ประสิทธิภาพของการใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการปรับขนาดเฮพพารินระหว่างการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วย ไตวายเรื้อรัง

นางสาว ชัญชนา บุญญไกร

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-388-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I19063642

EFFICACY OF PHARMACOKINETIC MODEL AS A GUIDANCE FOR HEPARIN DOSE ADJUSTMENT DURING HEMODIALYSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

Miss Chanchana Boonyakrai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974-334-388-1

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพของการใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการปรับขนาดเฮพพาริน ในระหว่างการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
โดย	นางสาว ชัญชนา บุญญไกร
ภาควิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

ชัญชนา บุญญไกร : ประสิทธิภาพ ของการใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการปรับขนาดเฮพพารินระหว่างการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (EFFICACY OF PHARMACOKINETIC MODEL AS A GUIDANCE FOR HEPARIN DOSE ADJUSTMENT DURING HEMODIALYSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. เกรียง ตั้งสง่า, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง ; 53 หน้า. ISBN. 974-334-388-1.

การใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการปรับขนาดเอ็นทารินระหว่างการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ได้กำหนดไว้โดย Gotch และ Keen เภสัชจลนศาสตร์ของเฮพพารินประกอบด้วย heparin sensitivity [คือค่า การเปลี่ยนแปลงของ activated clotting time (ACT) หลังได้รับ heparin เมื่อเทียบกับค่า ACT พื้นฐาน] และ heparin elimination constant [คืออัตราการขจัด heparin ออกจากผู้ป่วย]

เราได้ทำการศึกษาถึง การเปลี่ยนแปลงของขนาดของ heparin และการแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง โดยการวัด fiberbundle volume เปรียบเทียบทั้งก่อนและหลัง ที่ได้ปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์

ผลการศึกษา

1. การตรวจเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 30 คน ประกอบด้วย heparin sensitivity $^{(S)}$ เท่ากับ 0.048 $\pm$ 0.0019 (mean $\pm$ SD) และ heparin elimination constant เท่ากับ $^{(Ke)}$ 0.354 $\pm$ 0.204 (mean $\pm$ SD) ค่า HS แปรผันในผู้ป่วยแต่ละคนน้อย ประมาณ 4% แต่ค่า Ke แปรผันในผู้ป่วยแต่ละคนจากประมาณ 57%

2. ขนาดของ heparin ที่ใช้ก่อนและหลัง ปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์ เท่ากับ 5120 $\pm$ 636 Unit และ 2163 $\pm$ 1041 Unit ตามลำดับ ($P < 0.001$) ดังนั้นจึงสามารถลดขนาด heparin ได้โดยเฉลี่ย 58%

3. การตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง ทั้งก่อนและหลังปรับขนาด heparin โดย Fiber bundle volume ไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

สรุป สามารถใช้เภสัชจลนศาสตร์ของ heparin ในการปรับขนาดของ heparin ประสบผลสำเร็จโดยไม่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดของตัวกรอง แตกต่างกับวิธีการบริหารของ heparin แบบเดิม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4175210030 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : PHARMACOKINETIC/HEPARIN S ENSITIVITY/HEPARIN ELIMINATION COSTANT

CHANCHANA BOONYAKRAI : EFFICACY OF PHARMACOKINETIC MODEL AS A GUIDANCE FOR HEPARIN DOSE ADJUSTMENT DURING HEMODIALYSIS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. KRIAENG TUNGSANGA, M.D., THESIS COADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D. 53 pp.ISBN. 974-334-388-1

A pharmacokinetic model for minimal dose heparinization for chronic hemodialysis patients was described by Gotch and Keen. The model requires determination of two parameters :dose sensitivity [computed for a given heparin dose from an increase in activated clotting time(ACT) above a baseline value] and heparin elimination constant. We studied the this model to the precise control of heparin during routine dialysis.

Patient and method :Heparin sensitivity and elimination constant were measured in 30 stable chronic hemodialysis patients.To study the effect of heparin individualization upon the number of dialyzer reuse, we compared dialyzer clotting by measurment fiber bundle volume before and after adjustment heparin dosage.

Result: Heparin sensitivity and elimination constant differed markedly. The heparin sensitivity value was 0.0487 +/- 0.0019 (mean+/-SD) and Ke value was 0.354+/-0.204(mean+/-SD) . Variation in sensitivity during dialysis were 4% , but variation in elimination rate of up to 57%. Heparin requirements adjusted by ACT were reduced by an average of 58% (range 2 % to 84 %) The mean heparin dosage before and after individualization of heparin are 5,120+/-636 and 2,163 +/- 1041 unit($P<0.001$). There was no significant change in the degree of three types of dialyzer clotting in comparing premodeling and postmodeling heparin therapy.

Conclusion: Heparin modeling has been successfully applied to routine anticoagulant during dialysis.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ซึ่งท่านได้กรุณาเป็นธุระในการจัดหาเครื่องมือและอุปกรณ์ต่าง ๆ ตลอดจนให้ความสนับสนุนในการจัดการทำวิจัยครั้งนี้

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมสง่า ซึ่งท่านได้เป็นผู้ให้แนวทาง ให้คำแนะนำข้อคิดเห็นในการทำวิจัย

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เสาวลักษณ์ ชูศิลป์ ท่านได้ให้ความสนับสนุนในการจัดหาผู้ป่วย เพื่อเข้าสู่การวิจัยครั้งนี้

ทีมพยาบาล ห้องไตเทียม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ ได้ให้การช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยเลือด ในระหว่างทำการฟอกเลือด

ท้ายที่สุดขอขอบคุณ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยด้วยความเต็มใจและอดทนยิ่ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ซ

สารบัญภาพ..... ฌ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... ญ

บทที่

1.บทนำ..... 1

2. การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 3

3. ระเบียบวิธีวิจัย..... 22

4. ผลการวิจัย..... 29

5. อภิปรายผลการวิจัย..... 37

สรุปผลวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 39

รายการอ้างอิง..... 40

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก 44

ภาคผนวก ข..... 47

ภาคผนวก ค..... 51

ประวัติผู้เขียน..... 53

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงคุณสมบัติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ.....	5
ตารางที่ 2	การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกสูง.....	20
ตารางที่ 3	อุบัติการของภาวะเลือดออกผิดปกติ ภายในเวลา 24 ชั่วโมง หรือระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ hemodialysis.....	20
ตารางที่ 4	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุและDryweight.....	30
ตารางที่ 5	แสดงผลค่าตัวแปรต่าง ๆ เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังปรับขนาด heparin.....	31
ตารางที่ 6	ผลการศึกษา ขนาดของ heparin ก่อนและหลังปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์.....	32
ตารางที่ 7	ตารางแสดงผลจำนวนผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงขนาดของ heparin.....	32
ตารางที่ 8	แสดงภาวะแทรกซ้อนต่อเลือดออกง่าย.....	36
ตารางที่9	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด จำนวน 30 ราย.....	49
ตารางที่ 10	แสดงข้อมูลการปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์.....	50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	แสดง coagulation pathway ทั้ง intrinsic และ extrinsic pathways	7
รูปที่ 2	กราฟแสดงระดับ coagulation time (WBPTT) จากการใช้ heparin วิธีต่างๆ ในระหว่างทำ intermittent hemodialysis.....	14
รูปที่ 3	แสดงรูปแบบการตอบสนองของการให้ ACT ของ ทั้ง 2 program.....	25
รูปที่ 4	แสดง แผนในการปรับขนาด heparinและวัดขนาดการแข็งตัวของเลือดใน dialyzer.....	27
รูปที่5	แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparinของตัวกรอง ทั้ง 3 ชนิด ในการใช้ dialyzer reuse ครั้งที่ 1, 5, 8, 10.....	33
รูปที่6	แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด sureflux.....	34
รูปที่7	แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด HF 80.....	35
รูปที่8	แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด kawazami.....	35

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

ACT	=	Activated clotting time
aPTT	=	Activated partial thromboplastin time
Ca	=	Calcium
CC	=	Cubiccentimetre
D	=	Dose
eKt/V	=	Fractional clearance expressed per dialysis insteadeof per unit of time
ESRD	=	End staged renal disease
F	=	factor
FBV	=	Fiber bundle volume
GI	=	Gastrointestinal tract
GP	=	Glycoprotein
HL	=	Half life
Min	=	Minute
S	=	Heparin sensitivity
Ke	=	Kinetic elimination constant
PL	=	Phospholipid
R	=	Anticoagulant response
U	=	Unit
VCT	=	Venous Clotting Time
VWF	=	von Willebrand Factor
WBPTT	=	Whole Blood Partial Thromboplastin Time

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาของการวิจัย(Background and Rational)

ในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(hemodialysis) มีความจำเป็นที่จะต้องใช้สารต่อต้านการแข็งตัวของเลือด(anticoagulant) ในระหว่างส่งผ่านเลือดของผู้ป่วยเข้าเครื่องไตเทียมเพื่อกรองของเสียและน้ำส่วนของร่างกายและนำเลือดกลับเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วยซึ่งสาร anticoagulant ที่นิยมใช้คือ เฮพพาริน (heparin) ปกติแพทย์นิยมใช้กับผู้ป่วยทุกคน ในปริมาณที่เท่ากันคือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งแรก(bolus dose)ขนาด 2,000 ยูนิต เมื่อเริ่มต้นทำ hemodialysis และ หลังจากนั้นให้ฉีดเฮพพาริน เข้าหลอดเลือดดำตลอด ขนาด 1,000-1500 ยูนิต ต่อชั่วโมง การใช้ heparin ปริมาณมากเกินไป ก็มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีเลือดออกมากขึ้น[1] โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งมีภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติอยู่แล้ว ในทางตรงกันข้ามการใช้ heparin ปริมาณน้อยไป ก็อาจทำให้เกิดมีลิ่มเลือดในระบบ blood tubing systemและ ตัวกรองของเครื่องไตเทียม ผลที่ตามมาคือตัวกรองของเครื่องไตเทียมมีอายุการใช้งานสั้นลง[2,3] ดังนั้นการใช้ heparin อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำ hemodialysis จึงมีความจำเป็น

ในการใช้ขนาดheparinที่เหมาะสมจำเป็นต้องวัดผลของ heparin ที่มีต่อการเกิดลิ่มเลือด อาจทดสอบผลของ heparin ที่ได้ มีได้หลายวิธี เช่น

- Whole blood partial thromboplastin time(WBPTT)

เป็นที่นิยมใช้กันมากที่สุด ข้อดีของ WBPTT คือ ใช้เลือดปริมาณน้อยเพียง 0.4 มล.ในการทดสอบแต่ละครั้งและมีความแม่นยำเพียงพอที่จะวัด coagulogram ของผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ข้อเสีย คือ ไม่สามารถทำในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลส่วนใหญ่ของประเทศไทย

- Activated clotting time(ACT)

ACT มีข้อดีคล้ายกับ WBPTT แต่ ACTสามารถปฏิบัติได้ง่ายและรวดเร็วในห้องไตเทียม ในด้านของราคาACTมีราคาใกล้เคียงกันกับ WBPTT

- Activated partial thromboplastin time(aPTT)
- venous clotting time(VCT)

สำหรับ aPTT[4] และ VCT มีข้อเสียคือใช้เลือดปริมาณมากกว่า ความแม่นยำน้อยกว่าและใช้เวลาในการทำนานกว่าการทดสอบด้วย WBPTT และ ACT เพียงแต่ aPTT และ VCT มีราคาที่ต่ำกว่า WBPTT และ ACT

ด้วยเหตุผลดังกล่าวข้างต้นการวิจัยชิ้นนี้จึงได้นำ ACT มาประยุกต์ใช้ในการปรับขนาดของ heparinตามหลักเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ประกอบด้วย Anticoagulant response, Heparin sensitivity ,และ Heparin elimination constant ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป

วัตถุประสงค์

ก. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงขนาดของเฮพพารินในการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง โดยใช้เภสัชจลนศาสตร์ของเฮพพารินเป็นตัวแนะแนวทางและควบคุมตาม ACT เมื่อเทียบกับวิธีการให้เฮพพารินด้วยวิธีมาตรฐาน

ข. วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้เฮพพารินที่ปรับขนาดตามเภสัชจลนศาสตร์สามารถป้องกันการแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง ไม่แตกต่างกับการใช้เฮพพารินด้วยวิธีเดิมหรือไม่

2. เพื่อศึกษาผลของภาวะเลือดออกง่ายในการใช้เฮพพารินที่ปรับขนาดแล้วในระหว่างhemodialysisเมื่อเทียบกับการใช้เฮพพารินในขนาดเดิมที่ใช้ในปัจจุบัน

วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

นำผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการฟอกเลือด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลบำรุงราษฎร์มาทำการวัด ACT เพื่อศึกษาถึง heparin kinetic และมาประยุกต์ใช้ในการปรับขนาดของheparin ร่วมกับทำการวัดลิ่มเลือดใน ตัวกรองของเครื่องไตเทียมโดยวิธีวัด fiber bundle volume เปรียบเทียบก่อนและหลังปรับขนาด heparin

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. สามารถนำความรู้ที่ได้นำมาประยุกต์กับขนาดของ heparin ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายในการป้องกันthrombosis ใน dialyzer ในระหว่าง hemodialysis

2. เมื่อปรับขนาดของ heparin ที่เหมาะสมแล้วสามารถจำกัดขนาดของ heparin ให้น้อยลงกว่าเดิม ลดภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากการใช้ heparin ในระหว่าง hemodialysis ต่อไป

3. อาจนำมาประยุกต์กับการใช้ heparin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่าย อันเป็นผลจากการใช้ heparin ในระหว่าง hemodialysis

บทที่ 2
การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบบการแข็งตัวของเลือด

ระบบโลหิตเป็นอวัยวะที่ต้องมีการไหลเวียนอยู่ภายในหลอดเลือดตลอดเวลา เพราะฉะนั้น ระบบการห้ามเลือด (hemostatic system) จึงมีความสำคัญในการป้องกันการรั่วของเลือดและรักษาให้ไหลเวียนต่อไปได้ ร่างกายจึงต้องมีระบบที่ซับซ้อน เพื่อควบคุมให้การห้ามเลือดเกิดขึ้นในโอกาสที่ถูกต้องและปริมาณที่เหมาะสม

ส่วนประกอบของการห้ามเลือด

- **หลอดเลือดและเนื้อเยื่อรอบ ๆ หลอดเลือด**

ประกอบด้วยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium) เป็นส่วนที่สัมผัสกับเลือด และทำให้เลือดไหลเวียนตลอดเวลา ส่วนเนื้อเยื่อใต้เซลล์บุผิวลงไป (subendothelium) จะประกอบด้วยสารที่กระตุ้นการแข็งตัวของเลือด (procoagulant) เมื่อเกิดภยันตรายต่อเยื่อบุผนังหลอดเลือดก็จะมีการกระตุ้นระบบห้ามหลอดเลือดขึ้น

- เกล็ดเลือด

เป็นเซลล์ขนาดเล็ก ไม่มีนิวเคลียส รูปร่างเป็นรูปจาน ในภาวะปกติจะถูกผลักโดยเม็ดเลือดแดงให้ไหลในหลอดเลือดบริเวณริมหลอดเลือดโดยจะช่วยเสริมความแข็งแรงของหลอดเลือด เมื่อมีบาดแผลเกิดขึ้น เกล็ดเลือดจะเป็นกลไกแรกในการหยุดรอยรั่วของหลอดเลือด ในภาวะโลหิตจางจึงทำให้เกล็ดเลือดทำงานได้ไม่ดี การให้เม็ดเลือดแดงอาจทำให้ภาวะเลือดออกดีขึ้น การทำงานของเกล็ดเลือดจะประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

การยึดตัวของเกล็ดเลือด (platelet adhesion)

von Willebrand factor (vWF) ซึ่งอยู่ในเลือด ในเกล็ดเลือด และใน subendothelium[1-3] เอง จะเข้าไปจับกับ subendothelium เมื่อมีภยันตราย เกิดการเปลี่ยนรูปร่างในโมเลกุล ทำให้ vWF สามารถจับกับตัวรับ (receptor) บนผิวของเกล็ดเลือดคือ glycoprotein (GP) Ib เชื่อมเกล็ดเลือดติดกับ subendothelium แต่ในภาวะที่กระแสเลือดไหลแรง เชื่อว่า vWF จะจับกับ GP IIb/IIIa บนผิวเกร็ดเลือดทำให้เกิด platelet adhesion ได้ นอกจากนี้ vWF หลายโมเลกุลมักจะมาต่อกันเป็นโมเลกุล

ใหญ่ (multimer) [7] ซึ่งประกอบไปด้วย vWF 4-50 หน่วย vWF ขนาดใหญ่นี้จะมีความสามารถในการยึดติดได้แน่นกว่าโมเลกุลเล็ก [8]

Fibrinogen จะสามารถเข้าไปจับกับ artificial surface เช่น มีผนังตัวกรองและยึดติดกับเกล็ดเลือดโดยตัวรับ GP IIb/IIa collagen ใน subendothelium เองสามารถจับกับ GP Ia/IIa และ GP VI บนเกล็ดเลือด เพื่อป้องกันเลือดออก [9]

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเกล็ดเลือด (platelet shape change)

เกล็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นจะเปลี่ยนจากรูปจานเป็นทรงกลมที่มีแขนมากมาย (sping sphere) ซึ่งเป็นผลจากโปรตีนให้เกล็ดเลือดหดรัดตัวเอง ทำให้การยึดติดและเกาะกลุ่มเป็นไปได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น[9-10]

การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)

บนผิวของเกล็ดเลือดจะมีตัวรับ (receptor) สำหรับตัวกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet agonist) เช่น thrombin ที่เกิดจากการแข็งตัวของเลือด collagen ในชั้น subendothelium และ adenosine diphosphate จาก granule [11] ของเกร็ดเลือดและ thromboxane A_2 ที่เกล็ดเลือดสร้างขึ้น เมื่อได้รับตัวกระตุ้นจะเกิดการแปรสัญญาณ (signal transduction) เกิดการกระตุ้นของเกล็ดเลือด (platelet activation) มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ GP IIb/IIIa บนผิวของเกร็ดเลือดให้สามารถจับกับ fibrinogen ในพลาสมาโดย fibrinogen 1 โมเลกุล จะสามารถจับ GP IIb/IIIa 2 โมเลกุล ที่อยู่บนเกล็ดเลือด 2 เซลล์ได้พอดี และเชื่อมเกล็ดเลือดมาจับกลุ่มกัน

การหลั่งสารของเกล็ดเลือด (platelet release reaction)

เมื่อมีการกระตุ้นเกล็ดเลือด (platelet activation) จะทำให้เกล็ดเลือดหลั่งสารใน granule ออกมา

granule ของเกล็ดเลือดมี 2 ชนิดคือ dense body ซึ่งประกอบด้วย serotonin ซึ่งมีการกระตุ้นเกร็ดเลือดและ granule ซึ่งประกอบด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor v, fibrinogen, vWF และ platelet specific protein

- <u>การแข็งตัวของเลือด (coagulation system)</u>

ประกอบด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (cogulation factors) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (coagulation inhibition) การทำงานของสารทั้งสองชนิดจะต้องสมดุลกันจึงจะทำให้การแข็งตัวของเลือดเป็นไปโดยปกติ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลไกการแข็งตัวของเลือด

ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดประกอบด้วย proenzyme (zymogen) cofactor ซึ่งช่วยการทำงานของเอนไซม์และ substrate (fibrinogen) ตามตารางที่ 1 factor II, VII, IX, X เป็น zymogen ที่การสร้างต้องอาศัยวิตามิน K (vitamin K dependent factor) การทำงานของ factor เหล่านี้ เป็นส่วนที่มีประจุลบ จะจับกับแคลเซียมไอออนซึ่งมีประจุบวกทำให้ factor เหล่านี้จับกับผิวฟอสโฟลิปิดที่มีประจุลบได้ โดยใช้แคลเซียมไอออนเป็นตัวเชื่อม [12]

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่างๆ

	น้ำหนักโมเลกุล	การสร้าง	HL (ชั่วโมง)	หน้าที่
Fibrinogen	340,000	ตับ	72-120	substrate
Prothrombin	69,000	ตับ	67-106	zymogen
Factor V	200,000-400,000	ตับ	12-36	cofactor
Factor VII	63,000	ตับ	4-6	zymogen
Factor VIII	267,000	ไม่ทราบ	10-14	cofactor
vWF	1,200,000 (multimer)	endothelium megakaryocyte	22-40	platelet adhesion, stabilize factor VIII, increased synthesis carry to hemostatic site
Factor IX	55,000	ตับ	18-40	zymogen
Factor X	55,000	ตับ	24-40	zymogen
Factor XI	160,000	ตับ	48-84	zymogen
Factor XII	80,000	ไม่ทราบ	52-60	zymogen
Prekallikrein	88,000	ตับ	ไม่ทราบ	zymogen
HMWK	110,000	ตับ	ไม่ทราบ	cofactor, kinin system
Factor XIII	320,000	ตับ megakaryocyte	72-168	zymogen

HL = half-life, vWF = von Willebrand factor, HMWK = high-molecular-weight kininogen

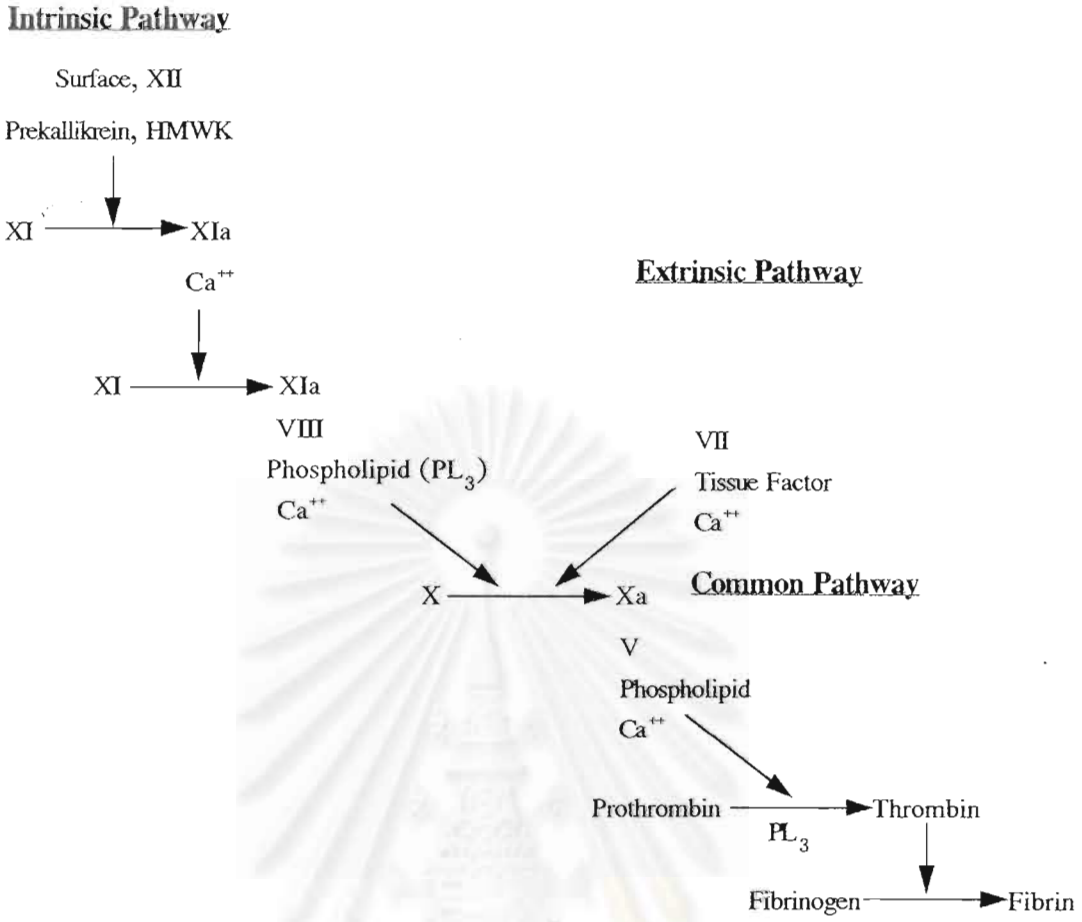
การแข็งตัวของเลือดแบ่งเป็น 3 pathways คือ

Intrinsic pathway

เมื่อเลือดสัมผัสพื้นผิวแปลกปลอม ซึ่งอาจเป็น nonphysiologic activator ที่มีพื้นผิวที่มีประจุลบ เช่น แก้ว kaolin และ relite หรืออาจเป็น physiologic factor เช่น basement membrane จะกระตุ้น factor XII ให้เป็น factor XIIa (activated) บนพื้นผิวนั้น substrate ของเอนไซม์ factor XIIa มี 2 ตัวคือ prekallikrein (PK) ซึ่งถูกเปลี่ยนเป็น Kallikrein และ factor XI ซึ่งถูกเปลี่ยนเป็น factor XIa substrate ทั้ง 2 มีโครงสร้างคล้ายกัน แต่ทำหน้าที่ต่างกันคือ kallikrein ทำหน้าที่ขยายปฏิกิริยา ส่วน factor Xia ทำหน้าที่กระตุ้น factor IX ต่อไป high molecular weight kininogen (HMWK) จะเป็น cofactor ของ factor XIIa ในการกระตุ้น factor ทั้ง 2 บนพื้นผิวโดยรวมเป็น enzyme (factor XIIa)-cofactor (HMWK)-surface complex kallikrein จะกระตุ้น factor XII และ HMWK ให้ทำงานมากขึ้นและปล่อย bradykinin จาก HMWK factor XIIa เมื่อถูกกระตุ้นต่อไปจะเปลี่ยนเป็น factor XIIf หลุดจากพื้นผิวที่มีประจุลบไปกระตุ้น PK และระบบ complement ต่อไป ส่วน factor XIa จะไปกระตุ้น proenzyme factor IX ให้เป็น factor IXa ซึ่งอาจเกิดได้ทั้งบนพื้นผิวและใน fluid phase (13)

factor IXa ที่เกิดขึ้นจะจับกับ cofactor VIII บนผิวฟอสโฟลิปิด ที่มีประจุลบโดยอาศัยแคลเซียม (factor IXa- factor VIII phospholipid Ca^{2+} complex หรือ tenase complex) และเปลี่ยน factor X เป็น factor Xa และเข้าสู่ common pathway ต่อไป (รูปที่ 1)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 แสดง coagulation pathway ทั้ง intrinsic และ extrinsic pathways

(HMWK = high molecular weight kininogen, PL_3 = platelet factor 3)

Extrinsic pathway

Tissue factor (TF) ซึ่งเป็น transmembrane protein บนเซลล์ต่างๆ ใน endothelium เป็น cofactor ในการกระตุ้นตนเองของ factor VII เป็น factor VIIa ต่อมา factor VIIa-TF complex จะเปลี่ยน factor X เป็น factor Xa เข้าสู่ common pathway ต่อไป

Common pathway

เริ่มจาก enzyme จับกับ cofactor คือ factor VIII บนพื้นผิว phospholipid ที่มีประจุลบร่วมกับแคลเซียม factor Xa factor VIII phospholipid Ca^{2+} complex เรียกว่า prothrombinase complex เปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin

Fibrinogen ประกอบด้วยโปรตีนที่เหมือนกัน 2 โมเลกุล มาต่อกันเป็นเส้นทางด้าน N-terminal แต่ละโมเลกุลจะประกอบไปด้วย subunit 3 สาย ของม้วนกันเป็นเกลียว ได้แก่สาย Aα, Bβ และ γ thrombin จะตัดส่วน fibrinopeptide A จาก N terminal ของสาย Aα และ fibrinopeptide

B จาก N terminal ของสาย Bβ ได้เป็น fibrin จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า fibrinogen และ fibrin มีรูปร่างประกอบด้วยทรงกลม 3 ลูกต่อกันเรียกเป็น D domain ซึ่งอยู่ด้านข้าง และ E domain ซึ่งอยู่ตรงกลาง fibrinopeptide จะอยู่ในส่วน E domain เมื่อ fibrinopeptide ถูกตัดออกไป จะทำให้ E domain สามารถต่อกับ D domain ของทั้ง fibrin และ fibrinogen ได้ fibrin จะต่อเชื่อมกันจนเป็นเส้นใย fibrin ในที่สุด

Thrombin ที่เกิดขึ้นจะย้อนกลับไปกระตุ้น cofactor V และ factor VIII ให้เป็น factor Va และ factor VIIIa เพื่อเร่งปฏิกิริยาขึ้นอีกหลายพันเท่า thrombin ยังกระตุ้น factor XIII ให้เป็น factor XIIIa เพื่อทำหน้าที่เชื่อม fibrin เป็น coralent bond ทำให้ลิ่มเลือดคงทนแข็งแรงขึ้น

<u>ปัจจัยห้ามการแข็งตัวของเลือด</u>

ปกติในเลือดจะมีสารที่ต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ถูกกระตุ้น (activated clotting factors) ทุก factor เป็นการจำกัดไม่ให้การแข็งตัวของเลือดลุกลามเกินความจำเป็น ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะ antithrombin III

heparin-antithrombin system เอนไซม์ในการแข็งตัวของเลือดเป็นเอนไซม์ซึ่งอยู่ในกลุ่ม serine protease คือจะมี active site บนเอนไซม์ ได้แก่ กรดอมิโน serine, histidine และกรด aspartic antithrombin เป็นสารต้านเอนไซม์เหล่านี้โดยจับกับ active site ของเอนไซม์ serine protease ในอัตรา 1:1 อย่างมั่นคง ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้ antithrombin III จะจับกับ thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIA และหยุดการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้

<u>ความผิดปกติของขบวนการแข็งตัวของเลือด(hemostasis)ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง</u>

การเปลี่ยนแปลง hemostasis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีดังนี้ คือ

1. ภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติ

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยมีระดับครีเอตินีนในเลือดสูงเกิน 6 มิลิกรัม/เดซิลิตร[18] เชื่อว่าเมื่อมีภาวะไตวายเรื้อรังจะมีการสะสมของ uremic toxin เช่น urea,creatinine,phenol,guanidinosuccinic acid และสาร middle molecule [19,20] ซึ่งรบกวนการทำงานของเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดทำงานบกพร่องโดยมีความผิดปกติดังนี้

เกล็ดเลือดเกาะกับผนังหลอดเลือด (platelet adhesion) ลดลง

เนื่องมาจาก endothelial cell ของผนังหลอดเลือด สร้าง von willebrand factorลดลง ทำให้ von willebrand factor ไม่เพียงพอที่จะจับกับ receptor ของเกล็ดเลือด[8]เกล็ดเลือดซึ่งต้องใช้ vonwillebrand factor ในการเกาะกับผนังหลอดเลือดลดลง

การที่เกล็ดเลือดเกาะตัวกัน(platelet aggregation)ลดลง

เนื่องมาจาก platelet cyclooxygenase ลดลงทำให้มีการสร้าง thromboxane A2 ลดลง และมีการสร้าง prostaglandin I 2 และ nitric oxideจาก endothelial cell มากขึ้น[9]

นอกจากนั้นยังมีภาวะโลหิตจาง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ทำให้ platelet adhesion ลดลง[10]

2. ภาวะเลือดแข็งตัวมากกว่าปกติ(hypercoagulopathy)

ในปี 1982 Remuzzi และคณะ ได้ทำการศึกษาภาวะ hemostasis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง [20]พบว่าเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีส่วนให้เกิด thrombosis และ arteriosclerosis เพิ่มมากขึ้น

Sebova,Opatrny และ DzUurik [21] ค้นพบว่าเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไตวาย อาจมีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่น้อยไปหรือมากเกินไป โดยได้ทดลองใส่ 5-hydroxy indolacetic acid ที่อยู่ในภาวะยูรีเมีย ลงในเลือดจากคนปกติพบว่า มีการกระตุ้นให้เกิด adenosine diphosphate induced platelet aggregation เพิ่มมากขึ้น

Brommer et al ศึกษาในผู้ป่วยไม่มีไต พบภาวะ acquired function deficiency ของ protein C[22,23,24] และพบ antiphospholipid antibodies , fibrinogen เพิ่มมากขึ้น

การใช้ erythropoietin ในการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง มีผลทำให้เพิ่มการเกาะตัวของเกล็ดเลือด เพิ่มระดับ vonwillebrand factor และ fibrinogen แต่ลดระดับของ antithrombin III และ protein C activity[14,15,16] สิ่งเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุให้เกิด thrombosis เพิ่มขึ้น

การเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) ในระบบเครื่องไตเทียม

1. กลไกการเกิด

การเกิด thrombosis ในระบบเครื่องไตเทียมเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย [2,3] เมื่อเลือดไปสัมผัสกับสิ่งแปลกปลอมนอกร่างกาย เช่น blood tubing, dialyzer membrane เป็นต้น dialyzer membrane ประกอบเป็นร้อยละ 95 ของพื้นที่ extracorporeal circuit ทั้งหมด จึงเป็นส่วนที่สำคัญที่สุด ทำให้มีการ กระตุ้น intrinsic pathway ของกระบวนการ coagulation กระตุ้น platelet adhesion และเกิด thrombosis ในที่สุด มีกลไกที่เกี่ยวข้องหลายประการ คือ

1.1 Dialyzer membrane เป็นสารแปลกปลอมนอกร่างกาย สามารถกระตุ้น factor XII (Hageman factor) ใน intrinsic pathway ของ coagulation system ได้ ในที่สุดทำให้มี fibrin ไปเกาะที่เมมเบรนหรือส่วนอื่นของ blood line คุณสมบัตินี้ขึ้นกับ biocompatibility ของ dialyzer membrane เอง

1.2 ผิวของ dialyzer membrane สามารถดูดซับสารโปรตีนในเลือดได้ [28] ทำให้มี platelet adhesion [27,29] และกระตุ้นการหลั่ง platelet factor 3 ซึ่งส่งเสริมให้เกิดปฏิกิริยาใน coagulation

1.2 ผิวของ dialyzer membrane สามารถดูดซับสารโปรตีนในเลือดได้ [28] ทำให้มี platelet adhesion [22,29] และกระตุ้นการหลั่ง platelet factor 3 ซึ่งส่งเสริมให้เกิดปฏิกิริยาใน coagulation pathway โดยเฉพาะในขั้นตอนการเปลี่ยน prothrombin ไปเป็น thrombin [28] เมื่อมี thrombin เกิดขึ้น จะกระตุ้นให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันมากขึ้น

1.3 Dialyzer membrane โดยเฉพาะในกลุ่ม cellulosic membrane สามารถกระตุ้นระบบ complement โดยผ่านทาง alternative pathway ทำให้เกิด C5a ขึ้น ซึ่งมีบทบาทไปกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวเกิด aggregation [30,31] ทำให้เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดลดต่ำลงชั่วขณะหนึ่ง มีการหลั่งสาร thromboxane A_2 จากเซลล์เม็ดเลือดขาวและจากเกล็ดเลือดเอง ทำให้เกล็ดเลือดมี aggregation มากขึ้น จับบนผิว dialyzer membrane และทำให้เกล็ดเลือดลดต่ำลงชั่วขณะในระหว่างการฟอกเลือด[39]

1.4 เกล็ดเลือดที่ไปเกาะบนผิวของ dialyzer membrane สามารถหลั่ง platelet factor 4 (PF4) [41] ซึ่งสามารถไปแย่งที่ binding site ของ antithrombin III ดังนั้น จึงมีคุณสมบัติต้านฤทธิ์ของ heparin ได้ ที่เรียกว่า heparin-neutralizing activity (HNA) [31,42]

ปัจจัยส่งเสริม

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิด thrombosis ในตัว dialyzer และในระบบบเครื่องไตเทียมง่ายขึ้น [38] ได้แก่

1 การใช้ขนาดของยา heparin น้อยเกินไป

2 น้ำ dialysate มีความเป็นกรดมากเกินไป

3 การไหลเวียนของเลือด(blood flow rate)ในระบบเครื่องไตเทียมช้าเกินไป

4 การดึงน้ำ (ultrafiltration) ในระหว่างการฟอกเลือด ทำให้ hematocrit ของเลือดที่ผ่านเข้าไปใน dialyzer สูงขึ้น

5 เลือดผู้ป่วยมี hematocrit สูงขึ้นซึ่งอาจเกิดจาก

- การให้เลือดในระหว่างการฟอกเลือด

Heparin

Heparin เป็น sulfated glysosaminoglycan ประกอบด้วย amino sugar 2 ชนิด [26] ได้แก่ glucosamine และuronic acid เรียงสลับกันต่อกันเป็นสายยาว heparin ประกอบด้วยโมเลกุลขนาดสั้นยาวต่างๆกัน โดยน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 3,000-30,000 ดาลตัน(โดยเฉลี่ย 15,000 ดาลตัน)

Heparin จำนวน 1 ยูนิต หมายถึง ปริมาณ heparin ที่สามารถต้านการแข็งตัวของ citrated plasma ที่ได้จากเลือดแกะ จำนวน 1 ซีซี หลังจากเติมสารละลายแคลเซียมคลอไรด์(1:100)ลงไป 0.2 ซีซี ได้นาน 1 ชม.

Heparin ออกฤทธิ์จับกับ antithrombinIII ทำให้ antithrombinIII เปลี่ยนแปลงรูปร่าง และยับยั้ง thrombin factor Xa ,XIa,และIXa ทำให้มีกลไกป้องกันการแข็งตัวของเลือด[18]

การขจัด heparin ออกจากร่างกายประกอบด้วย 2 กลไก คือกลไกแรก rapid saturable mechanism ซึ่งเกิดจาก heparin จับกับreceptor บน endothelial cell และ macrophage และถูกดึงออกจากเซลล์ ต่อมาถูกย่อยสลายไป กลไกที่ 2 จะช้ากว่าคือ ขับออกทางไต [19] ขนาดของ heparin ในขนาดต่ำเช่น ขนาดที่ใช้ป้องกัน thrombosisเป็นต้น ส่วนใหญ่จะถูกทำลายด้วยกลไกแรก ทำให้ค่าครึ่งชีวิตสั้น และมีbioavailability ต่ำ แต่ heparin ในขนาดสูงจะทำให้กลไกแรกอิ่มตัว ทำให้ค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า และไม่แน่นอน เมื่อ heparin เข้าสู่ร่างกายแล้ว ร่างกายจะขจัด heparin ออกจากพลาสมาอยู่ตลอดเวลา ในลักษณะ first–order kinetics ในคนปกติ มีค่าครึ่งชีวิตของ heparin ประมาณ 40-120 นาที(โดยเฉลี่ย 50 นาที) [20-22] คือมีปริมาณ heparinในพลาสมาลดลงครึ่งหนึ่งของของเดิมทุก 50 นาที ดังนั้นเพื่อให้coagulogram คงที่ตามที่ต้องการจึงต้องให้ heparin เข้าไปต่อเนื่องตลอดเวลา (continuous infusion)ในปริมาณที่เท่ากับที่ขจัดออกจากร่างกายในหนึ่งหน่วยเวลา

แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรคไตที่ทำhemodialysis มีความแปรปรวนของ volume of distribution และการขจัดheparin รวมทั้ง heparin มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจึงไม่สามารถผ่าน dialyzer membraneได้ การตอบสนองต่อยาจึงไม่อาจคาดเดาได้ ผลเสีย คือ therapeutic range แคบ และมี pharmacokinetic ที่ผันแปรไปในแต่ละคน นี่เองจึงนำมาซึ่ง การประยุกต์การนำการใช้ของheparin โดยปรับตาม pharmacokinetic ของผู้ป่วยแต่ละคน

ปัจจุบันได้มีการนำเทคนิคใหม่ๆของการใช้เฮพพารินมาใช้เพื่อความเหมาะสม และปลอดภัยสูงสุดกับผู้ป่วย ในการเข้าใจหลักเกณฑ์การคำนวณขนาดของเฮพพารินที่ใช้เป็นขนาด loading และ constant infusion มีปัจจัยที่ต้องพิจารณา คือค่าตัวแปรของ anticoagulant responseนั่นคือ heparin sensitivity และ heparin elimination constant เนื่องจากมีข้อมูลแล้วว่าในการใช้heparinในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดใน extracorporeal system ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่นภาวะเลือดออกง่ายโดยมีการสูญเสียเลือดในระบบร่างกายอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดพบมากกว่า 10 % [23,24] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเลือดออกง่ายได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในระยะเวลา 3 วันก่อนทำการฟอกเลือด ผู้ป่วยที่มีการสูญเสียเลือดในระบบร่างกายอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดเช่นมีภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร เป็นต้น,ผู้ป่วยที่มีเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ , ผู้ป่วยที่ได้รับการกระทบกระเทือนที่ศรีษะ เป็นต้น การใช้heparinทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายหลังการฟอกเลือด ถึง 26 % [1]เหตุผลนี้เองที่ทำให้มีการนำมาใช้ของการจำกัดขนาดของheparin ตาม anticoagulant response ซึ่งเดิมในมีผู้ทำการศึกษาแล้วว่าสามารถลดขนาดของheparinในขนาดมาตรฐานโดยเฉลี่ย 100-120 ยูนิต/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ชั่วโมง เหลือ 25.7 ยูนิต/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/ชั่วโมง เมื่อควบคุมขนาดเฮพพารินตาม thrombin clotting time และสามารถควบคุมภาวะเลือดออกง่าย

เหลือ 5 % และการใช้ heparin ในขนาดที่น้อยลง เมื่อใช้เป็นระยะเวลานานก็สามารถลดภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาในระยะยาวได้ เช่นการเกิดกระดูกผุ ภาวะการเกิดไขมันผิดปกติในเลือด
จึงได้มีผู้ศึกษาถึงวิธีการปรับขนาดของเฮพพาริน ตาม coagulation test ซึ่งที่เป็นอุดมคติจะต้องมีดังนี้

1. ผลการทดสอบ การแข็งตัวของเลือด (coagulation time) ต้องมีความสัมพันธ์กับขนาดเฮพพารินที่ใช้ในลักษณะกราฟเส้นตรง (linear correlation)
2. การเกิดเป็นลิ่มในระหว่างการทดสอบควรเกิดอย่างเฉียบพลันและสมบูรณ์ เพื่อให้ได้จุดสิ้นสุดที่แม่นยำและเที่ยงตรง
3. การทดสอบต้องมีความไวเพียงพอไม่ว่าจะใช้เฮพพารินในขนาดปกติหรือขนาดต่ำ
4. ในการทดสอบควรใช้เลือดที่ทดสอบเป็นปริมาณน้อย หรือให้ได้ผลรวดเร็วสำหรับปรับขนาดเฮพพารินให้เหมาะสม

จึงได้มีการประยุกต์การทดสอบ coagulation time หลายวิธี ดังต่อไปนี้

1.Whole blood partial thromboplastin time(WBPTT)

การทดสอบนี้ใช้เลือดปริมาณน้อย 0.4 มิลลิลิตร แล้วเติม actin FS reagent 0.2 มิลลิลิตรเพื่อกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดเร็วขึ้น ค่า WBPTT ที่นานขึ้นจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นในเลือด ให้ผลแม่นยำและรวดเร็ว ค่าปกติประมาณ 60-85 วินาที

2.Activated clotting time(ACT)

การทดสอบนี้ sensitive ต่อ heparin ในช่วง 0.2-0.5 ยูนิต ต่อ ซีซี จะเหมาะสำหรับการควบคุมในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis มีหลักการทดสอบคล้าย WBPTT คือใช้เลือดปริมาณน้อย ประมาณ 0.4 ซีซี แล้วเติม siliceous earth หรือ groud glass เพื่อกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดเร็วขึ้น ค่าปกติประมาณ 90-120วินาที [37,38]ในระหว่างทำ hemodialysis ควรควบคุมให้ACT มีค่าประมาณ 1.5-2 เท่า ของค่าปกติ [36]

ในปัจจุบันมีเครื่องมือที่ใช้วัด ACT โดย เครื่อง Hemochron Automated Coagulationซึ่งสามารถวัด ACT โดยระบบไฟฟ้าจึงทำการวัดACT ได้อย่างรวดเร็ว ง่ายและแม่นยำ

3.Lee –White clotting time(LWCT)

การทดสอบนี้ใช้เลือดดำ 3 ซีซีใส่หลอดแก้วโดยไม่ต้องเติมสารเร่งลิ่มเลือด เหมือน WBPTT แบ่งใส่อย่างละ 1 ซีซีรวมเป็น 3 หลอดเริ่มจับเวลา ณ เวลาที่เลือดเข้าสู่หลอดทดลองจนแข็งตัวหมด ในการใช้ LWCT ควบคุมขนาด heparinที่ใช้ในระหว่าง hemodialysis ควรควบคุมให้ LWCT มีค่าประมาณ 20 นาที ดังนั้น LWCTจึง ไม่เป็นที่นิยมในการควบคุมการใช้heparinระหว่าง

hemodialysis เนื่องจากใช้เวลานานและต้องทำอย่างระมัดระวังมิฉะนั้นผลที่ได้อาจจะคลาดเคลื่อน ดังนั้นความแม่นยำต่ำจึงกว่าWBPTT

4.Activated partial thromboplastin time

เป็นที่นิยมใช้ในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลทั่วไปเนื่องจากราคาถูกกว่า WBPTTและ ACT 2 เท่าแต่ ใช้ปริมาณเลือดมากกว่า ประมาณ 3 มล.ใช้เวลาทดสอบนานกว่าWBPTT และACT

หลักการให้ heparin

การให้ heparin มีหลายวิธีดังนี้ คือ

1. Systemic heparinization หรือ routine regimen

เป็นวิธีการให้ heparin ระหว่างการทำ hemodialysis ที่ปฏิบัติกันมานาน และเป็นที่นิยมมากที่สุด เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาเลือดออกง่ายผิดปกติ แต่ถึง แม้ให้ heparin เพียงพอแล้ว ก็ยังอาจเกิดปัญหา thrombus formation ในระบบเครื่องไตเทียมได้ หลักเกณฑ์ต่อไปนี้จึงเป็นเพียงแนวทางการปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ intermittent hemodialysis เท่านั้น

1.1 **Coagulation time ที่ต้องการ**

(1) **ระหว่างทำการฟอกเลือด**

พยายามรักษาระดับของ WBPTT หรือ ACT ให้สูงกว่าระดับพื้นฐานร้อยละ 80 หรือเท่ากับ 1.8 เท่าของค่า baseline [34] สำหรับผู้ป่วยที่ความผิดปกติของ coagulation และระดับ WBPTT พื้นฐานสูงกว่าปกติ ควรควบคุมไม่ให้ WBPTT หรือ ACT เกินร้อยละ 180 ของค่าพื้นฐานเฉลี่ยในผู้ป่วยทั่วไป วิธีนี้จะทำให้ความเข้มข้นของ heparin ในเลือดมีค่าประมาณ 0.2-0.5 ยูนิต/มิลลิลิตร [44,45]

(2) **ขณะสิ้นสุดการฟอกเลือด**

WBPTT หรือ ACT ควรสูงกว่าค่าพื้นฐานร้อยละ 40 หรือประมาณ 1.4 เท่าของค่าพื้นฐาน [46] เพื่อลดอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกหลังถอนเข็มออกจากเส้นเลือดแล้ว

1.2 **วิธีการให้ systemic heparinization** มี 2 แบบคือ

(1) **วิธี repeated bolus - routine regimen**

ให้ bolus heparin เป็น loading dose แล้วตามด้วย bolus heparin เป็นระยะ (รูปที่2) ดังนี้คือ

- ให้ bolus heparin เป็น loading dose ส่วนใหญ่ต้องการ 3,000 - 4,000 ยูนิต หรือ 50 ยูนิต/กิโลกรัม จากการศึกษา heparin kinetic modelling ผู้ป่วยต้องการ loading dose เฉลี่ย 1,850 $\pm$ 750 ยูนิต [29]

- ตรวจติดตามค่า (monitor) WBPTT หรือ ACT ทุกชั่วโมง ถ้าได้ผลต่ำกว่าร้อยละ 150 ของค่าพื้นฐานหรือ clotting time ต่ำกว่า 20 นาที ก็ให้ฉีดเพิ่มได้อีกครั้งละ 1,000-2,000 ยูนิต โดยทั่วไป ต้องฉีดเพิ่มอีก 2 ครั้ง แต่ควรยกเว้นการให้ heparin ในชั่วโมงสุดท้ายของการทำ hemodialysis

(2) **วิธี constant infusion - routine regimen**

ให้ bolus heparin เป็น loading dose แล้วตามด้วย constant heparin infusion ดังนี้ คือ

- ให้ bolus heparin เป็น loading dose ส่วนใหญ่ต้องการเพียง 2,000 ยูนิต หรือ 25-30 ยูนิต/กิโลกรัม [20]

- เมื่อเริ่มทำ dialysis ก็ให้เริ่ม heparin infusion เข้า arterial blood line ด้วยอัตราประมาณ 1,000-1,500 ยูนิต/ชั่วโมง หรือเฉลี่ย 1,200 ยูนิต/ชั่วโมง

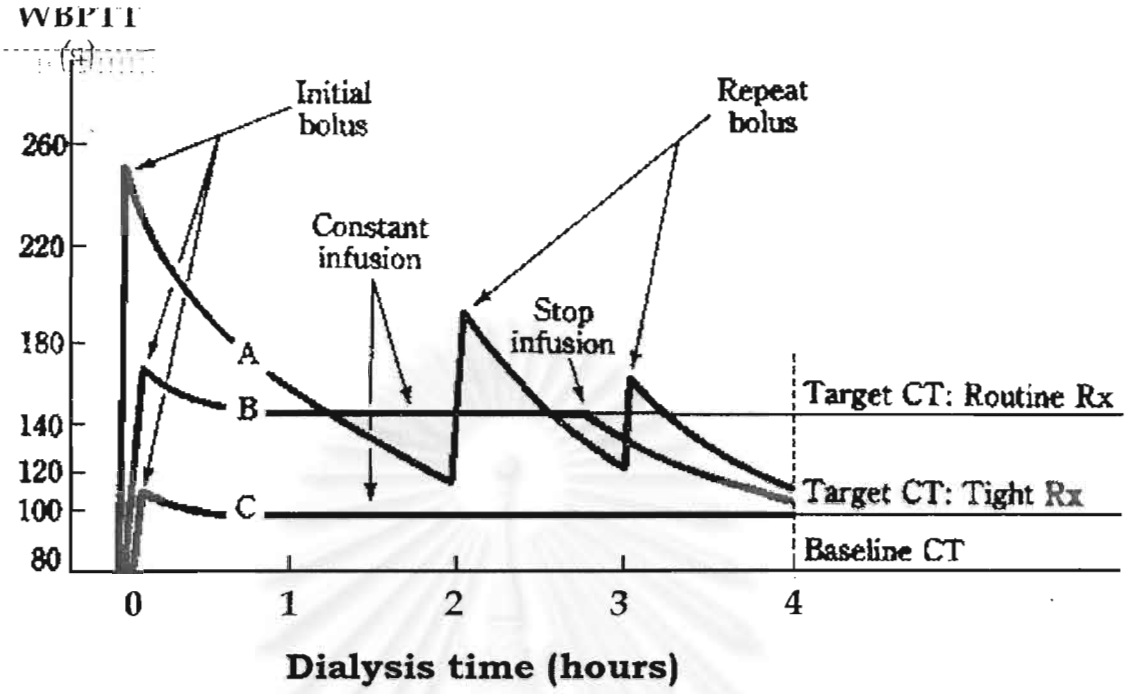
- Monitor WBPTT หรือ ACT ทุกชั่วโมง ปรับอัตราเร็วของ heparin infusion เพื่อให้ได้ผลสูงกว่าค่าพื้นฐานของผู้ป่วยร้อยละ 80 แต่ไม่เกินร้อยละ 180 ของค่าเฉลี่ยพื้นฐานของผู้ป่วยอื่นๆ

- หยุด heparin infusion ประมาณ 1 ชั่วโมง ก่อนสิ้นสุดการฟอกเลือด

ขอให้สังเกตว่า loading dose ในวิธี constant infusion นั้นต่ำกว่า repeated bolus เล็กน้อย เนื่องจาก loading dose ในวิธี constant infusion ทำให้ WBPTT สูงกว่าค่า baseline เพียงร้อยละ 80 ส่วน loading dose ในวิธี repeated bolus นั้น ต้องทำให้ WBPTT ในตอนแรกสูงกว่าค่า baseline มากกว่าร้อยละ 80 แล้วรอให้ WBPTT ค่อยๆ ลดลงมาเอง อย่างไรก็ตาม ระดับเฉลี่ยของ WBPTT จากการให้ heparin 2 วิธีนี้มีค่าใกล้เคียงกัน (รูปที่ 2)

1.3 การปรับขนาดของ heparin ที่ใช้ในระหว่างการฟอกเลือด

ขนาดของ heparin ที่ใช้ในข้อ 1.2 ดังกล่าว เป็นเพียงขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่เนื่องจาก sensitivity (S) และ elimination rate constant (K_e) ของ heparin ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกัน ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ heparin ในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันด้วย จึงต้องมีการปรับขนาดของ heparin ดังนี้ คือ



รูปที่ 2. กราฟแสดงระดับ coagulation time (WBPTT) จากการใช้ heparin วิธีต่างๆ ในระหว่างทำ intermittent hemodialysis (A = routine regimen-repeated bolus, B = routine regimen-constant infusion, C = tight regimen-constant infusion, CT = coagulation time)

(ก) การปรับขนาดของ loading dose

- **การเพิ่มขนาด loading dose** ขนาด loading dose ของ heparin ที่ทำให้ WBPTT เป็นร้อยละ 180 ของค่าพื้นฐานในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกันไป ผู้ป่วยบางรายต้องการเพียง 500 ยูนิต แต่บางรายอาจต้องการถึง 4,000 ยูนิต ขึ้นกับ potency ของ heparin และ sensivity ต่อ heparin ส่วนน้ำหนักตัวไม่ค่อยมีผลต่อ sensitivity

- **การลดขนาด loading dose** ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมี baseline WBPTT นานกว่าปกติอยู่แล้ว หรือในกรณีที่ผู้ป่วยทำการฟอกเลือดเพียงระยะเวลาสั้นๆ เช่น 2-3 ชั่วโมง เท่านั้น

(ข) การปรับอัตราเร็วของ heparin infusion

โดยทั่วไป การให้ heparin ในอัตราเร็ว 1,200 ยูนิต/ชั่วโมง สามารถรักษาระดับของ WBPTT ให้เป็นร้อยละ 180 ของค่าพื้นฐานได้ แต่ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจต้องการมากบ้างน้อยบ้างระหว่าง 500-3,000 ยูนิต/ชั่วโมง ขึ้นกับ sensitivity และ elimination ของ heparin ในทางปฏิบัติถือว่าเมื่อการให้ heparin เข้าสู่ steady state แล้ว infusion rate จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ WBPTT ที่นานขึ้น เช่น เมื่อให้ heparin infusion ในอัตราเร็ว 1,200 ยูนิต/ชั่วโมง ทำให้ WBPTT สูงกว่าค่า

พื้นฐาน 60 วินาที ถ้าต้องการทำให้ WBPTT สูงกว่าค่าพื้นฐาน 90 วินาที จะต้องเพิ่ม heparin infusion เป็น 1,800 ยูนิต/ชั่วโมง เป็นต้น

นอกจากนี้ยังสามารถจะคำนวณหา K_e เพื่อหา heparin infusion (I_r) ที่ถูกต้องได้ โดยอาศัยหลักของ heparin kinetics ดังกล่าวมาแล้ว

(ค) การคำนวณเวลาที่จะหยุด heparin infusion

ปัจจัยสำคัญในการหยุด heparin infusion ที่เหมาะสม คือ อัตราเร็วในการกำจัด heparin ออกจากพลาสมา (K_e) ซึ่งขึ้นกับ half-life (t 1/2) ของ heparin ในผู้ป่วย (ค่าเฉลี่ยของ t 1/2 ประมาณ 50 นาที) เนื่องจาก WBPPT ในระหว่าง steady state ควรมีค่าสูงกว่าค่าพื้นฐานร้อยละ 80 (หรือเท่ากับ 1.8 เท่า) และ WBPPT ขณะหยุดฟอกเลือดควรสูงกว่าค่าพื้นฐานเพียงร้อยละ 40 ซึ่งหมายความว่า ระดับของ heparin ควรลดลงจากเดิมครึ่งหนึ่ง ดังนั้น เวลาที่เหมาะสมในการหยุด heparin infusion ควรเท่ากับ t 1/2 ของ heparin ในผู้ป่วยรายนั้น จึงควรหยุด heparin infusion ก่อนหยุดการฟอกเลือดประมาณ 1 ชั่วโมง

2. Low-dose heparinization หรือ tight regimen

การใช้ routine regimen สำหรับการให้ heparin อาจทำให้ผู้ป่วยโรคไตวายบางรายที่มีภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติอยู่แล้ว มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีเลือดออกง่ายขึ้นถึงร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วย จึงควรทราบข้อห้ามใช้ heparin และข้อบ่งชี้ของภาวะที่ควรใช้ heparin ขนาดต่ำๆ ได้ ดังนี้ คือ

ก. หลักการให้ low-dose heparinization

(1) ลดขนาด loading dose และ maintenance dose ของ heparin ที่ใช้ใน routine regimen ลงเหลือประมาณร้อยละ 50 [28]

(2) Coagulation time ที่ต้องการในขณะอยู่ใน steady state ควรสูงกว่าค่าพื้นฐานเพียงร้อยละ 40 หรือเท่ากับ 1.4 เท่าของค่าพื้นฐาน [43] และไม่ให้เกินร้อยละ 140 ของค่าพื้นฐานเฉลี่ยของผู้ป่วยทั่วไป ในรายที่มีค่าพื้นฐานสูงกว่าปกติ

(3) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ cuprophane membrane

(4)ให้ prime สาย blood line และ dialyzer ด้วย normal saline ตามปกติ แล้วให้ heparin ในขนาด 1,000 ยูนิต เข้าไปในระบบในช่วง 2 นาทีสุดท้ายของการ prime [37]

ข. วิธีการให้ low-dose heparinization (tight regimen)

(1) **วิธี repated bolus - tight regimen**

- ให้ bolus heparin เป็น loading dose ประมาณ 1,000 ยูนิต [43] ทาง venous blood line หรือ ประมาณ 20-25 ยูนิต/กิโลกรัม [29,38]

- Monitor WBPTT ทุกชั่วโมง และให้ heparin ซ้ำได้ครั้งละประมาณ 500 ยูนิต เพื่อรักษาระดับของ WBPTT ให้สูงกว่าค่าพื้นฐานร้อยละ 25 (หรือเท่า 1.25 เท่าของค่าพื้นฐาน)

(2) **วิธี constant infusion - tight regimen**

เป็นวิธีที่ดีกว่า repeated bolus มีวิธีให้ดังนี้ คือ

- ให้ bolus heparin เป็น loading dose ในขนาดที่เพียงพอในการทำให้ WBPTT สูงกว่าค่าพื้นฐานร้อยละ 40 ในผู้ป่วยใหม่ ให้เริ่มด้วยขนาด 750 ยูนิต[43] หรือ 11-22 ยูนิต/กิโลกรัม[31,37,44] ด้วยเหตุผลคล้ายกับใน routine regimen จึงทำให้ขนาดที่ใช้น้อยกว่าวิธี repeated bolus

- หลังจากนั้นให้ heparin infusion ในอัตราเร็วประมาณ 600 ยูนิต/ชั่วโมง หรือ 10 ยูนิต/กิโลกรัม/ชั่วโมง [43]

- ตรวจติดตามค่า WBPTT ทุก 30 นาที ปรับให้ heparin infusion อยู่ในขนาดพอเหมาะที่จะทำให้ WBPTT สูงกว่าค่าพื้นฐานร้อยละ 40

- หยุด heparin infusion เมื่อสิ้นสุดการฟอกเลือด

3. Heparin-free hemodialysis

Glaser และคณะ [47] เป็นผู้ริเริ่มนำวิธีนี้มาใช้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 อาจเรียกว่า "No anticoagulant" หรือ "Saline-flush" hemodialysis วิธีนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ heparin เนื่องจากมี active bleeding หรือมีความเสี่ยงสูงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ และประสบผลสำเร็จดีมากกว่าร้อยละ 91 ของการทำ dialysis [35-39]

3.1 **หลักการของ heparin-free dialysis** [51,52]

(1) หลีกเลี่ยงการใช้ cuprophane membrane ควรเลือกใช้ cellulose-acetate membrane หรือ synthetic membrane ชนิดอื่น การใช้ dialyzer ชนิด parallel-plate อาจให้ผลดีกว่าชนิด hollow-fiber

(2) ให้ rinse ระบบของเครื่องไตเทียม (blood line และ dialyzer) ด้วย normal saline 1 ลิตร ที่มี heparin ในความเข้มข้น 3,000 ยูนิต/ลิตร นานประมาณ 10-15 นาที ก่อนที่จะล้างด้วยน้ำเกลือที่ไม่มี heparin ในตอนสุดท้ายอีก 1 ลิตร

(3) Blood flow rate ต้องสูงเพียงพอ ประมาณ 250-300 มิลลิลิตร/นาที ในขณะที่พยายามควบคุมความดันเลือดของผู้ป่วยให้ความดัน systolic มากกว่า 100 มิลลิลิตรปรอท และต้องระวังการเกิด disequilibrium syndrome ด้วย

(4) Flush สาย blood line และ dialyzer บ่อยๆ ทุก 15-30 นาที ด้วย normal saline ครั้งละ 100-200 มิลลิลิตร ในขณะที่ clamp เลือดจากผู้ป่วยไว้ และต้องคิดเพิ่มใน ultrafiltrate ที่ตั้งไว้ด้วย

(5) หลีกเลี่ยงการให้ blood transfusion หรือ lipid emulsion ระหว่างทำ dialysis

3.2 **ข้อเสียของการทำ heparin-free hemodialysis**

(1) อาจเกิด clot ใน dialyzer และต้องเปลี่ยน dialyzer และ blood line ชุดใหม่ ซึ่งทำให้มีการสูญเสียเลือดไปด้วยประมาณครั้งละ 200 มิลลิลิตร

(2) การ flush blood line บ่อยๆ ทำให้มีปริมาณน้ำส่วนเกินจำนวนหนึ่งเข้าในร่างกายผู้ป่วย การเปิด ultrafiltration rate ให้สูงขึ้นเพื่อขจัดน้ำส่วนเกินนี้ อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำได้ง่ายแต่หากไม่ได้คิด ultrafiltration ให้เพียงพอ ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะน้ำเกินได้

(3) การเปิด blood flow rate เร็ว อาจส่งเสริมให้เกิดความดันเลือดต่ำ และ dialysis dis-equilibrium syndrome ได้ง่าย

4. Regional heparinization

ในปี ค.ศ. 1956 Gordon และคณะ [53] เป็นผู้ริเริ่มนำมาใช้วิธีนี้เป็นการให้ heparin เฉพาะกับเลือดส่วนที่อยู่นอกร่างกาย ในระหว่างที่ผ่านไปตามสายนำเลือดและ dialyzer แล้วให้ protamine ไปต้านฤทธิ์ของ heparin ก่อนที่เลือดจะกลับสู่ผู้ป่วย [51,52] ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติ ถ้าได้รับ heparin ในขนาดปกติ ปัจจุบันพบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าการให้ low-dose heparin [32,37,45,55]

4.1 **หลักการของ regional heparinization** [37,56]

(1) เตรียม normal saline ที่มี heparin ผสมอยู่ 200 ยูนิต/มิลลิลิตร สำหรับให้ constant heparin infusion ด้วยอัตราเร็วประมาณ 15 มิลลิลิตร/ชั่วโมง (หรือ 1,500 ยูนิต/ชั่วโมง) เข้าทาง arterial blood line

(2) เตรียม normal saline ที่มี protamine ผสมอยู่ 2 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร สำหรับให้ constant infusion ด้วยอัตราเร็ว 15 มิลลิกรัม/ชั่วโมง เข้าทาง venous blood line

(3) ให้ bolus heparin เป็น loading dose ในขนาด 500 ยูนิต หรือประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดปกติที่ใช้ใน systemic heparinization

(4) ควรให้ PTT ของเลือดใน extracorporeal circuit ใกล้เคียงกับค่า PTT เมื่อใช้ systemic heparinization ในขณะที่ PTT ของเลือดในผู้ป่วยจะไม่เกินร้อยละ 120 ของค่าพื้นฐาน

4.2 **ข้อเสียของ regional heparinization**

(1) ขั้นตอนในการเตรียมและการปฏิบัติยุ่งยากกว่า ต้องมีการทดสอบ anticoagulant บ่อยๆ ทั้งในเลือดจากผู้ป่วยและที่อยู่ใน blood line จึงทำให้ไม่ได้รับความนิยม

(2) ผลที่ได้ไม่ดีไปกว่าการใช้ low-dose heparinization [55]

(3) อาจเกิดปัญหาเลือดออกผิดปกติได้อยู่ เนื่องจาก

- ขนาดของ heparin ที่ใช้ทั้งหมดค่อนข้างสูง

- ตัว protamine เอง มีฤทธิ์เป็น anticoagulant เช่นเดียวกัน ถ้าให้มากเกินไป และยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ ถ้าให้ในอัตราเร็ว ได้แก่ dyspnea, flushing, bradycardia และความดันเลือดต่ำเป็นต้น

- อาจเกิด "hepatin rebound" [31,56] ซึ่งหมายถึง heparin-protamine complex ในร่างกายถูก reticuloendothelial system แยกสลายออก heparin ถูก metabolized ช้ากว่า protamine จึงเกิดมีฤทธิ์เป็น anticoagulant อีกครั้งหนึ่ง อาการเลือดออกจาก heparin rebound หรือ rebound anti-coagulation นี้ มักเกิดช่วงหลังทำ dialysis ไปแล้ว 2-4 ชั่วโมง และอาจคงอยู่ได้นานถึง 10 ชั่วโมง [28]

ภาวะที่ห้ามใช้ heparin เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงต่อการมีเลือดออก ได้แก่ [29,31]

- Pericarditis ที่มี bloody pericardial effusion
- Recent surgery ที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออก
- Recent surgery ที่ไม่ควรเสี่ยงต่อการมีภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติเลย ได้แก่
  - การผ่าตัดหัวใจหรือหลอดเลือด
  - การผ่าตัดตา โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับ retina และ cataract
  - การผ่าตัดปลูกไต
  - การผ่าตัดสมอง
- Coagulopathy
- Thrombocytopenia (รวมทั้ง heparin-induced thrombocytopenia)
- Intracerebral hemorrhage
- ภาวะใดๆ ก็ตามที่มี active bleeding อยู่

ภาวะที่เสี่ยงต่อการมีเลือดออกปานกลาง ควรเลี่ยงมาใช้ low-dose heparinization [29] ได้แก่

- Pericarditis
- Recent surgery ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากการมีเลือดออก โดยเฉพาะภายใน 3-5 วันแรกหลังจากผ่าตัด
- Recent GI bleeding

การเลือกใช้ anticoagulant สำหรับ hemodialysis ในผู้ป่วยอาการวิกฤต

1. ผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกสูง

Swartz และ Port [55] แบ่งผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกสูง ออกเป็น 4 กลุ่มตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด หรือได้รับ trauma หรือการมี active bleeding (ตารางที่2) Ward ได้รวบรวมการศึกษาถึงอุบัติการของการมีเลือดออกผิดปกติภายในเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ hemodialysis แล้ว เปรียบเทียบระหว่างการใช้ anticoagulation ชนิดต่างๆ [36] พบว่ามีอัตราเสี่ยงจากมากไปหาน้อยเรียงตามลำดับ ดังนี้ คือ regional heparin, low-dose heparin, LMW heparin หรือ prostacyclin และ no anticoagulant (saline-flush) หรือ citrate anticoagulation เป็นลำดับสุดท้าย(ตารางที่ 3) ดังนั้น จึงแนะนำว่า ผู้ป่วยที่เป็น Swartz category 1 หรือ 2 (ตารางที่ 2) หรือมีภาวะ coagulopathy, thrombocytopenia ควรใช้วิธี no anticoagulant หรือ citrate anticoagulation เท่านั้น

ตารางที่ 2 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกสูง [55]

กลุ่มผู้ป่วย	Active bleeding	Surgical/Traumatic wounds
กลุ่มที่ 1 Very high risk	ยังมีอยู่ ในขณะ dialysis	-
กลุ่มที่ 2 High risk	หยุดแล้วภายใน 3 วัน	เกิดภายใน 3 วัน
กลุ่มที่ 3 Moderate risk	หยุดแล้ว 3-7 วัน	เกิดระหว่าง 3-7 วัน
กลุ่มที่ 4 Low risk	หยุดแล้วนานกว่า 7 วัน	เกิดนานกว่า 7 วัน

ตารางที่ 3 อุบัติการของภาวะเลือดออกผิดปกติ ภายในเวลา 24 ชั่วโมง หรือระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ hemodialysis [45]

	จำนวน	Risk	Bleeding Rate (%)				
ผู้รายงาน	Dialysis	Category*	A	B	C	D	E
Swartz	255	1	38	47	-	-	
&Port[55]		2	11	23			
		3	4	12			
		4	0	0			
Hory et al	81	3 & 4	3	-	0		
Flanigan et al	45	1 & 2	50	-	-	18	-
Swart et al	163	1 & 2	52	-	-	-	33
		3 & 4	10	-	-	-	0

A= low-dose heparin, B= regional heparin, C= LMW heparin, D= citrate, E= PGI_2

* ดูตารางที่2

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

8.2 ผู้ป่วยที่ไม่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดออกง่าย

แม้ผู้ป่วยไม่มีอัตราเสี่ยงต่อการมีเลือดเลย แต่เมื่อเกิดภาวะไตวายหรือโรคอื่นใดที่ต้องเข้ารับการบริบาลในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) ย่อมมีโอกาสเกิดการมีเลือดออกที่รุนแรงได้ เช่น ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 4 (ตารางที่ 2) อาจเกิด uncontrolled gastric bleeding ได้ [45] ดังนั้นการทำ hemodialysis ในผู้ป่วยเหล่านี้ จึงควรหลีกเลี่ยง systemic heprinization ชนิด regular-dose

8.3 ผู้ป่วยที่ได้รับยา anticoagulant อื่นอยู่

ผู้ป่วยที่ได้รับ heparin หรือ anticoagulant อื่นอยู่ เช่น ผู้ป่วยหลังการผ่าตัด valvular replacement เป็นต้น มักทำ heparin-free hemodialysis ได้โดยไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการมีเลือดออกผิดปกติ

8.4 ผู้ป่วยที่มี heparin-induced platelet antibody

Heparin-induced thromboytopenia เป็นภาวะที่พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วย พบได้ประปรายในผู้ป่วยโรคไตวายใน ICU ในรายที่เกิดปัญหานี้ มักพบthrombocytopenia ได้ในช่วง 6-12 วันหลังจากได้รับ heparin อาจทำให้เกิดปัญหา arterial thrombosis หรือ bleeding complication [57] ปัจจุบันพบว่า multimolecular complex ที่เกิดจาก heparin และ platelet factor 4 เป็นตัวการที่กระตุ้นให้เกิด antibody [58] การทำ hemodialysis ในผู้ป่วยเหล่านี้ ต้องหลีกเลี่ยงการใช้ heparin

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
ระเบียบวิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ก่อนและหลังการเปลี่ยนวิธีการให้ heparin ใน hemodialysis (cross over study) โดยเปรียบเทียบปริมาณ heparin ระหว่าง conventional heparinization program กับ strict heparinization program

2. ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มาทำ hemodialysis ไม่น้อยกว่า 3 เดือน

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ที่อยู่ในช่วงอายุ 20-70 ปี
2. ไม่มีโรคประจำตัวอื่นๆที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อภาวะเลือดออกง่ายดังต่อไปนี้
   - ได้รับการผ่าตัดในระยะเวลา 3 วันก่อนทำการฟอกเลือด
   - มีการสูญเสียเลือดในระบบร่างกายอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดขณะได้เข้ารับการวิจัยเช่นมีภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร เป็นต้น
   - เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ
   - ได้รับการกระทบกระเทือนที่ศรีษะ

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะซีดโดยกำหนด Hct <25%
2. ผู้ป่วยที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ(coagulopathy)
3. ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกร็ดเลือดผิดปกติ

3. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ใช้การกำหนดขนาดตัวอย่างของข้อมูลเชิงปริมาณที่ได้จากการกำหนดเทียบกับการกำหนดวัดเภสัชจลนศาสตร์ของเฮพพารินของ Gotchและ คณะ โดย WBPTT

$$n = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \ SD.^2}{D^2}$$

คำนวณขนาดตัวอย่างจากค่าแตกต่างของการปรับ heparin ปริมาณทั้งหมด

Z_α = type I error ที่ 95 % = 1.96 Z_β = type II error = 1.28

SD = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของปริมาณheparin ที่ใช้ = 1,800 unit[35]

D = ค่าแตกต่าง ของปริมาณheparin ที่ใช้ในการให้total doseก่อนการวัดcoagulation timeและหลังการวัด coagulation time = 2,700 unit[35]

$$n = \frac{(1.96+1.28)^2(1800)^2}{(2700)^2}$$

$$= 5.5 = 6 \text{ คน}$$

ทำการศึกษาในตัวกรอง 3 ชนิด ชนิดละ 6 ราย รวมเป็น 18 ราย

4. <u>การสังเกตุและการวัด</u>

ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงถึงการเปลี่ยนแปลงขนาดของheparinที่ใช้ในการทำ hemodialysis และความสำคัญของการเปลี่ยนขนาดของ heparin เพื่อประโยชน์ที่ใช้ในการลดผลข้างเคียงของการใช้ heparin และยินยอมรับการรักษา โดยเก็บข้อมูลดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐาน: ชื่อ,เพศ,อายุ,หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย
2. รคประจำตัวผู้ป่วย โรคไตวายเรื้อรังและสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง ระยะเวลาของโรค ระยะเวลาที่ทำ hemodialysis,และยาอื่นที่ใช้ร่วมด้วยในการรักษาภาวะไตวายเรื้อรัง
3. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกาย เพื่อดูสัญญาณชีพเบื้องต้นก่อนทำ hemodialysis ทุกครั้งและตรวจร่างกายทั่วไปก่อนเริ่มทำการทดลอง
4. ในแต่ละครั้งของการทำhemodialysis จะต้องมีการถูกบันทึกชนิดของ dialyzer ,blood flow rate,เบอร์ artery needle และ venous needle ระยะเวลาของการทำ hemodialysis และข้อมูลภาวะเลือดออกง่ายในระบบอวัยวะของร่างกายส่วนอื่นๆ
5. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

5.1. เจาะเลือด 1 ซีซี เพื่อดูค่า complete blood count โดยส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการXของโรงพยาบาลในตอนเริ่มต้นเก็บข้อมูลและเป็นระยะในระหว่างทำ hemodialysis

5.2. ขั้นตอนแรก การหา anticoagulant response ในผู้ป่วยแต่ละราย

<u>การเตรียม dialyzer</u>

ใช้ heparin 5,000 unit ใน Saline 1,000 ซีซี flush dialyzer และ blood line จนหมดแล้ว flushด้วย Saline ธรรมดา 1,000 ซีซี จนหมด

conventional heparinization program

— เมื่อต่อ blood circulation circuit เข้าเข็ม vein-fistula needle และเริ่มเดิน เครื่องไตเทียม เรียบร้อยแล้ว เก็บตัวอย่างเลือด 0.4 ซีซี ในหลอดพลาสติก No P214 เมื่อวัด Activated clotting time (ACT) control ที่ 0 นาที บันทึกเวลา T_0 ใช้ Heparin bolus dose 2,000 ยูนิต เข้าทาง vein fistula needle) เจาะเลือดหาค่า ACT พื้นฐาน (ACT baseline or ACT_{BL})

— ที่เวลา T_3 นาที ตรวจหาค่า ACT ที่ 3 นาที ACT ($ACT_{3\ นาที}$)หลังให้ bolus heparin ซึ่งถือว่า heparin ได้กระจายไปทั่วร่างกายแล้ว หาค่า R ได้จากสูตร

$$R = ACT_{3\ นาที} - ACT_{BL} \qquad \text{สมการ 1}$$

ค่า R (หน่วยเป็นวินาที) ที่ได้มีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของเฮพพารินในพลาสมา (หน่วยเป็น IU)เป็นกราฟเส้นตรง คำนวณหาค่า heparin sensitivity(S)

ความสัมพันธ์ระหว่างR,D และ Sจึงเป็นดังนี้ [23]

$$R = S \times D \qquad \text{สมการ 2}$$

$$\frac{ACT_{3\ นาที} - ACT_{BL}}{D}$$

$$S = R/D \qquad \text{สมการ 3}$$

D = ขนาดของ heparin

R = Anticoagulant response

— เริ่ม constant heparin infusion 1,000 ยูนิต/ชั่วโมงและทำ hemodialysis จนจบนำค่าที่ได้เมื่อหยุด heparin infusion แล้วเริ่มทำการวัด ACT ต่อไปเพื่อคำนวณหาค่า K_e ดังนี้

หาค่า ACT ก่อนหยุด heparin infusion หลังจากหยุด heparin infusion ให้วัดค่า ACT ที่ 20 และ 30 นาที

— นำค่าที่ได้คำนวณหาค่า heparin elimination constant(K_e)

วิธีที่สะดวกที่สุดทำ โดยหาค่าR ที่เวลา 2 จุด ห่างกันเป็นเวลา T

$$R = ACT \text{ ณ เวลาที่วัด} - ACT_{BL}$$

กำหนดให้ R_0 = R ที่จุดเริ่มต้นจับเวลา

R_t = Rที่หยุดการจับเวลา ในเวลา T

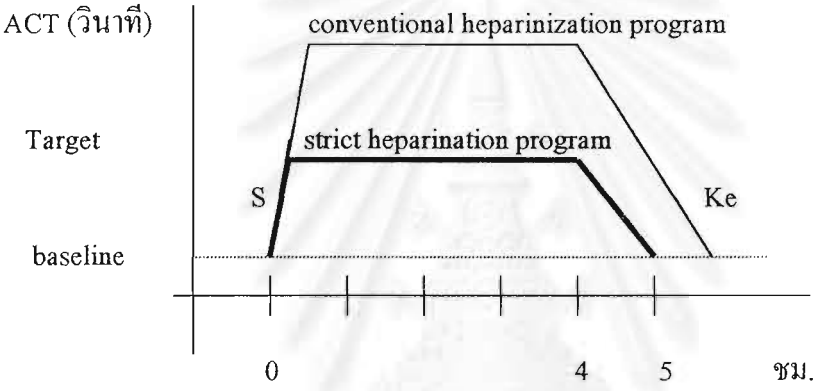
T =เวลาเป็นชั่วโมงที่ทำการจับเวลา

$$R_t = R_0 e^{-Ket}$$

$$Ke = \frac{\ln (R_0 / R_t)}{T} \qquad \text{สมการ 4}$$

strict heparinization program

— นำค่า Sและ K_eที่ได้ มาคำนวณหา loading dose และ maintenance heparin infusion dose ต่อไป



รูปที่ 3 แสดงรูปแบบการตอบสนองของการให้ ACT ของ ทั้ง 2 program

การหา loading dose

เนื่องจากในการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยควรมีค่า Rที่คงที่ และเป็นR ที่ไม่เกิด thrombosisในระบบ จึงต้องทราบค่า Sของผู้ป่วยเพื่อหา loading dose(D_L)ของเฮพพารินที่เหมาะสม

ทำสมการ 3 $S = R/D$

$D = R/S$

เมื่อ R ที่ต้องการ R_D (Desired R) ดังนั้น $D_L = R_D / S$ สมการ 5

การคำนวณขนาดของ heparin infusion(I_R)

ในระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ constant heparin infusion ความเข้มข้นของheparin ในพลาสมา และ anticoagulant response(R)อยู่ในระดับคงที่ ในขณะนั้นถือได้ว่า อัตราเร็วของheparin infusion จะต้องเท่ากันกับอัตราในการกำจัด heparin (Ke)พอดี

เมื่อให้ R ในขณะที่อยู่ใน steady state = R_S

$I_R \times S = R_S \times Ke$ สมการ 6

$I_R = R_S \times Ke/S$

$D_L = R_D/S$

$I_R = D_L \times Ke$ สมการ 7

– การวัดประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด thrombosis ในตัวกรองของเครื่องไตเทียม (dialyzer)

การฟอกเลือดที่ห้องไตเทียมในปัจจุบันมีการใช้dialyzerซ้ำเพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการทำ hemodialysis จึงต้องมีการวัดคุณภาพของdialyzer สามารถวัดโดยการหาค่าปริมาตร ของเซลล์ทั้งหมดของ dialyzer (total cell volume) ซึ่งสัมพันธ์โดยอ้อมกับประสิทธิภาพการกรองยูเรีย และสารละลายอื่นๆของตัวกรองซึ่งการสูญเสียคุณภาพการแลกเปลี่ยนสารของ dialyzer ขึ้นกับการอุดตันของfiberเป็นส่วนใหญ่ ในแต่ละครั้งที่ใช้จะมีการวัด total cell volume โดยประมาณว่า ปริมาณ total cell volume ลดลงจากเดิมก่อนใช้ตัวกรองนั้นมากกว่า 80 % จะถือว่าไม่สามารถใช้ตัวกรองนั้นได้ ทำการวัดได้ดังนี้

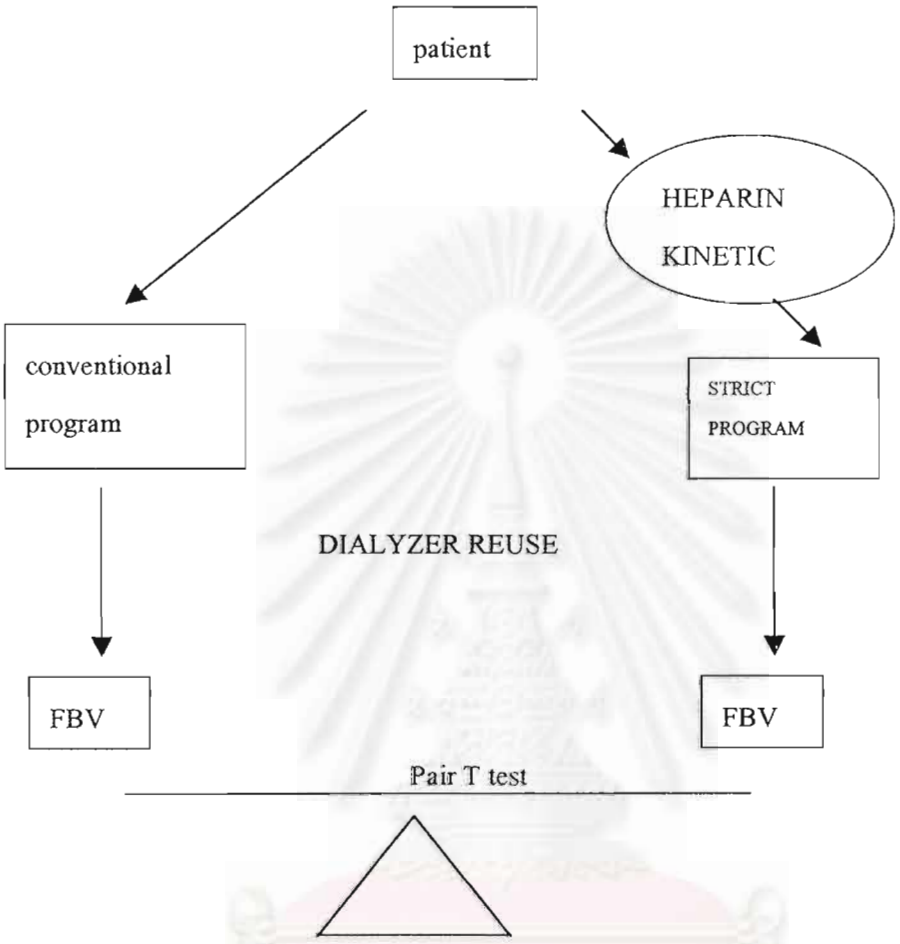
- ใส่น้ำเข้าไปให้เต็มใน blood compartment โดยไม่ให้มีฟองอากาศแล้วเป่าอากาศเข้าไปใน blood compartment โดยใช้ลูกยางบีบพ่นเพื่อไล่ให้น้ำที่ใส่อยู่เต็มนั้นถูกไล่ออกมาจนหมดวัดปริมาตรของน้ำที่ถูกไล่ออกมาโดยอากาศ ก็จะเป็น total cell volume ที่ต้องการ
- ทำการวัด total cell volume (TCV)หลังทำการฟอกเลือด

ตัวกรองชนิดที่ 1 sureflux ; วัดTCVครั้งที่1,5,8,10

ตัวกรองชนิดที่ 2 Kawasami วัดTCVครั้งที่1,5,8,10

ตัวกรองชนิดที่ 3 HF 80 วัดTCVครั้งที่ 1,5,8,10,12,18,20

ทำการเปรียบเทียบ total cell volume ระหว่าง conventional heparinization program และ strict heparinization program



FBV = Fiber bundle volume

รูปที่ 4 แสดง แผนการในปรับขนาด heparinและวัดขนาดการแข็งตัวของเลือดใน dialyzer

5. <u>การรวบรวมข้อมูล</u>

ข้อมูลของผู้ป่วย จะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม(ภาคผนวก) และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาตรวจสอบ และวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

6. <u>การวิเคราะห์ข้อมูล</u>

การศึกษานี้เป็นการวัดขนาดของheparinที่แตกต่างของขนาดของheparinที่ใช้ทั้งขนาดมาตรฐาน และขนาดที่คำนวณตามเภสัชจลนศาสตร์ของheparin นำมาวัดค่าเฉลี่ย mean +/- SD และวัดประสิทธิภาพของการป้องกัน thrombosis ของ dialyzer โดยวัดFBV ของ dialyzerที่ใช้reuseนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ย mean +/- SD แบบ cross over ทำการเปรียบเทียบขนาดของheparinและ

total cell volume ระหว่าง conventional heparinization program และstrict heparinization program โดยใช้การวิเคราะห์ชนิด paired t-test โดยตั้งนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าน้อยกว่า 0.001 ข้อมูลทั้งหมดคำนวณค่าทางสถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS

7. <u>ปัญหาทางจริยธรรม</u>

การศึกษานี้เป็นการศึกษาปริมาณการใช้heparinในขนาดที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละรายในการป้องกัน thrombosis ในdialyzer ในระหว่างhemodialysis จึงไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วย และไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย จึงไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ควรได้รับการตรวจสอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทย์ศาสตร์และได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยเป็นสำคัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผู้วิจัยจะแบ่งการศึกษาออกเป็น 7 ส่วนดังนี้

ส่วนที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2. ผลข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือดของผู้ป่วย

ส่วนที่ 3. ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของheparinของผู้ป่วย

ส่วนที่ 4.ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปก่อนและหลังการปรับขนาด heparin

ส่วนที่ 5.ผลการเปรียบเทียบขนาดheparinก่อนและหลังการปรับตามเภสัชจลนศาสตร์

ส่วนที่ 6.ผลการเปรียบเทียบภาวะdialyzer clotting ของconventional heparinization program และ strict heparination programโดยสรุปผลเป็น mean +/- SD

ส่วนที่ 7. . ผลการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่ายก่อนและหลังปรับขนาด heparin

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษารวมทั้งสิ้น 30 คน เป็นชาย 11 คน หญิง 19 คน อายุเฉลี่ย 52.13 +/- 14.21 ปี ความรุนแรงของโรคไตวายเรื้อรัง อยู่ในระดับ ESRDทั้ง 30 คน ทำการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 19 คนและโรงพยาบาลบำรุงราษฎร์11 คนระยะเวลาที่ทำฟอกเลือด 21.8 +/-4.5 เดือน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอายุและ Dry weight

ช่วงอายุ(ปี)	Dry weight(Kg)				
	31-40	41-50	51-60	61-70	รวม
16-30	1				1
31-40		3	1		4
41-50		4	4	1	9
51-60	1	3	3		7
61-70	2	1	2		5
>70		2	1	1	4
รวม	4	13	11	2	30

2. ผลข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือดของผู้ป่วย

2.1 ผู้ป่วยที่จะทำ hemodialysis แบบ conventional method

- ทำการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์
- ทำการฟอกเลือดครั้งละ 5 ชั่วโมง.
- ใช้ตัวกรอง (Dialyzer) 2 ชนิด
- sure flux จำนวนผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด 9 คน
- Kawasami จำนวนผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด 9 คน
- ข้อมูลเกี่ยวกับฟอกเลือด blood flow rate 300 cc/min, Dialysate flow rate 500 cc/min

2.2 ผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis แบบ high efficiency method

ทำการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อคน

ทำการฟอกเลือด ครั้งละ 4 ชั่วโมง

ใช้ตัวกรอง Dialyzer

- polysulfone

จำนวนผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือด 12 คน

- ข้อมูลเกี่ยวกับฟอกเลือด blood flow rate 400 cc/min Dialysate flow rate 800 cc/min

3. ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของheparinของผู้ป่วย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังheparin sensitivity 0.0486 +/- 0.0019 (MEAN+/-SD)

ค่าต่ำสุด 0.012 ค่าสูงสุด 0.0995

Coefficient of variation 4%

Heparin elimination constant 0.354+/- 0.204 (MEAN+/-SD)

ค่าต่ำสุด 0.056 ค่าสูงสุด 0.9

Coefficient of variation 57%

4. ผลการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปก่อนและหลังการปรับขนาด heparin

เปรียบเทียบตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดที่มีอิทธิพลต่อDialyzer clotting พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตาราง 4.1

ตารางที่ 5 แสดงผลค่าตัวแปรต่าง ๆ เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังปรับขนาด heparin

	ก่อน	หลัง	P
น้ำหนักตัว (Dry Weight)	49.51+/-8.53	49.86+/-5.43	NS *
eKt/v	1.81+/-0.46	1.80 +/-0.38	NS *
blood flow rate (cc/min)	332+/-56	331+/-53	NS *
Ultrafiltrate (cc/session)	3641+/-1180	3627+/-1199	NS *
Hematocrit (%)	32.05+/-4.12	32.35+/-3.97	NS *

*P > 0.05

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. ผลการเปรียบเทียบขนาดheparinก่อนและหลังการปรับตามเภสัชจลนศาสตร์

ตารางที่ 6 ผลการศึกษา ขนาดของ heparin ก่อนและหลังปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์

	ก่อน	หลัง	P
ขนาด heparinทั้งหมด(Unit)	5120 +/- 636	2163 +/- 1041	< 0.001
bolus dose(Unit)	2000	1248+/-496	
maintenance dose(Unit)	1000	937+/-1977	

ทำการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 30 คน ทำการศึกษาขนาด heparin ณ conventional heparinization programเทียบกับ strict heparinization programพบว่าขนาด heparin ที่ใช้โดยเฉลี่ยประมาณ 5120 +/-636Unit และ 2163+/-1041 ตามลำดับ

ตารางที่ 7 ตารางแสดงผลจำนวนผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงขนาดของ heparin

	จำนวนผู้ป่วย (คน)	เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วย
เพิ่มขนาด heparin	1	3%
ลดขนาด heparin	29	97%

ปริมาณ heparin ที่ต้องเพิ่ม หลังปรับ heparin ตาม pharmacokinetic = 100 unit

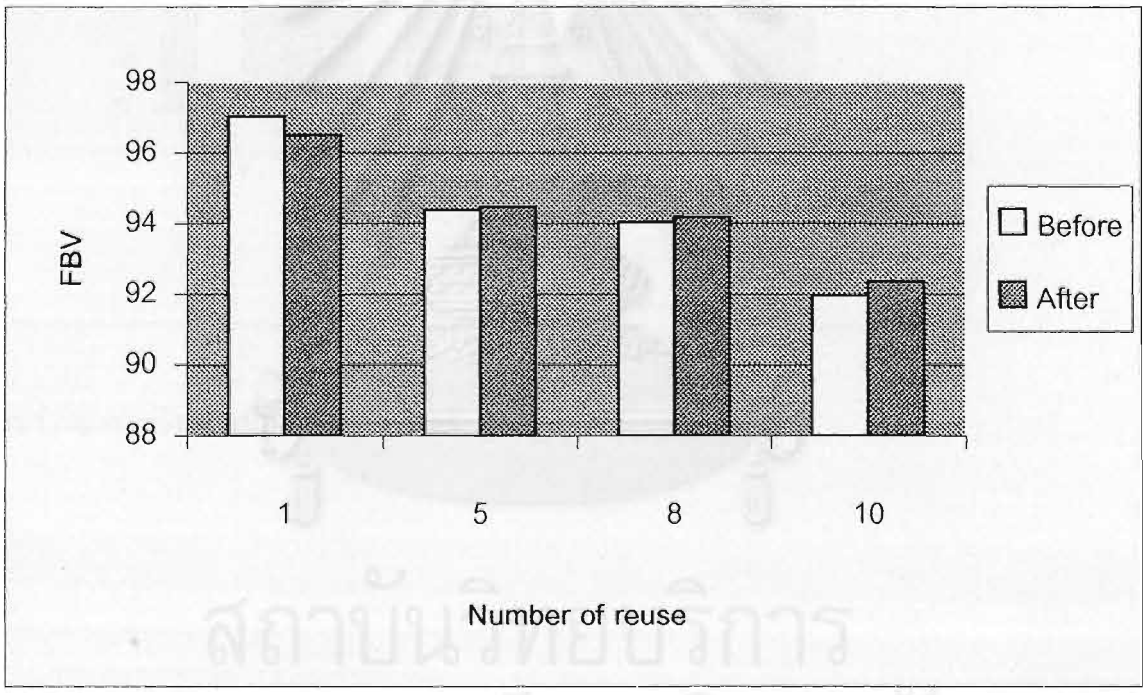
ปริมาณ heparin ที่ต้องลด หลังปรับ heparin ตาม pharmacokinetic = 900-5090 unit

ปริมาณทั้งหมด ลดได้ เฉลี่ย 58% (2 – 84 %)

6. ผลการเปรียบเทียบภาวะdialyzer clotting ของconventional heparinization program และ strict heparination program

6.1 แสดงค่าเฉลี่ยของ fiber bundle volumeของdialyzer ทั้งหมดเมื่อทำการdialyzer reuse ดังรูปที่ 5

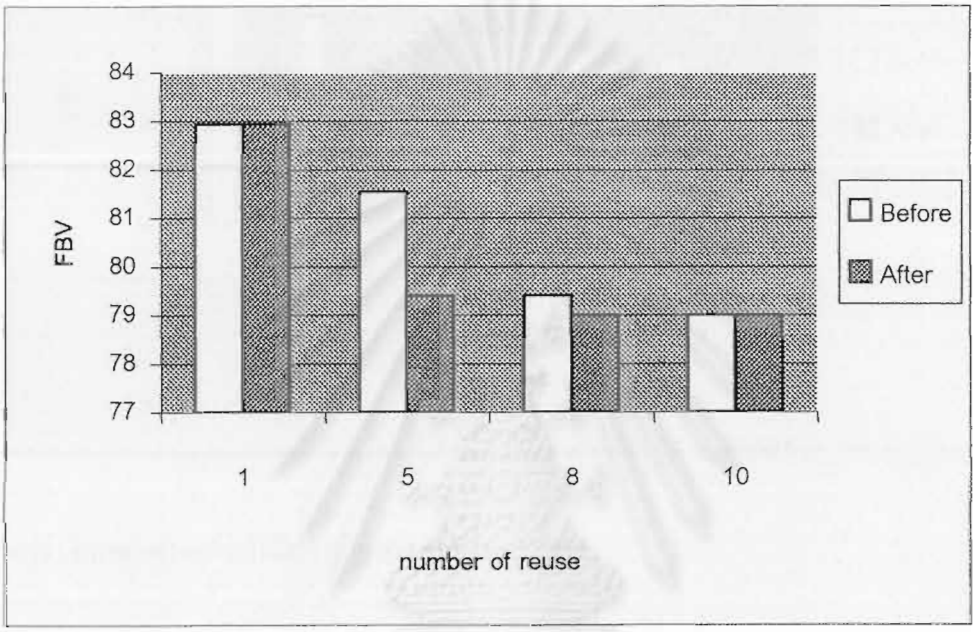
รูปที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของตัวกรอง ทั้ง 3 ชนิด ในการใช้ dialyzer reuse ครั้งที่ 1,5,8,10



พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

6.2 แสดงผลค่าเฉลี่ยของ fiber bundle volumeของdialyzer แต่ละ ชนิดเมื่อทำการdialyzer reuse ดังรูปที่ 6,7และ8

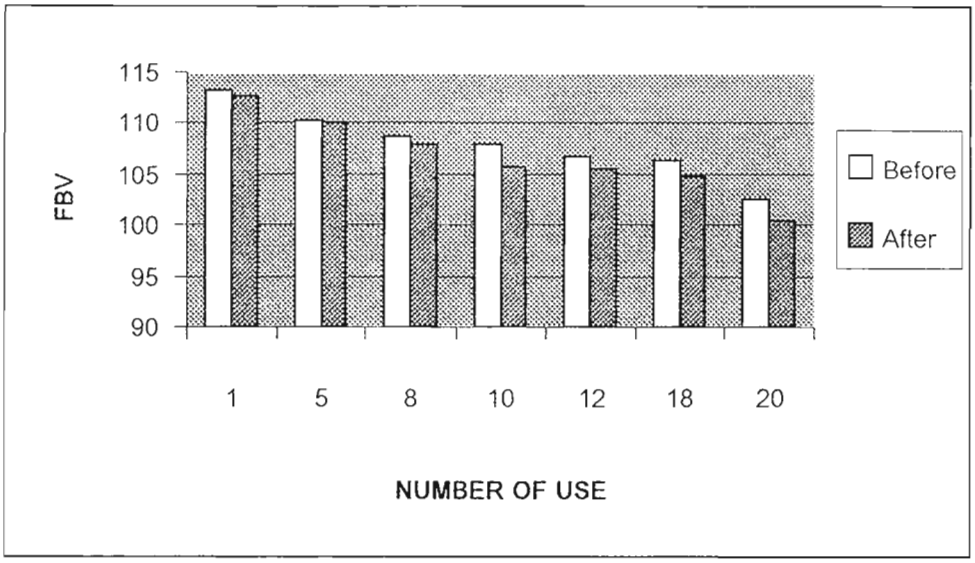
รูปที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด sureflux



พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

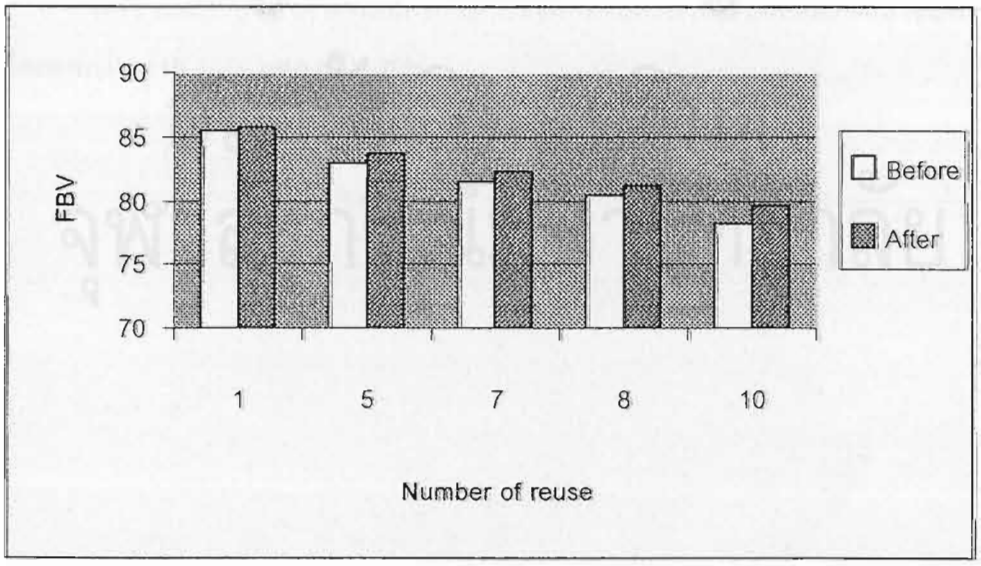
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด HF 80



พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

รูปที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบ fiber bundle volume ของก่อนและหลังเปลี่ยนแปลงขนาด heparin ของ dialyzer ชนิด kawazami



พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

7. ผลการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่ายก่อนและหลังปรับขนาด heparin

เมื่อปรับขนาด heparin ให้เหมาะสมตาม เภสัชจลนศาสตร์สามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่ายดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงภาวะแทรกซ้อนต่อเลือดออกง่าย

Bleeding risk	Total bleeding complication	before	after
High	2	2	0
Moderate	7	5	2
Low	15	10	5
Total	24	17	7

High มีภาวะเลือดออกในอวัยวะสำคัญของร่างกาย เช่นสมอง ,เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เป็นต้น

Moderate มีภาวะเลือดออกบริเวณ surgical or traumatic wound หรือรอยแทงเข็มเพื่อฟอกเลือด

Low มีภาวะเลือดออกบริเวณซ้อนเร้น เช่น ทางเดินอาหาร ,ผิวหนัง

พบว่าเมื่อปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์สามารถลดอัตราเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกง่ายจาก 70 % ลดลงเป็น 29%

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5
อภิปรายผลการวิจัย

ส่วนที่ 1

ข้อมูลทั่วไปของผู้ที่ร่วมทำการศึกษา 30 คน เป็น ชาย ต่อ หญิง เท่ากับ 1 ต่อ 2 อายุเฉลี่ยอยู่ในวัยกลางคน ทั้งหมดอยู่ในภาวะไตวายเรื้อรัง ที่มีสภาพร่างกายทั่วไปปกติ

ส่วนที่ 2

ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับการฟอกเลือด

ในการใช้เภสัชจลนศาสตร์ของ heparin สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะทางด้านร่างกายไม่ปกติ เช่น ตัวแปรบางอย่างดังต่อไปนี้ สามารถเพิ่ม dialyzer clotting ได้เช่น hematocrit ที่เพิ่มขึ้น, blood flow rateที่ลดลง,ชนิดของ dialyzer,ปริมาณน้ำที่ultrafiltrateมากเกินไป, การให้ intralipid หรือ blood transfusion เป็นต้น จึงจำเป็นต้องใช้ heparin มากขึ้น เพื่อป้องกันภาวะการแข็งตัวของเลือดในตัวกรองและextracorporeal system ในทางตรงกันข้าม ภาวะร่างกายที่มีอัตราเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย ก็ควรจะใช้ heparin ในปริมาณที่ลดลง

การศึกษานี้ได้แสดงถึงตัวแปรต่างๆ ที่มีผลต่อ dialyzer clotting ว่าไม่แตกต่างกันทั้งก่อนและหลัง ปรับขนาด heparin

ส่วนที่ 3

ข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ heparin

จากการศึกษานี้พบว่าการใช้ ACT ในการตรวจวัดการแข็งตัวของเลือดนั้นสะดวกรวดเร็ว, ทำง่ายในห้องไตเทียม เมื่อนำ ACTมาศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ heparin ก็ได้ผลน่าพอใจ สามารถใช้ได้กับhemodialysisทั้ง 2 แบบคือconventional และ high flux hemodialysis

ค่า heparin sensitivityเฉลี่ยของ คนไทยซึ่งศึกษาโดย ACT เท่ากับ 0.0486+/-0.0019 มีค่าใกล้เคียง กับการศึกษาที่ทำไว้จากต่างประเทศโดยใช้ WBPTT เท่ากับ 0.04+/-0.002 แต่ค่า Ke ของผู้ป่วยคนไทยมีค่าแตกต่างจากการศึกษาจากต่างประเทศมาก เท่ากับ 0.354+/-0.204 และ 0.90+/-0.06 ตามลำดับ [36]

เมื่อศึกษาผู้ป่วย แต่ละรายพบว่ามีค่า S แปรผันแตกต่างกันเล็กน้อย ในขณะที่ Ke มีการแปรผันแตกต่างกันได้มาก ดังนั้น การบริหาร heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์ และควบคุมให้ ACT อยู่ในช่วง 1.5-2 เท่าของค่าพื้นฐาน ในระหว่างการฟอกเลือด จึงเป็นที่มาของการปรับขนาดheparinให้เหมาะสม ต่อไป

ส่วนที่ 4

ข้อมูลเกี่ยวกับขนาด ของheparin ทั้งก่อนและหลังปรับตามเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษานี้ พบว่าสามารถลดขนาด heparin ได้โดยเฉลี่ย 58% ทั้งนี้ไม่ได้ทำให้การแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง (dialyzer clotting)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีประมาณ 3 % ที่ต้องเพิ่มขนาด heparin เพื่อป้องกัน dialyzer clotting

ส่วนที่ 5

ข้อมูลเกี่ยวกับ dialyzer reuse

พบว่าdialyzer ทั้ง 3 ชนิด ไม่มีความแตกต่างของ dialyzer clotting เมื่อปรับขนาด heparin แล้วใน dialyzer reuse 10 ครั้งแรก

Highflux hemodialysis ใช้dialyzerที่มี biocompatibility และblood flow rateที่ค่อนข้างสูง จึงสามารถเพิ่มจำนวนครั้งของ dialyzer reuse เป็น 20 ครั้ง พบว่าไม่มีความแตกต่างของ dialyzer clotting อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบระหว่าง conventional heparinization program และstrict heparinization program

ส่วนที่ 6

ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะเลือดออกง่าย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงอัตราการเกิดเลือดออกง่ายเปรียบเทียบระหว่าง conventional heparinization program และstrict heparinization program โดยคิดเป็นสัดส่วน 70 % และ29% ตามลำดับ

เมื่อคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่าย ในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงโดยเทียบวิธีการปรับขนาดheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์กับวิธีregionnal heparinization ด้วย protamine neutralization พบว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่ายเป็น 10%และ 19%ตามลำดับ

สรุปผลวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลวิจัย

1. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของheparinด้วยACT เป็นวิธีที่ง่าย ,สะดวก,และแม่นยำ สามารถทำได้ในห้องไตเทียมทั่วไป
2. ผู้ป่วยแต่ละรายมีค่า Sแปรผันแตกต่างกันเล็กน้อย และค่า Ke มีการแปรผันแตกต่างกันได้มาก
3. การปรับheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์สามารถทำได้ในผู้ป่วยคนไทยโดยควบคุมให้ ACT อยู่ในช่วง 1.5-2 เท่าของค่าพื้นฐาน
4. ผู้ป่วยhemodialysis สามารถลดปริมาณของ heparin ที่ใช้ในห้องไตเทียมโดยการปรับheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์
5. ผู้ป่วยhemodialysis ที่ปรับheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์ ไม่พบว่ามีความแตกต่างของ dialyzer clotting
6. ผู้ป่วยhemodialysis ที่ลดปริมาณของ heparin สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกง่าย

ข้อเสนอแนะ

1. ผู้ป่วยควรได้รับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของheparinด้วยACTโดยการวัดค่า S และ ค่า Ke ทุก 2-3 เดือน
2. ผู้ป่วยhemodialysisที่ทำการศึกษา ใช้วิธีการบริหาร heparin โดยconstant infusion method สามารถลด dialyzer clotting ได้ดีกว่าวิธีอื่นๆ
3. ผู้ป่วย ที่ทำhemodialysis และมีตัวแปรที่เพิ่มโอกาสเกิด dialyzer clotting ควรปรับheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์โดยควบคุมให้ ACT มากกว่า 2 เท่าของค่าพื้นฐาน
4. ผู้ป่วยhemodialysis อัตราเสี่ยงสูงภาวะแทรกซ้อนต่อการเลือดออกง่าย ควรปรับheparin ตามเภสัชจลนศาสตร์โดยควบคุมให้ ACT 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน
5. การปรับขนาด heparin ตามความเหมาะสมสามารถลดปริมาณการใช้ heparin ลง มากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ลดค่าใช้จ่ายสิ้นเปลืองโดยไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม
6. ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของheparin สามารถใช้ coagulation test วิธีอื่นมาดัดแปลงใช้กับผู้ป่วยhemodialysis ตามความเหมาะสมกับที่มีอยู่ในโรงพยาบาลนั้นๆได้

รายการอ้างอิง

1. Richard D. Swartz Hemorrage during High-Risk hemodialysis using Controlled Heparinization Department on Internal medicine,Devision of Nephrology,University of Michigan,Ann Arbor Mich USA **Nephron** 1981 ; 28 : 65-8.
2. Ivanovich P,Xu CG ,Kwaan HC ,Hathiwala S Studies of coagulation and platelet function in heparin free hemodialysis.**Nephron** 1983 ; 33 : 116-20.
3. Ireland H,Lane DA,,Curtis JR. Objective assessment of heparin requirements for hemodialysis in humans.**J Lab Clin Med** 1984 ; 103 : 643 - 52.
4. Thomas C. Jannett,Michael G Wise,Nancy H Shanglin ,and Paul W sanders department of Electrical Engineering Medicine and Physiology The University of Alabama at Birmingham,USA Adaptive control of anticoagulant During hemodialysis **Kidney International** 1994 ; 45 : 912 – 915.
5. Lijnen HR, Collen D. Development of new fibrinolytic agents. In : Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. Haemostasis and Thrombosis. **Singapore : Churchill Livingstone**, 1994:625-37.
6. Rijken DC, Wijngaards G, Jong ZD, et al. Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. **Biochem Biophys Acta** 1979;580:140-53.
7. Wun TC, Capuno A. Spontaneous fibrinolysis in whole human plasma. Identification of tissue activator-related protein as the major plasminogen activator causing spontaneous activity in vitro. **J Biol Chem** 1985;260:5061-6.
8. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator : role of fibrin. **J Biol Chem** 1982;257:2912-9.
9. Banyai L, Varadi A, patthy L. Common evolutionary origin of the fibrin – binding structures of fibronectin and tissue-type plasminogen activator. **FEBS** Lett 1983;163:37-41.
10. Zonneveld AJ, Veerman H, Pannekoek H. On the interaction of finger and the kringle-2 domain of tissue type plasminogen activator with fibrin. **J Biol Chem** 1986;261:1424-8

11. Haijar KA, Hamel NM, Harpel PC, Nachman RL. Binding of tissue plasminogen activator to cultured human endothelial cells. **J Clin Invest** 1987;80:1712-9.

12. Heeb MJ, Espana f, Geiger M, et al. Immunological Identity of heparin-dependent plasma and urinary protein C inhibitor and plasminogen activator inhibitor-3. **J Biol Chem** 1987;262:15813-6.

13. . Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA, Loskutoff DJ. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin-1. **J Clin Invest** 1986;75:578-9.

14. Lindsay RM,Moorthy AV,Koens F, Linton AL Platlet function in dialyzed and nondialyzed patients with chronic renal failure **Clin Nephrol** 1975 ; 4 : 52.

15. Bazilinski N, Shayky M, Dunea G. Inhibition of platelet function by uremic middle molecules. **Nephron** 1985 ; 40 : 423 - 8.

16. Diminno G, Martinez J, McKean M-L. Platelet dyxfunction in uremia: multifaceted defect partially corrected by dialysis. **Am J Med** 1985 ; 79 : 552 - 9.

17. Escolar G, Cases A, Bastida E. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. **Blood** 1990; 76: 1336.

18. Remuzzi G, Livio M, Cavenaghi AE, Marchesi D, Mecca G, Donati MB, de Gaetano G. Unbalanced prostaglandin synthesis and plasma factors in uraemic bleeding: a hypothesis. **Thromb Res** 1978; 3: 531.

19. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. **Lancet** 1988; 1: 1205.

20. Remuzzi G,Benigni A,Dodesini Schieppati,Gotti E,Livio M,Mecca G,Donati MB,De Gaetano G:Platelet function in patients on maintenance hemodialysis:**Clinical Nephrology** 1982 ; 17 : 60 – 3.

21. Sebekova K,Opathny JR,Dzurik Plasma level of 5 hydroxy indole acetic acid in chronic renal insufficiency and their effect on platelet aggregation **Nephron** 1991 ; 58 : 253 - 4.

22. Wirtz JM, van Esser JWJ, Hamulyak K, Leunissen KML, van Hooff JP. The effects of recombinant human erythropoietin on hemodialysis and fibrinolysis in hemodialysis patients. **Clin Nephrol** 1992 ; 38 : 277 - 82.

23. Yaylor JE, Belch JF, McLaren M, Henderson IS, Stewart WK. Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. **Kidney Int** 1993 ; 44 : 182 - 90.

24. Standage BA, Schuman ES, Ackerman D, Gross G, Ragsdale JW. Does the use of erythropoietin in hemodialysis patients increase dialysis graft thrombosis rates? **Am J Surg** 1993; 165: 650 - 4.

25. Arinsoy T, Ozdemir O, Arik N. Recombinant human erythropoietin treatment may induce antithrombin-III depletion. **Nephron** 1992; 7: 1072-3.

26. Choay J ,Petitou M The chemistry of heparin ;a way to understand its mode of action **Med J Aust** 1986;144: 7-10.

27. Rosenberg RD ,Bauer KA The heparin antithrombin system : A natural anticoagulant mechanism In :Colman RW Hirsh J,Marder VJ,Salman EW,eds Hemostasis and thrombosis :**basic principles and clinical practice** third edition philadelphia:J.B Lippincott : 837-60.

28. Hirsh J,Rachke R,Warbentin TE,Dalen JE,Deykin D and Poller L Heparin :mechanism of action,pharmacokinetics,dosing considerations,monitoring,efficacy,and safety **Chest** 1995;108(suppl):258s-75s.

29. Farrell PC, Ward RA, Schindhelm K, Gotch FA. Precise anticoagulation for routine hemodialysis. **J Lab Clin Med** 1978; 92: 164-76.

30. Kandrotas RJ, Gal P, Douglas JB, et al. Heparin pharmacokinetics during hemodialysis. **Ther Drug Monit** 1989; 11: 674-9.

31. Grant ME, Lovell HB, Wiegmann TB. Current use of anticoagulation in hemodialysis. **Semin Dial** 1991; 4: 168-73.

32. Mather,J.F;Lapierre,L;Schreiner,G.E;Geiger,M;Westervelt,F.B:Regional heparinization for hemodialysis **New England J.Med** 1968; 268: 451-6.

33. total dose heparin **Kidney int** 1979; 16 : 513-8.

34. Keen ML, Gotch FA. Dialyzers and delivery systems. In: Cogan MG, Schoenfeld P, eds. **Introduction to Dialysis**, second edition. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1-66.

35. Gotch FA, Keen ML. Care of the patient on hemodialysis. In: Cogan MG, Schoenfeld P, eds. **Introduction to Dialysis**, second edition. New York: Churchill Livingstone, 1991: 101-76.

36. Peter .C Farrell,Richard A Ward ,Kiaus.Schindhelm and Frank A Gotch Kensington,N.S.W.,Australia and San francisco,Calif **Precise anticoagulation for routine hemodialysis** J Lab Clin Med 1978; 92(2): 164-76.

37. Lindsay RM, Smith A. Practical use of anticoagulants. In: Maher JF,ed. **Replacement of Renal Function by Dialysis**, third edition. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1989: 246-75

38. Ward DM. Anticoagulation in patients on hemodialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentole DE, eds. **Clinical Dialysis**, third edition. New Jersey: Appleton & Lange, 1995: 142-55

39. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. **N Engl J Med** 1977; 296: 769.

40. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow DF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. **N Engl J Med** 1980; 302: 89.

41. O'Brien JR. Antithrombin III and heparin clotting times in atherosclerosis and thrombosis. **Thromb Diath Haemorrh** 1974; 32: 116

42. Rucinski B, Niewiarowski J, James P, Walz DA, Budzynski AZ. Antiheparin proteins secreted by human platelets: purification, characterization, and radioimmunoassay. **Blood** 1979; 53: 47.

43. Caruana RJ, Keep DM. Anticoagulation. In: Daugirdas JT, Ing TS, eds. **Handbook of Dialysis,**, second edition. New York: Little, Brown and Company, 1994: 121-36.

44. Penner JA. Experience with a thrombin clotting time assay for measuring heparin activity. **Am J Clin Pathol** 1974; 61: 645

45. Ward DM. The approach to anticoagulation in patients treated with extracorporeal therapy in the intensive care unit. **Adv Renal Replacem Ther** 1997; 4: 160-73.

46. Farrell PC. Heparin modeling. In: Nissenson AR, Fine RN, eds. **Dialysis therapy**, second edition. Singapore: Hanley & Belfus, Inc., 1993: 82-5.

47. Glaser P, Guedsder R, Rouby J, Eurin VB. Hemodialysis without heparin is possible. **Lancet** 1979; 1: 579.

48. Casati S, Graziani G, Ponticelli C. Hemodialysis without anticoagulants in patients with high bleeding risk. **Int J Artif Organs** 1982; 5: 233-6.

49. Casati S, Moia M, Graziani G, Cantaluppi A, Citterio A, Mannucci PM, Ponticelli C. Hemodialysis without anticoagulants: Efficacy and hemostatic aspects. **Clin Nephrol** 1984; 21: 102-5.

50. Ivanovich P, Xu CG, Kwaam HC, Hathiwata S. Studies of coagulation and platelet functions in heparin-free hemodialysis. **Nephron** 1983; 33: 116-20.

51. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. **Am J Kidney Dis** 1985; 5: 32-5.

52. Schwab SJ, Onorato JJ, Sharnar LR, et al. Hemodialysis without anticoagulation: One-year prospective trial in hospitalized patients at risk of bleeding. **Am J Med** 1987; 83: 405-10.

53. Gordon LA, Simon ER, Richards JM. Studies in regional heparinization. II. Artificial kidney hemodialysis without systemic heparinization - preliminary report of a method using simultaneous infusion of heparin and protamine. **N Engl J Med** 1956; 255: 1063-6.

54. Lindholm DD, Murray JS. A simplified method of regional heparinization during hemodialysis according to a predetermined formula. Trans **ASAIO** 1964; 10: 92-7.

55. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high risk hemodialysis: regional versus low dose heparin. **Kidney Int** 1979; 16: 513-8.

56. Vigano G, Schieppati A, Remuzzi G. Thrombogenesis and anticoagulation in patients undergoing chronic hemodialysis. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, eds. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 323-32

57. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. **Ann Intern Med** 1984; 100: 535-40.

58. Greinacher A, Potzsch B, Amirla J, et al. Heparin-associated thrombocytopenia: Isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-Heparin complex as the major antigen. **Thromb Haemost** 1994; 2: 247-51.

ภาคผนวก ก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>คำนิยามเบื้องต้น</u>

1. Anticoagulant response (R)

มีหน่วยเป็น วินาที หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นหลังผู้ป่วยได้รับเฮพพารินโดย วัดได้จากผลต่างระหว่างค่า ACT ก่อนและหลังให้เฮพพารินแล้วเป็นเวลา 3 นาที ซึ่งถือว่าเพียงพอสำหรับการกระจายไปทั่วระบบการไหลเวียน[23]

2. Heparin sensitivity (S)

มีหน่วยเป็น วินาทีต่อยูนิต S เป็นค่า coagulation time ที่เปลี่ยนแปลงไปต่อหนึ่งหน่วยยูนิตของ heparin จึงเทียบได้กับ slope ของกราฟเส้นตรงที่ plot ระหว่างขนาดของเฮพพารินที่ให้ในแกนนอน และค่า ACT (วินาที) หลังให้เฮพพารินในแกนตั้ง ค่า slope ของกราฟเส้นตรงที่ได้นี้แสดงถึง sensitivity ของขบวนการแข็งตัวของเลือดที่มีต่อเฮพพารินซึ่งอาจมีค่าแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย แต่ไม่ขึ้นกับน้ำหนักของผู้ป่วย

3. Heparin elimination constant (K_e)

คือ อัตราการขจัดเฮพพารินออกจากพลาสมา K_e มีหน่วยเป็นชั่วโมง[23] เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่เท่ากันจึงทำให้ heparin elimination rate constant (K_e) แตกต่างกัน ดังนั้นจึงต้องทราบการขจัดเฮพพาริน heparin elimination rate constant (K_e) ของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อช่วยในการคำนวณหา infusion rate ของเฮพพารินที่เหมาะสมได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข. ขั้นตอนการวัด ACT ด้วย เครื่อง hemochron

1วางหลอดทดลอง P214 ให้ ตั้งตรงกับพื้น,เขย่าให้สารเร่งการแข็งตัวของเลือดตกอยู่ส่วนก้นของหลอดทดลอง

2.ดูดเลือด 0.4 ซีซีโดยใช้ insulin syringe จาก blood tubing system

3.ใส่ตัวอย่างเลือดลงใน หลอดทดลอง P214 พร้อมกดปุ่ม เครื่อง hemochron ทันที

4.เขย่าหลอดทดลอง P214 ให้ผสมกับสารเร่งการแข็งตัวของเลือด

5.ใส่หลอดทดลอง P214 เข้าเครื่อง hemochron หมุนหลอดทดลองทวนเข็มนาฬิกา 2 รอบ

6.อ่านค่าการแข็งตัวของเลือดเป็น วินาที

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด จำนวน 30 ราย

Pt	Dry Wt	sex	Age	Hct1	Hct2	UF1	UF2	Kt/v1	Kt/v2
1	45.3	F	66	32.9	32.25	1547	907	2.66	1.97
2	36.5	F	67	38.8	31.2	2400	2900	1.6	1.95
3	55.5	F	42	32	33.9	3025	3600	1.54	1.68
4	45	F	71	28.8	28.25	2568	3580	1.66	2.19
5	50	F	74	36	39	3596	4200	2.25	1.54
6	42.5	F	31	30.25	33.65	2560	5260	1.25	1.55
7	41.5	F	58	34	32.7	3328	3465	1.72	2.02
8	38	F	19	26.7	28.1	2562	2130	1.82	1.74
9	50.5	M	46	32.5	34	2740	3220	1.64	2.04
10	55	F	45	31	32.2	3600	5420	1.64	1.24
11	42	M	41	29.8	31.3	2738	2400	1.57	2.26
12	53.5	F	35	29.4	32.6	3260	3540	2.8	2.5
13	51.3	M	64	38.8	36.6	3667	3087	1.94	1.87
14	48	F	42	34	32.3	3510	2833	1.71	2.07
15	54.5	F	45	35	35.6	3030	3626	1.87	1.75
16	62.5	M	47	25.7	29.8	4295	3897	2.43	2.23
17	59	M	51	38.5	40	2872	2842	1.81	1.51
18	52	M	54	29	27	3698	3654	1.99	1.33
19	58	F	62	31	32	5420	5655	1.63	2.01
20	48	M	47	29	30	4580	5666	2.11	1.86
21	52	F	34	30	32	3569	2500	1.86	1.96
22	54.5	M	78	26	25	3840	3170	1.12	1.26
23	52	F	46	31	29	5621	5488	1.75	1.64
24	37.5	M	64	28	27	5366	5369	1.66	1.9
25	49	F	36	34	32	3654	2655	1.86	1.96
26	52	F	59	33	35	5692	3688	1.98	1.66
27	38.5	M	56	27	28	3648	3256	1.45	1.63
28	58.5	M	53	34	34	5699	2457	1.41	1.47
29	52	F	58	31	32	5568	5368	1.56	1.35
30	64	M	73	36	37	1588	3058	0.92	1.14

Dry Wt = น้ำหนักตัวหลังฟอกเลือด UF = ultrafiltrate

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลการปรับขนาด heparin ตามเภสัชจลนศาสตร์

Pt	Bf1	Bf2	S	Ke	dose1	dose2	dose2.1	dose2.2
1	300	300	0.0375	0.56	6000	2095	1750	800
2	300	300	0.0345	0.268	6000	1751	1400	580
3	320	350	0.0865	0.336	6000	2711	1900	900
4	350	350	0.0455	0.658	6000	2385	1400	925
5	350	350	0.0245	0.125	6000	1970	2400	600
6	300	350	0.0335	0.151	6000	2078	1670	200
7	300	300	0.0545	0.618	6000	1080	880	100
8	300	300	0.0995	0.23	6000	910	670	120
9	400	350	0.0535	0.056	6000	1200	900	150
10	400	400	0.012	0.172	5000	1521	1070	230
11	400	400	0.0605	0.143	5000	1024	800	113
12	400	400	0.0455	0.536	5000	1257	900	480
13	400	400	0.0375	0.56	5000	350	1900	1060
14	400	400	0.0375	0.242	5000	1500	1150	280
15	400	400	0.03	0.09	5000	2201	1600	400
16	400	400	0.031	0.9	5000	5100	2100	1000
17	400	400	0.0355	0.309	5000	3450	1800	560
18	350	350	0.0456	0.239	4500	1250	800	225
19	350	350	0.0575	0.512	4500	2500	500	1000
20	300	300	0.085	0.184	4500	1100	800	100
21	300	300	0.0485	0.454	5000	2720	1100	540
22	250	250	0.0588	0.314	4500	2900	650	11258
23	250	250	0.0856	0.195	4500	1700	800	450
24	300	300	0.042	0.476	4500	3000	1600	700
25	250	250	0.0324	0.426	4500	3600	1600	1000
26	300	300	0.0445	0.513	4500	3200	1200	1000
27	250	250	0.0596	0.2	4500	1800	700	550
28	300	300	0.045	0.464	4500	2800	800	1000
29	400	350	0.0512	0.45	4500	2600	1100	750
30	250	250	0.0432	0.55	4500	3600	1500	1050

Dose 1 = ขนาดheparin conventional program Dose 2 = ขนาดheparin strict program

Dose 2.1 =bolus Dose 2.2 =maintenance dose

ภาคผนวก ค

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>ใบยินยอมเข้ารับการตรวจรักษาในโครงการวิจัย</u>

ชื่อโครงการ

ประสิทธิภาพของการใช้เภสัชจลนศาสตร์ในการปรับขนาดเฮพพารินในระหว่างการทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

คำชี้แจง

ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีความจำเป็นต้องใช้เฮพพารินเป็นสารป้องกันเลือดแข็งตัวระหว่างการฟอกเลือด จึงต้องปรับขนาดยาเพื่อให้เลือดแข็งตัวช้าลงในปริมาณที่พอเหมาะไม่มากไปและไม่น้อยไป

ในการศึกษานี้ แพทย์จะตรวจหาระยะเวลาในการเกิดลิ่มเลือด โดยจะดูดเลือดจำนวนทั้งหมด 2 มิลลิลิตร หรือเท่ากับ ครึ่งช้อนชา จากสายนำเลือดเข้าเครื่องไตเทียมไปวิเคราะห์เพื่อนำมาคำนวณการปรับขนาดยาเฮพพารินที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนต่อไป การศึกษานี้ผู้ป่วยจะไม่เจ็บตัวมากขึ้น, ไม่ต้องเจาะเลือด, ไม่ต้องรับยาฉีด หรือยารับประทานเพิ่มขึ้นและไม่ต้องใช้ค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในการตรวจเลือด

ประโยชน์ที่ได้รับคือ ผู้ป่วยจะได้รับการปรับปริมาณเฮพพารินที่เหมาะสมต่อไป

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิผู้ป่วย

ผู้ป่วยสามารถปฏิเสธการตรวจเลือดและการติดตามอาการดังกล่าวได้ตลอดเวลาโดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ต่อไป

ลงชื่อ.....

(พญ.ชัญชนา บุญญไกร)

แพทย์ผู้ทำการวิจัย

ลงชื่อ.....

(ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า)

หัวหน้าหน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชื่อ แพทย์หญิง ชัญชนา บุญญไกร

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ.2530-2535	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ.2537-2539	แพทยศาสตรบัณฑิตสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ.2540-2542	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

พ.ศ.2535-2536	แพทย์ทั่วไป โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17 จังหวัดสุพรรณบุรี
พ.ศ.2539-2540	แพทย์อายุรกรรมสาขา โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17 จังหวัดสุพรรณบุรี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย