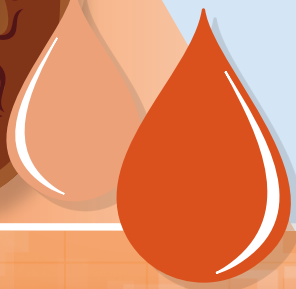
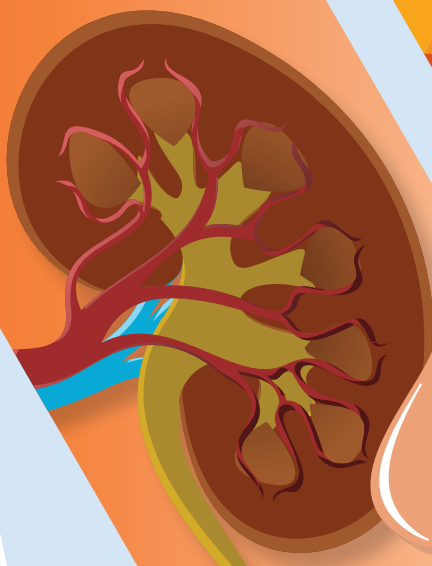




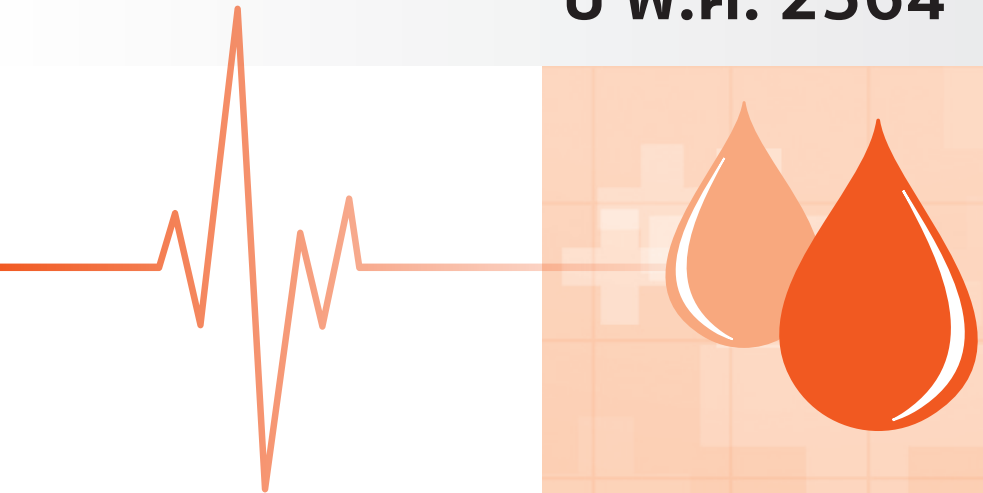
แนวทางการรักษา ภาวะโลหิตจาง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564



โดย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย



แนวทางการรักษา
ภาวะโลหิตจาง
ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
ปี พ.ศ. 2564



โดย สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจาง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564

ISBN 978-616-8032-14-5

พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2564 2,000 เล่ม

พิมพ์ครั้งที่ 2 กรกฎาคม 2564 2,000 เล่ม

จัดพิมพ์และจัดจำหน่ายโดย

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ชั้น 4

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ 47

บางกะปิ ห้วยขวาง กรุงเทพมหานคร 10310

โทร : 02 716 6091, 02 718 1898, 02 716 7450

แฟกซ์ : 02 718 1900

อีเมล : kidney@loxinfo.co.th

พิมพ์ที่

บริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด

158/3 ซ.ยาสูบ 1 ถ.วิภาวดีรังสิต แขวงจอมพล เขตจตุจักร กรุงเทพฯ 10900

โทรศัพท์ 02 617 8611-2

คำนำ

ภาวะโลหิตจางเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญต่าง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นและมีคุณภาพชีวิตลดลง ตลอดจนมีค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาที่สูงขึ้นมาก

ปัจจุบันมีการพัฒนาองค์ความรู้ต่าง ๆ ทั้งในด้านของความรู้พื้นฐานความรู้ในด้านการรักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังเพิ่มขึ้น สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยจึงได้นำเอาความรู้ใหม่ ๆ เหล่านี้ทั้งจากการศึกษาในต่างประเทศและประเทศไทยเองมาประมวลเป็นคำแนะนำด้านการดูแลรักษาที่ทันสมัยและเหมาะสมกับบริบทของประเทศ และยังได้จัดทำข้อเสนอแนะในมุมมองของนโยบายที่เกี่ยวข้องกับการเบิกจ่ายแยกไว้ต่างหาก

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณคณะทำงานที่ได้ร่วมจัดทำแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564 ซึ่งประกอบด้วยคณะแพทย์ผู้มีความเชี่ยวชาญ และมีประสบการณ์ในการดูแลรักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรัง ทาง สมาคมโรคไตฯ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างเต็มที่ โดยขอให้ถือว่าเนื้อหาในแนวทางนี้เป็นเพียงข้อแนะนำตามหลักฐานทางวิชาการ มิได้เป็นกฎหมายตัว และแพทย์ควรต้องใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจให้เหมาะสมในแต่ละกรณีอย่างละเอียดตามสภาวะแวดล้อมของการปฏิบัติงาน

ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์

ประธานคณะทำงานกำหนดแนวทางการรักษา
ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564

คำนิยม

สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้เล็งเห็นถึงความสำคัญและตระหนักถึงปัญหาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวาย ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตและนำไปสู่ภาวะโรคแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือด เพื่อให้สามารถใช้เป็นแนวทางปฏิบัติทั่วไปอย่างมีคุณภาพและเป็นมาตรฐานเดียวกัน ทางสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยต้องขอขอบคุณ คณะทำงานนำโดยศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียงศักดิ์ วารีนางทิพย์ นาวาอากาศเอก นายแพทย์พงศธร คชเสนี และรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงปิณดา สุสันธิตพงษ์ ที่ได้สละเวลา คำนวณ วิเคราะห์ รวบรวมการศึกษาวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ และออกแนวทางปฏิบัติจากข้อมูลทางวิชาการมาพิจารณาปรับประยุกต์ให้เหมาะสมกับสภาพปัจจุบันจนสำเร็จเป็นอย่างดี เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ
นายกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการกำหนดแนวทางการรักษา ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2563

1. พล.อ.ท.นพ.กลศร	ภักโขตานนท์	ที่ปรึกษา
2. ศ.ดร.นพ.เกรียงศักดิ์	วาริแสงทิพย์	ประธาน
3. รศ.นพ.สุรศักดิ์	กันตชูเวสศิริ	รองประธาน
4. ศ.นพ.เกื้อเกียรติ	ประดิษฐ์พรศิลป์	คณะกรรมการ
5. นพ.สุชาย	ศรีทิพย์วรรณ	คณะกรรมการ
6. นพ.วุฒิเดช	โอภาศเจริญสุข	คณะกรรมการ
7. ศ.นพ.เฉลิมศักดิ์	กาญจนบุษย์	คณะกรรมการ
8. พญ.สุกฤษฎี	เลขยานนท์	คณะกรรมการ
9. รศ.นพ.อนิรุช	ภัทรากาญจน์	คณะกรรมการ
10. ผศ.พญ.พรเพ็ญ	แสงฉวัลย์	คณะกรรมการ
11. รศ.พญ.ศิริรัตน์	อนุตระกูลชัย	คณะกรรมการ
12. พ.ท.หญิง.พญ.เนาวนิตย์	นาทา	คณะกรรมการ
13. พญ.ศรินยา	บุญเกิด	คณะกรรมการ
14. ผศ.พญ.วรางคณา	พิชัยวงศ์	คณะกรรมการ
15. รศ.ดร.พญ.ปวีณา	สุสันธิ์ตพงษ์	คณะกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
16. น.อ.นพ.พงศธร	คชเสนี	คณะกรรมการและเลขานุการ

รายชื่อคณะทำงาน ในส่วนของการแพทย์โรคไต

- | | |
|---------------------|----------------|
| 1. รศ.พญ.กาญจนา | ตั้งนรารัชชกิจ |
| 2. นพ.ไกรสุรย์ | ล้อมจันทร์สุข |
| 3. รศ.นพ.ขวัญชัย | ไพโรจน์สกุล |
| 4. พ.อ.นพ.คงกระพัน | ศรีสุวรรณ |
| 5. ผศ.นพ.ทรงเกียรติ | ฉันทโรจน์ |
| 6. ผศ.พญ.ธนพร | ไชยภักดี |
| 7. รศ.พญ.นันทวัน | ปิยะภาณี |
| 8. พญ.ปวี | ศรัยสวัสดิ์ |
| 9. ผศ.นพ.พรชัย | กิ่งวัฒนกุล |
| 10. ผศ.พญ.ยุภาพร | อมรชัยเจริญสุข |
| 11. ผศ.นพ.วัฒนา | ชาติอภิศักดิ์ |
| 12. รศ.พญ.สุวรรณี | วิชญ์โยธิน |
| 13. พ.อ.นพ.อดิสรณ์ | ลำเพาพงศ์ |
| 14. ผศ.พญ.อรอชฌา | ศิริมงคลชัยกุล |

คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐาน

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation)

ระดับ I หมายถึง “ควรปฏิบัติ” เนื่องจากความมั่นใจของคำแนะนำให้ปฏิบัติอยู่ในระดับสูง มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

ระดับ IIa หมายถึง “น่าปฏิบัติ” เนื่องจากความมั่นใจของคำแนะนำให้ปฏิบัติอยู่ในระดับปานกลาง น่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่า

ระดับ IIb หมายถึง “อาจปฏิบัติ” เนื่องจากยังไม่มีความมั่นใจเพียงพอที่จะแนะนำ ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

ระดับ III หมายถึง “ไม่ควรปฏิบัติ” หรือ “ห้ามปฏิบัติ” เนื่องจากไม่มีประโยชน์ และอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย

คุณภาพหลักฐาน (Quality of evidence)

A หมายถึง หลักฐานที่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled ที่มีคุณภาพดีหลายการศึกษา หรือหลักฐานจากการวิเคราะห์แบบ meta-analysis

B หมายถึง หลักฐานที่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled ที่มีคุณภาพดีอย่างน้อยหนึ่งการศึกษา หรือการศึกษาแบบ non-randomized controlled ขนาดใหญ่ ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษอย่างเด่นชัด

C หมายถึง หลักฐานที่ได้จากการศึกษาในลักษณะอื่น ๆ ที่มีคุณภาพดี หรือการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา หรือการศึกษาแบบ registry หรือความเห็นพ้องของคณะผู้เชี่ยวชาญ บนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก

คำย่อ

ACEI	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
ARB	Angiotensin receptor blocker
CBC	Complete blood count
CERA	Continuous erythropoietin receptor activator
Chr	Reticulocyte hemoglobin content
CKD	Chronic kidney disease
DMIS	District management information system
DOPPS	Dialysis Outcome and Practice Pattern Study
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EPO	Erythropoietin
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
FID	Functional iron deficiency
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodialysis
HIF	Hypoxia-inducible factor
HLA	Human leukocyte antigen
HRCs	Percentage of hypochromic red blood cell
JSDT	Japanese Society of Dialysis Therapy
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MHC	Major histocompatibility complex
NAPRTCS	North American Pediatric Renal Trial and Collaborative Studies
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

PD	Peritoneal dialysis
PIVOTAL	Proactive IV Iron Therapy in Haemodialysis Patients
PRCA	Pure red cell aplasia
Ret-He	Reticulocyte hemoglobin equivalent
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin
SDS	Standard deviation score
TIBC	Total iron binding capacity
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
TRT	Thailand renal replacement therapy
TSAT	Transferrin saturation

สารบัญ

iii	คำนำ
iv	คำนิยม
v	รายชื่อคณะทำงานกำหนดแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจาง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564
vi	รายชื่อคณะทำงานในส่วนของกุมารแพทย์โรคไต
vii	คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐาน
viii	คำย่อ
1	บทที่ 1 การวินิจฉัยและการประเมินภาวะโลหิตจางในผู้ ป่วยโรคไตเรื้อรัง
5	บทที่ 2 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็กและการ รักษาอื่น ๆ
20	บทที่ 3 การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือด erythropoiesis stimulating agent (ESA) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
33	บทที่ 4 คำแนะนำทางด้านนโยบาย (Policy advocacy)
40	บทที่ 5 แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางของผู้ป่วย โรคไตเรื้อรังในเด็ก
62	เอกสารอ้างอิง
80	ภาคผนวก

การวินิจฉัยและการประเมินภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 1.1 ความถี่ในการวินิจฉัยและประเมินภาวะโลหิตจาง (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

1.1.1 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่มีภาวะโลหิตจาง แนะนำให้ตรวจวัดค่าความเข้มข้นเลือด (hemoglobin) เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก และ/หรือ

- ควรมีการตรวจประเมินอย่างน้อยทุกปี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3
- ควรมีการตรวจประเมินอย่างน้อยทุก 6 เดือนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 4-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
- ควรมีการตรวจประเมินอย่างน้อยทุก 3 เดือนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้อง

1.1.2 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางและยังไม่ได้การรักษาด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือด (erythropoiesis stimulating agent, ESA) แนะนำให้ตรวจวัดค่าความเข้มข้นเลือด (hemoglobin) เมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก และ/หรือ

- ควรมีการตรวจประเมินอย่างน้อยทุก 3 เดือนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง
- ควรมีการตรวจประเมินอย่างน้อยทุก 1 เดือนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และแนะนำให้เจาะเลือดก่อนฟอกเลือดในช่วงกลางสัปดาห์ (mid-week pre-dialysis)

คำชี้แจงและเหตุผล

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะยังไม่มีการศึกษาในด้านของการกำหนดความถี่ในการตรวจวินิจฉัยและประเมินภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ชัดเจน แต่พบว่าเมื่อได้มีการทำงานลดลง จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น จึงแนะนำให้มีการตรวจติดตามบ่อยขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่ลดลงหรือเริ่มมีภาวะโลหิตจาง เพื่อพิจารณาในการเริ่มให้การรักษาและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น นอกจากนี้อาจจะพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือมีความผิดปกติอื่น ๆ อาทิเช่น เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มีประวัติการสูญเสียเลือด มีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่าอาจจะเกิดจากภาวะโลหิตจาง

คำแนะนำที่ 1.2 การวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดค่าจำกัดความของภาวะโลหิตจางในประชากรทั่วไป⁽¹⁾ ดังนี้

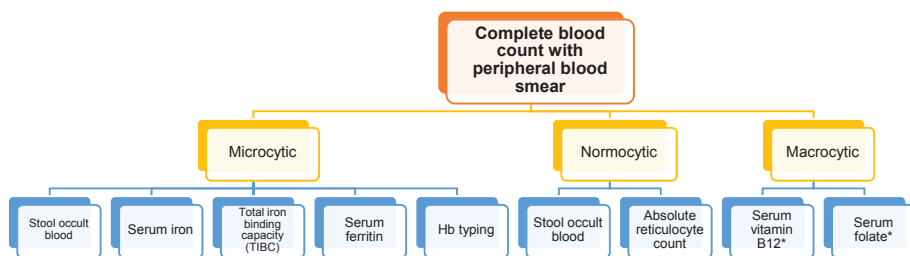
- มีระดับความเข้มข้นเลือด (hemoglobin) ต่ำกว่า 13.0 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้ชาย และต่ำกว่า 12.0 กรัมต่อเดซิลิตรในผู้หญิง

คำชี้แจงและเหตุผล

เนื่องจากยังไม่ได้มีการศึกษาที่เฉพาะเจาะจงเกี่ยวกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 จึงได้แนะนำให้ใช้ค่าจำกัดความของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกที่ใช้ในประชากรทั่วไป และได้แนะนำให้มีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยและหาสาเหตุของภาวะโลหิตจาง เมื่อพบว่าภาวะโลหิตจางเป็นรุนแรงหรือเป็นอย่างต่อเนื่อง

คำแนะนำที่ 1.3 การตรวจวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง⁽²⁻⁴⁾ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง ควรได้รับการตรวจเบื้องต้นดังแสดงในไดอะแกรมรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรัง

*พิจารณาส่งตรวจหากอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถส่งตรวจได้

คำชี้แจงและเหตุผล

การตรวจ complete blood count (CBC) จะช่วยให้ข้อมูลในด้านของความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง และส่วนประกอบอื่น ๆ ของเลือด อาทิเช่น จำนวนและสัดส่วนของชนิดเม็ดเลือดขาว ปริมาณเกล็ดเลือด ซึ่งมีส่วนช่วยในการประเมินการทำงานของไขกระดูกได้ นอกจากนี้ยังพบว่ามีลักษณะของเม็ดเลือดแดงจากการตรวจ CBC และการดูสไลด์ (peripheral blood smear) ยังสามารถช่วยในการแยกสาเหตุของภาวะโลหิตจางได้ ดังแสดงในไดอะแกรมรูปที่ 1

การประเมินเหล็กในร่างกาย ประกอบด้วย การประเมินว่ามีเหล็กสะสมเพียงพอหรือไม่ และมีเหล็กที่สามารถนำไปใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงหรือไม่ โดยค่า serum ferritin มักใช้ในการประเมินเหล็กที่สะสมในร่างกาย แทนการ

ย้อมเหล็กในไขกระดูกซึ่งเป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะขาดเหล็ก สำหรับการประเมินปริมาณเหล็กที่จะสามารถนำไปใช้สร้างเม็ดเลือดแดงได้ สามารถใช้ค่า transferrin saturation (TSAT) ซึ่งได้มาจากการคำนวณโดยใช้ระดับ serum iron คูณด้วย 100 และหารด้วย total iron binding capacity แต่อย่างไรก็ตามการใช้ค่าทั้งสอง ยังมีข้อจำกัดในบางกรณี ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไปในแนวทางการประเมินธาตุเหล็ก

นอกจากนี้สามารถประเมินการตอบสนองและการทำงานของไขกระดูกได้โดยตรวจค่า absolute reticulocyte count ถ้ามีค่า absolute reticulocyte count สูง แสดงว่าการตอบสนองและการทำงานของไขกระดูกปกติ ซึ่งพบได้ในภาวะเม็ดเลือดแดงแตกหรือมีการสูญเสียเลือด ถ้ามีค่า absolute reticulocyte count ต่ำ แสดงว่าไขกระดูกมีการทำงานผิดปกติ ซึ่งถ้ามีความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดร่วมด้วย แนะนำให้ปรึกษาอายุรแพทย์โรคเลือดเพื่อหาสาเหตุอื่นเพิ่มเติม

ในกรณีที่พบว่าเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ แนะนำให้พิจารณาส่งตรวจระดับวิตามินบี 12 และโฟเลต หากอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถตรวจได้ ซึ่งจากข้อมูลในอดีตถึงแม้จะพบภาวะนี้น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่จากข้อมูลปัจจุบันพบว่าภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม อัตราเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น⁽⁵⁾

แต่หากมีการตรวจเพิ่มเติมดังแสดงในไดอะแกรมแล้ว ไม่พบความผิดปกติ แสดงว่าภาวะโลหิตจางนั้นอาจจะเป็นผลจากการมี erythropoietic activity ต่ำ เนื่องจากการกระตุ้น erythropoietin ที่ไม่เพียงพอในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ตรวจระดับ erythropoietin ในเลือดเพื่อการประเมินว่ามี erythropoietic proliferative activity เพียงพอหรือไม่ เนื่องจากระดับ erythropoietin ในเลือด ไม่สัมพันธ์กับ erythropoietic activity ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็ก และการรักษาอื่น ๆ

คำแนะนำที่ 2.1 การประเมินธาตุเหล็ก^(3, 4, 6-9) (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- สามารถส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะขาดธาตุเหล็กดังต่อไปนี้

- Serum ferritin
- Serum iron, total iron-binding capacity (TIBC), and percent transferrin saturation (TSAT)

- Percentage of hypochromic red blood cell (HRCs)*

- Reticulocyte hemoglobin content (CHR)*

(*พิจารณาส่งตรวจหากอยู่ในสถานพยาบาลที่สามารถส่งตรวจได้)

- ประเมิน iron status (TSAT และ serum ferritin) อย่างน้อยทุก 3-6 เดือน ในรายที่ได้รับ ESA

- เมื่อมีการปรับขนาดของ ESA อาจพิจารณาประเมิน iron status ถี่ขึ้น อย่างน้อยทุก 3 เดือน

คำชี้แจงและเหตุผล

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางควรมีการตรวจประเมินเพื่อค้นหาภาวะขาดธาตุเหล็กซึ่งประกอบไปด้วย serum ferritin, serum iron, total iron

binding capacity (TIBC), percent transferrin saturation [TSAT] สามารถคำนวณค่า TSAT โดยใช้สมการ $[\text{serum iron} \times 100] \div \text{TIBC}$

สามารถแบ่งภาวะขาดธาตุเหล็กออกเป็น 2 แบบหลัก ๆ ได้แก่

1) absolute iron deficiency เป็นภาวะที่ขาดเหล็กอย่างแท้จริง กล่าวคือไม่มีธาตุเหล็กหรือมีธาตุเหล็กปริมาณน้อยสะสมในไขกระดูกจากการตรวจขึ้นเนื้อซึ่งถือว่าเป็นการตรวจวินิจฉัยตามมาตรฐาน (gold standard) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าจากการศึกษาในอดีตพบว่าสามารถใช้ระดับ ferritin และ ร้อยละของ TSAT มาใช้ในการวินิจฉัยแทนการเจาะไขกระดูกได้ โดยสามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้เมื่อมีค่าร้อยละของ TSAT ≤ 20 ร่วมกับมีระดับ serum ferritin ≤ 100 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต (pre-dialysis CKD) และผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง หรือมีระดับ serum ferritin ≤ 200 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

2) functional iron deficiency เป็นภาวะที่เมื่อมีการให้เหล็กจะพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นเลือด หรือ สามารถลดปริมาณยาฉีดกระตุ้นเม็ดเลือดได้ ซึ่งภาวะดังกล่าวคือมีระดับ TSAT ≤ 30 ร่วมกับมีระดับ serum ferritin $\leq 500\text{-}800$ นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ภาวะนี้อาจจะสัมพันธ์กับการมีภาวะ อักเสบในร่างกาย และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น

การตรวจ percentage of hypochromic red blood cell (HRCs) พบว่ามีความไวในการวินิจฉัยภาวะ functional iron deficiency ที่จะตอบสนองกับการให้ธาตุเหล็กดีกว่าการใช้ serum ferritin และ TSAT นอกจากนี้พบว่าค่าดังกล่าวมี negative predictive value ดีกว่า serum ferritin และ TSAT โดยค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยการขาดธาตุเหล็กคือ ร้อยละ HRC มากกว่า 6 หรือ reticulocyte hemoglobin content (ChR) น้อยกว่า 29 พิโคกรัม แต่อย่างไรก็ตามมีข้อควรระวังในการส่งตรวจ percent HRC และ ChR กล่าวคือต้องส่งตรวจภายใน 6 ชั่วโมง เพื่อป้องกันไม่ให้เซลล์เม็ดเลือดแดงบวมซึ่งจะส่งผลต่อค่าที่ตรวจวัดได้ และอาจจะยังไม่สามารถตรวจได้ในสถานพยาบาลทุกแห่ง

คำแนะนำที่ 2.2 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็ก

การรักษาด้วยธาตุเหล็กทำควบคู่กับการประเมิน iron status เป็นระยะอย่างน้อยทุก 3-6 เดือนในรายที่ได้รับ ESA เมื่อมีการปรับขนาดของ ESA อาจพิจารณาประเมิน iron status ถีขึ้น

คำแนะนำที่ 2.2.1 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต (pre-dialysis CKD) และผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis, PD)

เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไตและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ในบางรายอาจจะมีภาวะ functional iron deficiency ร่วมด้วยการให้เหล็กจะทำให้สามารถระดับ Hb ดีขึ้น หรือใช้ปริมาณ ESAs ลดลง จึงแนะนำให้เหล็กตามข้อบ่งชี้ (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน A*)

2.2.1.1 ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไตและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง มีดังนี้

ข้อบ่งชี้แน่นอน (absolute indication)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะขาดธาตุเหล็กโดยมีค่า TSAT $\leq$ ร้อยละ 20 และ serum ferritin $\leq$ 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (absolute iron deficiency) (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน A*)

ข้อบ่งชี้สัมพัทธ์ (relative indication)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะภาวะโลหิตจาง ร่วมกับมีค่า TSAT $\leq$ ร้อยละ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (functional iron deficiency) ทั้งกรณีที่ได้หรือไม่ได้รับยา ESAs (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน A*)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะขาดธาตุเหล็กโดยมีค่าร้อยละของ HRC มากกว่า 6 หรือ reticulocyte hemoglobin content (CHr) น้อยกว่า 29 พิโคกรัม (ในสถานพยาบาลที่สามารถตรวจได้) (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

2.1.1.2 วิธีการบริหารและขนาดยาธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไตและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง พิจารณาดังนี้

- ในรายที่มีภาวะโลหิตจางแต่ยังไม่ได้รับธาตุเหล็กหรือยา ESA ควรมีการประเมิน iron status ของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ธาตุเหล็กโดยพิจารณาให้ เมื่อ TSAT $\leq$ ร้อยละ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (absolute & functional iron deficiency) เพื่อหวังผลเพิ่มระดับ Hb โดยยังไม่ต้องเริ่มให้ ESA โดยพิจารณาการบริหารธาตุเหล็กแบบรับประทานเป็นเวลา 3 เดือนก่อน ถ้าไม่ตอบสนอง อาจพิจารณาปรับวิธีการบริหารธาตุเหล็กเป็นแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

- ข้อควรพิจารณาเพิ่มเติมในการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

- มีผลข้างเคียงจากการรับประทานยาธาตุเหล็ก
- ไม่ตอบสนองต่อการบริหารธาตุเหล็กแบบรับประทาน
- มีภาวะขาดธาตุเหล็กแบบรุนแรง คือมี ร้อยละของ TSAT < 12
- มีภาวะซีดรุนแรงจากการขาดธาตุเหล็ก คือมี Hb < 7 กรัมต่อเดซิลิตร โดยไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะโลหิตจาง
- มีการเสียเลือดอย่างต่อเนื่อง เช่น มีภาวะเสียเลือดจากทางเดินอาหารอย่างเรื้อรัง เมื่อมี severe iron deficiency anemia หรือไม่ตอบสนองต่อ oral iron therapy

- แนะนำให้ติดตามระดับ serum ferritin อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไตหรือผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง เพื่อคงระดับ serum ferritin ไม่เกิน 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน B*)

ทั้งนี้การพิจารณาขนาดและวิธีบริหารยาธาตุเหล็กในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ ได้สรุปขนาดและการบริหารยาในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 วิธีและขนาดการบริหารยาธาตุเหล็กในระยะเริ่มรักษา (loading dose)

ชนิดของธาตุเหล็ก	ขนาดยาในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม	ขนาดยาในผู้ป่วยก่อนล้างไตและ ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง
Iron dextran	100 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุกสัปดาห์ รวม 10 ครั้ง	200-500 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำต่อครั้ง โดยสามารถให้ 2-5 ครั้ง (ขนาดยารวมไม่เกิน 1,000 มก.)
Iron sucrose	100 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุกสัปดาห์ รวม 10 ครั้ง	200-500 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำต่อครั้ง โดยสามารถให้ 2-5 ครั้ง (ขนาดยารวมไม่เกิน 1,000 มก.)
Na ferric gluconate	125 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำทุกครั้งที่ฟอกเลือด รวม 8 ครั้ง	250 มก. หยดทางหลอดเลือดดำช้า ๆ
Ferumoxytol	510 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำรวม 2 ครั้ง (ห่างกัน 3-8 วัน)	510 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำรวม 2 ครั้ง (ห่างกัน 3-8 วัน)

ตารางที่ 2 วิธีและขนาดการบริหารยาธาตุเหล็กในระยะต่อเนื่อง (maintenance dose)

ชนิดของธาตุเหล็ก	Maintenance regimen
Iron dextran	25-100 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์
Iron sucrose	100 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์
Iron gluconate	125 มก. ทุก 2-4 สัปดาห์

คำแนะนำที่ 2.2.2 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็กในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

กรณีมีภาวะโลหิตจางร่วมกับมี absolute iron deficiency คือ ระดับ serum ferritin 200 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม แนะนำให้รักษาภาวะขาดธาตุเหล็กก่อนการรักษาด้วย ESA ส่วนกรณีมีภาวะ functional iron deficiency จะเริ่มรักษาด้วยธาตุเหล็กก่อนหรือพร้อมกับ ESA ได้ และในกรณีได้รับยา ESA อยู่แล้วแต่ยังไม่ได้รับธาตุเหล็ก พิจารณาให้ธาตุเหล็กเพื่อหวังผลเพิ่มระดับ Hb หรือลดปริมาณยา ESA

2.2.2.1 ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยธาตุเหล็กในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พิจารณาดังนี้

ข้อบ่งชี้แน่นอน (absolute indication)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะขาดธาตุเหล็กโดยมี TSAT $\leq$ ร้อยละ 20 และ serum ferritin $\leq$ 200 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน A*)

ข้อบ่งชี้สัมพัทธ์ (relative indication)

- ผู้ป่วยมีระดับ Hb < 10 กรัมต่อเดซิลิตร ร่วมกับมี TSAT $\leq$ ร้อยละ 30 และ serum ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม ทั้งกรณีที่ได้หรือไม่ได้รับยา ESA (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน A*)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะขาดธาตุเหล็กจากการตรวจ ร้อยละของ HRC มากกว่า 6 หรือ reticulocyte hemoglobin content (CHr) น้อยกว่า 29 พิโคกรัม (ในสถานพยาบาลที่สามารถตรวจได้) (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

2.2.2.2 วิธีการบริหารและขนาดยาธาตุเหล็กในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

- กรณีผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแนะนำการให้ธาตุเหล็กโดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน A*)

- กรณีที่ไม่สามารถให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำได้ อาจพิจารณาให้ธาตุเหล็กแบบรับประทาน (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

- การบริหารธาตุเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะ absolute iron deficiency แนะนำให้เริ่มเหล็กในขนาด 100 มก. ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 10 สัปดาห์ (ขนาดรวมประมาณ 1,000 มก.) (Loading dose) และไม่แนะนำให้ติดต่อกันเกิน 2 ครั้งของการฟอกเลือดต่อเนื่องกัน เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการติดเชื้อหรือใช้ permanent catheter ในการฟอกเลือด⁽¹⁰⁾ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

- กรณีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ESA และ serum ferritin < 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พิจารณาให้เหล็กขนาดน้อย 100-200 มก. ต่อเดือนอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose) เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นเลือด หรือลดปริมาณยา ESA (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

- พิจารณาให้หยุดการให้เหล็กเมื่อ TSAT > ร้อยละ 40 หรือ serum ferritin มากกว่า 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽¹¹⁾ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำชี้แจงและเหตุผล

จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้เริ่มฟอกเลือดพบว่าการให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของเลือดได้มากกว่าการให้ยารับประทาน⁽¹²⁾ แต่เนื่องจากความสะดวก ความปลอดภัยและราคา ยา อาจพิจารณาเริ่มต้นด้วยยารับประทาน โดยขนาดของธาตุเหล็ก (elemental iron) ประมาณ 200 มก./วัน เป็นเวลาประมาณ 3 เดือน โดยพิจารณาให้ ferrous sulfate (325 มก./เม็ด) มี elemental iron ขนาด 65 มก./เม็ด พิจารณาให้ 1 เม็ด ก่อนอาหาร เข้า กลางวัน เย็น หรือ ferrous fumarate (200 มก./เม็ด) มี elemental iron ขนาด 66 มก./เม็ด พิจารณาให้ 1 เม็ด ก่อนอาหาร เข้า กลางวัน เย็น และในอนาคตหากมีการนำยา ferric citrate ซึ่งป็น

iron based phosphate binder มาใช้ในประเทศไทย ยาดังกล่าวก็มีข้อมูลพบว่าสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของเลือด เพิ่มระดับธาตุเหล็ก ลดการใช้ยาเหล็กในรูปฉีด รวมถึงลดปริมาณยา ESA ได้

กรณีไม่ตอบสนองต่อธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ควรพิจารณาบริหารธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ดังตารางที่ 1 และ 2 ทั้งนี้การบริหารยาอาจพิจารณาปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายโดยขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ และควรระมัดระวังผลข้างเคียงของการให้ยาทางหลอดเลือดด้วย อาทิเช่น การแพ้ยา ซึ่งพบได้น้อยลงในปัจจุบัน เนื่องจากการพัฒนาในเรื่องของโครงสร้างยา โดยแนะนำว่าเมื่อมีการให้ iron dextran ต้องมีการทดสอบการแพ้ด้วยขนาด 25 มก. และสังเกตอาการประมาณ 30-60 นาที ความเร็วของการให้ยาอาจพิจารณาให้ 100 มก. ฉีดทางหลอดเลือดดำแบบช้า ๆ ใน 3-5 นาที หรือ ผสม ยา 100 มก. ในน้ำเกลือ normal saline 50-100 มล. หยดทางหลอดเลือดดำช้า ๆ นานกว่า 15 นาที

คำแนะนำที่ 2.3 ข้อควรระวังในการรักษาด้วยธาตุเหล็ก

มีรายงานการแพ้ยาธาตุเหล็กซึ่งรวมทั้งการแพ้แบบรุนแรง anaphylaxis หรือมีผลข้างเคียงอย่างอื่นที่ไม่ได้เกิดจากการแพ้ เช่น ลมพิษ ใจสั่น เวียนศีรษะ คอและหลังเกร็ง นอกจากนี้อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ (cardiac event) จึงควรมีข้อควรระวังในการรักษาด้วยธาตุเหล็ก ดังนี้

- หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็กชนิดฉีดในรายที่มีการติดเชื้อรุนแรง (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)
- หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็กกรณีแพ้ยา (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 2.4 การให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจาง

คำแนะนำที่ 2.4.1 ควรหลีกเลี่ยงหรือลดการให้เลือดให้น้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ สำหรับรักษาอาการที่เกิดจากภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อลดผลแทรกซ้อนจากการได้รับเลือด และลดความเสี่ยงของการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของบุคคลอื่น (allo-sensitisation) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีทางเลือกที่จะได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำแนะนำที่ 2.4.2 ก่อนการให้เลือด ควรพิจารณาเปรียบเทียบประโยชน์กับความเสี่ยงของการให้เลือด โดยในกรณีที่การให้เลือดอาจมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง ได้แก่ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

- ในกรณีภาวะโลหิตจางเรื้อรัง
 - o การรักษาด้วย ESA ไม่ได้ผล (เช่น hemoglobinopathies, bone marrow failure, ESA resistance เป็นต้น)
 - o การให้ ESA อาจมีความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ (เช่น การเคยเป็นหรือกำลังเป็นมะเร็ง, การเคยเป็น stroke)
- ในกรณีภาวะโลหิตจางเฉียบพลันและเร่งด่วน
 - o เมื่อจำเป็นต้องแก้ไขภาวะโลหิตจางอย่างเร่งด่วนเพื่อให้สภาวะของผู้ป่วยคงที่ (เช่น เสียเลือดเฉียบพลัน, unstable coronary artery disease)
 - o เมื่อจำเป็นที่ต้องเพิ่มระดับฮีโมโกลบินก่อนการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน

คำแนะนำที่ 2.4.3 การตัดสินใจที่จะให้เลือดแก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้มีภาวะโลหิตจางอย่างเฉียบพลัน ควรพิจารณาจากความรุนแรงของอาการที่เกิดจากภาวะโลหิตจาง มากกว่าการพิจารณาจากระดับฮีโมโกลบินค่าหนึ่งค่าใดที่ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาสนับสนุน (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 2.4.4 ในกรณีผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือด (เช่น ในกรณีเสียเลือดเฉียบพลัน, ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน หรือติดเชื้อรุนแรง เป็นต้น) แนวทางการให้เลือดและปริมาณเลือดขึ้นอยู่กับอาการและอาการแสดง ความเร่งด่วนในการแก้ไข และดุลพินิจของแพทย์ที่ดูแล (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล ^(3, 4, 13)

เมื่อมีการพัฒนาประสิทธิภาพของการพอกเลือด ทำให้ลดการสูญเสียเลือด ในขณะที่พอกเลือดรวมกับการใช้ ESA และการให้สารเหล็กทดแทนอย่างเหมาะสม ทำให้อาการและผลแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ลดลงอย่างมาก ทำให้ความถี่ของการให้เลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังลดลง⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ อย่างไรก็ตามในบางกรณีอาจยังจำเป็นที่จะต้องให้เลือดซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของการรักษาประคับประคอง ไม่ใช่การรักษาที่สิ้นสุด ดังนั้นก่อนที่จะให้เลือด ควรประเมินผู้ป่วยแต่ละรายอย่างละเอียดถี่ถ้วนว่าผู้ป่วยมีอาการหรือไม่ การให้เลือดจะสามารถทำให้อาการดีขึ้นมากน้อยเพียงใด และควรให้เลือดเมื่อพิจารณาว่าจะได้ประโยชน์มากกว่าผลเสียที่อาจเกิดขึ้นและควรให้ปริมาณเลือดน้อยที่สุดที่เป็นไปได้^(3, 17-21)

ข้อบ่งชี้ของการให้เลือด ควรจำกัดการให้เลือดเมื่อมีกรณีต่อไปนี้ (ตารางที่ 3)^(3, 4, 13)

1. มีภาวะโลหิตจางเรื้อรังที่รุนแรง, ไม่ตอบสนองต่อยา ESA อย่างมาก และ ไม่สามารถให้ ESA ในขนาดที่เพียงพอเพราะมีข้อห้ามใช้หรือเกิดผลข้างเคียงของยา
2. มีภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน (รวมถึงเกิดภาวะโลหิตจางอย่างรวดเร็ว และรุนแรงเพราะสูญเสียเลือด), ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก, มีการติดเชื้อหรืออวัยวะที่รุนแรง (severe sepsis) หรือมีข้อบ่งชี้ทางศัลยกรรม

ก่อนการให้เลือดควรมีการเขียนและลงนามในใบยินยอมรับเลือด โดยแพทย์ได้อธิบายถึงความจำเป็นและความเสี่ยงของการรับเลือดให้ผู้ป่วยรับทราบ ก่อนตัดสินใจลงนาม

ตารางที่ 3 สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับเลือด

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางรุนแรงและมีอาการ / อาการแสดงที่สัมพันธ์กับภาวะโลหิตจาง
2. ผู้ป่วยที่มีการสูญเสียเลือดอย่างเฉียบพลันและรวดเร็ว ร่วมกับระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamics) ไม่คงที่
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดและมีการสูญเสียเลือดปริมาณมาก
4. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา ESA อย่างรุนแรง
5. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับปริมาณยา ESA ได้อย่างเพียงพอเนื่องจากมีข้อห้ามใช้หรือเกิดผลข้างเคียงของยา

ข้อควรระวังของการให้เลือด การให้เลือดควรกระทำด้วยความระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการให้เลือดไม่ตรงกรุปเลือด เอบีโอ ซึ่งจะทำให้เกิดอาการที่รุนแรง เช่น เม็ดเลือดแดงแตกและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด นอกจากนั้นควรสังเกตผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการให้เลือด เช่น อาจมีภาวะหัวใจวายเนื่องจากปริมาตรน้ำในร่างกายที่เพิ่มขึ้นมากจากเลือดที่ได้รับ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุหรือมีโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน, ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง, ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากเม็ดเลือดแดงแตก, ปฏิกิริยาจากการแพ้สารในส่วนประกอบของเลือด, การเกิดภัยอันตรายต่อปอดอย่างเฉียบพลันซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับเลือด, การติดเชื้อ, ภาวะเหล็กเกิน ภาวะ graft-versus-host disease, การเกิดพิษจากสารซีเตรทเนื่องจากการได้รับเลือดปริมาณมาก และการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน major histocompatibility complex (MHC) (18, 22-25)

การให้เลือดที่ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงและน้ำเหลืองที่กรองเม็ดเลือดขาวออกไป จะไม่สามารถกำจัดการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน MHC ได้อย่างสมบูรณ์ เพราะอาจมีปริมาณเม็ดเลือดขาวหลงเหลือเล็กน้อยในสารละลายเลือดที่ให้⁽²²⁻²⁴⁾ จากการศึกษาพบว่าระดับของแอนติบอดีต่อ human leukocyte antigen (HLA) เพิ่มขึ้นประมาณสี่เท่าหลังจากการได้รับเลือด และเพิ่มความเสี่ยงของการตรวจพบผลบวกของปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนของผู้ให้ให้กับแอนติบอดีของผู้รับไต 9.6 เท่า (positive crossmatch)⁽²⁶⁻²⁹⁾ ดังนั้นควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อนตัดสินใจที่จะให้เลือดแก่ผู้ป่วยซึ่งมีโอกาที่จะได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เพราะอาจทำให้เพิ่มระยะเวลาการรอปลูกถ่ายไต, หาผู้บริจาคไตที่ปฏิกิริยากับผู้รับไตเป็นลบได้ยากขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะสลัดไต (rejection) หลังปลูกถ่ายไต^(28, 29) ถ้ามีการวางแผนที่จะให้เลือดในขณะที่ผ่าตัด อาจจะใช้วิธีการให้เลือดของผู้ป่วยเองที่ได้เตรียมไว้ก่อนผ่าตัด และให้ ESA เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงก่อนที่จะผ่าตัด

แนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดย KDIGO 2012⁽³⁾ แนะนำว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรัง ไม่ควรพิจารณาค่าฮีโมโกลบินค่าหนึ่งค่าใดมาเป็นตัวกำหนดการตัดสินใจให้เลือดแก่ผู้ป่วย ควรพิจารณาจากอาการที่เกิดจากภาวะโลหิตจางเป็นหลัก และถ้าจำเป็นต้องให้เลือด ควรให้ปริมาณเลือดน้อยที่สุดที่เป็นไปได้ สมาคมแพทย์โรคไตของสหราชอาณาจักร (renal association) 2017⁽⁴⁾ แนะนำแนวทางการให้เลือดโดยคำนึงถึงข้อแนวปฏิบัติเกี่ยวกับการให้เลือดของสมาคมโลหิตวิทยาในพื้นที่นั้น เช่น ข้อแนะนำของ National Institute for Clinical Excellence ในสหราชอาณาจักร ที่แนะนำให้เลือดในกลุ่มที่มีความจำเป็นที่ต้องจำกัดการให้เลือด เมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร และเป้าหมายคือ 7-9 กรัมต่อเดซิลิตร ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะ acute coronary syndrome แนะนำให้เลือดเมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร และเป้าหมายคือ 8-10 กรัมต่อเดซิลิตร นอกจากนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรังและจำเป็นที่ต้องได้รับเลือดต่อเนื่อง

ควรกำหนดระดับฮีโมโกลบินที่ควรให้เลือดและระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่เหมาะสมเฉพาะราย

ในประเทศไทย สมาคมโลหิตวิทยาได้มีการจัดทำแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการให้เลือด⁽³⁰⁾ ซึ่งแนะนำว่าการใช้ระดับฮีโมโกลบินช่วยในการตัดสินใจแต่ไม่ใช่เป็นค่าหลักเจาะจงในการตัดสินใจให้เลือด ทั้งนี้ให้ข้ออาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญที่สุด และข้อบ่งชี้ของการให้เลือด สรุปได้ดังนี้

1. ในกรณีที่มีภาวะสูญเสียเลือด ข้อบ่งชี้การให้เลือด ได้แก่
 - เสียเลือดแบบเฉียบพลันมากกว่าร้อยละ 20 ของปริมาตรเลือดทั้งร่างกาย
 - การใช้ระดับฮีโมโกลบินช่วยตัดสินใจในการให้เลือด
 - o กรณีระดับ < 7 กรัมต่อเดซิลิตร ตัดสินใจให้เลือดเมื่อผู้ป่วยยังคงมีการสูญเสียเลือดโดยไม่มีแนวโน้มที่จะดีขึ้น
 - o กรณีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มที่ทนต่อภาวะโลหิตจางได้ไม่ดี เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ (> 65 ปี), ผู้ป่วยโรคหัวใจ, ผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ ควรรักษาระดับฮีโมโกลบินให้ มากกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร
2. ภาวะโลหิตจางเรื้อรังและไม่ตอบสนองต่อการรักษา แพทย์ควรตัดสินใจให้เลือดในกรณีที่จะทำให้สภาพผู้ป่วยดีขึ้น
3. การให้เลือดระหว่างผ่าตัด (peri-operative transfusion) ศัลยแพทย์หรือวิสัญญีแพทย์เป็นผู้ตัดสินใจตามลักษณะทางคลินิกและแนวโน้มของการเสียเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย
4. การให้เลือดในโรคหรือสภาวะพิเศษ (special situation) โรคกลุ่มนี้มีข้อบ่งชี้พิเศษต่างจากสภาวะข้างต้น เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงและโรคโลหิตจางเรื้อรังทางพันธุกรรมบางชนิด ซึ่งผู้ป่วยต้องการระดับฮีโมโกลบิน 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร ควรประสานกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อทราบปริมาณและความถี่ของการให้เลือดในผู้ป่วยแต่ละราย

คำแนะนำที่ 2.5 การให้สารอื่น ๆ เพื่อเสริมการรักษาภาวะโลหิตจาง

คำแนะนำที่ 2.5.1 – ไม่แนะนำให้ใช้สารแอนโดรเจน (androgens) เพื่อเสริมยา ESA ในการรักษาภาวะโลหิตจาง (*คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 2.5.2 – ไม่แนะนำให้ใช้สารอื่น ๆ เพื่อเสริมยา ESA ในการรักษาภาวะโลหิตจาง ซึ่งรวมถึง วิตามินซี วิตามินดี วิตามินอี กรดโฟลิก, L-carnitine และ pentoxifylline (*คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล⁽³⁾

มียาหลายชนิดที่ถูกเสนอว่าอาจช่วยเสริมการรักษาภาวะโลหิตจาง โดยมีเป้าหมายว่า เมื่อใช้ร่วมกับ ESA อาจลดปริมาณยา ESA หรือทำให้การตอบสนองต่อยา ESA ดีขึ้น ยากลุ่มแอนโดรเจนถูกลองนำมาใช้รักษาภาวะโลหิตจางมานาน ก่อนยากลุ่ม recombinant erythropoietin ในผู้ป่วยพอกเลือด โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่มีผลข้างเคียงได้แก่ การเกิดสิว, การมีลักษณะของเพศชายในผู้ป่วยหญิงที่เข้าวัย (virilization), ภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism), การทำงานของตับผิดปกติ, เจ็บบริเวณที่ฉีดยา, และมีความเสี่ยงต่อการเกิด peliosis hepatis และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) การศึกษา meta-analysis ในปี 2014⁽³¹⁾ ที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 8 การศึกษา ในอาสาสมัคร 181 ราย ซึ่งระยะเวลาการศึกษาไม่นาน ผลพบว่าไม่มีหลักฐานเพียงพอที่สนับสนุนประโยชน์ของการใช้แอนโดรเจนรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นการที่ยาอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงและประโยชน์ของยาในด้านการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและอาการทางคลินิกไม่ชัดเจน จึงยังไม่มีข้อแนะนำให้ใช้แอนโดรเจนเสริม ESA ในการรักษาภาวะโลหิตจาง^(31, 32)

มีผลการศึกษาที่รายงานว่า วิตามินซีสามารถเพิ่มการปล่อยเหล็กจาก ferritin ที่เก็บไว้ใน reticuloendothelial system และเพิ่มการนำเหล็กไปใช้ในกระบวนการสร้างฮีโม (heme synthesis)^(33, 34) การศึกษา meta-analysis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่พอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁽³⁵⁾ และการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดเล็ก พบว่าวิตามินซีอาจเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและลดปริมาณยา

ESA ที่ใช้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ functional iron deficiency หรือ ESA hyporesponsiveness⁽³⁶⁻³⁸⁾ อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนอาสาสมัครในการศึกษามีปริมาณไม่มากเพียงพอที่จะบ่งบอกถึงความปลอดภัยของยาวิตามินซีที่ให้ทางหลอดเลือดดำระยะยาว และควรคำนึงถึงภาวะ secondary oxalosis ที่อาจพบจากการได้รับวิตามินซีขนาดสูง

การศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของสารอื่น ๆ ที่อาจเสริมการรักษาภาวะโลหิตจาง เช่น วิตามินดี, วิตามินอี, กรดโฟลิก, L-carnitine และ pentoxifylline ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเพียงพอและจำนวนอาสาสมัครในการศึกษามีปริมาณน้อย และการศึกษาลักษณะแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมยังมีไม่มาก จึงยังไม่ได้รับการแนะนำให้มาใช้เสริมการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง^(3, 39)

คำแนะนำที่ 2.6 การให้ยาในกลุ่ม HIF stabilizers

คำแนะนำที่ 2.6.1 ปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำและข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่ม HIF stabilizers มารักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำชี้แจงและเหตุผล⁽⁴⁰⁻⁴³⁾

Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) หรือ HIF stabilizers เป็นยารักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังกลุ่มใหม่ ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันพบว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนฟอกเลือดและผู้ป่วยฟอกเลือด โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ inflammation โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของเลือด ลดระดับ hepcidin ในร่างกาย ลดระดับไขมัน LDL ในขณะที่ข้อมูลทางด้านอัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในปัจจุบันยังพบว่ามีแตกต่างจากการให้ยา ESA แต่ในด้านผลต่อความปลอดภัยในด้านอื่น ๆ อาทิเช่น ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในระยะยาว ยังไม่ชัดเจน และขณะนี้ยาดังกล่าวยังไม่ได้รับการอนุมัติให้มีการนำมาใช้ในประเทศไทย

การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือด erythropoiesis-stimulating agent (ESA) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 3.1 การเริ่มใช้ยา erythropoiesis-stimulating agent

คำแนะนำที่ 3.1.1 แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาเริ่มการรักษาภาวะโลหิตจางด้วย ESA เมื่อไม่พบสาเหตุอื่นของภาวะโลหิตจางที่แก้ไขได้ และเมื่อคาดว่าผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์จากการรักษา โดยควรพิจารณาถึงโรคร่วม การพยากรณ์โรคของผู้ป่วย รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ ESA มาประกอบ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.1.2 ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะได้รับประโยชน์จากการใช้ ESA เพื่อรักษาภาวะโลหิตจาง แนะนำให้เริ่มบริหาร ESA เมื่อระดับ Hb น้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำแนะนำที่ 3.1.3 การคำนวณขนาด ESA เริ่มต้น (initial ESA dose) เพื่อรักษาภาวะโลหิตจาง ควรคำนึงถึงระดับ Hb ปัจจุบันของผู้ป่วย ระดับ Hb เป้าหมาย อัตราการเพิ่มขึ้นของ Hb อาการของผู้ป่วย ผลข้างเคียง ชนิดและประสิทธิภาพของ ESA ประกอบในการตัดสินใจ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.1.4 แนะนำให้ใช้ ESA ในขนาดที่เพิ่มระดับ Hb ประมาณ 1-2 กรัมต่อเดซิลิตร ต่อเดือนในช่วงแรก (correctional phase) จนถึงค่า Hb

เป้าหมายที่ตั้งไว้ เพื่อลดโอกาสการเกิดผลแทรกซ้อนจากการที่ระดับ Hb เพิ่มขึ้นเร็วเกินไป (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.1.5 ควรใช้ความระมัดระวังและพิจารณาอย่างรอบคอบ ก่อนเริ่มการรักษาด้วย ESA ในผู้ป่วยที่มีประวัติของเส้นเลือดในสมองตีบ (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน A*) หรือ มีโรคเมร็งที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัด หรือยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำชี้แจงและเหตุผล (3, 9, 44-52)

ก่อนเริ่มการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย ESA แพทย์ผู้ดูแล ควรทำการค้นหาสาเหตุอื่น ที่อาจแก้ไขได้ เช่น การขาดธาตุเหล็ก โรคของไขกระดูก ฯลฯ ก่อนให้การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากโรคไตเรื้อรัง การใช้ ESA เป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง ต้องมีการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา และการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น จึงควรพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วย ESA เฉพาะเมื่อคาดว่าจะได้รับประโยชน์จากการรักษาภาวะโลหิตจางในแง่ของ คุณภาพชีวิตที่อาจเพิ่มขึ้น และการลดโอกาสการได้รับเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการวางแผนเข้ารับการปลูกถ่ายไต มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Hb ที่เพิ่มขึ้นกับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่การใช้ ESA ก็มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นหลายประการ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง การสูญเสียหลอดเลือดที่ไขฟอกเลือด การเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดสมอง อุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงควรเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวในผู้ที่มีความเสี่ยง โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับ ESA จนมีระดับ Hb อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงกว่า 13 กรัมต่อเดซิลิตร

การเริ่ม ESA มีข้อควรพิจารณาประกอบการตัดสินใจหลายประการ ได้แก่ ชนิดของ ESA ที่เลือกใช้ ขนาดเริ่มใช้เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางเพื่อให้ขึ้นมาสู่เกณฑ์เป้าหมาย (Hb correction) การให้ยา ESA เพื่อรักษาระดับ Hb ตามเกณฑ์เป้าหมาย (maintenance) รูปแบบการบริหารยา (route of

administration) การวางแผนติดตามการตอบสนองของยา และการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยอาจเริ่มใช้ short acting ESA (epoetin alfa หรือ epoetin beta) ในขนาด 50-120 ยูนิต ต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ แบ่งให้ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง สำหรับผู้ป่วยพอดเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพิจารณาแบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ สำหรับ darbepoetin alfa อาจเริ่มที่ขนาด 0.45 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางเส้นเลือดสัปดาห์ละครั้ง หรือ 0.75 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางเส้นเลือดทุก 2 สัปดาห์หรือเริ่ม continuous erythropoietin receptor activator (CERA) ที่ขนาด 0.6 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำทุก 2 สัปดาห์ในช่วง correction phase และ 4 สัปดาห์สำหรับ maintenance phase

จากการวิเคราะห์ห้ปริมาณอย่างเป็นระบบ พบว่าการใช้ ESA โดยเฉพาะในกลุ่ม higher Hb เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคความดันโลหิตสูง อุบัติการณ์ของโรคหัวใจ การอุดตันของเส้นเลือดที่ใช้ฟอกเลือด นอกจากนี้ บางการศึกษายังรายงานโอกาสในการเสียชีวิตหรือการพบลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง หรือทำให้โรคมะเร็งแย่ลง จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

คำแนะนำที่ 3.2 ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายของการรักษาด้วย ESA ในระยะต่อเนื่อง

คำแนะนำที่ 3.2.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ESA แนะนำให้รักษาระดับ Hb ระหว่าง 10-11.5 กรัมต่อเดซิลิตร (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำแนะนำที่ 3.2.2 หลีกเลี่ยงการใช้ ESA เพื่อเพิ่มระดับ Hb เกิน 13 กรัมต่อเดซิลิตร เนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการตายและอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำแนะนำที่ 3.2.3 ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนถึงระดับ Hb เป้าหมาย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย ESA แต่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นเช่น การให้ธาตุเหล็ก (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.2.4 ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดของ ESA ที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อระดับ Hb น้อยกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตร หรือ พิจารณาปรับลดขนาดของ ESA เมื่อระดับ Hb มากกว่า 11.5 กรัมต่อเดซิลิตร และอาจจะพิจารณาปรับเปลี่ยนขนาดของ ESA ก่อนระดับที่กำหนดไว้ หากระดับ Hb มีแนวโน้มที่เปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง และอาจจะส่งผลให้ระดับค่าดังกล่าวอยู่นอกเกณฑ์ที่กำหนด (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.2.5 เมื่อต้องการลดระดับ Hb ของผู้ป่วย แนะนำให้ใช้วิธีปรับลดขนาดของ ESA ที่ผู้ป่วยกำลังได้รับมากกว่าการหยุดยา ESA (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.2.6 ควรให้การรักษาด้วย ESA อย่างต่อเนื่อง เพื่อคงระดับ Hb แม้เป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยฉับพลัน หรือต้องนอนโรงพยาบาล ยกเว้นมีข้อห้ามชัดเจน เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน (accelerated hypertension) หรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ จาก ESA (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล^(3, 9)

การกำหนดระดับ Hb ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ควรคำนึงถึงประโยชน์จากการแก้ไขภาวะโลหิตจาง โรคประจำตัวของผู้ป่วย เทียบกับความเสี่ยงและความเสี่ยงที่เกิดจากการใช้ยาขนาดสูง ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการสูญเสียหลอดเลือดที่ใช้ฟอกเลือด การเกิดโรคของหลอดเลือดสมอง และ/หรือหลอดเลือดหัวใจในผู้ที่มีความเสี่ยง จากข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ ในปัจจุบัน และการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ แนะนำให้รักษาระดับ Hb

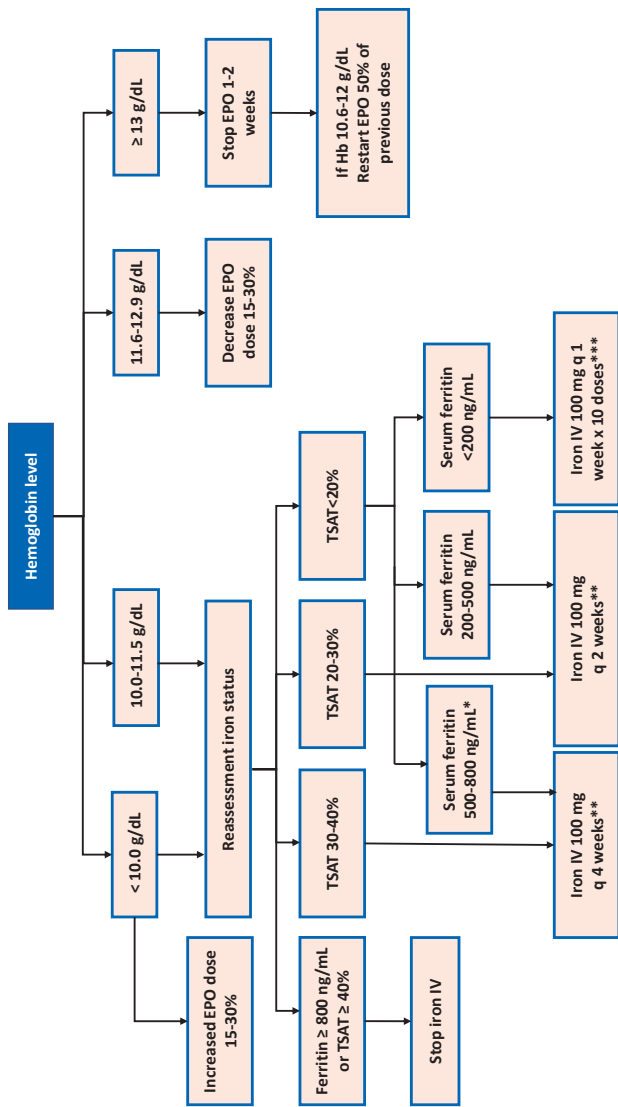
เป้าหมายในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ที่ 10-11.5 กรัมต่อเดซิลิตร (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นพิสัยที่ใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยซึ่งพบว่าอัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มของการใช้ ESA มีความคุ้มค่ามากที่สุดที่ระดับ Hb ในพิสัยระหว่าง 10-11 กรัมต่อเดซิลิตร ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ESA เพื่อเพิ่มระดับ Hb เกิน 13 กรัมต่อเดซิลิตร เพราะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง และการอุดตันของหลอดเลือดที่ใช้สำหรับการฟอกเลือด

แนะนำให้ทำการเฝ้าติดตามระดับ Hb ที่เปลี่ยนแปลงหลังเริ่ม ESA ในช่วงแรก (correction phase) ทุก 2-4 สัปดาห์ โดยมีจุดมุ่งหมายให้ ESA ที่ใช้สามารถเพิ่มระดับ Hb ประมาณ 1-2 กรัมต่อเดซิลิตร ต่อเดือนในช่วงแรก จนถึงค่า Hb เป้าหมายที่ตั้งไว้ หลังจากนั้นแนะนำให้ทำการเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hb ห่างลงเป็น 1-3 เดือนในช่วง maintenance phase เพื่อรักษาระดับ Hb ให้อยู่ในพิสัยเป้าหมาย โดยเมื่อระดับ Hb อยู่ที่ขอบบนหรือสูงเกินกว่าพิสัยเป้าหมายที่ตั้งไว้ แนะนำให้พิจารณาทำการปรับลดขนาดของ ESA ที่ใช้ ร้อยละ 15-30 จนกว่าระดับ Hb จะลงมาอยู่ในพิสัยที่ตั้งไว้ มากกว่าการหยุดฉีด ESA ไปเลย เนื่องจากมักพบว่าค่า Hb มักตกลงไปเกินกว่าพิสัยที่ตั้งไว้เมื่อทำการหยุดฉีด ESA ในทางกลับกัน แนะนำให้ทำการปรับเพิ่มขนาดของ ESA เมื่อระดับ Hb ต่ำกว่าค่าเป้าหมาย

คำแนะนำที่ 3.3 ขนาดและช่วงเวลาของการบริหารยา ESA

คำแนะนำที่ 3.3.1 แนะนำให้คำนวณขนาด ESA เริ่มต้น บนพื้นฐานของชนิดของยา (class) ค่าครึ่งชีวิตของ ESA ระยะของโรคไตเรื้อรัง โรคประจำตัวของผู้ป่วย (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.3.2 พิจารณาตรวจวัดระดับ Hb ที่เปลี่ยนแปลงหลังเริ่มปรับขนาดของ ESA ทุก 2-4 สัปดาห์ในช่วง correction phase และห่างลงเป็น 1-3 เดือนในช่วง maintenance phase อาจปรับช่วงระยะในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ Hb ตามสถานการณ์ของผู้ป่วย (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังด้วย intravenous iron และ erythropoiesis-stimulating agents (*ควรพิจารณาว่ามีภาวะ false low ของ TSAT จากการขาดสารอาหาร (malnutrition) หรือมีภาวะการอักเสบ (chronic inflammation) ทำให้เกิดภาวะ functional iron deficiency, **แนะนำให้จนครบ 10 ครั้งก่อนแล้วค่อยประเมินปริมาณเหล็กในร่างกายครั้งต่อไปที่ 3-6 เดือน, ***แนะนำให้หยุดให้เหล็ก 2 สัปดาห์ก่อนจะประเมินปริมาณเหล็กในร่างกาย)

คำแนะนำเพิ่มเติม เพื่อให้ระดับเหล็กในเลือดคงที่ แนะนำให้หยุดให้เหล็ก 2 สัปดาห์ก่อนจะประเมินปริมาณเหล็กในร่างกาย

คำชี้แจงและเหตุผล⁽³⁾

การตอบสนองของ ESA มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล แนะนำให้พิจารณาตรวจวัดระดับ Hb ที่เปลี่ยนแปลงหลังเริ่ม หรือเมื่อมีการปรับขนาดของ ESA ทุก 2-4 สัปดาห์ในช่วง correction phase จนได้ระดับ Hb อยู่ในพิสัยเป้าหมาย และห่างลงเป็น 1-3 เดือนในช่วง maintenance phase เพื่อหลีกเลี่ยงการเพิ่ม หรือ ลดของระดับ Hb ที่เร็วเกินไปจนอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง อาจปรับความถี่ ในการติดตามระดับ Hb ให้ถี่ขึ้นตามสถานการณ์ของผู้ป่วย เช่น ในช่วงที่มีการนอนโรงพยาบาล มีการสูญเสียเลือด หรือหลังการปรับขนาดยา ESA เพิ่มขึ้นหรือ ลดลง

คำแนะนำที่ 3.4 วิธีการบริหารยา ESA

คำแนะนำที่ 3.4.1 การตัดสินใจเลือกช่องทางการบริหารยา ESA ควรพิจารณาจากระยะของโรคไตเรื้อรัง ชนิดและประสิทธิภาพของ ESA และความสะดวกในการบริหารยา ESA การบริหารยา ESA ทางชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) อาจเป็นทางเลือกที่สะดวกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง ในขณะที่การบริหารยา ESA ทางหลอดเลือดดำอาจมีความสะดวกสำหรับผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเมื่อเทียบกับวิธีอื่น (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.4.2 ควรตรวจวัดความดันโลหิตในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ ESA และควรให้การรักษาย่างเหมาะสมเมื่อตรวจพบความดันโลหิตสูง โดยการให้ยาลดความดันโลหิตหรือปรับปริมาณสารน้ำในร่างกายให้เหมาะสม (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล (3, 53-56)

การบริหารยา ESA สามารถให้ได้ทั้งการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง และทางหลอดเลือดดำ โดยการเลือกช่องทางการบริหารยานั้นควรพิจารณาระยะของโรคไตเรื้อรัง วิธีบำบัดทดแทนไต โรคประจำตัว และภาพรวมของผู้ป่วยมาประกอบการพิจารณา ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตการบริหารยา ESA ผ่านการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังน่าจะเป็นทางเลือกที่สะดวกสำหรับผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถเลือกการบริหารยาผ่านทาง การฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าการบริหารยา ESA ชนิด epoetin α ผ่านการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังใช้ปริมาณยาน้อยกว่าการบริหารทางหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 30 ที่ระดับปัสัย Hb เดียวกัน แต่มีข้อเสียคือ ทำให้เจ็บ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภูมิต้านทาน (antibody) ต่อ ESA อันอาจนำไปสู่ภาวะไขกระดูกหยุดสร้างเม็ดเลือดแดง (pure red cell aplasia) ในผู้ป่วยได้ จึงควรเพิ่มความระมัดระวัง โดยเฉพาะการใช้ ESA แบบ biosimilar

สำหรับการบริหารยา ESA ชนิดที่ออกฤทธิ์ยาวนานนั้นพบว่าไม่ค่อยมีความแตกต่างในแง่ประสิทธิผลของยาเมื่อเทียบการบริหารยาทางการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังเทียบกับทางหลอดเลือดดำ

คำแนะนำที่ 3.5 ชนิดของ ESA

คำแนะนำที่ 3.5.1 ควรเลือกใช้ ESA โดยพิจารณาจากข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์, ข้อมูลด้านความปลอดภัย, ผลลัพธ์ทางคลินิกและความเหมาะสมของราคา (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.5.2 แนะนำให้ใช้ ESA ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากหน่วยงานกำกับดูแลของประเทศไทย โดยเฉพาะ ESA ในกลุ่ม biosimilar (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล^(3, 56)

ปัจจุบันในประเทศไทยมี ESA ทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์สั้น (short-acting) และยาว (long-acting) มีทั้งกลุ่มยาต้นแบบ (original) และกลุ่มยา biosimilars ที่เป็นยาที่มีโครงสร้างที่ไม่เหมือนยาต้นแบบแต่มีหลักฐานการศึกษายืนยันประสิทธิภาพของยาที่ได้รับการยอมรับและอนุญาตจากผู้ควบคุมให้ใช้ได้ ส่วนยา biocopies เป็นยาที่ไม่มีหลักฐานการศึกษาถึงประสิทธิภาพที่ชัดเจน โดยราคายาแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ และเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาในแต่ละยี่ห้อของแต่ละบริษัทที่ชัดเจน ดังนั้นการเลือกใช้ยาควรคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด ดังนั้นการใช้ยากลุ่ม biosimilar ควรเลือกใช้ชนิดที่ได้รับอนุญาตจากหน่วยงานที่กำกับดูแล

คำแนะนำที่ 3.6 ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ (ESA hyporesponsiveness)

คำแนะนำที่ 3.6.1 การวินิจฉัยภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ

3.6.1.1 ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับยา ESA

1) ควรสงสัยภาวะ ESA hyporesponsiveness ในผู้ป่วยที่ระดับความเข้มข้นเลือด (Hb) ไม่เพิ่มขึ้น หลังได้รับ ESA ในขนาดที่เหมาะสมภายในหนึ่งเดือนแรกที่ได้รับยา ESA (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

2) ในผู้ป่วยที่สงสัย ESA hyporesponsiveness ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น เกินสองเท่าของขนาดยาที่คำนวณได้ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

3.6.1.2 ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยามานานแล้ว

1) ควรสงสัยภาวะ acquired ESA hyporesponsiveness ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา ESA ที่เหมาะสมแล้ว และมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 50 ใน 2 ครั้ง เพื่อรักษาระดับความเข้มข้น Hb ให้คงที่ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

2) ผู้ป่วยที่สงสัย acquired ESA hyporesponsiveness ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเกินสองเท่าของขนาดยาที่คำนวณได้ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 3.6.2 การรักษาภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ

1) ผู้ป่วยควรได้รับการสืบค้นภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ตั้งแต่นั้นเริ่มการใช้ยาหรือใช้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง เพื่อนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะต่อไป (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

2) ในผู้ป่วยที่ยังคงมีภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ หลังจากได้รับการแก้ไขสาเหตุไปแล้ว ควรเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแบบเป็นรายไป โดยพิจารณาจากแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้น Hb โดยอาจเลือกการบริหารยา ESA ต่อไปเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของ Hb หรือเลือกการให้เลือด (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล^(3, 47)

ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ซึ่งได้แก่ภาวะที่มีการใช้ ESA > 300 unit/kg/week ในรูปของการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและ ESA > 450 unit/kg/week ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง จากข้อมูลการศึกษา TREAT ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยา darbepoetin พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ESA hyporesponsiveness มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนด้านโรคหัวใจ (cardiovascular events) มากกว่าคนที่ตอบสนองต่อยาดีประมาณ 1.31 เท่า (adjusted HR 1.31, 95% CI 1.09–1.59) โดยในการศึกษาได้ให้คำจำกัดความของภาวะ hyporesponsiveness ว่าเป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้น Hb น้อยกว่าร้อยละ 2 หลังการได้รับยา ESAnาน 1 เดือน

ตารางที่ 4 แนวทางการแก้ไขสาเหตุของผู้ป่วยที่มีภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ

สาเหตุแก้ไขได้ (Easily correctable)	สาเหตุที่มีความเป็นไปได้ในการแก้ไข (Potentially correctable)	สาเหตุที่ไม่สามารถแก้ไขได้ (Impossible to correct)
- ภาวะการขาดธาตุเหล็ก (absolute iron deficiency) - การขาดวิตามินบางชนิด อาทิ วิตามินบี 12, โฟเลต - ภาวะต่อมธัยรอยด์ทำงานต่ำ (hypothyroidism) - การได้รับยากกลุ่ม ACEI/ ARB - ผู้ป่วยไม่ได้อา (non-adherence)	- ภาวะการติดเชื้อ/การอักเสบ (infection/ inflammation) - การฟอกเลือดไม่เพียงพอ (underdialysis disorders) - ภาวะเลือดออกผิดปกติ (hemolysis/ bleeding) - ภาวะต่อมพาราธัยรอยด์ทำงานผิดปกติ (hyperparathyroidism) - ภาวะ PRCA - กลุ่มโรคมะเร็ง (malignancy) - ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition)	- กลุ่มโรค hemoglobinopathies - ความผิดปกติของไขกระดูก

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-receptor blocker

คำแนะนำที่ 3.7 ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA)

คำแนะนำที่ 3.7.1 การประเมิน และการรักษา⁽⁵⁷⁻⁶²⁾

1) ควรทำการสืบค้นภาวะ antibody-mediated PRCA ในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ในขนาดคงที่มานานมากกว่า 8 สัปดาห์ ร่วมกับ *(คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)*

- ความเข้มข้นของ Hb ลดลงอย่างรวดเร็วในอัตรา 0.5-1.0 กรัมต่อเดซิลิตรต่อสัปดาห์ **หรือ** ต้องการการให้เลือด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์

- มีระดับเกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวปกติ **และ** มี absolute reticulocyte count ต่ำกว่า 10,000 ต่อไมโครลิตร

2) ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น antibody-mediated PRCA แนะนำให้หยุดการใช้ ESA ทันที และไม่เปลี่ยนชนิดหรือรูปแบบการบริหารยา ESA (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)

คำชี้แจงและเหตุผล

ภาวะ antibody-mediated PRCA เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย มีการรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ปี 1989 และมีรายงานสูงสุดในปี 2002 พบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ESA และเกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อต้านต่อ ESA ทำให้จำนวน erythroblast ในไขกระดูกลดลง ทำให้เกิดภาวะซีดอย่างทันที ผู้ป่วยต้องได้รับเลือดบ่อยครั้ง การรายงานกรณีศึกษาในช่วงแรกพบว่า PRCA ความสัมพันธ์กับ การบริหารยา ESA ชนิด epoetin-alfa แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 0.02-0.03 รายต่อ 10,000 ผู้ป่วย-ปี ส่วนการบริหารยาแบบฉีดเข้าหลอดเลือดมีรายงานน้อยมาก

ลักษณะที่สำคัญของภาวะโลหิตจางที่พบใน PRCA คือ การลดลงของระดับความเข้มข้น Hb มากกว่า 4 กรัมต่อเดซิลิตรต่อเดือน ร่วมกับมีระดับ reticulocyte count ต่ำกว่า 10,000 ต่อไมโครลิตร การวินิจฉัยที่สำคัญคือการเจาะตรวจไขกระดูกพบจำนวน erythroblast น้อยกว่าร้อยละ 5 และหรือการตรวจหาระดับ neutralizing แอนติบอดีต่อ ESA ซึ่งแนะนำให้มีการหยุดฉีดยา ESA ก่อนส่งเลือดตรวจอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ด้วยหลอดเลือดชนิด EDTA เพื่อป้องกันการเกิดภาวะผลลบเทียม (false negative) เนื่องจากแอนติบอดีที่มีจำนวนไม่มากจะไปจับกับ ESA ที่ได้รับจากยาฉีดที่ให้

การรักษา PRCA แนะนำให้หยุดการใช้ยา ESA ทันที และไม่เปลี่ยนไปใช้ ESA ชนิดอื่นหรือปรับรูปแบบการบริหารยา การให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยจะช่วยให้ระดับแอนติบอดีลดลงเร็วขึ้น และช่วยให้กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงให้กลับสู่ระดับปกติ

การตระหนักถึงภาวะ PRCA ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ESA เป็นเรื่องสำคัญ ที่ควรได้รับการสืบค้น และรายงาน รวมถึงการใช้ ESA ชนิดใหม่ ๆ หรือ ยาในกลุ่ม biosimilars ด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ในขนาดที่คงที่ หากตรวจพบว่ามีความเข้มข้นของระดับ Hb ลดลงอย่างฉับพลัน ควรนึกถึงภาวะ antibody-mediated PRCA นอกเหนือจากการตรวจหาการสูญเสียเลือดจากทางเดินอาหาร ซึ่งสามารถแยกได้ด้วยการส่งตรวจ absolute reticulocyte count ซึ่งจะมีค่าสูงในกรณีที่มีการเสียเลือด และจะมีค่าต่ำในกรณีที่เกิดจากภาวะ antibody-mediated PRCA

คำแนะนำทางด้านนโยบาย (Policy advocacy)

คำแนะนำที่ 4.1 แนวทางการเบิกจ่ายธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

แนะนำให้เหล็กทางเส้นเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพื่อรักษาภาวะขาดเหล็กและลดปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง ตามรูปที่ 2 ขึ้นอยู่กับระดับ ferritin ในเลือด โดยขนาดอยู่ระหว่าง 100-400 มิลลิกรัมต่อเดือน อย่างต่อเนื่อง เมื่อระดับ ferritin ในเลือด น้อยกว่า 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อลดความเสี่ยงในการติดเชื้อและลดภาวะเหล็กเกินจากการให้ปริมาณมากในเวลาสั้น

(คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B)

คำชี้แจงและเหตุผล

การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นสิ่งที่ต้องอาศัยความสมดุลของการให้เหล็กและปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง เนื่องจากปริมาณของยากระตุ้นเม็ดเลือดขนาดสูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ เพื่อลดปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง Kidney Disease–Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline ได้แนะนำให้มีการให้เหล็กทางหลอดเลือด เมื่อมีระดับ transferrin saturation (TSAT) $\leq$ ร้อยละ 30 และ ferritin $\leq$ 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽³⁾

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจำนวนมากจากงานวิจัยแบบอนุमानพบว่าทำให้เหล็กทางหลอดเลือดสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นในเลือดและลดปริมาณการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดได้⁽⁶³⁻⁶⁶⁾ แต่ในทางปฏิบัติก็ต้องระมัดระวังในการให้เหล็กในปริมาณมากเกินไปจนเกิดภาวะเหล็กเกิน อีกทั้งต้องมีการเฝ้าระวังการกระตุ้นภาวะการอักเสบ และอาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อรวมทั้งความเสี่ยงในการเกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

จากการศึกษาล่าสุด the PIVOTAL study⁽¹¹⁾ ซึ่งทำการศึกษาเป็นการศึกษาสุ่มขนาดใหญ่ในคนไข้โรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมพบว่าทำให้ยาเหล็กทางเส้นเลือดในขนาด 400 มิลลิกรัมต่อเดือน หากไม่มีระดับ ferritin ในเลือดมากกว่า 700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร หรือ TSAT มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 สามารถลดปริมาณการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงและลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการเสียชีวิตได้

สำหรับในประเทศไทย มีการศึกษาแบบสุ่มในคนไข้โรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 200 ราย เพื่อหาระดับ ferritin ในเลือดที่เหมาะสมในคนไทยและพบว่าทำให้เหล็กในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อเดือนเพื่อรักษาระดับ ferritin ในเลือด ที่ 600-700 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถลดปริมาณการให้ยากระตุ้น เม็ดเลือดได้⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูล TRT พบว่าคนไข้จะได้รับเหล็กขนาด 100-200 มิลลิกรัมต่อเดือน เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นในเลือดภายใต้ข้อจำกัดของปริมาณการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือด

คำแนะนำที่ 4.2 แนวทางการเบิกจ่ายยากระตุ้นเม็ดเลือด (ESA) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไต

คำแนะนำที่ 4.2.1 แนะนำให้เริ่มให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีระดับความเข้มข้นในเลือดน้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร และไม่มีภาวะขาดเหล็ก (serum ferritin มากกว่า

100 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และ TSAT มากกว่าร้อยละ 20) และภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (stool occult -negative) (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำแนะนำที่ 4.2.2 แนะนำให้เริ่มให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเมื่อมีระดับความเข้มข้นในเลือดอยู่ระหว่าง 8-10 กรัมต่อเดซิลิตร และไม่มีภาวะขาดเหล็ก (serum ferritin มากกว่า 100 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร และ TSAT มากกว่าร้อยละ 20) และภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร (stool occult -negative) (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะพบมากขึ้นเมื่อมีค่าการทำงานของไตที่ลดลง โดยเฉพาะเมื่อมีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร พบว่าร้อยละ 9 และร้อยละ 33-67 ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร และ 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ตามลำดับมีภาวะโลหิตจาง⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

จากการศึกษาขนาดใหญ่ของ Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (DOPPS) พบว่าระดับความเข้มข้นเลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรเพิ่มความเสี่ยงต่อการนอนโรงพยาบาลและเสียชีวิตถึง 1.26 เท่า⁽⁷³⁾ ระดับความเข้มข้นเลือดที่น้อยกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตรยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง 12.85 และ 5.11 เท่า⁽⁷⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะโลหิตจางยังเพิ่มความเสี่ยงของการเสื่อมของไตที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่าระดับความเข้มข้นเลือดที่ลดลง 1 กรัมต่อเดซิลิตร เพิ่มความเสี่ยงในการเข้าสู่ภาวะไตเสื่อมเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 11⁽⁷⁵⁾

จากการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศญี่ปุ่นพบว่าการรักษาภาวะโลหิตจางโดยการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดเพื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นเลือดอยู่ระหว่าง 11-13 กรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตสามารถลดอัตราการเริ่มฟอกเลือดได้ร้อยละ 29 เมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้น

เลือดอยู่ระหว่าง 9-11 กรัมต่อเดซิลิตร⁽⁷⁶⁾ ต่อมาได้มีการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ ในประเทศญี่ปุ่นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 2,851 ราย พบว่าการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดเพื่อเพิ่มระดับความเข้มข้นเลือดอยู่ระหว่าง 9-11 กรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต เพิ่มอัตราการเริ่มฟอกเลือดได้ร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับระดับความเข้มข้นเลือดอยู่ระหว่าง 11-13 กรัมต่อเดซิลิตร⁽⁷⁷⁾

KDIGO guideline แนะนำให้พิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไตเมื่อมีระดับความเข้มข้นเลือดน้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร โดยให้พิจารณาถึงอัตราการลดลงของความเข้มข้น การตอบสนองต่อการให้เหล็ก ความเสี่ยงในการให้เลือดและยากระตุ้นเม็ดเลือด รวมถึงอาการของภาวะโลหิตจาง แต่เนื่องจากข้อมูลที่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจะมีความชัดเจนอย่างมากเมื่อมีระดับความเข้มข้นเลือดต่ำกว่า 8 กรัมต่อเดซิลิตร จึงแนะนำว่าหากมีระดับความเข้มข้นเลือดต่ำกว่าเกณฑ์ดังกล่าว ให้พิจารณาเริ่มยากระตุ้นเม็ดเลือดได้เลยเมื่อไม่พบสาเหตุของภาวะโลหิตจางอื่น ๆ เช่น ภาวะขาดเหล็กและภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหาร (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B) ในขณะที่หากมีระดับความเข้มข้นเลือดอยู่ระหว่าง 8-10 กรัมต่อเดซิลิตร ก็ยังแนะนำที่จะพิจารณาให้ยากระตุ้นเม็ดเลือด เมื่อไม่พบความผิดปกติจากสาเหตุอื่นที่กล่าวมา แต่จะมีระดับคำแนะนำที่ต่ำกว่า (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B)

คำแนะนำที่ 4.3 แนวทางการเปลี่ยนยี่ห้อของยา ESA

ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

คำแนะนำที่ 4.3.1 แนะนำให้ไม่ควรเปลี่ยนยี่ห้อของยา (brand) ESAs เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะยืนยันถึงความปลอดภัยในการเปลี่ยนยี่ห้อของยา ESAs ที่มีใช้ในประเทศไทยให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการบริหารยาทางใต้ผิวหนัง (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 4.3.2 ในกรณีที่มีความจำเป็นต้องเปลี่ยนชนิดของยา ESAs แนะนำให้บริหารยาทางหลอดเลือดดำ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน B*)

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหรือผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง

คำแนะนำที่ 4.3.3 แนะนำให้ไม่ควรเปลี่ยนยี่ห้อของยา (brand) ESAs เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะยืนยันถึงความปลอดภัยในการเปลี่ยนยี่ห้อของยา ESAs ที่มีใช้ในประเทศไทยเมื่อบริหารยาทางใต้ผิวหนัง (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ในปัจจุบันมีข้อมูลที่ศึกษาในด้านความปลอดภัยของการเปลี่ยนยี่ห้อของยา (brand) ESAs ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นการศึกษาของยากกลุ่มชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในยุโรป⁽⁷⁸⁻⁸²⁾ ในขณะที่ในประเทศไทย ยา ESAs ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนมีความหลากหลายมากกว่า ได้แก่ innovator ESAs, Biosimilar ESAs และ Biocopy ESAs ปัจจุบันมี ESAs จำนวนมากกว่าร้อยละ 80 ของ ESAs ที่ผู้ป่วยได้รับไม่ผ่านเกณฑ์ข้อกำหนดของยากกลุ่มชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar guidelines) เรียกว่า Biocopy ESAs เกณฑ์ข้อกำหนดของยากกลุ่มชีววัตถุคล้ายคลึงประกอบไปด้วยเกณฑ์การประเมินด้านคุณภาพอย่างครบถ้วน ประสิทธิภาพ และกระบวนการผลิตอย่างละเอียด ตลอดจนข้อมูล pharmacovigilance มีการศึกษาพบว่า quality ของ ESAs มีความสัมพันธ์กับการเกิด immunogenicity^(82, 83) นำไปสู่ภาวะ recombinant human erythropoietin associated pure red cell aplasia (r-HUEpo associated PRCA) ซึ่งมีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงในประชากรไทย⁽⁵⁶⁾

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าการเปลี่ยนยี่ห้อของยา (brand) ESAs ที่มีอยู่ในตลาดประเทศไทยจะมีความปลอดภัย โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับโอกาสที่จะเกิดภาวะ r-HUEpo associated PRCA โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยา ESAs ชนิดใดชนิดหนึ่งเป็นเวลานานกว่า 24 เดือนโดยไม่เกิด immunogenicity ถือว่าผู้ป่วยได้ผ่านพ้นระยะความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นแล้ว ในกรณีเช่นนี้หากเปลี่ยนชนิดของยาเท่ากับว่าทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสี่ยงใหม่อีกครั้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบริหาร ESAs ทางใต้ผิวหนัง

คำแนะนำที่ 4.4 แนวทางการเบิกจ่ายยา ESA ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

คำแนะนำที่ 4.4.1 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีสิทธิเบิกยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง (ESA) ตามคำแนะนำที่ 3.1-3.7 และพิจารณาปรับขนาดของยาตามรูปที่ 2 เพื่อรักษาระดับ hemoglobin (Hb) ให้อยู่ระหว่าง 10-11.5 กรัมต่อเดซิลิตร (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B*) และควรเริ่มให้ ESA เมื่อระดับ Hb น้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ปัจจุบันหลักเกณฑ์การเบิกจ่าย ESAs ให้แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ทำการบำบัดทดแทนไตในแต่ละสิทธิการรักษายังมีความแตกต่างกัน ได้แก่ กรมบัญชีกลาง, สำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า และสำนักงานประกันสังคม ทำให้สถานพยาบาลและศูนย์ไตเทียมหลายแห่งที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยทั้ง 3 สิทธิต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ทั้ง 3 รูปแบบที่ทางแต่ละสิทธิได้กำหนดไว้ ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาในกรณีผู้ป่วยมีการเปลี่ยนสิทธิการรักษา นอกจากนี้เกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ในปัจจุบันยังทำให้มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยมีค่า hemoglobin

ออกนอกเกณฑ์ที่กำหนดคือ 10-11.5 กรัมต่อเดซิลิตร ได้บ่อย^(3, 9, 13) รวมทั้งมี โอกาสเกิดภาวะ hemoglobin variability เพิ่มขึ้น⁽⁵⁰⁾ สาเหตุเป็นเพราะหลัก เกณฑ์ที่ทำให้เกิดการปรับลด / เพิ่ม ขนาดของยา ESAs ค่อนข้างเร็ว

ทางคณะทำงานฯ จึงได้พิจารณาแล้วเห็นควรว่า สิทธิการเบิกจ่ายยา ESAs ในแต่ละสิทธิการรักษาควรที่จะใช้หลักเกณฑ์เดียวกัน ตามรายละเอียดใน **บทที่ 3 และรูปที่ 2** โดยได้แบ่งกลุ่มตามระดับของ hemoglobin แทน hematocrit ซึ่งเป็นแนวทางเดียวกับแนวเวชปฏิบัติของประเทศอื่น ๆ นอกจากนี้ ทางคณะทำงานฯ เสนอว่าหากจำเป็นต้องมีการกำหนดปริมาณของยา ESAs ที่ สามารถใช้ได้ในแต่ละระดับของ hemoglobin ควรที่จะระบุไว้เป็นขนาดยา (dosage) แทนการระบุเป็นราคายา เนื่องจากราคาของยา ESAs ในแต่ละยี่ห้อ มีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก หรือแม้แต่ยี่ห้อเดียวกันเองก็อาจถูกกำหนดราคา ไว้ในแต่ละสถานพยาบาลแตกต่างกัน ซึ่งเหตุผลดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยบางรายได้รับ ขนาดของยา ESAs น้อยกว่าที่ควรจะเป็น⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ ทั้งนี้ในแต่ละสิทธิการรักษา สามารถที่จะควบคุมค่าใช้จ่ายได้ด้วยการกำหนดยี่ห้อของ ESAs ที่สามารถ เบิกจ่ายในแต่ละสิทธิได้

แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 5.1 การวินิจฉัยและการประเมินภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 5.1.1 ความถี่ในการประเมินภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

• การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ให้พิจารณาตามระดับของโรคไตเรื้อรัง ดังนี้ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- โรคไตเรื้อรังระดับ 3 ทุก 1 ปี
- โรคไตเรื้อรังระดับ 4-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ทุก 6 เดือน
- โรคไตเรื้อรังระดับ 5 ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ทุก 3 เดือน

• ในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางแต่ยังไม่ได้รับ erythropoiesis stimulating agent (ESA) การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินให้พิจารณาตามระดับของโรคไตเรื้อรัง ดังนี้ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- โรคไตเรื้อรังระดับ 3-5 ที่ยังไม่บำบัดทดแทนไต ทุก 3 เดือน
- โรคไตเรื้อรังระดับ 5 ที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมหรือการล้างไตทางช่องท้อง ทุก 1 เดือน

คำแนะนำที่ 5.1.2 การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ภาวะโลหิตจางในเด็กโรคไตเรื้อรังวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ตามอายุเช่นเดียวกับการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในเด็กปกติ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

- ให้ถือว่าเด็กทั้งหญิงและชายมีภาวะโลหิตจางเมื่อ Hb ต่ำกว่า 11 กรัมต่อเดซิลิตร ในเด็กอายุ 6 เดือนถึง 5 ปี หรือต่ำกว่า 11.5 กรัมต่อเดซิลิตร ในเด็กอายุ 5-12 ปี หรือน้อยกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ในเด็กอายุ 12-15 ปี สำหรับในเด็กอายุมากกว่า 15 ปีให้ใช้เกณฑ์เดียวกับผู้ใหญ่ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำแนะนำที่ 5.1.3 การสืบค้นหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางทุกรายควรได้รับการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางจากประวัติ การตรวจร่างกาย และควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ดังนี้ (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

- Complete blood count (CBC) และ peripheral blood smear (PBS)

- Absolute reticulocyte count

- Serum ferritin (ถ้ามี)

- Transferrin saturation (TSAT) (ถ้ามี)

- กรณีสงสัย iron deficiency anemia แต่ไม่สามารถส่งตรวจ serum ferritin และ transferrin saturation (TSAT) พิจารณาให้ therapeutic diagnosis ด้วยยาธาตุเหล็ก 1 เดือน หากยังตรวจพบภาวะโลหิตจาง ให้ตรวจเพิ่มเติมค้นหาสาเหตุอื่น ๆ เช่น thalassemia ภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือ โฟเลต (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ภาวะโลหิตจางในเด็ก หมายถึง การที่มีปริมาณของเม็ดเลือดแดง (red cell mass) ลดลงหรือมีระดับค่าความเข้มข้นเลือด (hemoglobin, Hb) ลดลง โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในเด็กโรคไตเรื้อรังตามอายุเช่นเดียวกับการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในเด็กปกติ⁽¹⁾ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 5 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะโลหิตจางในเด็กโรคไตเรื้อรัง

อายุ	ระดับฮีโมโกลบิน (กรัมต่อเดซิลิตร)
6 เดือน – 5 ปี	< 11.0
5 – 12 ปี	< 11.5
12 – 15 ปี	< 12.0
> 15 ปี	
เพศหญิง	< 12.0
เพศชาย	< 13.0

การตรวจติดตามระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ให้พิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางตามระดับของโรคไตเรื้อรัง⁽⁸⁷⁾ ส่วนในผู้ป่วยทุกรายที่มีภาวะโลหิตจางควรได้รับการตรวจหาสาเหตุ โดยใช้ประวัติ การตรวจร่างกาย และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ CBC และ PBS เพื่อใช้ขนาดของเม็ดเลือดแดงในการแยกสาเหตุของภาวะโลหิตจาง หากเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก ซึ่งอาจเกิดจากภาวะขาดธาตุเหล็ก ควรส่งตรวจระดับ ferritin ในเลือด และ transferrin saturation หากสามารถส่งได้ ถ้า transferrin saturation น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 แสดงถึงภาวะขาดธาตุเหล็ก และถ้าระดับ ferritin ในเลือดน้อยกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กที่เก็บในไขกระดูกไม่เพียงพอ⁽⁸⁸⁾

หรือหากสงสัยโรคธาลัสซีเมีย ควรส่งตรวจ hemoglobin typing ในกรณีที่เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ อาจเกิดจากภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือโฟเลต ควรส่งตรวจระดับวิตามินบี 12 หรือโฟเลตในเลือดหากสามารถส่งได้ ในกรณีที่เม็ดเลือดแดงมีขนาดปกติอาจเกิดจากภาวะขาดฮอร์โมน erythropoietin จากโรคไตเรื้อรังเอง หรือจากการเสียเลือดเฉียบพลัน⁽⁸⁷⁾

คำแนะนำที่ 5.2 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็กและการรักษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 5.2.1 การรักษาภาวะโลหิตจางด้วยธาตุเหล็กในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- แนะนำให้ยาธาตุเหล็ก เมื่อตรวจพบว่าระดับ transferrin saturation น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และระดับ ferritin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (*คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ในเด็กที่มีภาวะไตเรื้อรังแนะนำให้ยาธาตุเหล็ก เมื่อตรวจพบว่าระดับ transferrin saturation น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และระดับ ferritin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยระดับ transferrin saturation น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 แสดงถึง ภาวะขาดธาตุเหล็ก และระดับ ferritin น้อยกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แสดงถึงปริมาณธาตุเหล็กในไขกระดูกไม่เพียงพอ ในอนาคตการให้ยาธาตุเหล็กในเด็กอาจต้องพิจารณา reticulocyte hemoglobin content หรือร้อยละของ hypochromic red blood cell ร่วมด้วย ในการรักษาด้วยยาธาตุเหล็กในเด็กสามารถให้ทางการรับประทาน ขนาด 2-6 มก./กก./วัน ของ elemental iron แบ่งรับประทานวันละ 2-3 ครั้ง ไม่ควรรับประทานพร้อมนม แคลเซียมหรือยาลดกรด antacid การให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำอาจพิจารณาโดยเฉพาะในเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด

หรือในเด็กที่รับประทานยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานแล้วมีผลข้างเคียงมากหรือระดับ transferrin saturation ระดับ ferritin และฮีโมโกลบินไม่ได้ค่าตามเป้าหมาย แม้ว่าได้รับยาธาตุเหล็กด้วยการรับประทานนาน 3 เดือน^(3, 89, 90) ชนิดของยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ Iron sucrose, Iron dextran, Na ferric gluconate, Ferumoxytol และ Ferric carboxy maltose ปัจจุบันยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำที่ใช้บ่อยในเด็ก คือ Iron sucrose ขนาด 0.5–1 มก./กก. ขนาดสูงสุดไม่เกิน 100 มก./ครั้ง

การศึกษา systematic review⁽⁹¹⁾ เปรียบเทียบการให้ยาธาตุเหล็กทางการรับประทานกับทางหลอดเลือดดำในเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ทั้งที่ได้รับและยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต พบว่า สามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ระดับ transferrin saturation และ ferritin แต่จากการศึกษาไม่สามารถบอกความแตกต่างในการได้รับเลือด การเสียชีวิตหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ systematic review นี้มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก เพียง 3 จาก 39 randomized controlled trials การศึกษาการให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังหรือได้รับการล้างไตทางช่องท้องที่ยังไม่ได้รับ ESA พบว่าสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ แต่ไม่เพิ่มระดับ transferrin saturation หรือ ferritin อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁹²⁾ ในเด็กที่ได้รับการฟอกเลือดมีการศึกษา meta-analysis⁽⁹³⁾ ด้วยการให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ พบว่าสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ระดับ transferrin saturation ระดับ ferritin และลดการใช้ ESA นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาธาตุเหล็กในเด็กทางหลอดเลือดดำ ชนิด sodium ferric gluconate complex⁽⁹⁴⁾, ferric pyrophosphate citrate⁽⁹⁵⁾ ในเด็กที่ได้รับการฟอกเลือด พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและมีความปลอดภัยในการใช้ยา

คำแนะนำที่ 5.2.2 การตรวจประเมินธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง การตรวจประเมินธาตุเหล็กจึงมีความสำคัญเพื่อให้ได้การรักษาที่มีประสิทธิภาพ มีคำแนะนำดังนี้

- การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินธาตุเหล็ก มีดังต่อไปนี้

(คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- Serum ferritin
- Serum iron, total-binding capacity (TIBC), percent transferrin saturation (TSAT)

• ควรประเมิน CBC, PBS และ iron status (TSAT และ ferritin) อย่างน้อยทุก 3-6 เดือน ในรายที่ได้รับการรักษาด้วย ESA รวมทั้งการตัดสินใจในการเริ่มให้ iron therapy^(3,9) (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

• ควรประเมินการตอบสนองต่อการให้ iron therapy ทุก 3 เดือน (ควรทำทุก 1-3 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม)^(3,9)

(คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

• ควรประเมิน iron status บ่อยขึ้น หากมีการเริ่มให้หรือเพิ่มขนาด ESA dose ในกรณีที่มีการเสียเลือด หรือเพื่อติดตามการตอบสนอง หลังการให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำ และในกรณีอื่น ๆ ที่ส่งผลให้ ธาตุเหล็กที่สะสมไว้น้อยลง^(3,9) (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง มีความจำเป็นต้องตรวจประเมินธาตุเหล็กกว่ามีปริมาณเพียงพอต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง และลดการใช้ erythropoietin อย่างไม่เหมาะสม สามารถประเมินโดยการตรวจ CBC (hemoglobin, hematocrit), red blood cell indices (mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, absolute reticulocyte count) เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจมีภาวะ absolute iron deficiency

ซึ่งหมายถึง ปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมไม่เพียงพอ วินิจฉัยโดยพบค่าร้อยละของ TSAT ≤ 20 และ ferritin < 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽³⁾ หรือมีภาวะ functional iron deficiency (FID) ซึ่งเป็นภาวะที่มีธาตุเหล็กสะสมในไขกระดูกเพียงพอ แต่ไม่สามารถนำเหล็กมาใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ วินิจฉัยโดยพบค่า ร้อยละของ TSAT ≤ 20 ร่วมกับ serum ferritin > 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽³⁾

นอกจากนี้หากสามารถตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางอื่น ๆ ได้ให้ส่งตรวจเพิ่มดังนี้

- Serum Vitamin B12 and folate levels
- Percentage of hypochromic red blood cell (%HRC)
- Reticulocyte hemoglobin content (CHr)
- Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He)

KDOQI และ KDIGO ยังคงแนะนำให้ใช้ค่า serum ferritin หรือ TSAT เพื่อประเมินภาวะ iron deficiency (ID) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจาง แต่ปัจจุบัน European best practice guidelines⁽²⁾ และ UK NICE guidelines⁽⁹⁾ แนะนำให้ใช้ ค่า CHr, Ret-He แทน เนื่องจากการตรวจค่า serum ferritin และ TSAT มี analytical และ biological variability และถูกรบกวนจากภาวะการอักเสบ การติดเชื้อ⁽⁹⁶⁾ ภาวะทุพโภชนาการ⁽⁹⁷⁾ โรคตับ และโรคมะเร็ง^(98, 99)

การตรวจ percentage of hypochromic red blood cell (%HRC) ซึ่งจะช่วยวินิจฉัยภาวะ FID พบว่ามีความไวในการวินิจฉัยภาวะ FID ที่จะตอบสนองต่อการให้ธาตุเหล็กดีกว่าการใช้ serum ferritin และ TSAT โดยค่า %HRC > 6 แสดงว่ามีภาวะขาดธาตุเหล็ก แต่มีข้อควรระวังในการส่งตรวจ HRC และ CHr ต้องส่งตรวจภายใน 6 ชั่วโมง เพื่อป้องกันไม่ให้เซลล์เม็ดเลือดแดงบวมซึ่งจะส่งผลต่อค่าที่ตรวจได้

ในกรณีที่ตรวจ percentage of hypochromic red blood cell (%HRC) ไม่ได้ สามารถใช้ค่า reticulocyte hemoglobin content (CHr)

ซึ่งเป็น early marker of erythropoietic activity^(97, 98) เป็น real-time marker ของ FID ซึ่งมีความไว และมีความคุ้มค่าในการตรวจโดยสามารถทำได้ในเครื่องตรวจเลือดรุ่นใหม่ ๆ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁴⁾

โดยค่า CHR < 27.5 พิโคกรัม บ่งว่าเป็น FID ใน infants and toddler

CHR < 28 พิโคกรัม บ่งว่าเป็น FID ใน older children and adults

CHR < 25 พิโคกรัม แสดงว่ามี classical iron deficiency

โดย Ret-He < 30.6 พิโคกรัม เป็น parameter ที่สามารถใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย intravenous iron therapy ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม

หากไม่สามารถตรวจ %HRC, CHR, Ret-He หรือผู้ป่วยเป็น thalassemia, thalassemia trait สามารถใช้ค่า TSAT < ร้อยละ 20 และ serum ferritin < 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อวินิจฉัยภาวะ ID

คำแนะนำที่ 5.2.3 ข้อควรระวังในการรักษาด้วยธาตุเหล็กในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็กชนิดฉีดในรายที่มีการติดเชื้อรุนแรง (คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐาน C)

- หลีกเลี่ยงการให้ธาตุเหล็กชนิดฉีดกรณีแพ้ยา (คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

การศึกษา systematic review⁽⁹¹⁾ เปรียบเทียบผลข้างเคียงของการให้ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทานเปรียบเทียบกับการให้ทางหลอดเลือดดำในเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าการให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้หรือความดันเลือดต่ำมากกว่า แต่ผลข้างเคียงอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาเจียนน้อยกว่าชนิดรับประทาน การให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำชนิด iron dextran ควรมีการติดตามสัญญาณชีพ อาการแพ้ภายใน 30-60 นาทีแรก

หลังการให้ยา เนื่องจากมีผลข้างเคียงทำให้เกิดการแพ้รุนแรงได้ การศึกษาถึงผลข้างเคียงของการให้ยาธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในเด็ก พบว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำชนิด iron sucrose เป็นระยะเวลานาน 90 นาทีไม่พบปฏิกิริยาการแพ้รุนแรงถึงชีวิต⁽¹⁰⁵⁾

คำแนะนำที่ 5.2.4 การให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- การให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังควรพิจารณาด้วยความระมัดระวังและหลีกเลี่ยงถ้าไม่จำเป็น (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

- การให้เลือดยังอาจมีความจำเป็นในกรณีที่เกิดภาวะเสียเลือดเฉียบพลันหรือมีอาการของภาวะพร่อง oxygen (oxygen impairment) (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

การให้เลือด (red cell transfusion) ในเด็กที่มีโรคไตเรื้อรัง ควรพิจารณาด้วยความระมัดระวังและหลีกเลี่ยงถ้าไม่จำเป็น เนื่องจากจะส่งผลต่อการกระตุ้นให้เกิด antibody และอาจทำให้เกิดปัญหาในการปลูกถ่ายไต นอกจากนั้นในปัจจุบันการให้ ESA และการให้ธาตุเหล็กแก่ผู้ป่วยเด็กที่มีโรคไตเรื้อรัง ก็จะช่วยลดอัตราการให้ red cell transfusion ได้ อย่างไรก็ตามการให้ red cell transfusion ยังอาจมีความจำเป็นในกรณีที่เกิดภาวะเสียเลือดอย่างฉับพลันตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญไม่สามารถระบุระดับของ hemoglobin เท่าไรจึงจะเป็นระดับที่ต้องตัดสินใจให้ red cell transfusion ถึงแม้ว่าจะมีคำแนะนำระดับ target hemoglobin ในการรักษาเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนที่จะสามารถแนะนำว่าควรจะให้ red cell transfusion แก่เด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะโลหิตจางเมื่อใด และการตัดสินใจ

ให้มันไม่ควรขึ้นอยู่กับระดับของ hemoglobin แต่ควรพิจารณาให้เมื่อมีอาการของภาวะพร่อง oxygen (oxygen impairment)⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾

คำแนะนำที่ 5.2.5 การให้สารอื่น ๆ เพื่อเสริมการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ไม่แนะนำให้ใช้ androgen เป็น adjuvant therapy ในการรักษาภาวะโลหิตจางในเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

มีการศึกษาถึงผลของ testosterone ต่อ erythropoiesis พบว่าสามารถเพิ่ม erythroid cell mass CFU-E และเพิ่มการผลิตและการหลั่งของ erythropoietin ได้ แต่ยังไม่มีความหลักฐานถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ androgenic hormone ในการรักษาภาวะโลหิตจางในเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรัง^(32, 109)

คำแนะนำที่ 5.2.6 การให้ยากลุ่ม HIF stabilizers ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ยังไม่มีข้อแนะนำและข้อบ่งชี้ในการใช้ HIF stabilizers ในเด็ก (คำแนะนำระดับ III, คุณภาพ หลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

การให้ erythropoiesis stimulating agent และการให้ธาตุเหล็กทั้งแบบรับประทานหรือแบบหยดเข้าเส้นเลือดสำหรับผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทำให้ระดับของ hemoglobin เป็นไปตามเป้าหมาย หรืออาจจะมีผลข้างเคียงของยาดังกล่าวได้^(110, 111) ในปัจจุบันนี้มียาซึ่งได้รับการพัฒนาขึ้นมาใหม่คือ hypoxia inducible factor (HIF) stabilizer โดยการยับยั้ง propyl hydroxylase enzyme ทำให้เกิดการเลียนแบบ natural hypoxic response ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของ endogenous erythropoietin และการนำธาตุเหล็กไปใช้ในกระบวนการสร้าง hemoglobin⁽¹¹²⁾

การศึกษาภายในกลุ่ม HIF นี้ยังอยู่ในระยะที่ 2 หรือ 3 เช่น Roxadustat, Vadadustat, Daprodustat, Molidustat และยังไม่มีการทำการศึกษาในเด็ก⁽¹¹³⁾ ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อแนะนำและข้อบ่งชี้ในการใช้ HIF stabilizers ในเด็ก

คำแนะนำที่ 5.3 การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือด erythropoiesis-stimulating agent (ESA) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 5.3.1 การเริ่มใช้ยา ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ควรพิจารณาเริ่มใช้ ESA เมื่อระดับ hemoglobin (Hb) ระหว่าง 10-11 กรัมต่อเดซิลิตร และร่างกายมีภาวะธาตุเหล็กเพียงพอ ได้แก่ TSAT > ร้อยละ 20 และ serum ferritin > 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของการเริ่ม ESA ที่ระดับ Hb ต่าง ๆ ในผู้ป่วยเด็ก แต่มีรายงานว่าผู้ป่วยเด็กที่ Hb < 10-11 กรัมต่อเดซิลิตร มีอัตราการเสียชีวิต การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และการเกิด left ventricular hypertrophy สูงกว่า และมีคุณภาพชีวิตต่ำกว่ากลุ่มควบคุม⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾

- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)⁽³⁾ แนะนำว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ควรเริ่ม ESA เมื่อ Hb ระหว่าง 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร เพราะระดับ Hb ที่ต่ำกว่า 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร จะเพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยต้องได้รับเลือดหรือมีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะโลหิตจาง แต่ในผู้ป่วยเด็กมีเพียงข้อแนะนำให้พิจารณาเป็นราย ๆ โดยเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์ คือ หลีกเลี่ยงการได้รับเลือดและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น กับผลเสียจากการรักษา

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽⁹⁾ ประเทศอังกฤษให้พิจารณาใช้ ESA เฉพาะในผู้ป่วยที่คาดว่าจะได้ประโยชน์จากการรักษา โดยไม่ได้รับมูลค่า Hb ที่ใช้เป็นเกณฑ์เริ่มต้นการรักษาทั้งเด็กและผู้ใหญ่

นอกจากนั้นไม่ควรเริ่ม ESA หากยังมี iron deficiency (ferritin < 100 นาโนกรัม ต่อมิลลิกรัม)

- Japanese Society for Dialysis Therapy⁽¹³⁾ ในปี 2008 แนะนำให้เริ่ม ESA ในผู้ป่วยเด็กทุกรายที่มี Hb < 11 กรัมต่อเดซิลิตร แต่ในปี 2015 ได้แนะนำให้พิจารณาเป็นราย ๆ เช่นเดียวกับ KDIGO

คำแนะนำที่ 5.3.2 ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายของการรักษาด้วย ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ขนาดยา ESA ที่ออกฤทธิ์สั้นได้แก่ rHuEPO ทั้ง epoetin alfa และ epoetin beta เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินไม่ให้ลด ในเด็กโรคไตเรื้อรัง อยู่ระหว่าง 275-350 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ ในทารก และ 200-250 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ สำหรับเด็กโต (**คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C**)

- การบริหารขนาดยา rHuEPO เพื่อคงระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ในค่าเป้าหมาย ไม่แนะนำให้หยุดและเริ่มยา ESA ใหม่ในรายที่ระดับฮีโมโกลบินเกินค่าเป้าหมาย ควรเพิ่มหรือลดขนาดลงครั้งละไม่เกินร้อยละ 20-25 ของขนาดที่ได้รับอยู่ (**คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C**)

- ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายคือ 11-12 กรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นอยู่กับอายุ เพศ และกิจกรรมของเด็ก (**คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C**)

คำชี้แจงและเหตุผล

การศึกษาเชิงสังเกตจากรายงานข้อมูลลงทะเบียนผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตของทวีปอเมริกาเหนือ ปี ค.ศ. 2004 ⁽¹¹⁸⁾ พบว่าขนาดยา rHuEPO ทั้ง epoetin alfa และ epoetin beta เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินไม่ให้ลด และให้ได้ตามเป้าหมายในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมีขนาดสูงกว่าในผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียมต้องการขนาดสูงกว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ด้วยเครื่องไตเทียมส่วนใหญ่จะได้รับการบริหารยาทางหลอดเลือด โดยพบว่าขนาดยาในทารกอยู่ระหว่าง 275-350 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ และขนาดยาในเด็กที่อายุมากกว่า 6 ปีอยู่ระหว่าง 200-250 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ มีการศึกษาที่บ่งชี้ว่าขนาดยา ESA ที่แตกต่างกันในเด็กแต่ละช่วงวัยสัมพันธ์กับ non-hematopoietic binding sites ของ ESA ซึ่งพบว่าในเด็กเล็กมีจำนวนมากกว่าเด็กโตจึงมีการทำลายยา ESA มากกว่า⁽¹¹⁹⁾

ไม่แนะนำให้หยุดและเริ่มยา ESA ใหม่ในรายที่ระดับฮีโมโกลบินเกินค่าเป้าหมาย เพราะทำให้มีการขึ้นลงอย่างมากของระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin cycling)⁽⁵⁰⁾ การบริหารขนาดยา rHuEPO เพื่อคงระดับฮีโมโกลบินให้อยู่ในค่าเป้าหมายจึงควรเพิ่มหรือลดขนาดลงครั้งละไม่เกินร้อยละ 20 ของขนาดที่ได้รับอยู่

ระดับฮีโมโกลบินเป้าหมายที่กำหนดในเด็กคือ 11-12 กรัมต่อเดซิลิตร โดยค่านี้นำมาจากการผลการศึกษาเชิงสังเกตที่ได้แสดงถึงระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่านี้สัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางคลินิกที่ไม่ดี^(3, 114, 120)

คำแนะนำที่ 5.3.3 ขนาดและช่วงเวลาของการบริหารยา ESA ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

- ขนาดของยา ESA ช่วงเริ่มต้นการรักษาให้พิจารณาเริ่มใช้ที่ขนาด 50-100 ยูนิต/กก./สัปดาห์ สำหรับ short-acting ESA เช่น epoetin- α และ β (**คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B**)

- การปรับขนาดยา ESA ควรพิจารณาจากอัตราการเพิ่มขึ้นของ Hb ภายหลังการได้รับ ESA โดยอัตราการเพิ่มควรอยู่ระหว่าง 1-2 กรัมต่อเดซิลิตร ในช่วง 4 สัปดาห์ (**คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C**)

- ถ้าระดับ Hb เพิ่ม < 1 กรัมต่อเดซิลิตร ในช่วง 4 สัปดาห์ ให้พิจารณาเพิ่มขนาดของ ESA ร้อยละ 20-50 จากเดิม

- ถ้าระดับ Hb เพิ่ม > 2 กรัมต่อเดซิลิตร ในช่วง 4 สัปดาห์ ให้พิจารณาลดขนาดของ ESA ร้อยละ 20-25 จากเดิม

- ESA dose ที่เหมาะสมในระยะ maintenance ควรเป็นขนาดที่สามารถรักษาระดับของ Hb ให้อยู่ในช่วง target Hb level ได้ในระยะยาว (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- ระยะห่างของการให้ ESA แต่ละครั้งในช่วงแรกของการให้ยาควรเริ่มจาก 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ ในกรณีที่ใช้ short-acting ESAs แล้วจึงปรับระยะห่างของการให้ยาตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าขนาดของยา ESA ในเด็กมีความหลากหลาย โดยความแตกต่างของ ESA dose ที่ใช้มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ กลุ่มอายุ และรูปแบบการบำบัดทดแทนไตของผู้ป่วย^(48, 118) ทั้งนี้เด็กอายุน้อยมีแนวโน้มต้องใช้ขนาดของ ESA ที่มากกว่าในเด็กโต โดยเฉพาะเด็กอายุ < 1 ปี อาจต้องใช้ขนาดของ ESA สูงถึง 350 ยูนิต/กก./สัปดาห์ ในขณะที่เด็กอายุ ≥ 12 ปี มักใช้ ESA dose ไม่เกิน 150-200 ยูนิต/กก./สัปดาห์⁽¹¹⁸⁾ สำหรับรูปแบบการบำบัดทดแทนไตนั้นผู้ป่วยที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไตและในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมีแนวโน้มการใช้ขนาดของ ESA น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องไตเทียม⁽¹²¹⁻¹²³⁾ นอกจากนี้ระดับ Hb ก่อนเริ่มต้นการรักษา และ targeted Hb level ก็มีผลต่อขนาดของ ESA ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย⁽¹¹⁹⁾ ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ขนาดของ ESA ที่มากเกินไปจนความจำเป็น หรือการเพิ่มขึ้นของระดับ Hb ที่มากเกินไปซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อน เช่น ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ยากขึ้น⁽³⁾ จึงพิจารณาให้เริ่มต้นการใช้ขนาดของ ESA ที่ขนาดน้อย ๆ ก่อน แล้วค่อยปรับขนาดของ ESA ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย^(124, 125) สำหรับระยะห่างในการให้ short-acting ESA แต่ละครั้งจากการศึกษาในเด็กพบว่ามีความแตกต่างกันตั้งแต่ 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งขึ้นกับขนาดของ ESA ที่ใช้ และรูปแบบการบำบัดทดแทนไต โดยผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วย

เครื่องไตเทียมมีแนวโน้มการได้รับขนาดของ ESA เริ่มต้นในขนาดสูง จะมีความถี่ในการได้รับยา 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์⁽¹¹⁸⁾ เทียบกับการให้ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้บำบัดทดแทนไตและในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^(121, 126) ในส่วนของ darbepoetin- α จะเริ่มต้นการใช้ที่ 1 ครั้งต่อสัปดาห์⁽¹²⁷⁻¹²⁹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ใหญ่

คำแนะนำที่ 5.3.4 วิธีการบริหารยา ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- การบริหารยา ESA ในเด็กโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด พิจารณาให้ทางหลอดเลือดดำ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)
- การบริหารยา ESA ในเด็กโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด พิจารณาให้ทางใต้ผิวหนัง (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

การศึกษาเกี่ยวกับการบริหารยา ESA ในเด็กสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ใหญ่^(48, 118) พบว่าแพทย์นิยมบริหารยา ESA ทางใต้ผิวหนังในผู้ป่วยเด็กโรคไตในแผนกผู้ป่วยนอกมากกว่าการบริหารยา ESA ทางหลอดเลือดดำ และมีรายงานในเด็กพบว่าการบริหารยา ESA ที่ออกฤทธิ์สั้นทางใต้ผิวหนังมีประสิทธิภาพมากกว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านจิตใจต่อการฉีดยาเด็กที่ทำให้เกิดอาการเจ็บปวดหลาย ๆ ครั้งมีความสำคัญมาก จึงมีการศึกษาการบริหารยา ESA ทางช่องท้องในเด็กที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเพื่อลดความเจ็บปวดจากการบริหารยาทางใต้ผิวหนังในเด็กกลุ่มนี้ แต่ไม่เป็นที่นิยมเพราะต้องใช้ขนาดยา ESA สูงกว่าปกติเพื่อที่จะได้ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบินเท่าเดิม ต้องมีวันที่ท้องแข็งช่วงกลางวัน (dry day dwell) อย่างน้อย 1 วันต่อสัปดาห์เพื่อให้ยา ESA ดูดซึมได้ดี^(130, 131) และยังพบว่าการติดเชื้อทางช่องท้องเพิ่มขึ้น ปัจจุบันจึงยังไม่เป็นที่นิยม

คำแนะนำที่ 5.3.5 ชนิดของ ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- เลือก ESA ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กตามเภสัชพลศาสตร์ ข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการรักษา ราคา และความพร้อมใช้ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

มีการศึกษาการใช้ ESA ชนิดต่าง ๆ ทั้ง short-acting epoetin, darbepoetin alfa, และ continuous erythropoietin receptor agonist (CERA; methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) พบว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยเด็ก^(132, 133) แต่ไม่มีข้อมูลแสดงถึงความแตกต่างที่ชัดเจนของประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และความคุ้มค่าระหว่างยาชนิดต่าง ๆ เหล่านี้รวมถึงผลการรักษาด้วย biosimilar ESA ในเด็ก ดังนั้นจึงแนะนำการเลือกชนิดของ EPA สอดคล้องกับผู้ป่วยผู้ใหญ่⁽³⁾

คำแนะนำที่ 5.3.6 ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ (ESA hyporesponsiveness) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

5.3.6.1 การวินิจฉัยภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ

ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ที่เพิ่งได้รับยา ESA

- ควรสงสัยภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ป่วยที่ระดับความเข้มข้นเลือด (Hb) ไม่เพิ่มขึ้น หลังได้รับ ESA ในขนาดที่เหมาะสมกับน้ำหนักภายในหนึ่งเดือนแรกที่ได้รับยา ESA (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

- ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเกินสองเท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมกับน้ำหนัก (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยามานานแล้ว

- ควรสงสัยภาวะ acquired ESA hyporesponsiveness ในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยา ESA ที่เหมาะสมกับน้ำหนักแล้ว และมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นร้อยละ 50 ใน 2 ครั้ง เพื่อรักษาระดับความเข้มข้น Hb ให้คงที่ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

- ผู้ป่วยที่สงสัย acquired ESA hyporesponsiveness ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเกินสองเท่าของขนาดยาที่เคยรักษาระดับ Hb อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

5.3.6.2 การรักษภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ

- ผู้ป่วยควรได้รับการสืบค้นภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ตั้งแต่เริ่มการให้ยาหรือให้ยาไปแล้วระยะหนึ่ง เพื่อนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะต่อไป (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

- ในผู้ป่วยที่ยังคงมีภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ หลังจากได้รับการแก้ไขสาเหตุไปแล้ว ควรเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแบบเป็นรายไป โดยพิจารณาจากแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้น Hb โดยอาจเลือกการบริหารยา ESA ต่อไปเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของ Hb หรือเลือกการให้เลือด (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล^(2, 3, 8, 118)

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ของขนาดยา ESA ที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็ก คำแนะนำของ European Best Practice Guidelines ให้เริ่มสงสัยภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ESA ชนิด epoetin มากกว่า 300 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ หรือชนิด darbepoetin alfa มากกว่า 1.5 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ โดยที่ระดับความเข้มข้นเลือดไม่เพิ่มขึ้น หรือไม่สามารถรักษาระดับความเข้มข้นเลือดให้คงที่ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก NAPRTCS พบว่าผู้ป่วยเด็กต้องการ

ขนาดของยา ESA สูงกว่าในผู้ใหญ่ โดยอาจต้องใช้ขนาดของยา ESA 275-350 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ ในเด็กเล็ก และ 200-250 ยูนิต/น้ำหนักตัว 1 กก./สัปดาห์ ในเด็กโต

สาเหตุของการเกิด การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำในเด็กเหมือนกับคำแนะนำในผู้ใหญ่ นอกจากนี้แนะนำให้ตรวจเรื่อง adherence ของการใช้อยา ESA ถ้าผู้ป่วยกินยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin receptor blocker (ARB) อยู่ แนะนำให้ลดขนาดยา หรือหยุดยา ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องตรวจไขกระดูกเพื่อหาสาเหตุ แนวทางการแก้ไขสาเหตุของผู้ป่วยที่มีภาวะการตอบสนองต่อยา ESA ต่ำเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่

คำแนะนำที่ 5.3.7 ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

- ควรทำการสืบค้นภาวะ antibody-mediated PRCA ในผู้ป่วยที่ได้รับ ESA ในขนาดเหมาะสมคงที่มานานมากกว่า 8 สัปดาห์ ร่วมกับ **(คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C)**

- ยังคงมีภาวะซีดลงอย่างต่อเนื่องหรือภาวะซีดดีขึ้นแล้ว กลับมาซีดลงใหม่ทันทีทันใด

- มีระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดปกติ และมี reticulocyte count ต่ำกว่าร้อยละ 1

- มีปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายอย่างเพียงพอ

- ไม่มีปัจจัยอื่นที่ทำให้ผู้ป่วยต้องการได้ ESA

- ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัย antibody-mediated PRCA แนะนำให้หยุดการใช้ ESA ทันที และไม่เปลี่ยนชนิดหรือรูปแบบการบริหารยา ESA **(คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน C)**

- หากหยุด ESA แล้ว ผู้ป่วยยังคงมีภาวะซีดที่จำเป็นต้องได้รับเลือดพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกัน การทำ plasmapheresis หรือปลูกถ่ายไต (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C)

PRCA ในเด็กมีรายงานการเกิดขึ้นได้น้อยเช่นเดียวกับผู้ใหญ่⁽¹²⁴⁾ ไม่มีรายงานอุบัติการณ์และความชุกของโรคในเด็ก ไม่จำเป็นต้องตรวจคัดกรองหา PRCA ในเด็กที่ได้รับ ESA ทุกราย⁽⁴⁾ แนะนำให้ตรวจหาภาวะ PRCA ในเด็กที่ได้รับ ESA แล้วยังคงซีดลงอย่างต่อเนื่อง หรือหลังจากได้ยาแล้วภาวะซีดดีขึ้น แต่ต่อมากลับเกิดภาวะซีดลงใหม่อย่างทันทีทันใด⁽¹³⁴⁾ ตรวจพบ reticulocyte count ต่ำกว่าร้อยละ 1 โดยไม่มีความผิดปกติในปริมาณของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด และไม่มีปัจจัยอื่นที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการใช้ ESA ได้แก่ มีปริมาณธาตุเหล็กสะสมในร่างกายไม่เพียงพอ การได้รับ ESA ในขนาดไม่เหมาะสม การบริหารยาไม่ถูกต้องหรือไม่สม่ำเสมอ ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ภาวะเลือดเป็นกรด mineral bone disease ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะขาดวิตามินซีหรือโฟเลต ภาวะติดเชื้อเรื้อรัง^(3, 4, 8, 90, 134)

การวินิจฉัยภาวะ PRCA ทำได้เช่นเดียวกับผู้ใหญ่ด้วยการตรวจไขกระดูก ไม่พบปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงน้อยหรือพบปริมาณน้อยมาก ร่วมกับตรวจพบ neutralizing แอนติบอดีต่อ ESA^(4, 134)

เมื่อวินิจฉัยภาวะ PRCA ในเด็ก ให้หยุดการใช้ ESA ทันทีเหมือนกับผู้ใหญ่ ไม่มีการศึกษาถึงวิธีการรักษา PRCA ในเด็ก มีเพียงรายงานผู้ป่วย 2 รายต้องได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclosporine ซึ่งได้ผลการรักษาที่ดี^(135, 136) จึงอ้างอิงเหมือนในผู้ใหญ่ที่มีรายงานว่าเมื่อหยุดการให้ ESA โอกาสที่ภาวะ PRCA สามารถดีขึ้นได้น้อยมาก จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น prednisolone, cyclophosphamide, cyclosporine A การทำ plasmapheresis หรือการปลูกถ่ายไต ซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากภาวะ PRCA ได้ จึงแนะนำให้ยากดภูมิคุ้มกัน การทำ plasmapheresis หรือปลูกถ่ายไต หากหยุด ESA แล้ว ผู้ป่วยยังคงมีภาวะซีดที่จำเป็นต้องได้รับเลือดอีก^(4, 134)

คำแนะนำที่ 5.4 คำแนะนำทางดำเนินนโยบาย (Policy advocacy) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

คำแนะนำที่ 5.4.1 แนวทางการเบิกจ่ายธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

• แนะนำให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพื่อรักษาระดับ TSAT ให้มากกว่าร้อยละ 20 และ ferritin มากกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อระดับ ferritin มากกว่า 500 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ควรพิจารณาถึงความจำเป็นในการให้เหล็กทางหลอดเลือดโดยคำนึงถึงระดับของฮีโมโกลบิน ขนาดและการตอบสนองต่อ ESA ในกรณีที่ระดับ TSAT มากกว่าร้อยละ 50 และ ferritin มากกว่า 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ควรหยุดการให้เหล็กทางหลอดเลือด (*คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ตามคำแนะนำของ KDOQI 2006⁽⁴⁸⁾ และ KDIGO 2012⁽³⁾ แนะนำให้เหล็กทางหลอดเลือดในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพื่อรักษาระดับของ TSAT ให้มากกว่าร้อยละ 20 และ ferritin มากกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลในเด็กถึงระดับค่าสูงสุดของ ferritin ที่ไม่ก่อให้เกิดอันตราย คำแนะนำส่วนใหญ่กำหนดให้ระดับ ferritin ไม่ควรมากกว่า 500 - 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะเหล็กเกินจนกระตุ้นให้ภาวะการอักเสบ เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ และการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจและหลอดเลือด^(6, 48, 137) Warady และคณะ ศึกษาการให้ sodium ferric gluconate complex ทางหลอดเลือดเพื่อรักษาระดับธาตุเหล็กในเลือด (maintenance therapy) ในเด็กที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและได้รับ ESA แนะนำให้หยุดการให้เหล็กทางหลอดเลือดเมื่อระดับ TSAT มากกว่าร้อยละ 50 และ ferritin มากกว่า 800 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร⁽⁹⁴⁾

คำแนะนำที่ 5.4.2 แนวทางการเบิกจ่ายยากระตุ้นเม็ดเลือด (ESA) ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไต

• แนะนำให้เริ่มให้ ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการรักษาทดแทนไตเมื่อมีระดับความเข้มข้นในเลือดอยู่ระหว่าง 10-11 กรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะขาดธาตุเหล็ก (serum ferritin มากกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ TSAT มากกว่าร้อยละ 20) หรือสาเหตุอื่นของภาวะซีด (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B)

คำชี้แจงและเหตุผล

ผู้ป่วยเด็กไตเรื้อรังมีอุบัติการณ์ของภาวะซีดมากกว่าผู้ป่วยผู้ใหญ่ รายงานจาก North American Pediatric Renal Trial and Collaborative Studies (NAPRTCS) พบผู้ป่วยเด็กไตเรื้อรังระยะที่ 3, 4 และ 5 มีภาวะซีดถึงร้อยละ 73, 87 และ 93 ตามลำดับ⁽¹³⁸⁾ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กไตเรื้อรังระยะก่อนได้รับการบำบัดทดแทนไตพบว่าภาวะซีดสัมพันธ์กับการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล⁽¹³⁹⁾ และอัตราการเกิดโรคหัวใจ/หลอดเลือดที่เพิ่มขึ้น^(116, 140, 141) นอกจากนี้ยังมีประเด็นที่ต่างจากผู้ใหญ่ คือ ผลเสียระยะยาวต่อการเจริญเติบโตของร่างกายและสมอง^(142, 143) Boehm และคณะ รายงานในผู้ป่วยเด็กไตเรื้อรังระยะก่อนการบำบัดทดแทนไต เมื่อเริ่มการศึกษาผู้ป่วยร้อยละ 36 มีภาวะเตี้ยรุนแรง (height SDS ต่ำกว่า -2) แต่เมื่อติดตามไป 6 เดือนผู้ป่วยร้อยละ 40 มีการเจริญเติบโตดีขึ้นใกล้เคียงเด็กปกติ โดยการได้รับ ESA และค่าความเข้มข้นเลือดที่สูงตั้งแต่ 11 กรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นไป เป็นเพียง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเจริญเติบโตที่ดีขึ้น⁽¹⁴⁴⁾

แนวทางเวชปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น และอังกฤษ ไม่ได้ใช้เกณฑ์ที่แตกต่างกันในการเริ่มให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรังระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไต โดยทั้งหมดกล่าวตรงกันว่าให้พิจารณาประโยชน์ของการรักษาต่อการเจริญเติบโต และคุณภาพชีวิตของเด็กเป็นสำคัญ^(3, 13, 89)

คำแนะนำที่ 5.4.3 แนวทางการเปลี่ยนยี่ห้อของยา ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง

• ควรใช้ ESA ชนิดเดิม แต่ในกรณีที่จำเป็นต้องสามารถเปลี่ยนใช้ ESA ชนิดอื่นทดแทนได้ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

ไม่มีข้อมูลที่แสดงถึงความแตกต่างของประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และความคุ้มค่าของการเปลี่ยนชนิดหรือยี่ห้อ ESA ในผู้ป่วยเด็กโรคไตเรื้อรัง ข้อมูลของประเทศไทย การใช้ biosimilar ESA มีรายงานการเกิด pure red cell aplasia จาก r-HuEpo-neutralizing antibodies ในผู้ใหญ่⁽⁵⁶⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจากประเทศอิตาลี ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพและความปลอดภัย ระหว่าง biosimilar และ originator ESA⁽¹⁴⁵⁾ ปัจจุบันสหภาพยุโรปรับรองให้ใช้ biosimilar ESA ที่ได้รับการจดทะเบียน (EU legislation) ทดแทน originator ESA ได้⁽¹⁴⁶⁾ สำหรับการใช้และสับเปลี่ยนการใช้ระหว่าง short-acting และ long-acting ESA เช่น epoetin alfa และ darbepoetin alfa ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังไม่พบความแตกต่างกันในแง่ของความปลอดภัยและอัตราการเสียชีวิต^(147, 148)

คำแนะนำที่ 5.4.4 แนวทางการเบิกจ่ายยา ESA ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

• การเบิกจ่ายกระตุ้นเม็ดเลือดแดงควรให้สามารถเบิกได้โดยให้ค่าความเข้มข้นของเลือดเป็นไปตามที่ได้กำหนดไว้ ในกรณีที่ค่าดังกล่าวเกินที่ได้กำหนดไว้ ควรลดปริมาณการใช้ยาโดยผู้ป่วยยังสามารถเบิกจ่ายกระตุ้นเม็ดเลือดแดงได้ (*คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C*)

คำชี้แจงและเหตุผล

การเบิกยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงในต่างประเทศ เช่น สหรัฐอเมริกาและยุโรป ได้มีการให้เบิกยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงได้โดยมีระดับความเข้มข้นเลือดที่ต้องการตามที่ระบุไว้ (targeted hemoglobin) ในกรณีที่ค่าเกินกว่าที่ทางสมาคมวิชาชีพกำหนด ($Hb > 12$ กรัมต่อเดซิลิตร) จะสามารถเบิกยาดังกล่าวได้ลดลงร้อยละ 25 ของปริมาณยาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾ สำหรับในประเทศไทย แต่ละกองทุนสุขภาพมีเกณฑ์การเบิกยาที่แตกต่างกันตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดไว้ โดยในปัจจุบันสวัสดิการกรมบัญชีกลางเบิกได้ตามอัตราที่ใช้จริง สำนักงานประกันสังคมเบิกได้ตามค่าความเข้มข้นของเลือด $hematocrit \leq$ ร้อยละ 36 และ $>$ ร้อยละ 36-39 โดยสถานพยาบาลเรียกเก็บจากสำนักงานประกันสังคม⁽¹⁵²⁾ และสำนักงานหลักประกันสุขภาพเบิกได้ตามค่าความเข้มข้นของเลือด $hematocrit \leq$ ร้อยละ 30 และ $>$ ร้อยละ 30 ผ่านระบบ DMIS ของ สปสช^(153, 154) การปรับขนาดยา ESA ในเด็กให้ดูในคำแนะนำที่ 5.3.3

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. WHO global database on anemia; de Benoist B, McLean E, Egi I, Cogswell M, editor, Geneva 2008.
2. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 2:ii1-47.
3. KDIGO group 2012. Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;Supplements(2):279-335.
4. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol. 2017;18(1):345.

5. Dratch A, Kleine CE, Streja E, Soohoo M, Park C, Hsiung JT, et al. Mean Corpuscular Volume and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2019;141(3):188-200.
6. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):S182-238.
7. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):849-59.
8. Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):860-73.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions RCoP. Guideline on anaemia management in chronic kidney disease. 2015 [Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>. .
10. Susantitaphong P, Siribumrungwong M, Takkavatakarn K, Chongthanakorn K, Lieusuwan S, Katavetin P, et al. Effect of Maintenance Intravenous Iron Treatment on Erythropoietin Dose in Chronic Hemodialysis Patients: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120933397.
11. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):447-58.
12. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2075-84.

13. Japanese Society for Dialysis Therapy. Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. Renal Replacement Therapy. 2015 [Available from: <https://rrtjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41100-017-0114-y>].
14. Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon DR. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(4):667-72.
15. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Grant A, Khan I, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. Cochrane Database Syst Rev. 2001(4):CD003266.
16. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(3):CD009297.
17. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1669-75.
18. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Intern Med. 2012;157(1):49-58.
19. Ministry of Health. Guidelines for the use of blood products 2005.
20. Seliger S, Fox KM, Gandra SR, Bradbury B, Hsu VD, Walker L, et al. Timing of erythropoiesis-stimulating agent initiation and adverse outcomes in nondialysis CKD: a propensity-matched observational study. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(5):882-8.
21. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2012(4):CD002042.
22. USRDS System. National Institutes of Health NIDaDaKD. USRDS 2010

annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. 2010.

23. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant*. 2004;4(3):438-43.
24. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation*. 2005;80(9):1194-7.
25. Japanese Red Cross Society. Package insert for RBC concentrates, 2009 leukocytes reduced. 2009 [Available from: http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_seihin_tenpu_ir-rcc-lr090805.htm].
26. Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A, Mesa LR, Thuraisingham R, Ashman N. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation*. 2012;93(4):418-22.
27. Leffell MS, Kim D, Vega RM, Zachary AA, Petersen J, Hart JM, et al. Red blood cell transfusions and the risk of allosensitization in patients awaiting primary kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97(5):525-33.
28. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *CMAJ*. 2008;179(4):333-7.
29. Soosay A, O'Neill D, Counihan A, Hickey D, Keogan M. Causes of sensitisation in patients awaiting renal transplantation in Ireland. *Ir Med J*. 2003;96(4):109-12.
30. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการให้เม็ดเลือดแดงเข้มข้น. 2549.
31. Yang Q, Abudou M, Xie XS, Wu T. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(10):CD006881.

32. Al-Sharefi A, Mohammed A, Abdalaziz A, Jayasena CN. Androgens and Anemia: Current Trends and Future Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:754.
33. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem*. 1986;261(30):14273-7.
34. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol*. 1971;20(2):155-63.
35. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1089-97.
36. Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(6):933-6.
37. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(4):644-54.
38. 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.
39. Bolignano D, D'Arrigo G, Pisano A, Coppolino G. Pentoxifylline for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134104.
40. Locatelli F, Del Vecchio L. Are prolyl-hydroxylase inhibitors potential alternative treatments for anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(6):926-32.

41. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbur LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1225-33.
42. Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM, Biswas N, Johnson BM, Jones D, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):129-38.
43. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L, Biswas N, Johnson BM, Jones D, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):139-48.
44. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998;339(9):584-90.
45. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
46. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-84.
47. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-32.
48. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(3):471-530.
49. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*. 1989;321(3):158-63.

50. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005;68(3):1337-43.
51. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001;60(2):741-7.
52. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
53. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578-83.
54. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(2):362-9.
55. Klinger M, Arias M, Vargemezis V, Besarab A, Sulowicz W, Gerntholtz T, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):989-1000.
56. Praditpornsilpa K, Tiranathanagul K, Kupatawintu P, Jootar S, Intragumtornchai T, Tungsanga K, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int.* 2011;80(1):88-92.

57. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002;346(7):469-75.
58. Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 8:viii37-41.
59. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):398-406.
60. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 4:iv9-15.
61. Macdougall IC. Epoetin-induced pure red cell aplasia: diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(6):585-8.
62. Pollock C, Johnson DW, Horl WH, Rossert J, Casadevall N, Schellekens H, et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):193-9.
63. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):130-41.
64. 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;68(5):677-90.
65. Roger SD, Tio M, Park HC, Choong HL, Goh B, Cushway TR, et al. Intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agents in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(12):969-76.

66. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of Intravenous Iron in Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(3):457-67.
67. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, Tang CF, Lee TS, Lin CP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One*. 2012;7(12):e50295.
68. Murillo-Ortiz B, Ramirez Emiliano J, Hernandez Vazquez WI, Martinez-Garza S, Solorio-Meza S, Albarran-Tamayo F, et al. Impact of Oxidative Stress in Premature Aging and Iron Overload in Hemodialysis Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1578235.
69. 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;87(1):162-8.
70. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):504-10.
71. Hsu CY. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(3):337-41.
72. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-8.
73. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):94-111.

74. Kataoka H, Tsuchiya K, Naganuma T, Okazaki M, Komatsu M, Kimura T, et al. Relationship between anaemia management at haemodialysis initiation and patient prognosis. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20 Suppl 4:14-21.
75. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1131-8.
76. Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16(6):529-40.
77. Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, Kimpara M, Kanno H, Ohashi Y, et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(3):349-61.
78. Abraham I, MacDonald K. Clinical safety of biosimilar recombinant human erythropoietins. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):819-40.
79. Arnlin MH, Fryklund L, Vitols S, Bertilsson G. Biosimilar erythropoiesis-stimulating agents and the risk of developing anti-drug antibodies-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(10):1161-9.
80. Mikhail A, Farouk M. Epoetin biosimilars in Europe: five years on. *Adv Ther*. 2013;30(1):28-40.
81. London G, Mann J, Goldsmith D, Combe C, Dellanna F, Zaoui P, et al. Long-term treatment with biosimilar epoetin-alpha (HX575) in hemodialysis patients with renal anemia: real-world effectiveness and safety in the MONITOR-CKD5 study. *Clin Nephrol*. 2018;89 (2018) (1):1-9.

82. Covic A, Abraham I. State-of-the-art biosimilar erythropoietins in the management of renal anemia: lessons learned from Europe and implications for US nephrologists. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(9):1529-39.
83. Halim LA, Brinks V, Jiskoot W, Romeijn S, Praditpornsilpa K, Assawamakin A, et al. How bio-questionable are the different recombinant human erythropoietin copy products in Thailand? *Pharm Res*. 2014;31(5):1210-8.
84. Locatelli F, Choukroun G, Truman M, Wiggenhauser A, Fliser D. Once-Monthly Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) in Patients with Hemodialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: Pooled Data from Phase III Trials. *Adv Ther*. 2016;33(4):610-25.
85. Bock HA, Hirt-Minkowski P, Brunisholz M, Keusch G, Rey S, von Albertini B, et al. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):301-8.
86. Chuasuwan A Praditpornsilpa K. Annual report: Thailand renal replacement therapy 2017.
87. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทยและสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติโรคไตเรื้อรังในทารกแรกเกิดถึงเด็กอายุ 18 ปี 2562 [Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20190614093015.pdf>].
88. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(4):288-91.
89. Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(4):548-58.

90. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(2):227-38.
91. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolignano D, Webster AC, Craig JC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD007857.
92. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(11):1963-5.
93. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(6):662-6.
94. Warady BA, Zobrist RH, Finan E, Ferrlecit Pediatric Study G. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(4):553-60.
95. Pratt RD, Grimberg S, Zaritsky JJ, Warady BA. Pharmacokinetics of ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate and intravenously to pediatric patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2151-9.
96. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30-9.
97. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):141-9.
98. Silber JH, Evans AE, Fridman M. Models to predict outcome from childhood neuroblastoma: the role of serum ferritin and tumor histology. *Cancer Res*. 1991;51(5):1426-33.
99. Blatt J, Huntley D, Eagon PK. Synthesis of ferritin by neuroblastoma. *Cancer Biochem Biophys*. 1990;11(2):169-76.

100. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161(5):639-48.
101. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet.* 2007;370(9586):511-20.
102. Stuart H OD, David GA, Look T, Fisher DE, Lux S.; 2015.
103. Vazquez-Lopez MA, Lopez-Ruzafa E, Ibanez-Alcalde M, Martin-Gonzalez M, Bonillo-Perales A, Lendinez-Molinos F. The usefulness of reticulocyte haemoglobin content, serum transferrin receptor and the sTfR-ferritin index to identify iron deficiency in healthy children aged 1-16 years. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):41-9.
104. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr.* 2017;24(5S):5S6-5S13.
105. Anbu AT, Kemp T, O'Donnell K, Smith PA, Bradbury MG. Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin. *Acta Paediatr.* 2005;94(12):1738-41.
106. Crosby E FD, Hume HA, Kronick JB, Larke B, LeBlond P, . Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. . *CMAJ.* 1997(156(supple 11)):S1-24.
107. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NL. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *J Pediatr.* 2003;142(2):123-7.
108. Hume HA, Limoges P. Perioperative blood transfusion therapy in pediatric patients. *Am J Ther.* 2002;9(5):396-405.
109. Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(8):704-16.
110. Scornik JC, Pfaff WW, Howard RJ, Fennell RS, 3rd, Ramos E, Peterson JC, et al. Increased antibody responsiveness to blood transfusions in pediatric patients. *Transplantation.* 1994;58(12):1361-5.

111. Scornik JC, Bromberg JS, Norman DJ, Bhanderi M, Gitlin M, Petersen J. An update on the impact of pre-transplant transfusions and allosensitization on time to renal transplant and on allograft survival. *BMC Nephrol.* 2013;14:217.
112. Hermanson T, Bennett CL, Macdougall IC. Peginesatide for the treatment of anemia due to chronic kidney disease - an unfulfilled promise. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(10):1421-6.
113. Kular D, Macdougall IC. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(3):365-78.
114. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):1055-62.
115. Mitsniefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr.* 2006;149(5):671-5.
116. Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):292-7.
117. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):1017-23.
118. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Registry Report 2004 [Available from: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>].
119. Port RE, Kiepe D, Van Guilder M, Jelliffe RW, Mehls O. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in children: no justification for bodyweight-adjusted dosage. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(1):57-70.

120. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2878-85.
121. Van Geet C, Van Dyck M, Proesmans W. Subcutaneous recombinant erythropoietin in preterminal renal insufficiency. *Eur J Pediatr*. 1994;153(2):129-32.
122. Yalcinkaya F, Tumer N, Cakar N, Ozkaya N. Low-dose erythropoietin is effective and safe in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(3):350-2.
123. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(2):143-7.
124. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2010;14(3):240-75.
125. Schroder CH, European Pediatric Peritoneal Dialysis Working G. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(8):805-9.
126. Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(5):558-61.
127. Lerner G, Kale AS, Warady BA, Jabs K, Bunchman TE, Heatherington A, et al. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(11):933-7.
128. De Palo T, Giordano M, Palumbo F, Bellantuono R, Messina G, Colella V, et al. Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(3):337-40.

129. Warady BA, Barcia J, Benador N, Jankauskiene A, Olson K, Podracka L, et al. De novo weekly and biweekly darbepoetin alfa dosing in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(1):125-37.
130. Evans JH, Brocklebank JT, Bowmer CJ, Ng PC. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in children with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6(10):709-14.
131. Reddingius RE, Schroder CH, Koster AM, Monnens LA. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Pediatr.* 1994;153(11):850-4.
132. Schaefer F, Hoppe B, Jungraithmayr T, Klaus G, Pape L, Farouk M, et al. Safety and usage of darbepoetin alfa in children with chronic kidney disease: prospective registry study. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(3):443-53.
133. Cano F, Alarcon C, Azocar M, Lizama C, Maria Lillo A, Delucchi A, et al. Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(8):1303-10.
134. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(9):1493-505.
135. Mattison P, Upadhyay K, Wilcox JE, Moudgil A, Silverstein DM. Anti-erythropoietin antibodies followed by endogenous erythropoietin production in a dialysis patient. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):971-6.
136. Jobsis JJ, Fijnvandraat K, Stapel SO, Bouts AH. Anti-epoetin-antibody-induced anemia in a child with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):993-4.
137. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R, Board E-EEA. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a

- position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):348-54.
138. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(9):1699-706.
139. Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):48-56.
140. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(1):137-44.
141. Matteucci MC, Wuhl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):218-26.
142. Slickers J, Duquette P, Hooper S, Gipson D. Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(4):565-72.
143. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):793-9.
144. Boehm M, Riesenhuber A, Winkelmayr WC, Arbeiter K, Mueller T, Aufricht C. Early erythropoietin therapy is associated with improved growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(8):1189-93.
145. Belleudi V, Trotta F, Addis A, Ingrassiotta Y, Ientile V, Tari M, et al. Effectiveness and Safety of Switching Originator and Biosimilar Epoetins in Patients with Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Italian Cohort Study. *Drug Saf*. 2019;42(12):1437-47.

146. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. 2017;31(2):83-91.
147. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):69-74.
148. Brophy DF, Ripley EB, Kockler DR, Lee S, Proeschel LA. Darbepoetin alfa therapeutic interchange protocol for anemia in dialysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(11):1808-11.
149. Erythropoietin Stimulating agents policies. [Available from: <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/CoverageGenInfo/esapolicies>.
150. CMS manual system : revision to the EPO/Aranesp monitoring policy [Available from: <https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/CoverageGenInfo/Downloads/ESA10012006.pdf>.
151. Fuller DS, Bieber BA, Pisoni RL, Li Y, Morgenstern H, Akizawa T, et al. International Comparisons to Assess Effects of Payment and Regulatory Changes in the United States on Anemia Practice in Patients on Hemodialysis: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2205-15.
152. ประกาศสำนักงานประกันสังคมเรื่องราคายา Erythropoietin ลงวันที่ 10 พฤษภาคม 2559
153. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติงบประมาณปี พ.ศ. 2559 การบริหารงบประมาณผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง.
154. คู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติงบประมาณปี พ.ศ. 2562.

ภาคผนวก

ผนวก 1 แนวทางการกำกับการเบิกยา ESA ตามระดับของ hemoglobin (เสนอสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ)

ระดับ Hemoglobin	Recombinant human erythropoietin ที่สามารถเบิกได้
< 10.0 กรัมต่อเดซิลิตร	- เบิกได้ตามจริงได้ไม่เกิน 12,000 unit/สัปดาห์ (อาจเพิ่มได้ในบางกรณีที่ Hb ยังไม่ถึงเป้าหมาย)
10.0 - ≤ 11.5 กรัมต่อเดซิลิตร	- เบิกได้ตามจริงได้ไม่เกิน 8,000 unit/สัปดาห์ (อาจเพิ่มได้ในบางกรณีที่ Hb ยังไม่ถึงเป้าหมาย)
11.6 - < 12.9 กรัมต่อเดซิลิตร	- เบิกได้ตามจริงได้ตามจริงไม่เกิน 4,000 unit/สัปดาห์
≥ 13.0 กรัมต่อเดซิลิตร	- หยุดยา (ประเมินใหม่ใน 2 สัปดาห์)

หมายเหตุ: ข้อมูลด้านแนวทางและขนาดยาไม่รวมถึงกลุ่ม long acting ESAs

ผนวก 2 คำจำกัดความและการแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง

1. คำจำกัดความของโรคไตเรื้อรัง (Definition of CKD)

คำจำกัดความของ CKD ในปัจจุบันจะใช้ของ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ปี 2012 หมายถึงการที่ไตมีความผิดปกติทางด้านโครงสร้างหรือการทำงานอย่างใดอย่างหนึ่งนานกว่า 3 เดือน ดังนี้

- 1) มีหลักฐานที่แสดงถึงการที่ไตถูกทำลาย (kidney damage) ได้แก่
 - a) มีภาวะ albuminuria (albumin excretion rate มากกว่า 30 มก./วัน หรือมีค่า albumin-to-creatinine ratio มากกว่า 30 มก./กรัม)
 - b) มี urine sediment abnormalities
 - c) มีความผิดปกติทางเกลือแร่ (electrolyte disorders) ที่มีสาเหตุมาจาก tubular disorders
 - d) มีความผิดปกติจากการตรวจทาง histopathology
 - e) ตรวจพบความผิดปกติทางโครงสร้างจากการตรวจทางรังสีวิทยา
 - f) มีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation)
- 2) อัตรากรองของเสียของไต (glomerular filtration rate: GFR) ลดลงต่ำกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

2. การแบ่งระยะของโรคไตเรื้อรัง (Staging of CKD)

ในการประเมินความเสี่ยงและความเหมาะสมของการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทาง KDIGO ได้แบ่งระยะของโรคไตเรื้อรังออกตามระดับของ GFR และระดับของ albuminuria ดังต่อไปนี้

2.1 การแบ่งระยะตาม GFR (GFR categories in CKD)

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง (CKD) ตาม GFR categories

GFR category	GFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	คำนิยาม
G1	≥ 90	ปกติ หรือ สูง
G2	60-89	ลดลงเล็กน้อย
G3a	45-59	ลดลงเล็กน้อย ถึง ปานกลาง
G3b	30-44	ลดลงเล็กน้อย ถึง มาก
G4	15-29	ลดลงมาก
G5	< 15	ไตวายระยะสุดท้าย

คำย่อ: GFR, glomerular filtration rate.

ทั้งนี้ในการประเมินค่า GFR สามารถใช้สมการคำนวณ estimated GFR (eGFR) มาประเมินแทนการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดู creatinine clearance ได้ โดยสมการที่เป็นที่ยอมรับว่าสามารถประเมินค่า eGFR ได้แม่นยำที่สุดในปัจจุบัน ได้แก่ สมการของ Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

2.2 การแบ่งระยะตามระดับอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria categories in CKD)

ตารางที่ 2 การจำแนกระดับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง (CKD) ตาม albuminuria categories

Category	AER (มก./24 ชม.)	ACR (approximate equivalent)		คำนิยาม
		(มก./กรัม)	(มก./มิลลิโมล)	
A1	< 30	< 30	< 3	ปกติ หรือ เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
A2	30 -300	30 -300	3 -30	เพิ่มขึ้นปานกลาง
A3	> 300	> 300	> 30	เพิ่มขึ้นมาก

คำย่อ: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

โดยการประเมินผู้ป่วย CKD แต่ละรายจะต้องนำเอาข้อมูลทุกด้านมาพิจารณาร่วมกัน ได้แก่ 1) สาเหตุของโรค 2) GFR category 3) albuminuria category และ 4) ปัจจัยเสี่ยงตลอดจนโรคร่วมอื่น ๆ และได้สร้างตารางการประเมินความเสี่ยงของ CKD โดยนำเอา GFR category และ albuminuria category มาประเมินร่วมกัน (ตารางที่ 3) โดยหากผู้ป่วยยังมีระดับของ category ที่สูงของทั้ง GFR และ albuminuria จะจัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายตลอดจนมีโอกาเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้น โดยเมื่อผู้ป่วยมีระดับของ GFR ลดลงจนถึงระดับ G5 นั้น (GFR < 15 มล./นาที่/1.73ตร.ม.) แพทย์จะต้องพิจารณาความจำเป็นของการเริ่มการบำบัดทดแทนไตให้แก่ผู้ป่วย

ตารางที่ 3 การประเมิน prognosis ของโรคไตเรื้อรังโดยใช้ GFR และ albuminuria

			ระยะของโรคไตเรื้อรังตามระดับอัลบูมินในปัสสาวะ		
			A1	A2	A3
			< 30 มก./กรัม < 3 มก./มิลลิโมล	30-300 มก./กรัม 3-30 มก./มิลลิโมล	> 300 มก./กรัม > 30 มก./มิลลิโมล
ระยะของโรคไตเรื้อรังตามระดับ GFR (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	G1	≥ 90			
	G2	60-89			
	G3a	45-59			
	G3b	30-44			
	G4	15-29			
	G5	< 15			

หมายเหตุ: สีเขียว: low risk; สีเหลือง: moderately increased risk; สีส้ม: high risk;

สีแดง: very high risk

คำย่อ: GFR, glomerular filtration rate.





ISBN 978-616-8032-14-5



9 786168 032145

ราคา 100 บาท