



บทที่ 1

บทนำ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมต้องได้รับยา heparin ทุกครั้งที่ทำฟอกเลือดซึ่งต้องทำตลอดชีวิตจนกว่าจะได้รับการทำการปลูกถ่ายไตหรือเสียชีวิต จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องสัมผัสกับยาเป็นจำนวนมากและเป็นระยะเวลานาน ทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงของยาได้มากเช่นภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), ภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia), ภาวะกระดูกบาง (osteoporosis), ภาวะสูญเสียเลือดเรื้อรัง (chronic blood loss) และการเร่งภาวะหลอดเลือดแข็งกระด้าง (atherosclerosis) เป็นต้น จึงมีความพยายามที่จะหายาใหม่ๆ มาแทน heparin Fraxiparine เป็นยาในกลุ่ม heparin ที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้ดีเช่นกัน แต่ผลโดยรวมต่อระบบการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า heparin ทำให้มีโอกาสเกิดเลือดออกผิดปกติได้น้อยกว่า Fraxiparine มีความสะดวกในการบริหารยาและไม่ต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามผลการใช้ยา นอกจากนี้ยังพบว่าผลข้างเคียงน้อยกว่าด้วย Fraxiparine จึงเริ่มเป็นที่นิยมใช้มากขึ้นในทุกกลุ่มโรคที่ต้องการการป้องกันการแข็งตัวของเลือดเช่น Thromboembolism, pulmonary embolism, ischemic heart disease และ ผู้ป่วยฟอกเลือดผ่านไตเทียม (chronic hemodialysis)

Heparin ออกฤทธิ์โดยการจับกับ antithrombin III ในกระแสเลือด แล้วเร่งปฏิกิริยาการยับยั้งการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factors) โดยเฉพาะ factor Xa และ factor IIa ทำให้ฤทธิ์ของ antithrombin III เพิ่มขึ้นอาจถึงพันเท่า Fraxiparine ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ heparin คือกระตุ้นการออกฤทธิ์ของ antithrombin III การศึกษาผลทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) พบว่า Fraxiparine ออกฤทธิ์ยับยั้ง factor Xa มาก แต่มีผลยับยั้ง factor IIa น้อย คิดเป็นสัดส่วนประมาณ 4:1 ซึ่งแตกต่างจาก heparin ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งต่อ factor Xa และ factor IIa ได้พอๆกัน คิดเป็นสัดส่วน 1:1 ดังนั้น Fraxiparine จึงมีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า heparin แต่ให้ผลดีในการรักษา การติดตามวัดผลของยา heparin อาศัยการวัดค่า activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) แต่การติดตามวัดผลของ Fraxiparine อาศัยการวัดค่า anti-factor Xa activity (anti-Xa activity) เพราะว่า Fraxiparine ทำให้ค่า aPTT ยาวขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Fraxiparine อาศัยการตรวจการเปลี่ยนแปลงของค่า anti-Xa activity เพราะการวัดระดับ Fraxiparine โดยตรงมีความยุ่งยากไม่เหมาะสมในทางคลินิก การศึกษาในชาวตะวันตกให้ผลการศึกษาที่คล้ายกัน แต่มีความแตกต่างกันในเรื่องระดับสูงสุด

anti-Xa activity และค่าครึ่งชีวิต (half-life) พอสมควร Goudable และคณะ (1989) ได้ศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ Fraxiparine พบว่าหลังจากฉีด Fraxiparine ขนาด 40 IU/กก.หรือ 100 ICU/กก.เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้าย (end-stage renal disease) พบว่าระดับสูงสุดของค่า anti-Xa activity ที่ 5 นาทีมีค่า 0.84 IU/มล. และมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 3.6 ชั่วโมง ในขณะที่กลุ่มคนปกติที่ได้รับยาในขนาดและวิธีเดียวกัน จะมีระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity เท่ากับ 0.76 IU/มล. และ 2.2 ชั่วโมงตามลำดับ Goudable และคณะ (1991) ได้รายงานการศึกษาโดยวิธีเดียวกันนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย end-stage renal disease มีระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity เท่ากับ 0.80 IU/มล. และ 3.6 ชั่วโมงตามลำดับ ส่วนคนปกติมีค่าเท่ากับ 0.76 IU/มล. และ 2.2 ชั่วโมงตามลำดับ Rostin และคณะ (1990) ได้ศึกษาในคนปกติโดยวิธีเดียวกันนี้พบว่าระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มีค่า 0.78 IU/มล. และ 2.16 ชั่วโมงตามลำดับ จะเห็นได้ว่าค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มีค่านานขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย end-stage renal disease นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการทำงานของไต (ซึ่งวัดจากค่า creatinine clearance) ต่ำกว่า 50 มล/นาทีให้ผลเหมือนกัน ส่วนการศึกษาของ Harenberg และคณะ (1986) โดยใช้ Fraxiparine 2 ขนาดคือ 7500 และ 18750 ICU พบว่าค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มีค่าเท่ากับ 2.7 และ 3.55 ชั่วโมงตามลำดับ ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity เปลี่ยนแปลงตามปริมาณยาที่ได้รับด้วยซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ไม่พบผลของขนาดยามีผลต่อค่าครึ่งชีวิต

ส่วนคนไทยหรือชาวเอเชียไม่เคยได้รับการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ Fraxiparine แต่มีการศึกษาเกี่ยวกับโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระบบการแข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือด พบว่ากลุ่มคนไทยและคนเอเชียอื่น ๆ มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดต่ำกว่าชาวตะวันตก สาเหตุเกิดจากมีการทำงานของระบบการสลายลิ่มเลือดสูงกว่าซึ่งเกิดจากลักษณะการบริโภคอาหารที่แตกต่างจากชาวตะวันตก นอกจากนี้การศึกษาในคนไทยยังพบว่าคนไทยมีระดับ antithrombin III สูงกว่าชาวตะวันตกด้วย ดังนั้นการตอบสนองต่อยา Fraxiparine อาจแตกต่างจากชาวตะวันตก ทั้งในเรื่องระดับสูงสุดของ anti-Xa activity ที่จะเกิดขึ้นและค่าครึ่งชีวิตด้วย

การใช้ยาให้ผลสูงสุดจะเกิดได้ก็ต่อเมื่อมีการใช้ยาในขนาดต่ำที่สุดที่ได้ผลและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุดด้วย ผู้ป่วย chronic hemodialysis เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับยากลุ่ม heparin และ Fraxiparine เป็นระยะเวลานาน ถ้าได้รับการบริหารยาในขนาดที่ไม่เหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงของยาได้มาก สาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสียชีวิตคือภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบทำให้เกิดการตายของกล้ามเนื้อหัวใจ (ischemic heart disease) ซึ่งอาจจะมีผลกระทบจากผลข้างเคียงของการได้รับ heparin เป็นระยะเวลานานร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยอาจมีการสูญเสียเลือดเรื้อรังในทางเดินอาหารซึ่งอาจเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ heparin เมื่อรวมผลดีของ Fraxiparine กับผลการศึกษาดังกล่าวถึงโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดและการเปลี่ยนแปลงของระบบการ

แข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือดในคนไทยเอง ดังนั้นการใช้ยา Fraxiparine เพื่อให้ได้ผลสูงสุดจึงควรศึกษาถึงเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนไทยเองเพื่อจะได้ใช้ขนาดยาที่ถูกต้องเหมาะสม

วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือการหาความแตกต่างผลการออกฤทธิ์ของ Fraxiparine ซึ่งวัดโดยการตรวจหาระดับสูงสุดของค่าและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity หลังฉีด Fraxiparine เข้าทางหลอดเลือดดำในคนปกติและผู้ป่วย chronic hemodialysis และการหาขนาดยาที่เหมาะสมในการทำฟอกเลือดผ่านไตเทียม (hemodialysis)

การทำวิจัยจะทำในกลุ่มคนที่มีอายุระหว่าง 20-60 ปี เมื่อได้กลุ่มตัวอย่างจากการสุ่มตัวอย่างของผู้ที่เข้าร่วมการทำวิจัย ผู้ทำวิจัยจะฉีด Fraxiparine ขนาด 40 IU/กก.เข้าทางหลอดเลือดดำในกลุ่มคนปกติ ผู้ป่วย chronic hemodialysis ในวันเว้นฟอกเลือดและวันฟอกเลือด และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจหาค่า anti-Xa activity ที่เวลา 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, และ 240 นาทีหลังฉีดยา หลังจากนั้นจึงปรับขนาดยาในวันฟอกเลือดเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมที่ไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือด โดยการตรวจระบบฟอกเลือดหลังการทำฟอกเลือดและวัดปริมาตรไตเทียม (dialyzer) และเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 5 นาทีหลังฉีด Fraxiparine และเมื่อทำฟอกเลือดเสร็จเพื่อตรวจหาค่า anti-Xa activity ว่าอยู่ในระดับที่จะเกิดปัญหาต่อผู้ป่วยได้หรือไม่

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการทำวิจัยคือ

1. สามารถจะบริหารยา Fraxiparine ให้กับผู้ป่วย chronic hemodialysis ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาน้อยที่สุด
2. แพทย์ยังสามารถใช้ Fraxiparine กับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไตวายและมีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดแต่ไม่ต้องการใช้ heparin ได้อย่างถูกต้อง
3. ทำให้ทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ Fraxiparine ในคนไทยซึ่งอาจจะเหมือนหรือแตกต่างจากชาวตะวันตก ถ้าหากได้ผลแตกต่างจากชาวตะวันตกก็น่าจะเป็นแนวทางให้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาดังนี้ในคนไทยต่อไป