

Smart practice in management
of anemia in chronic kidney
disease

ธิตี อัสวภาณุมาศ

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังนั้นมีความสำคัญเนื่องจากมีผลต่อการลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ความเสื่อมของไตเร็วมากขึ้น และส่งผลต่ออัตราทุพพลภาพและเสียชีวิต (morbidity and mortality) สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 55.9 ในผู้ป่วยมีค่า estimated glomerular infiltration rate (eGFR น้อยกว่า 60 min/ml) และพบภาวะโลหิตจางที่รุนแรง (hemoglobin level น้อยกว่า 10g/dL) ได้ถึงร้อยละ 14.9⁽¹⁾ โดยนิยามของภาวะโลหิตจางคือระดับ hemoglobin น้อยกว่า 13 g/dL ในผู้ชาย หรือน้อยกว่า 12 g/dL ในผู้หญิง อย่างไรก็ตามโดยเฉพาะในกรณีที่ภาวะโลหิตจางเป็นรุนแรงแต่การทำงานของไตยังทำงานได้ดีอยู่ ควรพิจารณาหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางจากสาเหตุอื่น ก่อนที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางจากโรคไตวายเรื้อรังทุกครั้ง

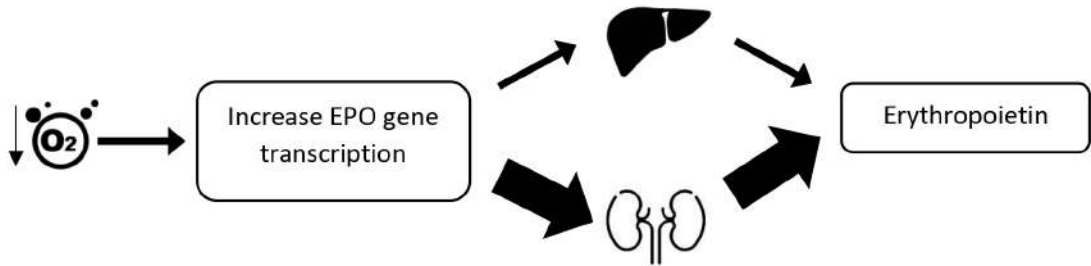
สาเหตุและพยาธิกำเนิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง⁽²⁾

1. Decrease of erythropoietin synthesis

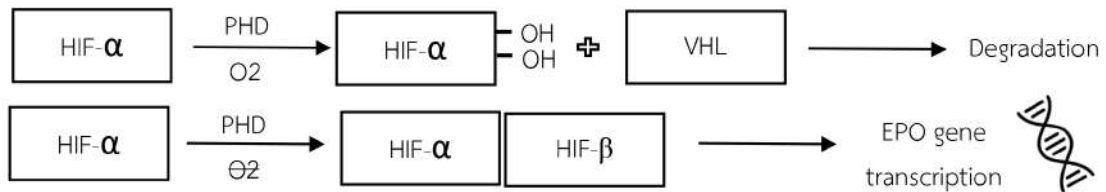
การลดลงของ erythropoietin (EPO) จัดว่าเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง พบว่าในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีระดับของ EPO ที่ต่ำกว่าคนปกติประมาณ 10-100 เท่า โดยระดับ EPO จะยิ่งลดลงในไตวายเรื้อรังระยะหลัง ๆ ตามระดับ⁽³⁾ ส่งผลให้ร่างกายลดการเกิด hematopoiesis ตามมา

EPO เป็น glycoprotein ขนาด 30.4 kDa ที่จับกับ receptor ที่อยู่บนผิวของ erythroid progenitor cells ในไขกระดูกทำให้เกิดการกระตุ้นการเพิ่มจำนวน (proliferation) การพัฒนาของสาย erythroid (differentiation) และ เพิ่มการมีชีวิตรอดของเม็ดเลือดแดง (red cell survival) EPO ส่วนมากจัดถูกสร้างจาก fibroblast-like interstitial peritubular cells ในไต และส่วนน้อยถูกสร้างจาก perisinusoidal cells ในตับ โดยตอบสนองจาก oxygen เข้ามา เมื่อระดับ oxygen ที่ต่ำร่างกายจะมีการกระตุ้นให้เกิด EPO gene

transcription ที่เพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 1) โดยตัวที่เป็น key regulator ในการเกิด EPO gene transcription คือ HIF (hypoxia-induced factor)



รูปที่ 1. แสดงให้เห็นกลไกการตอบสนองต่อการสร้าง erythropoietin ในร่างกาย



รูปที่ 2. แสดงให้เห็นถึงการทำงานของ HIF- α ในภาวะปกติและในภาวะที่ขาด oxygen⁽⁴⁾

ในภาวะปกติ HIF- α subunit จะ hydroxylated อาศัย oxygen โดย proline-hydroxylase domain (PHD) protein ซึ่ง proline-hydroxylated HIF-1 α จะถูก von Hippel-Lindau (VHL)-E3-ubiquitin ligase complex ทำลายที่ proteasome ในภาวะที่เกิด hypoxia จะทำให้ HIF- α ไม่เกิด hydroxylated และ translocation เข้าสู่ nucleus และ form heterodimer กับ HIF- β ซึ่งจับกับ DNA sequence ที่เรียกว่า hypoxic response elements (HRE) ทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการ transcription ของ EPO (รูปที่ 2)⁽⁴⁾

อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ HIF complex นั้นยังส่งผลต่อการเพิ่มการ transcription ของ gene อื่น ๆ เช่น EPO receptor, transferrin, transferrin receptor, vascular endothelial growth factor (VEGF) และ endothelin-1⁽⁵⁾ นอกจากนี้ angiotensin II มักพบระดับที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ reactive oxygen species ส่งผลให้ลดการทำงานของ PHD enzyme และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ EPO ส่งผลให้เกิด erythropoiesis ที่สูงขึ้นตามมา

2. Impaired response of the bone marrow to erythropoietin

2.1) Uremic toxins

สารที่ชื่อ indoxyl sulfate (IS) เป็น metabolite ของ tryptophan ซึ่งเป็นสารที่เอาออกได้ยาก ถึงแม้จะได้รับการ hemodialysis ซึ่งผลเสียของ IS มีค่อนข้างมาก เช่น increase atherosclerosis, vascular damage และ renal anemia โดยสาร IS ทำให้เกิดการ suppression ของ EPO gene และทำให้ลดการสร้าง EPO receptor ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิด anemia ขึ้นมา⁽⁶⁾ จากกระบวนการของ HIF ที่กล่าวไว้ข้างต้น เริ่มมี

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง HIF และ IS พบว่า IS สามารถกดกระบวนการ HIF activation ทำให้ลดการสร้าง EPO ได้เช่นเดียวกัน⁽⁷⁾

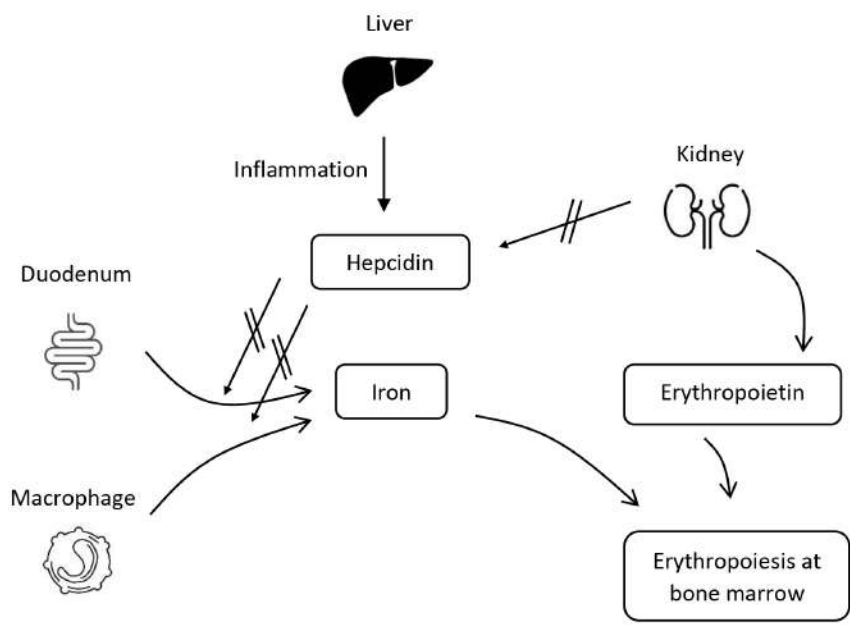
2.2) Increase levels of hepcidin (functional iron deficiency)

เหล็กจะได้รับโดยการดูดซึมจากลำไส้และการนำกลับมาใช้ใหม่จาก macrophage ซึ่งควบคุมโดยอาศัย hepcidin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ hepcidin เนื่องจากการลดลงของ renal clearance และกระตุ้นการสร้างจากตับโดยภาวะ inflammation ทำให้ร่างกายลดการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ และลดการขับเหล็กออกจาก macrophage ส่งผลให้เหล็กที่ใช้งานได้จริงไม่เพียงพอในการเกิด erythropoiesis ถึงแม้ระดับ ferritin จะสูงเพียงพอก็ตาม

2.3) Shortened of red blood cell half-life

2.4) Nutritional deficiency e.g. vitamin B12, folic acid, iron

ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตจะมีการสูญเสียเหล็กไปประมาณ 0.5-3.0 g ต่อปี จากการ trapping ของเลือดในการฟอกไต เลือดออกง่ายจากภาวะ uremia-associated platelet dysfunction หรือมีการเจาะเลือดบ่อยครั้งในช่วงที่ได้รับการฟอกไต



รูปที่ 3. แสดงถึงกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่มีโรคไตวายเรื้อรัง โดยเหล็กและ erythropoietin มีบทบาทสำคัญที่สุดในการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก

ภาวะขาดธาตุเหล็กจากภาวะไตวายเรื้อรัง

ภาวะขาดธาตุเหล็ก สามารถพบได้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย erythropoietin รวมถึงมีความสำคัญในการหาสาเหตุของภาวะขาดธาตุเหล็กซึ่งนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น เช่น มะเร็งลำไส้ หรือแผลในทางเดินอาหาร เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก จึงต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยเป็น absolute (storage) iron deficiency หรือเป็น functional iron deficiency จากสาเหตุที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น ซึ่งมีแนวทางการวินิจฉัยและรักษาที่แตกต่างกัน

การวินิจฉัยภาวะขาดธาตุเหล็ก สามารถตรวจวินิจฉัยตามมาตรฐาน (gold standard) โดยการดูธาตุเหล็กในไขกระดูก อย่างไรก็ตามวิธีการดังกล่าวจะเป็นวิธีการที่ invasive และไม่เหมาะสมในทางเวชปฏิบัติ ดังนั้นเราจึงตรวจวิเคราะห์จากระดับ hemoglobin, serum transferrin saturation (Tsat) และ serum ferritin โดยค่า transferrin saturation คือ เปอร์เซ็นต์ของเหล็กที่จับอยู่ตำแหน่งที่สามารถจับเหล็กได้ของ transferrin ซึ่งคำนวณได้จาก $\text{serum iron} / \text{total binding capacity (TIBC)} \times 100$

1. **Absolute iron deficiency anemia** วินิจฉัยโดยค่า Tsat น้อยกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin น้อยกว่า 100 µg/L ในผู้ป่วย non-hemodialysis หรือ น้อยกว่า 200 µg/L ในผู้ป่วย hemodialysis
2. **Functional iron deficiency anemia** วินิจฉัยโดยค่า Tsat น้อยกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin มากกว่า 100 µg/L ในผู้ป่วย non-hemodialysis หรือ มากกว่า 200 µg/L ในผู้ป่วย hemodialysis

อย่างไรก็ตามมีข้อควรระวังในการแปลผล iron study ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เช่น ferritin เป็น acute phase reactant ซึ่งสามารถเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่ง ferritin ที่ต่ำจะมียืนยันได้ค่อนข้างชัดว่าผู้ป่วยมีภาวะ absolute iron deficiency anemia แต่ถ้าสูงจะไม่สามารถบอกได้อย่างแม่นยำว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ iron deficiency anemia ทำให้ปัจจุบันการวินิจฉัยในบางแห่ง ใช้ค่า Tsat และ serum ferritin ที่แตกต่างกัน จากแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564 วินิจฉัย functional iron deficiency anemia ที่ Tsat น้อยกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin น้อยกว่า 500-800 µg/L

การรักษาผู้ป่วยภาวะ iron deficiency anemia ในโรคไตวายเรื้อรัง

การรักษาผู้ป่วยภาวะขาดธาตุเหล็ก มีประโยชน์ทั้งในแง่ช่วยลดการรับเลือด ช่วยลดอาการที่เกิดจากภาวะโลหิตจาง (anemia-related symptoms)

เป้าหมายการรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กในโรคไตวายเรื้อรังปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด ขึ้นกับข้อแนะนำในแต่ละที่อ้างอิง เช่น ทาง European Renal Best Practice guideline พ.ศ. 2556 ได้แนะนำตัวเลขที่ต่ำลงมา กล่าวคือ จะแนะนำเริ่มต้นการรักษาเมื่อ Tsat น้อยกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin น้อยกว่า 100 µg/L⁽⁸⁾ หรือทาง Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) พ.ศ. 2555 แนะนำเริ่มต้นการรักษาเมื่อ Tsat น้อยกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin น้อยกว่า 500 µg/L และ คำแนะนำล่าสุดจาก Renal association clinical practice guideline พ.ศ. 2560 แนะนำให้การรักษาโดยติดตามค่า serum ferritin ไม่เกิน 800 µg/L⁽⁹⁾ เพื่อป้องกันไม่ให้ iron overload ซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิด oxidative stress, tissue-iron deposition และ เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ⁽¹⁰⁾ สอดคล้องกับแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ปี พ.ศ. 2564 ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้การให้เหล็กตามแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564

- ข้อบ่งชี้แน่นอน (absolute indication) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย absolute iron deficiency anemia: Tsat น้อยกว่าร้อยละ 20 และ serum ferritin น้อยกว่า 100 µg/l
 - ข้อบ่งชี้สัมพัทธ์ (relative indication)
 - 1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย functional iron deficiency anemia: Tsat น้อยกว่าร้อยละ 30 และ serum ferritin น้อยกว่า 500 µg/l
 - 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดยมีค่าร้อยละของ HRC (percentage of hypochromic red blood cell) มากกว่า 6 หรือ reticulocyte hemoglobin content (CHr) น้อยกว่า 29 pg

ชนิดของธาตุเหล็ก สามารถให้ได้ทั้งรูปแบบรับประทานและทางเส้นเลือดดำ (IV) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ฟอกไต และเป็น absolute iron deficiency anemia สามารถใช้รูปแบบรับประทานได้ มีงานวิจัยเปรียบเทียบการใช้ IV iron sucrose เทียบกับการรับประทาน ferrous sulfate มีความแตกต่างของระดับ hemoglobin 0.3 g/dL อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของระดับ hemoglobin ดังกล่าวอาจจะไม่ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนรวมถึงผู้ป่วยต้องมีการเจาะเลือดเพื่อรับยาเหล็ก⁽¹¹⁾ ยาธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ในกรณีผู้ป่วยรับประทาน ferrous sulfate 325 mg 3 ครั้งต่อวัน ผู้ป่วยจะได้รับ elemental iron ประมาณ 200 mg ต่อวัน

ถ้าผู้ป่วยต้องได้รับการฟอกไตสม่ำเสมอ หรือได้รับการวินิจฉัยเป็น functional iron deficiency anemia หรือไม่ตอบสนองการรูปแบบรับประทานหลังจากรับประทานนาน 1-3 เดือน แนะนำใช้ในรูปแบบทางเส้นเลือดดำทดแทน ซึ่งมีงานวิจัยวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตสม่ำเสมอมีประโยชน์ในการเพิ่มระดับ hemoglobin และใช้ erythropoietin ลดลงได้อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ⁽¹²⁾ และมีงานวิจัยขนาดใหญ่ที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตสม่ำเสมอ PIVOTAL trial เปรียบเทียบการใช้ขนาด iron sucrose ขนาด 400 mg ต่อเดือน (high dose) และ iron sucrose ขนาด 0-400 mg ต่อเดือน (low dose) พบว่าผลลัพธ์รวมของ nonfatal myocardial infarction, stroke, heart failure hospitalization และ any-cause mortality ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในสถิติ และมีปริมาณการใช้ erythropoietin ที่น้อยกว่าในกลุ่ม iron sucrose high dose⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามปัจจุบัน IV iron มีหลายชนิดขึ้นกับแพทย์ผู้สั่งพิจารณา อย่างไรก็ตามต้องทราบถึงขนาดยาสูงสุดต่อวัน และปริมาณ iron concentration เนื่องจากแตกต่างกันออกไปในแต่ละชนิดตามตารางที่ 2⁽¹⁴⁾ หลังจากนั้นแนะนำติดตามผลเลือดและหยุดให้เหล็ก เมื่อ Tsat มากกว่าร้อยละ 40 และ serum ferritin มากกว่า 800 µg/l

ตารางที่ 2. แสดงถึงขนาดยา iron ทาง intravenous ที่ใช้ในปัจจุบัน⁽¹⁴⁾

Medication	Loading dose	Maintenance dose	Iron concentration (mg/ml)
Iron dextran	100 mg q weekly x 10 weeks (250-500 mg x 2-5 times in CKD or peritoneal dialysis)	25-100 mg q 2-4 weeks	50
Sodium ferric gluconate	125 mg q hemodialysis x 8 times (250 mg in CKD or peritoneal dialysis)	125 mg q 2-4 weeks	12.5
Iron sucrose injection	100 mg q weekly x 10 weeks (250-500 mg x 2-5 times in CKD or peritoneal dialysis)	100 mg q 2-4 weeks	20

ข้อควรระวังในการใช้เหล็กในรูปแบบทางเส้นเลือดดำ⁽¹⁵⁾

- 1. Non-specific symptoms** เช่น แขนงหน้าอก เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ค้นตามตัว แนะนำให้หยุดยา และสังเกตอาการ 15 นาที ถ้าไม่สามารถให้ต่อได้ โดยปรับลดความเร็วในการให้ลดลงร้อยละ 25-50
- 2. Mild infusion reaction** ได้แก่ อาการ non-specific symptoms ร่วมกับมีผื่น urticaria แนะนำให้หยุดยา และสามารถให้ยาได้ใหม่ โดยต้องให้หลังจาก steroid or anti-histamine
- 3. Moderate infusion reaction** ได้แก่ tachycardia, hypotension, แขนงหน้าอกอย่างรุนแรง แนะนำให้หยุดยา ร่วมกับให้ hydrocortisone 100 mg และ anti-histamine ร่วมกับพิจารณาให้ยาในรูปแบบอื่น
- 4. Severe infusion reaction** ได้แก่ anaphylaxis ให้พิจารณารักษาเช่นเดียวกับ anaphylaxis และห้ามใช้เหล็กในรูปแบบทางเส้นเลือดดำอีกต่อไป

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง erythropoiesis-stimulating agents (ESA)

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วยยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง มีจุดประสงค์เพื่อทดแทน endogenous erythropoietin ที่ไม่เพียงพอ สอดคล้องกับการทำงานของไตที่ลดลง⁽¹⁶⁾ โดยแนะนำเริ่มให้การรักษาที่ระดับของ hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL โดยที่ไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายดังที่กล่าวไว้ข้างต้น เนื่องจากมีหลายงานวิจัยพบว่าผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิต (quality of life) ดีขึ้น ในผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin อยู่ในช่วง 10-12 g/dL อย่างไรก็ตามต้องระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่ยังไม่สามารถควบคุมตัวโรคได้ หรือประวัติของเส้นเลือดในสมองตีบ เป็นต้น⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ มีรายงานใน TREAT study พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัย

เส้นเลือดในสมองตีบ จะมีความเสี่ยงในการเกิดเส้นเลือดในสมองตีบซ้ำขณะที่ได้รับ ESA สูงถึงร้อยละ 8⁽²⁰⁾ โดยมีเป้าหมายในการรักษาให้ hemoglobin อยู่ในช่วง 10-11.5 g/dL สอดคล้องกับงานวิจัย CREATE study ที่กลุ่มตัวอย่างมีระดับ hemoglobin 10-11.5 g/dL เปรียบเทียบกับ 13-15 g/dL ไม่มีความแตกต่างกันการในลด cardiovascular event อีกทั้งถ้าจำแนกในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตเทียมจะมีอัตราการเกิด cardiovascular event ที่สูงกว่าในกลุ่มตัวอย่างที่มีระดับ hemoglobin 13-15 g/dL ดังนั้นปัจจุบันเป้าหมายในการรักษาตาม KDIGO จึงแนะนำระดับ hemoglobin ในช่วง 10-11.5 g/dL⁽¹⁷⁾

ตารางที่ 3. ข้อบ่งชี้การให้ erythropoiesis-stimulating agents ตามแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564

- แนะนำให้เริ่มใช้ erythropoiesis-stimulating agents เมื่อระดับของ hemoglobin **น้อยกว่า** 10 g/dL
- เป้าหมายของ hemoglobin เพิ่มขึ้น ประมาณ 1-2 g/dL ต่อเดือน จนถึงค่า hemoglobin เป้าหมาย **10-11.5 g/dL**

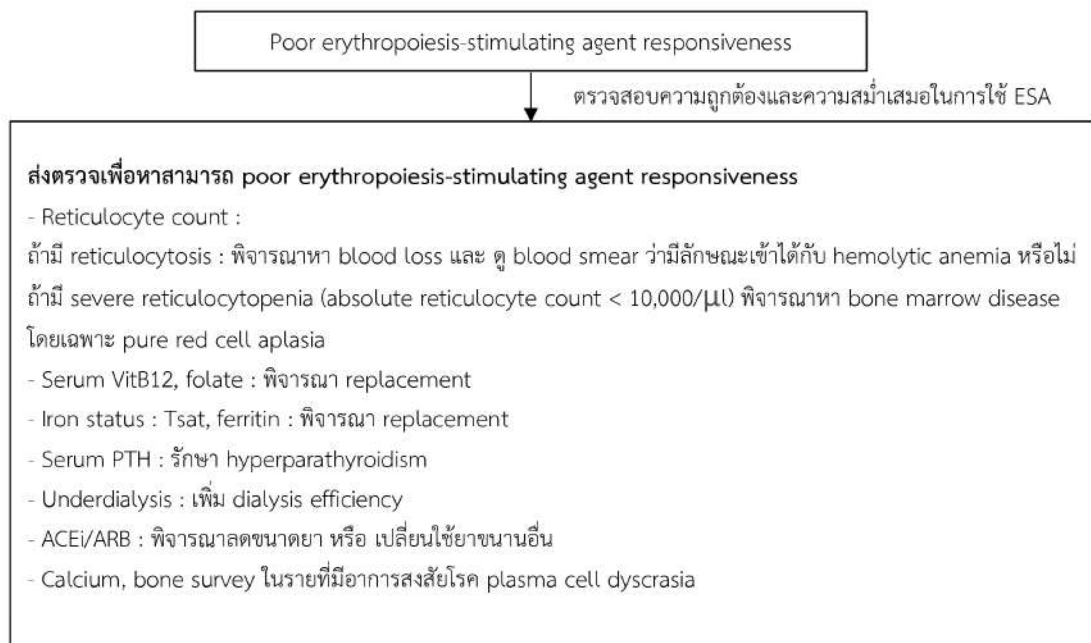
ขนาดยา ESA ที่ให้ผู้ป่วย แนะนำเริ่มต้นใช้ short-acting ESA (epoetin alfa หรือ epoetin beta) ซึ่งตามสมาคมไตวายเรื้อรังแห่งประเทศไทย แนะนำการใช้ขนาด **50-120 unit/kg ต่อสัปดาห์** ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฟอกไตเทียม หรือสามารถแบ่ง 2-3 ครั้งในผู้ป่วยที่ฟอกไตเทียม สำหรับ darbepoetin alfa เริ่มที่ขนาด 0.45 µg/kg สัปดาห์ละครั้ง ถ้าอ้างอิงตาม KDIGO จะแนะนำให้ใช้ขนาด 20-50 unit/kg ให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และ darbepoetin alfa เริ่มที่ขนาด 0.45 µg/kg สัปดาห์ละครั้ง ซึ่งขนาดยาไม่ได้แตกต่างจากคำแนะนำของสมาคมไตวายเรื้อรังแห่งประเทศไทยมากนัก โดยมีเป้าหมายของ hemoglobin เพิ่มขึ้นประมาณ 1-2 g/dL ต่อเดือน โดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะเพิ่มได้ประมาณ 0.7-2.5 g/dL ต่อเดือน ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ hemoglobin เร็วหรือช้าหลังจากการใช้ ESA มีปัจจัยแตกต่างกัน ปัจจัยที่มีผลทำให้ตอบสนองต่อ ESA ได้ไม่ดี ได้แก่ เพศ หญิง, มีประวัติ cardiovascular disease, มีภาวะขาดธาตุเหล็ก และน้ำหนักรุน⁽²¹⁾

แนวทางการติดตามการรักษาหลังจากให้ ESA แนะนำให้ติดตามระดับ hemoglobin ทุก 2-4 สัปดาห์ จนได้ระดับ hemoglobin ตามเป้าหมายหลังจากนั้น ห่างลงเป็น 1-3 เดือนโดยมีแนวทางการปรับ ESA ตามนี้

1. Hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL: เพิ่มขนาดยา ESA ร้อยละ 15-30
2. Hemoglobin 10-11.5 g/dL: ให้ยาขนาดเดิม
3. Hemoglobin 11.6-12.9 g/dL: ลดขนาดยา ESA ร้อยละ 15-30
4. Hemoglobin มากกว่า 13 g/dL: หยุด ESA 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้นเริ่มยาใหม่เมื่อ hemoglobin 10.6-12 g/dL และลดขนาดยา ESA ร้อยละ 50

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ESA สิ่งที่มีมักจะพบได้บ่อยคือระดับของ hemoglobin ไม่สูงขึ้นตามเป้าหมายที่ต้องการซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้น cardiovascular risk และอัตราการเสียชีวิต

ที่สูงมากขึ้น⁽²²⁾ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ระดับ hemoglobin ขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 2 หลังจากการรักษาใน 1 เดือน จะเรียกว่า poor ESA responsiveness ซึ่งสิ่งสำคัญนอกจากการปรับขนาดยา ESA คือการหาสาเหตุประกอบอื่น ๆ ที่ส่งผลให้ผู้ป่วย poor ESA responsiveness ดังรูปที่ 4 เนื่องจากบางสาเหตุสามารถรักษาได้ ถ้าได้รับการวินิจฉัยที่ทัน่วงที

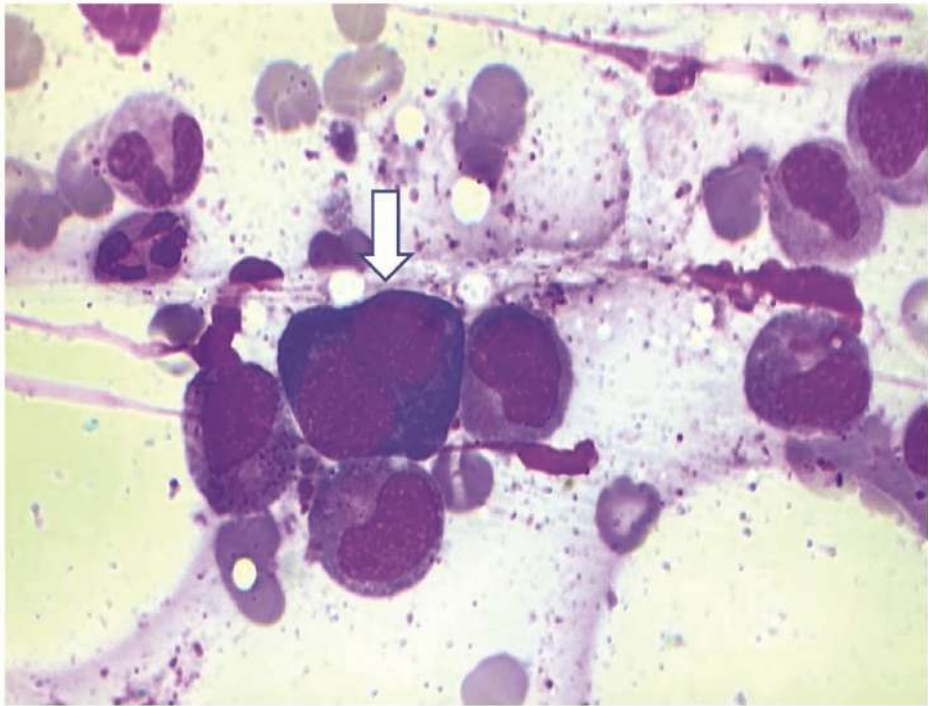


รูปที่ 4. แนวทางการดูแลภาวะ poor erythropoiesis-stimulating agent responsiveness

การรักษาอื่น ๆ เพื่อช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อ ESA ในปัจจุบันนั้น ทั้งการใช้ androgen, vitamin C, vitamin D, vitamin E, folic acid, L-carnitine และ pentoxifylline นั้น ยังไม่มีหลักฐานยืนยันแน่ชัดว่าช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อ ESA ถึงแม้จะมี meta-analysis ที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของ vitamin C ในการช่วยเพิ่มระดับ hemoglobin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไต แต่งานวิจัยดังกล่าวมีความแตกต่างของประชากรในงานวิจัยค่อนข้างมาก จึงไม่สามารถสรุปประโยชน์ได้อย่างแน่ชัด

ภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) หลังการใช้ ESA

PRCA ภายหลังการใช้ ESA เกิดจากร่างกายสร้าง antibody ที่จับกับ ESA และ endogenous erythropoietin ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการซีดลงอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีการลดลงของ hemoglobin ประมาณ 4 g/dL ภายใน 1 เดือนและมี absolute reticulocyte count น้อยกว่า 10,000/μL พบได้ 0.02-0.03/10,000 ประชากรต่อปี⁽²³⁾ โดยมักพบในช่วง 6 เดือน-2 ปีแรกหลังการใช้ ESA⁽²⁴⁾



รูปที่ 5. แสดงถึงการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค pure red cell aplasia ขนาดกำลังขยาย 1000x

ในกรณีที่สงสัยภาวะดังกล่าว จะยืนยันการวินิจฉัยโดยการเจาะไขกระดูกจะพบลักษณะ near absent ของ erythroid precursor cell หรือพบ pronormoblast (ลูกศรขาว) โดยที่มีการลดลงของ maturation ของ erythroid precursor cell (รูปที่ 5) อย่างไรก็ตาม PRCA สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุเช่น parvovirus B19, autoimmune disease, lymphoproliferative disorder และ erythropoietin ดังนั้นเราจึงต้องยืนยันการวินิจฉัยโดยการส่ง anti-EPO antibodies โดยวิธี immunoassay หรือ surface plasmon resonance method⁽²⁵⁾ โดยควรหยุดยาก่อนส่งเลือดตรวจอย่างน้อย 2 สัปดาห์เพื่อป้องกันผลลบเทียม

การรักษา PRCA

1. หยุดยาทันทีที่สงสัยโดยยังไม่จำเป็นต้องรอผล anti-EPO antibodies
2. ในกรณีที่ยังมีภาวะซีดอยู่สามารถใช้ synthetic peptide-based EPO receptor agonist (peginesatide) เป็นยาที่ใช้ amino acid คนละ sequence กับ recombinant EPO สามารถใช้ทดแทนได้
3. ใช้ยากดภูมิ (immunosuppressive agents) เพื่อช่วยลด antibodies ที่อยู่ในร่างกายทำให้เกิดการฟื้นฟูของ erythropoiesis ในร่างกาย โดยมักจะตอบสนองประมาณ 3 เดือนหลังการรักษา⁽²⁶⁾
 - a. Corticosteroid โดยแนะนำเริ่มต้นด้วย prednisolone ขนาด 0.5-1 mg/kg/day
 - b. Cyclosporin A โดยแนะนำเริ่มต้นที่ขนาด 200 mg/day
4. การรักษาที่ได้ประสิทธิภาพดีสุดคือการปลูกถ่ายไต ในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึง⁽²⁷⁾

5. ไม่แนะนำการใช้ ESA ใหม่ เนื่องจากมีรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ anti-EPO antibodies⁽²⁸⁾ แต่บางการศึกษา ก็แสดงให้เห็นถึงการกลับมาใช้ ESA ใหม่โดยที่ผู้ป่วยไม่กลับมาเป็นซ้ำหลังจากตรวจวัด anti-EPO antibodies แล้วผลเป็นลบ ดังนั้นการกลับมาใช้ใหม่ สามารถใช้ได้ในกรณี ไม่มีวิธีการรักษาอื่น แต่ต้องเฝ้าระมัดระวังอย่างใกล้ชิด⁽²⁹⁾

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วยการเติมเลือด

การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง นอกจากการใช้ ESA ก็คือการเติมเลือดแดง อย่างไรก็ตามต้องเปรียบเทียบระหว่างประโยชน์และโทษจากการรักษา เช่น ผู้ป่วยเคยมีประวัติเป็นเส้นเลือดในสมองตีบก็ต้องระวังในการใช้ ESA หรือ ผู้ป่วยวางแผนในการปลูกถ่ายไต ต้องระมัดระวังในการรับเลือดบ่อเนื่องจากการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด allosensitization ได้ รวมถึงการเกิด transfusion reactions อื่น ๆ ได้แก่ allergic reaction, hemolytic reaction, transfusion-related acute lung injury (TRALI), anaphylaxis, transfusion-related infection ดังนั้นการรับเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงต้องมีความระมัดระวังในการต้องรับเลือดบ่อ จึงแนะนำการรับเลือดดังต่อไปนี้

1. ต้องการรักษาภาวะช็อคอย่างเร่งด่วน เช่น acute hemorrhage, unstable myocardial ischemia ซึ่งมีงานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของ hemoglobin ที่น้อยกว่า 11 g/dL⁽³⁰⁾
2. ต้องการรักษาภาวะช็อคก่อนเข้ารับการผ่าตัด โดยแนะนำผู้ป่วยทั่วไป ให้มีระดับ hemoglobin มากกว่า 7 g/dL หรือในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (อายุมากกว่า 65 ปี, มีโรค cardiovascular disease/respiratory disease) ให้มีระดับ hemoglobin มากกว่า 8 g/dL
3. ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคเรื้อรังที่มีอาการจากภาวะช็อคดังกล่าว โดยที่มีข้อห้ามในการใช้ ESA หรือใช้ ESA แล้วไม่ตอบสนองเป็นต้น โดยค่า hemoglobin ยังไม่มีคำแนะนำที่แน่ชัดให้ประกอบการตัดสินใจร่วมกับอาการของผู้ป่วย

สรุป

การรักษาภาวะโลหิตจางจากไตวายเรื้อรัง มีสาเหตุการเกิดหลัก 2 ประการ คือการขาดธาตุเหล็กและการลดลงของ erythropoietin ดังนั้นการวินิจฉัยหาสาเหตุและการตัดสินใจการรักษาที่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ส่งผลให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นและช่วยลดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น cardiovascular event เป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยยังคงต้องติดตามการรักษาว่าระดับของ hemoglobin และ iron status เป็นไปตามเป้าหมายที่ต้องการหรือไม่ ทำให้แพทย์สามารถปรับการรักษาหรือมองหาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ให้ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Alagoz S, Dincer MT, Eren N, Bakir A, Pekpak M, Trabulus S, et al. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor? PLoS One. 2020; 15:e0230980.
2. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23:1631-4.
3. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22:2900-8.
4. Kaelin WG, Jr., Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. Mol Cell. 2008; 30:393-402.
5. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, et al. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. Nature. 1998; 394:485-90.
6. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. Lab Invest. 2011; 91:1564-71.
7. Hamza E, Metzinger L, Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. Cells. 2020; 9.
8. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28:1346-59.
9. 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; 18:345.
10. Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: relevance for dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29:255-9.
11. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S, United States Iron Sucrose Clinical Trials G. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. Kidney Int. 2005; 68:2846-56.
12. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafer U, Gafer-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016; 68:677-90.
13. 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; 380:447-58.
14. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2020; 31:456-68.
15. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016; 89:28-39.
16. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, Chou J, Schmieder RE, Gunzler V, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2010; 21:2151-6.
17. 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; 355:2071-84.
18. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18:353-61.
19. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16:2180-9.
20. Skali H, Parving HH, Parfrey PS, Burdmann EA, Lewis EF, Ivanovich P, et al. Stroke in patients with type

- 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation*. 2011; 124:2903-8.
21. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363:1146-55.
22. Kilpatrick RD, Crichtlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:1077-83.
23. McKoy JM, Stonecash RE, Cournoyer D, Rossert J, Nissenson AR, Raisch DW, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia: past, present, and future considerations. *Transfusion*. 2008; 48:1754-62.
24. 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; 346:469-75.
25. 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; 3:193-9.
26. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet*. 2004; 363:1768-71.
27. Rossert J, Macdougall I, Casadevall N. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) treatment and re-treatment: multiple options. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 4:iv23-6.
28. Andrade J, Taylor PA, Love JM, Levin A. Successful reintroduction of a different erythropoiesis-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:2548-51.
29. Macdougall IC, Roche A, Rossert J, Casadevall N, Francois P, Kemeny DM. Re-challenging patients who developed pure red cell aplasia with epoetin: can it be done? *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:2901-5.
30. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005; 111:2042-9.