>ยา ESA | Venofer®<br>(n=28) | <i>p-value</i> | Femorum®<br>(n=35) | <i>p-value</i> |
|-----------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Hct (%)                                 |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 30.10 (5.69)       |                | 30.63 (3.68)       |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 31.29 (6.02)       | 0.090          | 32.43 (3.47)       | 0.007**        |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 32.52 (9.54)       | 0.054          | 32.13 (3.86)       | 0.051          |
| ขนาดยา ESA (units/month)                |                    |                |                    |                |
| ก่อนใช้ยา                               | 37,766 (15,675)    |                | 31,382 (14,736)    |                |
| วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา                 | 37,750 (20,598)    | 0.996          | 31,973 (16,891)    | 0.819          |
| วัดครั้งที่ 2 หลังใช้ยา                 | 34,453 (16,107)    | 0.233          | 31,004 (11,628)    | 0.868          |

หมายเหตุ แสดงผลเป็น mean (SD)

\*\* หมายถึง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  โดยใช้สถิติ Pair t-test

### 3. ผลการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม

ผลการวิเคราะห์การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม พบว่า ผลการวัด Primary outcome ได้แก่ ค่า Serum ferritin วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา (3 เดือน) ระหว่างทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} 0.006$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับ Venofer® เพิ่มค่า Serum ferritin จาก  $751.31 \pm 656.71$  ng/mL เป็น  $1322.30 \pm 808.57$  ng/mL มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Femorum® ซึ่งเพิ่มจาก  $600.17 \pm 335.42$  ng/mL เป็น  $881.24 \pm 403.09$  ng/mL ส่วน TSAT วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา (3 เดือน) ระหว่างทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} 0.003$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับ Venofer® เพิ่มค่า TSAT จาก  $22.02 \pm 7.08$  % เป็น  $38.32 \pm 15.68$  % ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Femorum® เพิ่มจาก  $19.61 \pm 4.91$  % เป็น  $27.95 \pm 10.47$  % และ Serum iron วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา (3 เดือน) ระหว่างทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} 0.002$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับ Venofer® เพิ่มค่า Serum iron จาก  $48.42 \pm 16.47$  µg/dL เป็น  $78.64 \pm 35.51$  µg/dL ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ

Femorum<sup>®</sup> เพิ่มขึ้นจาก  $43.97 \pm 14.25$  µg/dL เป็น  $55.89 \pm 18.24$  µg/dL สำหรับผลการวัด Secondary outcome พบว่า Hb วัดครั้งที่ 1 หลังใช้ยา (3 เดือน) และครั้งที่ 2 หลังใช้ยา (6 เดือน) ระหว่างทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* 0.016 และ 0.038 ตามลำดับ) โดยกลุ่มที่ได้รับ Femorum<sup>®</sup> ในเดือนที่ 3 เพิ่มค่า Hb เพิ่มขึ้นจาก  $9.83 \pm 1.05$  g/dL เป็น  $10.39 \pm 1.15$  g/dL และในเดือนที่ 6 เพิ่มค่า Hb เพิ่มขึ้นจาก  $9.83 \pm 1.05$  g/dL เป็น  $10.29 \pm 1.35$  g/dL ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Venofer<sup>®</sup> ในเดือนที่ 3 เพิ่มค่าจาก  $9.29 \pm 1.42$  g/dL เป็น  $9.61 \pm 1.36$  g/dL และในเดือนที่ 6 เพิ่มค่าจาก  $9.29 \pm 1.42$  g/dL เป็น  $9.65 \pm 0.97$  g/dL ส่วนค่าทางห้องปฏิบัติการ TIBC, Hct และขนาดยา ESA พบว่าการวัดผลครั้งที่ 1 (3 เดือน) และ 2 (6 เดือน) หลังได้รับยาระหว่างกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* < 0.05)

**ตารางที่ 7** การเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer<sup>®</sup> และ Femorum<sup>®</sup> ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม

| ค่าทางห้องปฏิบัติการ   | Venofer <sup>®</sup> (n=28) | Femorum <sup>®</sup> (n=35) | p-value |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|
| <b>Primary outcome</b> |                             |                             |         |
| Serum ferritin (ng/mL) |                             |                             |         |
| ก่อนใช้ยา              | 751.31 (656.71)             | 600.17 (335.42)             |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)   | 1322.30 (808.57)            | 881.24 (403.09)             | 0.006** |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)   | 1447.16 (1634.71)           | 1004.23 (510.25)            | 0.135   |
| TIBC (µg/dL)           |                             |                             |         |
| ก่อนใช้ยา              | 220.94 (33.70)              | 223.69 (41.30)              |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)   | 204.61 (49.97)              | 205.49 (40.44)              | 0.939   |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)   | 208.08 (42.34)              | 205.91 (38.85)              | 0.833   |
| TSAT (%)               |                             |                             |         |
| ก่อนใช้ยา              | 22.02 (7.08)                | 19.61 (4.91)                |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)   | 38.32 (15.68)               | 27.95 (10.47)               | 0.003** |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)   | 32.02 (9.63)                | 30.37(10.49)                | 0.524   |

| ค่าทางห้องปฏิบัติการ        | Venofer® (n=28) | Femorum® (n=35) | p-value |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Serum iron (µg/dL)          |                 |                 |         |
| ก่อนใช้ยา                   | 48.42 (16.47)   | 43.97 (14.25)   |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)        | 78.64 (35.51)   | 55.89 (18.24)   | 0.002** |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)        | 65.31 (14.92)   | 59.31 (16.27)   | 0.213   |
| Secondary outcome           |                 |                 |         |
| Hb (g/dL)                   |                 |                 |         |
| ก่อนใช้ยา                   | 9.29 (1.42)     | 30.63 (3.68)    |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)        | 9.61 (1.36)     | 32.43 (3.47)    | 0.016** |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)        | 9.65 (0.97)     | 10.29 (1.35)    | 0.038** |
| Hct (%)                     |                 |                 |         |
| ก่อนใช้ยา                   | 30.10 (5.69)    | 30.63 (3.68)    |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)        | 31.29 (6.02)    | 32.43 (3.47)    | 0.348   |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)        | 32.52 (9.54)    | 32.13 (3.86)    | 0.827   |
| ขนาดยา ESA<br>(units/month) |                 |                 |         |
| ก่อนใช้ยา                   | 37,766 (15,675) | 31,382 (14,736) |         |
| ครั้งที่ 1 (3 เดือน)        | 37,750 (20598)  | 31,973 (16,891) | 0.226   |
| ครั้งที่ 2 (6 เดือน)        | 34,453 (16,107) | 31,004 (11,628) | 0.328   |

หมายเหตุ \*\* หมายถึง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  โดยใช้สถิติ ANOVA

## บทที่ 5

### สรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

#### วิจารณ์ผลการศึกษา

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป จำนวน 739 คน และคัดผู้ป่วยออกเป็นจำนวน 676 คน เนื่องจาก ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® และผู้ป่วยที่มีข้อมูลทางห้องปฏิบัติการไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ผล เหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 63 คน จากนั้น แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® จำนวน 28 และ 35 คน ตามลำดับ โดยทางโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาเริ่มใช้ Venofer® เดือน มีนาคม ปี 2557 ถึง เดือน พฤษภาคม ปี 2559 และเริ่มใช้ Femorum® เดือน พฤษภาคม ปี 2559 จนถึงปัจจุบัน คณะผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2561 ซึ่งการศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยทำการวัดผล Primary outcome ได้แก่ Serum ferritin, TIBC, TSAT และ Serum iron การวัดผล Secondary outcome ได้แก่ Hb, Hct และขนาดยา ESA ซึ่งผลการวิจัยพบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม ค่าทางห้องปฏิบัติการและขนาดยา ESA ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากผลการศึกษาการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยา Venofer® และ Femorum® พบว่ายาทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิผลในการเพิ่มค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Serum ferritin, TSAT และ Serum iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Iain C. Macdougall และคณะ(2014) ทำการศึกษาเรื่อง A Randomized Comparison of

Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเหล็กชนิดทางหลอดเลือดดำสองชนิด คือ Ferumoxytol และ Venofer ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง จากผลการวิจัย พบว่า ยาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่มระดับ Hb, TSAT และ Serum ferritin ได้เช่นเดียวกัน(10) ส่วนค่า Hb และ Hct ในกลุ่มที่ได้รับ Femorum® มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับค่า TIBC ของยาทั้งสองกลุ่มมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยของ Rahmatollah Rafiei และคณะ (2015) ที่ทำการศึกษารื่อง Comparison of the efficacy of two intravenous products (Venofer® and Ferrovin®) in treatment of iron deficiency anemia in hemodialysis patients ผลการวิจัย พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ Serum iron และ Hb มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ส่วนระดับ TIBC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม(11)

ในส่วนของการขนาดยา ESA ผู้ป่วยที่ได้รับยา Venofer® มีการใช้ยาฉีด ESA ลดลงประมาณ 3,300 unit แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วงระยะเวลาการติดตามผล 3 ถึง 6 เดือน ในขณะที่การใช้ยา Femorum® ลดลงประมาณ 1,000 unit ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยของ Agüera ML และคณะ (2015) ที่ทำการศึกษา Efficiency of Original versus Generic Intravenous Iron Formulations in Patients on Haemodialysis เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ generic IV iron และ original formulation จากการวิจัย พบว่า original IV iron สามารถลดระดับขนาดยา ESA ได้ถึง 12.5 % เมื่อเทียบกับ original formulation และยา original IV iron สามารถเพิ่มระดับของ Ferritin และ TSAT ได้มากกว่ายา generic IV iron(13)

ผลการวิจัยการเปรียบเทียบประสิทธิผลก่อนและหลังได้รับยาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม พบว่าในระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Venofer® สามารถเพิ่มระดับ Serum ferritin ประมาณ 600 ng/mL ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Femorum® เพิ่มได้เพียง 300 ng/mL ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อใช้ยาไปแล้ว 6 เดือนกลับพบว่า ยาทั้งสองกลุ่มมีค่า Serum ferritin ที่เพิ่มมากขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า TSAT ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Venofer® สามารถเพิ่มระดับ TSAT ประมาณ 16 % ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Femorum® เพิ่มได้เพียง 8 % ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า Serum iron ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Venofer® สามารถเพิ่มระดับ Serum iron ประมาณ 30 µg/dL ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Femorum® เพิ่มได้เพียง

12 µg/dL ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า Hb ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Femorum® สามารถเพิ่มระดับ Hb ประมาณ 0.56 µg/dL ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Venofer® เพิ่มได้เพียง 0.32 µg/dL ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในระยะเวลา 6 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Femorum® สามารถเพิ่มระดับ Hb ประมาณ 0.46 µg/dL ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Venofer® เพิ่มได้เพียง 0.36 µg/dL ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจาก ค่า Hb เป็นค่าทางห้องปฏิบัติการที่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงได้ช้า ซึ่งในผู้ป่วย ESRD ที่ทำการฟอกเลือด จะมีภาวะหนึ่งที่อาจเกิดขึ้นได้ เรียกว่า Functional iron deficiency โดยเป็นภาวะที่ร่างกายมีเหล็กสะสมมาก แต่ไม่สามารถนำมาเปลี่ยนให้อยู่ในรูปเหล็กพร้อมใช้ได้ จึงมีงานวิจัยหนึ่งของ S. Sezer และคณะ (2001) ที่ทำการศึกษาเรื่อง Intravenous Ascorbic Acid Administration for Erythropoietin-Hyporesponsive Anemia in Iron Loaded Hemodialysis Patients พบว่า การฉีดวิตามินซีจะกระตุ้นเหล็กสะสมให้เปลี่ยนไปอยู่ในรูปเหล็กพร้อมใช้ เพื่อนำไปสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงต่อไป จากงานวิจัยนี้ ยืนยันได้ว่าการที่ค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือดและ Hb ของกลุ่มที่ใช้ Venofer® ไม่เป็นไปในทางเดียวกัน ซึ่งอาจจะเกิดจากภาวะดังกล่าว(14) นอกจากนี้ ยังอาจเกิดจากขนาดของ ESA ที่ลดลงไม่เท่ากัน จะเห็นว่า ในระยะเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ใช้ Venofer® ลดขนาด ESA มากกว่ากลุ่มที่ใช้ Femorum® ซึ่งอาจจะส่งผลให้ Hb ของกลุ่มที่ใช้ Venofer® เพิ่มขึ้นได้น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ Femorum® จากปัญหาดังกล่าวนี้อาจเป็นข้อจำกัดของงานวิจัยที่ไม่สามารถควบคุมขนาดยา ESA ที่ให้กับผู้ป่วยได้ ดังนั้น อาจตอบไม่ได้ชัดเจนว่ายา Venofer® และ Femorum® เพิ่มระดับของ Hb ได้แตกต่างกัน

จากคำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2558 สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ได้แนะนำการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยมีเป้าหมายการรักษาตามเกณฑ์ ดังต่อไปนี้ Hb > 11.5 g/dL, TSAT > 30 และ Serum ferritin ≥ 500 µg/L ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าทั้งยา Venofer® และ Femorum® สามารถเพิ่มระดับของ Hb TSAT และ Serum ferritin ได้ตามเป้าหมายจากคำแนะนำการรักษา

ในด้านของราคายาเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำที่ใช้ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พบว่า Venofer® มีราคา 325 บาท/dose และ ราคาต่อคอร์ส เป็น 3,250 บาท ส่วน Femorum® มีราคา 143 บาท/dose และ ราคาต่อคอร์ส เป็น 1,430 บาท ซึ่งมีราคาถูกกว่า Venofer® แต่อย่างไรก็ตาม ใน การพิจารณาเลือกยานั้น ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น หากผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย

ภาวะติดเชื้อมีภาวะการอักเสบ จะส่งผลให้ค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือดลดลงและการตอบสนองต่อขนาดยา ESA ลดลง ซึ่งในกรณี Venofer® อาจให้ผลที่ดีกว่า เนื่องจาก ผลการศึกษาพบว่า Venofer® สามารถเพิ่มค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือดได้มากกว่า Femorum®

## สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา พบว่า ยา Venofer® มีประสิทธิผลในการรักษาภาวะโลหิตจาง โดยมีการเพิ่มค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือด ได้แก่ Serum ferritin, TSAT และ Serum iron ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ดีกว่ายา Femorum® ในระยะเวลา 6 เดือน

## ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีจำนวนกลุ่มประชากรที่น้อย เนื่องจาก ผู้ป่วยไม่มาตรวจติดตามผลอย่างต่อเนื่อง หรืออาจไปตรวจติดตามผลที่โรงพยาบาลอื่น รวมถึง ค่าทางห้องปฏิบัติการในขณะเป็นสัญญาณหายไป ดังนั้น ข้อมูลที่ได้มาจึงเป็นเพียงส่วนหนึ่งของกลุ่มประชากรตามเกณฑ์การคัดเข้า หากมีคณะผู้วิจัยที่สนใจศึกษาเพิ่มเติมแนะนำให้ศึกษาแบบ Randomized controlled trial เพื่อสุ่มแบ่งกลุ่มประชากรการให้ยา และสามารถลดปัจจัยกวนต่างๆ ได้

## ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง เนื่องมาจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลรูปแบบ

ย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มประวัติผู้ป่วย จึงอาจมีการสูญหายของข้อมูลระหว่างติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ ทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลของผู้ป่วยได้ทั้งหมด รวมทั้งจำนวนกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่มที่ไม่สามารถแยกออกจากกันได้ นอกจากนี้ ยังอาจมีปัจจัยกวนและมีการเลือกข้อมูลที่มีอคติ (Selection bias) ที่เกิดจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อการประเมินผลการวิจัยนี้ได้

## ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

เอกสารขอจริยธรรม



**ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย  
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและยินยอม**

หมายเลขข้อเสนอการวิจัย ๒/๒๕๖๑  
(งบประมาณประจำปี ๒๕๖๑)

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง  
ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย  
บูรพาแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรม  
สากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับ

**ชื่อข้อเสนอโครงการวิจัย :** การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ  
Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัด  
ทดแทนด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้าง  
เม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี

**สถาบันที่สังกัด :** คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

**ผู้วิจัย :** นสภ.กชกร ชันลา  
นสภ.ธัสสุวรรณ คันชังทอง  
นสภ.ณัฐรดา แสนพินิจ

ลงนาม   
(เภสัชกรหญิง ดร.ณัฐฉิณี ชีรกุลทิตติพงศ์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

หมายเลขรับรอง : ๒/๒๕๖๑  
วันที่ให้การรับรอง : วันที่ ๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๑  
วันหมดอายุรับรอง : วันที่ ๒๒ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๖๒



ที่ ๐๐๕/๒๕๖๑

เอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณา |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| โครงการวิจัยเรื่อง                                                                  | “ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ. ชลบุรี ” |
| ผู้วิจัย                                                                            | นางสาวกชกร ชันลา, นางสาวธัสสุวรรณ คันชั่งทอง<br>และนางสาวณัฐรดา แสนพินิจ                                                                                                                                                                                       |
| ที่ปรึกษาโครงการ                                                                    | เภสัชกรจิตติพล ตันติวิท                                                                                                                                                                                                                                        |
| สังกัดหน่วยงาน                                                                      | คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา                                                                                                                                                                                                                                |

แล้วเห็นว่าโครงการดังกล่าวเป็นไปตามหลักการของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยผู้ดำเนินโครงการเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีในความเป็นมนุษย์ ไม่มีการล่อลวงละเมิดสิทธิ์ สวัสดิภาพ และไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่กลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการ

จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการวิจัยที่เสนอได้ ตั้งแต่วันที่ออกเอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ฉบับนี้ จนถึงวันที่ ๓๑ เดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๖๒

ออกให้ ณ วันที่ ๒๗ เดือนกันยายน พ.ศ. ๒๕๖๑

ลงนาม   
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสมจิต พงษ์ชะริตานนท์)  
ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา



### แบบรายงานสรุปผลการวิจัย (Final Report)

รหัสโครงการ: 2/2561

โครงการวิจัยเรื่อง: การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี  
 ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัย: นสภ. กชกร ชันลา นสภ. ธัสสุวรรณ คั่นชั่งทอง และนสภ. ณัฐรดา แสนพินิจ  
 ส่วนงาน: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

#### ข้อมูลสรุปเกี่ยวกับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย:

|                                                               |       |
|---------------------------------------------------------------|-------|
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามที่ระบุต่อคณะกรรมการฯ          | 52 คน |
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด                           | 63 คน |
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ไม่ผ่านการคัดกรอง       | 0 คน  |
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ถอนตัว                  | 0 คน  |
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่เสียชีวิต               | 0 คน  |
| จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่อยู่จนงานวิจัยเสร็จสิ้น | 63 คน |

#### ข้อมูลสรุปเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์

|                                                                                                                                         |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์                                                                       | 0 คน |
| จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยในประเทศไทยทั้งหมดที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์<br>ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน    | 0 คน |
| จำนวนผู้ร่วมโครงการวิจัยในต่างประเทศ (ถ้ามี) ที่ได้รับเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์<br>ชนิดร้ายแรงและไม่คาดคิดมาก่อน |      |

มีรายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

มีรายงานการร้องเรียนหรือมีหนังสือตักเตือนต่อการทำวิจัยหรือตัวนักวิจัยระหว่างการทำวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

ผลประโยชน์หรือผลกระทบเชิงลบต่ออาสาสมัครหลังเสร็จสิ้นการวิจัยหรือไม่

☒ ไม่

☐ มี (โปรดแนบเอกสารการรายงาน)

สรุปผลการวิจัย (หรือแบบบทคัดย่อ)

ยา Venofer<sup>®</sup> มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะโลหิตจาง โดยมีการเพิ่มค่าทางห้องปฏิบัติการทางระบบเลือด ได้แก่ Serum ferritin, TSAT และ Serum iron ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ดีกว่ายา Femorum<sup>®</sup> ในระยะเวลา 6 เดือน

ลงนาม .....

( นางสาวกชกร ชันลา )

วันที่ 18 ธันวาคม 2561

ลงนาม .....

( นางสาวธัสสุวรรณ คั่นขั่งทอง )

วันที่ 18 ธันวาคม 2561

ลงนาม .....

( นางสาวณัฐรดา แสนพิณิจ )

วันที่ 18 ธันวาคม 2561

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้เหล็กทดแทนทาง

หลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum®

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

## Case record form

Code number

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี น้ำหนัก.....kg ส่วนสูง.....cm BMI.....kg/m<sup>2</sup> ลิขสิทธิ์รักษา ☐ สปสช ☐ ปกส ☐ เบิกจ่ายตรง ☐ สกส ☐ อปท ☐ รัฐวิสาหกิจ

ภาวะ/โรคประจำตัว ☐ Thalassemia ☐ Malnutrition ☐ Active bleeding ☐ GI bleeding ☐ Hemorrhoid ☐ อื่นๆ.....

| List                        | Normal     | เดือนที่ monitor (ปี.....) |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|------------|----------------------------|------|-------|-------|------|-------|------|------|------|------|------|------|
|                             |            | ม.ค.                       | ก.พ. | มี.ค. | เม.ย. | พ.ค. | มิ.ย. | ก.ค. | ส.ค. | ก.ย. | ต.ค. | พ.ย. | ธ.ค. |
| ESA (Dose/mo.)              |            |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Venofer® (Dose/mo.)         |            |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Femorun® (Dose/mo.)         |            |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Ferritin (ng/mL)            | 200-500    |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| TSAT (%)                    | >20%       |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Serum iron (µg/dL)          | 50-175     |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| TIBC (µg/dL)                | 240-450    |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Hb (g/dL)                   | 11-12      |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Hct (%)                     | 33-36      |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| iPTH (pg/mL)                | 130-585    |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Albumin (g/dL)              | 3.5-5.5    |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| WBC (cell/mL <sup>3</sup> ) | 5000-10000 |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |
| Platelet count (cell/µL)    | 14-40 x10  |                            |      |       |       |      |       |      |      |      |      |      |      |

ยาที่ใช้ร่วม ☐ Cancer chemotherapy (MTX) ☐ Antibiotics (Cephalosporin, Levofloxacin, Dapsone, Bactrim, Penicillin) ☐ Levodopa ☐ NSAIDs (Ibuprofen) ☐ Quinidine ☐ อื่นๆ.....

ภาคผนวก ค

ตารางผลการคำนวณสถิติ

**ตารางที่ 8** การเปรียบเทียบค่าทางห้องปฏิบัติการ/ขนาดยา ESA ก่อนและหลังได้รับเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ระหว่างกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม โดยใช้สถิติ ANOVA

| ค่าทาง<br>ห้องปฏิบัติการ                | แหล่งของ<br>ความ<br>แปรปรวน       | Sum of Squares                              | df            | Mean Square                | F     | p-value |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|---------------|----------------------------|-------|---------|
| ค่า Ferritin<br>ก่อนใช้ยา               | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 355341.849<br>15469347.868<br>15824689.717  | 1<br>61<br>62 | 355341.849<br>253595.867   | 1.401 | 0.241   |
| ค่า Ferritin<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 3026118.446<br>23176586.201<br>26202704.647 | 1<br>61<br>62 | 3026118.446<br>379944.036  | 7.965 | 0.006** |
| ค่า Ferritin<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 3051870.402<br>81004100.246<br>84055970.648 | 1<br>61<br>62 | 3051870.402<br>1327936.070 | 2.298 | 0.135   |
| ค่า TIBC<br>ก่อนใช้ยา                   | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 117.249<br>88655.182<br>88772.431           | 1<br>61<br>62 | 117.249<br>1453.364        | 0.081 | 0.777   |
| ค่า TIBC<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน)     | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 12.083<br>123015.337<br>123027.419          | 1<br>61<br>62 | 12.083<br>2016.645         | 0.006 | 0.939   |
| ค่า TIBC<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน)     | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 72.926<br>99734.308<br>99807.234            | 1<br>61<br>62 | 72.926<br>1634.989         | 0.045 | 0.833   |
| ค่า TSAT<br>ก่อนใช้ยา                   | ระหว่างกลุ่ม<br>ภายในกลุ่ม<br>รวม | 90.585<br>2172.412<br>2262.997              | 1<br>61<br>62 | 90.585<br>35.613           | 2.544 | 0.116   |

| ค่าทาง<br>ห้องปฏิบัติการ                  | แหล่งของ<br>ความ<br>แปรปรวน | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | <i>p-value</i> |
|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------|----|-------------|--------|----------------|
| ค่า TSAT<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน)       | ระหว่างกลุ่ม                | 1672.646       | 1  | 1672.646    | 9.844  | 0.003**        |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 10364.816      | 61 | 169.915     |        |                |
|                                           | รวม                         | 12037.462      | 62 |             |        |                |
| ค่า TSAT<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน)       | ระหว่างกลุ่ม                | 42.132         | 1  | 42.132      | 0.412  | 0.524          |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 6244.197       | 61 | 102.364     |        |                |
|                                           | รวม                         | 6286.330       | 62 |             |        |                |
| ค่า Serum iron<br>ก่อนใช้ยา               | ระหว่างกลุ่ม                | 307.174        | 1  | 307.174     | 1.317  | 0.256          |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 14231.665      | 61 | 233.306     |        |                |
|                                           | รวม                         | 14538.839      | 62 |             |        |                |
| ค่า Serum iron<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม                | 8056.029       | 1  | 8056.029    | 10.835 | 0.002**        |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 45355.971      | 61 | 743.541     |        |                |
|                                           | รวม                         | 53412          | 62 |             |        |                |
| ค่า Serum iron<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม                | 389.409        | 1  | 389.409     | 1.583  | 0.213          |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 15010.293      | 61 | 246.070     |        |                |
|                                           | รวม                         | 15399.702      | 62 |             |        |                |
| ค่า Hb<br>ก่อนใช้ยา                       | ระหว่างกลุ่ม                | 4.424          | 1  | 4.424       | 2.954  | 0.091          |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 91.346         | 61 | 1.497       |        |                |
|                                           | รวม                         | 95.770         | 62 |             |        |                |
| ค่า Hb<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน)         | ระหว่างกลุ่ม                | 9.568          | 1  | 9.568       | 6.153  | 0.016**        |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 94.866         | 61 | 1.555       |        |                |
|                                           | รวม                         | 104.434        | 62 |             |        |                |
| ค่า Hb<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน)         | ระหว่างกลุ่ม                | 6.406          | 1  | 6.406       | 4.492  | 0.038**        |
|                                           | ภายในกลุ่ม                  | 86.994         | 61 | 1.426       |        |                |
|                                           | รวม                         | 93.399         | 62 |             |        |                |

| ค่าทาง<br>ห้องปฏิบัติการ              | แหล่งของ<br>ความ<br>แปรปรวน | Sum of Squares  | df | Mean Square   | F     | <i>p-value</i> |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------|----|---------------|-------|----------------|
| ค่า Hct<br>ก่อนใช้ยา                  | ระหว่างกลุ่ม                | 4.354           | 1  | 4.354         | 0.199 | 0.657          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 1334.204        | 61 | 21.872        |       |                |
|                                       | รวม                         | 1338.557        | 62 |               |       |                |
| ค่า Hct<br>วัดครั้งที่ 1 (3<br>เดือน) | ระหว่างกลุ่ม                | 20.317          | 1  | 20.317        | 0.893 | 0.348          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 1388.286        | 61 | 22.759        |       |                |
|                                       | รวม                         | 1408.603        | 62 |               |       |                |
| ค่า Hct<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน)    | ระหว่างกลุ่ม                | 2.328           | 1  | 2.328         | 0.048 | 0.827          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 2961.511        | 61 | 48.549        |       |                |
|                                       | รวม                         | 2963.839        | 62 |               |       |                |
| ขนาดยา ESA<br>ก่อนใช้ยา               | ระหว่างกลุ่ม                | 633866244.559   | 1  | 633866244.559 | 2.759 | 0.102          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 14016642527.371 | 61 | 229781025.039 |       |                |
|                                       | รวม                         | 14650508771.930 | 62 |               |       |                |
| ขนาดยา ESA<br>วัดครั้งที่ 1 (3 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม                | 519222268.470   | 1  | 519222268.470 | 1.497 | 0.226          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 21155926925.078 | 61 | 346818474.182 |       |                |
|                                       | รวม                         | 21675149193.548 | 62 |               |       |                |
| ขนาดยา ESA<br>วัดครั้งที่ 2 (6 เดือน) | ระหว่างกลุ่ม                | 185022244.268   | 1  | 185022244.268 | 0.973 | 0.328          |
|                                       | ภายในกลุ่ม                  | 11602403681.658 | 61 | 190203339.044 |       |                |
|                                       | รวม                         | 11787425925.926 | 62 |               |       |                |

ภาคผนวก ง  
แบบฟอร์มรายงานการเงิน

## รายงานสรุปการเงิน

โครงการวิจัยประเภทงบประมาณเงินรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อโครงการ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดดำ Venofer® และ Femorum® ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องและได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา จ.ชลบุรี  
ชื่อหัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน อาจารย์จิตติพล ตันติวิท

รายงานในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 20 ธันวาคม พ.ศ. 2561

ระยะเวลาดำเนินการ 9 เดือน ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2561

### รายรับ

จำนวนเงินที่ได้รับ (100%) 10,500 บาท เมื่อวันที่ 14 เดือน สิงหาคม ปี พ.ศ. 2561

### รายจ่าย(ถัวเฉลี่ยทุกรายการ)

| รายการ              | งบประมาณ<br>ที่ตั้งไว้ | งบประมาณที่<br>ใช้จริง | จำนวนเงิน<br>คงเหลือ/เกิน |
|---------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| ค่าตอบแทน           | 2,000                  | 4,000                  | -2,000                    |
| ค่าวัสดุ            |                        |                        |                           |
| - ค่ากระดาษ A4      | 1,000                  | 1,000                  | 0                         |
| - ค่าคลิปหนีบกระดาษ | 50                     | 0                      | +50                       |
| - ค่าแผ่น CD        | 50                     | 50                     | 0                         |
| - อุปกรณ์สำนักงาน   | 100                    | 0                      | +100                      |

| รายการ                                 | งบประมาณ<br>ที่ตั้งไว้ | งบประมาณที่<br>ใช้จริง | จำนวนเงิน<br>คงเหลือ/เกิน |
|----------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|
| ค่าใช้สอย                              |                        |                        |                           |
| - ค่าน้ำมัน                            | 800                    | 800                    | 0                         |
| - ค่าจัดทำรูปเล่มรายงาน                | 1,000                  | 880                    | +120                      |
| - ค่าจัดทำโปสเตอร์นำเสนอผลงานวิจัย     | 1,000                  | 500                    | +500                      |
| - ค่าถ่ายเอกสาร                        | 1,000                  | 270                    | +730                      |
| - ค่าอาหาร เครื่องดื่ม                 | 1,500                  | 1,500                  | 0                         |
| - ค่าลงทะเบียนเข้าร่วมงานประชุมวิชาการ | 2,000                  | 1,500                  | +500                      |
| รวม                                    | 10,500                 | 10,500                 | 0                         |

## เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2558 [internet]. 2558 [cited 2017 December 18]. Available from: <http://www.nephrothai.org>
2. ดร.นพ.พรเทพ ศิริวนารังสรรค์. เผยสถิติคนไทยป่วยโรคไตพุ่ง 8 ล้านคน เหตุกินเค็มจัด [internet]. 2017 [cited 2017 December 18]. Available from: <https://sites.psu.edu>
3. บัญชา สถิระพจน์, อำนาจ ชัยประเสริฐ, เนาวนิตย์ นาทา, อุปถัมป์ ศุภสินธุ์. Manual dialysis. โครงการตำราอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า. 2561. หน้า414-423.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012;2:1–138.
5. นิส พรวินาวิ, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, ต้นต๋นัย นำเบญจพล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, อภิชัย ลีละศิริ และวิชัย ประยูรวิวัฒน์. การศึกษาประสิทธิผลของ Recombinant Human Erythropoietin Beta ในการรักษา Senile Anemia: Preliminary Report. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2546;2:131-40.
6. กมลวรรณ สาระ, สมชาย สุริยะไกร และจุไรรัตน์ ทุมพันธ์. ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังระยะที่ 3-5 ในโรงพยาบาลตระการพืชผล จ. อุบลราชธานี. The National and International Graduate Research Conference 2016:887-94.
7. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. Am J Kidney Dis. 2001;37(2):300-7.
8. Blaustein DA, Schwenk MH, Chattopadhyay J, Singh H, Daoui R, Gadh R, et al. The safety and efficacy of an accelerated iron sucrose dosing regimen in patients with chronic kidney disease: Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: Anemia and bone disease. Kidney International. 2003;64:S72-S7.

9. 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. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975-84.
10. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):705-12.
11. Branch N. Comparison of the efficacy of two intravenous products (Venofer and Ferrovin) in treatment of iron deficiency anemia in hemodialysis patients. *Academie Royale Des sciences D Outre-mer Bulletin Des Seances.* 2015;4(4):166-9.
12. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2016;68(5):677-90.
13. Aguera ML, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Garcia-Montemayor VE, Canton P, Soriano S, et al. Efficiency of Original versus Generic Intravenous Iron Formulations in Patients on Haemodialysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135967.
14. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, Arat Z, Turan M, Haberal M. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2002;26(4):366-70.