

Erythropoietin Hyporesponsiveness

Chalermchon Suttaluang, Paweena Susantitaphong

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Abstract

Erythropoietin hyporesponsiveness is a condition observed in patients with chronic kidney disease (CKD), who do not achieve target hemoglobin levels despite a significant increase in erythropoietin-stimulating agent doses or continue to require high doses to maintain the target. This condition is associated with an increased risk of CKD progression, end-stage renal disease, cardiovascular complications, and mortality. The causes of erythropoietin hyporesponsiveness include iron deficiency, infections/inflammation, hyperparathyroidism, blood loss, inadequate dialysis, and others. Treatment is tailored to the specific causes, including iron supplementation, management of mineral and bone disorders, treatment of infections or inflammation, and the use of hypoxia-inducible factor stabilizers. This article provides an overview of pathophysiology and appropriate treatment strategies to improve the quality of care for affected patients.

Keywords: EPO; anemia; kidney failure; renal failure; hemodialysis; peritoneal dialysis; CKD-MBD

Corresponding author: Chalermchon Suttaluang

Email: chonharrychon@gmail.com

Received: 7 September 2025; Revised: 6 October 2025; Accepted: 23 October 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.282315>



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ

เฉลิมชนม์ สุทธิหลวง, ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ (Erythropoietin Hyporesponsiveness) เป็นภาวะที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด แต่การเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการหรือต้องการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดในขนาดสูงเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน โดยภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะค่าทำงานของไตที่ลดลง และเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น โดยสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ เช่น ภาวะการขาดธาตุเหล็ก การติดเชื้อหรือการอักเสบ ภาวะต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากผิดปกติ ภาวะเลือดออก การฟอกเลือดไม่เพียงพอ เป็นต้น โดยการรักษาภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำเป็นการรักษาตามสาเหตุของการเกิดโรค เช่น การให้ธาตุเหล็กทดแทน การรักษาความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก การรักษาการติดเชื้อและการอักเสบ และการพิจารณาการให้ยากลุ่ม hypoxia-inducible factor-stabilizers เป็นต้น โดยบทความนี้นำเสนอภาพรวมเกี่ยวกับภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ โดยเน้นความเข้าใจในพยาธิสภาพ แนวทางการรักษาที่เหมาะสมเพื่อปรับปรุงคุณภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ

คำสำคัญ: ซีด; ยากระตุ้นเม็ดเลือด; โรคไตเรื้อรัง; ไตวาย; ฟอกเลือด; ล้างไต

บทนำ

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและได้รับการบำบัดทดแทนไตเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยโดยพบว่ามีค่าความชุก 17.4 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 50.3 และ 53.4 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ตามลำดับ โดยความชุกจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากและมีโรคร่วมอื่นๆ^{1,2} และสูงถึง 89.2 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต³ โดยพบหลักฐานว่าภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทำให้การดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังเร็วขึ้น⁴ เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะบกพร่องทางปัญญา และเสียชีวิต^{5,6}

ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ (Erythropoietin hyporesponsiveness) คือ ภาวะที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและได้รับการบำบัดทดแทนไตที่ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด (Erythropoietin-Stimulating Agent) แต่การเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ ทำให้มีการใช้ยาในขนาดที่สูง เพื่อให้ระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินอยู่ในเป้าหมาย โดยพบว่าในปัจจุบันภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำมีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย แตกต่างกันในแนวทางปฏิบัติ ซึ่งได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 โดยจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนที่ตอบสนองต่อยาดีประมาณ 1.31 เท่า (adjusted hazard ratio (HR) 1.31, 95% confidence interval (CI) 1.09–1.59) เพิ่มการเข้าสู่ภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 2.49 เท่า (HR 2.49, 95% CI 1.28–4.84) และเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น 2.06 เท่า (HR 2.06, 95%CI 1.49-2.86)^{11, 14-18}

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: เฉลิมชนม์ สุทธิหลวง

อีเมล: chonharrychon@gmail.com

รับบทความ: 7 กันยายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 6 ตุลาคม 2568; รับผิดชอบ: 23 ตุลาคม 2568



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ตารางที่ 1 คำนิยามของภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ (Erythropoietin hyporesponsiveness)

คำนิยามของภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ	องค์กร หรือการศึกษา
ภาวะที่มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 450 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด และยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 300 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ	NKF-KDOQI, 2000 ⁸
ภาวะที่มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 300 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ (20,000 ยูนิตต่อสัปดาห์) หรือ Darbepoetin alfa มากกว่า 1.5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ (100 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์) แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ หรือมีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดปริมาณมากเพื่อรักษาระดับเข้มข้นฮีโมโกลบินให้ได้ตามที่ต้องการ	Revised EBPG, ERA EDTA2004 ⁹
Weight-adjusted ESA resistance index (ERI) [weekly ESA dose/(body weight x Hb) >15.4 IU/kg x g/dl	Panichi et al. RISCVID study, 2011 ¹¹
- ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือด (Initial type) - ควรสงสัยภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำเมื่อระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่เพิ่มขึ้นหลังได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดในขนาดที่เหมาะสมภายในหนึ่งเดือนหลังจากได้รับยา - ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเกินสองเท่าของขนาดยาที่คำนวณได้ - ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดมานานแล้ว (subsequent type) - ควรสงสัยภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำที่เกิดภายหลัง พบในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยากระตุ้นเม็ดเลือดในขนาดที่เหมาะสมแล้ว และมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ใน 2 ครั้งเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินให้คงที่ - ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำที่เกิดภายหลัง ควรหลีกเลี่ยงการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเกินสองเท่าของขนาดยาที่คำนวณได้	KDIGO 2012 ¹⁰
- ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม - มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 3000 ยูนิตต่อครั้ง ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (9000 ยูนิตต่อสัปดาห์) หรือ Darbepoetin alfa มากกว่า 60 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ - ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการล้างไตทางหน้าท้อง - มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 6000 ยูนิตต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือ Darbepoetin alfa มากกว่า 60 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ - ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต - มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 6000 ยูนิตต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ	Japanese Society for Dialysis Therapy, 2015 ¹³
ภาวะที่มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 450 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าหลอดเลือด และยากระตุ้นเม็ดเลือดมากกว่า 300 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ในรูปของการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ Darbepoetin มากกว่า 1.5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ แต่ความเข้มข้นฮีโมโกลบินไม่ถึงระดับที่ต้องการ	The Renal Association, UK, 2017, 2020 ¹²

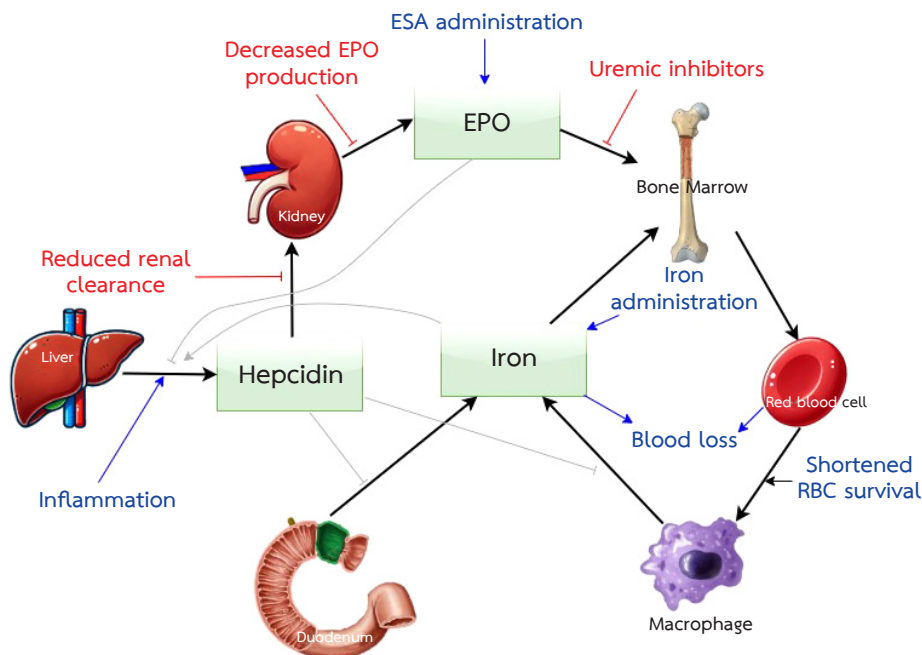
(ดัดแปลงจาก KDIGO 2025 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) (Draft))

สาเหตุของการเกิดภาวะการตอบสนองต่อ ยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ

ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำเกิดจากหลายสาเหตุ ซึ่งแต่ละสาเหตุมีความเสี่ยงของ การเกิดโรค กลไก การเกิดโรค และการรักษาที่แตกต่างกันโดยจะกล่าวรายละเอียดต่อไป โดยพบว่า สาเหตุที่พบได้บ่อยสุด คือ ภาวะการขาดธาตุเหล็ก และการติดเชื้อหรือการอักเสบ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำเกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ^{19,20}

ในคนปกติเม็ดเลือดแดงถูกสร้างในไขกระดูกโดยมีการใช้ธาตุเหล็กและฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินในการสร้างเม็ดเลือดแดง ร่างกายจะได้รับธาตุเหล็กจากการดูดซึมจากอาหารที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenum) และจากการย่อยสลายเม็ดเลือดแดงเก่าโดยเม็ดเลือดขาวมาโครฟาจ โดยทั้ง 2 กลไกจะถูกควบคุม

ด้วยฮอร์โมนที่สร้างจากตับที่เรียกว่า Hcpidin ซึ่งตอบสนองต่อปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายและฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน เพื่อควบคุมให้ร่างกายมีปริมาณธาตุเหล็กในปริมาณที่เหมาะสม แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ระดับ Hcpidin จะสูงขึ้น เนื่องจากความสามารถของการขับออกทางไตลดลงและภาวะการอักเสบที่เพิ่มมากขึ้นจากโรคไตและกระบวนการฟอกเลือด ทำให้ไม่สามารถนำธาตุเหล็กมาใช้ในการสร้างเม็ดเลือดแดงได้ดี และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังพบว่าการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะที่มีการสะสมของสารพิษยูริเมีย (Uremic toxin) ที่เพิ่มขึ้นจะยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงโดยตรง ทำให้อายุขัยเม็ดเลือดแดงสั้นลงและทำให้เสียเลือดเพิ่มขึ้นจากภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยรวม

ลูกศรที่ดำและเทาแทนสรีรวิทยาในภาวะปกติ โดยสีดำแทนการเปลี่ยนแปลงของธาตุเหล็กและฮอร์โมน สีเทาแทนกลไกการควบคุม สิ้นน้ำเงินแทนการกระตุ้น สีแดงแทนการยับยั้ง ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

(ดัดแปลงจาก *Journal of the American Society of Nephrology* 23(10):p 1631-1634, October 2012²¹)

ภาวะการขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency)

ภาวะการขาดธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แบ่งออกเป็น 2 ประเภท อ้างอิงจาก KDIGO 2025 Anemia⁴² คือ Absolute iron deficiency หรือชื่อใหม่คือ “systemic iron deficiency” และ Function iron deficiency หรือ “iron-restricted erythropoiesis” โดยสามารถแยกทั้ง 2 ประเภท จากผลการตรวจทรานเฟอร์ริน

ที่อิ่มตัว (Transferrin saturation, TSAT) ที่บ่งบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กในเลือด และระดับซีรั่มเฟอร์ริติน (Ferritin) ที่บ่งบอกถึงปริมาณธาตุเหล็กที่ร่างกายเก็บสะสม โดย Absolute iron deficiency หรือ “systemic iron deficiency” จะมีระดับทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ และระดับซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่า 100 ไมโครกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับ

การบำบัดทดแทนไต หรือซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่า 200 ไมโครกรัมต่อลิตร ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และ Function iron deficiency หรือ “iron-restricted erythropoiesis” จะมีระดับทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ และระดับซีรั่มเฟอร์ริตินมากกว่า 100-200 ไมโครกรัมต่อลิตร²² พบความชุกของภาวะการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตสูงถึง 15-78 เปอร์เซ็นต์ และ 16-60 เปอร์เซ็นต์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม²³⁻²⁶ โดยสาเหตุของการเกิดภาวะการขาดธาตุเหล็กมักเกิดร่วมกันหลายสาเหตุ เช่น ลิ่มทอนยาเสริมธาตุเหล็ก มีเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือมีการเสียเลือดจากการฟอกเลือด เป็นต้น²⁷ และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กโดยเฉพาะในรายที่ระดับทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ พบว่า มีการเพิ่มของอัตราการเสียชีวิต การนอนโรงพยาบาล การเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว และโรคหลอดเลือดในสมองมากขึ้น^{28,29}

การเกิด Absolute iron deficiency หรือ “systemic iron deficiency” เกิดจากปริมาณธาตุเหล็กร่างกายไม่เพียงพอ ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเกิดจากการเสียเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่มักมีเลือดตกค้างในตัวกรองสายนำเลือด (Blood line) หรือไม่สามารถคืนเลือดกลับสู่ผู้ป่วยได้หมดจากสาเหตุใดๆ ก็ตาม²¹ รวมทั้งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการทำงานผิดปกติของเกล็ดเลือดร่วมกับมีแผลหรือการอักเสบในกระเพาะอาหาร หรือภาวะเส้นเลือดบริเวณเยื่อลำไส้เจริญผิดปกติ (Angiodysplasia) และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีโรคประจำตัวที่ต้องมีการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด, ยาต้านเกล็ดเลือด ทำให้ความเสี่ยงในการเลือดออกเพิ่มขึ้น รวมทั้งการรับประทานยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitors (PPI) ทำให้การดูดซึมธาตุเหล็กจากอาหารได้ลดลง รวมถึงสาเหตุการเสียเลือดจากเหตุอื่นที่พบในคนปกติ เช่น ประจำเดือนมาผิดปกติ ริดสีดวงทวาร ก็ทำให้เกิดภาวะขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้เช่นกัน^{27,30,31}

ภาวะ Function iron deficiency หรือ “iron-restricted erythropoiesis” เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายปกติหรือสูง แต่เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (erythroid precursors) ไม่สามารถนำธาตุเหล็กไปสร้างเป็นเม็ดเลือดแดงได้จากการเพิ่มขึ้นของฮอโมน Hcpidin ซึ่งเป็นผลมาจากการมีภาวะอักเสบในร่างกาย รวมถึงความสามารถของการขับ Hcpidin ออกทางไตลดลง และการสร้างฮอโมนอีริโทรพอยติน และ erythroferrone (ERFE) ซึ่งไปยับยั้งการสร้าง Hcpidin ลดลง^{32,33}

การติดเชื้อหรือการอักเสบ (Infections/Inflammation)

การติดเชื้อหรือการอักเสบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อในเลือดที่สายสวนหลอดเลือดหรือสายสวนปัสสาวะ กรวยไตอักเสบ และโรคภูมิคุ้มกันตัวเองกำเริบ (Autoimmune disease) เป็นต้นโดยการเกิดภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำจากการติดเชื้อหรือการอักเสบ เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการหลั่งไซโตไคน์ ซึ่งประกอบด้วย 1.) Interleukin – 6 (IL-6) จะกระตุ้นให้ตับมีการสร้างฮอโมน Hcpidin เพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้มีการยับยั้งการปล่อยธาตุเหล็กออกจากเม็ดเลือดขาวมาโครฟาจและลดการดูดซึมธาตุเหล็กในอาหารจากลำไส้เล็ก 2.) Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) จะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวมาโครฟาจให้ทำลายเม็ดเลือดแดงโดยวิธีการกลืนกินเซลล์เม็ดเลือด (hemophagocytosis) ลดการสร้างฮอโมนอีริโทรพอยตินที่ไตทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกลดลงและทำลายเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูกโดยตรง 3.) IL-1 β สามารถลดการสร้างฮอโมนอีริโทรพอยตินที่ไตทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกลดลงและทำลายเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูกโดยตรง และ 4.) Interferon gamma (IFN γ) สามารถกระตุ้นให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในไขกระดูกโดยตรง ซึ่งกระบวนการเหล่านี้เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง²⁰ โดยการวินิจฉัยภาวะโลหิตจางจากการติดเชื้อหรือการอักเสบ สามารถใช้การดูเม็ดเลือดแดงจากการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count, CBC) ที่มีขนาดและสีปกติร่วมกับมีหลักฐานการอักเสบจากการเพิ่มขึ้นของการตรวจวัดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดภายในหนึ่งชั่วโมง (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR) หรือ C-reactive protein (CRP) และมีหลักฐานของการนำธาตุเหล็กไปใช้ได้น้อยลง คือ มีระดับทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ ระดับซีรั่มเฟอร์ริตินมากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อลิตร และ Hcpidin เพิ่มขึ้น³⁴

ภาวะต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากผิดปกติ (Hyperparathyroidism)

ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำจากภาวะต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากผิดปกติ เกิดขึ้นได้จาก 2 กลไก 1.) ฮอโมนพาราไธรอยด์ที่สูงขึ้นจะลดการสร้างฮอโมนอีริโทรพอยตินที่ไตและทำให้ตัวรับฮอโมนอีริโทรพอยตินที่เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนลดลงทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกลดลง 2.) ฮอโมนพาราไธรอยด์ที่สูงขึ้นทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นซึ่งมีผลทำให้ความทนทานของเม็ดเลือดแดงลดลงทำให้เม็ดเลือดแดงแตกตัวได้ง่ายขึ้น ทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง³⁵

ภาวะเลือดออก (Blood loss)

ภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำจากภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักเกิดจากภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากการทำงานผิดปกติของเกล็ดเลือดร่วมกับมีผลหรือการอักเสบในกระเพาะอาหาร หรือภาวะเส้นเลือดบริเวณเยื่อบุลำไส้เจริญผิดปกติ (Angiodysplasia) และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีโรคประจำตัวที่ต้องมีการรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด, ยาต้านเกล็ดเลือด ทำให้ความเสี่ยงในการเลือดออกเพิ่มขึ้น ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะมีการเสียเลือดจากการมีเลือดตกค้างในตัวกรอง สายนำเลือด และการได้รับเฮพารินในระหว่างการฟอกเลือด รวมถึงสาเหตุการเสียเลือดจากเหตุอื่นที่พบในคนปกติ เช่น ประจำเดือนมามากผิดปกติ ริดสีดวงทวาร ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ทำให้ปริมาณเม็ดเลือดแดงในร่างกายลดลงในช่วงแรก และยังทำให้ปริมาณธาตุเหล็กที่สะสมในร่างกายลดลงทำให้เกิดภาวะ Absolute iron deficiency หรือ “systemic iron deficiency” และภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำตามมา^{21,27,30,31}

การฟอกเลือดไม่เพียงพอ (Inadequate hemodialysis)

สารพิษยูรีเมีย (Uremic toxin) คือ สารที่มีความเป็นพิษต่อร่างกายที่เกิดจากกระบวนการสลาย (metabolites) พบว่ามีปริมาณสารพิษยูรีเมียจะสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและได้รับการบำบัดทดแทนไตไม่เพียงพอ เช่น Indoxyl sulfate, p-Cresyl sulfate, Asymmetric dimethylarginine (ADMA) เป็นต้น ซึ่งสารพิษยูรีเมียเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางจากหลายกลไก โดยพบว่า Indoxyl sulfate และสารพิษยูรีเมียอื่นๆ สามารถยับยั้งการถอดรหัสพันธุกรรม (Gene transcription) ของยีน EPO ผ่านการยับยั้งกระบวนการกระตุ้น hypoxia inducible factor (HIF) ทำให้ลดการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินลง และ Indoxyl sulfate ยังสามารถกระตุ้นให้แคลเซียมผ่านเซลล์เมมเบรนเข้าสู่เซลล์เม็ดเลือดแดงได้ง่ายขึ้น ทำให้เกิดการเหี่ยวของเซลล์เม็ดเลือดแดงและทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงตาย และกลไกอื่นอีกหลายกลไกที่สารพิษยูรีเมียสามารถทำให้เกิดภาวะโลหิตจางและภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ³⁶

โรคมะเร็ง (Malignancy)

ภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การหลั่งไซโตไคน์ของเนื้องอกมะเร็งมีผลให้เกิดการลดลงของการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน มะเร็งมีการแพร่กระจายเข้าสู่ไขกระดูก ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด

กการทำงานของไขกระดูก ภาวะทุพโภชนาการ โรคประจำตัวอื่นของผู้ป่วย ภาวะเลือดออกจากการผ่าตัดรักษามะเร็ง และภาวะเลือดออกจากเนื้องอกมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ส่งผลให้เกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นโรคมะเร็งร่วมด้วยและทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ²⁰

ภาวะทุพโภชนาการขาดวิตามินและเกลือแร่

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีภาวะทุพโภชนาการ อาจจะมีการขาดวิตามินและเกลือแร่ เช่น ทองแดง สังกะสี โฟเลตและวิตามินบี 12 เป็นต้น โดยวิตามินและเกลือแร่ดังกล่าวเป็นองค์ประกอบสำคัญในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดโฟเลตและวิตามินบี 12 จะพบว่ามีสารพันธุกรรม (DNA) ลดลงจากการขาดไทมิดีนไตรฟอสเฟต (thymidine triphosphate) ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนโฮโมซิสเตอีน (Homocysteine) เป็นเมไทโอนีน (Methionine) ในกระบวนการสังเคราะห์สารพันธุกรรม ทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการเติบโตของนิวเคลียสเม็ดเลือดแดง จึงเกิดภาวะโลหิตจางแบบเซลล์เม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่และภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ³⁷

การได้รับยาในกลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors/Angiotensin II receptor blockers

ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI และ ARB เป็นยาที่มีการใช้เป็นยาหลักสำหรับลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพราะนอกจากช่วยในการลดความดันโลหิตแล้ว ยังช่วยลดการรั่วของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตเรื้อรัง นอกจากนี้ยังช่วยรักษาปริมาณปัสสาวะในผู้ป่วยฟอกเลือด (preserve residual renal function) โดยกลไกการเกิดภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่มีการใช้ ACEI หรือ ARB เกิดจากการที่ตัวยา ACEI ไปยับยั้ง Angiotensin converting enzyme ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน ฮอโมน Angiotensin I เป็น Angiotensin II หรือตัวยา ARB ที่ไปยับยั้งการจับของฮอโมน Angiotensin II กับ Angiotensin II receptor ซึ่งฮอโมน Angiotensin II สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอโมนอีริโทรโพอิติน การใช้ยา ACEI และ ARB จึงทำให้การหลั่งฮอโมนอีริโทรโพอิตินลดลง เกิดการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกลดลงทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ⁷

ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา

กลุ่มความผิดปกติทางโลหิตวิทยาที่ทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อภาวะกระตุ้นเม็ดเลือดต่ำเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น โรคเกิดจากฮีโมโกลบินผิดปกติ (hemoglobinopathies) โรคมะเร็งไขกระดูก

(multiple myeloma) ภาวะ Pure Red Cell Aplasia ที่เกิดจากภูมิคุ้มกันต้านต่อยากระตุ้นเม็ดเลือด ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกตัว เป็นต้น ในที่นี้จะขอกล่าวถึงภาวะ pure red cell aplasia (PRCA) จากภูมิคุ้มกันต้านต่อยากระตุ้นเม็ดเลือด โดยภาวะนี้เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำโดยอาการแสดงจะพบว่า มีภาวะโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น ทั้งที่เคยตอบสนองต่อการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือด โดยความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลงอย่างรวดเร็วในอัตรา 0.5-1.0 กรัมต่อเดซิลิตร ต่อสัปดาห์ หรือ ต้องการการให้เลือด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ และพบว่า เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนในกระแสเลือดมีปริมาณลดลง ค่าสัมบูรณ์ของการนับเรติคิวโลไซต์ (absolute reticulocyte count) น้อยกว่า 10,000 ต่อไมโครลิตร โดยที่จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในขณะที่เม็ดเลือดแดงต้นกำเนิด (erythroid precursor cells) ในไขกระดูกมีปริมาณลดลงอย่างมาก อันเกิดจากการที่ร่างกายผู้ป่วยมีการสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อฮอโมนอีริโทรโพอิตินขึ้น โดยภาวะนี้มักเกิดหลังจากเริ่มยาประมาณ 1 เดือน จนถึงหลายปี สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจไขกระดูก ซึ่งจะพบว่ามีปริมาณลดลงของเม็ดเลือดแดงต้นกำเนิดมีปริมาณต่ำกว่า 5 เปอร์เซ็นต์ ร่วมกับการตรวจพบภูมิคุ้มกันต้านต่อฮอโมนอีริโทรโพอิติน (anti-erythropoietin antibody)^{38,39}

การรักษาภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำ การให้ยาธาตุเหล็กทดแทน

จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มเป็นกลุ่ม PIVOTAL (Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis Patients) ของการให้ยาธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2,000 ราย เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการให้ยาธาตุเหล็กทดแทนแบบ Proactive คือ ให้ยาธาตุเหล็กทดแทนปริมาณ 400 mg ทางหลอดเลือดดำ ทุก 1 เดือนในผู้ป่วยที่มีซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่า 700 ไมโครกรัมต่อลิตรและทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 40 เปอร์เซ็นต์กับการให้ยาธาตุเหล็กทดแทนแบบ Reactive คือ ให้ยาธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยที่มีซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่า 200 ไมโครกรัมต่อลิตรหรือทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 20 เปอร์เซ็นต์ พบว่าในกลุ่ม Proactive มีการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินมากกว่า ลดปริมาณการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดได้มากกว่า มีอัตราการเสียชีวิต โรคหัวใจ โรคหลอดเลือด และการนอนโรงพยาบาลต่ำกว่ากลุ่ม Reactive⁴⁰

คำแนะนำของแนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังปี พ.ศ. 2564 ของประเทศไทยแนะนำให้ยาธาตุเหล็กทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะ absolute iron deficiency โดยแนะนำให้เริ่มให้ธาตุเหล็กทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์เป็นเวลา 10 สัปดาห์ (ขนาดรวม 1,000 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยที่มีซีรั่ม

เฟอร์ริตินน้อยกว่า 500 ไมโครกรัมต่อลิตร พิจารณาให้ธาตุเหล็กขนาดน้อย 100-200 มิลลิกรัมต่อเดือนอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose) เพื่อรักษาระดับความเข้มข้นเลือดและลดปริมาณยากระตุ้นเม็ดเลือด และพิจารณาให้หยุดการให้ธาตุเหล็กเมื่อทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวมากกว่า 40 เปอร์เซ็นต์หรือซีรั่มเฟอร์ริตินมากกว่า 800 ไมโครกรัมต่อลิตร⁴¹

คำแนะนำของ KDIGO 2025 Anemia ได้แนะนำให้ยาธาตุเหล็กทดแทนโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเมื่อทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 เปอร์เซ็นต์ และซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 ไมโครกรัมต่อลิตร พิจารณาให้ในกลุ่มโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการล้างไตทางหน้าท้อง เมื่อทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 40 เปอร์เซ็นต์และซีรั่มเฟอร์ริตินน้อยกว่า 100 ไมโครกรัมต่อลิตร หรือทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวน้อยกว่า 25 เปอร์เซ็นต์และซีรั่มเฟอร์ริติน 100-300 ไมโครกรัมต่อลิตร และพิจารณาให้หยุดการให้เหล็กเมื่อทรานเฟอร์รินที่อิ่มตัวมากกว่า 40 เปอร์เซ็นต์หรือซีรั่มเฟอร์ริตินมากกว่า 700 ไมโครกรัมต่อลิตร⁴²

การรักษาภาวะการอักเสบหรือการติดเชื้อ

การรักษาภาวะการอักเสบหรือการติดเชื้อเป็นการรักษาที่ต้นเหตุ เช่น การให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ระบบน้ำที่มีความบริสุทธิ์สูง (Ultrapure) การลดการใช้สายฟอกเลือด กิ่งถาวรหรือการให้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุใดก็ตาม รวมถึงการให้ยากดภูมิคุ้มกันเช่น tocilizumab เป็นต้น จะช่วยให้ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำดีขึ้น⁷

การฟอกเลือดให้เพียงพอ

การฟอกเลือดให้เพียงพอจะช่วยให้ภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำดีขึ้น โดยพบว่า การฟอกเลือดแบบการพา (Convective) โดยวิธี online hemodiafiltration (HDF) จะช่วยให้การกำจัดสารพิษยูเรียที่มีโมเลกุลขนาดกลางได้ดี จากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มเป็นกลุ่มแบบไขว้ REDERT ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 40 ราย เปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่างการฟอกเลือดด้วยวิธี online HDF ร่วมกับตัวกรอง high-flux กับ การฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐานร่วมกับตัวกรอง low-flux พบว่าในกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยวิธี online HDF ร่วมกับตัวกรอง high-flux สามารถลดภาวะการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดต่ำได้ดีกว่า และยังพบว่า สามารถลดระดับ Hepcidin ในเลือดได้อีกด้วย⁴³

การรักษาภาวะต่อมพาราไธรอยด์ทำงานมากผิดปกติ (Hyperparathyroidism)

ตามคำแนะนำของ KDIGO 2017 แนะนำให้รักษาระดับฮอโมน

พาราอีรียรอยต์ให้อยู่ในช่วงปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3a ถึง 5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตและรักษาระดับฮอร์โมนพาราอีรียรอยต์ให้อยู่ในช่วง 2 ถึง 9 เท่าของค่าปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยแนะนำให้รักษาระดับฟอสเฟตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติและหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โดยรักษาด้วยการให้ยาจับกับฟอสเฟต วิตามินดี Calcimimetics หรือการผ่าตัดต่อมพาราอีรียรอยต์ถ้าให้การรักษาด้วยยาไม่ได้ผล โดยการรักษาระดับพาราอีรียรอยต์ทำงานมากผิดปกติจะช่วยให้การสร้างฮอร์โมนอีริโทรโิตินเพิ่มขึ้นและภาวะการตอบสนองต่อฮอร์โมนเม็ดเลือดต่ำดีขึ้น⁴⁴

การรักษาภาวะทุพโภชนาการ

การรักษาภาวะทุพโภชนาการช่วยให้ภาวะการตอบสนองต่อฮอร์โมนเม็ดเลือดต่ำดีขึ้นจากการทดแทนโฟเลตและวิตามินบี 12 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะขาดโฟเลตและวิตามินบี 12 โดยแนวทางเวชปฏิบัติ KDOQI Nutrition 2020 แนะนำให้มีการทดแทนโฟเลตและวิตามินบี 12 ในผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะขาดโฟเลตและวิตามินบี 12 ส่วนคำแนะนำสำหรับการทดแทนระยะยาวเพื่อป้องกันการขาดโฟเลตและวิตามินบี 12 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังไม่มีคำแนะนำชัดเจน⁴⁵

การให้ยากกลุ่ม Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers

Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHIs) หรือ HIF stabilizers เป็น ยารักษาภาวะโลหิตจางในโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะการตอบสนองต่อฮอร์โมนเม็ดเลือดต่ำกลุ่มใหม่ โดยการออกฤทธิ์ยับยั้ง HIF-PH ไม่ให้สลายโปรตีน HIF- α ทำให้สามารถจับกับโปรตีน HIF- β ทำให้สามารถเกิดการลอกรหัสพันธุกรรม (Transcription) ของยีน EPO กระตุ้นให้มีการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโิตินและสร้างเม็ดเลือดแดง²⁰ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า HIF-PHIs เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะการอักเสบ โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน ลดระดับ hepcidin ในร่างกาย ลดระดับไขมัน LDL ในขณะที่ข้อมูลทางด้านอัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในปัจจุบันยังพบว่าไม่แตกต่างจากการให้ฮอร์โมนเม็ดเลือด และในด้านผลต่อความปลอดภัยในด้านอื่น ๆ อาทิเช่น ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในระยะยาวยังไม่ชัดเจน⁴¹ โดยจากคำแนะนำของ KDIGO 2025 แนะนำให้ใช้หลังจากให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแล้วระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินยังไม่ได้ระดับที่ต้องการโดยแนะนำให้มีการตรวจติดตามผลการรักษาในเวลา 3 เดือนถ้าการรักษาไม่ได้ผลแนะนำให้หยุดใช้ยา HIF stabilizers⁴²

สรุป

ภาวะการตอบสนองต่อฮอร์โมนเม็ดเลือดต่ำเป็นปัญหา

ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และมีหลากหลายสาเหตุ การรักษาคือการแก้ไขปัจจัยที่เป็นต้นเหตุ เช่น การให้ธาตุเหล็กทดแทน, ควบคุมภาวะอักเสบ, พอกเลือดให้เพียงพอ และใช้ยากกลุ่มใหม่ๆ เช่น HIF-Stabilizers โดยการรักษาระดับการตอบสนองต่อฮอร์โมนเม็ดเลือดต่ำ จะช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

- Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52-75. doi: 10.1007/s12325-020-01524-6
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943
- Yin, S., Du, Y., Guo, Y., Guo, G., Sun, D., & Yao, L. (2022). Multifactorial analysis of renal anemia-associated substandard hemoglobin levels and prevalence of anemia in patients on maintenance hemodialysis in Liaoning Province: a cross-sectional study. *Annals Of Palliative Medicine*, 11(12), 3743-54. doi: 10.21037/apm-22-1348
- Rosser J, Froissart M: Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006;26:283-289. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.05.004
- Lam CSP, Doehner W, Comin-Colet J, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5:764 771. doi: 10.1002/ehf2.12333
- Cho ME, Hansen JL, Peters CB, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019;96: 750–760. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.029
- Wu HHL, Chinnadurai R. Erythropoietin-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in Patients Living with Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel).* 2022;8(2):103-114. doi: 10.1159/000521162
- IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S182-238. doi: 10.1016/s0272-6386(01)70008-x
- Locatelli F, Aljama P, Barany P, 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. doi: 10.1093/ndt/gfh1031
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001
 11. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2641-8. doi: 10.1093/ndt/gfq802
 12. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017; 18: 345.
 13. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3: 1-46. doi: 10.1186/s41100-017-0114-y
 14. M.A. Pfeffer, E.A. Burdmann, C.Y. Chen, M.E. Cooper, D. de Zeeuw, K.U. Eckardt, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 361 (21) (2009), pp. 2019-32. doi: 10.1056/nejmoa0907845
 15. Kainz A, Mayer B, Kramar R, et al. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3701-6. doi: 10.1093/ndt/gfq287
 16. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, et al. Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness Among Contemporary Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 763-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.031
 17. Minutolo R, Conte G, Cianciarusio B, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2880-2886. doi: 10.1093/ndt/gfs007
 18. Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, et al. Erythropoietin resistance index and the all cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 2014; 37: 106-12
 19. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, et al. Factors precipitating erythropoiesis stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 414-26. doi: 10.1002/pds.3755
 20. Raichoudhury R, Spinowitz BS. Treatment of anemia in difficult-to-manage patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2021; 11: 26-34. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.006
 21. Babitt, Jodie L.; Lin, Herbert Y.. Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(10):p 1631-4. doi: 10.1681/asn.2011111078
 22. Gutiérrez OM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(9):2261-9. doi: 10.1016/j.ekir.2021.05.020
 23. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, et al. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 57-61. doi: 10.2215/cjn.01670408
 24. Iimori S, Naito S, Noda Y, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20: 601-8. doi: 10.1111/nep.12493
 25. United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2018. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.036
 26. Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl* 2015; 5: 23-32. doi: 10.1038/kisup.2015.6
 27. Yang JY, Lee TC, Montez-Rath ME, et al. Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 495-506. doi: 10.1681/asn.2011070658
 28. Sato M, Hanafusa N, Tsuchiya K, et al. Impact of Transferrin Saturation on All-Cause Mortality in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Blood Purif* 2019; 48: 158-166. doi: 10.1159/000499758
 29. Koo HM, Kim CH, Doh FM, et al. The relationship of initial transferrin saturation to cardiovascular parameters and outcomes in patients initiating dialysis. *PLoS One* 2014; 9: e87231. doi: 10.1371/journal.pone.0087231
 30. Besarab A, Ayyoub F. Anemia in renal disease. In: Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 8th Ed edn. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2007; 2406-30. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64140-7

31. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019; 142: 44-50. doi: 10.1159/000496492
32. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016; 127: 2809-2813. doi: 10.1182/blood-2015-12-639112
33. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1051-6. doi: 10.2215/cjn.05931108
34. T. Ganz, "Anemia of Inflammation," *New England Journal of Medicine* 381, no. 12 (2019): 1148–1157.
35. Bukhari, Humera, Ahmad, Aneeqa, Noorin, Amna, et al. Association of Anemia with Parathyroid Hormone Levels and Other Factors in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Cross-Sectional, Real-World Data Study in Pakistan, *International Journal of Clinical Practice*, 2023, 7418857, 12 pages, 2023. doi: 10.1155/2023/7418857
36. Hamza E, Metzinger L, Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. *Cells*. 2020 Sep 6;9(9):2039. doi: 10.3390/cells9092039
37. Badura K, Janc J, Wasik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, et al. Anemia of Chronic Kidney Disease - A Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Biomedicines* 2024, 12, 1191. doi: 10.3390/biomedicines12061191
38. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure Red Cell Aplasia and erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75. doi: 10.1056/nejmoa011931
39. Pollock, Carol; Johnson, David Wayne; Rossert, Jerome; Casadevall, Nicole; Schellekens, Huub; Delage, Robert; et. al. Pure Red Cell Aplasia Induced by Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3(1):p 193-199, January 2008. doi: 10.2215/cjn.02440607
40. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380: 447-458. doi: 10.1056/nejmoa1810742
41. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือด erythropoiesis-stimulating agent (ESA) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. แนวทางการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตเรื้อรัง. 2564; 2: 20-32.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease (Draft). *Kidney Int Suppl* 2024.
43. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):682-9. doi: 10.1093/ndt/gfu345
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2017) 7, 1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001
45. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020 Sep;76 (3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006