การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น
กับแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

นาย จุลภัทร ยศสุนทรากุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN: 974-17-7113-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN ON-LINE HEMODIAFILTRATION AND CONVECTIVE CONTROL DOUBLE HIGH FLUX HEMODIAFILTRATION

Mr. Chunlapat Yossundharakul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2004

ISBN: 974-17-7113-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นกับแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น
โดย	นาย จุลภัทร ยศสุนทรากุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…….. ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)

…….. กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันชาย สิทธิพันธุ์)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุลภัทร ยศสุนทรากุล : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นกับแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ล ไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (A COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN ON-LINE HEMODIAFILTRATION AND CONVECTIVE CONTROL DOUBLE HIGH-FLUX HEMODIAFILTRATION) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง ; 55 หน้า. ISBN : 974-17-7113-4.

อัตราการเจ็บป่วยและการตายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูง ส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการคั่งของของเสียโมเลกุลใหญ่ในร่างกาย การฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นซึ่งใช้ทั้งหลักการแพร่และการพาทำให้ขจัดสารโมเลกุลใหญ่ได้ดีกว่าการฟอกเลือดแบบธรรมดา แต่การฟอกเลือดด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องใช้เครื่องไตเทียมระบบฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นโดยเฉพาะซึ่งมีระบบที่ซับซ้อนและราคาแพง การฟอกเลือดอีกเทคนิคหนึ่ง คือ คอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ล ไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ซึ่งใช้เพียงตัวกรองเลือด 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม เครื่องไตเทียมมาตรฐานทั่วไปก็สามารถทำวิธีนี้ได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบการขจัดสารเบต้าเบต้าทูไมโครโกลบูลินระหว่างการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น และแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ล ไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 12 รายซึ่งได้รับการฟอกเลือดมานานอย่างน้อย 6 เดือนก่อนเริ่มการวิจัยจะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวทั้งสองวิธีโดยสุ่มเลือกว่าจะฟอกด้วยวิธีใดก่อน เพื่อขจัดตัวแปรเรื่องพื้นที่ผิวของตัวกรอง วิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นจะใช้ตัวกรองเลือด 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรมเช่นเดียวกันและให้สารน้ำทดแทนหลังตัวกรองในขนาดร้อยละ 25 ของอัตราเร็วเลือดที่สามารถเปิดได้

ผลการศึกษาพบว่าข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลที่เกี่ยวกับการฟอกเลือดไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม การฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น มีค่าการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยรวม 134.55$\pm$16.18 มิลลิลิตรต่อนาที มากกว่าแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นซึ่งมีการขจัด 112.38$\pm$17.03มิลลิลิตรต่อนาที ($p<0.001$) โดยแยกเป็นการขจัดที่เกิดจากการแพร่ และการพาซึ่งมีค่า 115.99$\pm$18.75มิลลิลิตรต่อนาที มากกว่า 98.47$\pm$20.24มิลลิลิตรต่อนาที ($p=0.047$) ส่วนการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรองนั้นมีค่าไม่แตกต่างกันคือ 18.56$\pm$14.01 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับ 13.91$\pm$14.23มิลลิลิตรต่อนาที ($p=0.519$) ส่วนการขจัดสารยูเรียและการขจัดฟอสเฟตไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (2.33$\pm$0.45 เทียบกับ 2.4$\pm$0.37, $p=0.53$ และ 244.41$\pm$77.37 เทียบกับ 242.83$\pm$ 57.04 มิลลิลิตรต่อนาที, $p=0.96$)

กล่าวโดยสรุปการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นด้วยตัวกรองเลือด 2 ตัว มีอัตราการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน มากกว่าการฟอกเลือดแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น โดยส่วนหนึ่งเป็นผลจากการที่มีอัตราการให้สารน้ำทดแทนที่คงที่มากกว่า

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ปีการศึกษา 2547	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4674709230 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)
KEYWORD: BETA-2 MICROGLOBULIN / ON-LINE HEMODIAFILTRATION / DOUBLE HIGH FLUX

CHUNLAPAT YOSSUNDHARAKUL : A COMPARISON OF EFFICACY BETWEEN ON-LINE HEMODIAFILTRATION AND CONVECTIVE CONTROL DOUBLE HIGH FLUX HEMODIAFILTRATION. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D. 55 pp. ISBN : 974-17-7113-4.

Background. Convective therapies have more effective to remove larger toxic molecules than conventional hemodialysis. Although on-line hemodiafiltration (on-line HDF) could provide both diffusion and convection, the procedure needs a sophisticated and expensive hemodiafiltration machine. Convective-control double high-flux hemodiafiltration (CC-DHF) was set up only a standard hemodialysis machine and using two high flux dialyzer. Aim of this study was to compare beta-2 microglobulin removal between two HDF techniques.

Method. Experimental cross over trial between on-line HDF and CC-DHF was performed in 12 chronic hemodialysis patients who had treatment with hemodialysis for at least 6 mo. To eliminate confounding factors, on-line HDF was also set up using two high-flux dialyzers connected in serial. The replacement flow rate in both techniques were 25% of blood flow rate in post dilution.

Result. There were no significant differences in basic hemodialysis data among on-line HDF and CC-DHF groups. On-line HDF could provide higher total beta-2 microglobulin clearance than CC-DHF (134.55$\pm$16.18 vs.112.38$\pm$17.03 ml/min, $p<0.05$). For dialysate clearance (convection+diffusion), on-line HDF also provide higher dialysate clearance than CC-DHF, but there were no significant differences in adsorptive clearance. There were no significant differences in value of *Kt/V*urea and phosphate clearance between on-line HDF and CC-DHF (2.33$\pm$0.45 vs. 2.4$\pm$0.37 and 244.41$\pm$77.37 vs. 242.83$\pm$57.04 ml/min).

Conclusion. On-line HDF could provide higher beta-2 microglobulin removal than CC-DHF, magnitude of which is correlated to constant rate of fluid replacement.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2004	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยดีจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้ ได้แก่ ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา เป็นผู้ให้คำแนะนำถึงรูปแบบและแนวทางในการวิจัยที่เหมาะสม ติดตามผล สอบถามถึงปัญหาและให้ความช่วยเหลือมาโดยตลอด อาจารย์นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล เป็นผู้ให้คำแนะนำและความรู้ด้านเทคนิคการฟอกเลือดและการวิจัย รวมถึงชี้ให้เห็นข้อบกพร่องต่างๆ ทำให้ขั้นตอนการวิจัยมีความสมบูรณ์มากขึ้น อาจารย์นายแพทย์ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล ซึ่งมีความรอบรู้เชี่ยวชาญในด้านการฟอกเลือดเป็นอย่างมาก รวมถึงเป็นผู้ที่มีส่วนในการดัดแปลงค้นคิดเทคนิคการฟอกเลือดแบบคอนเวคทีฟ คอนโทรดับเบิ้ล ไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ได้ถ่ายทอดความรู้รวมถึงเทคนิคการฟอกเลือดและการวิจัยอย่างครบถ้วน นายแพทย์อัญชนะ พานิช เป็นผู้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในด้านการเก็บตัวอย่างและการวิเคราะห์ข้อมูล รวมถึงข้อแนะนำในการเขียนงานวิจัยด้วย นพ. อัษฎาศ์ ลีฬวนิชกุล เป็นผู้ให้คำแนะนำให้ด้านการวิเคราะห์ข้อมูลและการนำเสนองานวิจัย อ. อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์และเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการซึ่งได้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจำนวนมาก เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตทุกท่านซึ่งมีจิตใจเอื้อเฟื้อและได้ให้กำลังสนับสนุนการวิจัยโดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ในท้ายที่สุดและสำคัญที่สุด ขอขอบคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านที่ยอมสละเวลาและให้ความร่วมมือจนส่งผลให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญแผนภูมิกราฟ..... ญ

สารบัญรูป..... ฏ

บทที่

1. บทนำ..... 1

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย..... 1

คำถามของการวิจัย..... 2

วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2

สมมติฐานของการวิจัย..... 2

กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 3

วิธีการดำเนินงานโดยย่อ..... 3

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 3

2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 4

Uremic toxins..... 4

คุณสมบัติทางกายภาพและเภสัชจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 6

ความสำคัญทางคลินิกของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 7

ลักษณะทางคลินิกและกลไกการเกิดโรคเบต้าทูอะมัยลอยโดซิส..... 8

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยการล้างไต..... 10

3. วิธีการวิจัย..... 25

ประชากรและตัวอย่าง..... 25

การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... 25

การสังเกตและการวัด..... 26

บทที่		หน้า
	การรวบรวมข้อมูล	27
	การวิเคราะห์ข้อมูล	28
4.	ผลการวิจัย	29
	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	29
	ผลการศึกษา	30
5.	สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	37
	อภิปรายผลการวิจัย	37
	สรุปผลการวิจัย	42
	ข้อเสนอแนะ	43
	รายการอ้างอิง	44
ภาคผนวก		48
	ก. วิธีการคำนวณการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน	49
	ข. วิธีการคำนวณอัตราส่วนการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน	51
	ค. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	52
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	55

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1. แสดง uremic toxins ชนิดต่างๆ แบ่งตามขนาดโมเลกุลและการจับกับโปรตีน. 5

ตารางที่ 2. แสดงคุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่าง ๆ กัน..... 14

ตารางที่ 3. แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา..... 29

ตารางที่ 4. แสดงข้อมูลที่เกี่ยวกับการฟอกเลือด..... 30

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1. เปรียบเทียบรูปร่างจาก X-ray crystallography ระหว่างเบต้าทูไมโครโกลบูลินกับอัลบูมิน..... 6

รูปที่ 2. ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มต้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด CTS. 8

รูปที่ 3. ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือดและจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS 8

รูปที่ 4. อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis เปรียบเทียบกับ low-flux hemodialysis..... 12

รูปที่ 5. อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis เปรียบเทียบกับ post dilution hemofiltration 12

รูปที่ 6. อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis ปรียบเทียบกับ hemodiafiltrationที่ convection rate 80c.c./min และ 120 c.c./min..... 13

รูปที่ 7. แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration..... 16

รูปที่ 8. แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ original Double high-flux hemodiafiltration... 17

รูปที่ 9. แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ Convective-Control Double high-flux hemodiafiltration..... 17

รูปที่ 10. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction rate)..... 19

รูปที่ 11. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน..... 19

รูปที่ 12. ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดตามระยะเวลา..... 20

รูปที่ 13. ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน จากการศึกษาของ Ward และคณะ..... 21

รูปที่ 14. แสดงค่า *Kt/V* ตลอดระยะเวลา 6 เดือนที่ฟอกเลือดด้วย CC-DHF 22

รูปที่ 15. แสดงค่า Beta-2 microglobulin clearance ตลอดระยะเวลา 6 เดือนที่ฟอกเลือดด้วย CC-DHF..... 22

หน้า

รูปที่ 16. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนกเป็นการขจัดโดยการแพร่ร่วมกับการพา (dialysate clearance) การดูดซับ (adsorptive clearance) และการขจัดรวม (total clearance)..... 31
รูปที่ 17. อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (Beta-2 reduction ratio) ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี 32
รูปที่ 18. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง..... 33
รูปที่ 19. ค่า single-pool Kt/V ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี..... 34
รูปที่ 20. ค่า Urea Reduction Ratio (URR) ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี..... 35
รูปที่ 21. การขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี..... 36
รูปที่ 22. แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration 38
รูปที่ 23. การลดลงของ sieving coefficient..... 40
รูปที่ 24. แบบจำลองของ three-compartment..... 40
รูปที่ 25. แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารยูเรียในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration... 41

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในปัจจุบันพบว่าการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูงแม้ว่าจะมีการพัฒนาวิธีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ที่ดีขึ้นแล้ว โดยสาเหตุส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการคั่งของสารภายในร่างกาย ที่เรียกว่า uremic toxins แต่เดิมมีการใช้อัตราการขจัดสารยูเรียซึ่งเป็น uremic toxin ขนาดเล็กเป็นตัวบ่งบอกถึงความเพียงพอในการบำบัดทดแทนไต แต่ในระยะหลังพบว่ายังมีสารอื่น ๆ ที่มีความสำคัญในการเกิดโรคและความเจ็บป่วยในผู้ป่วยไตวายโดยเฉพาะสารโมเลกุลใหญ่ เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) ซึ่งจะทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า เบต้าทูอะมัยลอยโดสิส (beta-2 amyloidosis) นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอาจมีผลต่ออัตราการป่วยและตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ด้วย การฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐานสามารถขจัดสารดังกล่าวออกจากร่างกายได้น้อย เนื่องจากเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ จึงจำเป็นต้องใช้วิธีการฟอกแบบประสิทธิภาพสูง (high efficiency hemodialysis)

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการฟอกเลือดที่เรียกว่าวิธีฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (hemodiafiltration) ซึ่งถือว่ามีประสิทธิภาพสูงสุดในการขจัดของเสีย (uremic toxins) ขนาดต่างๆ ออกได้มากที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากเป็นการฟอกเลือดโดยอาศัยกระบวนการทั้งการแพร่ (diffusion) และ การพา(convection) ซึ่งเป็นกลไกหลักในการขจัดของเสียโมเลกุลเล็ก เช่น สารยูเรีย และ ของเสียโมเลกุลใหญ่ เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ตามลำดับ

ในปัจจุบันหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration 2 วิธี คือ เทคนิค on-line hemodiafiltration ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐาน นิยมใช้กันในต่างประเทศ และใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดวิธีมาตรฐานเดิม ซึ่งก็คือ high-flux hemodialysis ส่วนเทคนิคที่สองคือ แบบ double high-flux hemodiafiltration นั้นเป็นเทคนิคที่พัฒนาขึ้นภายหลังโดย George Washington University โดยทั้ง 2 วิธีมีหลักการคล้ายคลึงกัน แต่มีรายละเอียดต่างกันคือ แบบ on-line hemodiafiltration จะมีการให้สารน้ำทดแทน (substitute fluid) ผ่าน substitute fluid pump เข้าสู่ผู้ป่วยโดยตรง ในขณะที่ แบบ double high-flux hemodiafiltration เป็นการใช้ตัวกรอง (dialyzer) 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม โดยมี dialysate flow restrictor บังคับอัตราการไหลของน้ำยา

dialysate โดยจะมีการให้สารน้ำทดแทน (substitute fluid) ผ่านตัวกรองที่สอง โดยวิธี back diffusion ซึ่งเทคนิคนี้ทางหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้พัฒนาให้สามารถปรับระดับของ dialysate flow restrictor ได้ โดยใช้ C-clamp ทำให้สามารถกำหนดอัตราการขจัดของเสียโดยการพา (convection) ได้ไม่แตกต่างจากระบบ on-line hemodiafiltration เดิม เรียกระบบที่พัฒนาขึ้นใหม่นี้ว่า convective control double high-flux hemodiafiltration ซึ่งจะมีข้อได้เปรียบในแง่ค่าใช้จ่ายและเครื่องมือ คือ ไม่ต้องใช้เครื่องไตเทียมระบบ hemodiafiltration โดยเฉพาะ ทั้งนี้เนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้ substitute fluid pump เครื่องไตเทียมระบบ hemodialysis ทั่วไป ที่มีระบบควบคุม ultrafiltration ที่แม่นยำก็สามารถทำได้ นอกจากนี้ยังไม่จำเป็นต้องใช้ substitute line เพิ่มเติมด้วย แต่ในแง่ประสิทธิภาพแล้วจนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพในการขจัดของเสีย (uremic toxins) ทั้งสารโมเลกุลเล็ก เช่น ยูเรีย และสารโมเลกุลใหญ่ เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ระหว่างเทคนิคทั้งสอง ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาเปรียบเทียบนี้

คำถามของการวิจัย

1. การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น แตกต่างจากแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นหรือไม่
2. การขจัดสารยูเรียเมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นแตกต่างจากแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น หรือไม่

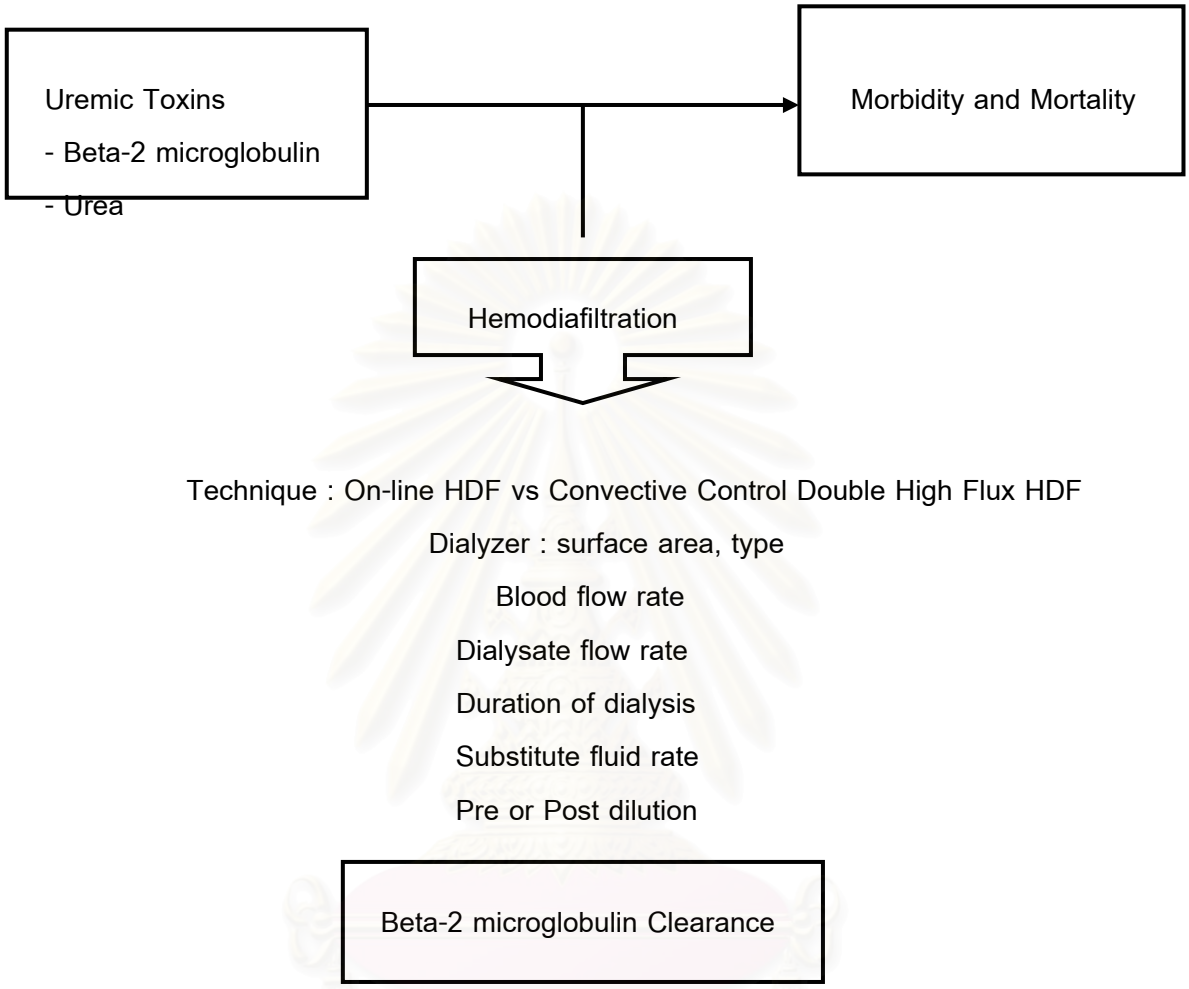
วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงการขจัดสารเบต้าเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น และแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น
2. เพื่อศึกษาถึงการขจัดสารยูเรียในการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น และแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

สมมติฐานของการวิจัย

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเมื่อใช้เทคนิคการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ไม่แตกต่างจากแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

กรอบแนวความคิดในการวิจัย



วิธีการดำเนินงานโดยย่อ

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ experimental แบบ cross over design โดยศึกษาการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก เปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration กับแบบ convective control double high-flux hemodiafiltration

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ได้ทราบถึงประสิทธิภาพในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน และยูเรียไนโตรเจน เปรียบเทียบกันระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิค on-line hemodiafiltration กับ convective control double high-flux hemodiafiltration

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันพบว่าการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังคงสูง แม้ว่าจะมีการพัฒนาวิธีการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ที่ดีขึ้นแล้ว ทั้งวิธีการฟอกเลือด (hemodialysis) และวิธีการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) (1) โดยสาเหตุส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากการคั่งของสารภายในร่างกาย ที่เรียกว่า uremic toxins ซึ่งสามารถแบ่งสารนี้ออกเป็น ชนิดโมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำ. ชนิดที่จับกับโปรตีน และชนิดโมเลกุลใหญ่ (2) ดังรายระเอียดในตารางที่ 1

ในอดีตสารยูเรียเป็น uremic toxin ทีได้รับความสนใจมากที่สุด โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วย (morbidity) และการเสียชีวิต (mortality) ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงใช้อัตราการขจัดของสารยูเรียเป็นตัวกำหนดค่าความเพียงพอของการบำบัดทดแทนไต ในปัจจุบันพบความสำคัญของ uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่มากขึ้นโดยเชื่อว่ามีผลต่อการเจ็บป่วยเช่นเดียวกัน โดยสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin) เป็นสารในกลุ่มนี้ที่ได้รับความสนใจและศึกษากันมากที่สุด คือนอกจากจะมีการคั่งของสารนี้เมื่อไตทำงานลดลงแล้ว สารนี้ยังสามารถสะสมในเนื้อเยื่อทำให้เกิดโรคที่เรียกว่า เบต้าทูอะมัยลอยโดซิส (beta-2 amyloidosis) (3)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดง uremic toxins ชนิดต่างๆแบ่งตามขนาดโมเลกุลและการจับกับโปรตีน

Small water solublesolutes	Protein-bound solutes	Middle molecules
Asymmetric dimethylarginine	3-Deoxyglucosone	Adrenomedullin
Benzylalcohol	CMPF	Atrial natriuretic peptide
β-Guanidinopropionic acid	Fructoselysine	β2-Microglobulin
β -Lipotropin	Glyoxal	β-Endorphin
Creatinine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Cytidine	Homocysteine	Clara cell protein
Guanidine	Hydroquinone	Complement factor D
Guanidinoacetic acid	Indole-3-acetic acid	Cystatin C
Guanidinosuccinic acid	Indoxyl sulfate	Degranulation inhibiting protein I
Hypoxanthine	Kinurenine	Delta-sleep-inducing peptide
Malondialdehyde	Kynurenic acid	Endothelin
Methylguanidine	Methylglyoxal	Hyaluronic acid
Myoinositol	N-carboxymethyllysine	Interleukin 1 β
Orotic acid	P-cresol	Interleukin 6
Orotidine	Pentosidine	Kappa-Ig light chain
Oxalate	Phenol	Lambda-Ig light chain
Pseudouridine	P-OHhippuric acid	Leptin
Symmetric dimethylarginine	Quinolinic acid	Methionine-enkepahlin
Urea	Spermidine	Neuropeptide Y
Uric acid	Spermine	Parathyroid hormone
Xanthine		Retinol binding protein
		Tumor necrosis factor alpha

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คุณสมบัติและจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (4,5)

สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเป็นสารประกอบโปรตีน ประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 100 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 11,800 ดาลตัน เป็นส่วนประกอบสำคัญของสายเบต้าใน human leukocyte antigen (HLA) class 1 ซึ่งจะพบอยู่บริเวณผิวเซลล์ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิด นอกจากนี้ยังพบได้ในสารคัดหลั่งเช่น น้ำไขข้อ, ปัสสาวะ โดยในเลือดจะอยู่ในรูปสารโมเลกุลเดี่ยว (unbound monomer) ในคนปกติมีระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในซีรั่มประมาณ 1.5-3 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) 2-3 ลิตร (ร้อยละ 6 ของน้ำหนักตัว) มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2.5 ชั่วโมง เมื่อถูกนำออกจากร่างกายและปั่นแยกเป็นซีรั่มจะสามารถเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 0-4 องศาเซลเซียสได้นาน 1 สัปดาห์และ -70 องศาเซลเซียสได้นาน 1 ปี

รูปที่1 เปรียบเทียบรูปร่างจาก X-ray crystallography ระหว่างเบต้าทูไมโครโกลบูลินกับอัลบูมิน

ในคนปกติจะมีอัตราการสร้างประมาณ 2-4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนั้นพบว่ามีอัตราการสร้างมากกว่าเล็กน้อย จากการศึกษาโดยใช้สารรังสีติดฉลากเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (radiolabeled beta-2 microglobulin) พบว่ามีอัตราการสร้าง 4.49$\pm$2.6 เมื่อเทียบกับ 3.68$\pm$1.43 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันในคนปกติ โดยปัจจัยมี่มีผลเพิ่มการสร้างได้แก่ ภาวะการอักเสบเรื้อรัง, ภาวะเลือดเป็นกรด, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด cuprophane เป็นต้น ส่วนการขจัดนั้นจะถูกขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก (มากกว่าร้อยละ 95) โดยหลังจากผ่านการกรองที่ โกรเมอรูลัส (glomerulus) แล้วจะถูกดูดกลับและทำลาย (catabolism) ที่ท่อไตส่วนต้น ดังนั้นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงมีการคั่งของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน โดยมีระดับของสารในซีรั่มสูงกว่าคนปกติ 60 เท่าคือประมาณ 12.5-92 มิลลิกรัมต่อลิตร

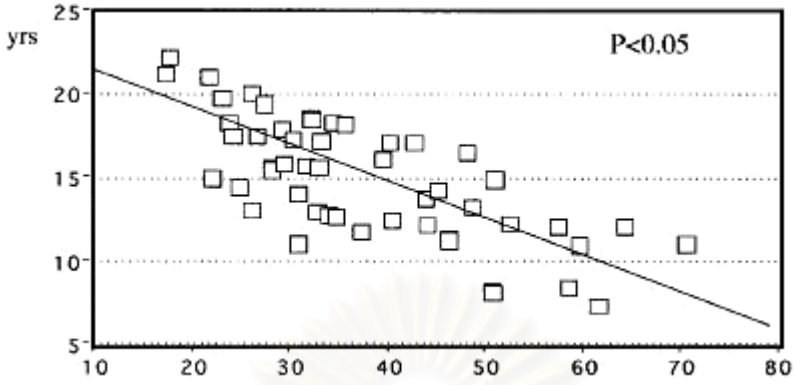
มีความพยายามที่จะสร้างแบบจำลองขึ้นมาเพื่ออธิบายจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในร่างกาย ซึ่งพบว่า one-compartment model ไม่สามารถอธิบายได้เพียงพอ ในปี พ.ศ. 2534 Odelle และคณะ (6) ได้สร้างแบบจำลองจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 5 ราย ที่รักษาด้วยการฟอกเลือด พบว่า three-compartment model สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในขณะที่ทำการฟอกเลือดได้ดีที่สุด Odelle อธิบายว่า compartment ดังกล่าวประกอบด้วย compartment แรกมีขนาดเล็กสามารถเข้าสู่สมดุลได้อย่างรวดเร็วซึ่งน่าจะเป็นอวัยวะภายในเนื่องจากมีโครงสร้างของหลอดเลือดแบบเปิด compartment ที่สองมีขนาดใหญ่กว่าและเข้าสมดุลช้ากว่าและ compartment ที่ 3 คือ พลาสมา

ความสำคัญทางคลินิกของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

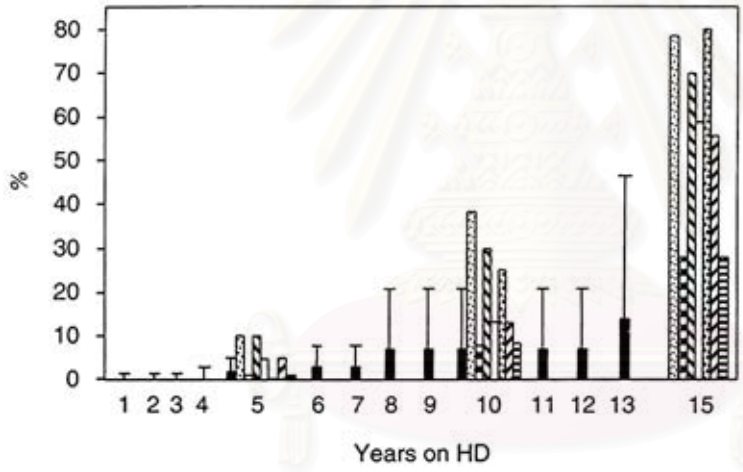
ในปี พ.ศ.2518 Warren และ Otieno (7) พบว่าอุบัติการณ์ของ carpal tunnel syndrome (CTS) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยในระยะแรกเชื่อว่าเกิดจากการทำเส้นเลือดเทียม (vascular access placement)

ในปี พ.ศ.2521 Kenzora (8) รายงานการพบสารอะมัยลอยด์ ในเนื้อเยื่อ carpal tunnel เป็นครั้งแรก ในระยะต่อมาพบว่าอาการทางข้อส่วนปลาย (erosive arthropathy of peripheal joints) มีรายงานมากขึ้นเรื่อย ๆ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการฟอกเลือด

ในปี พ.ศ.2528 Gejyo (9) และคณะ จึงค้นพบการเกิดภาวะ amyloidosis ชนิดใหม่นี้ว่าเกิดจากสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยในระยะแรกเชื่อว่าเกิดเฉพาะผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดเรื้อรังเท่านั้นจึงมีชื่อเรียกว่า “dialysis associated amyloidosis” (DRA) แต่ต่อมาพบว่าพบได้ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ยังไม่ทำการฟอกเลือด ปัจจุบันจึงมีผู้เสนอชื่อ Beta-2 microglobulin-derived amyloidosis หรือ Aβ2-m amyloidosis หรือ AB-amyloidosis แทน โดยภาวะนี้เกิดจากการสะสมของสารอะมัยลอยด์ (amyloid fibrils) ที่มีส่วนประกอบเป็นสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ทำให้เกิดการทำลายกระดูกและข้อ พบได้บ่อยในข้อ sternoclavicular และข้อเข่า อาการทางคลินิกและเอ็กซเรย์มักไม่เกิดภายใน 5 ปีแรกของการฟอกเลือด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ อายุเริ่มต้นที่ทำการฟอกเลือดและระยะเวลาตั้งแต่เริ่มทำการฟอกเลือด



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เริ่มต้นฟอกเลือด กับระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด CTS



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือด และจำนวนผู้ป่วยที่เป็น CTS

ลักษณะทางคลินิก (10)

1. Carpal tunnel syndrome
2. Chronic Arthropathy มีอาการปวดข้อเรื้อรัง มักเป็นทั้งสองข้าง โดยเริ่มเป็นที่ข้อไหล่ก่อน ข้ออื่นที่พบได้แก่ ข้อเข่า ข้อมือ ข้อนิ้วมือ นอกจากนี้ อาจพบมี tenosynovitis ของ flexor tendon ของนิ้วมือได้
3. Bone cysts and Pathologic fractures โดยเกิดที่ femoral head มากที่สุด

4. Destructive spondyloarthropathy เกิดบริเวณ C-spine มากที่สุด ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดตึงบริเวณกระดูกสันหลัง ในรายที่เป็นมากอาจที่การกดเบียดไขสันหลังหรือ รากประสาทได้ (myelopathy and radiculopathy)

ส่วนการสะสมอวัยวะภายใน (visceral beta-2 amyloidosis) พบได้น้อยโดยเกิดในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมานานกว่า 10 ปีและโดยส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการ

กลไกการเกิดโรค (11)

ใน Aβ2-m amyloid fibrils พบว่ามีส่วนประกอบที่สำคัญคือ

1. สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
2. Amyloid P component
3. Proteoglycan

เชื่อว่า Amyloid P component ทำให้ amyloid fibrils ทนต่อการสลายในร่างกาย อย่างไรก็ดี ไม่ว่าการเกิด DRA จะเป็นจากกลไกใดจะต้องมีการเพิ่มขึ้นของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมาก่อนเสมอ

แต่อย่างไรก็ตามพบว่าระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในพลาสมา ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ที่เป็นและไม่เป็นโรค การศึกษาติดตามผู้ป่วยในระยะยาว พบว่า ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นเวลานานกว่า7-9 ปีจะมีการสะสมของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเกือบทุกคน นอกจากนี้แล้วระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉพาะที่ เช่น ในน้ำไขข้อ (synovial fluid) มีค่าไม่สูงกว่าในพลาสมา ดังนั้นการที่มีการตกตะกอน (precipitation thery) ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเพียงอย่างเดียวไม่น่าทำให้เกิดโรค

ในปัจจุบันเชื่อว่ามีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางชีวเคมีของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและเกิดการสะสมในรูปของ amyloid fibrils ในเนื้อเยื่อได้ โดยปัจจัยเหล่านี้ได้แก่ ปัจจัยทางร่างกาย (systemic factors)

1. กระบวนการย่อยสลายบางส่วน (proteolysis) ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
2. การปรับเปลี่ยนโครงสร้าง 3 มิติของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน
3. การสร้าง Advanced glycation end products (AGE)
4. ภาวะการอักเสบเรื้อรังจากภาวะยูรีเมีย หรือจากการฟอกเลือด เช่น ชนิดของตัวกรอง, คุณภาพและการปนเปื้อน endotoxin ของน้ำยา dialysate, cytokines, oxygen radicals

ปัจจัยเฉพาะที่ (local factors)

1. การสร้างหรือการทำลายเฉพาะที่ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, สาร AGE
2. การสะสมหรือการเปลี่ยนแปลงของสาร Amyloid P component
3. Globin chains, immunoglobulin light chains
4. Glycosaminoglycans (heparan sulfate), inactive proteinases, proteinase inhibitors
5. Ubiquitin

นอกจากภาวะ Beta-2 microglobulin-derived amyloidosis แล้ว ในปัจจุบันยังพบว่าสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ยังสัมพันธ์กับภาวะการอับเสบและการเกิด atherosclerosis ด้วย

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยการล้างไต

การล้างไตทางหน้าท้อง

ในระยะแรกมีข้อสันนิษฐานของการที่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดมีอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome สูงขึ้นว่าอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยด้านการฟอกเลือด เช่น vascular access, การเพิ่มขึ้นของ venous pressure, การสะสมของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

ในปี พ.ศ.2531 Benz และคณะ (12) จึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการเกิด carpal tunnel syndrome ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 140 คน ที่ทำการล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 57 คน กับการฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis ด้วยตัวกรอง cuprophane จำนวน 83 คน มีระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการรักษาเท่ากับ 33.8 และ 51.6 เดือนตามลำดับ พบว่าอัตราการเกิด carpal tunnel syndrome ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันคือ 8 ใน 57 คน (ร้อยละ 14) ในกลุ่มล้างไตทางหน้าท้อง เทียบกับ 15 ใน 83 คน (ร้อยละ 18) ในกลุ่มฟอกเลือด ดังนั้นปัจจัยด้านการฟอกเลือดเช่น vascular access, การเพิ่มขึ้นของ venous pressure ไม่น่ามีผลต่อการเกิดโรค นอกจากนั้นหากสาเหตุเป็นจากการสะสมของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน แล้ว การล้างไตทั้งสองวิธีนี้ก็น่าจะมีการขจัดของสารนี้ไม่แตกต่างกัน

ต่อมา Blumberg และคณะ (13) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis ด้วยตัวกรอง cuprophane จำนวน 52 คนและทำการล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 20 คน พบว่าระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในซีรั่มไม่แตกต่างกันคือ 37.9$\pm$1.4 mg/L และ 31.6$\pm$2.3 มิลลิกรัมต่อลิตร การฟอกเลือดด้วยตัวกรอง cuprophane พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินหลังการฟอกเลือด ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน

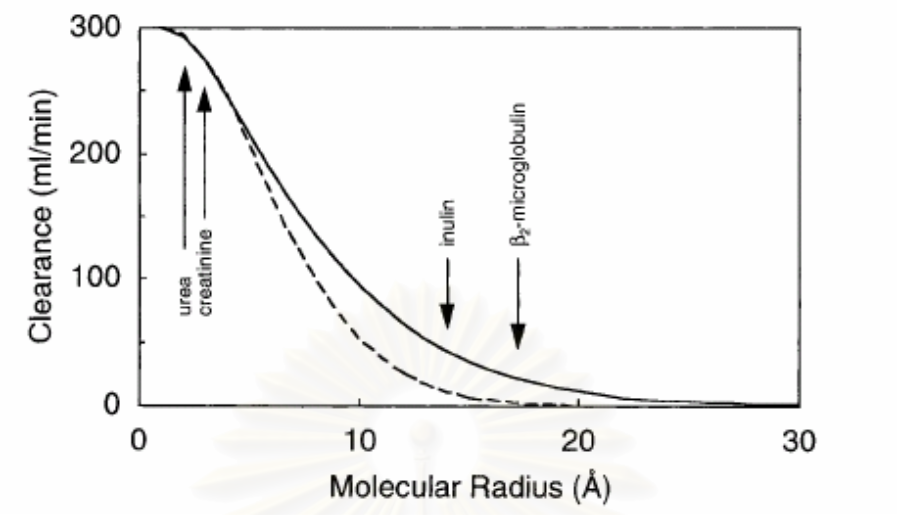
5 รายซึ่งเปลี่ยนมาฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration ด้วยตัวกรอง polysulfone นาน 70วัน สามารถลดระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดจาก 39.8±0.7 เหลือ 29.7±1.0 มิลลิกรัมต่อลิตร คิดเป็นการขจัดได้ 100 มิลลิกรัมต่อวัน

ส่วนการล้างไตทางหน้าท้องพบว่าสามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้ 33.6±3.1 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเทียบกับไตปกติขจัดได้ 150 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้นวิธีการล้างไตทางหน้าท้องจึงเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ไม่สามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้มากนักเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธี hemodiafiltration

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis) (14)

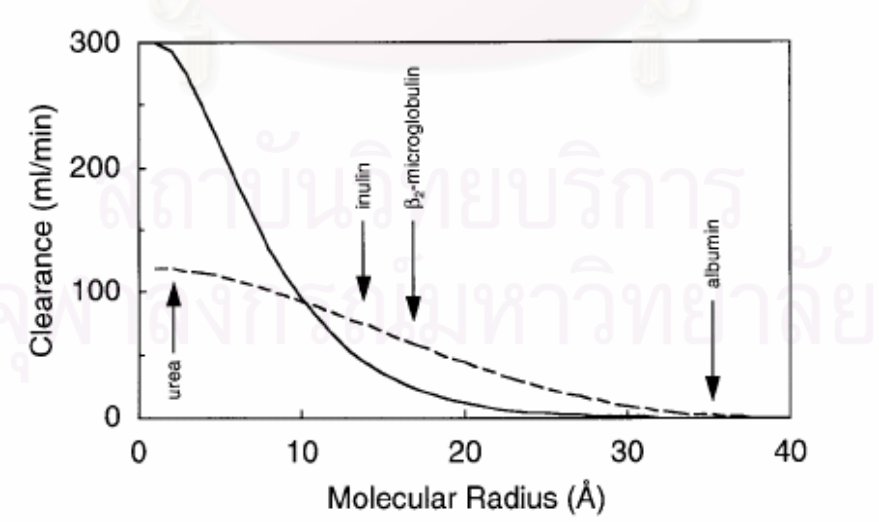
การขจัด uremic toxin ชนิดโมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำจะใช้กระบวนการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก ส่วนการขจัด uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่จะใช้กระบวนการพา (convection) เป็นหลัก ในอดีตการฟอกเลือดแบบ conventional low-flux hemodialysis โดยใช้ตัวกรองแบบ cellolose ซึ่งใช้กระบวนการแพร่เป็นหลักนั้นสามารถขจัดของเสียได้เฉพาะชนิดโมเลกุลเล็ก โดยมีค่าการขจัดของสารยูเรีย (urea clearance) ไม่เกิน 200 มิลลิลิตรต่อนาที ที่อัตราการไหลของเลือด 300 มิลลิลิตรต่อนาที และมีค่าสัมประสิทธิ์การยอมให้น้ำผ่านของตัวกรอง (KUF) ไม่เกิน 10 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อมิลลิเมตรปรอท ในปัจจุบันพบความสำคัญของ uremic toxin ชนิดโมเลกุลใหญ่มากขึ้นโดยเชื่อว่ามีผลต่อการเจ็บป่วยเช่นเดียวกัน จึงมีการพัฒนาเป็นการฟอกเลือดประสิทธิภาพสูงที่เรียกว่า high-flux hemodialysis (HFHD) โดยใช้ตัวกรองแบบ synthetic/semisynthetic ซึ่งมีรูกรองขนาดใหญ่ขึ้น KUFมากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อมิลลิเมตรปรอท ทำให้เพิ่มการขจัดสารโดยวิธีการพา ทำให้สามารถขจัดของเสียชนิดโมเลกุลเล็กได้มากขึ้นโดยมีค่า urea clearance มากกว่า 250 มิลลิลิตรต่อนาที ที่อัตราการไหลของเลือด 400 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการขจัดสารชนิดโมเลกุลใหญ่ดังรูปที่ 4

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



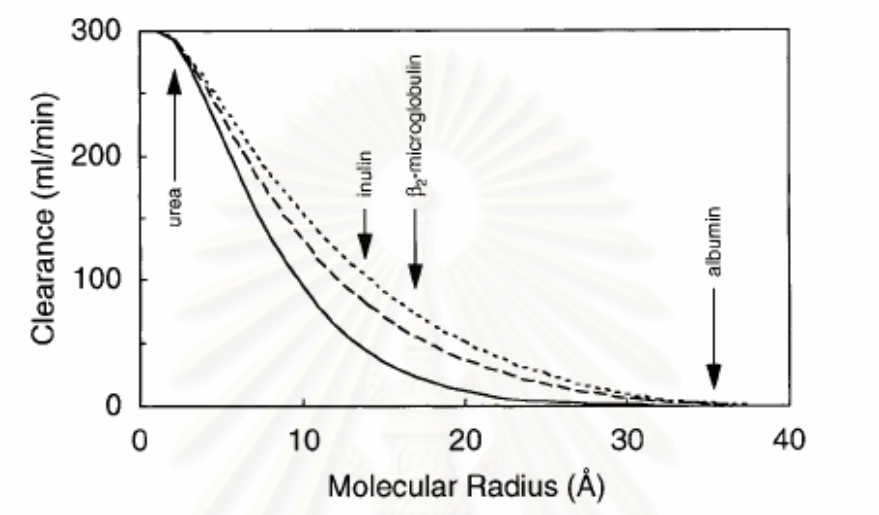
รูปที่ 4 **อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่าง ๆด้วยวิธี** high-flux hemodialysis (**เส้นทึบ**) **เปรียบเทียบกับ** low-flux hemodialysis (**เส้นประ**)

ต่อมาจึงได้พัฒนาการฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration ซึ่งเป็นการขจัดสารด้วยวิธีการพา (convection) เพียงอย่างเดียวโดยการดึงน้ำ 20-30 ลิตรออกจากผู้ป่วย และมีการเติมสารน้ำ sterile fluid กลับเข้าสู่ตัวผู้ป่วยโดยอาจให้ก่อน (pre-dilution) หรือ หลังตัวกรอง (post-dilution) ซึ่งมีข้อดีในการขจัดสารโมเลกุลใหญ่ แต่มีข้อจำกัดในการขจัดสารโมเลกุลเล็กดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 **อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่าง ๆด้วยวิธี** high-flux hemodialysis (**เส้นทึบ**) **เปรียบเทียบกับ** post dilution hemofiltration (**เส้นประ**)

จึงมีการพัฒนาไปสู่การฟอกเลือดที่เรียกว่า hemodiafiltration (HDF) ซึ่งมีกระบวนการขจัดสารทั้งการแพร่และการพาทำให้สามารถขจัดสารชนิดโมเลกุลใหญ่ได้เพิ่มมากขึ้น โดยยังคงความสามารถในการขจัดสารโมเลกุลเล็กไม่แตกต่างจากวิธี high-flux hemodialysis เดิมดังรูปที่ 6



รูปที่ 6 อัตราการขจัดสารโมเลกุลขนาดต่าง ๆด้วยวิธี high-flux hemodialysis **(เส้นทึบ) เปรียบเทียบกับ** hemodiafiltration**ที่** convection rate 80 c.c./min **(เส้นประ) และ** 120 c.c./min **(เส้นจุด)**

การฟอกเลือดแบบ low-flux และ high-flux hemodialysis กับการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

เนื่องจากสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่ารูของตัวกรองชนิด cellulose เช่น cuprophan, hemophan ซึ่งใช้ในการฟอกเลือดแบบ low-flux ดังนั้นการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้จึงไม่สามารถขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินได้ ดังจะเห็นได้ในหลายการศึกษาเช่น การศึกษาของ Zingraf ในปี พ.ศ.2531 (15) และการศึกษาของ Floege ในปี พ.ศ.2532 (16) พบว่าระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินนั้นกลับมีค่าสูงขึ้นหลังจากการฟอกเลือด ทั้งนี้เป็นผลจากการดึงน้ำ (ultrafiltrate) ออกจากร่างกายทำให้ค่าความเข้มข้นของสารสูงขึ้น นอกจากนี้ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังสูงกว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองสังเคราะห์ (synthetic membrane) เช่น polyacrylonitrile, AN 69, polysulfone

ในปี พ.ศ.2539 Kuchle และคณะ (17) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 20 คนที่ฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux cuprophan ให้เปลี่ยนวิธีฟอกเลือดเป็น high-flux polysulfone จำนวน10 คน ส่วนที่เหลือให้ฟอกด้วยวิธีเดิม หลังติดตามผู้ป่วยไป 6 ปีพบว่าในกลุ่มที่ฟอกด้วยวิธีเดิมเกิด carpal tunnel syndrome หรืออาการทางกระดูกและข้อ 8 ใน 10 ราย ในขณะที่ในกลุ่มที่เปลี่ยนมาฟอกด้วยวิธี high-flux polysulfone ไม่พบภาวะนี้เลย ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Koda และคณะ ในปี พ.ศ.2540 (18) ที่พบว่าผู้ป่วย 248 ใน 819 คนที่เปลี่ยนจากการฟอกเลือดแบบ conventional มาเป็น high-flux hemodialysis หรือฟอกแบบ high-flux hemodialysis ตั้งแต่แรก พบว่าสามารถลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด carpal tunnel syndrome และอัตราตายได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR=0.503 และ 0.613; $p<0.05$)

ในปี พ.ศ.2539 Locatelli และคณะ (19) ได้ศึกษาแบบ multicenter prospective ransdomized เพื่อศึกษาเปรียบเทียบตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan และเปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดแบบ high-flux hemodialysis และ hemodiafiltration กับวิธีการฟอกเลือดแบบ conventional hemodialysis พบว่าตัวกรองชนิด polysulfone กับ cuprophan ไม่มีผลต่อระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ 24 เดือน แต่ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดจะมีค่าลดลงตั้งแต่ 6 เดือนของการฟอกเลือดด้วยวิธี high-flux hemodialysis และ hemodiafiltration เมื่อเทียบกับ baseline (จาก 39.9$\pm$13.7 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 28.8$\pm$14.2 มิลลิกรัมต่อลิตร และจาก 36$\pm$13.7 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็น 32.2$\pm$14.2 มิลลิกรัมต่อลิตร)

จากการศึกษาข้างต้นจะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยการฟอกเลือดขึ้นกับการขจัดสารโดยการพา (convection) เป็นสำคัญ นอกจากนี้การทดลองในห้องปฏิบัติการ (in vitro) พบว่ายังมีการขจัดของสารโดยการดูดซับของตัวกรองได้อีกด้วยซึ่งความสามารถในการดูดซับขึ้นกับชนิดของตัวกรองนั้น ๆ ดังตารางที่ 2 (3)

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติในการดูดซับของชนิดตัวกรองต่าง ๆ กัน

Membrane	Sieving Coefficient	Adsorption	Beta-2 removal (%)
Cuprophane	0	0	0
Cellulose acetate	0.02-0.35	+	20-40
Acryonitrite	0.30-0.60	+++	30-80
Polysulfone	0.50-0.65	+	35-70
PMMA	0	++++	35-60

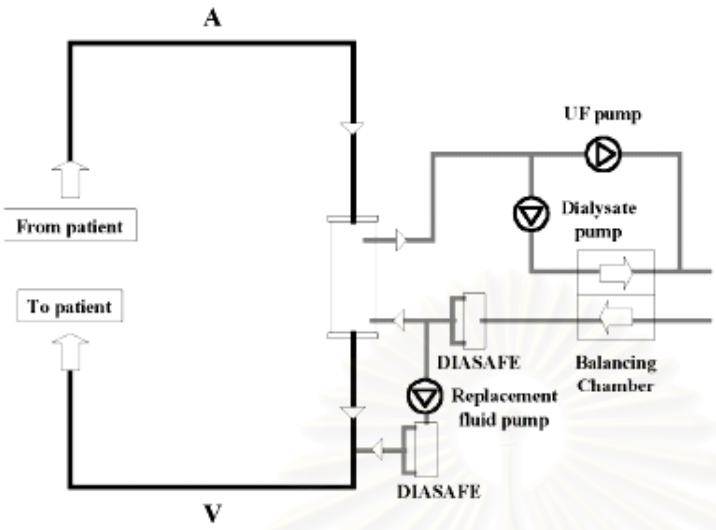
การฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration (20, 21)

ในปัจจุบันการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น (hemodiafiltration) ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากมีข้อดีในการเพิ่มการขจัดของเสียโดยกระบวนการพา (convection) แทนที่จะเป็นการขจัดผ่านกระบวนการแพร่ (diffusion) แต่เพียงอย่างเดียว ซึ่งจัดว่าเป็นกระบวนการที่ใกล้เคียงกับไตธรรมชาติของมนุษย์ในการกำจัดของเสียมากที่สุด แต่ในระยะแรกมีข้อจำกัดคือ การให้สารน้ำทดแทนซึ่งเป็น sterile fluid ปริมาณมากนั้นทำได้โดยวิธีการบรรจุถุงสำเร็จรูปเท่านั้น ทำให้มีราคาแพงและสิ้นเปลืองแรงงานมาก นอกจากนี้ยังทำให้ความสามารถในการขจัดของเสียมีขีดจำกัดตามปริมาตรสารน้ำที่สามารถให้ได้ ต่อมามีการพัฒนาระบบ on-line HDF ขึ้นโดยพัฒนาระบบน้ำในห้องไตเทียมให้มีประสิทธิภาพใกล้เคียง sterile fluid จึงสามารถเป็นทั้ง dialysate fluid และ สารน้ำทดแทน (replacement fluid) ทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงและมีระบบที่ไม่ซับซ้อน ที่สำคัญคือ ทำให้สามารถให้สารน้ำทดแทนในอัตราที่สูงได้

เทคนิค on-line hemodiafiltration (20, 21)

เป็นการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration ที่ให้สารน้ำทดแทนเข้าสู่ผู้ป่วยโดยตรง โดยไม่ต้องผ่านตัวกรองที่ใช้ฟอกเลือด (external infusion) โดยอาจให้ก่อนหรือหลังผ่านตัวกรองก็ได้ (pre-post dilution HDF) ระบบ on-line HDF ต้องอาศัยเครื่อง HDF เฉพาะ ซึ่งมีอุปกรณ์พื้นฐานเช่นเดียวกับเครื่อง HD ทั่วไป แต่มีอุปกรณ์เพิ่ม ได้แก่ substitute fluid pump เพื่อ pump replacement fluid จากน้ำในระบบเข้าสู่ตัวผู้ป่วยและระบบ filter ซึ่งเป็นปราการด่านสุดท้ายในการดักการปนเปื้อนของแบคทีเรียและ endotoxin filter ในระบบ on-line HDF มีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.2 ไมครอนซึ่งเป็นขนาดที่สามารถกรอง endotoxin ได้ โดยทั่วไปจะใช้ filter 2 ตัว ให้น้ำจากระบบผ่านก่อนเข้า dialysate compartment (dialysate port)และน้ำ dialysate ไหลผ่านก่อนเข้าตัวผู้ป่วยทาง substitute line ดังรูปที่ 7

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

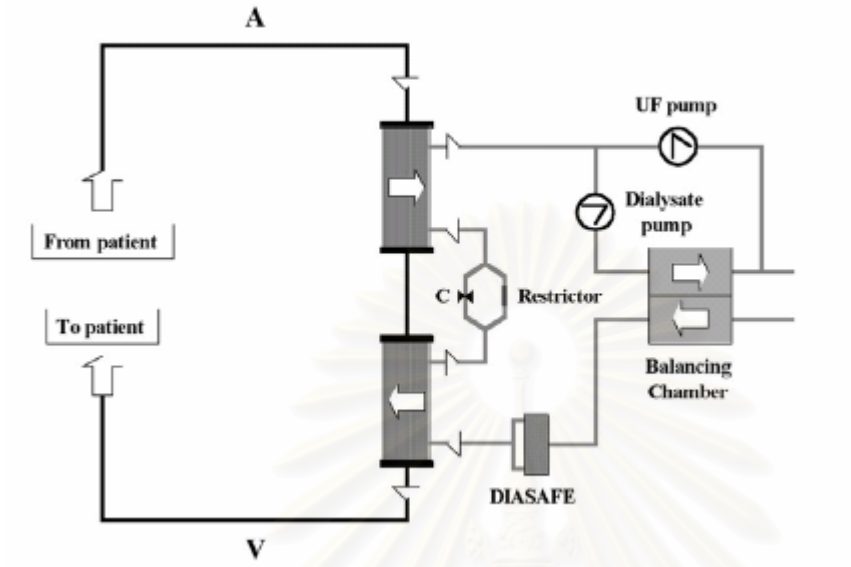


รูปที่ 7 แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration

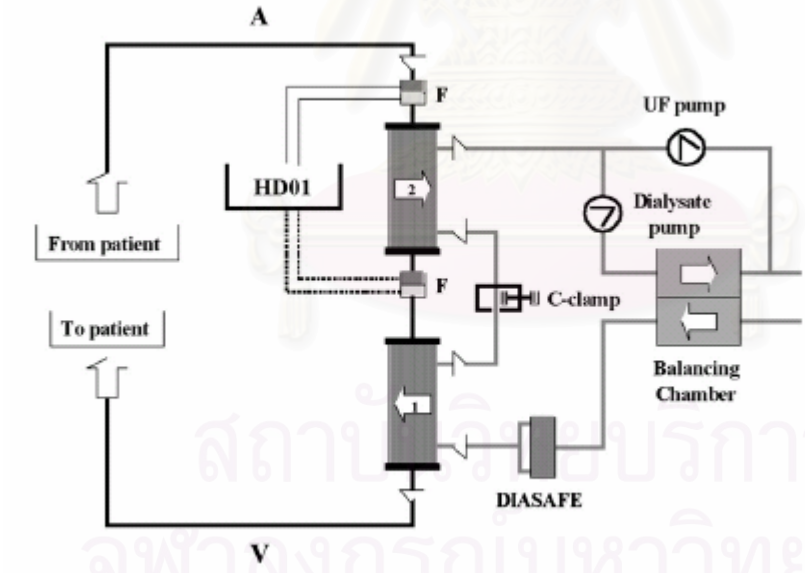
เทคนิค Double high- flux hemodiafiltration (22, 23)

Double high- flux hemodiafiltration ถูกพัฒนาขึ้นที่ George Washington University เป็นเทคนิค HDF ที่ใช้ตัวกรอง แบบ high-flux 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม โดยมี dialysate flow restrictor บังคับอัตราการไหลของน้ำยา dialysate ให้ไหลผ่านไปยังตัวกรองตัวแรกน้อยว่าตัวที่สอง เพื่อบังคับให้มีการดึง ultrafiltration ออกจากเลือดผ่านตัวกรองตัวแรกและมีการให้สารน้ำทดแทน (substitute fluid) ผ่านตัวกรองตัวที่สอง โดยวิธี back diffusion (internal infusion) ซึ่งจะมีข้อได้เปรียบในแง่ค่าใช้จ่ายและเครื่องมือ คือไม่ต้องใช้เครื่องไตเทียมระบบ HDF โดยเฉพาะ ทั้งนี้เนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้ substitute fluid pump เครื่องไตเทียมระบบ hemodialysis ทั่วไป ที่มีระบบควบคุม ultrafiltration ที่แม่นยำก็สามารถทำได้ นอกจากนี้ยังไม่จำเป็นต้องใช้ substitute line เพิ่มเติมด้วย อย่างไรก็ตามยังต้องมีการควบคุมคุณภาพของระบบน้ำให้ได้คุณภาพ ultrapure เช่นเดียวกับ on-line HDF ข้อจำกัดของเทคนิค double high- flux hemodiafiltration แบบดั้งเดิม คือ ไม่สามารถปรับอัตราการพา (convection rate) ได้เนื่องจาก dialysate flow restrictor เป็นแบบ fixed internal diameter ต่อมาทางหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้พัฒนาให้สามารถปรับระดับของ dialysate flow restrictor ได้ โดยใช้ C-clamp ซึ่งสามารถกำหนดอัตราการขจัดของเสียโดยการพา (convection rate) โดยการปรับความแน่นของ C-clampตามอัตราการไหลของเลือดที่วัดได้จากเครื่อง HD 01 เรียกระบบที่พัฒนาขึ้นใหม่นี้ว่า Convective Control Double High-Flux Hemodiafiltration (CC-DHF) ซึ่งอัตราการพา (convection rate) เท่ากับอัตราการไหลของเลือดด้านเลือดแดง (Q_{Bart})

ลบด้วยอัตราการไหลของเลือดที่ผ่านระหว่างตัวกรองทั้งสอง (Q_{Bint}) ดังรูปที่ 9



รูปที่ 8 แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ original Double high- flux hemodiafiltration



รูปที่ 9 แผนภูมิแสดงการฟอกเลือดแบบ Convective-Control Double high- flux hemodiafiltration

ระบบน้ำและความปลอดภัย

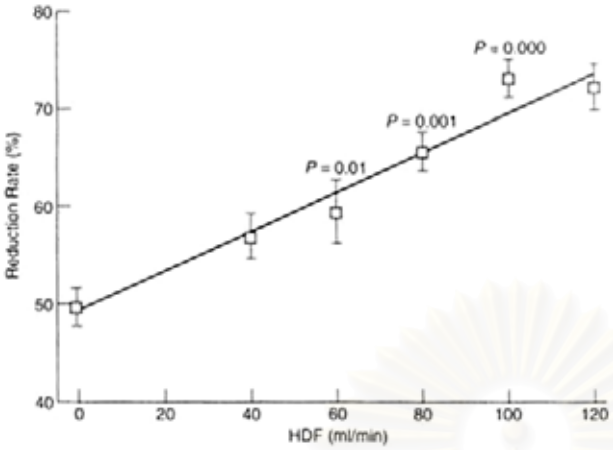
น้ำที่ใช้ในการทำ HDF ควรมีคุณสมบัติ “ultra pure” ตามข้อกำหนดของ European Pharmacopocia กำหนดคุณสมบัติ ultra pure เน้นที่การปนเปื้อนของแบคทีเรียน้อยกว่า 0.1 CFU

ต่อซีซี และปริมาณ endotoxin ไม่เกิน 0.03 EU ต่อซีซี เนื่องจากการทำ HDF ทั้งแบบ on-line HDF และ double high-flux HDF มีการให้สารน้ำทดแทนน้ำที่ถูกดึงออกทาง ultrafiltration จำนวนมาก หากระบบน้ำมีการปนเปื้อนของแบคทีเรียมากก็เท่ากับเป็นการ transfuse แบคทีเรียเข้ากระแสเลือดโดยตรง นอกจากนี้ระบบของ HDF ยังประกอบด้วย ultrafilter 2 ตัว ตัวแรกจะกรองน้ำยา dialysis เพื่อให้ได้เกณฑ์มาตรฐาน ultrafilter ตัวที่ 2 จะเป็นตัว safety ในกรณีที่ตัวกรองตัวแรกมีการแตก

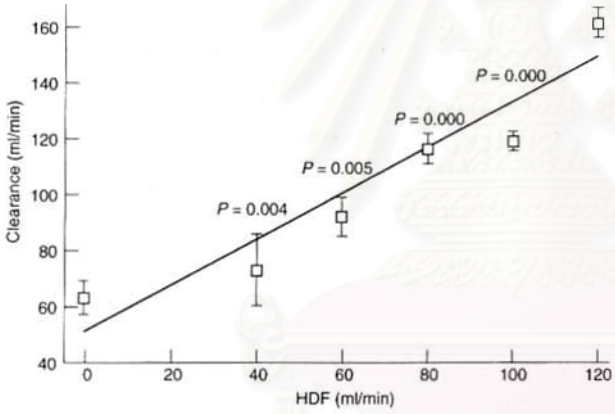
การศึกษาของ Pizzarelli และคณะ (24) เรื่องคุณภาพของ on-line substitute fluid พบว่าหลังจากน้ำผ่าน dialysate filters เมื่อนำไปเพาะเชื้อไม่พบว่ามีการเจริญเติบโตขึ้นของเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราและวัดค่า endotoxin ได้น้อยกว่า 0.01 EUต่อซีซี และเมื่อนำน้ำจาก on-line HDF ไป incubate กับ monocyte พบว่ามีการกระตุ้นการสร้าง cytokine ไม่แตกต่างจาก sterile fluid จากถุงบรรจุสำเร็จรูป และเมื่อติดตามผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี on-line HDFนานเฉลี่ย 26 เดือน ได้รับ on-line replacement fluid มากกว่า 100,000 ลิตร ไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาไข้เลย (pyrogenic reaction) จึงสรุปได้ว่าการฟอกเลือดแบบ on-line HDF มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับ sterile fluid จากถุงบรรจุสำเร็จรูป

ขนาดของสารน้ำทดแทน (replacement fluid rate)

ในปี พ.ศ.2544 Lornoy และคณะ (25) ได้ศึกษาผลของการให้สารน้ำทดแทนในขนาดต่างๆ กันในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน (conventional hemodialysis) จำนวน 8 ราย โดยให้ผู้ป่วยฟอกเลือดแบบ HFHD และ HDF ขนาด 40, 60, 80, 100 และ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีแบบหลังตัวกรอง พบว่าการให้สารน้ำในขนาดที่สูงขึ้น จะมีค่าของอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin reduction rate) เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรง (รูปที่ 10) โดยมีค่าตั้งแต่ร้อยละ 49.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HFHD ไปจนถึงร้อยละ 72.7 ในผู้ที่ฟอกเลือดแบบ HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาที ถ้าใช้การวัดเป็นอัตราการขจัดสารออกจากร่างกาย (beta-2 microglobulin clearance) พบว่ามีมีการเพิ่มขึ้นจาก 63.8 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็น 116.8 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ โดยมีค่าแตกต่างกันระหว่าง HFHD กับการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มี convection rate ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป ดังนั้นการฟอกเลือดแบบ HDF ให้ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นจึงควรใช้สารน้ำทดแทนมากกว่า 10 ลิตรในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง ส่วนการขจัดสารตัวเล็กอื่น ๆ พบว่า HDF ขนาด 100 มิลลิลิตรต่อนาทีมีการขจัดครีเอตินีนและฟอสเฟตได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่การขจัดยูเรียไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนการฟอกเลือดแบบ HDF ขนาด 100 กับ 120 มิลลิลิตรต่อนาทีมีความแตกต่างกันเฉพาะ beta-2 microglobulin clearance เท่านั้น



รูปที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (reduction rate)

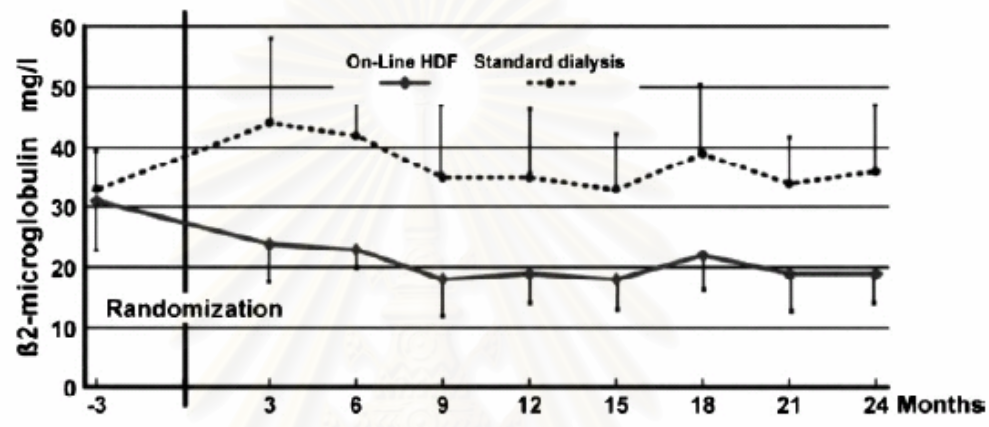


รูปที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ replacement fluid กับอัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

การฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration กับการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

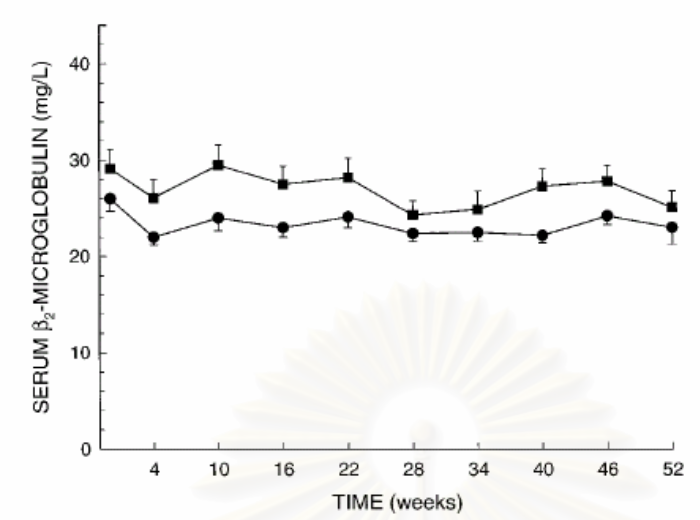
ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ low-flux hemodialysis กับวิธี on-line hemodiafiltration โดย V.Wizermann และคณะ (26) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 44 ราย เป็นเวลานาน 2 ปี (HD = 21 ราย, HDF = 23 ราย) มีการปรับอัตราการขจัดสารโมเลกุลเล็กให้เท่าๆกันเพื่อลดปัจจัยกวน (confounding factors) โดยมีค่าอัตราการขจัดสารยูเรีย (*Kt/V*) =1.8 ไม่พบมีการลดลงของเบต้าทูไมโครโกลบูลินในกลุ่มที่ทำการฟอกเลือดด้วยวิธี low-flux hemodialysis โดยมีค่าตั้งแต่ 32-43 มิลลิกรัมต่อลิตร ในขณะที่ on-line hemodiafiltration มีค่าลดลงจากเดิมเหลือประมาณ

18 มิลลิกรัมต่อลิตร ($p<0.01$) โดยใช้เวลาประมาณ 6 เดือนหลังจากเริ่มฟอกเลือดและมีระดับคงที่ไป 18 เดือน (รูปที่ 12) แต่ถึงกระนั้นก็ยังไม่มีความแตกต่างทางคลินิกในแง่ของอัตราตาย ความเจ็บป่วย, การควบคุมความดันโลหิต, ความเข้มข้นของเลือดและภาวะทางโภชนาการ ทั้งนี้ผู้ทำการวิจัยให้เหตุผลว่ายังใช้เวลาในการติดตามผลสั้นเกินไป



รูปที่ 12 ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดตามระยะเวลา

ในปี พ.ศ. 2543 Ward และคณะ (27) ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง HFHD กับ on-line HDF (ให้สารน้ำแบบหลังตัวกรองในขนาดเฉลี่ย 21±1 ลิตรต่อครั้ง) ในผู้ป่วยจำนวน 44 รายโดยใช้เวลาติดตามนานถึง 12 เดือน พบว่าค่าความพอเพียงในการฟอกเลือด (single-pool *Kt/V* urea) ในกลุ่ม on-line hemodiafiltration สูงกว่า high-flux hemodialysis คือ 1.52±0.09 กับ1.39± 0.09, $p=0.023$ ส่วนอัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (beta-2 microglobulin reduction ratio) มีค่าเป็นร้อยละ 58 ในผู้ป่วยที่ทำ HFHD และร้อยละ 73 ในผู้ป่วยที่ทำ on-line HDF ส่วนการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเพิ่มขึ้นจาก 38±1 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็น 61±2 มิลลิลิตรต่อนาที ($p<0.001$) อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดโดยกลุ่ม on-line HDF มีการลดลงมากกว่าเล็กน้อย (รูปที่13) ส่วนระดับของคอมพลีเมนต์แฟคเตอร์ดี (complement factor D) ซึ่งมีขนาด 24 กิโลดาลตันพบว่าในกลุ่ม on-line HDF มีอัตราการลดลงมากกว่ากลุ่ม HFHD อย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 13 ($p=0.0317$)



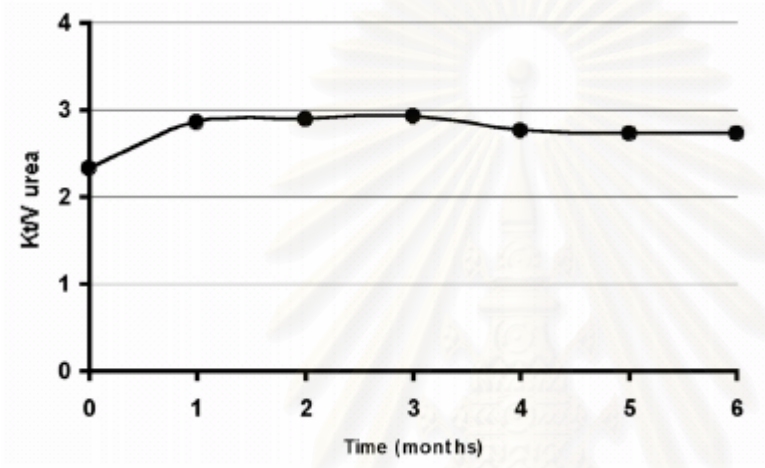
รูปที่ 13 ระดับสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน จากการศึกษาของWard และคณะ

การฟอกเลือดแบบ Double High-Flux Hemodiafiltration กับการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

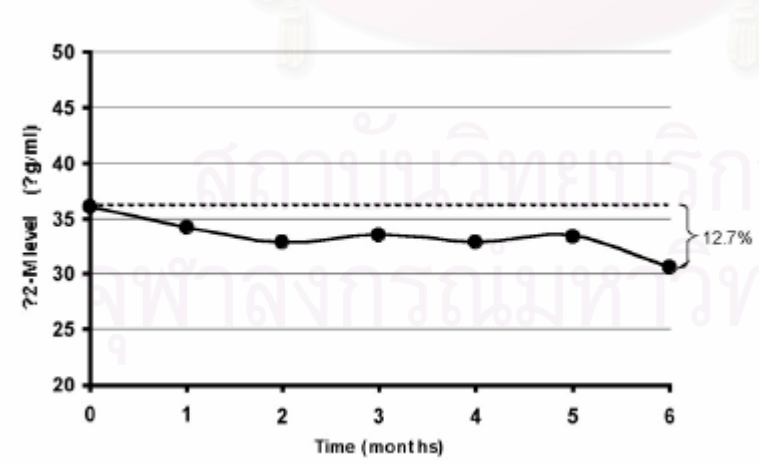
ส่วนเทคนิคการฟอกเลือดแบบ double high-flux hemodiafiltration ที่พัฒนาขึ้นภายหลัง โดย นั้นยังไม่มีข้อสรุปถึงประสิทธิผลอย่างแน่ชัดเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลมากพอ โดยข้อมูลจาก George Washington University (22) ซึ่งทำการฟอกเลือดวิธีนี้มากว่า 6 ปี พบว่ามีความปลอดภัย และได้ผลดีกล่าวคือ เมื่อเปรียบเทียบค่าความพอเพียงในการฟอกเลือด (single-pool *Kt/V* urea) และ อัตราการขจัดของสารยูเรีย (Kurea) ระหว่าง Double high-flux hemodiafiltration กับ high-flux hemodialysis เป็นดังนี้คือ 1.46 $\pm$0.17 vs 1.16 $\pm$0.18 และ ร้อยละ 70 $\pm$8 vs 64 $\pm$5 ตามลำดับ การวิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราตายต่ำกว่าข้อมูลของ United States Renal Data System (USRDS)

ส่วนเทคนิค Convective Control Double High-Flux Hemodiafiltration (CC-DHF)ซึ่งพัฒนาขึ้นใหม่นั้นมีการศึกษาโดย นพ.ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล และคณะ (23) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธี HFHD อย่างน้อย 6 เดือน แล้วทำการเปลี่ยนมาเป็นฟอกเลือดแบบ CC-DHF แล้วติดตามไป 6 เดือน พบว่าการฟอกเลือดแบบ CC-DHF มีค่าความเพียงพอในการฟอกเลือด (*Kt/V* urea) และอัตราการขัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน สูงกว่า high-flux hemodialysis คือ 2.4 $\pm$2.0 กับ 2.0 $\pm$0.4 และ 106.2$\pm$15.4 กับ 48.9$\pm$6.1 มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ (รูปที่ 14) และหลังติดตามผู้ป่วยไป 6 เดือนพบว่าระดับของ

สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดมีค่าลดลงถึงร้อยละ 12.7 (รูปที่ 15) ในขณะที่ค่าความเพียงพอในการฟอกเลือด(*Kt/V* urea) ยังคงสูงกว่า 2.7 ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่สำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ CC-DHF ดีขึ้น โดยประเมินจากแบบสอบถาม



รูปที่ 14 **แสดงค่า** *Kt/V* **ตลอดระยะเวลา** 6 **เดือนที่ฟอกเลือดด้วย** CC-DHF



รูปที่ 15 **แสดงค่า** Beta-2 microglobulin clearance **ตลอดระยะเวลา** 6 **เดือนที่ฟอกเลือดด้วย** CC-DHF

จะเห็นได้ว่าการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration ทั้งสองวิธีนั้นมีประสิทธิภาพการขจัดของเสียคือ ยูเรีย และสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ดีกว่าวิธีมาตรฐานเดิม (hemodialysis) แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง hemodiafiltration ทั้งสองเทคนิคเลย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อเป็นข้อมูลในการนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกต่อไป

ผลทางคลินิกของการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินและการฟอกเลือดแบบ hemodiafiltration

การศึกษาของ Koda และคณะ (18) พบว่าการฟอกเลือดด้วย high-flux membrane สามารถลดอัตราเสี่ยง (relative risk) ในการเกิด carpal tunnel syndrome และการตายเป็น 0.503 และ 0.613 ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วย conventional membrane

มีหลายการศึกษาที่พบว่าการเกิดความดันโลหิตต่ำระหว่างการฟอกเลือดมีอุบัติการณ์ลดลงเมื่อใช้วิธี HDF เชื่อว่าอาจเป็นผลจากการลด core temperature หรือผลจากการได้รับโซเดียมมากขึ้นจากสารน้ำทดแทน นอกจากนี้พบว่าการใช้ erythopoietin มีแนวโน้มลดลงและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดีขึ้น

ปี พ.ศ.2542 Locatelli และคณะ (28) ได้ศึกษาอุบัติการณ์การเกิด DRA และอัตราการตายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration, HDF และ hemodialysis จำนวน 6,444 ราย พบว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration และ HDF ซึ่งมีกลไกหลักในการขจัดของเสียเป็น convection มีอุบัติการณ์ของการผ่าตัด carpal tunnel syndrome ลดลงร้อยละ 42 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยวิธี hemodialysis (RR=0.58, p=0.03) โดยมีอัตราการตายลดลงร้อยละ 10 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR=0.90,p=NS)

ในปี พ.ศ.2544 Shigeru และคณะ (29) ทำการศึกษาผู้ป่วยที่อยู่ใน Japanese Society for Dialysis Therapy จำนวน 1,191 ราย โดยใช้การตอบแบบสอบถามเพื่อประเมินผลของวิธีการฟอกเลือดแบบต่างๆ ถึงอัตราความเสี่ยง (relative risk, RR) ในการเกิด DRA โดยให้การฟอกเลือดแบบธรรมดามี RR=1 พบว่าการฟอกเลือดแบบ high-fluxมี RR=0.489, hemodialysis โดยใช้ beta-2 microglobulin adsorption column มี RR=0.054, การฟอกเลือดแบบ off-line HD มี RR=0.117, แบบ push/pull HDF มี RR=0.017 และแบบ on-line HDF มี RR เพียง 0.013 อย่างไรก็ดีการศึกษานี้มีข้อจำกัดคือใช้การประเมินแบบ subjective

ในปี พ.ศ.2544 Leypoldt และคณะ (30) ทำการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 7,000 รายจากฐานข้อมูล USRDS ที่ทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิดต่างๆกัน 19 ชนิดอย่างน้อย 1 ปีพบว่าความสามารถในการขจัดสารโมเลกุลใหญ่โดยวัดจากการขจัดวิตามินบี 12 ที่วัดได้จากห้องทดลอง

ของตัวกรองนั้นๆมีความสัมพันธ์กับอัตราตาย โดยพบว่าความสามารถในการขจัดวิตามินบี 12 ที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 10 จะมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตเป็น (relative risk) เป็น 0.953 ($p<0.0001$)

ในปี พ.ศ.2545 มีการศึกษาที่ชื่อว่า HEMO study (31) ทำในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดจำนวน 1,846 ราย เพื่อศึกษาผลของการเพิ่ม dialysis dose และ ผลของการใช้ตัวกรอง high-fluxต่ออัตราการเจ็บป่วยและอัตราตาย พบว่าในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 33.8 มิลลิลิตรต่อนาที) มีอัตราตายจากโรคทางหัวใจลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง low-flux (ค่าเฉลี่ยของการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน 3.4 มิลลิลิตรต่อนาที) จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของผลดีที่เกิดจากขจัดสารโมเลกุลใหญ่ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดถึงแม้ว่าอัตราตายโดยรวมจะไม่แตกต่างกันก็ตาม

จากผลการศึกษาในปัจจุบันการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่เพิ่มขึ้นมีหลักฐานชัดเจนว่าสามารถลดอัตราความเจ็บป่วยจาก DRA ลงได้แต่ยังไม่สามารถแสดงว่าจะช่วยยืดอายุของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังให้ยืนยาวขึ้นหรือไม่ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยสูงอายุและมักมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่ออัตราตายมากกว่าค่าความสามารถในการขจัดของเสียโดยการฟอกเลือดวิธีต่างๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือด

ประชากรตัวอย่าง (sample) คือ ผู้ป่วยคนไทยที่ป่วยด้วยภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและกำลังรักษาด้วยการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือด (vascular access) สามารถเปิดความเร็วได้เกิน 400 มิลลิลิตรต่อนาที

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. มีโรคของหัวใจและหลอดเลือดที่มีอาการ
2. มีประวัติภาวะแทรกซ้อนขณะทำการฟอกเลือดที่ทำให้ต้องปรับเปลี่ยนการรักษา เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะฟอกเลือด, ตะคริวอย่างรุนแรง
3. มีความเข้มข้นเลือด (Hematocrit) มากกว่า 40%
4. มีข้อห้ามในการใช้ สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Heparin)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาของ นพ.อัญชนะ พานิช พบว่าอัตราการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจากการฟอกเลือดแบบ on-line hemodiafiltration เมื่อให้สารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (post-dilution) ในขนาด 75 และ125 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่ามีค่าความแตกต่างของอัตราการขจัดโดยเฉลี่ยเท่ากับ 23.26$\pm$15.47 มิลลิลิตรต่อนาที เมื่อกำหนดให้ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

Z_α = $Z_{0.05/2}$ = 1.96 (two tail)

Z_β = $Z_{0.10}$ = 1.28

สูตร n pair = $(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2/d^2$

σ = 15.47

d = 23.26

เมื่อแทนค่า n = $(1.96+1.28)^2(15.47)^2 /(23.26)^2$

= 4.64

ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากรอย่างน้อย 5 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ, อายุ, ระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย, ประเภทของ vascular access, สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง, ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (วัดเป็นค่าการขจัดครีเอตินีน) , น้ำหนักแห้ง, ดัชนีมวลกาย

2. ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่ ความดันโลหิตก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด, น้ำหนักหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด (blood flow rate), อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย, ผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (transmembrane pressure) ระดับความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, ยูเรีย, ฟอสเฟต, โปรตีน, ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) ก่อนเข้าตัวกรองและหลังจากผ่านตัวกรองแล้ว, ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน, ยูเรีย, ฟอสเฟต, โปรตีนในน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด (dialysate)

การตรวจสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ใช้วิธี ELISA (AXSYM system ของบริษัท Abbott) หลังจากนั้นจะนำมาคำนวณหาการขจัด โดยสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะหาการขจัดโดยตรงทางด้านเลือด (Instantaneous clearance), คำนวณการขจัดที่เป็น convective+diffusive clearance ด้วยวิธี direct dialysate และคำนวณหาการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) โดยมีหลักการว่า

Total clearance (instantaneous clearance) = [convective+diffusive clearance] + adsorptive clearance

การขจัดฟอสเฟตใช้การวัดด้วยวิธี direct dialysate เนื่องจากไม่มี adsorptive clearance

การขจัดยูเรียใช้ single pool urea kinetic model โดยใช้สูตร second generation of natural logarithm ของ Daugirdas

ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาได้ผ่านการตรวจวัดเส้นโดยเครื่อง HD01 พบว่าไม่มี access recirculation

รายละเอียดการคำนวณ Instantaneous clearance และ direct dialysate ดูในภาคผนวก

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการฟอกเลือดสองวิธีคือออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นและแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นโดยจะสุ่มเลือกว่าจะฟอกด้วยวิธีใดก่อน โดยวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นจะใช้ตัวกรองของ Fresenius HF80S ขนาดพื้นที่ผิว 1.8 ตารางเมตรจำนวน 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม โดยให้สารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง (Post-dilution) โดยมีอัตราการให้สารน้ำคิดเป็นร้อยละ 25 ของอัตราเร็วของเลือดที่เปิดได้ อัตราการไหลของน้ำยาไดอะไลเลส (dialysate flow) 800 มิลลิลิตรต่อนาที ทำการเก็บเลือดและน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองตัวใหม่ในครั้งแรก จากนั้นจึงทำการเปลี่ยนวิธีฟอกเป็นแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นโดยใช้ตัวกรองแบบเดียวกัน รวมทั้งควบคุมตัวแปรต่างๆดังที่กล่าวมาแล้วให้เหมือนกันโดยปรับอัตราการเติมสารน้ำทดแทนโดยปรับ C-clamp ทุกชั่วโมงตามค่าอัตราเร็วของเลือดที่วัดได้จากเครื่อง HD01 Hemodialysis Monitor (Transonic Systems Inc, Ithaca, New York) จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างจากพลาสมาและน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองตัวใหม่ในครั้งแรก

ในแต่ละครั้ง จะมีการเก็บตัวอย่างดังนี้

- เลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 3 มิลลิลิตร ก่อนเข้าเครื่องฟอกเลือด (นาทีที่ 0)
- หลังจากนั้นเก็บเลือดจากสายนำเลือดแดง (arterial blood line) 3 มิลลิลิตร และเลือดจากสายนำเลือดดำ (venous blood line) 3 มิลลิลิตร พร้อม ๆ กัน ณ ชั่วโมงที่ 1, 2, 3, และ 4
- เก็บน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดเพื่อวัดปริมาตรในช่วงนาทีที่ 55-65, 115-125, 175-185, 235-245 และน้ำที่ได้ในแต่ละช่วง จะถูกเก็บตัวอย่าง 1 มิลลิลิตร เพื่อนำไปวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการต่อไป

ตัวอย่างที่ยังไม่ได้รับการทดสอบจะถูกเก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูป ค่าเฉลี่ยเลขคณิต$\pm$ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่ม โดยใช้ Paired T-test
3. เปรียบเทียบข้อมูลการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ชั่วโมงของการฟอกเลือด โดยใช้ Repeated ANOVA
4. ใช้ค่า $p<0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 12 ราย อายุระหว่าง 36 – 80 ปี เป็นชาย 8 ราย หญิง 4 ราย แต่เดิมได้รับการฟอกเลือดแบบ High-flux hemodialysis 6 ราย แบบ Double high-flux hemodiafiltration 4 ราย และแบบ On-line hemodiafiltration 2 ราย โดยฟอกสัปดาห์ละ 2 ครั้ง 6 ราย สัปดาห์ละ 3 ครั้ง 6 ราย อายุเฉลี่ย, สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง, ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function), ระยะเวลาที่ทำการฟอกเลือดโดยเฉลี่ย, ประเภทของ vascular access, น้ำหนักแห้ง, ดัชนีมวลกาย ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย	
เพศ (ชาย/หญิง)	8/4
อายุเฉลี่ย (ปี)	54.67±13.19
ระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย (ปี)	3 ปี 6 เดือน±2ปี 9 เดือน
ประเภทของ vascular access	AV fistula 9 ราย AV graft 3 ราย
สาเหตุของไตวายเรื้อรัง	ถุงน้ำที่ไต 2 ราย เบาหวาน 2 ราย ความดันโลหิตสูง 2 ราย ไตอักเสบเรื้อรัง 1 ราย ไตอักเสบลูปัส 1 ราย ไม่ทราบสาเหตุ 4 ราย
ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (มิลลิลิตร/ชั่วโมง)	1.59±1.12
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม)	62.47±8.82
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	23.25±1.53

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด

น้ำหนักก่อนและหลังการฟอกเลือด, น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ultrafiltration fluid), ความเร็วของเลือด, อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย, ระดับของความเข้มข้นของเลือด (hematocrit), ระดับของยูเรีย, ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน และระดับของฟอสเฟต ก่อนการฟอกเลือด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่าง On-line HDF และ CC-DHF ส่วนผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (transmembrane pressure) On-lineHDF มีค่าต่ำกว่า CC-DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.001$) ดังแสดงในตารางที่4

ตารางที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับการฟอกเลือด

ข้อมูลการฟอกเลือด	On-line HDF	CC-DHF
น้ำหนักก่อนการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	65.6±12.4	65.62±7.86
น้ำหนักหลังการฟอกเลือด (กิโลกรัม)	62.86±12.34	62.8±58.59
น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง (กิโลกรัม)	2.74±0.96	2.77±0.72
ปริมาณน้ำที่ดึงออกจากร่างกาย (ลิตร)	3.27±1.19	3.11±1.22
ความเร็วของเลือด (มิลลิลิตรต่อนาที)	416.66±24.62	416.66±24.62
อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย (มิลลิลิตร ต่อ นาที)	113.15±7.38	112.5±4.52
ผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (มิลลิเมตรปรอท)	80.41±15.44	228.33±32.43
ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (ร้อยละ)	35.5±2.84	36.16±4.08
ระดับของยูเรียก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	66.38±19.19	68.66±19.22
ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อลิตร)	23.39±10.64	23.2±18.85
ระดับของฟอสเฟตก่อนการฟอกเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.8±2.1	4.9±1.3

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

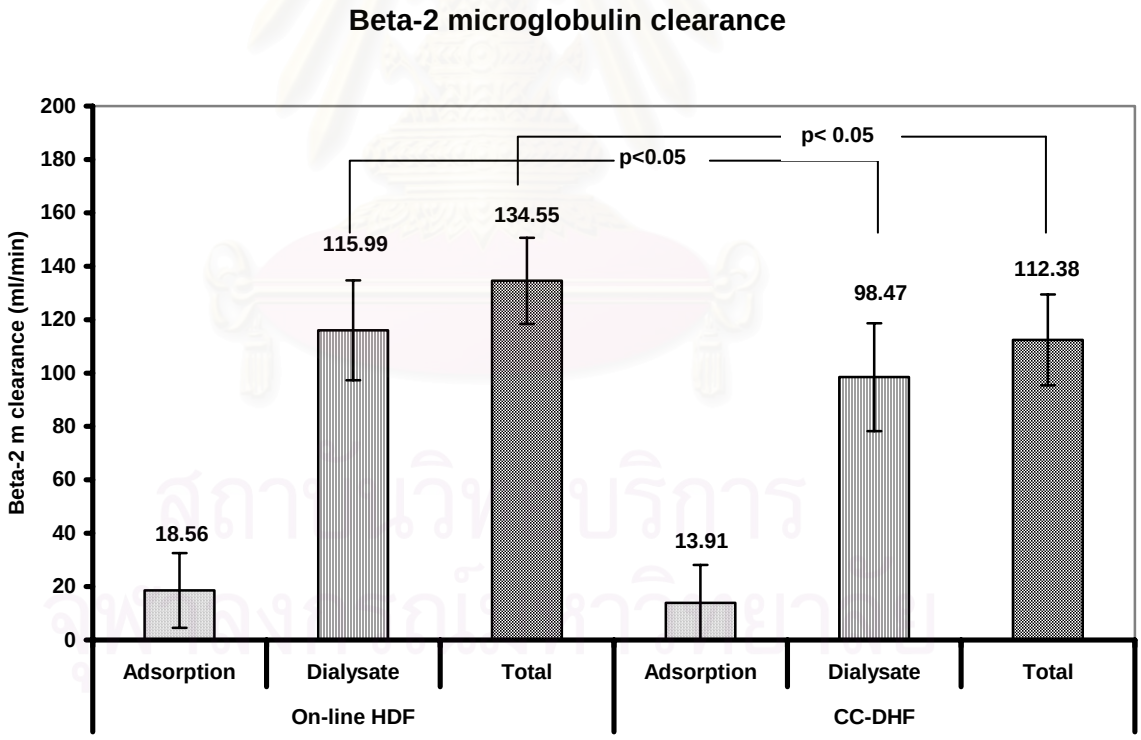
การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเฉลี่ยในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง

On-line HDF มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกแต่ละครั้งเท่ากับ 134.55±16.08 มิลลิลิตรต่อนาที สูงกว่า CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 112.38±17.03 มิลลิลิตรต่อนาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

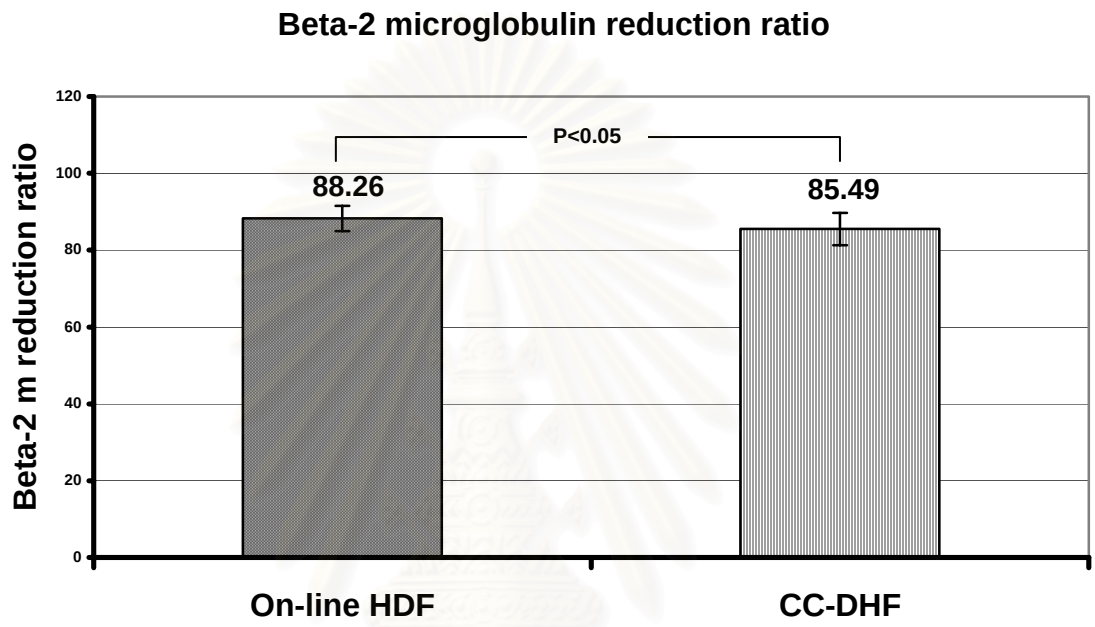
เมื่อพิจารณาเฉพาะการขจัดที่เกิดจากการแพร่และการพา (dialysate clearance) พบว่า On-line HDF มีค่าการขจัด 115.99±18.75 มิลลิลิตรต่อนาที มากกว่า CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 98.47±20.24 มิลลิลิตรต่อนาทีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.047$)

การขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) พบว่า On-line HDF มีค่าการขจัด 18.56±14.01 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างจาก CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 13.91±14.23 มิลลิลิตรต่อนาที ($p=0.519$)



รูปที่ 16 การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยจำแนกเป็นการขจัดโดยการแพร่ร่วมกับการพา (dialysate clearance) **การดูดซับ** (adsorptive clearance) **และการขจัดรวม** (total clearance)

ในแง่อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (Beta-2 reduction ratio) พบว่า On-line HDF มีค่าเท่ากับร้อยละ 88.26±3.34 ซึ่งสูงกว่า CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 85.49±4.20 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002)

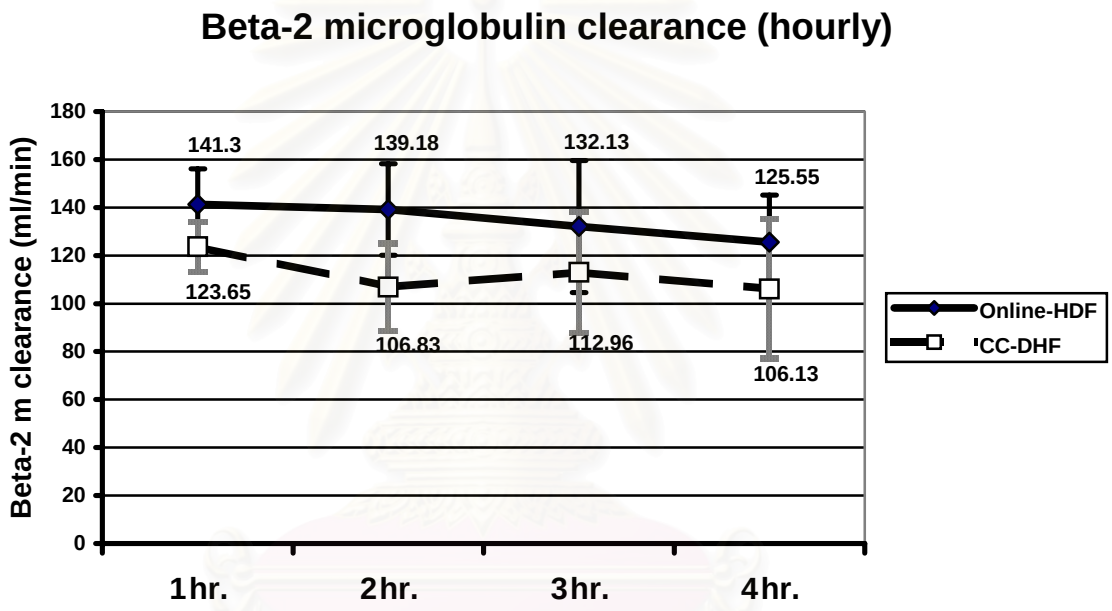


รูปที่ 17 **อัตราการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน** (Beta-2 reduction ratio) **ในการฟอกเลือดแต่ละวิธี**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง

เมื่อพิจารณาการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแต่ละวิธี พบว่าการขจัดมีแนวโน้มลดลงในแต่ละชั่วโมงที่ผ่านไป แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างชั่วโมงที่ 1, 2, 3 และ 4 อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้การวิเคราะห์แบบ repeated ANOVA และเมื่อพิจารณาในแต่ละชั่วโมง วิธีการฟอกเลือดแบบ On-line HDF มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน สูงกว่า CC-DHF ทุกชั่วโมง

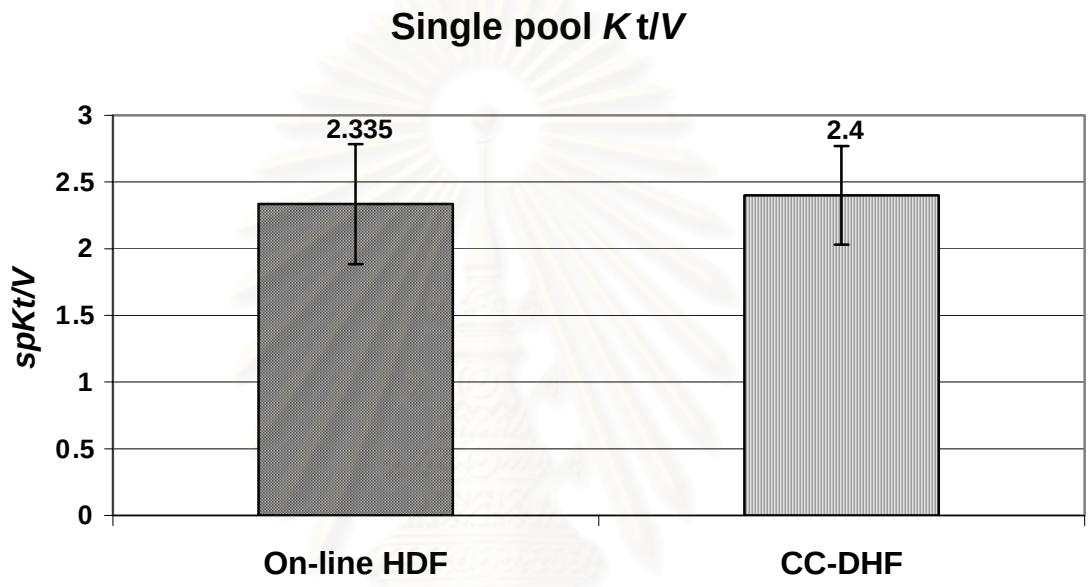


รูปที่ 18 **การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความเพียงพอของการฟอกเลือด

ความเพียงพอของการฟอกเลือดที่วัดการขจัดยูเรียด้วยวิธี single-pool Kt/V (sp*Kt/V*) พบว่า On-line HDF มีค่า 2.33±0.45 ไม่มีความแตกต่างจาก CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.4±0.37 (p=0.532)

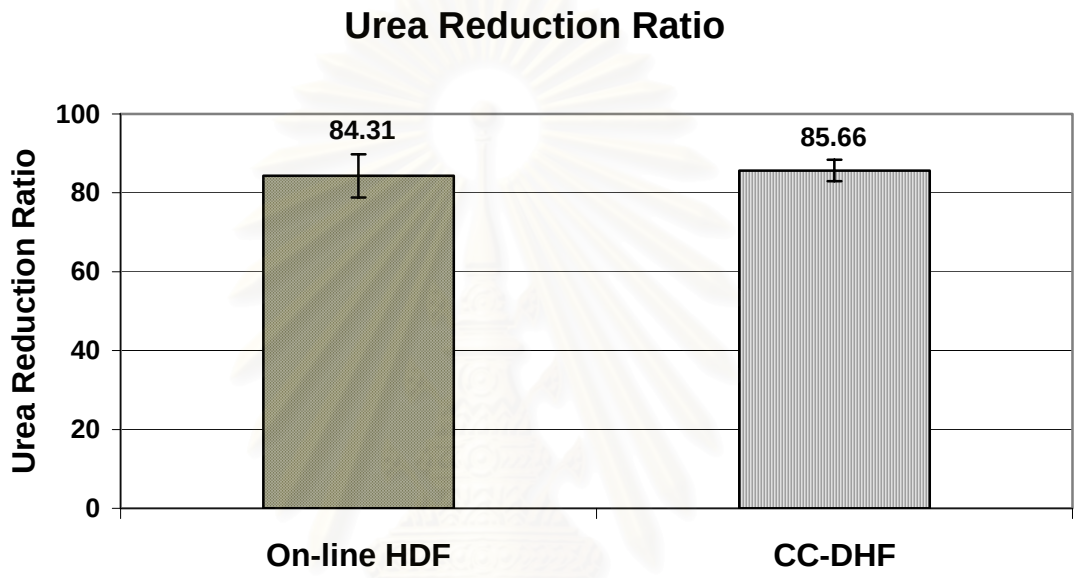


รูปที่ 19 **ค่า** single-pool Kt/V **ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัตราการลดลงของสารยูเรีย

อัตราการลดลงของสารยูเรีย (Urea Reduction Ratio) พบว่า On-line HDF มีค่า 84.31±5.43 ไม่มีความแตกต่างจาก CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 85.66±2.73 (p=0.314)

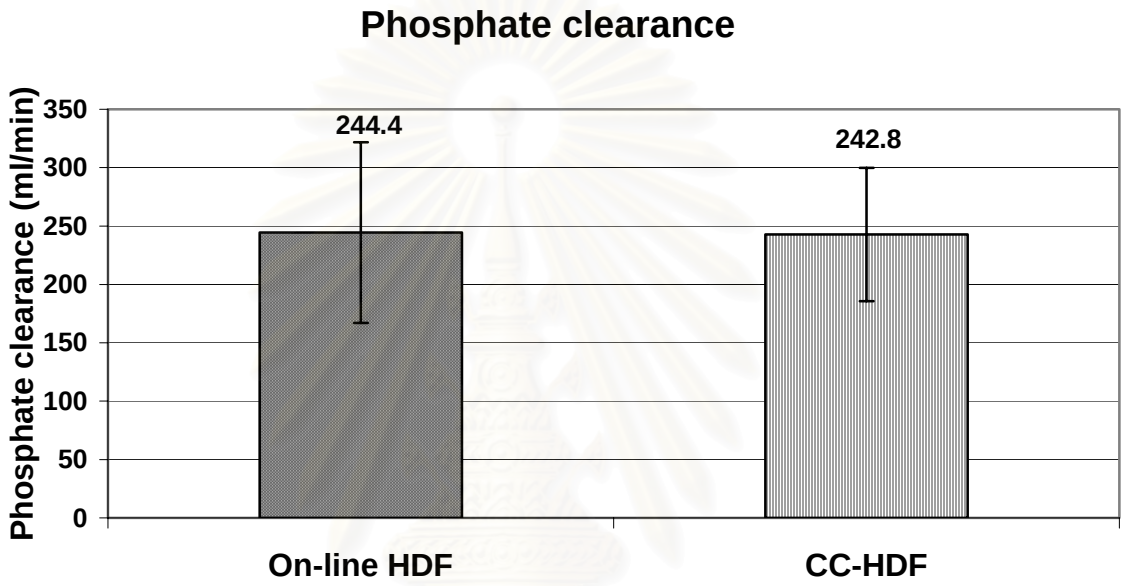


รูปที่ 20 **ค่า** Urea Reduction Ratio (URR) **ของการฟอกเลือดแต่ละวิธี**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การขจัดฟอสเฟต

การฟอกเลือดแบบ On-line HDF มีค่าการขจัดฟอสเฟต 244.41±77.37 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างจากการฟอกเลือดแบบ CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 242.83±57.04 มิลลิลิตรต่อนาที (p=0.961)



รูปที่ 21 **การขจัดฟอสเฟตในการฟอกเลือดแต่ละวิธี**

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

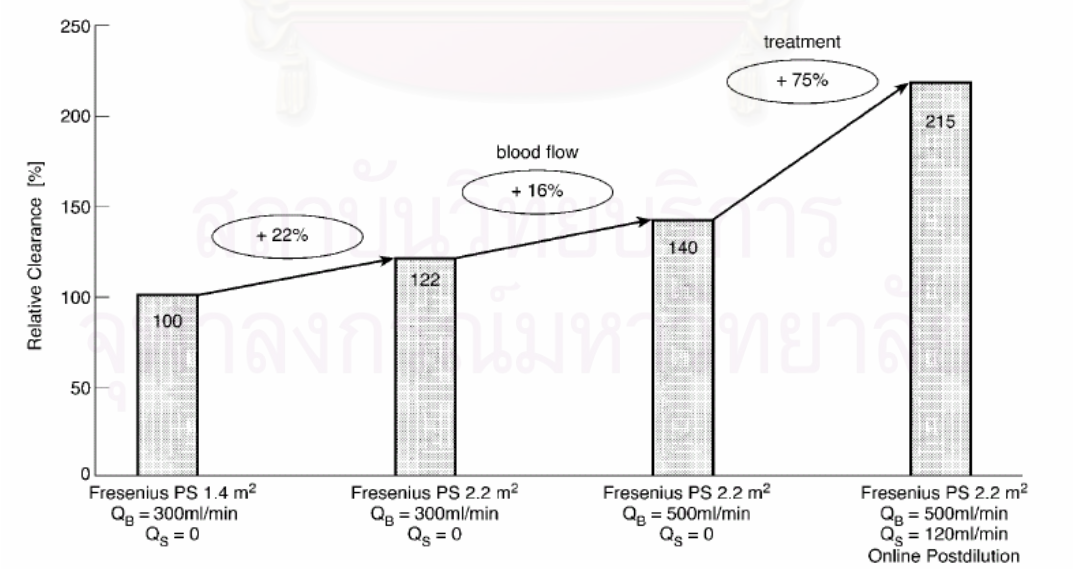
อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในวัยกลางคนมีอายุเฉลี่ย 54 ปีในสัดส่วนของผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ส่วนใหญ่เริ่มฟอกเลือดมาไม่นานนักโดยมีค่าเฉลี่ย 3 ปี มีค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual renal function) ค่อนข้างน้อยโดยมีค่าเฉลี่ย 1.5 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ทำให้การฟอกเลือดถือเป็นกลไกหลักในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยวิธีการฟอกเลือดของผู้ป่วยเดิมเป็นแบบ High-flux hemodialysis 6 ราย แบบ CC-DHF 4 ราย และแบบ On-line HDF 2 ราย โดยฟอกสัปดาห์ละ 2 ครั้ง 6 ราย สัปดาห์ละ 3 ครั้ง 6 ราย เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นโดยวัด instantaneous clearance ซึ่งเป็นการวัดการขจัดของสารโดยตรงจาก blood side วิธีการฟอกเลือดเดิมและจำนวนครั้งของการฟอกต่อสัปดาห์จึงไม่น่าจะส่งผลต่อการศึกษา

สาเหตุของไตวายเรื้อรังแตกต่างกันออกไปโดยมีเหตุจากเบาหวานคิดเป็นร้อยละ16.6 vascular access ส่วนใหญ่เป็น AV fistula โดยผู้ป่วยทุกรายสามารถเปิดความเร็วของเส้นเลือด (blood flow rate) ได้มากกว่า 400 มิลลิลิตรต่อนาที จึงสามารถให้สารน้ำทดแทนแบบหลังตัวกรอง (post dilution) ได้ขนาดค่อนข้างสูงโดยไม่มีข้อจำกัดในแง่ความเข้มข้นของเลือด แต่การฟอกเลือดแบบ CC-DHF มีค่าผลต่างของแรงดันน้ำระหว่างสองฝั่งของเมมเบรน (transmembrane pressure) มากกว่าทั้งนี้เป็นผลจากเทคนิคการต่อวงจรโดยมีการ restriction ของ dialysate flow ทำให้อาจมีข้อจำกัดในการให้สารน้ำทดแทนได้ แต่จากการศึกษานี้ทั้งสองวิธีมีอัตราการให้สารน้ำเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่นๆของการฟอกเลือดทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกัน

ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดมีค่าประมาณ 23 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งมีค่าน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เช่นจากการศึกษาของ Shinzato และคณะ (32) ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดแบบ conventional low-flux hemodialysis มีระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลลิน ก่อนการฟอกเลือด 50.6 – 58.4 มิลลิกรัมต่อลิตร ส่วนการศึกษาอื่นที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ High-flux hemodialysis เช่นจากการศึกษาของ Ward และคณะ (27) มีค่า 28 - 30 มิลลิกรัมต่อลิตร การที่ระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือดในการศึกษานี้มีค่าน้อยกว่าการศึกษาอื่นเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการฟอกเลือดมาไม่นาน

อายุที่เริ่มฟอกเลือดไม่มากนัก รวมถึงมีผู้ป่วยที่การฟอกเลือดเดิมเป็นแบบ On-line HDF หรือ CC-DHF ซึ่งมีความสามารถในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินสูงอยู่ถึง 6 ใน 12 รายที่เข้าร่วมการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า On-line HDF มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยรวม (total clearance) มากกว่า CC-DHF On-line HDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) คือ 134.55$\pm$16.08 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับ 112.38$\pm$17.03 มิลลิลิตรต่อนาที โดยเมื่อพิจารณาเฉพาะการขจัดที่เกิดจากการแพร่ และการพา (dialysate clearance) พบว่า On-line HDF มีค่าการขจัด 115.99$\pm$18.75 มิลลิลิตรต่อนาที มากกว่า CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 98.47$\pm$20.24 มิลลิลิตรต่อนาที อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ส่วนการขจัดที่เกิดจากการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) พบว่า On-line HDF มีค่าการขจัด 18.56$\pm$14.01 มิลลิลิตรต่อนาที ไม่แตกต่างจาก CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 13.91$\pm$14.23มิลลิลิตรต่อนาที ($p>0.05$) ในทางทฤษฎีพบว่าปัจจัยในการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารได้แก่ ชนิดของตัวกรอง, พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด, อัตราเร็วของน้ำยา dialysate, ปริมาณและตำแหน่งของการเติมสารน้ำ, ระยะเวลาในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารโมเลกุลใหญ่เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่สำคัญที่สุดคือ ปริมาณและตำแหน่งของการเติมสารน้ำซึ่งก็บ่งบอกถึงการขจัดโดยการแพร่ (convection) นั่นเอง (33) ส่วนปัจจัยที่มีผลรองลงไปได้แก่พื้นที่ผิวของตัวกรอง และอัตราการไหลของเลือด ดังแสดงในรูปที่ 22



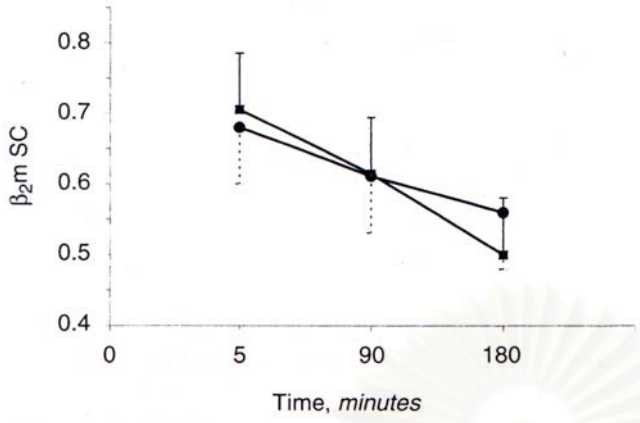
รูปที่ 22 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration ซึ่งได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด และปัจจัยด้านรักษาโดยการให้สารน้ำแบบ post dilution

จากการศึกษาพบว่าตัวแปรสำคัญที่สุดที่มีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินซึ่งคือ อัตราการให้สารน้ำเฉลี่ย (replacement fluid rate) ของทั้ง 2 วิธีนี้ไม่แตกต่างกันคือ 113.15±7.38 มิลลิลิตรต่อนาทีใน On-line HDF เทียบกับ 112.5±4.52 มิลลิลิตรต่อนาทีใน CC-DHF ($p>0.05$) แต่เนื่องจาก CC-DHF นั้นให้สารน้ำโดยวิธี backfiltration ซึ่งต้องอาศัยการ restriction ของ dialysate flow โดยการปรับ C-clamp และวัดอัตราเร็วของเลือดโดยเครื่อง HD 01 เพื่อคำนวณหาอัตราการให้สารน้ำเฉลี่ยในแต่ละชั่วโมงทำให้มีข้อจำกัดในแง่ความคงที่ในการให้สารน้ำ ในขณะที่ On-line HDF มี substitute fluid pump ซึ่งสามารถกำหนดอัตราการให้สารน้ำได้โดยตรง ทำให้อัตราการให้สารน้ำคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการฟอกเลือด ดังนั้นถึงแม้อัตราการให้สารน้ำโดยเฉลี่ยไม่แตกต่างกันในแต่ละวิธีแต่ปริมาณสารน้ำทั้งหมดที่เติมจริงในวิธี CC-DHF น่าจะมีค่าน้อยกว่า On-line HDF ซึ่งก็คือ อัตราการพา (convection rate) น้อยกว่านั่นเองซึ่งมีผลทำให้มีการขจัดสารเบต้าทูไมโครบูลินโดยรวมของ CC-DHF น้อยกว่า On-line HDF

ส่วนปัจจัยอื่นที่สำคัญได้แก่ พื้นที่ผิวตัวกรองซึ่งในการศึกษานี้กำหนดให้ใช้ตัวกรองชนิด polysulfone Fresenius HF80S 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรม (มีพื้นที่ผิวรวม 3.6 ตารางเมตร) ในการฟอกเลือดทั้ง 2 วิธีจึงมีผลทำให้การขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) ไม่แตกต่างกันโดยคิดเป็นร้อยละ13.79 เมื่อเทียบกับอัตราการขจัดรวมในวิธี On-line HDF และร้อยละ 12.38 ในวิธี CC-DHF ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ Klinke และคณะ[34] ที่พบว่าอัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยตัวกรอง polysulfone ด้วยวิธีดูดซับของตัวกรอง คิดเป็นร้อยละ 17 ของการขจัดรวมทั้งหมด

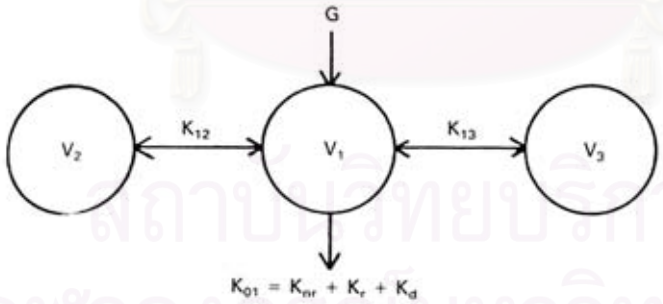
เมื่อเทียบกับการศึกษาของ นพ.ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล และคณะ(23) พบว่าการฟอกเลือดแบบ CC-DHF มีค่าการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินโดยวัดความเข้มข้นจาก dialysate มีค่า 106.2±15.4 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งสูงกว่าที่วัดได้จากการศึกษานี้ที่มีค่า 98.47±20.24 มิลลิลิตรต่อนาทีเล็กน้อย ทั้งนี้เนื่องจากมีการให้สารน้ำสูงกว่าคือ 119.7±14.2 เทียบกับ 112.5±4.52 มิลลิลิตร

เมื่อพิจารณาการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในแต่ละชั่วโมง พบว่ามีแนวโน้มลดลงในแต่ละชั่วโมงของการฟอกเลือดที่ผ่านไปแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้โดย Pedrini และคณะ (35) แสดงให้เห็นว่าค่าอัตราการยอมให้สารผ่านตัวกรอง (sieving coefficient) ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน มีค่าลดลงตามระยะเวลาที่ทำการฟอกเลือดดังรูปที่ 23 ทำให้อัตราการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินลดลงเมื่อเวลาที่ผ่านไปด้วย



รูปที่ 23 **การลดลงของ** sieving coefficient

อีกเหตุผลหนึ่งเกิดจากคุณสมบัติทางจลศาสตร์ของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเองซึ่งประกอบด้วยหลาย compartment โดยพบว่าthree-compartment model สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในขณะที่ทำการฟอกเลือดได้ดีที่สุดซึ่ง Odelle และคณะ (6) อธิบายว่า compartment ดังกล่าวประกอบด้วย compartment แรกมีขนาดเล็กสามารถเข้าสู่สมดุลได้อย่างรวดเร็วซึ่งน่าจะเป็นอวัยวะภายในเนื่องจากมีโครงสร้างของหลอดเลือดแบบเปิด compartment ที่สองมีขนาดใหญ่กว่าและเข้าสมดุลช้ากว่าและ compartment ที่ 3 คือ พลาสมา ดังรูปที่ 24



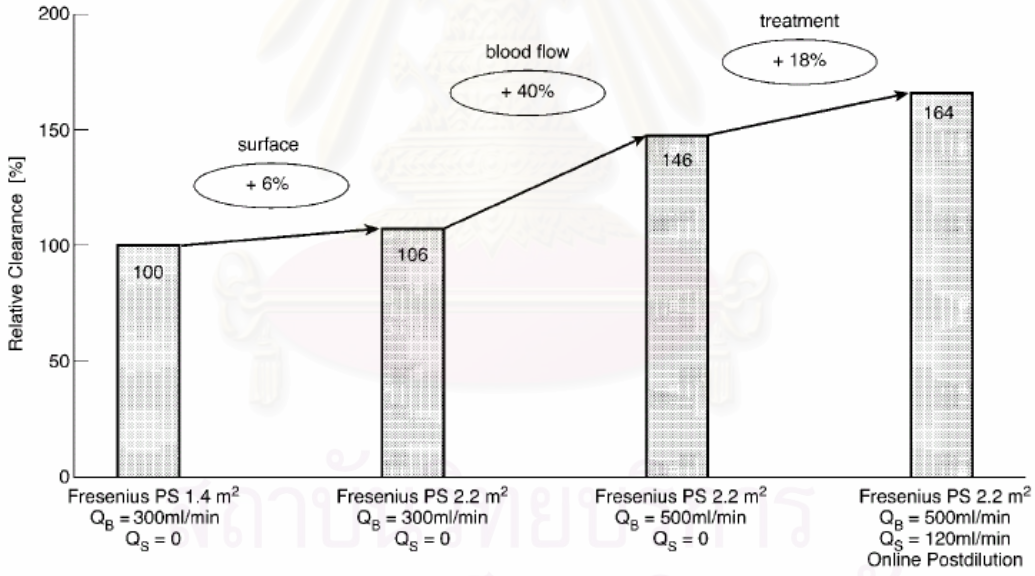
รูปที่ 24 **แบบจำลองของ** three-compartment

ซึ่งการที่สารเบต้าทูไมโครโกลบูลินมีหลาย compartment นั้นมีผลทำให้ในช่วงแรกมีอัตราการขจัดสารที่สูงเนื่องจากมีค่าความเข้มข้นของสารนั้นสูงในพลาสมา แต่เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มข้นของสารในพลาสมาลดลงเรื่อยๆในขณะที่สารที่อยู่ใน compartment ที่หนึ่งและสองต้องใช้

เวลาพอควรในการเข้าสู่สมดุลดังนั้นจึงทำให้อัตราการขจัดสารในการฟอกเลือดลดลงตามระยะเวลาที่ผ่านไป

เมื่อวัดการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินเป็นอัตราการลดลง (Beta-2 reduction ratio) พบว่า On-line HDF มีค่าเท่ากับร้อยละ 88.26±3.34 ซึ่งสูงกว่า CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับร้อยละ 85.49±4.20 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการวัดค่า clearance

ในแง่การขจัดสารโมเลกุลเล็ก การศึกษานี้ใช้การวัดค่าการขจัดสารยูเรียในรูปแบบค่า single-pool Kt/V (sp*Kt/V*) ซึ่งเป็นค่าที่ใช้วัดความเพียงพอของการฟอกเลือดในปัจจุบันพบว่าพบว่า On-line HDF มีค่า 2.33±0.45 ไม่มีความแตกต่างจาก CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 2.4±0.37 ซึ่งในทางทฤษฎีพบว่าปัจจัยในการฟอกเลือดแบบ HDF ที่มีผลต่ออัตราการขจัดสารโมเลกุลเล็กที่สำคัญที่สุดได้แก่ อัตราเร็วของเลือด รองลงไปได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง และ ปริมาณการให้สารน้ำ ดังรูปที่ 25



รูปที่ 25 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการขจัดสารยูเรียในการฟอกเลือดแบบ Hemodiafiltration **ซึ่งได้แก่ พื้นที่ผิวของตัวกรอง, อัตราเร็วของเลือด และปัจจัยด้านรักษาโดยการให้สารน้ำแบบ** post dilution

จะเห็นได้ว่าการศึกษานี้สามารถเปิดอัตราเร็วของเลือดได้ค่อนข้างสูงเท่ากันในทั้ง 2 วิธีคือ 416 มิลลิลิตรต่อนาที และมีพื้นที่ผิวของตัวกรองเท่าๆกันคือ 3.6 ตารางเมตรจึงทำให้ค่า sp*Kt/V* ไม่แตกต่างกัน และมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ นพ.ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล และคณะ (23) ซึ่งพบว่าการฟอกเลือดแบบ CC-DHF มีค่า sp*Kt/V* 2.4 $\pm$2.0 ส่วนการศึกษาของ Ward และคณะ (27) ในการฟอกเลือดแบบ On-line HDF โดยมีอัตราเร็วของเลือดเฉลี่ย 281 มิลลิลิตรต่อนาที และมีพื้นที่ผิวของตัวกรอง 1.7 ตารางเมตร ทำให้มีค่า sp*Kt/V* เพียง 1.52$\pm$0.09

ส่วนอัตราการลดลงของสารยูเรีย (Urea Reduction Ratio) พบว่า On-line HDF มีค่า 84.31$\pm$5.43 ไม่มีความแตกต่างจาก CC-DHF ซึ่งมีค่าเท่ากับ 85.66$\pm$2.73 ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับค่าการขจัด spKt/V

การขจัดฟอสเฟตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 วิธี โดยการฟอกเลือดแบบ On-line HDF มีค่าการขจัดฟอสเฟต 244.41$\pm$77.37 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับ CC-DHF ที่มีค่าการขจัด 242.83$\pm$57.04 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lornoy และคณะ[25] ที่พบว่า HFHD มีค่าการขจัด 219.1 มิลลิลิตรต่อนาทีและเพิ่มขึ้นเป็น 246.7 มิลลิลิตรต่อนาทีด้วยวิธี On-line HDF post-infusion 100 มิลลิลิตรต่อนาที

ในแง่ของผลข้างเคียงพบว่าผู้ป่วยสามารถฟอกเลือดได้โดยไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ นพ.ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล และคณะ (23) ซึ่งฟอกเลือดด้วยวิธี CC-DHF ส่วนการศึกษาของ Ward และคณะ (27) ซึ่งฟอกเลือดด้วยวิธี On-line HDF พบว่ามีผู้ป่วย 3 ใน 44 รายที่มีปัญหาความดันโลหิตสูงจนต้องออกจากการศึกษาในระยะเวลา 12 เดือน อย่างไรก็ดี การศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นจึงอาจจะไม่เห็นผลข้างเคียงที่ชัดเจน

สรุปผลการวิจัย

1. การฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นมีอัตราการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลินมากกว่าการฟอกเลือดแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นทั้งนี้เป็นผลเนื่องมาจากความคงที่ให้การให้สารน้ำระหว่างการฟอกเลือดที่มีมากกว่า
2. ในแง่การขจัดสารโมเลกุลเล็กที่วัดจากค่าความเพียงพอในการฟอกเลือด (single pool *Kt/V*) และการขจัดฟอสเฟต พบว่าการฟอกเลือดทั้งสองวิธีให้ผลไม่แตกต่างกัน
3. การฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นและแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ไม่พบว่ามีปัญหาในแง่เทคนิคการทำนอกจากนั้นยังมีความปลอดภัยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษานี้การฟอกเลือดทั้ง 2 แบบใช้ตัวกรอง 2 ตัวต่อกันแบบอนุกรมทั้งนี้เพื่อลดปัจจัยด้านพื้นที่ผิวของตัวกรองซึ่งจะมีผลต่อการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินด้วยการดูดซับของตัวกรอง (adsorptive clearance) แต่ในทางปฏิบัติแล้วการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นนั้นใช้ตัวกรองเพียงตัวเดียว ดังนั้นน่าจะมีการศึกษาต่อไปถึงความสามารถในการขจัดสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในวิธีออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นโดยใช้ตัวกรองเพียงตัวเดียวเทียบกับคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นซึ่งใช้ตัวกรอง 2 ตัวซึ่งอาจให้ผลไม่ต่างกันมากนัก

2. ในแง่ประโยชน์ทางคลินิก เนื่องจาการศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะสั้นไม่สามารถวัดผลในทางคลินิกได้ แต่จากการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้พบว่าการฟอกเลือดแบบ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น สามารถลดอัตราการเกิด Beta-2 microglobulin-derived amyloidosis และมีแนวโน้มในการลดอัตรการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการฟอกเลือดแบบ ฮีโมไดอะไลซิสเดิม แต่ก็ยังไม่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายนักในประเทศไทยส่วนหนึ่งเป็นจากค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง

3. การฟอกเลือดแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นนั้นมีความปลอดภัย ส่วนในแง่เทคนิคก็สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้ในหน่วยไตเทียมทั่วไปในประเทศไทยทั้งนี้เพื่อลดต้นทุนในการซื้อเครื่องฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นที่มีราคาแพง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. USRDS: The United States Renal Data System. **Am J Kidney Dis** 2003; 42 (suppl 5): S1-230.
2. Vanholder R, Glorieux G, Rita De Smet et al. New insights in uremic toxins. **Kidney Int** 2003; 63 (suppl 84): S6-10.
3. Gejyo F, Yamada T, Odani S et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. **Biochem Biophys Res Commun** 1985; 129 (3): 701-6.
4. James FW, Jamie AS, Nathan WL et al. Beta-2 Microglobulin in ESRD:An In-Depth Review. **Adv Renal Replace Ther** 20003; 10 (4): 279-309.
5. Floege J, Wilks M, Shaldon S, Koch KM, Smeby LC. Beta 2-microglobulin kinetics during haemofiltration. **Nephrol Dial Transplant** 1988; 3 (6): 784-9.
6. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. **Kidney Int** 1991; 39 (5): 909-19.
7. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis. **Postgrad Med J** 1975; 51 (597): 450-2.
8. Kenzora JE. Dialysis carpal tunnel syndrome. **Orthopedics** 1978; 1: 195-203.
9. Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Long-term complications of dialysis: pathogenic factors with special reference to amyloidosis. **Kidney Int Suppl** 1993; 41: S78-82.
10. Danech F, Ho LT. Dialysis-Related Amyloidosis: **History and Clinical Manifestations Semin Dial** 2001; 14 (2): 80-85.
11. Drueke TB. β2-Microglobulin and amyloidosis. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 (Suppl 1): 17-24.
12. Benz RL, Siegfried JW, Teehan BP. Carpal tunnel syndrome in dialysis patients: comparison between continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis populations. **Am J Kidney Dis** 1988; 11 (6): 473-6.

13. Blumberg A, Burgi W. Behavior of beta 2-microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **Clin Nephrol** 1987; 27 (5): 245-9.

14. Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 (Suppl 1): 3-9.

15. Zingraff J, Beyne P, Urena P et al. Influence of haemodialysis membranes on beta-2 microglobulin kinetics: In vivo and in vitro studies. **Nephrol Dial Transplant** 1988; 3: 284-290.

16. Floge J, Granolleras C, Merscher S et al. Is the rise in plasma beta-2 microglobulin seen durinf hemodialysis meaningful?. **Nephron** 1989; 51: 6-12.

17. Kuchle C, Fricke H, Held E, Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. **Am J Nephrol** 1996; 16 (6): 484-8.

18. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S et al. Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. **Kidney Int** 1997; 52: 1096-1101.

19. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. **Kidney Int** 1996; 50 (4): 1293-302.

20. Canaud B, Bosc JY, Leray H et al. On-line haemodiafiltration: state of the art.. **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13 Suppl 5: 3-11.

21. Spalding E, Farrington K. Haemodiafiltration: current status. **Nephron Clin Pract** 2003; 93 (3): c87-96.

22. Albertini VB, Barlee V, Bosh JP. Double high-flux haemodiafiltration: A means to enhance efficiencyand efficacy of dialysis. **J Am Soc Nephrol** 1996;7:1423.

23. Pisitkun T, Eiam-ong S, Tiranathanagul K et al. Convective-controlled double high flux hemodiafiltration: A novel blood purification modaliy. **Int J Artif Organs** 2004; 27(3): 195-204

24. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P et al. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13(2): 363-9.

25. Lornoy W, Becaus I, Billiouw JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 Suppl 1: 49-54.

26. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. **Nephrol Dial Transplant** 2000; 15 Suppl 1: 43-8.

27. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11 (12): 2344-50.

28. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. **Kidney Int** 1999; 55 (1): 286-93.

29. Nakai S, Iseki K, Tabei K et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. **Am J Kidney Dis** 2001; 38 (4 Suppl 1): S212-6.

30. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. **Am J Kidney Dis** 1999; 33(2): 349-55.

31. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. **N Engl J Med** 2002; 347 (25) :2010-9. Notes: CORPORATE NAME: Hemodialysis (HEMO) Study Group

32. Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K. Comparison of various treatment modes in terms of beta 2-microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. **Artif Organs** 1989; 13 (1): 66-70.

33. Wizemann V, Kulz M, Techert F et al. Efficacy of haemodiafiltration. **Nephrol Dial Transplant** 2001;16 Suppl 4: 27-30.

34. Klinke B, Rockel A, Abdelhamid S et al. Transmembranous transport and adsorption of beta-2-microglobulin during hemodialysis using polysulfone, polyacrylonitrile, polymethylmethacrylate and cuprammonium rayon membranes. **Int J Artif Organs** 1989;12(11): 697-702.

35. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Sama F. Mixed predilution and postdilution online hemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. **Kidney Int** 2000; 58 (5): 2155-65.

.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

วิธีการคำนวณการขจัดของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน

1. Total beta-2 microglobulin clearance

กำหนดให้ BFRin	=	ความเร็วของเลือดที่เข้าตัวกรอง
BFRout	=	ความเร็วของเลือดที่ออกจากตัวกรอง
CONCin	=	ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่เข้าตัวกรอง
CONCout	=	ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ออกจากตัวกรอง
HCTin	=	ความเข้มข้นของเลือดที่เข้าตัวกรอง
HCTout	=	ความเข้มข้นของเลือดที่ออกจากตัวกรอง
Pin	=	ความเข้มข้นของโปรตีนที่เข้าตัวกรอง
Pout	=	ความเข้มข้นของโปรตีนที่ออกจากตัวกรอง

$$\text{Total clearance} = \frac{\text{Difference between blood inlet \& blood outlet/minute}}{\text{Blood inlet concentration}}$$

เนื่องจากสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินจะอยู่นอกเซลล์ในพลาสมาเท่านั้นจึงใช้ BFR ไม่ได้ จะต้องใช้ส่วนที่อยู่ในพลาสมาเท่านั้น

Beta-2m inlet flow = BFRin * (1-HCTin)

Beta-2m outlet flow = BFRout * (1-HCTout)

และ

$$\text{Total clearance} = \frac{(\text{Beta-2m inlet flow}) * (\text{CONCin}) - (\text{Beta-2m outlet flow}) * (\text{CONCout})}{\text{CONCin}}$$

$$= \frac{\text{BFRin}* (1-\text{HCTin}) * (\text{CONCin}) - \text{BFRout}* (1-\text{HCTout}) * (\text{CONCout})}{\text{CONCin}}$$

2. Convective clearance

= **<u>ปริมาณของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินที่ได้จากน้ำทิ้งจากการฟอกเลือดในหนึ่งหน่วยเวลา</u>**
ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินในเลือด ณ เวลานั้น

3. Adsorptive clearance

= Total clearance - Convective clearance

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

วิธีการคำนวณอัตราส่วนการลดลงของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน (Beta-2 microglobulin reduction ratio) ด้วยวิธีของ Bergstrom

Reduction ratio = (1- POST/PRE) / (1+ΔBW/0.2BW)

PRE = ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินก่อนการฟอกเลือด (mg/L)

POST = ความเข้มข้นของสารเบต้าทูไมโครโกลบูลินหลังการฟอกเลือด (mg/L)

ΔBW = น้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง (kg)

BW = น้ำหนักตัวหลังการฟอกเลือด (kg)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

รายละเอียดการศึกษาวิจัยและหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น กับแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

การฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น เป็นวิธีการฟอกเลือดที่พัฒนาขึ้นใหม่โดยมีข้อดีคือสามารถขจัดของเสียที่มีขนาดใหญ่เช่น สารเบต้าทูไมโครโกลบูลิน ได้มากกว่าวิธีฮีโมไดอะไลซิสที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ซึ่งเชื่อว่ามีผลดีต่อผู้ป่วยในแง่ของการลดความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นในระยะยาว

ในปัจจุบันการฟอกเลือดแบบ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มี 2 วิธี คือ เทคนิคออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานนิยมใช้ในต่างประเทศ ส่วนเทคนิคที่สองคือแบบ คอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นซึ่งได้รับการพัฒนาจากเทคนิคดับเบิ้ล ไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นเดิม โดยหน่วยไตเทียมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ให้สามารถปรับอัตราการขจัดของเสียโดยวิธีการพาได้ ซึ่งมีข้อได้เปรียบในแง่ค่าใช้จ่ายและเครื่องมือที่สะดวกกว่าวิธีแรก ในแง่ประสิทธิภาพนั้นได้มีการศึกษาพบว่าวิธีทั้งสองมีอัตราการขจัดของเสียสูงกว่าวิธีวิธีฮีโมไดอะไลซิสเดิม อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการขจัดของเสียระหว่างเทคนิคทั้งสองเลย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อเป็นข้อมูลในการนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราของการขจัดสารที่มีขนาดเล็กได้แก่ ยูเรีย และขนาดใหญ่ได้แก่ เบต้าทูไมโครโกลบูลิน ระหว่างการการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น กับแบบคอนเวคทีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น

วิธีการวิจัย

ท่านจะได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีดังกล่าวทั้งสองวิธีโดยจะสุ่มเลือกว่าจะฟอกด้วยวิธีใดก่อน ซึ่งในการฟอกเลือดทั้งสองวิธีนั้น จะใช้ตัวกรองสองตัวต่อกันแบบอนุกรมเหมือนกัน เพื่อควบคุมให้พื้นที่ผิวของการแลกเปลี่ยนสารเท่ากัน โดยครั้งแรกของการฟอกเลือดในแต่ละวิธี ซึ่งจะใช้ตัวกรองใหม่นั้น ท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือด 3 มิลลิลิตรก่อนเริ่มการฟอกเลือดและเป็นระยะหลังจากนั้นครั้งละ 6 มิลลิลิตร ชั่วโมงที่ 1, 2, 3, 4 พร้อมกับเก็บสารน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดชั่วโมงที่ 1, 2, 3, 4

หลังจากนั้นตัวอย่างของเลือดจะถูกปั่นแยกเพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป (ดังนั้นตลอดการศึกษาท่านจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดเพียง 2 ชุด) อนึ่ง ตัวอย่างของเลือดจะถูกดูดจากสายนำเลือดที่ต่อกับเครื่องฟอกเลือดอยู่แล้วจึงไม่ได้เพื่อความเจ็บปวดให้แก่ท่าน

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น เป็นวิธีการที่ต้องให้สารน้ำทดแทนค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงมีโอกาสได้รับสารปนเปื้อนได้มากกว่าวิธีการฟอกเลือดแบบเดิม แต่เนื่องจากทางหน่วยไตเทียมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีมาตรฐานของระบบน้ำสูงและมีการเฝ้าระวังที่ได้มาตรฐานจึงมีโอกาสปนเปื้อนได้น้อย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การวิจัยนี้มีประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นได้แก่

1. ประโยชน์ต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

จากข้อมูลในต่างประเทศ รวมทั้งข้อมูลที่ได้รับการเก็บล่วงหน้า (Preliminary data) พบว่าผู้ที่เปลี่ยนวิธีการฟอกเลือดจากวิธีเดิมมาเป็นวิธีฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น พบว่ามีค่าความเพียงพอ ของการฟอกเลือด (Adequacy) เพิ่มขึ้นและมีความอยากอาหารเพิ่มขึ้นในบางคน

2. ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นต่อผู้ป่วยไตวายเรื้อรังในประเทศไทย

สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้พัฒนาการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นในประเทศไทย คือ หากวิธี คอนเวคธีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น ซึ่งมีข้อได้เปรียบในแง่ค่าใช้จ่ายและเครื่องมือที่สะดวกว่า มีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียเท่าเทียมกับเทคนิคออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่นแล้ว ก็น่าจะสนับสนุนให้ใช้กันแพร่หลายมากขึ้นในประเทศไทย

เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยวิธี ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาวิจัยของหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดังนั้นท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายในส่วนที่เพิ่มเติมจากค่าใช้จ่ายตามปกติแต่อย่างใด ข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครในการศึกษานี้จะถูกรักษาไว้เป็นความลับและจะแสดงเฉพาะในส่วนที่เป็นข้อมูลทางวิชาการและในรูปที่เป็นการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยรับรองว่าหากท่านเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ท่านจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า

ข้าพเจ้า นาย / นาง /นางสาว_____ อายุ _____ ปี ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดแบบออนไลน์ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น กับแบบคอนเวคธีฟ คอนโทร ดับเบิ้ลไฮ-ฟลักซ์ ฮีโมไดอะฟิลเตรชั่น โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น และมีความเข้าใจเป็นอย่างดี ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ท้ายหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ_____(อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)

_____(ผู้วิจัย)

(_____)

_____(พยาน)

(_____)

_____(พยาน)

(_____)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นาย จุลภัทร ยศสุนทรากุล

วัน เดือน ปีเกิด 13 สิงหาคม พ.ศ. 2517

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนสมาคมสตรีไทย (พ.ศ.2523-2528)

ชั้นมัธยมศึกษา โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษาพัฒนาการ (พ.ศ.2529-2533)

แพทย์ศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2534-2539)

วุฒิบัติสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2543-2545)

กำลังศึกษาอายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาวิชาโรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
(พ.ศ.2546 - ปัจจุบัน)

ประวัติการปฏิบัติงาน

แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต จ.ภูเก็ต พ.ศ. 2540-2541

แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลท่าแซะ จ.ชุมพร พ.ศ. 2541-2543

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย