

การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วย เครื่องไตเทียมโดยใช้อีรีโธโปอิตินปริมาณต่ำ

ประเสริฐ หลุยเจริญ

Abstract : Thirteen patients undergoing regular hemodialysis for end-stage renal failure entered a trial of treatment for anemia with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). All received 2,000 U of r-HuEPO subcutaneously twice weekly throughout six months of trial. The average hematocrit increased significantly from 20.77% at the control period to 24.27% ($P < 0.05$) with five of them had the hematocrit level above 25%. After the administration of r-HuEPO blood transfusions were eliminated as compared with 15 units of blood that needed in the control period. Side effects were 2 episodes of vascular access occlusion and 5 patients had diastolic blood pressure increased more than 10 mmHg.

Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure Patients Maintained by Chronic Hemodialysis with Low Dose Recombinant Human Erythropoietin.

Prasert Louichareon

Department of Medicine, Chaoprayayomraj Hospital, Suphanburi

Region 7 Medical Journal 1992 ; 4 : 285-289

บทคัดย่อ ได้ทดลองใช้ recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) ในขนาด 2,000 หน่วย สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วย chronic hemodialysis จำนวน 13 ราย โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง พบว่าความเข้มข้นของโลหิต (hematocrit) จากก่อนใช้ยาเฉลี่ย 20.77% เพิ่มขึ้นเป็น 24.27% โดยเพิ่มขึ้นอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และมีผู้ป่วย 5 ราย (38.46%) มีระดับความเข้มข้นของโลหิตสูงเกิน 25% หลังใช้ยานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ต้องได้รับเลือดจากผู้อื่นอีก เมื่อเทียบกับระยะควบคุมก่อนให้ยาที่ได้รับเลือดจากผู้อื่นรวมทั้งสิ้น 15 หน่วย

ผลข้างเคียงที่พบ มีการอุดตันของเส้นเลือดที่ใช้ทำการล้างไต 2 ราย ผู้ป่วยมีแรงดันโลหิตในระยะพัก (DBP) สูงจากเดิมเกิน 10 มม.ปรอท จำนวน 5 ราย

บทนำ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีภาวะโลหิตจางร่วมด้วยเสมอ โดยภาวะโลหิตจางรุนแรงมากขึ้นเมื่อน้ำที่ขดไตเลวลง และเริ่มปรากฏอาการเมื่ออัตราการกรองไต (glomerular filtration rate -GFR-) ลดลงน้อยกว่า 30

มล/นาที แต่ความรุนแรงของภาวะโลหิตจางไม่ได้สัมพันธ์เป็นสัดส่วนโดยตรงกับการสูญเสียหน้าที่การขับถ่ายของไตมีกลไกหลายอย่างที่เกี่ยวข้อกับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง คือเกิดเนื่องจากการขาดฮอร์โมน erythropoietin¹ ซึ่งส่วนใหญ่สร้างขึ้นที่ไตและ

เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดโลหิตจางที่สำคัญที่สุด นอกจากนั้นยังอาจเกิดจากอายุ ของเม็ดเลือดแดงสั้นลง² ภาวะขาดเหล็ก^{3,4} hypersplenism⁵ aluminium intoxication⁶ การมีสารยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดง เช่น spermine, parathyroid hormone⁷ นอกจากนี้การสูญเสียเลือดอันเป็นภาวะแทรกซ้อนของการทำ hemodialysis ทำให้ภาวะโลหิตจางรุนแรงมากขึ้น แต่จากการพัฒนาวิธีการทำ hemodialysis ทำให้การสูญเสียเลือดโดย ทางนี้ลดลงอย่างมากในปัจจุบัน

ในอดีตการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังยังได้ผลไม่ดี การให้ anabolic steroids ก็เพียงแต่ยับยั้งภาวะโลหิตจางไม่ให้อ่อนแรงมากขึ้น แต่ไม่ได้ผลในผู้ป่วยไร้ไต (anephric patients) รวมทั้งยังอาจเกิดผลข้างเคียงจากยานี้ด้วย การให้เลือดก็เพียงแต่รักษาภาวะโลหิตจางได้ชั่วคราว และเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคที่อาจนำมาจากเลือด เช่นเชื้อไวรัสโรคตับอักเสบบี ไวรัสโรคเอดส์ หรือทำให้ได้รับธาตุเหล็กมากเกินไป (iron overload) และยังกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง lymphocytotoxic antibodies ซึ่งทำให้ออกาสของการได้รับไตเพื่อปลูกถ่ายอวัยวะเป็นไปได้ยากขึ้น

ในปัจจุบันนี้โดยเทคนิคของวิศวกรรมพันธุศาสตร์ ทำให้สร้าง recombinant human type erythropoietin (r-HuEPO) ขึ้นมาได้ในจำนวนที่มากพอ และมีการนำออกจำหน่ายในเชิงพาณิชย์ Winears และคณะได้นำไปรักษาภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่กำลังรักษาด้วย chronic hemodialysis พบว่าได้ผลดี⁸ โดยที่ยานี้มีราคาแพง และในการศึกษาส่วนใหญ่จะต้องใช้ยาในขนาดสูง เฉลี่ย 100 หน่วย ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม อาทิตย์ละ 3 ครั้ง⁹ ผู้รายงานจึงทดลองรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วย chronic hemodialysis โดยใช้ r-HuEPO ในขนาดต่ำเพื่อประเมินว่ายานี้ในขนาดที่ทดลอง จะสามารถทำให้ภาวะโลหิตจางทุเลาลงได้หรือไม่ อันทำให้ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยเหล่านี้ลดลง

วัสดุและวิธีการ

ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยของหน่วยไตเทียมโรงพยาบาลเจ้าพระยามรราช จำนวน 13 ราย ทุกรายเป็นผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (end-stage renal disease) จากสาเหตุต่าง ๆ และทำการรักษาด้วย chronic hemodialysis program สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่ศึกษาทุกรายมีภาวะโลหิตจาง ระยะเวลาในการศึกษา 1 ปี ตั้งแต่ 1 มกราคม 2534 ถึง 31 ธันวาคม 2534 โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ระยะ ในระยะ 6 เดือนแรก ใช้เป็นระยะควบคุม ระยะ 6 เดือนต่อมา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉีดยา r-HuEPO 2,000 unit เข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง หลังทำ hemodialysis

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจหาระดับ serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC) เพื่อดูว่ามีภาวะขาดเหล็ก หรือมีภาวะ iron overload หรือไม่ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ ferrous sulfate 180 มก./วัน และ folic acid 5 มก./วัน ตลอดระยะเวลาการทดลองทั้ง 2 ระยะ ผู้ป่วยที่มีระดับ Hematocrit เท่ากับ หรือต่ำกว่า 17% จะได้รับการให้เลือด packed red cell 1 unit

ความเข้มข้นของเลือดจะตรวจหา ระดับ hematocrit ก่อนทำ hemodialysis ทุกครั้ง และนำมาหาค่าเฉลี่ย

ความดันโลหิตวัดในท่านอนก่อนให้ยา r-HuEPO ซึ่งให้ก่อนเลิกทำ hemodialysis

ผล

ผู้ป่วยจำนวน 13 ราย แบ่งเป็น เพศชาย จำนวน 7 ราย เพศหญิง จำนวน 6 ราย อายุเฉลี่ย 53.8 ปี โดยผู้ป่วยอายุน้อยที่สุด 26 ปี อายุสูงสุด 70 ปี (ตารางที่ 1) น้ำหนักเฉลี่ย 54 กิโลกรัม ระดับ serum iron ในเพศชายเฉลี่ย 95.5 $\mu\text{g/dl}$ (ค่าปกติ 59-158 $\mu\text{g/dl}$) ในเพศหญิงเฉลี่ย 112 $\mu\text{g/dl}$ (ค่าปกติ 39-145 $\mu\text{g/dl}$) total binding capacity เฉลี่ย 305 $\mu\text{g/dl}$ (ค่าปกติ 259-388 $\mu\text{g/dl}$) ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นของเลือดก่อนให้ยาเท่ากับ 20.77% และมีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ได้รับเลือดเป็นจำนวน ทั้งสิ้น 15

ตารางที่ 1 แสดงการกระจาย ของผู้ป่วยในช่วงอายุต่าง ๆ

ช่วงอายุ (ปี)	จำนวน (คน)
26-30	1
31-35	-
36-40	2
41-45	1
46-50	-
51-55	2
56-60	2
61-65	2
66-70	3

units หลังให้ยาผู้ป่วยมีความเข้มข้นของโลหิตเฉลี่ยเท่ากับ 24.27% จากการทดสอบนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ chi square test พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (ตารางที่ 2) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ที่มีระดับความเข้มข้นของโลหิตเกิน 25% และหลังจากให้ยา r-HuEPO ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ต้องให้เลือดอีก (ตารางที่ 3)

ตลอดระยะเวลา 6 เดือนที่ให้ยา r-HuEPO ผลข้างเคียงที่พบ มีการอุดตันของเส้นเลือดสำหรับล้างไต (vascular access) ในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเตรียมเส้นเลือดใหม่ และได้ให้ยาต่อโดยไม่เกิดการอุดตันอีก มีผู้ป่วย 5 ราย (38.46%) มีระดับ diastolic blood pressure สูงกว่าเดิม 10 mmHg และได้ให้ยาลดความดันโลหิตเพิ่มขึ้น ก็สามารถลดระดับความดันโลหิตลงมาได้

ตารางที่ 2 แสดงความเข้มข้นของเลือด (Hct) ก่อนและหลังการให้ r-HuEPO

ผู้ป่วย	เพศ	อายุ	Hct เฉลี่ย ก่อนได้ยา	Hct เฉลี่ย หลังให้ยา
1	ชาย	37	22.8	28.6
2	ชาย	37	23	26.3
3	ชาย	54	20.6	24.3
4	ชาย	54	14	26
5	ชาย	63	19	20.8
6	ชาย	68	21.2	23.2
7	ชาย	70	21.5	24.6
8	หญิง	26	22.3	22.8
9	หญิง	44	22	25.5
10	หญิง	56	19.5	21.1
11	หญิง	58	18.8	20.8
12	หญิง	63	21.5	22
13	หญิง	70	23.8	29.1
	เฉลี่ย	53.8	20.77	24.27

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วย และจำนวนเลือดที่ให้ผู้ป่วย ก่อนและหลังให้ r-HuEPO

จำนวนผู้ป่วย (คน)		จำนวนเลือดที่ให้ (หน่วย)	
ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง
7	0	15	0

วิจารณ์

ในการทดลองนี้เป็นการทดลองใช้ r-HuEPO ในขนาด 2,000 หน่วย สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ตลอดระยะเวลา 6 เดือนของการให้ยา ซึ่งแตกต่างจากที่มีการทดลองมาก่อน ซึ่งจะมีการให้ยาในปริมาณสูง (25 - 500 หน่วย/กิโลกรัม ของน้ำหนักตัว สัปดาห์ละ 3 ครั้ง) ในระยะแรก จนความเข้มข้นของโลหิตขึ้นตามต้องการแล้ว จึงลดปริมาณยาลงเพื่อคงความเข้มข้นของโลหิตไว้¹⁰ ซึ่งแม้จะให้ยาในปริมาณที่น้อยลง ความเข้มข้นของโลหิตก็ยิ่งเพิ่มขึ้นจากเฉลี่ย 20.77% เป็น เฉลี่ย 24.27% ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05) แต่การเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของโลหิตจนมาอยู่ในระดับปกติในทดลองนี้มีเพียง 5 รายที่มีความเข้มข้นของโลหิตเกิน 25% ทั้งนี้เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของโลหิต จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณของ r-HuEPO โดยถ้าให้ r-HuEPO ในปริมาณมาก ความเข้มข้นของโลหิตก็จะสูงมากตาม (dose dependent response)¹¹ ถึงอย่างไรก็ตาม ปริมาณความเข้มข้นของโลหิตที่เพิ่มขึ้นในการทดลองนี้ก็เพียงพอที่หยุดการให้เลือดในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ลงได้ ทำให้ลดอัตราเสี่ยงต่อการติดโรคต่าง ๆ ซึ่งนำมาจากโลหิต รวมทั้งการสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นใหม่ ซึ่งทำให้โอกาสที่จะผ่าตัดปลูกถ่ายไตทำได้ยากขึ้น และยังไม่พบ antibody ต่อ r-HuEPO หลังจากใช้ยานี้¹²

ในการทดลองนี้พบผลข้างเคียงของการให้ยา คือเกิดการอุดตันของเส้นเลือดสำหรับทำ dialysis 2 ราย ซึ่ง

มีรายงานว่า เป็นผลจากที่เลือดมีความเข้มข้นมากขึ้นและ r-HuEPO ทำให้เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น¹³ ในผู้ป่วยทั้ง 2 รายที่เกิดการอุดตันหลังจากผ่าตัดเตรียมเส้นเลือดใหม่ และให้ยาต่อไปอีกก็ไม่ได้เกิดการอุดตันอีก

ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ มีผู้ป่วย 5 ราย ที่มีความดันโลหิต diastolic เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 mmHg อันเป็นผลจากการที่ความเข้มข้นของโลหิตที่สูงขึ้น ทำให้หลอดเลือดซึ่งเดิมขยายตัวเนื่องจากภาวะโลหิตจางได้หดตัว ทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายเพิ่มขึ้น¹⁴ และหลังจากให้ยาลดความดันโลหิต ก็สามารถควบคุมความดันโลหิตที่สูงขึ้นได้

สรุป

r-HuEPO เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การให้ยานี้ในปริมาณต่ำ 2,000 หน่วย อาทิตย์ละ 2 ครั้ง พบว่าสามารถทำให้ความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้นได้ แม้จะมีเพียง 38.46% ที่มีระดับความเข้มข้นของเลือดสูงเกิน 25% แต่ก็เพียงพอที่หยุดการให้เลือดทำให้ผู้ป่วยไม่เสี่ยงต่อการติดเชื้อที่นำมาจากเลือดและทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะรับไตจากผู้อื่นง่ายขึ้น สำหรับปริมาณยาที่เหมาะสมที่สุดควรมีการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Adamson JW, Eschbach JW, Finch CA. The kidney and erythropoiesis. *Am J Med* 1968 ; 44 : 725-33.
2. Shaw AB. Hemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967 ; 2 : 213-5.
3. Lindsey RM, Burton JA, King P, Davidson JF, Boddy K, Kennedy AC. The measurement of dialyser blood loss. *Clin Nephrol* 1973 ; 1 : 24-8.
4. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977 ; 87 : 710-3.
5. Bischel MD, Neiman RS, Berne TV, Telfer N, Lukes

- RJ, Barbour BH. Hypersplenism in the uraemic haemodialyzed patients. *Nephron* 1972 ; 9 : 146-61.
6. Alfrey AC. Aluminium intoxication. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1113-4.
7. Delwiche F, Segal MG, Eschbach JW, Adamson JW. Hematopoietic inhibitors in chronic renal failure : Lack of in vitro specificity. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 641-8.
8. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986 ; 2 : 1175-8.
9. Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin : Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 203-9.
10. Ad hoc Committee for the National Kidney Foundation. Statement on the clinical use of the recombinant erythropoietin in anemia of end-stage renal disease. *Am Kidney Dis* 1989 ; 14 : 163-9.
11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 73-8.
12. Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin : Safety and efficacy of one year's treatment in a European Multicentre Study of 150 haemodialysis dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 979-87.
13. Evans RW, Rader B, Manninen DL. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 1990 ; 263 : 825-30.
14. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RR, Adamson JW. Correction of the anemia in hemodialysis (HD) patients (PTS) with recombinant human erythropoietin (r HuEpo) : hemodynamic changes and risks for hypertension. (Abstract). *Kidney Int* 1989 ; 35 : 190.

อภินันทนาการจาก
บริษัท ดีเมด จำกัด

ผู้แทนจำหน่ายผลิตภัณฑ์จาก

ANCHOR BRUSH อเมริกา

BIOMET INC อเมริกา

FLAMANCO อเมริกา

BIOMET LTD อังกฤษ

COSMOGAMMA อิตาลี

MEPRO เยอรมันนี

NUDELL อเมริกา

PADGETT อเมริกา

R.F.Q. เยอรมันนี