

การศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อภาวะซีด
ปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดและค่าใช้จ่ายในการรักษา
ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

Benefit of Intravenous iron supplement on anemia and
erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients

รศ.ดร.พญ.ปวีณา	สุสันฐิตพงษ์
พญ.สุขฤทัย	เลขยานนท์
นพ.มนต์ชัย	ศิริบำรุงวงศ์
นพ.กมลรัชฎ์	จงธนากร
นพ.ทรงเกียรติ	หลิวสุวรรณ
ศ.คลินิกเกียรติคุณ.นพ. สุปัทม์	วาณิชการ
ศ.นพ.เกื้อเกียรติ	ประดิษฐ์พรศิลป์

สนับสนุนโดย สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)
กุมภาพันธ์ 2561

บทคัดย่อ

การศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อภาวะซีด, ปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดและค่าใช้จ่ายในการรักษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

รศ.ดร.พญ. ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์, พญ.สุทธทัย เลขยานนท์, นพ.มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์,

นพ.กมลรัชฏ์ จงธนากร, นพ.ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ, ศ.คลินิกเกียรติคุณ.นพ. สุพัฒน์ วาณิชการ,

ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

ที่มาของการศึกษา

ภาวะโลหิตจางในโรคไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด โดยภาวะดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยยังคงมีภาวะซีดอยู่ ถึงแม้จะได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแล้วก็ตาม และพบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดดำสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นเลือด ลดปริมาณยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือด ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตามข้อบ่งชี้ในการให้เหล็ก รวมถึงการบริหารการให้ยา ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อภาวะซีด ปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดและค่าใช้จ่ายในการรักษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในประเทศไทย

วิธีการวิจัย

ทำการศึกษาในรูปแบบการสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 194 ราย จาก 5 ศูนย์ไตเทียม โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีระดับเฟอร์ริตินในเลือดระหว่าง 200-400 นาโนกรัม/มล. และมีระดับทรานเฟอร์รินเซททูเรอชั่นน้อยกว่าร้อยละ 30 จะถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ต้องการระดับเฟอร์ริตินในเลือด 200-400 นาโนกรัม/มล.และกลุ่มที่ต้องการระดับเฟอร์ริตินในเลือด 500-700 นาโนกรัม/มล. โดยจะมีช่วงเข้าร่วมวิจัย ที่ 8 สัปดาห์ โดยในกลุ่มที่ต้องการระดับเฟอร์ริตินในเลือด 500-700 นาโนกรัม/มล. จะได้รับยาเหล็กจะได้รับขนาด 100 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (ขนาดยาทั้งหมด 600 มิลลิกรัม) เพื่อให้มีระดับเฟอร์ริตินในเลือด 500-700 นาโนกรัม/มล. ก่อนจะเข้าสู่ระยะติดตามการรักษา ในขณะที่ในกลุ่มที่ต้องการระดับเฟอร์ริตินในเลือด 200-400 นาโนกรัม/มล. ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับยาเหล็ก เนื่องจากมีระดับเฟอร์ริตินในเลือด 200-400 นาโนกรัม/มล. ตั้งแต่ตอนเริ่มต้นเข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นจะมีการติดตามการรักษาทุก 3 เดือน เป็นเวลา 6 เดือน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับธาตุเหล็ก [ระดับ serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation] ระดับความเข้มข้นเลือด และปริมาณการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 698 รายได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยจำนวน 504 รายถูกคัดออกเนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การวิจัย ผู้ป่วยจำนวน 194 รายที่เข้าเกณฑ์ถูกสุ่มเพื่อเข้ากลุ่มการศึกษา โดยมีจำนวน 96 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 98 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือด ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกาย ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด ปริมาณยาเหล็กที่ได้รับที่เวลาเข้าร่วมวิจัย พื้นฐาน ที่ 3 เดือนและ 6 เดือน มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hb 9.4 ± 1.4 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 7105.1 ± 2279.1 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ Hb 10.0 ± 1.7 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6262.5 ± 2467.0 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในช่วงเวลาเข้าร่วมวิจัย) (Hb 8.9 ± 1.3 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 7331.2 ± 2118.1 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ Hb 9.8 ± 1.8 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6347.1 ± 2663.1 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในช่วงเวลาพื้นฐาน) (Hb 9.0 ± 1.3 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยาเหล็ก 318.8 ± 78.8 กรัมต่อ 3 เดือน ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6946.6 ± 1837.1 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ Hb 9.8 ± 1.6 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณยาเหล็ก 595.3 ± 216.1 กรัมต่อ 3 เดือน ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด 6587.4 ± 2956.1 หน่วยต่อสัปดาห์ ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในช่วงเวลา 3 เดือน) (Hb 9.4 ± 1.4 กรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เทียบกับ Hb 10.1 ± 1.4 กรัมต่อเดซิลิตร ในกลุ่มระดับเฟอร์ิตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในช่วงเวลา 6 เดือน) แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อดูเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงในแต่ละกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 3 เดือนหลังให้ยา (Hb $2.8 \pm 13.0\%$ vs Hb $1.6 \pm 15.1\%$, $P=0.625$, ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด $-1.9 \pm 16\%$ vs $8.1 \pm 30.4\%$, $p=0.099$)

สรุป

การให้เหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ิตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของเลือด ปริมาณยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือดไม่แตกต่างกัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ิตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะได้รับยาเหล็กเฉลี่ยประมาณ 100 มิลลิกรัมต่อเดือนในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ิตินที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะได้รับยาเหล็กเฉลี่ยประมาณ 200 มิลลิกรัมต่อเดือน ทำให้เชื่อว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมน่าจะต้องมีการให้เหล็กแบบต่อเนื่องเพื่อคงระดับความเข้มข้นของเลือดและระดับเหล็กสะสมในเลือด โดยจากข้อมูลของงานวิจัยนี้ผู้ป่วยควรจะได้รับการให้เหล็กทางหลอดเลือดอย่างน้อยเดือนละ 100 มิลลิกรัม

ABSTRACT

Benefit of Intravenous iron supplement on anemia and erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients

Paweena Susantitaphong, MD, Ph.D, Sookruetai Lekhyananda, MD, Monchai Siribumrungwong, MD, Kamonrat Chongthanakorn, MD, Songkiat Lewsuwan, MD, Supat Vanichakarn, MD, Kearkiat Praditpornsilpa, MD

Background:

Anemia is the most common problems in chronic kidney disease especially dialysis patients. Anemia is also the important risk factors of cardiovascular morbidities and mortality in these patients. Iron deficiency is the most common cause of erythropoietin hypo responsiveness. Intravenous iron supplement had a benefit on improvement of anemia parameters and decreased erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients. However, indication and schedule of intravenous iron supplement are different in several clinical practice guidelines. This study was conducted to explore the benefit of Intravenous iron supplement on anemia and erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients in Thailand.

Methods:

The multicenter randomized controlled trial was conducted in 194 chronic hemodialysis patients in 5 dialysis centers. The participants who had serum ferritin 200-400 ng/ml and serum transferrin saturation < 30% were randomized to low ferritin (serum ferritin 200-400 ng/ml) and high ferritin (serum ferritin 500-700 ng/ml). During run-in period (-8 weeks), intravenous iron 100 mg was given every week for 6 weeks in high ferritin group, and no iron prescription in low ferritin group. During 6 months observation period, intravenous iron prescription was given to keep serum ferritin as study protocol. Anemia parameters, iron dose and dose of erythropoietin were monitored.

Results.

96 participants were randomized to keep target serum ferritin 200-400 ng/ml and 98 participants were randomized to keep target serum ferritin 500-700 ng/ml. Baseline characteristics between two groups were not different. During run-in period, the mean hemoglobin was 9.1 ± 1.4 g/dl, mean erythropoietin was 7105.1 ± 2279.1 unit/week in low ferritin group and the mean hemoglobin was 10.0 ± 1.7 g/dl, mean erythropoietin was 6262.5 ± 2467.0 unit/week in high ferritin group ($P < 0.05$). At baseline, the mean hemoglobin was 8.9 ± 1.3 g/dl, mean erythropoietin was 7331.2 ± 2118.1 unit/week in low ferritin group and the mean hemoglobin was 9.8 ± 1.8 g/dl, mean erythropoietin was 6347.1 ± 2663.1 unit/week in high ferritin group ($P < 0.05$). During 3 month follow up, the mean hemoglobin was 9.0 ± 1.3 g/dl, mean iron dose was 318.8 ± 78.8 mg/3 months, mean erythropoietin was 6946.6 ± 1837.1 unit/week in low ferritin group and the mean hemoglobin was 9.8 ± 1.6 g/dl ($P < 0.05$). mean iron dose was 595.3 ± 216.1 mg/3 months ($P < 0.05$), mean erythropoietin was 6587.4 ± 2956.1 unit/week ($P = 0.55$) in high ferritin group. However, the mean different change between two groups did not reach statistical significance at 3 months follow up (Hb $2.8 \pm 13.0\%$ vs Hb $1.6 \pm 15.1\%$, $P = 0.625$, erythropoietin dose $-1.9 \pm 16\%$ vs $8.1 \pm 30.4\%$, $p = 0.099$). At the end of treatment, the mean hemoglobin was 9.4 ± 1.4 g/dl in low ferritin and 10.1 ± 1.4 g/dl in high ferritin ($P = 0.04$).

Conclusion:

Intravenous iron prescription keeping serum ferritin 200-400 ng/ml or 500-700 ng/ml seem to maintain hemoglobin and require erythropoietin dose as the same benefit. However, the mean iron dose 100 mg/month and 200 mg/month should be prescribed to keep target serum ferritin 200-400 ng/ml and 500-700 ng/ml in Thai chronic hemodialysis patients. Therefore, at least 100 mg intravenous iron supplement every month should be used to maintain serum ferritin around 500 ng/ml.

1. ชื่อโครงการวิจัยย่อย 1.2

(ภาษาไทย) การศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อภาวะซีด ปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด และค่าใช้จ่ายในการรักษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

(ภาษาอังกฤษ) Benefit of Intravenous iron supplement on anemia and erythropoietin dose in chronic hemodialysis patients

2. คณะผู้วิจัย

2.1) ร.ศ.ดร.พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2) ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3) ศ.คลินิกเกียรติคุณ.นพ. สุพัฒน์ วาณิชยการ

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

2.4) พญ.สุกฤทัย เลขยานนท์

มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย

2.5) นพ.กมลวิทย์ จงธนกร

โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

2.6) นพ.ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ

โรงพยาบาลบุญญาเวช

2.7) นพ.มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์

โรงพยาบาลเลิดสิน

3. รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย:

3.1 ปัญหา ที่มา เหตุผล หรือสมมติฐานของการวิจัย

ภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาที่พบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย(end stage renal disease, ESRD) ที่ได้รับการรักษาโดยการทำ dialysis² ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต^{3,4} สาเหตุหลักเป็นจากการสร้าง erythropoietin ได้ไม่เพียงพอโดยเฉพาะเมื่อมีค่า GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที ตั้งแต่มีการนำเอา recombinant human erythropoietin (rHuEPO) มาใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจาง ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยCKD มีลักษณะเปลี่ยนไปจากเดิม ความสำเร็จในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย CKD โดยใช้ยา erythropoietin ต้องอาศัยการมีระดับธาตุเหล็กในร่างกายที่เพียงพอ ดังนั้นภาวะการขาดธาตุเหล็กจึงกลายเป็นสาเหตุสำคัญของการตอบสนองต่อการรักษาด้วย rHuEPO ที่ไม่ดี⁵ และพบว่าความต้องการปริมาณยา rHuEPO ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น⁶ จึงมีความจำเป็นสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย CKD ที่จะต้องรู้และเข้าใจเกี่ยวกับขบวนการเมตาบอลิซึมของธาตุเหล็กในผู้ป่วย CKD เพื่อที่จะทำให้การรักษาภาวะโลหิตจางได้ประสิทธิภาพดีที่สุด ข้อมูลปัจจุบันเกี่ยวกับสถานะภาพของธาตุเหล็กในผู้ป่วยฟอกเลือดแสดงให้เห็นถึงปัญหาของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยในเรื่องการดูแลธาตุเหล็กซึ่งมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยพบว่าผู้ป่วย CKD มักมีปัญหาเรื่องการขาดธาตุเหล็กได้บ่อยกว่าคนปกติ ซึ่งอาจจะมีสาเหตุมาจากความต้องการธาตุเหล็กสูงขึ้นเพื่อสร้างเม็ดเลือดแดงเมื่อผู้ป่วยได้รับ erythropoietin มีการเสียธาตุเหล็กจากการเสียเลือดในระบบทางเดินอาหารหรือจากการรักษาด้วยการฟอกเลือด บางรายมีปัญหาเรื่องความบกพร่องของกลไกการสะสมธาตุเหล็กในร่างกาย หรือมีปัญหาการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้เล็ก เป็นต้น การให้การวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กที่แม่นยำในบางครั้งเป็นสิ่งที่ทำได้ไม่ง่าย เนื่องจากปัญหาทางเทคนิคของวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้อยู่ ในการให้การรักษาภาวะการขาดธาตุเหล็กของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จึงมักทำโดยการให้ธาตุเหล็กรับประทานเสริมไปด้วย การให้ธาตุเหล็กรับประทานเสริมเป็นการรักษาที่ไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากนัก และแทบจะไม่มีอันตรายจากการรักษา แต่ปัญหาในการรักษาก็คือความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับประทานเหล็กเสริมและความสามารถในการดูดซึมเหล็กในลำไส้ของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ปริมาณธาตุเหล็กไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย จึงทำให้มีการนำเอาวิธีการรักษาโดยการฉีดธาตุเหล็กเสริมมาใช้ซึ่งก็ได้ผลดี แต่ก็ก็มีผลเสียในกรณีที่น่ามาใช้อย่างไม่ถูกต้องได้เช่นกัน

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะการขาดธาตุเหล็กที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ serum ferritin ซึ่งมีความสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกาย ในคนปกติระดับ serum ferritin มีค่าปกติอยู่ในช่วง 15-300 ไมโครกรัม/ลิตร⁷ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย CKD มีข้อจำกัดในการนำ serum ferritin มาใช้ในการวินิจฉัยการขาดธาตุเหล็ก 2 ประการ ประการแรกคือ serum ferritin เป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กในแหล่งสะสม ไม่ได้บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่พร้อมจะนำไปสร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้นจึงไม่สามารถนำมาใช้บ่งบอกถึงภาวะ functional iron deficiency ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ rHuEPO ประการที่สอง serum ferritin เป็น acute phase protein ชนิด

หนึ่งที่สร้างจากตับ ในภาวะที่มีการอักเสบซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ในผู้ป่วย CKD ระดับ serum ferritin จะมีค่าสูงขึ้น โดยไม่ขึ้นกับปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย

ดังนั้นเพื่อให้การวินิจฉัยภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วย CKD โดยใช้ระดับ serum ferritin มีความแม่นยำมากขึ้น ระดับ cut-off ของ serum ferritin จึงต้องเปลี่ยนไปจากระดับที่ใช้ในคนปกติ เมื่อใช้การตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีวินิจฉัยมาตรฐานสำหรับภาวะ functional iron deficiency ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการใช้ค่า serum ferritin เพียงอย่างเดียวในการประเมินภาวะการขาดธาตุเหล็กของผู้ป่วย ESRD ให้ผลที่อาจแปลด้วยความยากลำบาก จึงจำเป็นต้องอาศัยค่า transferrin saturation ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ในกระแสเลือด มาช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มเติม โดย KDOQI guideline ปีพ.ศ. 2549 แนะนำให้คงระดับ serum ferritin ในผู้ป่วยฟอกเลือดให้อยู่ในระดับที่มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล ระดับ transferrin saturation มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และระดับ serum ferritin สูงสุดที่แนะนำไม่ควรมากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. ถึงแม้ว่า K/DOQI จะแนะนำให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก⁵ เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าการให้รับประทานจากการศึกษา meta-analysis⁸⁻¹⁰

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษาที่ชื่อ Dialysis patients' Response to I.V. iron with Elevated ferritin (DRIVE) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. โดยการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทางหลอดเลือด มีระดับฮีโมโกลบิน ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถลดขนาดยา rHuEPO ลงประมาณร้อยละ 20¹¹⁻¹² นอกจากนี้พบว่าจากการศึกษา meta-analysis ของ พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ และคณะ เปรียบเทียบผลของการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดจาก 41 การศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 20 พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดสามารถลดขนาดยา rHuEPO ลงประมาณ $1,506 \pm 427$ unit ต่อสัปดาห์¹²

สำหรับประเทศไทยจากฐานข้อมูลของ Thailand Renal Replacement Therapy¹³ ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2553 พบว่าร้อยละ 91.1 ของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดได้รับยา rHuEPO ปริมาณยา rHuEPO เฉลี่ยเท่ากับ 6805.0 ± 5034.6 unit ต่อสัปดาห์ ระดับ serum ferritin เฉลี่ยเท่ากับ 681.1 ± 702.5 mg/dL และระดับ transferrin saturation เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 13.7 ± 19.9 ถึงแม้ว่าในปัจจุบันสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสำนักงานประกันสังคมได้กำหนดแนวทางการเบิกจ่ายยา rHuEPO ตามระดับค่าฮีมาโตคริตในเลือด โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กำหนดให้ยา rHuEPO 4,000 unit x 8 ครั้งต่อเดือน เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 30 ในขณะที่ให้ยา rHuEPO 4,000 unit x 4 ครั้งต่อเดือน เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดมากกว่าร้อยละ 30 ในขณะที่สำนักงานประกันสังคมกำหนดให้จ่ายยา rHuEPO ไม่เกินหนึ่งพันหนึ่งร้อยยี่สิบห้าบาทต่อสัปดาห์ เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 36 และให้จ่ายยา rHuEPO ไม่เกินเจ็ดร้อยห้าสิบบาทต่อสัปดาห์ เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดมากกว่าร้อยละ 36 แต่ยังไม่มีการกำหนดเกณฑ์ของการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือด

การศึกษานี้จึงได้จัดทำขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดช่วยลดการเกิดภาวะซีด ลดปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด รวมถึงลดค่าใช้จ่ายในการรักษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพื่อเป็นข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญในการกำหนดนโยบายสาธารณสุขของประเทศซึ่งจะมีผลต่องบประมาณในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตเรื้อรังว่าควระกำหนดหลักเกณฑ์การเบิกจ่าย rHuEPO และธาตุเหล็กอย่างไร

4. ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

ภาวะซีดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตเรื้อรังซึ่งมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลง การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต¹⁴ ทั้งในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 5 และในคนไข้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต¹⁵ ดังนั้นการหาสาเหตุและให้การรักษาย่างทันทั่วถึงก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา เป็นสิ่งที่แพทย์ผู้ให้การรักษาควรให้ความสำคัญ เพื่อลดอุบัติการณ์ของการให้เลือด เนื่องจากการได้รับเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่เตรียมปลูกถ่ายไตนั้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะด้านเนื้อเยื่อหลังจากปลูกถ่ายไตในอนาคต

สาเหตุของภาวะซีดในผู้ป่วยไตเรื้อรังเกิดจากการสร้าง erythropoietin ที่ลดลง โดยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 หรือ 2 สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 25 ของคนไข้ที่จะมีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร¹⁶ นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ได้แก่ การขาดธาตุเหล็ก ซึ่งพบได้บ่อยในคนไข้ไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะต้นจนถึงระยะสุดท้าย ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต1 สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็ก ในคนไข้ไตเรื้อรังอาจมาจากการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นจำนวนครั้งที่มากขึ้น , การรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กลดลง, การดูดซึมเหล็กทางระบบทางเดินอาหารลดลง, ภาวะอักเสบต่าง ๆ , และการใช้ erythropoiesis-stimulating agent (ESA)¹⁴ แม้ว่าในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (non-dialysis CKD) จะไม่มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเสียเลือดบ่อยครั้งดังเช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (dialysis CKD) แต่ยังสามารถพบภาวะขาดธาตุเหล็กเป็นจำนวนมาก ซึ่งได้สรุปสาเหตุของการขาดเหล็กของผู้ป่วยไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก(iron deficiency)ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

1.การได้รับเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอ

- ภาวะเบื่ออาหารเนื่องจากภาวะของเสียคั่งในร่างกาย(uremia)
- อาหารมีสัดส่วนของโปรตีนน้อยโดยเฉพาะโปรตีนจากสัตว์

2.การเพิ่มขึ้นของการนำธาตุเหล็กไปใช้(iron utilization)

- การได้รับ Erythropoiesis-stimulating agent therapy(ESA)

3.การดูดซึมเหล็กจากทางเดินอาหารที่ลดลง

- การสูญเสียตัวพาธาตุเหล็ก(iron transport)เนื่องจากภาวะไตเรื้อรัง (จากการเพิ่มขึ้นของ hepcidin)
- การได้รับแคลเซียม, ยาลดกรด(H2 blocker)หรือยาที่ใช้จับฟอสเฟต(phosphate binders)
- การยับยั้งการดูดซึมโดยเป็นผลจากการสร้าง hepcidin ในภาวะการอักเสบเรื้อรัง
- Functional achlorhydria
- ภาวะ Chronic atrophic gastritis

4.การเกิดการดูดซึมที่ลดลงจากภาวะไตเรื้อรังและการเติบโตของแบคทีเรียที่เพิ่มขึ้น

5.ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

- ภาวะการสูญเสียหน้าที่ของเกล็ดเลือดทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายจากโรคไตเรื้อรัง
- การใช้ร่วมกันของ aspirin หรือ anticoagulants ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

6. สาเหตุอื่นของการสูญเสียเลือด เช่น

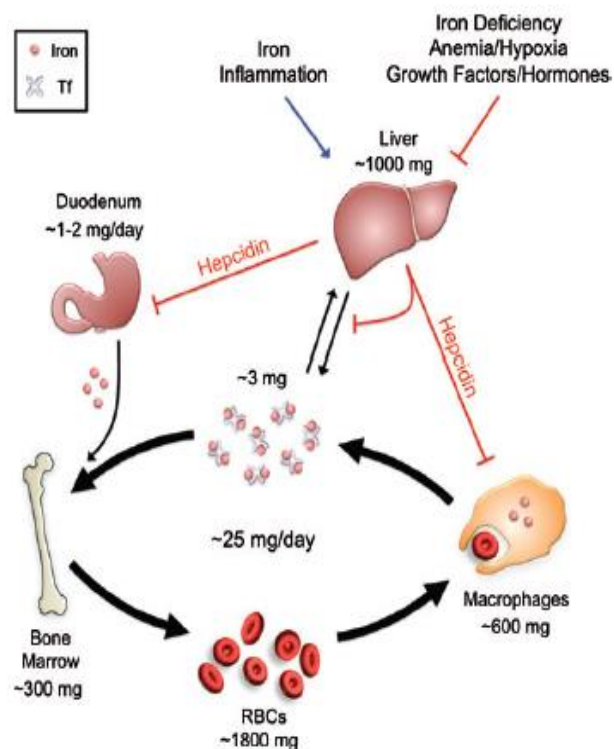
- ภาวะเลือดประจำเดือนออกมาผิดปกติ
- การเจาะเลือดเพื่อส่งตัวทางห้องปฏิบัติการในควมถี่ที่มากขึ้น

7. การสูญเสียเหล็กที่อยู่รวมกับโปรตีนทางปัสสาวะในคนไข้ที่มีการเสียโปรตีนทางปัสสาวะ

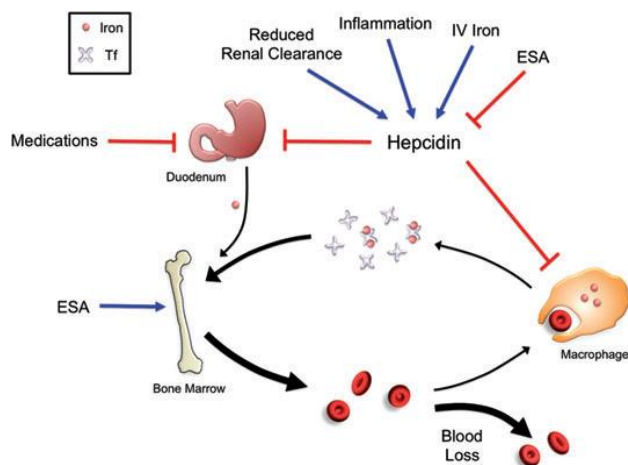
จาก The National Health and Nutritional Examination Survey¹⁷ พบว่าประมาณร้อยละ 60 ของผู้ชาย และร้อยละ 70 ของผู้หญิงที่มีค่าการทำงานของไต (Glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 60 มล/นาที่/1.73ม² จะมีระดับ Transferrin saturation (TSAT) น้อยกว่าร้อยละ 20 และระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บ่งชี้ถึงภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (non-dialysis CKD)^{17,18} การศึกษาของ Gotloib et al. ทำการศึกษาโดยทำเจาะไขกระดูก ในคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร พบว่ามีคนไข้ 46 ใน 47 คน ไม่พบเหล็กในไขกระดูกซึ่งบ่งบอกถึงภาวะขาดธาตุเหล็กที่แน่ชัด (absolute iron deficiency¹⁸) การรักษาภาวะซีดในคนไข้ไตเรื้อรังโดยการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (ESA) ในคนไข้ไตเรื้อรังทั้งใน non-dialysis CKD และ dialysis CKD จำเป็นต้องให้ธาตุเหล็กทดแทน (iron supplementation) ร่วมด้วยเพื่อทดแทนเหล็กส่วนที่ขาดไป โดยเฉลี่ยประมาณ 1.5 – 3 กรัมต่อปี¹⁹

วงจรของเหล็กในคนไข้ไตเรื้อรัง (Iron cycle in chronic kidney disease)²⁰

ในคนปกติร่างกายต้องใช้เหล็กประมาณ 25 มิลลิกรัมต่อวันโดยร้อยละ 80 จะถูกนำมาใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) ซึ่งในภาวะปกติเหล็กจะถูกดูดซึมจากอาหารที่รับประทานแต่ละวันประมาณ 1-2 มิลลิกรัม ในส่วนที่เหลือนำมาจากการนำเหล็กกลับมาใช้ใหม่จากเม็ดเลือดที่หมดอายุผ่านทาง macrophages ในตับ ม้าม และ ไขกระดูก ในขณะที่เหล็กที่หมุนเวียนในร่างกาย มีประมาณร้อยละ 10 (3 มิลลิกรัม) (รูปที่ 1)²⁰ โดยการดูดซึมเหล็กมีในรูปของ heme และ non-heme ถึงแม้ว่ากลไกการดูดซึมเหล็กในรูปของ heme ยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าถูกดูดซึมผ่าน heme transporter และมี hemeoxygenase 1 ทำให้ heme เข้าสู่ common pathway ร่วมกับรูปแบบ non-heme หลังจากดูดซึมผ่าน duodenal enterocytes แต่ในส่วนของ non-heme นั้นเหล็กจะถูกเปลี่ยนจาก ferric form (Fe³⁺) เป็น ferrous form (Fe²⁺) โดยใช้เอนไซม์ ferric reductases ที่อยู่บน intestinal apical cell membrane และมีกรดในกระเพาะอาหารช่วยในปฏิกิริยาดังกล่าว โดยต่อมา Fe²⁺ จะผ่านเข้าสู่ apical membrane ทาง enterocyte ด้วย divalent metal transporter 1 (DMT1) ซึ่ง inactive Fe³⁺ form ของเหล็กจะถูกเก็บในรูป ferritin โดยในคนไข้ไตเรื้อรังนั้นจะมีการดูดซึมเหล็กลดลง จากการเพิ่มขึ้นของ hepcidin ซึ่งเกิดจากภาวะอักเสบเรื้อรัง หรือจากรับประทานยา เช่น phosphate binder (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 แสดง systemic iron regulation (คัดลอกมาจาก The iron cycle in chronic kidney disease(CKD): from genetics and experimental; models to CKD patients. Nephrol Dial transplant 2014; 29:263-273²⁰)



รูปที่ 2 แสดง ความผิดปกติของ iron balance ในคนไข้ไตเรื้อรัง (คัดลอกมาจาก The iron cycle in chronic kidney disease(CKD): from genetics and experimental; models to CKD patients. Nephrol Dial transplant 2014; 29:263-273²⁰)

การประเมิน Iron status ในคนไข้ไตเรื้อรัง (Iron status evaluation in CKD)

จาก National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) ปี พ.ศ.2549²¹, Anemia Working Group of European Renal Best Practice ปี พ.ศ.2552 และ Kidney Disease Improving Outcomes ปี พ.ศ. 2555 ได้กำหนดเกณฑ์ของภาวะซีดว่ามีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า12 กรัม/เดซิลิตร ในผู้หญิงและฮีโมโกลบินน้อยกว่า13.5 กรัม/เดซิลิตรในผู้ชาย และกำหนดค่าระดับ ferritin และ transferrin saturation เป็นตัวบ่งบอกภาวะเหล็กในร่างกายดังแสดงในตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3 ซึ่งแสดงถึงเป้าหมายสำหรับ ตัวบ่งชี้ของธาตุเหล็ก (iron indices) ในคนไข้ไตเรื้อรัง

ตารางที่ 2 แสดงสถานภาพของธาตุเหล็ก(iron status)ในการวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก

วิธีการวินิจฉัย	ความแม่นยำ	ข้อจำกัด
● การเจาะไขกระดูกวัดระดับธาตุเหล็ก (BM biopsy)	มาตรฐานการวินิจฉัย	Invasive test
● การเจาะตับวัดระดับธาตุเหล็ก (Liver biopsy)	มาตรฐานการวินิจฉัย	Invasive test
● ระดับ ferritin	ระดับ ferritin ที่ต่ำมีความจำเพาะอย่างมากในการวินิจฉัยภาวะ iron deficiency	ระดับ ferritin ที่ค่อนข้างสูงสามารถเกิดได้ในภาวะที่ไม่เกี่ยวข้องกับเหล็ก
● Transferrin saturation ratios (iron saturation ratios)	Higher sensitivity มากกว่า ระดับ ferritin ในการวินิจฉัยภาวะซีดจากการขาดเหล็ก	TIBC สามารถมีระดับที่ต่ำในภาวะขาดสารอาหารหรือภาวะอัสเสบเรื้อรัง
● ระดับ iron	การวัดโดยตรงของเหล็กในเลือด	มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างวันทำให้มีระดับต่ำได้ในภาวะอัสเสบ
● Reticulocyte hemoglobin content	การวัดการรวมกันโดยทันทีของเหล็กที่เข้าสู่ reticulocytes	ข้อมูลจำกัด
● Percent of hypochromic red cells	เหมือนกับ reticulocyte hemoglobin content	การนำส่งสิ่งตรวจทำได้ยากและมีผลต่อค่าที่ได้
● Soluble transferrin receptor	มีความสัมพันธ์กับจำนวน transferrin receptors บน erythroblasts	ไม่มีค่าcut-off level
● Hepcidin	สามารถวินิจฉัย functional iron deficiency จากภาวะอัสเสบได้	ยังไม่มีวิธีการวัดที่เชื่อถือได้

(ดัดแปลงจาก Csaba P Kovcsdy et al.2009)

ตารางที่ 3 แสดงเป้าหมายสำหรับตัวบ่งชี้ของธาตุเหล็ก(iron indices)ในคนไข้ไตเรื้อรัง

	EBPG พ.ศ.2549	NICE พ.ศ.2549	KDOQI พ.ศ.2550
● ระดับ ferritin (นก/มล)	>100 นก/มล(non-dialysis) >200นก/มล(dialysis)	200-500 นก/มล ไม่ควร>800 นก/มล	>100 นก/มล (non-dialysis) >200 นก/มล(dialysis)
● TSAT(transferrin saturation)	≥ร้อยละ 20 เป้าหมาย ร้อยละ30-40	>ร้อยละ 20 ยกเว้น ferritin >800 นก/มล	≥ร้อยละ 20
● %HRC(hypochromic red cells)	<ร้อยละ 10 เป้าหมาย<2.5 %	<ร้อยละ 6 ยกเว้น ferritin >800 นก/มล	-
● Chr (reticulocyte hemoglobin content)(พิโกกรัม/เซลล์)	>29 พิโกกรัม/เซลล์) เป้าหมาย ~ 35 พิโกกรัม/เซลล์)	-	-

EBPG=European Best Practice Guidelines, NICE=National Institute for Health and Care Excellence, KDOQI=Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

(ดัดแปลงจากคำแนะนำในการให้เหล็กทางเส้นเลือด)

KDIGO ปี พ.ศ.2555 ได้แนะนำการให้เหล็กในคนไข้ CKD ว่าควรให้เมื่อ TSAT $\leq$ ร้อยละ 30 และ ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร²² โดยในคนไข้ non-dialysis CKD นั้นยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดนั้นดีกว่าการได้รับเหล็กทางการรับประทาน จึงแนะนำให้เหล็กทางการรับประทานในช่วงเริ่มต้นเป็นระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งถ้าพบว่าระดับ TSAT $\leq$ ร้อยละ 30 และ ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัม/มิลลิลิตรสามารถเปลี่ยนมาให้เหล็กทางเส้นเลือดได้ ส่วนในคนไข้ไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทางไต(dialysis-CKD) นั้น การให้เหล็กทางเส้นเลือดนั้นพบว่ามีประโยชน์ในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินที่ชัดเจนเมื่อเทียบกับการรับประทานเหล็กในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ลดปริมาณของ ESA แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการใช้ระดับ serum ferritin ในการใช้เป็นข้อบ่งชี้ของการให้เหล็กโดยเฉพาะค่า upper limit ในคนไข้ไตเรื้อรังซึ่งอาจจะมีแตกต่างกันในแต่ละคำแนะนำ (guideline) อาทิเช่น คำแนะนำในการให้เหล็กทางเส้นเลือดซึ่งไม่แนะนำในคนไข้ที่ระดับserum ferritin มากกว่า 500นาโนกรัม/มิลลิลิตรหรือserum ferritin มากกว่า 800 นาโนกรัม/มิลลิลิตร แต่อย่างไรก็ตาม serum ferritin ที่สูงนั้นอาจเกิดจาก acute phase reaction โดยพบได้บ่อยในภาวะติดเชื้อและภาวะอักเสบจึงควรใช้ transferrin saturation(TSAT) ร่วมประเมินด้วยเสมอ

การให้เหล็กทดแทนในภาวะชืดจากการขาดเหล็ก (Iron supplementations)

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางการรับประทานและทางเส้นเลือด ในคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไต (non-dialysis CKD) ซึ่งพบว่าการให้เหล็กทางการรับประทานมีผลข้างเคียงเกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารและต้องรับประทานหลายครั้งต่อวัน เนื่องจากการดูดซึมเหล็กลดลง โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะอักเสบ ซึ่งภาวะดังกล่าวจะส่งผลให้เพิ่มการสร้าง hepcidin จากตับ ซึ่งจะยับยั้งการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ รวมถึงยับยั้งการปล่อยเหล็กจาก macrophage และ hepatocyte สำหรับการให้เหล็กทางเส้นเลือดนั้นเนื่องจากมีราคาที่สูงกว่าการรับประทาน และอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่น anaphylactic – type reactions ได้ จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะ iron dextran ซึ่งผลข้างเคียงในระยะยาว เช่น infection, atherosclerosis, endothelial dysfunction และ renal injury (transient proteinuria และ tubular damage) ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในขณะนี้

การให้เหล็กทางเส้นเลือด (Intravenous iron)

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีที่นิยมมากที่สุดเมื่อเทียบกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีข้อเสียหลายอย่าง เช่น ความเจ็บปวดจากการฉีดยา การเปลี่ยนแปลงของสีผิวบริเวณที่ฉีด การเพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกในชั้นกล้ามเนื้อ ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง sarcoma ที่ตำแหน่งที่ฉีดยาและการดูดซึม รวมทั้ง bioavailability ไม่แน่นอน

ธาตุเหล็กในรูปแบบของยาฉีดทางหลอดเลือดดำมีหลายชนิด (ตารางที่ 4 และ 5) แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในด้านขนาดโมเลกุล , bioavailability, การสลายตัวของยาและผลข้างเคียงของยา โดย แต่ละชนิดมีความแตกต่างใน carbohydrate compound และ molecular weight ธาตุเหล็กที่มีความซับซ้อนของโมเลกุลน้อยกว่าจะมีการปลดปล่อยธาตุเหล็กออกไปจับกับ transferrin ได้เร็วกว่า^{15,23} ซึ่งเดิมมีการใช้ iron dextran จำนวนมาก แต่เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid reaction ปัจจุบันจึงมีการใช้น้อยลง และหันมาใช้เหล็กในรูปแบบ nondextran มากขึ้น เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิด anaphylactoid น้อยกว่า อีกทั้งในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนารูปแบบของเหล็กขึ้นมาใหม่ โดยมีขนาดของธาตุเหล็กที่มากขึ้นและมีกลไกการปล่อยธาตุเหล็กที่ช้าลง สามารถให้ในเวลาสั้นลงคือประมาณ 15-60 นาที เกิดภาวะ anaphylactoid reaction น้อยกว่า และอยู่ได้นานขึ้น สามารถให้ด้วยความถี่น้อยลง ซึ่งมียาดังนี้ คือ Ferumoxytol, Ferric carboxymaltose, Iron isomaltoside

ตารางที่ 4 แสดงชนิดของเหล็กที่บริหารทางเส้นเลือดแบบดั้งเดิม

ส่วนประกอบของเหล็ก	Iron dextran	Iron gluconate	Iron sucrose
คาร์โบไฮเดรต	Dextran polysaccharide	Gluconate	Sucrose
ขนาดโมเลกุล(ดอลตัน)	265,000 หรือ 165,000	289,000 - 444,000	34,000 – 60,000
ขนาดยาสูงสุด(มก.)	ขนาดสูงสุด 20 มก/กก. ,ให้ แบบต่อเนื่องเป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง	125	200
การทดสอบก่อนเริ่มยา (Test dose)	ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ
ปริมาณของเหล็ก (มก/มล.)	50	12.5	20

(ดัดแปลงจาก Csaba P Kovesdy et al.2009)

ตารางที่ 5 แสดงเหล็กที่บริหารยาทางเส้นเลือดชนิดใหม่ (New Intravenous iron preparations)

ส่วนประกอบของเหล็ก	Ferumoxytol	Ferric carboxymaltose	Iron isomaltoside
คาร์โบไฮเดรต	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Carboxymaltose	Isomaltoside
ขนาดโมเลกุล(ดอลตัน)	750,000	150,000	150,000
ขนาดยาสูงสุด(มก.)	510 มก., ทางเส้นเลือด(30 มก/วินาที) ตามด้วยครั้งที่ 2 ขนาด 510 มก.หลังจากครั้ง แรก 3-8 วัน	20 มก/กก.,แบบต่อเนื่องเป็น เวลา 15 นาทีจำนวน 1 ครั้ง ต่อสัปดาห์ และปรับจนถึง 200 มก.(3 ครั้งต่อสัปดาห์)	1000 มก.ถ้าน้ำหนัก> 66 กก.
การทดสอบก่อนเริ่มยา (Test dose)	ไม่ทำ	ไม่ทำ	ไม่ทำ
ปริมาณของเหล็ก(มก/มล.)	30	50	100

(ดัดแปลงจาก Michael Auerbach .Am J Hematol 2010;85:650-4 and Hematology Am Soc hematology Edu program 2010:338-47)

การให้เหล็กทางเส้นเลือดในคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไต ที่ยังไม่ได้รับ

erythropoietin therapy

การศึกษาของ Agarwalet al.²⁴ ทำการศึกษาคนไข้ไตเรื้อรังตั้งแต่ระยะ 3 ขึ้นไป ที่ยังไม่ได้ ESAs ซึ่งระดับฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร, ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตรและ TSAT $\leq$ ร้อยละ 20 จำนวน 75 คน โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ sodium ferric gluconateทางเส้นเลือดขนาด 250 มกทุกสัปดาห์ทั้งหมดสี่ครั้ง จำนวน 36 คน และกลุ่มที่ได้รับ ferrous sulfate ขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 42 วัน การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกัน แต่ฮีโมโกลบินในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดจะมีอัตราการเพิ่มฮีโมโกลบินเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับทางรับประทานและระดับ TSAT และ ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี พศ.2557 มีการศึกษา randomized controlled trial (FIND-CKD²⁵)เปรียบเทียบการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับทางรับประทานในคนไข้ non-dialysis CKD ที่ยังไม่ได้ erythropoietin therapy ซึ่งใช้ ferric carboxymaltose (FCM) ซึ่งเป็นเหล็กตัวใหม่ มีคนไข้ทั้งหมด 613 คน ซึ่งค่าการทำงานของไต(eGFR) $\leq$ 60 มล/นาที่/1.73ม², ฮีโมโกลบิน 9-11 กรัม/เดซิลิตร,ระดับ ferritin น้อยกว่า 100 หรือ น้อยกว่า 200 ไมโครกรัม/ลิตรและ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 20และไม่ได้ใช้ erythropoietin แบ่งคนไข้ออกเป็น 3 กลุ่มตามเป้าหมายของระดับ ferritin กลุ่มแรกคือกลุ่ม high ferritin (target a ferritin level 400-600 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)จะได้รับ FCM 1,000 มก.และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่ม low ferritin (target a ferritin level 100-200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)จะได้รับ FCM ขนาด 200 มก.โดยทุก 4 สัปดาห์โดย กลุ่ม high ferritin จะได้ FCM อีก 500 มก.และกลุ่ม low ferritin จะได้รับ FCM ขนาด 200 มก.อีกครั้งกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทาน ได้รับ ferrous sulfate ขนาด 100 มก.ของเหล็กสองครั้งต่อวันเป็นเวลา 52 สัปดาห์ โดยในช่วง 8 สัปดาห์หลังจากการสุ่มแบ่งกลุ่มจะไม่มีทำให้ ESA หรือเลือดยกลงแต่มีภาวะเร่งด่วนเท่านั้น พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในกลุ่ม high ferritin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ ferritin ในกลุ่ม high ferritin และ low ferritin มีระดับสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ TSAT เพิ่มขึ้นทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่ม high ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่า กลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องความปลอดภัยใกล้เคียงกันทั้งสามกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางรับประทานมีผลข้างเคียงคือ ท้องผูก ท้องเสีย ความดันโลหิตสูง ภาวะบวม ส่วนกลุ่มที่ได้เหล็กทางเส้นเลือดคือ ภาวะบวม ความดันโลหิตสูง การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

โดยจากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษานั้นพบว่าในคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตการให้เหล็กทางเส้นเลือดมีแนวโน้มในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้เร็วและเพิ่มมากกว่าการให้เหล็กทางรับประทานโดยสามารถเพิ่มระดับ serum ferritin และ TSAT ได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 6

การให้เหล็กทางเส้นเลือดในไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่ได้รับ erythropoietin therapy

จากการศึกษาของ Stove et al.²⁶ ในปี พ.ศ.2544 เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ซึ่งเป็นการศึกษาแรก โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง การให้เหล็กทางารับประทานและการให้เหล็กทางเส้นเลือดในคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการบำบัดทางไตที่มีระดับครีเอตินิน มากกว่า 250 มิลลิโมล / ลิตร (2.83 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ทั้งหมด 45 คน ซึ่งมีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัม/เดซิลิตร ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5.2 เดือน โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคนไข้ได้รับ ferrous sulfate ทางารับประทานขนาด 200 มก.รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน และกลุ่มที่ 2 ได้รับ iron sucrose ทางเส้นเลือดขนาด 300 มก.ต่อเดือน โดยเริ่ม erythropoietin ขนาด 2,000 ยูนิต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนระดับ serum ferritin นั้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมีระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ทางารับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (330 และ 95 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ที่เวลา 6 เดือน ในขณะที่ปริมาณการใช้ erythropoietin ไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Agarwal et al. ในปี พ.ศ.2546²⁷ เป็นการเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางารับประทานเทียบกับทางเส้นเลือดในคนไข้ non-dialysis CKD โดยทำการศึกษาในคนไข้ 40 คนที่มีระดับฮีโมโกลบิน 5-8 กรัม/เดซิลิตร และแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งทั้ง 2 กลุ่ม จะได้รับ erythropoietin 2,000 ยูนิต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ กลุ่ม A จะได้รับ ferrous sulfate ขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน ส่วนกลุ่ม B จะได้รับ iron dextran ทางเส้นเลือดขนาด 100 มก.เป็นจำนวน 2 ครั้งต่อเดือน ระยะเวลาทำการศึกษา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มมากขึ้นทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้ iron dextran มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ระดับ serum iron และ serum ferritin ในกลุ่มที่ได้เหล็กทางารับประทานลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในกลุ่ม iron dextran ระดับ serum iron, serum ferritin, TSAT และ iron stores ในไขกระดูกมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสรุปจากการศึกษานี้ แตกต่างจากการศึกษาของ Stove โดยการศึกษาของ Stove มีการปรับ ESA ตามระดับ ฮีโมโกลบินเพื่อให้ได้เกณฑ์ที่กำหนด แต่ในการศึกษานี้ไม่มีการปรับขนาด ESA และมีระดับ ฮีโมโกลบินที่น้อยกว่า

ตารางแสดงที่ 6 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานคนไข้ไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับ ESA

การศึกษา	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (ก/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นก/มล)	ผลการศึกษา
Agarwalet al. พ.ศ.2549	1: sodium ferric gluconate 250 มก.	36	10.5	17.2	72.5	-ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม -โดยกลุ่มที่ได้ทางเส้นเลือดเท่านั้นที่เพิ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p<0.01$)และไม่แตกต่างระหว่างกลุ่ม
	2: ferrous sulfate ขนาด 325 มก. (3ครั้ง/วัน) (42 วัน)	39	10.7	17.9	66.4	-ระดับ TSAT และ ferritin เพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับทางเส้นเลือดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
Iain c. Macdougall พ.ศ. 2557 (FIND-CKD) :56 สัปดาห์	1:เป้าหมายของferritin สูง ได้รับ FCM(ทางเส้น เลือด)1,000 มก.	153	10.3	16.2	57.7	-การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินในกลุ่ม high ferritin มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็ก ทางการรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ -ระดับ ferritin ในกลุ่ม high ferritin และ low ferritin มีระดับสูงกว่ากลุ่มที่ ได้รับเหล็กทางการรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	2:เป้าหมายของferritin ต่ำ ได้รับ FCM(ทางเส้นเลือด) 200 มก.	152	10.5	16.1	56.4	-ระดับ TSAT เพิ่มมากขึ้นทั้ง 3 กลุ่ม โดยกลุ่ม high ferritin เพิ่มมากกว่า กลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	3: Ferrous sulfate100 มก. ของเหล็ก(2ครั้ง/วัน)	308	10.4	15.5	57.3	

Charytanetal.²⁸ ทำการศึกษาในปี พ.ศ.2548 ศึกษาในคนไข้ non-dialysis CKD จำนวน 96 คนที่มีฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10.5 กรัม/เดซิลิตร, TSAT น้อยกว่าร้อยละ 25 และ ferritin น้อยกว่า 300 นาโนกรัม/มิลลิลิตรโดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ ferrous sulphate (ขนาด 325 มก. 3 ครั้งต่อวัน) เป็นเวลา 29 วัน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ iron sucrose ขนาด 200 มก.ทุกสัปดาห์จำนวน 5 ครั้ง โดยทั้งสองกลุ่มจะเริ่มให้ erythropoietin 2,000 ยูนิต ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์เป็นจำนวน 6 ครั้งและมีการประเมินผลที่ 14 วันหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้าย ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันระหว่างการได้รับ ferrous sulphate และ iron sucrose แต่มีการเพิ่มขึ้นจากระดับเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ได้ iron sucrose มีสัดส่วนของคนที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 11กรัม/เดซิลิตร ร้อยละ 54.2 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม ferrous sulphate คือ ร้อยละ 31.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.028$) โดยในคนไข้ที่มีระดับ serum ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มิลลิลิตรพบว่า ในกลุ่มที่ได้ iron sucrose นั้น ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 1.4 กรัม/เดซิลิตรเทียบกับกลุ่ม ferrous sulphate คือ 0.9 กรัม/เดซิลิตรโดยมีการเพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่ม ferrous sulphate พบผลข้างเคียงทางทางเดินอาหารมากกว่า คือ ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน

การศึกษาของ Van Wyck et al.²⁹ ในปี พ.ศ.2548 เป็นการศึกษา randomized, controlled trial ศึกษาในคนไข้ non-dialysis CKD ระยะ 3-5 ที่มี ฮีโมโกลบิน ≤ 11 กรัม/เดซิลิตร, TSAT $\leq$ ร้อยละ 25 และ ferritin < 300 นาโนกรัม/มิลลิลิตรโดยได้รับ erythropoietin ขนาดคงที่หรือไม่ได้ erythropoietin ในช่วง 8 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษาและไม่มี การเปลี่ยนแปลงระหว่างการ ศึกษา โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ iron sucrose ทางเส้นเลือดขนาด 1,000 มก.แบ่งให้ใน 14 วันและกลุ่มที่ได้ ferrous sulfate ทาง การรับประทานขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวัน เป็นเวลา 56 วัน ผลการศึกษาพบว่า ในคนไข้ทั้งหมด 161 คน แบ่งเป็นกลุ่มได้รับเหล็กทางเส้นเลือด 79 คน และ กลุ่มได้รับทางการรับประทาน 82 คน พบว่าในกลุ่มได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน ≥ 1 กรัม/เดซิลิตร มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มได้รับทางการรับประทาน (ร้อยละ 44.3 และ 28% , $p=0.03$) และมีการเพิ่มของ serum ferritin ในกลุ่มได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ผลข้างเคียงทางด้านทางเดินอาหารพบมากในกลุ่มได้รับทางการรับประทาน

การศึกษาของ Spinowitz et al.³⁰ ในปี พ.ศ.2551 ทำการศึกษาในคนไข้ non-dialysis CKD เป็น phase III คนไข้ทั้งหมด 304 คน โดยเป็นไตเรื้อรังระยะ 1-5 แบ่งคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่มอัตราส่วน 3 ต่อ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดคือ ferumoxytol จำนวน 228 คน ให้ ferumoxytolขนาด 510 มก.สอง ครั้งในช่วง 2-8 วัน และกลุ่มที่ได้ ferrous fumarateทางการรับประทานขนาด 200 มก.สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 21 วัน โดยคนไข้ต้องได้รับ erythropoietin ขนาดคงที่หรือไม่ได้ erythropoietin และระหว่างการ ศึกษาไม่มีการปรับขนาด ผลการศึกษาพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทาน (0.82 และ 0.16กรัม/เดซิลิตร , $p<0.0001$), การ

เพิ่มขึ้นของ ferritin ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือด(ค่าเฉลี่ยระดับ ferritin ที่เพิ่มขึ้น ,381.8 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) มากกว่ากลุ่ม oral iron (6.9 นาโนกรัม/มิลลิลิตร)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) และค่าเฉลี่ย TSAT ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือด (เพิ่มขึ้นร้อยละ 9.8) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทาน (เพิ่มขึ้นร้อยละ 1.3, $p<0.0001$) ผลข้างเคียงในกลุ่มได้รับทางการรับประทานพบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือด (ร้อยละ 24 และร้อยละ10.6) โดยพบว่าเป็นท้องผูกและอาเจียนเป็นส่วนใหญ่

การศึกษาของ Qunibiet al.³¹ ศึกษาในปี พ.ศ.2554ทำการศึกษาใน CKD ที่มีค่าการทำงานของไต ($eGFR \leq 45$ มล/นาที/1.73ม², ฮีโมโกลบิน ≤ 11 กรัม/เดซิลิตร,TSAT $\leq$ ร้อยละ 25และ ferritin ≤ 300 นาโนกรัม/มิลลิลิตรโดยที่ใช้ erythropoietin ขนาดคงที่หรือไม่ใช้ erythropoietin มีคนไข้ทั้งหมด 250คน แบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้ ferric carboxymaltose ทางเส้นเลือดขนาด 1,000 มก.ฉีดในเวลา15 นาที โดยอาจเพิ่มอีก 500 มก.เป็นจำนวน 2 ครั้งในระยะห่าง 2 อาทิตย์ ถ้า TSAT < ร้อยละ 30 และ ferritin < 300 นาโนกรัม/มิลลิลิตร(147คน) โดยเทียบกับกลุ่ม ferrous sulfate ทางการรับประทานขนาด 325 มก.สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 56 วัน (103 คน) จากการศึกษาพบว่ามีจำนวนคนไข้ร้อยละ 42 ที่ได้รับ ferric carboxymaltose มากกว่า 1 ครั้ง และการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน ≥ 1 กรัม/เดซิลิตรในกลุ่มที่ได้รับทางเส้นเลือดมีจำนวนร้อยละ 60.4 โดยมากกว่าได้รับทางการรับประทานซึ่งพบร้อยละ 34.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับทางเส้นเลือดพบระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่คือ ท้องผูก ซึ่งพบมากในกลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานได้ถึงร้อยละ17.5เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับทางเส้นเลือดพบร้อยละ1.4

ในปี พ.ศ.2551 ได้มี systematic review และ meta-analysis โดย Benaya Rozen-Zvi et al³² โดยได้รวบรวมการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial เปรียบเทียบ กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดกับกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานใน hemodialysis, peritoneal dialysis และ non-dialysis CKD ($GFR < 60$ มล/นาที) โดยรวบรวมการศึกษาได้ทั้งหมด 13 การศึกษาโดยเป็นการศึกษาจาก non-dialysis CKD 6 การศึกษา พบว่าการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากจุดเริ่มต้นในกลุ่มกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทาน 0.31 กรัม/เดซิลิตร(95% CI 0.09-0.53) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ระดับ serum ferritin เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมากกว่า กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานคือ 213.35 นาโนกรัม/มิลลิลิตร(95%CI, 56.5-370.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ transferrin saturationในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดเพิ่มมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานคือร้อยละ 9.45(95%CI 1.9-17.1) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ all-cause mortality ไม่มีความแตกต่างในทั้งสองกลุ่ม และผลข้างเคียงจากการได้เหล็กไม่มีความแตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2555 Cochrane review³³ รวบรวมการศึกษาการใช้กลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดในคนไข้ไตเรื้อรังทั้งในกลุ่ม hemodialysis, peritoneal dialysis และ non-dialysis CKD ซึ่งมี 10 การศึกษาที่เป็นการศึกษาในกลุ่ม non-dialysis CKD พบว่าในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยมากกว่า 0.9 กรัม/เดซิลิตร (95% CI 0.44-1.37) และจำนวนคนไข้ที่มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัม/เดซิลิตรมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทาน โดยมี Risk ratio 1.7 (95%CI 1.36-2.12) และระดับ ferritin ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางการรับประทานคือ 243.3 ไมโครกรัม/ลิตร (95% CI 188.7, 297.8) และระดับ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10.20 (95%CI 5.56,14.83) แต่การการลดของขนาดยาและการหยุดการใช้ erythropoietin ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตทั้งหมด อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และผลข้างเคียงจากเหล็กของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2557 มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือด 2 ชนิด³⁴ คือ ferumoxytol และ iron sucrose ในคนไข้ภาวะซีดจากการขาดเหล็กในกลุ่ม hemodialysis และ non-dialysis CKD เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทั้ง 2 ชนิด เป็น phase II, randomized, open-label, active controlled, multicenter clinical trial โดยรวบรวมคนไข้ทั้งหมด 162 คน แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ ferumoxytol ขนาด 1,020 มก.จำนวน 80 คน(2 ครั้ง ครั้งละ 510 มก.) และกลุ่มที่ได้ iron sucrose ขนาด 1,000 มก.จำนวน 82 คน ให้ทางเส้นเลือดแบบช้า(slow injection) (10 ครั้งสำหรับ hemodialysis และ 5 ครั้ง สำหรับ non-dialysis) โดยคนไข้มี ฮีโมโกลบินน้อยกว่า 11 กรัม/เดซิลิตร, transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 30และค่าการทำงานของไต(eGFR)น้อยกว่า 60 มล/นาที/1.73ม² พบว่าค่าเฉลี่ยของเวลาในการให้ยาต่อครั้งของ ferumoxytol คือ 50 วินาที และในกลุ่ม iron sucrose คือ 7.9 นาที (474 วินาที) ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม การเพิ่มขึ้นของ ฮีโมโกลบิน, TSAT, ferritin และ serum iron ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม

จากการศึกษาที่เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานในคนไข้ที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตและได้รับ ESA ทั้งหมด 6 การศึกษาพบว่า การให้เหล็กทางเส้นเลือดสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้มากกว่าการให้ทางการรับประทาน นอกจากนี้พบว่าระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลต่อการใช้ ESA นั้นมีทั้งที่สามารถลดขนาดของ ESA ได้และที่มีขนาดที่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 วิธี ซึ่งผลข้างเคียงของทั้ง 2 วิธีไม่มีความแตกต่างกัน ดังสรุปในตารางที่ 7

จากผลการศึกษาทั้งหมดพบว่าการให้เหล็กทางเส้นเลือดในคนไข้ non-dialysis CKD นั้นมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ดีกว่าการให้เหล็กโดยการรับประทาน และยังช่วยลดการใช้หรือลดขนาดยา erythropoietin stimulating agent ได้ นอกจากนี้การให้เหล็กทางเส้นเลือดสามารถเพิ่มระดับ TSAT และ ferritin ได้ดีกว่า oral iron

ตารางแสดงที่ 7 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานคนไข้ไตเรื้อรังที่ได้รับ ESA

การศึกษา ESA	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (ก/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นก/มล)	ผลการศึกษา
Stove et al. พ.ศ. 2544 : ESA2,000ยูนิต (2/สัปดาห์) -ปรับขนาด ESA	1: iron sucrose ขนาด 300 มก. ต่อเดือน (5.2เดือน) 2:ferrous sulfate ขนาด 200 มก. รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน (5.2 เดือน)	22 23	9.9 9.7	NA NA	100 74	-การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันทางสถิติ - serum ferritin เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับทางเส้นเลือดมากกว่ากลุ่ม ที่ได้ทางการรับประทาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (330 และ 95 ไมโครกรัม/ลิตร)
Agarwal et al. พ.ศ.2546 : ESA2,000ยูนิต (2/สัปดาห์) -ไม่มีการปรับ ขนาด ESA	A: ferrous sulfate ขนาด 200 มก. 3 ครั้งต่อวัน(3 เดือน) B: iron dextran ทางเส้น เลือด(100 มก. 2 ครั้งต่อ เดือน)	20 20	6.26 5.83	63.56 59.78	190.27 181.44	-ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มมากขึ้นทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ -โดยกลุ่มที่ได้ iron dextran มีการเพิ่มขึ้นมากกว่า ferrous sulphateอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ -กลุ่ม iron dextran ระดับ serum iron, serum ferritin, TSAT และ iron stores ในไขกระดูกมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ(ferrous sulfate ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ)

ตารางแสดงที่ 7(ต่อ) การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานคนไข้ไตเรื้อรังที่ได้รับ ESA

การศึกษา ESA	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (ก/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นก/มล)	ผลการศึกษา
Charytanetal. พ.ศ.2548 :ESA2,000ยูนิต (1สัปดาห์)	A: Ferrous sulphate (325 มก. 3 ครั้งต่อวัน) 29 วัน B: iron sucrose (200 มก. ทุกสัปดาห์จำนวน 5 ครั้ง)	48 48	9.7 9.8	16.2 16.1	103.0 125.0	-การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม -การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินไม่แตกต่างกันระหว่าง -กลุ่มที่ได้ iron sucrose มีสัดส่วนของคนที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 11 กรัม/เดซิลิตร ร้อยละ 54.2 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม Ferrous sulphate คือ ร้อยละ 31.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.028)
Van Wyck et al. พ.ศ.2548 :ESA ขนาดคงที่	A:Ferrous sulfate(325 มก.3ครั้งต่อวัน):56 วัน B: iron sucrose(ขนาด 1,000 มก. แบ่งให้ใน 14 วัน)	82 79	10.1 10.2	16.7 16.4	103.8 92.6	-กลุ่มได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมีการเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบิน ≥ 1 กรัม/เดซิลิตร มากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 44.3 และ 28%, p=0.03) -การเพิ่มของ serum ferritinและ TSAT ในกลุ่มได้รับเหล็กทางเส้นเลือดมากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p<0.001,p=0.04)

ตารางแสดงที่ 7(ต่อ)การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับการให้เหล็กทางการรับประทานคนไข้ไตเรื้อรังที่ได้รับ ESA

การศึกษา ESA	กลุ่มที่ศึกษา (เหล็ก)	จำนวน (ราย)	ระดับ ฮีโมโกลบิน เฉลี่ย (ก/ดล)	TSAT เฉลี่ย (ร้อยละ)	Ferritin เฉลี่ย (นก/มล)	ผลการศึกษา
Spinowitz et al. พ.ศ.2551 :ESA ขนาดคงที่ หรือไม่ได้รับESA	A: ferrous fumarate (200 มก. สามครั้งต่อ วัน) : 21 วัน	76	9.96	10.1	143.5	-การเพิ่มขึ้นของฮีโมโกลบินจากเริ่มต้นในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้น เลือดมากกว่ากลุ่มได้รับทางการรับประทาน (0.82 และ 0.16 กรัม/ เดซิลิตร, $p<0.0001$)
	B: ferumoxytol ขนาด 510 มก. สองครั้งในช่วง 2-8 วัน	228	9.96	11.3	146.1	-การเพิ่มขึ้นของ ferritin และTSAT ในกลุ่มที่ได้รับเหล็กทางเส้น เลือดมากกว่ากลุ่ม oral iron อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$)
Qunibiet al. พ.ศ.2554 :56 วัน(A)	A: ferrous sulfate (325 มก. 3ครั้งต่อวัน)	103	10.0	15.8	104.8	-การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน ≥ 1 กรัม/เดซิลิตรในกลุ่มที่ได้รับ ทางเส้นเลือดมีจำนวนร้อยละ 60.4 โดยมากกว่าได้รับทางการ รับประทานซึ่งพบร้อยละ 34.7 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
	B: ferric carboxymaltose(1,000 มก. ฉีดในเวลา 15 นาที)	147	10.1	15.4	111.8	-ระดับ serum ferritin และ TSAT เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับทางเส้น เลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับทางการรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ

การให้เหล็กทางเส้นเลือดในไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทางไตที่ได้รับ erythropoietin therapy

ในผู้ป่วย CKD มีข้อจำกัดในการนำ serum ferritin มาใช้ในการวินิจฉัยการขาดธาตุเหล็ก 2 ประการ ประการแรกคือ serum ferritin เป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กในแหล่งสะสม ไม่ได้บ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่พร้อมจะนำไปสร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้นจึงไม่สามารถนำมาใช้บ่งบอกถึงภาวะ functional iron deficiency ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ประการที่สอง serum ferritin เป็น acute phase protein ชนิดหนึ่งที่สร้างจากตับ ในภาวะที่มีการอักเสบซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ในผู้ป่วย CKD ระดับ serum ferritin จะมีค่าสูงขึ้นโดยไม่ขึ้นกับปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกาย

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการใช้ค่า serum ferritin เพียงอย่างเดียวในการประเมินภาวะขาดธาตุเหล็กของผู้ป่วย ESRD ให้ผลที่อาจแปลด้วยความยากลำบาก จึงจำเป็นต้องอาศัยค่า transferrin saturation ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงปริมาณธาตุเหล็กที่จับอยู่กับโปรตีน transferrin ในกระแสเลือด มาช่วยในการวินิจฉัยเพิ่มเติม โดย KDOQI guideline ปีพ.ศ. 2549 แนะนำให้คงระดับ serum ferritin ในผู้ป่วยฟอกเลือดให้อยู่ในระดับที่มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล ระดับ transferrin saturation มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และระดับ serum ferritin สูงสุดที่แนะนำไม่ควรมากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. จาก K/DOQI ได้แนะนำให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก⁵ เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีกว่าการให้รับประทานจากการศึกษา meta-analysis⁷⁻⁹

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลล่าสุดจากการศึกษาที่ชื่อ Dialysis patients' Response to I.V. iron with Elevated ferritin (DRIVE) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. โดยการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทางหลอดเลือด มีระดับฮีโมโกลบิน ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถลดขนาดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ลงประมาณร้อยละ 20¹⁰⁻¹¹ นอกจากนี้พบว่าจากการศึกษา meta-analysis ของ พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ และคณะ¹² เปรียบเทียบผลของการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดจาก 41 การศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 30 พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดสามารถลดขนาดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดลงประมาณ $1,506 \pm 427$ unit ต่อสัปดาห์

นอกจากนี้จะเห็นได้ว่าระดับเป้าหมายในการให้เหล็กของแต่ละ guideline ของแต่ละประเทศก็แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 8 และในประเทศญี่ปุ่นก็มีการกำหนดระดับ serum ferritin 100 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation ร้อยละ 20 ซึ่งมีระดับที่ต่ำกว่าประเทศอื่น ๆ อย่างเห็นได้ชัด ในขณะที่ผู้ป่วยญี่ปุ่นที่ได้รับการฟอกเลือดกลับมีอายุที่ยืนยาวมากที่สุดในโลก จึงทำให้มีคำถามว่าในประเทศไทย เราควรที่จะกำหนดระดับ serum ferritin และ transferrin saturation เท่าไร

ตารางที่ 8 สรุปแนวทางการให้เหล็กและระดับ serum ferritin ที่ยอมรับได้ของแนวทางปฏิบัติของแต่ละประเทศ³⁵

Organization	Indication to iron therapy	Upper limits
KDIGO, ⁷ 2012	ESA-naïve and ESA therapy • Serum ferritin <500 ng/mL • TSAT <30%	Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%
ERBP, ⁸ 2013	ESA-naïve • CKD-ND • Serum ferritin <200 ng/mL • TSAT <25% • CKD-5D • Serum ferritin <300 ng/mL • TSAT <25% ESA therapy • CKD all stages • Serum ferritin <300 ng/mL • TSAT <30%	Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30% Serum ferritin 500 ng/mL TSAT 30%
KDOQI, ¹³ 2013	• CKD all stages • Serum ferritin <500 ng/mL • TSAT <30%	None (if high ferritin, weigh potential risks and benefits of persistent anaemia, ESA dosage, comorbid conditions, and health-related quality of life)
Canadian Guidelines, ¹⁴ 2013	• CKD all stages • Serum ferritin <500 ng/mL • TSAT <30%	None
NICE, ¹¹ 2015	• CKD all stages • Serum Ferritin <200 ng/mL • TSAT <20% (unless ferritin >800 ng/mL) • %HRC less than 6% (unless ferritin >800 ng/mL)	Serum ferritin 500–800 ng/mL
CARI, ⁹ 2013	• Serum Ferritin <200 ng/mL • TSAT <20%	Serum Ferritin 1200 ng/mL TSAT 30%

สำหรับประเทศไทยจากฐานข้อมูลของ Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) ของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2553 พบว่าร้อยละ 91.1 ของผู้ป่วยที่ฟอกเลือดได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดปริมาณยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดเฉลี่ยเท่ากับ $6,805.0 \pm 5,034.6$ unit ต่อสัปดาห์ ระดับ serum ferritin เฉลี่ยเท่ากับ 681.1 ± 702.5 mg/dL และระดับ transferrin saturation เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 13.7 ± 19.9 ¹³ รัฐบาลต้องรับภาระในส่วนของการใช้จ่ายของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดเป็นจำนวนเงินที่สูงมากประมาณ 1,864,179,200 บาทต่อปี ผ่านกรมบัญชีกลาง กองทุนของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสำนักงานประกันสังคม และถึงแม้ว่าในปัจจุบันสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสำนักงานประกันสังคมได้กำหนดแนวทางการเบิกจ่ายยากระตุ้น

การสร้างเม็ดเลือดตามระดับค่าฮีมาโตคริตในเลือด โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กำหนดให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด 4,000 unit x 8 ครั้งต่อเดือน เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 30 ในขณะที่ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด 4,000 unit x 4 ครั้งต่อเดือน เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดมากกว่าร้อยละ 30 ในขณะที่สำนักงานประกันสังคมกำหนดให้จ่ายยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ไม่เกินหนึ่งพันหนึ่งร้อยยี่สิบห้าบาทต่อสัปดาห์ เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 36 และให้จ่ายยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดไม่เกินเจ็ดร้อยห้าสิบบาทต่อสัปดาห์ เมื่อมีค่าฮีมาโตคริตในเลือดมากกว่าร้อยละ 36 แต่ยังไม่มีการกำหนดเกณฑ์ของการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดในการเบิกจ่ายยาโดยตรง ทำให้ผู้ป่วยส่วนมากไม่ได้ธาตุเหล็กทดแทน ซึ่งปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าธาตุเหล็กถูกกว่าราคายากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ประมาณ 5 เท่า และจากข้อมูลเบื้องต้นจะเห็นได้ว่าการให้เหล็กทดแทนทางหลอดเลือด สามารถลดปริมาณการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ประมาณ 72,000 unit/คน/ปี ซึ่งจากฐานข้อมูลของ TRT มีผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งสิ้น 32,000 คน ดังนั้นจึงคาดว่าจะการให้ธาตุเหล็กทดแทนทางหลอดเลือดในผู้ป่วยฟอกเลือดน่าจะสามารถค่าใช้จ่ายของรัฐบาลได้ประมาณ 411,216,000 บาทต่อปี รวมทั้งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการรักษาของประเทศ (clinical practice guideline) ได้อีกด้วย

ผลข้างเคียงจากการให้เหล็กทางเส้นเลือด

เหล็กเป็นสารที่สำคัญซึ่งทำหน้าที่นำพาออกซิเจนไปให้เม็ดเลือดแดงและเซลล์ส่วนใหญ่ในร่างกายเป็นส่วนสำคัญในการสร้าง adenosine triphosphate ซึ่งในทางกลับกันเหล็กที่มีปริมาณมากเกินไปนั้นก็อาจเกิดผลเสียต่อร่างกายได้จนเกิดภาวะเหล็ก(iron overload)มีการสะสมของเหล็กในเนื้อเยื่อ โดยภาวะปกติในร่างกายจะมี hepcidin เป็นตัวควบคุมการดูดซึมเหล็กที่ลำไส้และป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเหล็กเกินในร่างกาย การให้เหล็กทางเส้นเลือดจะทำให้กลไกการควบคุมโดย hepcidin เสียไป จึงได้สรุปอันตรายจากการให้เหล็กทางเส้นเลือดนั้นไว้ดังนี้คือ

36

1) ภาวะเหล็กเกิน (Iron overload)

โดยการศึกษาส่วนใหญ่เป็นคนที่ไข้ที่ฟอกเลือดทางเส้นเลือด เมื่อทำการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบว่าที่ T1 contrast and T2 contrast MRI พบ hepatic iron overload ในระดับน้อยถึงรุนแรงเป็นจำนวนถึงร้อยละ 84 โดยพบว่าเป็นระดับรุนแรงถึงร้อยละ 36 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของเหล็กที่ให้ทางเส้นเลือดเป็นเวลานานหลายปีและใช้ในปริมาณที่สูง³⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อทำการ autopsy ในคนที่ไข้ที่ฟอกเลือดทางเส้นเลือดพบภาวะ hepatosplenic siderosis ร้อยละ 36 และพบว่าเจอเหล็กสะสมในต่อมหมวกไต ต่อมน้ำเหลือง และ ปอด และพบปริมาณน้อยที่ หัวใจ ไต และ ตับอ่อน

2.การเกิด oxidative stress (Free iron and oxidative stress)

ภาวะ oxidative stress มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะ atherosclerosis และการเกิดโรคหัวใจ โดยมีการศึกษาในหนู³⁸ เพื่อดูผลของการให้เหล็กทางหลอดเลือดในด้าน lipid oxidation และการทำลายเซลล์ (cell injury) โดยใช้ proximal tubule ของหนู และ human proximal tubule พบว่า เหล็กแต่ละแบบมีการเกิด lipid oxidation เหมือนกันโดยที่พบว่า iron sucrose ทำให้เกิดการทำลายเซลล์มากที่สุด รองลงมาคือ iron glucose และ iron dextran และยังพบว่าที่ aortic endothelial cell มี cell injury ผลต่อไตนั้นพบว่ามีการศึกษาในคนไข้โรคไตเสื่อมพบว่าหลังจากให้เหล็กทางเส้นเลือดจะมี ระดับ proteinuria เพิ่มขึ้น โดยพบมากใน iron sucrose และในคนไข้โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย พบว่ามีความสัมพันธ์ของ common carotid artery intima-media thickness ซึ่งเป็น marker ของ atherosclerosis กับปริมาณของธาตุเหล็กที่ได้ทางเส้นเลือดและระดับ serum ferritin³⁹ มีการศึกษาที่ทำในคนไข้ที่ฟอกเลือดทางเส้นเลือดโดยการให้เหล็กทางเส้นเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์ oxidative stress เพิ่มขึ้น

กลไกหลักของร่างกายที่ใช้ป้องกันการเกิด unbound iron คือ hepcidin ,transferrin ,ferroportin และ ferritin มีการศึกษาให้เหล็กทางเส้นเลือดคือ iron sucrose 100 มิลลิกรัมในคนปกติพบว่า unbound iron เพิ่มขึ้นถึง 4 เท่า และพบมี superoxide generation ถึงร้อยละ 53-70 โดย free iron สามารถทำให้เกิด hydrogen peroxide และส่งผลให้เกิด hydroxyl radical ซึ่งสารตัวนี้มีความเป็นพิษสูงเกิด denature ของ lipid , proteins และ DNA เกิดสาร reactive oxygen species (ROS) เพิ่มขึ้น⁴⁰

3.การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular disease)

เนื่องจากการให้เหล็กทางเส้นเลือดทำให้เกิด oxidative stress ส่งผลต่อ vascular endothelium เกิดภาวะ atherosclerosis มากขึ้นและมีการหนาขึ้นของ carotid artery media-intima ซึ่งมีความสัมพันธ์กับสัดส่วนของขนาดเหล็กที่ให้ทางเส้นเลือดในแต่ละปี โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างปริมาณเหล็กกับ protein oxidation product ใน atherosclerotic plaques และ ระดับ serum ferritin มีความสัมพันธ์กับปริมาณของเหล็กและ lipid oxide ใน carotid endarterectomy specimens จากคนไข้มีภาวะ atherosclerosis⁴¹

4.การติดเชื้อ (Infection)

เหล็กเป็นอาหารที่ดีของเชื้อโรคที่ใช้ในการเจริญเติบโตการให้เหล็กทางเส้นเลือดอาจทำให้เชื้อโรคเจริญเติบโตมากขึ้น นอกจากนี้ภาวะเหล็กเกินยังทำให้เกิดภาวะ CD4+ T –cell depletion เกิดอันตรายต่อเซลล์เกิดภาวะ immune dysfunction ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เหล็กทางเส้นเลือด โดยพบว่า การให้เหล็กทางเส้นเลือดขนาดสูงทำให้กลไก phagocytic activity และความสามารถในการทำลายเชื้อโรคลดลง โดยมีการศึกษาของ Parkkinen et al ⁴² ในคนไข้ฟอกเลือดทางเส้นเลือดที่ได้รับเหล็กทางเส้นเลือด โดยใช้ iron sucrose พบว่ามี free iron ในกระแสเลือดและเมื่อนำเลือดมาใช้เพาะเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* จะ

มีการเจริญเติบโตได้ดี ถึงแม้ว่าในทางคลินิกการให้เหล็กทางเส้นเลือดกับภาวะติดเชื้อมีแนวโน้มชัดเจนแต่อย่างไรก็ตาม ควรให้เหล็กทางเส้นเลือดเมื่อภาวะติดเชื้อมีขึ้นแล้ว

จากการศึกษาของ Brookhart MA และคณะ⁴³ พบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดแบบให้เป็นครั้งๆ (bolus) ซึ่งในการศึกษานี้ได้กำหนดค่าจำกัดความไวคือการให้เหล็กอย่างน้อยครั้งละ 100 มิลลิกรัมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อเนืองกัน และพบว่าการให้เหล็กแบบให้เป็นครั้งๆ เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการติดเชื้อมาก่อนหรือผู้ป่วยที่ใส่สายฟอกเลือดแบบ permanent catheter

5. การเสียชีวิต

จากการศึกษาของ Kuo KL และคณะ⁴⁴ พบว่าการให้เหล็ก ferric chloride hexahydrate ทางหลอดเลือดในขนาดเกิน 840 มิลลิกรัมต่อ 6 เดือนพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด 3.1 เท่า (95%CI 1.6-6.3) เมื่อมีการติดตามที่ 1 ปี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดขนาดเกิน 300 มิลลิกรัมต่อเดือนและ 400 มิลลิกรัมต่อเดือน เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ หลังจากเมื่อมีการติดตามเฉลี่ย 1.7 ปี⁴⁵

แต่อย่างไรก็ตามพบว่าจากการศึกษา meta-analysis⁴⁶ ที่รวบรวม 24 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trial พบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นเลือดได้ โดยที่ความเสี่ยงทางด้านภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหรืออัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

- 1) เพื่อศึกษาถึงผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- 2) เพื่อศึกษาถึงผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
- 3) เพื่อศึกษาถึงผลของการให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

6. คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน(Hypothesis)

1. การให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดสามารถลดภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้หรือไม่
2. การให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดสามารถปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้หรือไม่

3. การให้ธาตุเหล็กทางเส้นเลือดสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้หรือไม่

7. คำสำคัญ (Keywords): iron deficiency, anemia, erythropoietin dose, ferritin, transferrin saturation, hemodialysis

8. รูปแบบการวิจัย (Research Design): Multicenter, Randomized, Open Label Study

9. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

- ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือด
- ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดแบบผู้ป่วยนอก 5 โรงพยาบาล

Inclusion criteria

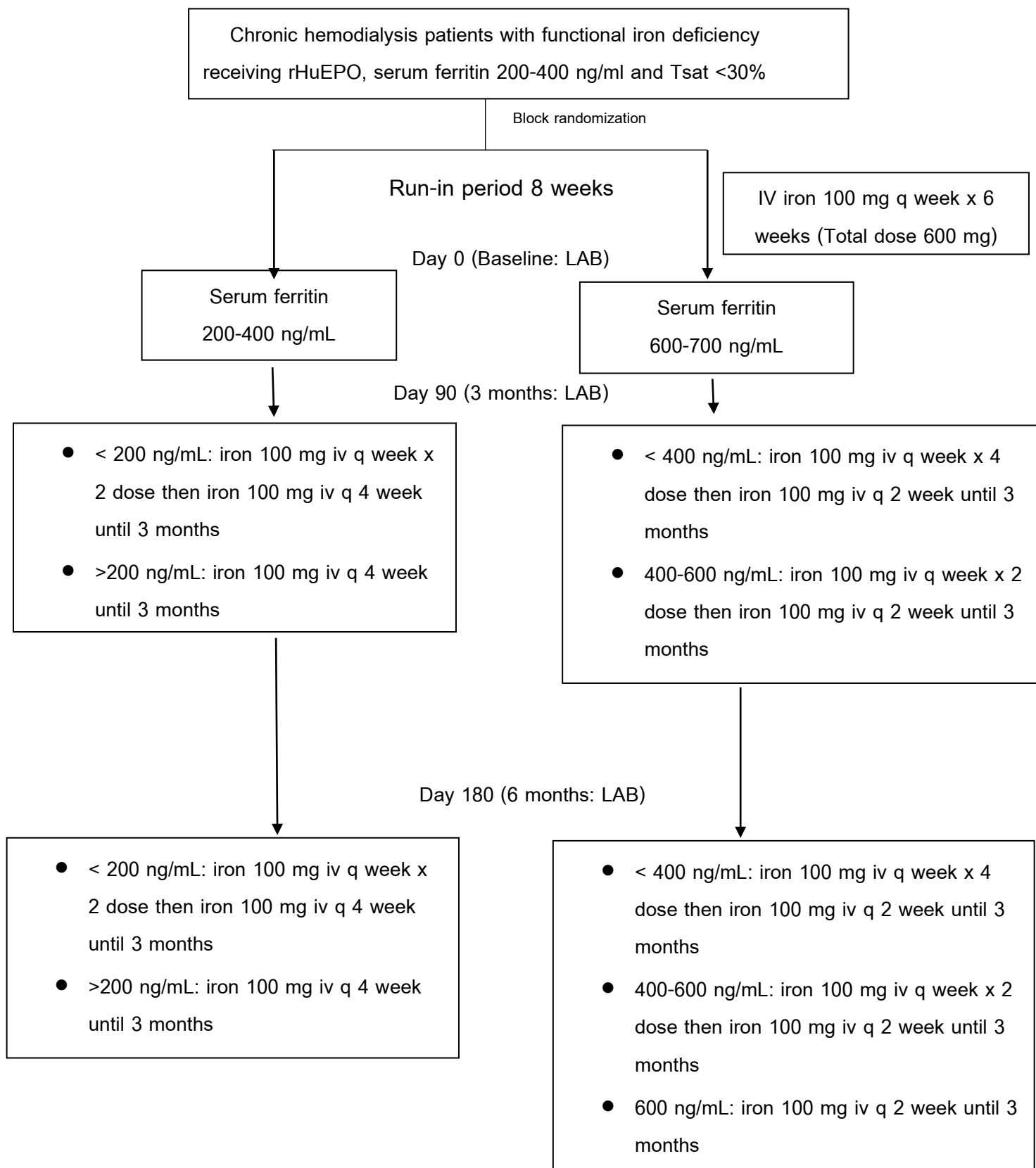
- 1) ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี
- 2) ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาอย่างน้อย 3 เดือน
- 3) มีภาวะ functional iron deficiency คือมีระดับ serum ferritin 200-400 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 30
- 4) มีระดับ Hb ระหว่าง 8-13 กรัมต่อเดซิลิตร

Exclusion criteria

- 1) มีภาวะเลือดออกจากระบบทางเดินอาหาร
- 2) ได้รับเลือดในระหว่างอยู่ในงานวิจัย
- 3) มีภาวะติดเชื้อ
- 4) แพ้ยาในกลุ่มธาตุเหล็ก

วิธีการวิจัย/วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยไตเสื่อมที่ได้รับการฟอกเลือดและมีภาวะ functional iron deficiency คือมีระดับ serum ferritin ระหว่าง 200-400 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 30 จะถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธี block of four randomization



คือกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 200-400 นาโนกรัม/มล.และกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 500-700 นาโนกรัม/มล. โดยจะมีช่วง run-in period ที่ 8 สัปดาห์ โดยในกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 500-700 นาโนกรัม/มล. จะได้รับยาเหล็กจะได้รับขนาด 100 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ (ขนาดยาทั้งหมด 600 มิลลิกรัม) เพื่อให้มีระดับ serum ferritin 500-700 นาโนกรัม/มล. ก่อนจะเข้าสู่ระยะ observation period ในขณะที่ในกลุ่มที่ต้องการระดับ serum ferritin 200-400 นาโนกรัม/มล. ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มควบคุมจะไม่ได้รับยาเหล็ก เนื่องจากมีระดับ serum ferritin 200-400 นาโนกรัม/มล. ตั้งแต่ตอนเริ่มต้นเข้าร่วมวิจัย หลังจากนั้นจะมีการติดตามการรักษาทุก 3 เดือน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับธาตุเหล็ก [ระดับ serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation] ระดับความเข้มข้นเลือด และปริมาณการให้ยา กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด

ในระหว่างที่ติดตาม หากมีการลดลงของระดับ serum ferritin จากระดับที่กำหนดจะมีการให้ยาเหล็กทดแทน เพื่อรักษาระดับ serum ferritin ให้ได้ตามที่กำหนดไว้ในแต่ละกลุ่มคือ 200-400 นาโนกรัม/มล. และ 500-700 นาโนกรัม/มล. รวมถึงจะมีการปรับปริมาณการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นเลือดอยู่ระหว่าง 10.0-11.5 กรัมต่อเดซิลิตร และเมื่อสิ้นสุดจากการติดตามรักษาที่ 6 เดือน จะมีการตรวจเลือดระดับความเข้มข้นเลือด, ระดับ serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC) , transferrin saturation ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด และ inflammatory markers เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับ serum ferritin 200-400 นาโนกรัม/มล. และในกลุ่มที่มีระดับ serum ferritin 500-700 นาโนกรัม/มล.

จากการศึกษาของ Kapoian และคณะ¹¹ พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดสามารถลดขนาดยา rHuEPO ลง $7527 \pm 18,021$ unit ต่อสัปดาห์ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ธาตุเหล็กต้องเพิ่มขนาดยา rHuEPO ขึ้นไป $649 \pm 19,987$ unit ต่อสัปดาห์ เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

$$\begin{aligned}
 Z_{\alpha} &= Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)} \\
 Z_{\beta} &= Z_{0.10} = 1.28 \\
 \text{สูตร } n/\text{group} &= \frac{2 [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \sigma]^2}{d} \\
 \sigma &= 19,029 \\
 d &= 8,176 \\
 \text{เมื่อแทนค่า } n &= 2 \times [(1.96 + 1.28) \times (19,029) / (8,176)]^2 \\
 &= 114
 \end{aligned}$$

จะต้องทำการศึกษาในประชากรอย่างน้อยกลุ่มละ 114 คน

10.การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการศึกษาจะทำการรวบรวมข้อมูลที่วัดได้ทั้งหมดลงในแบบฟอร์มที่จัดทำขึ้น ซึ่งประกอบไปด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, ระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย, ประเภทของ vascular access, สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง, ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (วัดเป็นค่าการขจัดครีเอตินีน), น้ำหนักแห้ง, ดัชนีมวลกาย, ค่าความพอเพียงในการฟอกเลือด, วิธีการฟอกเลือด, คุณภาพของน้ำยาฟอกเลือด
2. ข้อมูลที่ศึกษาได้แก่ระดับเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hemoglobin, hematocrit) ระดับเหล็กในร่างกาย (serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation) ปริมาณของยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดก่อนและ 6 เดือน หลังจากการศึกษา

Measurement

	Baseline	3 months	6 months
Anemia parameters (Hemoglobin,Hematocrit , reticulocyte count)	X	X	X
Iron status [serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), transferrin saturation, reticulocyte hemoglobin content (CHr)]	X	X	X
Inflammatory markers (C-reactive protein, beta-2 microglobulin)	X	X	X
Erythropoietin dose	X	X	X

11. การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่าเฉลี่ยเลขคณิต±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่ม โดยใช้ unpaired T-test (normal distribution)
- ใช้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

12. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

หลักการเคารพในบุคคล

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอ่านเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ผู้เข้าร่วมวิจัยลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัย

หลักผลประโยชน์

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัย ในด้านการรักษาภาวะซีด การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

หลักยุติธรรม

ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

13. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

หน่วยงานที่จะนำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์ และประเด็นการใช้ประโยชน์

กระทรวงสาธารณสุข และองค์กรที่เกี่ยวข้องในระบบสุขภาพของประเทศ	1. สามารถนำมาใช้ประกอบการวางแผนในการกำหนดแนวทางการเบิกจ่ายยารักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสำนักงานประกันสังคม 2. สามารถลดค่าใช้จ่ายของการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่สูงมากประมาณ 1,864,179,200 บาทต่อปี ซึ่งคาดว่าจะการรักษาดูแลการให้ธาตุเหล็กจะสามารถลดปริมาณการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดประมาณ 72,000 unit/คน/ปี ซึ่งจากฐานข้อมูลของ TRT มีผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งสิ้น 32,000 คน ดังนั้นจึงคาดว่าจะสามารถค่าใช้จ่ายของรัฐบาลได้ประมาณ 411,216,000 บาทต่อปี
--	---

	3. มีแนวทางการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยพอกเลือดของประเทศไทย ซึ่งสามารถนำไปเผยแพร่ต่อไปกับประเทศอื่น ๆ เพิ่มเติมได้อีกทางหนึ่ง
บุคลากรทางการแพทย์ และผู้เกี่ยวข้องในศูนย์พอกเลือด	1. สามารถให้การดูแลรักษาพยาบาลได้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เนื่องจากมีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน ตาม clinical practice guideline 2. เพิ่มความสะดวกในการบริหารจัดการ ถ้าสามารถทำเรื่องเบิกจ่ายยาผ่านระบบออนไลน์ไปที่ศูนย์พอกเลือดโดยตรง 3. เกิดเครือข่าย ระบบการจัดเก็บข้อมูล และการพัฒนาคุณภาพอย่างเป็นระบบในการดูแลรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการพอกเลือดทั่วประเทศ
ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและญาติ	1. ได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมตามมาตรฐานเวชปฏิบัติของประเทศ เพื่อนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่ดี ลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิต 2. ลดอัตราการได้รับเลือด ซึ่งจะมีผลต่อการปลูกถ่ายไตในอนาคต

14. อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (Challenges)

การเก็บตัวอย่างเลือดและติดตามการรักษา

15. ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ (Risk and Investigator’s Responsibility)

15.1 ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

มีข้อมูลที่แสดงว่าการให้ยาเหล็กทางเส้นเลือดปริมาณมากเกินไปอาจจะส่งผลให้มีการสะสมของเหล็กในร่างกายมากเกินไป โดยเฉพาะที่ตับ ทำให้เกิดภาวะ hemochromatosis ดังนั้นระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลประเด็นนี้โดยติดตามระดับเหล็กในร่างกาย (serum ferritin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC) , transferrin saturation)

15.2 ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และอาจมีโอกาสเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือด อย่างไรก็ตามโอกาสเกิดความเสี่ยงนี้พบได้น้อยมาก ผู้วิจัยจะมีหน้าที่ถามและรับผิดชอบต่อในการแจ้งความเสี่ยงเหล่านี้แก่ผู้ป่วยและติดตามความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้เร็วอย่างใกล้ชิด และดูแลรักษาหากขึ้น

15.3 ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ผู้ป่วยอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้อาจเป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ผู้ทำวิจัยจะติดตามความผิดปกติใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด

15.4 การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยสามารถมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

16. ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ (Timeline)

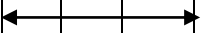
สิงหาคม 2557- สิงหาคม 2560

17. สถานที่ทำวิจัย (Venue of the Study)

ห้องไตเทียมของ 5 โรงพยาบาล

18. การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Tabulation of Research Activities and Timeline)

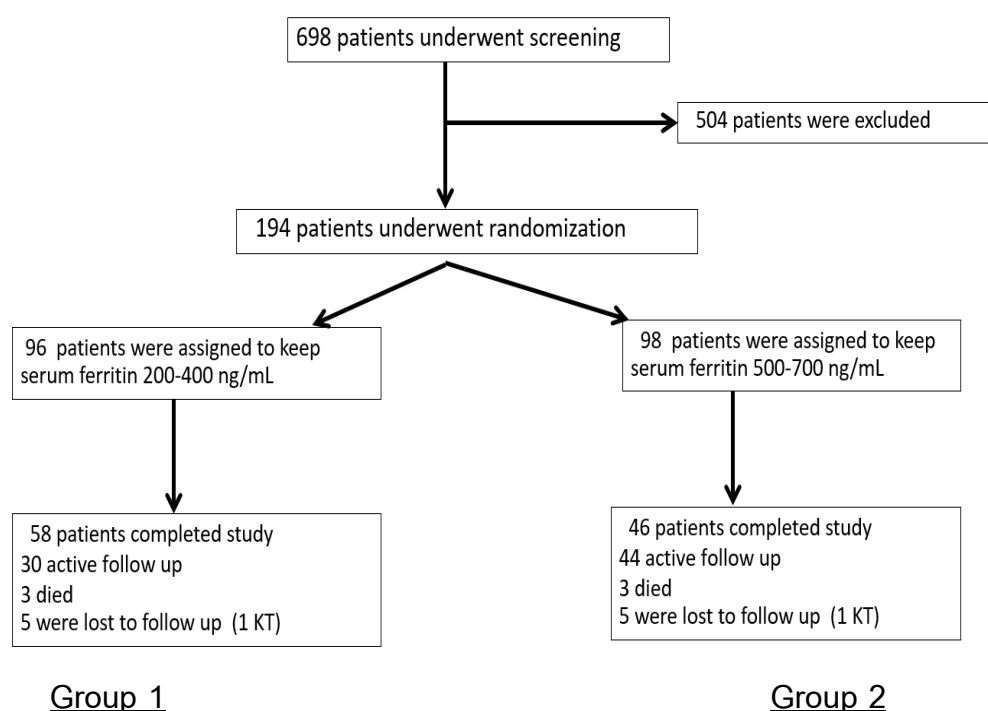
โดยจะเริ่มดำเนินการขั้นตอนรวบรวมข้อมูลหลังจากโครงการวิจัยได้รับการรับรองจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยฯ แล้ว

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	ระยะเวลา (เดือน)														
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	28	32	36
1.ดำเนินการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มศึกษา															
2.ติดตามผลการรักษา															
3.การรวบรวมข้อมูล															
4.การวิเคราะห์ผล															
5.การเขียนรายงาน															

19. ผลการศึกษา

ผู้ป่วยจำนวน 698 รายได้รับการตรวจเลือดเพื่อคัดกรองก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วยจำนวน 504 รายถูกคัดออก เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย ผู้ป่วยจำนวน 194 รายที่เข้าเกณฑ์ถูกสุ่มเพื่อเข้ากลุ่มการศึกษา โดยมีจำนวน 96 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับเฟอริตินในเลือดที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 98 รายที่ถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่รักษาระดับเฟอริตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (รูปที่ 1) โดยกลุ่มที่ถูกสุ่มให้มีระดับเฟอริตินในเลือดที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะได้รับยาเหล็กขนาด 100 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์เพื่อให้มีระดับเฟอริตินในเลือด 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 8 สัปดาห์หลังจากคัดกรองผู้ป่วย จะมีการเจาะเลือดผู้ป่วยอีกครั้งเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนให้ยาเหล็กเพื่อรักษาระดับเฟอริตินตามแนวทางการให้เหล็กของงานวิจัย จะมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นเลือด ระดับค่าเหล็กในเลือด ขนาดยากระดูกสันหลังที่ผู้ป่วยได้รับทุก 3 เดือนเป็นเวลา 6 เดือน

ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในตารางที่ 1 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p value > 0.05)



ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	Group 1 (n=96)	Group 2 (n=97)
Age	54.6±12.7	54.9±11.3
Gender (Male/Female: %)	56/44	54/46
Dialysis vintage (years)	7.1 ± 6.0	8.5 ± 5.9
Cause of kidney disease: Case (%)		
Diabetic nephropathy	31 (32%)	21 (22%)
Hypertensive nephropathy	30 (31%)	30 (31%)
Chronic glomerulonephritis	0 (0%)	7 (7%)
Cystic kidney disease	2 (2%)	0 (0%)
Stone/Obstructive uropathy	2 (2%)	1 (1%)
Unknown	31 (32%)	38 (39%)
Medications: Case (%)		
Insulin/Oral hypoglycemic drug	5 (5%)	5 (5%)
Antihypertension drug		
ACEI/ARB	25 (26%)	16 (16%)
Calcium channel blocker	52 (54%)	48 (49%)
Beta-blocker	22 (23%)	22 (23%)
Alpha-blocker	20 (21%)	17 (18%)
Diuretic	24 (25%)	22 (23%)
Statin use	29 (30%)	38 (39%)
Antiplatelet use	21 (22%)	21 (22%)
Anticoagulant use	0 (0%)	2 (2%)
Allopurinol use	11 (11%)	6 (6%)
Type of vascular access: Case (%)		
AVF	69 (72%)	81 (84%)
AVG	11 (11%)	4 (4%)
Permanent catheter	16 (17%)	12 (12%)
Hemodialysis frequency: Case (%)		
2 times/week	27 (28%)	17 (18%)
3 times/week	69 (72%)	80 (82%)

ผลการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือด ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกาย ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด ปริมาณยาเหล็กที่ได้รับที่เวลาเข้าร่วมวิจัย พื้นฐาน ที่ 3 เดือนและ 6 เดือน มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นเลือด ปริมาณเหล็กสะสมในร่างกาย ปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด ปริมาณยาเหล็กที่ได้รับที่เวลาเข้าร่วมวิจัยพื้นฐาน ที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

Lab at enrollment (- 8 weeks)	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=96)	P-value
• Hb (g/dL)	9.4 ± 1.4	10.0 ± 1.7	0.017
• Serum ferritin (ng/mL)	329.8 ± 101.0	335.3 ± 98.7	0.709
• TIBC (µg/dL)	223.4 ± 42.2	223.7 ± 41.8	0.965
• Serum iron (µg/dL)	54.0 ± 16.4	57.9 ± 18.8	0.129
• Transferrin saturation (%)	24.5 ± 7.4	26.1 ± 7.5	0.132
• Erythropoietin dose (unit/week)	7,105.1 ± 2,279.1	6,262.5 ± 2,467.0	0.044
• Iron dose	0	600 ± 0.0	<0.001
• Erythropoietin resistant index (ERI)	754.1 ± 267.4	648.0 ± 315.1	0.056
Lab at baseline	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=96)	P-value
• Hb (g/dL)	8.9 ± 1.3*	9.8 ± 1.8	<0.001
• Serum ferritin (ng/mL)	277.6 ± 185.0*	504.9 ± 188.7	<0.001
• TIBC (µg/dL)	224.5 ± 46.8	214.6 ± 36.1	0.146
• Serum iron (µg/dL)	52.5 ± 20.7	60.7 ± 16.8	0.008
• Transferrin saturation (%)	24.9 ± 13.1	28.9 ± 9.1	0.027
Lab at 3 months follow-up	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=96)	P-value
• Hb (g/dL)	9.0 ± 1.3*	9.8 ± 1.6	0.002
• Serum ferritin (ng/mL)	333.4 ± 216.1 [#]	552.3 ± 222.6	<0.001
• TIBC (µg/dL)	221.6 ± 37.1*	202.0 ± 50.7	0.013
• Serum iron (µg/dL)	50.1 ± 20.3	51.4 ± 30.3	0.784
• Transferrin saturation (%)	23.0 ± 8.9	25.0 ± 8.2	0.175
• Erythropoietin dose (unit/week)	7,331.2 ± 2,118.1	6,347.1 ± 2,663.1	0.024
• Iron dose per 3 months	333.8 ± 61.6*	692.1 ± 101.0*	<0.001
• Erythropoietin resistant index (ERI)	863.6 ± 315.1*	690.8 ± 363.8	0.005
Lab at 6 months follow-up	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=96)	P-value
• Hb (g/dL)	9.4 ± 1.4 [#]	10.1 ± 1.4	0.035
• Serum ferritin (ng/mL)	332.6 ± 186.4 [#]	588.1 ± 274.7	<0.001
• TIBC (µg/dL)	203.9 ± 38.5* [#]	201.5 ± 41.5	0.797
• Serum iron (µg/dL)	45.2 ± 13.9* ^{#&}	52.5 ± 16.5	0.047
• Transferrin saturation (%)	22.4 ± 6.8 ^{&}	26.8 ± 8.9	0.024
• Erythropoietin dose (unit/week)	6,946.6 ± 1837.1	6587.4 ± 2,956.1	0.546
• Iron dose per 3 months	318.8 ± 78.8* [#]	595.3 ± 216.1 [#]	<0.001
• Erythropoietin resistant index (ERI)	797.8 ± 261.1	705.8 ± 406.4	0.260

*p<0.05 when compared with time at enrollment

p<0.05 when compared with baseline

& p<0.05 when compared with 3 months follow-up³

แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อดูเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงในแต่ละกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นเลือด ขนาดยา EPO และ ค่า Erythropoietin resistant index ที่เวลาเข้าร่วมวิจัยพื้นฐาน ที่ 3 เดือนและ 6 เดือน

	Group 1 (n=95)	Group 2 (n=96)	P-value
% Change from enrollment to 3 months			
Hb (g/dL)	-6.3 ± 10.2	-2.8 ± 20.7	0.266
EPO dose (unit/week)	7.5 ± 26.3	2.8 ± 23.2	0.282
Erythropoietin resistant index	16.1 ± 32.1	11.1 ± 32.6	0.421
%Change from 3 months to 6 months			
Hb (g/dL)	2.8 ± 13.0	1.6 ± 15.1	0.625
EPO dose (unit/week)	-1.9 ± 16.0	8.1 ± 30.4	0.099
Erythropoietin resistant index	-3.1 ± 22.0	14.5 ± 38.1	0.024

นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการติดเชื้อในระหว่างการศึกษาในทั้งสองกลุ่มการศึกษา

20. วิจารณ์ (Discussion)

จากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบหลายสถาบันจำนวน 194 ราย พบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของเลือด ปริมาณยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือดไม่แตกต่างกัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะได้รับยาเหล็กเฉลี่ยประมาณ 100 มิลลิกรัมต่อเดือนและกลุ่มที่ได้รับยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะได้รับยาเหล็กเฉลี่ยประมาณ 200 มิลลิกรัมต่อเดือน และในช่วงที่ไม่ได้รับเหล็กในช่วงตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัยจนถึงช่วงพื้นฐานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในกลุ่มได้ยาเหล็กทาง

หลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีระดับความเข้มข้นที่ลดลง ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีการให้ยาเหล็กขนาด 100 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ในช่วงตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัยจนถึงช่วงพื้นฐานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีระดับความเข้มข้นของเลือดคงที่

ในขณะที่จากการศึกษาที่ชื่อ Dialysis patients' Response to I.V. iron with Elevated ferritin (DRIVE) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัม/มล. โดยการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าในกลุ่มที่ได้รับธาตุเหล็กทางหลอดเลือด มีระดับฮีโมโกลบิน ที่สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถลดขนาดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ลงประมาณร้อยละ 20¹⁰⁻¹¹ แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าการศึกษาของ DRIVE นั้นเป็นการศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ประมาณ 50% เป็นคนผิวดำ ฟอกเลือดเฉลี่ยประมาณ 4-5 ปี และได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดปริมาณค่อนข้างมากคือ 30,000-35,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ ในขณะที่การศึกษาของเรา ผู้ป่วยฟอกเลือดสันกว่า ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดเฉลี่ย 7000-7500 ยูนิตต่อสัปดาห์ ซึ่งมีขนาดยาน้อยกว่าอย่างมาก และอาจจะมีผลทำให้การให้เหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 500-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่สามารถมีผลในการลดปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือดได้ เมื่อเทียบกับการรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

นอกจากนี้พบว่าจากการศึกษา meta-analysis ของ พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ และคณะ¹² เปรียบเทียบผลของการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดจาก 41 การศึกษาในผู้ป่วยฟอกเลือดที่มีระดับ serum ferritin มากกว่า 200 นาโนกรัม/มล. แต่มีระดับ transferrin saturation น้อยกว่าร้อยละ 30 พบว่าการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดสามารถลดขนาดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดลงประมาณ $1,506 \pm 427$ unit ต่อสัปดาห์ ในขณะที่การศึกษานี้พบว่าในช่วงที่ไม่ได้รับเหล็กในช่วงตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัยจนถึงช่วงพื้นฐานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในกลุ่มได้ยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 200 - 400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะมีระดับความเข้มข้นที่ลดลง ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาเหล็กทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับเฟอร์ริตินที่ 500 - 700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีการให้ยาเหล็กขนาด 100 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ในช่วงตั้งแต่เข้าร่วมงานวิจัยจนถึงช่วงพื้นฐานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีระดับความเข้มข้นของเลือดคงที่ ทำให้เชื่อว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมน่าจะต้องมีการให้เหล็กแบบต่อเนื่องเพื่อคงระดับความเข้มข้นของเลือดและระดับเหล็กสะสมในเลือด โดยจากข้อมูลของงานวิจัยนี้ผู้ป่วยควรจะได้รับการให้ยาเหล็กทางหลอดเลือดอย่างน้อยเดือนละ 100 มิลลิกรัม แต่อย่างไรก็ตามโดยเฉลี่ยผู้ป่วยในกลุ่มที่เข้าร่วมวิจัยมีระยะเวลาฟอกเลือดเฉลี่ยอยู่ที่ 7-8 ปี ซึ่งอาจจะยังไม่ตอบคำถามในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่เพิ่งฟอกเลือดหรือฟอกเลือดมานานกว่า 10 ปี ขึ้นไป ในด้านของประสิทธิภาพรวมถึงผลในระยะยาวถึงคุณภาพชีวิตและอัตราการเสียชีวิต

ในส่วนของการศึกษาเพิ่มเติมเช่น ระดับการเปลี่ยนแปลงของ oxidative stress , inflammation รวมถึงการวิเคราะห์ผลในกลุ่มต่าง ๆ อาทิเช่น ชนิดของยากระตุ้นเม็ดเลือด, ประสิทธิภาพการดำเนินการของศูนย์ไตเทียม, ชนิดของ

vascular access, ความถนัดในการฟอกเลือดต่อสัปดาห์ เป็นต้น จะดำเนินการตรวจวัดเพื่อการวิเคราะห์ในเชิงลึก เพื่ออธิบายผลการศึกษาที่ได้สรุปและวิเคราะห์ข้างต้น

ผลกระทบต่อเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของประเทศ

ข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในปี 2014 แสดงให้เห็นว่ามีจำนวนผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสูงถึงกว่า 70,000 คน

ปัจจุบันระบบหลักประกันสุขภาพและระบบประกันสังคม ยังไม่มีนโยบายเบิกจ่าย intravenous iron แก่ผู้ป่วยขณะที่เบิกจ่ายยา EPO แก่ผู้ป่วย การที่ไม่กำหนดนโยบายเบิกจ่าย intravenous iron ทำให้การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไม่มีประสิทธิภาพสูงสุดทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะซีดที่สำคัญได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้เกิดภาระทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในการรักษาภาวะแทรกซ้อน ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่มีมูลค่าสูง รวมไปถึงผลกระทบที่เกิดต่อคุณภาพของชีวิตผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพและระบบประกันสังคมมีจำนวนมากกว่า 56 ล้านคนซึ่งเป็นประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ

ยาเหล็กเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีจำหน่ายในทุกโรงพยาบาล ทำให้สามารถมีการเบิกจ่ายได้ง่าย และในการติดตามการรักษาสามารถดูการตอบสนองจากระดับความเข้มข้นเลือด และระดับเหล็กสะสมในร่างกาย ที่มีให้บริการในโรงพยาบาลทั่วไป

หากประเมินผลกระทบทางเศรษฐกิจพบว่าจำนวนผู้ป่วยกว่า 70,000 รายที่กำลังรับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หากได้รับ intravenous iron ในขนาดที่การศึกษานี้ได้แสดงผลไว้ว่าเป็นขนาดที่เหมาะสม กล่าวคือ ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อเดือน จะต้องใช้งบประมาณคิดเป็นจำนวนประมาณ 300 ล้านบาทต่อปีงบประมาณจำนวนที่ต้องการเพิ่มขึ้นนี้จะถูกชดเชยโดยการลดของงบประมาณที่ต้องใช้เพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเกิดจากการรักษาภาวะซีดที่ไม่มีประสิทธิภาพ อันเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับ intravenous iron นอกจากนั้นการกำหนดนโยบายเบิกจ่าย intravenous iron ยังจะถูกชดเชยโดยการสามารถลดค่าใช้จ่ายในการบริหารยา EPO โดยขนาดยาที่คาดว่าจะลดลงได้ประมาณ 20% และหากคำนวณจำนวนงบประมาณที่น่าจะลดลงได้ในส่วนนี้ อาจสูงถึง 400 ล้านบาทต่อปี

ผลจากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ในทางปฏิบัติลดจนการสร้างแนวทางการรักษาในประเทศ เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยสรุปได้ ดังนี้

1. ค่า Ferritin ที่เหมาะสมสำหรับประชากรไทยจะทำให้การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีประสิทธิภาพสูงสุดควรมีค่ามากกว่า 200 ng/mL และไม่ควรมากกว่า 500 ng/mL
2. การบริหารธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำที่เหมาะสมสำหรับประชากรไทยทำให้ได้ระดับ Ferritin ที่เหมาะสม ทำให้การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีประสิทธิภาพส่งผลช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วย
3. ขนาดของ intravenous iron ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและรับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์
4. ควรพิจารณากำหนดขนาดของ intravenous iron 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ สำหรับ ผู้ป่วยไทยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นนโยบายทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของประเทศ และอาจอนุมานวิธีการบริหาร intravenous iron สำหรับผู้ป่วย CKD กลุ่มอื่นที่มีภาวะซีดและจำเป็นต้องได้รับ EPO เช่น ผู้ป่วย CKD ระยะที่ 4 และผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้อง
5. เนื่องจากการให้เหล็กอาจเกิดผลเสียจากภาวะเหล็กเกินได้ จึงแนะนำให้มีการตรวจวัดระดับของเหล็กในร่างกายเป็นระยะ ๆ และไม่ควรให้เหล็กในขณะที่มีการติดเชื้ออยู่

21. เอกสารอ้างอิง (References)

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):504-10.
2. McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vassalotti JA, Salifu MO, et al. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S46-55.
3. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1205-10.
4. Portoles J, Lopez-Gomez JM, Aljama P. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):500-7.
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145.
6. Worwood M. Laboratory determination of iron status in Iron metabolism in health and disease. Edited by Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, London, W.B. Saunders, 1994;449-76.
7. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jun;19(6):662-6.
8. Rozen-Zvi B, Gaftor-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gaftor U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008 Nov;52(5):897-906.
9. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD007857.
10. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR; DRIVE Study Group. 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 Mar;18(3):975-84.
11. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, Kopelman RC, Dahl NV, Coyne DW. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Feb;19(2):372-9.

12. Susantitaphong P, Alqantani F, Jaber BL. Efficacy and Safety of Parenteral Iron Therapy for functional or Relative Iron Deficiency Anemia in Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis *Am J Nephrol*. 2014;39(2):130-41
13. www.nephrothai.org/trt/index.asp (accessed 12 May 2013)
14. Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in patients with kidney disease. *Heart Fail Clin* 2008;4:401-410
15. Csaba P Kovesdy, Kamyar Kalamtar-Zadeh et al. Iron therapy in chronic kidney disease : current controversies 2009;35:14-24
16. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-1510
17. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI et al. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:57-61
18. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R et al. Iron deficiency is common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol* 2006;19:161-167
19. Sakiewicz P, Paganini E et al. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistake and misconception. *J Nephrology* 1998;11:5-15
20. Kimberly Zumbrennen-Bullough, Jodie L et al. The iron cycle in chronic kidney disease(CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial transplant* 2014; 29:263-273
21. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11-145
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Anemia work group. KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;2:279-335
23. Iain C. Macdougall et al. In Focus: Intravenous iron therapy in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:717-720
24. Rajiv Agarwal, Adel R. Rizkala, Bahar Bastani et al. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:445-454
25. Iain c. Macdougall, Andreas H. Bock, Fernando Carrera et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;0:1–10

26. Stove J, Inglis H, Newstead CG et al. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:967-974
27. Aggarwal HK, Nand N, Singh S et al. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:170-174
28. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR et al. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis, *Nephron Clin Pract* 2005; 100:55-62
29. VanWyck DB, Roppolo M, Martinez CO et al. A randomized, controlled trial comparing intravenous iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005;68:2846-2856
30. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1599-1605
31. Qunibi WY, Martinez C, Smith M et al. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26:1599-1607
32. BenayaRozen-Zvi, AnatGafer-Gvili, Mical Paul, Leonard Leibovici et al. Intravenous versus oral iron supplementation for treatment of anemia in CKD : systematic review and meta-analysis 2008;52:897-906
33. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease(Review). *The Cochrane Library* 2012;1:1-97
34. Iain C. Macdougall, William E, Strauss, Justin McLaughlin, Zhu Li et al. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD 2014; 9:705-712
35. Del Vecchio L, Locatelli F Clinical practice guidelines on iron therapy: A critical evaluation. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21 Suppl 1:S125-S131. doi: 10.1111/hdi.12562. Epub 2017 Apr 24.
36. StevenFishbane, Anna Mathew, Nosratola D. Vaziri. Iron toxicity: relevance for dialysis patients 2014;29:255-259
37. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 2012;125:991-999

38. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: A comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J kidney disease* 2002; 40:90-103
 39. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212-2217
 40. Rooyackers T, Strees E, Kooistra M et al. Ferric saccharate induces oxygen radical stress and endothelial dysfunction in vivo. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:9-16
 41. Lapenna D, Pierdomenico SD, Ciofani G et al. Association of body iron stores with low molecular weight iron and oxidant damage of human atherosclerotic plaques. *Free radic Biol Med* 2007; 42:492-498
 42. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S et al. Catalytically active iron and bacterial growth in serum of hemodialysis patients after IV iron-saccharate administration. *Nephrol Dial transplant* 2000;15:1827-1834
 43. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayer WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jun;24(7):1151-8. doi: 10.1681/ASN.2012121164. Epub 2013 Jun 20.
 44. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, Tang CF, Lee TS, Lin CP, Tarng DC. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e50295. doi: 10.1371/journal.pone.0050295. Epub 2012 Dec 5
 45. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):162-8. doi: 10.1038/ki.2014.275. Epub 2014 Jul 30.
 46. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gaftor U, Gaftor-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):677-690
-