การเปรียบเทียบอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ขนาดปานกลาง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น แบบมิกซ์ไดลูชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า)

น.ส.จิรารัตน์ เอี่ยมเจริญยิ่ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Efficacy of medium cut-off membrane hemodialysis on middle molecule uremic toxins reduction as comparable with mixed-dilution online HDF: Prospective cross-over study

Miss Jirarut Eiamcharoenying

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ขนาดปานกลาง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น แบบมิกซ์ไดลูชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า)
โดย	น.ส.จิรารัตน์ เอี่ยมเจริญยิ่ง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ชนัทธ์ กำธรรัตน์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิงสุรีย์ อยู่วรรณกุล)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

จิรารัตน์ เอี่ยมเจริญยิ่ง : การเปรียบเทียบอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ขนาดปานกลาง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น แบบมิกซ์ไดลูชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า). (Efficacy of medium cut-off membrane hemodialysis on middle molecule uremic toxins reduction as comparable with mixed-dilution online HDF: Prospective cross-over study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. นพ.ขจร ตีรณธนากุล

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอัตราการการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2-microglobulin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง และการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน

วิธีการวิจัย การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวนทั้งหมด 14 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน และกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง ทั้งสองกลุ่มได้รับการเก็บเลือดส่งตรวจสารยูรีมิกในทุกวันที่มาฟอกกลางสัปดาห์ทุกสัปดาห์ จนครบ 8 สัปดาห์ก่อนฟอก และหลังฟอก และนำมาหาค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารของแต่ละเทคนิค รวมทั้งยังเก็บน้ำยาไตเทียมที่ได้จากการฟอกเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ยของอัลบูมินที่สูญเสีย

ผลการศึกษา พบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดปานกลาง β_2-microglobulin ได้มากกว่าค่าที่ส่งผลดีต่ออัตราการรอดชีวิตคือร้อยละ 80 และยังมากกว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของ β_2-microglobulin และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐานในเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง เท่ากับ 85.12 ± 3.87 และ 82.57 ± 5.34 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 2.56 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001) สำหรับสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้แก่ ยูเรีย, K-free light chain และอินดอกซิลซัลเฟต ไม่พบความแตกต่างของความสามารถในการกำจัดระหว่าง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดปานกลางที่มีขนาดใหญ่ขึ้น เช่น α_1-microglobulin และ λ-free light chain พบว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลางสามารถกำจัดออกได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p <0.001) โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของ α1-microglobulin เท่ากับ 41.49 ± 11.46 และ 30.13 ± 15.90 ตามลำดับ และ λ-free light chain เท่ากับ 50.81 ± 13.18 และ 40.85 ± 13.92 ตามลำดับ ในแง่ของการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมพบว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลางสูญเสียอัลบูมินมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น เท่ากับ 3.51กรัมต่อครั้ง และ 0.58 กรัมต่อครั้งตามลำดับซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.025) แต่เมื่อพิจารณาแง่ของระดับอัลบูมินในเลือดพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

สรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดทั้ง 2 เทคนิคสามารถกำจัดสารยูรีมิกได้ในระดับที่เหมาะสม ดังนั้นในกรณีที่เครื่องมือฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นไม่พร้อมใช้สามารถนำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลางมาใช้ทดแทนกันได้

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2563	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

6270028930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: HEMODIALYSIS / HEMODIAFILTRATION / MEDIUM CUT-OFF DIALYZER / MIXED-DILUTION HDF / NOVEL MEMBRANE / MIDDLE MOLECULE UREMIC TOXIN / CONVECTIVE THERAPY

Jirarut Eiamcharoenying : Efficacy of medium cut-off membrane hemodialysis on middle molecule uremic toxins reduction as comparable with mixed-dilution online HDF: Prospective cross-over study. Advisor: Prof. KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D.

Objective To compare the uremic toxin removal efficacy in term of reduction ratio between mix-dilution HDF and medium cut-off (MCO; Theranova 500) HD

Method A single-center prospective cross-over randomized controlled trial was conducted in 14 prevalent thrice-a-week HDF patients who were randomly allocated into group1 (mixed HDF, n= 7): mixed-dilution online HDF with high flux dialyzer ELISIO21H and group2 (MCO HD, n= 7) standard HD with MCO membrane, Theranova 500 dialyzer. In this 8-week study, the primary outcome was a reduction ratio(RR) of β_2-microglobulin (β_2M). Other small to middle molecules and protein-bound uremic toxins reduction ratio, dialysate albumin loss, and nutritional parameters were also compared

Results A total of 14 participants underwent cross-over randomization. In this 8-week study, β_2M RR from both modalities was higher than the survival benefit cut-point of 80% . In comparison, β_2M RR was slightly lower but significant in MCO HD than mixed HDF (82.57±5.34% vs 85.12±3.87%, respectively) with a mean difference of 2.55 (95% confidence interval [CI] , -4. 07 to -1. 03; P= 0. 001) . The spKt/ Vurea, a small uremic toxin removal marker, was comparable (2.56±0.60 vs 2.54±0.68, respectively; P=0.85). URR and **κ**FLC RR also were similar in mixed HDF and MCO HD (86.41±4.48 vs 86.41±4.84 and 77.65±5.06 vs 77.08±10.62, respectively; P > 0.05). Whereas RR of the larger middle molecule uremic toxin, α_1M and **λ**FLC was lower with mixed HDF compare to MCO HD (30.13±15.90 vs 41.49±11.46 and 40.85±13.92 vs 50.81±13.18, respectively; P <0.001). Indoxyl sulfate RR was similar in mixed HDF and MCO HD (62+19.86 vs 60.49+ 24.26, respectively; P = 0.66). Dialysate albumin loss was 3.51 g/session with MCO HD and 0.58 g/session with mixed HDF (P= 0.025). Regarding, nutritional parameter, serum albumin levels were not different between MCO HD and mixed HDF (3.84 ± 0.29 and 3.87 ±0.24, respectively)

Conclusion Mixed HDF and MCO HD provided the RR values of β_2M and small uremic toxins at the optimum level. Despite mixed HDF provided higher β_2M RR, MCO HD also provided more performance in the clearance of the larger middle molecules, particularly α_1M and **λ**FLC. However, mixed HDF loss lower albumin than MCO HD. Therefore, both techniques can be used as alternative options.

Field of Study:	Medicine	Student's Signature .....
Academic Year:	2020	Advisor's Signature .....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณสาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ศาสตราจารย์นายแพทย์ขจร ตีรณธนากุล ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลืออย่างดีเสมอมา พยาบาลหน่วยไตเทียมทุกท่าน คุณเกษฎาพร สมจันทร์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทดลองที่หน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์ นักชีวสถิติศาสตราจารย์ Stephen Kerr ที่ได้ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือด และความช่วยเหลือเป็นอย่างดี และผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา และสามีที่ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจตลอดมาระหว่างการทำวิจัยนี้

จิรารัตน์ เอี่ยมเจริญยิ่ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ง

กิตติกรรมประกาศ ..... จ

สารบัญ ..... ฉ

สารบัญตาราง ..... ฌ

สารบัญภาพ ..... ญ

บทที่ 1 บทนำ 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational) 1

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question) 3

1) คำถามหลัก (Primary research question) 3

2) คำถามรอง (Secondary research question) 3

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective) 3

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis) 4

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework) 4

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) 4

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definitions) 4

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation) 5

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application) 5

1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems) 5

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.1 สารยูรีมิกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 6
2.2 วิธีการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 8
2.3 การกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางเทคนิคใหม่ 11
2.5 การศึกษาปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง 14
2.6 การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง 16
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย 18
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design) 18
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology) 18
ประชากรและตัวอย่าง 18
เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria) 18
เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) 18
เกณฑ์drop out ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา 19
3.3 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination) 19
3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection) 20
3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis) 20
การรวบรวมข้อมูล (Data collection) 20
การประเมินอัตราการลดลงของสาร (Reduction ratio) 22
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ 22
คุณสมบัติตัวกรองที่ใช้ในงานวิจัยเป็นดังนี้ 22
การวิเคราะห์ทางสถิติ และการนำเสนอข้อมูล (Data statistical analysis and presentation) 23
3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Research ethics) 23
3.7 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule) 24
3.8 งบประมาณ (Budget) 24

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4 ผลการวิจัย 26
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล 26
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา 26
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 26
4.3 ผลการวิจัยหลัก และรอง 28
4.4 การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม และการประเมินภาวะทุพโภชนาการ 32
4.5 อัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิคมาตรฐาน 33
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา และสรุปผลการศึกษา 35
5.1 การอภิปรายผล 35
5.2 สรุปผลการศึกษา 37
5.3 การนำไปใช้ประโยชน์ 37
5.4 จุดแข็งของการศึกษาปัจจุบัน 38
5.5 ข้อจำกัดของการศึกษาปัจจุบัน 38
บรรณานุกรม 39
ประวัติผู้เขียน 42

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ตัวอย่างชนิดของสารยูรีมิก (uremic toxin) 6

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองชนิดต่างๆ [ดัดแปลงจาก [18]] 11

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการศึกษาของ Kirsch และคณะ และ Garcı´a-Prieto และคณะ ต่อการกำจัดสารโมเลกุลใหญ่ทั้งที่เป็นสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารโมเลกุลใหญ่ที่ไม่ใช่สารยูรีมิก, ดัดแปลงจาก[24] 15

ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา[24] 23

ตารางที่ 5 แสดงตารางการปฏิบัติงาน 24

ตารางที่ 6 ค่าใช้จ่ายระหว่างการดำเนินงานวิจัย 24

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 27

ตารางที่ 8 ข้อมูลของการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดแบบดั้งเดิม โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) และ การฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง 28

ตารางที่ 9 แสดงอัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR) 31

ตารางที่ 10 แสดงอัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR) 34

สารบัญภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework) 4

รูปภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเสียชีวิตโดยรวม กับระดับของ β_2 microglobulin ก่อนการฟอกเลือด..... 7

รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการกำจัดของเสียด้วยวิธีฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง medium cut-off และฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ดัดแปลงจาก [19]..... 12

รูปภาพที่ 4 แสดงแผนการรักษาของผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย..... 21

รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย..... 26

รูปภาพที่ 6 แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง (MCO; Theranova 500)..... 29

รูปภาพที่ 7 แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็กต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)..... 30

รูปภาพที่ 8แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)..... 31

รูปภาพที่ 9 แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ของการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)..... 32

รูปภาพที่ 10 แสดงระดับอัลบูมินเฉลี่ยในเลือดตลอดระยะเวลาการศึกษาของการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)..... 33

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 1 บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)

ปัจจุบันผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีเพิ่มมากขึ้น ซึ่งการรักษาโดยการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) ถือเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญด้านการรักษาที่ช่วยเปลี่ยนการดำเนินโรคให้ผู้ป่วยได้มีอายุยืนมากขึ้น อย่างไรก็ตามทั้งที่วิวัฒนาการด้านการรักษาจะพัฒนามากขึ้น อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End-stage renal disease, ESRD) ที่เข้ารับการรักษาด้วยการฟอกเลือด (Hemodialysis, HD)ก็ยังคงสูงถึงร้อยละ 10-22 [1] และยังมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไต โดยเฉพาะอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งสาเหตุดังกล่าวอาจอธิบายได้จากช่วงอายุของผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มักเป็นกลุ่มประชากรผู้สูงอายุ โรคประจำตัว อาทิเช่น เบาหวาน และความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากภาวะของเสียคั่งในร่างกาย หรือยูรีเมีย (Uremia) เองนำไปสู่การเกิดภาวะการอักเสบเรื้อรัง และมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา [2] จากการศึกษาต่างๆพบว่าการสะสมของเสียจากภาวะยูรีเมีย โดยเฉพาะสารมวลโมเลกุลขนาดกลาง ที่มีมวลโมเลกุลขนาดมากกว่า 500 ดาลตัน เช่น β_2-microglobulin, Immunoglobulin light chain, Interleukin และสารที่จับกับโปรตีน เช่น Indoxyl sulfate, p-cresylsulfate ฯลฯ ซึ่งถูกกำจัดออกได้ยากจากการฟอกเลือดแบบมาตรฐานดั้งเดิม (Conventional HD) อาจมีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตที่มากขึ้น [3] [4] [5] ปัจจุบันจึงมีคนพยายามพัฒนาวิวัฒนาการด้านการฟอกเลือดให้สามารถที่จะกำจัดสารมวลโมเลกุลขนาดกลางขึ้นไปได้มากขึ้น โดยเริ่มจากการใช้ High-flux dialyzer อาศัยการกำจัดของเสียด้วยกระบวนการพา (Convection) โดยอาศัยการเคลื่อนที่ของสารละลายผ่านตัวกรองซึ่งมีคุณสมบัติเป็น semipermeable membrane ส่งผลให้อนุภาคของสารมวลโมเลกุลขนาดกลางขึ้นไปส่วนหนึ่งถูกพาออกไปด้วย แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษา 2 การทดลองแบบสุ่ม คือ Hemo study และ MPO study ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การลดอัตราการเสียชีวิตระหว่างการใช้ High-flux dialyzer เมื่อเทียบกับ Low-flux dialyzer ที่ใช้ใน conventional HD ทั่วไป [6] [7] แต่เมื่อพิจารณาลงในกลุ่มโดยเฉพาะที่มีประวัติการทำการฟอกเลือดมากกว่า 3.7 ปี ขึ้นไป ก่อนเข้าการศึกษาพบว่าสัมพันธ์การอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงร้อยละ 32 และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในแง่ของเสียมวลโมเลกุลขนาดกลางขึ้นไป ซึ่งการศึกษาดังกล่าวใช้ β_2 microglobulin เป็นตัวแทน พบว่าระดับของ β_2 microglobulin มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยฟอกเลือด โดยอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 ต่อระดับของ β_2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

microglobulin ที่เพิ่มขึ้น 10 มก.ต่อลิตร โดยเห็นความสัมพันธ์นี้เมื่อระดับของ β_2 microglobulin มากกว่า 27.5 มิลลิกรัมต่อลิตร [5]

β_2 microglobulin เป็นสารโพลีเปปไทด์ขนาดมวลโมเลกุล 11,729 ดาลตัน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่พบอย่างแพร่หลายบนผิวเซลล์ร่างกายที่มีนิวเคลียส เป็นสารที่สามารถถูกกรองผ่านไตได้อย่างอิสระ ดังนั้นระดับของ β_2 microglobulin จึงเป็นไปในทิศทางตรงกันข้ามกับค่าการทำงานของไต อย่างไรก็ตามระดับของ β_2 microglobulin อาจเพิ่มขึ้นได้เช่นกันในโรคเลือด การอักเสบในร่างกาย และโรคติดเชื้อ เมื่อเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งไตไม่สามารถทำหน้าที่ในการกำจัดสารพิษได้อย่างเพียงพอทำให้เกิดการสะสมของสาร β_2 microglobulin ซึ่งสารนี้เป็นสารยูรีมิกที่เป็นตัวการสำคัญของการเกิดโรคกระดูกและข้อ ภาวะพังผืดรัดบริเวณข้อมือ โรคอะมัยลอยโดสิส รวมไปถึงหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดการสะสมของแคลเซียมที่เส้นเลือด การแข็งตัวของหลอดเลือด และนำไปสู่การเสียชีวิต[8] ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน จะไม่สามารถกำจัดสารดังกล่าวได้ ในปัจจุบันมีวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน พบว่าสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังสามารถลดอัตราการตายโดยรวมได้ [1] อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดโดยวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูง เนื่องจากต้องใช้เครื่องฟอกเฉพาะ ต้องมีระบบน้ำบริสุทธิ์ และต้องใช้บุคลากรที่มีความชำนาญ อีกทั้งยังไม่มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองรุ่นใหม่ที่มีขนาดรูกรองใหญ่ขึ้น ถูกพัฒนาให้สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่มีขนาดมวลโมเลกุลใหญ่ที่สามารถใช้ได้กับเครื่องฟอกเลือดทั่วไป และเทคนิคการฟอกเลือดโดยวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นก็เป็นอีกหนึ่งวิธีที่พัฒนาขึ้นมาใหม่เพื่อแก้ไขข้อจำกัดจากฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นวิธีเดิม เพื่อให้ได้การกำจัดสารยูรีมิกที่มากขึ้น และลดภาวะแทรกซ้อนขณะฟอกที่เกิดจากวิธีเดิม อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ กับการฟอกเลือดโดยวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน อีกทั้งผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่ขนาดกลาง เกี่ยวกับเรื่องการสูญเสียอัลบูมินในเลือดยังไม่ชัดเจน รวมทั้งการฟอกเลือดโดยวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ ในประเทศไทยยังไม่เป็นที่แพร่หลาย จึงทำให้เกิดการศึกษาประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของตัวกรองรูใหญ่ขนาดกลางนี้

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

1) คำถามหลัก (Primary research question)

Medium cut-off dialyzer มีประสิทธิภาพในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin ได้ดีต่างจากการใช้มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่

2) คำถามรอง (Secondary research question)

- ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางอื่นๆ ได้แก่ α1-microglobulin, λ-free light chain, K-free light chain (mean of reduction ratio) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่
- ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ได้แก่ indoxyl sulfate (mean of reduction ratio) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองmedium cut-off แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่
- ระดับอัลบูมินที่สูญเสียทางน้ำยาล้างไต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off แตกต่างกับการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

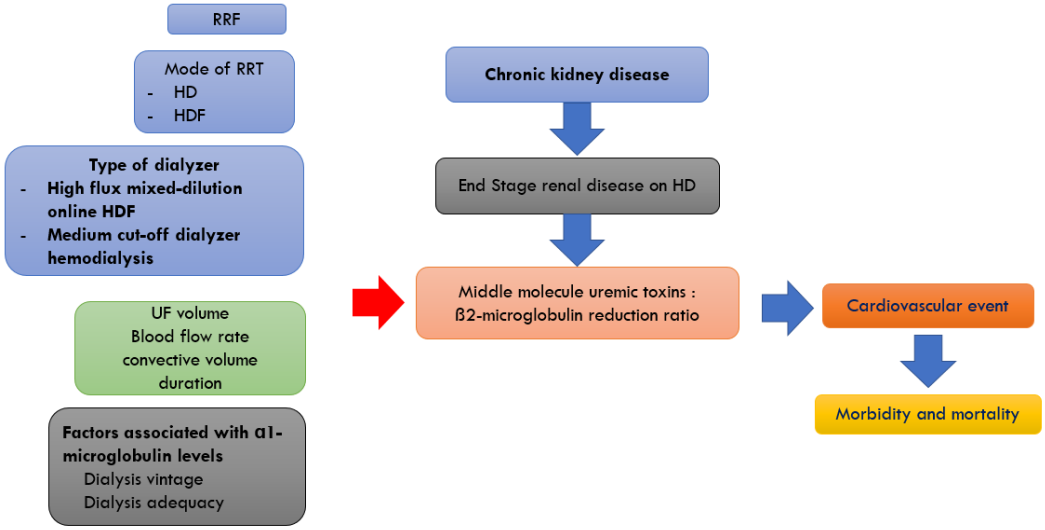
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- เพื่อศึกษาอัตราการการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off และการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน
- เพื่อศึกษาอัตราการการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางอื่นๆ ได้แก่ α1-microglobulin, λ-free light chain, K-free light chain (mean of reduction ratio) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off และการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน
- ระดับอัลบูมินที่สูญเสียทางน้ำยาล้างไต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off แตกต่างกับการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันกับการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูปภาพที่ 1แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

- ตัวกรองมาตรฐาน (high-flux dialyzers) ในการศึกษานี้ใช้ตัวกรองมาตรฐานชนิด ELISIO 21H
- ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (Medium cut-off dialyzer) ที่นำมาศึกษา ชนิด Theranova 500

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)

- **การฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง (high efficiency online-hemodiafiltration with high-flux dialyzer)** หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน high-flux dialyzer ยี่ห้อ ELISIO 210H โดยอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) เท่ากับ 400 มิลลิลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของน้ำผ่านตัวกรอง (dialysate flow rate) เท่ากับ 800 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการเติมสารน้ำ

ทดแทน (replacement fluid) มีค่าร้อยละ 25 ของอัตราการไหลผ่านของเลือด และใช้ระยะเวลาในการฟอก 4 ชั่วโมง

- **การฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (medium cut-off HD)**

หมายถึง การฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยการใช้ตัวกรอง medium cut-off ยี่ห้อ Theranova 500 โดยอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) เท่ากับ 400 มิลลิลิตรต่อนาที และอัตราการไหลของน้ำผ่านตัวกรอง (dialysate flow rate) เท่ากับ 800 มิลลิลิตรต่อนาที

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลระยะเวลา 8 สัปดาห์ ดังนั้นผลระยะยาวกว่านั้นเช่น อัตราเสียชีวิตยังไม่สามารถวิเคราะห์ได้จากงานวิจัยฉบับนี้

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

- สามารถฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง แทนการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานที่มีราคาแพงกว่า และไม่ได้มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย โดยเป้าหมายคือการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง
- สามารถฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงเพื่อลดข้อบกพร่องและปัญหาที่เกิดจากการฟอกเลือดแบบเดิม ในกรณีที่ใช้การฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแบบเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง
- ทราบความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน
- ทราบผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง และการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- หากมีการใช้ตัวกรอง หรือวิธีการฟอกเลือดผิดวิธี จะต้องกลับเข้าสู่ run in phase ใหม่แล้วเก็บตัวอย่างใหม่โดยไม่นำตัวอย่างเดิมมาวิเคราะห์
- การศึกษานี้เป็นการศึกษาการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง โดยต้องมีการใช้เครื่องฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ซึ่งปัจจุบันยังไม่ได้มีการซื้อเครื่องรุ่นนี้เข้ามาใช้อย่างแพร่หลาย อาจส่งผลให้เก็บข้อมูลได้ครั้งละจำนวนเล็กน้อย อาจส่งผลให้เก็บข้อมูลไม่ทันได้

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 สารยูรีมิกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

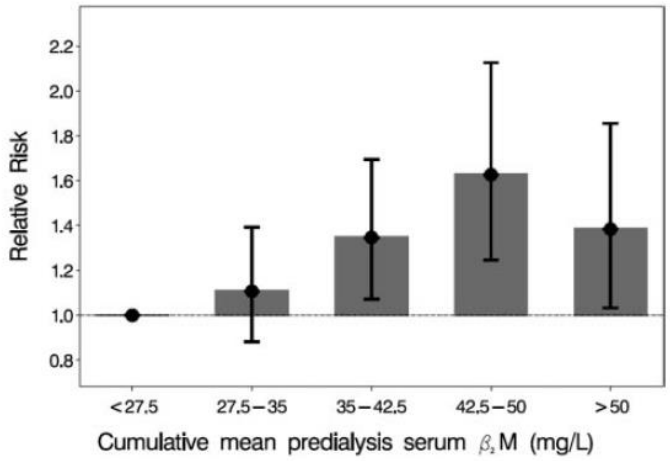
เมื่อผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจะมีปัญหาการกำจัดสารพิษที่เรียกว่าสารยูรีมิก (uremic toxin) ทำให้เกิดการสะสมในร่างกายเพิ่มขึ้น นำไปสู่การเกิดภาวะที่เรียกว่า ยูรีเมีย (uremia) สาร uremic toxin สามารถแบ่งตามลักษณะทางกายภาพ ได้ออกเป็น 3 ชนิด คือ 1) สารยูรีมิกมวลโมเลกุลเล็กที่มีความสามารถในการละลายน้ำ (small water-soluble compounds) ขนาดมวลโมเลกุลน้อยกว่า 500 ดาลตัน 2) สารยูรีมิกมวลโมเลกุลกลาง (larger middle molecules) ขนาดมวลโมเลกุลมากกว่า 500 ดาลตัน และ 3) สารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน (protein-bound compounds) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็กมีความสำคัญต่อการเกิดการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันได้ อันเกิดจากภาวะเกลือแร่ผิดปกติ แต่การสะสมของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย[4]

ตารางที่ 1 ตัวอย่างชนิดของสารยูรีมิก (uremic toxin)

Small water-soluble compounds <500 ดาลตัน	Middle molecules >500 ดาลตัน	Protein-bound compounds
Urea	AGES	p-cresol
Creatinine	Cystatin C	Indoxyl sulfate
Creatine	Cytokines	Indole-3 acetate
Guanidine (ADMA/SDMA)	FGF-23	Hippuric acid
Uric acid	Parathyroid hormone	Homocysteine
Phosphate	Leptin	Phenol
	β_2 microglobulin	Melatonin
	Endothelin	
	κ-Ig light chain	
	λ- Ig light chain	
	Interleukin-1	
	Interleukin-6	
	Neuropeptide Y	
	Tumor necrosis factor-α	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากการศึกษาการทดลองแบบสุ่ม Hemo study ศึกษาเกี่ยวกับระดับของ β_2 microglobulin กับอัตราการเสียชีวิต โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1704 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 4.48 ปี พบว่าระดับของ β_2 microglobulin มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยฟอกเลือด โดยอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 ต่อระดับของ β_2 microglobulin ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิกรัมต่อลิตร (P = 0.001) โดยเห็นความสัมพันธ์นี้เมื่อระดับของ β_2 microglobulin มากกว่า 27.5 มิลลิกรัมต่อลิตร [5]



รูปภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเสียชีวิตโดยรวม กับระดับของ β_2 microglobulin ก่อนการฟอกเลือด

β_2 microglobulin เป็นสารโพลีเปปไทด์ขนาดมวลโมเลกุล 11,729 ดาลตัน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่พบอย่างแพร่หลายบนผิวเซลล์ร่างกายที่มีนิวเคลียส เป็นสารที่สามารถถูกกรองผ่านไตได้อย่างอิสระ ดังนั้นระดับของ β_2 microglobulin จึงเป็นไปในทิศทางตรงกันข้ามกับค่าการทำงานของไต อย่างไรก็ตามระดับของ β_2 microglobulin อาจเพิ่มขึ้นได้เช่นกันในโรคเลือด การอักเสบในร่างกาย และโรคติดเชื้อ เมื่อเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งไตไม่สามารถทำหน้าที่ในการกำจัดสารพิษได้อย่างเพียงพอทำให้เกิดการสะสมของสาร β_2 microglobulin ซึ่งสารนี้เป็นสารยูรีมิกที่เป็นตัวการสำคัญที่มีการรายงานครั้งแรกว่าพบในผู้ป่วยที่เป็นพังผืดรัดรอบข้อมือในช่วงปีคศ. 1985 และต่อมาพบการเกิดอะมัยลอยโดสิสในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดมาเป็นระยะเวลานานจึงถูกเรียกว่าภาวะ dialysis-associated amyloidosis [9]

นอกจากนี้ β_2 microglobulin ยังสัมพันธ์การการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยกลไกเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของสาร β_2 microglobulin ในชั้นผนังของหลอดเลือด ทำให้เกิดการทำลายหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดแข็งตัวมากขึ้น และยังไปยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผนังหลอดเลือด การซ่อมแซมบาดแผลในผู้ป่วยที่มียูรีเมียอีกด้วย มีการศึกษาโดย C.I. KiuWeber และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการเกิดหินปูนในเส้นเลือด กับระดับของสารชีวภาพที่พบในผู้ป่วยไตวาย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

เรื้อรัง เนื่องจากค่าหินปูนที่พบในเส้นเลือดดำที่คอมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งในการเกิดไขมันพอกตัวบริเวณหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแข็งตัว ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 103 คน ที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง พบว่าการเกิดค่าหินปูนในเส้นเลือดดำที่คอมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับของ β_2 microglobulin (P = 0.032) จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าค่า β_2 microglobulin อาจเป็นตัวพยากรณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial disease) [10]

สารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางอื่นๆ เช่น immunoglobulin light chain เป็นสารที่ผลิตมาจากพลาสมาเซลล์ มีขนาดมวลโมเลกุล 25,000 ดาลตันสำหรับ monomer และ 50,000 ดาลตันสำหรับ dimer ซึ่งปริมาณ light chain ที่มากเกินไปจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านการทำงานของไต ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังไตสามารถกำจัด light chain อิสระได้ลดลง ทำให้เกิดการสะสมของ light chain ในร่างกาย และบริเวณเนื้อเยื่อและท่อไตเช่นที่เห็นในโรคมัยอีโลมา (multiple myeloma) อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ามีต่อหัวใจและหลอดเลือดอย่างไร[11]

สารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนอินดอกซิลซัลเฟต (Indoxyl sulfate) เป็นสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนขนาด 213 ดาลตัน โดยร้อยละ 90 นั้นจับกับโปรตีนในพลาสมา โดยสารนี้เป็นผลิตผลของโปรตีนทริปโตแฟน (tryptophan) ที่ถูกแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้เปลี่ยนให้กลายเป็นสารอินโดล (indole) และถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด โดยอินโดลจะมีกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่ตับ ให้เป็นอินดอกซิลซัลเฟต ซึ่งโดยปกติไตจะขับสารนี้ออกทางเยื่อบุท่อไตแต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะไม่สามารถขับสารนี้ได้[12] การเพิ่มขึ้นของสารอินดอกซิลซัลเฟตนี้ยังส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของไต และทำให้การทำงานของไตแย่ลงร่วมด้วย นอกจากนี้ยังส่งผลให้เกิดการอักเสบในร่างกายนำไปสู่การเกิดภาวะพังผืดของกล้ามเนื้อหัวใจ หัวใจโต ภาวะหัวใจล้มเหลว รวมไปถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) [13]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 วิธีการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

การกำจัดสารยูรีมิกซึ่งอยู่ในรูปสารละลายออกจากเลือด ปัจจุบันมี 3 วิธีด้วยกัน ได้แก่ 1) การแพร่ (diffusion) 2) การพา (convection) 3) การดูดซับ (adsorption) ในแต่ละวิธีมีความแตกต่างกัน และกำจัดสารได้แตกต่างกัน[14]

1) การแพร่ (diffusion) เป็นการเคลื่อนที่ของอนุภาคสารในสารละลายจากบริเวณความเข้มข้นสูงไปสู่บริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำ โดยอาศัยความแตกต่างของความเข้มข้นเป็นตัวทำให้เกิดการแพร่ เมื่อความเข้มข้นเท่ากันการแพร่จะหยุดลง วิธีนี้จะใช้สำหรับการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลเล็ก สามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางขึ้นไป และสารที่จับกับโปรตีนได้น้อยมาก

2) การพา (convection) เป็นการกำจัดสารละลายที่อาศัยการเคลื่อนที่ของตัวทำละลายผ่านตัวกรอง หรือเรียกว่า solvent drag วิธีนี้สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และใหญ่ออกไปได้
3) การดูดซับ (adsorption) เป็นการเน้นการดูดซับสารพิษ เช่น cytokines ยังไม่มีบทบาททางคลินิกมากนักในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

จากข้อมูลข้างต้น β_2 microglobulin เป็นสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง ขนาดมวลโมเลกุล 11,729 ดาลตัน ซึ่งไม่สามารถกำจัดได้ด้วยวิธีการแพร่โดยการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรองมาตรฐาน ดังนั้นการฟอกเลือดโดยวิธีการพา (convection) จะเพิ่มความสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางที่ออกไปได้มากขึ้น อีกทั้งยังสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนออกไปได้ด้วย [12] เดิมการฟอกเลือดโดยวิธีการพานั้นใช้ตัวกรอง high flux อาศัยหลักการของการพาผ่านกระบวนการ internal filtration หรือ backfiltration โดยทั่วไปขณะการทำฟอกเลือด เลือดที่ผ่านเข้ามาในตัวกรองจะมีแรงดันเลือดสูงในช่วงต้นของตัวกรอง และแรงดันเลือดนี้จะมากกว่าแรงดันของน้ำยาไตเทียมที่วิ่งสวนทางกัน ทำให้น้ำถูกพาออกเกิดกระบวนการ ultrafiltration ต่อมาเลือดที่เคลื่อนผ่านตามความยาวของตัวกรองจะมีแรงดันเท่ากับแรงดันของน้ำยาไตเทียม และหลังจากนั้นน้ำยาไตเทียมจะมีแรงดันมากกว่าทำให้น้ำยาไตเทียมถูกเติมเข้ามาในเลือดร่วมกับผลของแรงดันออสโมซิสโปรตีน ทำให้เกิดการพาของสารยูรีมิกดังกล่าวได้ [14] แต่มีการศึกษาของ Hemo study เป็นการทดลองแบบสุ่ม ศึกษาในผู้ป่วย 1846 รายที่ได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาเฉลี่ย 4.48 ปี ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่การลดอัตราการเสียชีวิตระหว่างการใช้ High-flux dialyzer เมื่อเทียบกับ Low-flux dialyzer ที่ใช้ในการฟอกเลือดแบบดั้งเดิม อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาลงในกลุ่มโดยเฉพาะที่มีประวัติการทำการฟอกเลือดมากกว่า 3.7 ปี ขึ้นไปก่อนเข้าการศึกษาพบว่าสัมพันธ์การอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงร้อยละ 32 และเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในแง่ของเสียมวลโมเลกุลขนาดกลางขึ้นไป ซึ่งการศึกษาดังกล่าวใช้ β_2 microglobulin เป็นตัวแทน พบว่าระดับของ β_2 microglobulin มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยฟอกเลือด [7] ต่อมาจึงได้มีการพัฒนาการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นประสิทธิภาพสูง (High-efficiency hemodiafiltration, HDF) โดยรวมวิธีการกำจัดสารยูรีมิกทั้งการแพร่ และการพาเข้าไว้ด้วยกัน จากการศึกษาของ B Canaud และคณะ โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 2165 ราย ในช่วงปีคศ. 1998-2001 ศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิม เทียบกับฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นประสิทธิภาพสูง พบว่าอัตราเสียชีวิตของกลุ่มฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นประสิทธิภาพสูง นั้นมีอัตราการตายโดยรวมต่ำกว่ากลุ่มการฟอกเลือดแบบดั้งเดิม ถึงร้อยละ 35 [1]

ต่อมาได้มีการศึกษาการทดลองแบบสุ่มเกี่ยวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยเปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ และใช้น้ำยา

ที่ใช้นำพาสาร (substitution fluid) แบบหลังตัวกรอง (post-dilution online hemodiafiltration, ol-HDF) เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานพบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 906 ราย พบว่าอัตราเสียชีวิตของฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงนั้นมีอัตราการตายโดยรวมต่ำกว่ากลุ่มการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมถึงร้อยละ 30 (HR 0.70; 95% confidence interval [95% CI], 0.53–0.92; P=0.01) และอัตราเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าถึงร้อยละ 33 (HR 0.67; 95% CI, 0.44–1.02; P=0.06) โดยการศึกษาแบบ post-hoc analysis พบว่าอัตราเสียชีวิตลดลงในกลุ่มฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งคือกลุ่มที่ได้ปริมาตรการพามากกว่า 23-25 และ 25 ลิตร ต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยอัตราเสียชีวิตโดยรวมลดลงจาก อัตราการเสียชีวิตของโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง โดยวิธีการพานี้จะสามารถลดสารเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบที่จะทำให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัวได้[15] นอกจากนี้ยังสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเกี่ยวกับการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin โดยวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแบบเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เพิ่งได้รับการฟอกไต แล้ววัดระดับการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนต่างๆ พบว่า 9 สัปดาห์หลังจากทำฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแบบเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองมีสัดส่วนการกำจัดสารที่จับกับโปรตีนเมื่อเทียบกับค่าตั้งต้นลดลงร้อยละ 27 อีกทั้งยังสรุปได้ว่าการฟอกเลือดโดยวิธีมาตรฐาน ไม่ว่าจะใช้ตัวกรองรูเล็ก หรือรูใหญ่ก็ไม่สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้ไม่แตกต่างกัน โดยการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงไม่ว่าจะใช้น้ำยาที่ใช้นำพาสารแบบก่อนหรือหลังตัวกรอง (pre-dilution Ol-HDF or post-dilution Ol-HDF) ก็มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการกำจัดสารยูรีมิกกลุ่มนี้[16] อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงนั้นแบบเติมสารน้ำทดแทนก่อนตัวกรอง หรือหลังตัวกรองนั้นยังมีข้อบกพร่องบางประการ

ข้อบกพร่องของฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง

1) Pre-dilution online HDF เนื่องจากเทคนิคนี้มีการเติมสารน้ำก่อนเข้าสู่ตัวกรองขณะฟอกเลือด เพื่อไม่ให้เกิดภาวะเลือดข้นง่าย นำไปสู่การอุดตันของตัวกรองจากลิ่มเลือด ทำให้ประสิทธิภาพการกรองของสารลดต่ำลงจากการไปเจือจางเลือดที่เข้าสู่ตัวกรอง
2) Post-dilution online HDF เนื่องจากเทคนิคนี้มีการเติมสารน้ำหลังตัวกรองขณะฟอกเลือด เป็นการปรับให้ประสิทธิภาพการกรองสารเต็มที่ และมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น แต่นำไปสู่ความเข้มข้นของเลือดที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆขณะผ่านตัวกรองจากสารน้ำที่ถูกกรองออกไปตลอด

ความยาวของตัวกรอง ทำให้มีโอกาสเกิดการอุดตันของรูตัวกรองจากลิ่มเลือด นำไปสู่การลดลงของประสิทธิภาพการกรอง

ด้วยเหตุนี้จึงมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องจากเทคนิคเดิม และนำข้อดีของทั้ง 2 เทคนิคมาใช้ รวมเป็นเทคนิคใหม่ มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงที่มีการเติมสารน้ำทั้งก่อน และหลังตัวกรอง[17] อย่างไรก็ตามเครื่องฟอกเลือดแบบฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงมีราคาแพง และยังไม่มีที่ใช้อย่างแพร่หลาย จึงมีการพัฒนาตัวกรองใหม่ล่าสุดที่สามารถใช้กับเครื่องฟอกเลือดแบบดั้งเดิม ที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ซึ่งอาจส่งผลให้ลดอัตราเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายที่ใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ได้

2.3 การกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางเทคนิคใหม่

จากข้อบกพร่องที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคการฟอกเลือดแบบใหม่ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นโดยนำข้อดีของทั้ง 2 วิธีข้างต้นมารวมกัน และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆโดยมีระบบที่ทันสมัยเข้ามาแก้ไข เรียกมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยเทคนิคนี้มีการอาศัยการควบคุมด้วยระบบ feedback อัตโนมัติจากการคำนวณและปรับอัตราการเติมสารน้ำ และอัตราการกรองน้ำผ่านตัวกรอง ใช้สัดส่วนระหว่าง pre-dilution online HDF และ post-dilution online HDF ให้ได้ค่าสัดส่วนการกรองที่สูงที่สุด (maximal filtration fraction) ที่จะไม่ทำให้เกิดปัญหาระหว่างการฟอกเลือด เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพการกรองของเสียที่สูงที่สุด

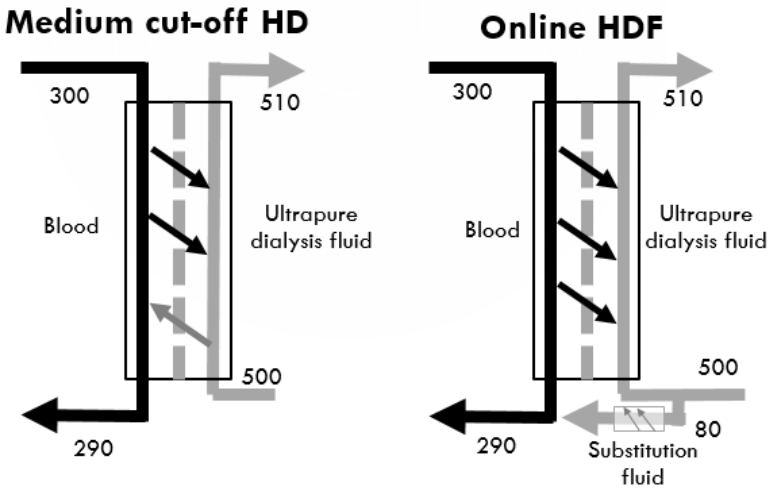
นอกจากนี้ ปัญหาการไม่สามารถเข้าถึงการฟอกเลือดด้วยเครื่องฟอกเลือดฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงได้ในทุกๆที่ จึงมีการพัฒนาตัวกรองที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้ดีขึ้นโดยใช้กับเครื่องฟอกเลือดมาตรฐานดั้งเดิม ได้แก่ ตัวกรองรูขนาดใหญ่ปานกลาง (medium cut-off dialyzer) โดยตัวกรองรูขนาดใหญ่ปานกลางมีคุณสมบัติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองชนิดต่างๆ *[ดัดแปลงจาก [18]]*

ตัวกรองชนิด	สัมประสิทธิ์แรงเสียดทานการกรองของน้ำ (UF coefficient, ml/h/mmHg/m^2)	Beta-2 microglobulin		อัลบูมิน	
		การกำจัด (ml/min)	สัมประสิทธิ์แรงเสียดทาน	สูญเสียทางน้ำยาไตเทียม	สัมประสิทธิ์แรงเสียดทาน

Low-flux	<12	<10	-	0	0
High-flux	14-40	20-80	0.7-0.8	<0.5	<0.01
Medium cut-off	40-60	>80	0.99	2-4	<0.01
High cut-off	40-60	-	1.0	9-23	<0.2

กลไกการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางและ สารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนของการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรอง Medium cut-off (MCO) อาศัยหลักการของการพาผ่านกระบวนการ internal filtration หรือ backfiltration โดยทั่วไปขณะการทำฟอกเลือด เลือดที่ผ่านเข้ามาในตัวกรองจะมีแรงดันเลือดสูงในช่วงต้นของตัวกรอง และแรงดันเลือดนี้จะมากกว่าแรงดันของน้ำยาไตเทียมที่วิ่งสวนทางกัน ทำให้น้ำถูกพาออกเกิดกระบวนการ ultrafiltration ต่อมาเลือดที่เคลื่อนผ่านตามความยาวของตัวกรองจะมีแรงดันเท่ากับแรงดันของน้ำยาไตเทียม และหลังจากนั้นน้ำยาไตเทียมจะมีแรงดันมากกว่าทำให้น้ำยาไตเทียมถูกเติมเข้ามาในเลือดร่วมกับผลของแรงดันออสโมซิสโปรตีน ทำให้เกิดการพาของสารยูรีมิกดังกล่าวได้



รูปภาพที่ 3 แสดงกลไกการกำจัดของเสียด้วยวิธีฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง medium cut-off และฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง *ดัดแปลงจาก [19]*

โดยกลไกดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นกับการฟอกเลือดตัวกรอง High-flux อย่างไรก็ตามตัวกรอง MCO มีเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยน้อยกว่าตัวกรอง High-flux โดยที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 180 นาโนเมตร และ 200 นาโนเมตร ตามลำดับ โดยส่งผลให้เพิ่มความสามารถในการพาของสารเพิ่มมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองที่มีกระบวนการพาโดยการเติมสารละลายทดแทนโดยมีปริมาตรการพาเท่ากับ 23 ลิตรต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง พบว่าสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง β_2 microglobulin เท่ากับ 23 คูณกับ 0.5 เท่ากับ 11.5 ลิตร ในขณะที่การฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO ที่มี sieving coefficient,

SC = 0.9 จะต้องการน้ำยาไตเทียมเพียง 12.7 ลิตรเท่านั้น โดยการศึกษาตัวกรอง MCO ที่มีพื้นที่ผิวตัวกรอง 2.0 ตารางเมตรพบว่าที่อัตราการไหลของเลือด และน้ำยาไตเทียมที่ 300 และ 500 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ และอัตรา ultrafiltration สุทธิเท่ากับ 16 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่ามี internal filtration 56 มิลลิลิตรต่อนาที และ backfiltration 40 มิลลิลิตรต่อนาที โดยที่สามารถกำจัด β_2 microglobulin ได้ถึง 12.96 ลิตร ซึ่งเทียบเท่าหรืออาจมากกว่าอัตราการกำจัด β_2 microglobulin ด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง[20] แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบความสามารถในการกำจัด β_2 microglobulin ระหว่าง MCO และมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง

2.4 การศึกษาปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิค มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง (Mixed-dilution Ol-HDF)

มีการศึกษาประสิทธิภาพในการกำจัดสารมวลโมเลกุลขนาดกลาง ดังนี้ Pedrini and De Cristofaro ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มในผู้ป่วย 20 ราย เปรียบเทียบความสามารถการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก และกลางโดยใช้มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง เทียบกับฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองและการฟอกเลือดแบบดั้งเดิม พบว่ามิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงกำจัดสารมวลโมเลกุลขนาดกลางได้ดีกว่าฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าการกำจัด β_2 microglobulin 90.2 $\pm$11 มิลลิลิตรต่อนาที และ 77.5$\pm$11 มิลลิลิตรต่อนาที, P = 0.02 ตามลำดับ[21] ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงปริมาณสารน้ำที่ใช้ทดแทนระหว่างการทำฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง (convection volume) พบว่าฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง ใช้สารน้ำทดแทน 30.5 $\pm$5.6 ลิตรต่อรอบ และมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงใช้สารน้ำทดแทน 56.8 $\pm$10.2 ลิตรต่อรอบ

A. Feliciani และคณะ ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบไปข้างหน้าแบบสุ่มเพื่อศึกษาประสิทธิภาพการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก และกลางโดยใช้มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงเทียบกับฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนตรงกลาง (mid-dilution Ol-HDF) ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย พบว่ามิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงมีประสิทธิภาพในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin ดีกว่าฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนตรงกลาง 81$\pm$13 และ 59 $\pm$13 มิลลิลิตรต่อนาที, P = 0.001 ตามลำดับ[22] ซึ่งเมื่อพิจารณาถึงปริมาณสารน้ำที่ใช้ทดแทนระหว่างการทำฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงพบว่ามิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงใช้สารน้ำทดแทน 38.7

$\pm$4.21 ลิตรต่อรอบ และฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนตรงกลาง ใช้สารน้ำทดแทน 35.3 $\pm$6.5 ลิตรต่อรอบ

2.5 การศึกษาปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง

มีการศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรอง MCO ในการกำจัดสารโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น สารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ดังนี้

J. Reque และคณะ ได้ทำการศึกษาวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าเปรียบเทียบผู้ป่วย 10 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง กลุ่มสองฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO เป็นระยะเวลา 24 รอบฟอกเลือด และwash out 1 สัปดาห์ก่อนสลับไขว้กลุ่ม พบว่าการกำจัดสารยูรีมิก β_2 microglobulin ระหว่าง 2 เทคนิคไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่าสารยูรีมิกขนาดกลางบางตัว เช่น Myoglobin พบมีอัตราการลดลงในกลุ่มที่ฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO มากกว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงร้อยละ 60 และ 35, $P < 0.001$ ตามลำดับ นอกจากนี้อัตราการลดลงของค่า Prolactin ในกลุ่มที่ฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO มากกว่ากลุ่มที่ฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงเช่นเดียวกัน ร้อยละ61 และ 45, $P < 0.001$ ตามลำดับ ซึ่งจากการศึกษาสรุปว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO ไม่ด้อยกว่าฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง อีกทั้งการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางบางตัวยังดีกว่าอีกด้วย[23]

Kirsch และคณะ ได้ทำการศึกษาการวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าเปรียบเทียบผู้ป่วย 39 ราย ที่ทำการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลางชนิด MCO 2 ชนิด คือ MCO AA และ MCO BB เทียบกับตัวกรอง High-flux และการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง โดยดูการลดลงของ λ-free light chain และดูการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลใหญ่อื่นๆ โดยพบว่าการลดลงของ λ-free light chain ในกลุ่มตัวกรองMCO ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับตัวกรองชนิด high-flux แต่ไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยมีอัตราการกำจัดสาร เท่ากับ 10.0 (0.58) ใน MCO BB, 4.4 (0.57) และ 6.2 (0.58) มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ [24]

García-Prieto และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO กับตัวกรอง High-flux และการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก และขนาดกลาง โดยศึกษาแบบไขว้กลุ่ม โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด 3

ครั้งต่อสัปดาห์ จำนวน 18 ราย โดยสัปดาห์แรกทำการฟอกเลือดฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงด้วยตัวกรอง high flux สัปดาห์ที่สองทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง high-flux และสัปดาห์ที่สามทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO โดยดูอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก และสารยูรีมิกขนาดกลาง (แสดงอัตราการลดลงของสารยูรีมิกขนาดกลาง (RR) ดังตารางที่ 3) โดยผลการศึกษาพบว่าตัวกรอง MCO มีอัตราการลดลงของสารโดยเฉลี่ยของยูรีมิกขนาดกลาง เช่น β_2 microglobulin, cystatin C, myoglobin, prolactin และ α1-glycoprotein มากกว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง high-flux อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.01$) อย่างไรก็ตาม อัตราการลดลงของสารยูรีมิกขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย ครีอะตินิน และฟอสเฟตในเลือด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าตัวกรอง MCO มีอัตราการลดลงของสารเฉลี่ยสูงกว่าตัวกรอง high-flux เล็กน้อย และเมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO กับการฟอกเลือดฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงด้วยตัวกรอง high-flux พบว่า อัตราการลดลงของสารโดยเฉลี่ยของ α1-glycoprotein ที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ มีอัตราการลดลงของสารโดยเฉลี่ยของการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO มากกว่าการฟอกเลือดฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ร้อยละ 2.8±0.18 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.4±0.08 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.9) [2]

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการศึกษาของ Kirsch และคณะ และ Garcı´a-Prieto และคณะ ต่อการกำจัดสารโมเลกุลใหญ่ทั้งที่เป็นสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารโมเลกุลใหญ่ที่ไม่ใช่สารยูรีมิก, *ดัดแปลงจาก[24]*

การศึกษา (พ.ศ.)	สารโมเลกุลใหญ่	กลุ่มตัวกรอง medium cut-off RR %(SD)	กลุ่มวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน RR % (SD)	กลุ่มตัวกรอง high-flux RR %(SD)	p value
Kirsch และคณะ (2560) (MCO vs. HD or MCO vs. HDF)	B2M	78.5 (1.32)	80.6 (1.33)	73.5 (1.32)	$p < 0.001$ (vs. HD), $p < 0.05$ (vs. HDF)
	Myoglobin	67.9 (2.34)	59.3 (2.37)	37.2 (2.34)	$p < 0.001$ (vs. HD และ HDF)
	A1MG	24.8 (8.97)	8.9 (8.97)	10.0 (8.97)	$p < 0.01$ (vs. HDF)
	YKL-40	63.6 (2.21)	44.8 (2.21)	29.8 (2.21)	$p < 0.001$ (vs. HD และ HDF)
	Complement	63.0 (1.73)	46.3 (1.73)	32.9 (1.73)	$p < 0.001$ (vs. HD และ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	factor D				HDF)
Garcı´a-Prieto และคณะ (2561) (MCO vs. HD or HDF vs. HD)	β2-Microglobulin	74.7 (8.09	81.2 (4.29)	69.7 (6.57)	p < 0.001
	Myoglobin	62.5 (8.66)	72.4 (7.31)	34.3 (7.88)	p < 0.001
	Prolactin	60 (8.20)	69.2 (9.13)	32.8 (9.79)	p < 0.001
	α1-glycoprotein	2.8 (18.79)	2.4 (7.98)	0.1 (6.85)	p = 0.02
	Cystatin C	71.6 (7.45)	78.9 (4.87)	63.8 (4.79)	p < 0.001

2.6 การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง

ก่อนจะพัฒนาตัวกรอง MCO ได้มีการพัฒนาตัวกรองรุ่นใหม่ออกมา เป็นตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (High cut-off dialyzer) เพื่อช่วยในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน แต่พบว่ามีข้อจำกัดในเรื่องของการสูญเสียโปรตีนออกทางน้ำยาล้างไตเป็นจำนวนมาก ทำให้ไม่สามารถใช้ต่อเนื่องระยะยาวได้ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) ออกมาเพื่อแก้ไขข้อจำกัดนี้โดยความสามารถในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนยังทำได้ดี แต่สูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาล้างไตจำนวนไม่มากส่งผลให้ระดับอัลบูมินในเลือดลดลงได้ จากการศึกษาของ D. Zickler และคณะพบว่าระดับอัลบูมินก่อนและหลังการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO เท่ากับ 37.16±4.08 และ 35.7±4.5 g/L ตามลำดับ เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง high flux เท่ากับ 35.98±2.99 และ 37.6±2.3 g/L แต่เมื่อศึกษาต่อออกไปเพิ่มอีก 4 สัปดาห์พบว่าระดับอัลบูมินไม่ได้ลดลงเพิ่มขึ้นในกลุ่ม MCO [25] อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาว่ามีผลต่อภาวะทุพโภชนาการ ภาวะทุพพลภาพ หรือเพิ่มอัตราเสียชีวิตหรือไม่ อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาว่ามีผลต่อภาวะทุพโภชนาการ ภาวะทุพพลภาพ หรือเพิ่มอัตราเสียชีวิตหรือไม่ บางรายงานแนะนำว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรุ่นใหม่ หรือการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ควรจะมีการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาล้างไตไม่เกิน 4 กรัมการฟอกเลือด 1 ครั้ง[26]

จากการศึกษาเกี่ยวกับตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง และการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง Garcı´a-Prieto และคณะพบว่ามีการสูญเสียของอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมของการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO เท่ากับ 0.03±0.01 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ซึ่งสูญเสียอัลบูมิน 3.1±0.6 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง[2]

การศึกษาของ Kirsch และคณะพบว่ามีอัตราการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมต่อการฟอก 1 ครั้งเท่ากับ 3.2 (1.9-3.9) กรัม ใน MCO AA และ 4.9 (1.1-7.2), MCO BB ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง high flux และการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ซึ่งมีอัตราการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมต่อการฟอก 1 ครั้ง เท่ากับ 0.2 (0.2-0.3) กรัม และ 0.4 (0.3-0.8) กรัม ตามลำดับ [24]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าแบบเปรียบเทียบ (open-label prospective cross-over randomized controlled trial)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรและตัวอย่าง

ผู้ป่วยเชื้อชาติไทยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 3 ครั้งต่อสัปดาห์

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยไทย อายุมากกว่า 18 ปี แต่ไม่เกิน 90 ปี
- ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อย่างน้อย 3 เดือน
- ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยมีค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (Kt/V) มากกว่า หรือเท่ากับ 1.2
- ผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน
- ผู้ป่วยมีเส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง (AV fistula) หรือเส้นเลือดเทียม (AV graft) ที่สามารถเปิดอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) มากกว่า หรือเท่ากับ 400 มิลลิลิตรต่อนาที
- มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมโดยการใช้เครื่องวัดปริมาณน้ำในร่างกาย (body composition monitoring) ของบริษัท Fresineus
- ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดคงที่ (Hemodynamic stability) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการเข้าร่วมโครงการ

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- ผู้ป่วยมีโรคที่รุนแรงต้องได้รับการรักษาแบบเร่งด่วน เช่น โรคติดเชื้อรุนแรง และ โรคทางหลอดเลือดหัวใจ ภายในระยะเวลา 3 เดือน
- ผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย
- ผู้ป่วยโรคตับระยะท้าย (child Pugh score B to C)
- ผู้ป่วยภาวะทุพโภชนาการ โดยประเมินจากระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัมต่อลิตร
- ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพไม่คงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการ

- ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขณะฟอกเลือด
- ผู้ป่วยปฏิเสธการยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์drop out ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา

- มีอาการแพ้ตัวกรองรุนแรง ได้แก่ หายใจเหนื่อยหอบ ความดันโลหิตต่ำ ผื่นแดงทั่วตัว
- โรคหัวใจ และหลอดเลือดรุนแรงที่ต้องรับการรักษาแบบเร่งด่วน
- ตั้งครรภ์
- เจ็บป่วย หรือติดเชื้อรุนแรง
- ผู้ป่วยปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาต่อ

3.3 ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

$$\frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \, \sigma^2}{2 \, \delta^2}$$

- $Z_{1-\alpha}$, $Z_{1-\beta}$ = 1.96, 1.28 respectively
- δ^2 = Different value
- σ^2 = Predicted standard deviation

Where: $\sigma_M^2 = 2\,(1-p)\,\sigma_B^2 + \sigma_W^2$

- σ_B^2 = SD for between subject variants
- σ_W^2 = SD for within subject variants

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

อัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin ก่อนและหลังการฟอกเลือดโดยวิธีการใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) เปรียบเทียบกับการใช้การฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง จากการศึกษาของ Garcı´a-Prieto และคณะ สามารถแทนค่าต่างๆ ได้ดังนี้

- σ_B^2 = 9.03
- σ_W^2 = 6.2
- p = 0.89
- แทนค่า $\sigma_M^2 = 2\,(1-p)\,\sigma_B^2 + \sigma_W^2$

$$\sigma_M^2 = 2\,(1-0.89)\,(9.03)^2 + (6.2)^2 = \sim 56.4$$

แทนค่า $\dfrac{(1.96 + 1.28)^2 \, 56.4}{(5)^2} = 11.84 \approx 12$

Drop out 10% จะได้ N = 14

สรุปค่า sample size = 14 คน

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ที่เข้าเกณฑ์ทุกราย โดยบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจเลือด และผลการตรวจปัสสาวะลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) โดยผู้วิจัย ไม่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วย

3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

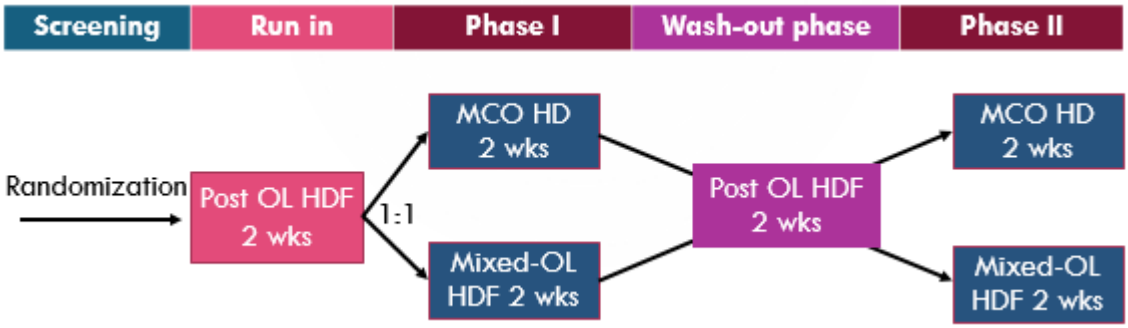
- ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย
  - อายุ, เพศ, ส่วนสูง, น้ำหนักแห้ง, สาเหตุของไตวายเรื้อรัง
  - โรคร่วม : โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคตับ, โรคมะเร็ง, โรคหัวใจ
  - ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ชนิดของเส้นเลือดที่ใช้ฟอก
- ผลตรวจร่างกาย:
  - อุณหภูมิ, อัตราการหายใจ และอัตราการเต้นของหัวใจ
  - ดัชนีมวลกาย (body mass index)
  - ความดันเฉลี่ยความดันเลือด (mean arterial pressure)
- คำสั่งการฟอกเลือด (dialysis prescription)
- ความพอเพียงของการฟอกเลือด (dialysis adequacy: Kt/v, Daugirdas's equation or UKM)
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

- ระดับ β_2 microglobulin, α1-microglobulin, λ-free light chain, κ-free light chain และระดับอินดอกซิลซัลเฟต ก่อนและหลังการฟอกเลือด
- ระดับอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือด
- การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC), การวัดปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN), ค่าครีเอตินีน, เกลือแร่ (electrolyte), แคลเซียม ,ฟอสฟอรัส ,ระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับอัลบูมิน และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ก่อนการฟอกเลือด

- ทำการสุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี Block randomization

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- **กลุ่มแรก** ทำการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (high flux dialyzer) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ (run in phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง โดยใช้ตัวกรองมาตรฐานเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ (wash out phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (high flux dialyzer) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์
- **กลุ่มที่สอง** การฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ (run in phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (high flux dialyzer) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ (wash out phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์
- ระยะเวลาที่ใช้ในการ run in phase และ wash-out phase 2 สัปดาห์เพียงพอที่จะทำให้ไม่มีผลกระทบจากการกำจัดสารของเทคนิคหนึ่งมีผลต่ออีกเทคนิคหนึ่ง จากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับโมเดลการกำจัดสารยูเรียออกจากร่างกายสามารถเข้าสู่ภาวะสมดุลได้ภายใน 1 สัปดาห์[27]



รูปภาพที่ 4 แสดงแผนการรักษาของผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย

วัดระดับ β_2 microglobulin, ทุกวันที่มาฟอกกลางสัปดาห์ทุกสัปดาห์ จนครบ 8 สัปดาห์ โดยการเก็บเลือดจะเก็บผ่านเส้นเลือดเทียม (AVF or AVG) ทันทีก่อนฟอก และหลังฟอกทำการเก็บโดยปิดปั้ม (ultrafiltrate pump and dialysate pump) ลดอัตราการไหลของเลือดเหลือ 50

มิลลิลิตรต่อนาที นาน 30 วินาทีก่อนเก็บเลือด และนำมาหาค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารของแต่ละเทคนิค นอกจากนี้ยังมีการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย ปั่นแยกเก็บไว้ในตู้เย็น -80 องศาเซลเซียส แล้วทำการศึกษาจนจบจึงค่อยนำมาตรวจตัวชี้วัดต่างๆ พร้อมกัน

การประเมินอัตราการลดลงของสาร (Reduction ratio)

$$RR\ (\%) = (1-\frac{C_{post\text{-}crr}}{C_{pre}}) \times 100$$

$$C_{post\text{-}crr} = \frac{C_{post}}{1+ [BW_{pre} + BW_{post} /0.2\ (BW_{post})]}$$

C_{pre} = ความเข้มข้นของสารก่อนการฟอกเลือด

C_{post} = ความเข้มข้นของสารหลังการฟอกเลือด

$C_{post\text{-}crr}$ คือ C_{post} ที่ถูกปรับตามการเปลี่ยนแปลงของ Extravascular volume

BW_{pre} = น้ำหนักก่อนฟอกเลือด (กิโลกรัม)

BW_{post} = น้ำหนักหลังฟอกเลือด (กิโลกรัม)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Indoxyl sulfate ทำการตรวจด้วยวิธี High-performance liquid chromatography (HPLC) โดยส่งที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- β_2 microglobulin ทำการตรวจด้วยวิธี Nephelometry ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- κ-free light chain, λ-free light chain ทำการตรวจด้วยวิธี Turbidimetry ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- α-1 microglobulin ทำการตรวจด้วยวิธี Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คุณสมบัติตัวกรองที่ใช้ในงานวิจัยเป็นดังนี้

- ตัวกรองที่ใช้ในงานวิจัยเป็นตัวกรองสังเคราะห์ ที่มีความเข้ากันทางชีวภาพ (Biocompatibility) และมีประสิทธิภาพดี โดยตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) คือ Theranova 500 ของบริษัท Baxter และตัวกรองมาตรฐาน ชนิด high-flux คือ ELISIO 21H ของบริษัท NIPRO ดังตารางที่ 4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา*[24]*

คุณสมบัติ	Theranova500	ELISIO 21H
ชนิดของเยื่อกรอง	Polyarylethersulfone /Polyvinylpyrrolidone	Polyethersulfone
พื้นที่ผิว (ตารางเมตร)	2	2.1
ความสามารถของน้ำในการแพร่ผ่านตัวกรอง (มิลลิลิตร/ชั่วโมง/มิลลิเมตรปรอท)	59	82
อัตราการกำจัดของสาร (มิลลิลิตร/นาที)		
ยูเรีย	381	377
ครีเอตินีน	365	375
ฟอสเฟต	354	346
วิตามินบี 12	280	270
ไมโอโกลบิน	163	137

การวิเคราะห์ทางสถิติ และการนำเสนอข้อมูล (Data statistical analysis and presentation)

- ตารางนำเสนอข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น แสดงเป็นร้อยละหรือความถี่สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มและแสดงค่า mean (SD) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ หรือแสดงค่าเป็น mean (SE) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติ
- เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Linear mixed model analysis
- ใช้ค่า $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
- โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ STATA version 15

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Research ethics)

- การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เห็นชอบก่อน
- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ
- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ได้รับความยินยอมให้เข้าร่วมวิจัยโดยผู้ป่วยเอง หรือผู้แทนโดยชอบธรรมให้ความยินยอม ซึ่งตรงกับหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

- การเจาะเลือดเพื่อดูค่าสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนและเป็นการติดตามพร้อมการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผู้ป่วยต้องเจาะทุกเดือนตามปกติ ไม่ได้เป็นการเพิ่มความเจ็บปวดให้ผู้ป่วย

3.7 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 5 แสดงตารางการปฏิบัติงาน

เดือน/ปี / กิจกรรม	2563												2564											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
การเตรียมงาน	●																							
รวบรวมข้อมูล		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●													
วิเคราะห์ข้อมูล												●	●											
สรุปผล														●										
รายงานผล															●									

3.8 งบประมาณ (Budget)

ดำเนินการขอทุนวิจัยจาก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเภทที่ 1 และ ทุนมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่าใช้จ่ายระหว่างการดำเนินงานวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รายการ	ราคา	สนับสนุนจาก บริษัท Baxter	ทุนสมาคมโรคไต
.1 <u>หมวดค่าจ้าง</u>			
ค่าจ้างผู้ช่วยวิจัย (15,000 บาท จำนวน 2 คน)	30,000		*
2. <u>หมวดค่าวัสดุ</u>			
- ค่าวัสดุวิทยาศาสตร์	10,000		*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการ β2-microglobulin จำนวน 16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 250 บาท x 14 ราย	56,000		*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการ α1-microglobulin จำนวน 16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 200 บาท x 14 ราย	44,800		*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการ λ-free light chain จำนวน	134,400		

16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 600 บาท x 14 ราย			*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการ K-free light chain จำนวน 16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 600 บาท x 14 ราย	134,400		*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการ indoxyl sulfate จำนวน 16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 350 บาท x 14 ราย	78,400		*
- ค่าชุดตรวจทางห้องปฏิบัติการแลปพื้นฐาน (BUN, Creatinine, electrolyte) จำนวน 16 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 100 บาท x 14 ราย	22,400		*
- ค่าตัวกรองชนิด ELISIO 21H จำนวน 12 ตัว x 14 ราย บาทต่อตัวกรอง 1 ตัว)	184,800		*
- ค่าตัวกรองชนิด Theranova จำนวน 6 ตัว x 14 ราย (750 บาทต่อตัวกรอง 1 ตัว)	63,000	*	
ค่าวัสดุสำนักงาน	2,500		*
รวมงบประมาณที่เสนอขอ	760,700		

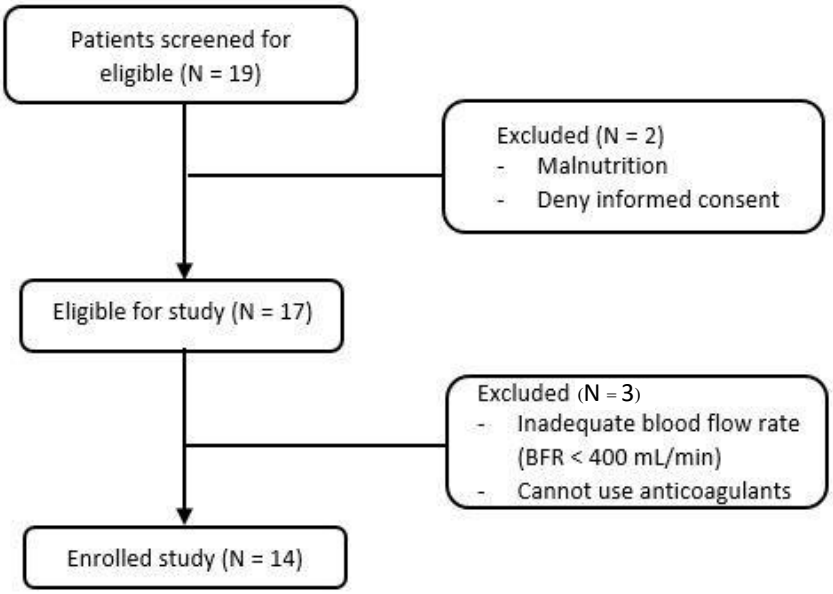
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน 2563 ถึงธันวาคม 2564 ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษา จำนวนทั้งหมด 14 ราย



รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัยเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดทั้งหมด 14 ราย มีอายุเฉลี่ย 62±7.85 ปี เป็นเพศชาย 7 ราย (ร้อยละ 50) โดยมีระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย 9±6.15 ปี มีค่าความพอเพียงของการฟอกเลือด (Kt/V) เฉลี่ยเท่ากับ 2.48±0.49 มีน้ำหนักแห้งเฉลี่ย 59.38±14.96 กิโลกรัม มีอัตราการสลายโปรตีน (normalized protein catabolism rate) 1.28±0.28 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ผู้ป่วยร้อยละ 64.3 ใช้เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง (AV fistula) รองลงมาเป็น เส้นเลือดเทียม(AV graft)ที่สามารถเปิดอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายส่วนใหญ่มาจากเบาหวาน ร้อยละ 28.6 โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ตัวแปร	ค่าที่ได้
อายุ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ปี)	62 ± 7.85
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	
- เพศชาย	7 (50)
- เพศหญิง	7 (50)
ระยะเวลาการฟอกเลือด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ปี)	9 ± 6.15
น้ำหนักแห้ง (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (กิโลกรัม)	59.38 ± 14.96
ค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (Kt/V) (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	2.48 ± 0.49
อัตราการลดลงของยูเรีย (urea reduction ratio) (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ร้อยละ)	86.31 ± 4.74
อัตราการสลายโปรตีน (normalized protein catabolic rate) (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	1.28 ± 0.28
เส้นที่ใช้ในการฟอกเลือด, จำนวน (ร้อยละ)	
- เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง	9 (64.3)
- เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเทียม	5 (35.7)
สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, จำนวน (ร้อยละ)	
- ไม่ทราบสาเหตุ	5 (35.7)
- โรคไตจากเบาหวาน	4 (28.6)
- โรคไตอักเสบเรื้อรัง	2 (14.3)
- อื่นๆ	3 (21.4)
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
- ระดับความเข้มข้นเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร)	11.58 ± 1.00
- จำนวนเกล็ดเลือด (1,000/ลูกบาศก์เมตร)	202.42 ± 507.25
- แคลเซียม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	8.9 ± 0.63
- ฟอสเฟต (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.23 ± 1.34
- ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (พิโคกรัมต่อลิตร)	438.11 ± 444.43
- ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัมต่อลิตร)	3.9 ± 0.21
- ระดับอินดอกซิลซัลเฟต (มิลลิกรัมต่อลิตร)	1.88 ± 1.03

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- ระดับเบต้า 2 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	25.82 ± 5.54
- ระดับแอลฟ่า1 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	14.14 ± 2.41

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนเข้าการศึกษา พบว่าระดับความเข้มข้นของเลือด จำนวนเกร็ดเลือด แคลเซียม ฟอสเฟต ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ระดับอัลบูมินในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมของการฟอกเลือด ดังแสดงในตารางที่ 7

ข้อมูลการรักษาของกลุ่มที่ฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (Theranova 500) และการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแสดงในตารางที่ 8 โดยที่ทั้งสองวิธีมีระยะเวลาที่ใช้ในการฟอกเลือด การเปิดอัตราการไหลของเลือด และปริมาตรน้ำที่ถูกกำจัด ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม นอกจากนี้การฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงมีปริมาตรการพา 39.5 ± 4.13 ลิตรต่อครั้งของการฟอก สำหรับการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองในช่วง run-in และ washout นั้นได้มีการกำหนดปริมาตรของสารน้ำทดแทนในอัตรา 100 มิลลิลิตรต่อนาที โดยเฉลี่ยปริมาตรการพา 24.6 ± 2.05 ลิตรต่อครั้งของการฟอก ซึ่งเทียบเท่ากับการศึกษาอื่นในอดีตที่สามารถลดอัตราเสียชีวิต และอัตราเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

ตารางที่ 8 ข้อมูลของการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดแบบดั้งเดิม โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (MCO) และ การฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง

	Mixed-dilution Ol-HDF	MCO-HD with Theranova 500	P value
ระยะเวลาที่ใช้ในการฟอกเลือด (ชั่วโมง)	242 ± 0.20	240 ± 0.08	NS
การเปิดอัตราการไหลของเลือด (มิลลิลิตรต่อนาที)	393 ± 9.46	396 ± 2.13	NS
ปริมาตรน้ำที่ถูกกำจัด (ลิตร)	2.05 ± 0.62	2.77 ± 0.96	NS
ปริมาตรการพา (ลิตร)	39.5 ± 4.13	-	NA

แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

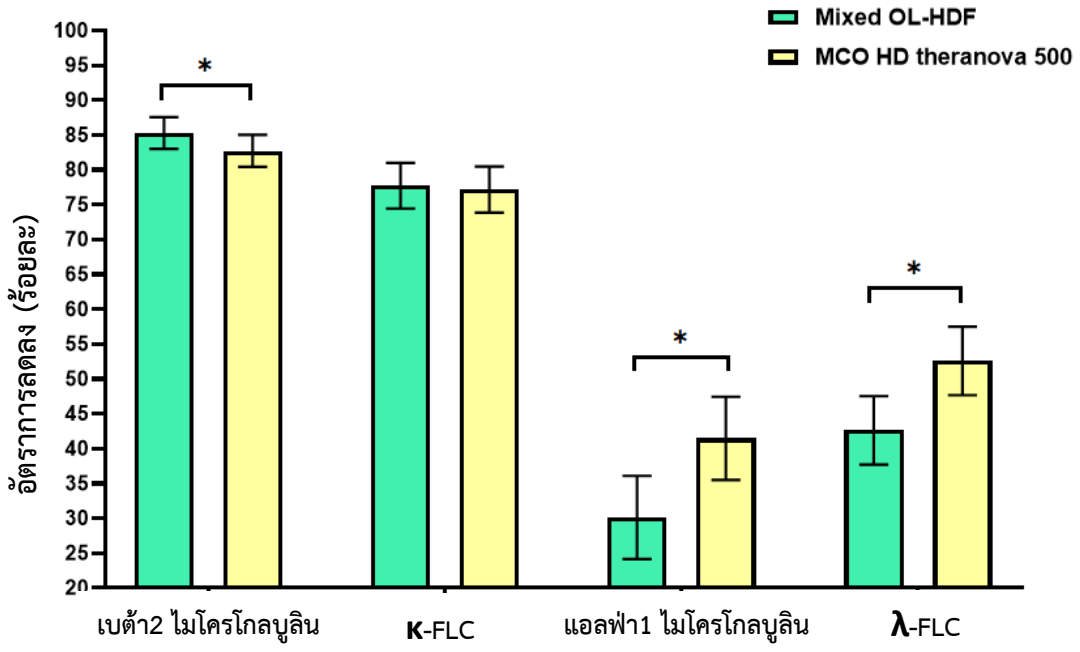
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.3 ผลการวิจัยหลัก และรอง

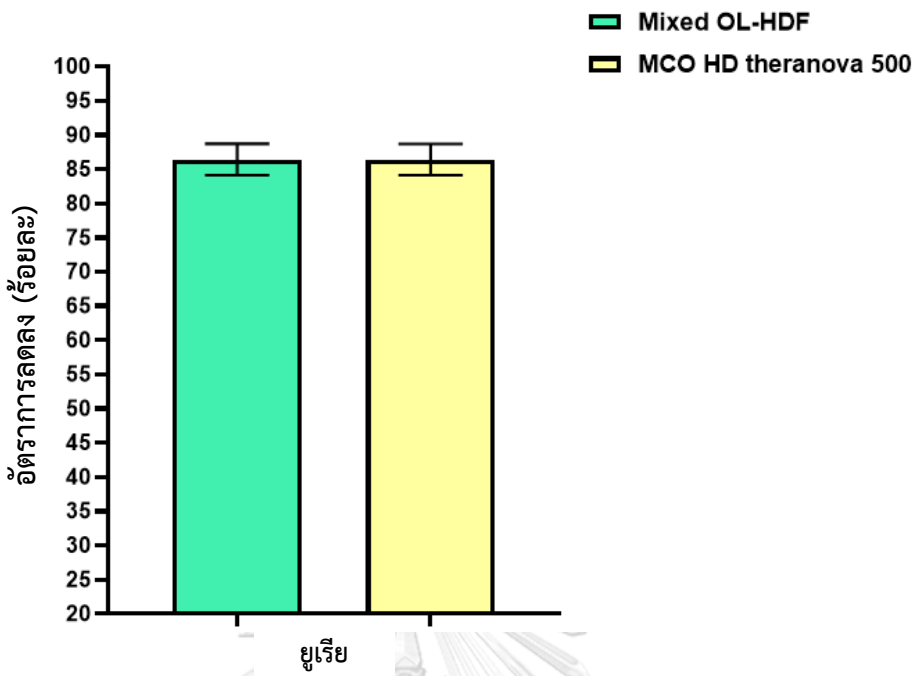
ผลการศึกษาพบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง β_2 microglobulin ได้มากกว่าการฟอกเลือดแบบ

ดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง (Theranova 500) โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของ β_2 microglobulin และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐานในมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO เท่ากับ 85.12 ±3 .87 และ 82.57 ± 5.34 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 2.56 (95% CI, -4.07 ถึง -1.03) ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารยูรีมิกขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย และสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง κ-free light chain พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 วิธี โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของยูเรีย และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐานเท่ากับ 86.41 $\pm$ 4.48 เทียบกับ 86.41 $\pm$ 4.84 และ 77.65 $\pm$ 5.06 เทียบกับ 77.08 $\pm$ 10.62 ตามลำดับ

ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของα 1-microglobulin และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐานเท่ากับ 30.13 ± 15.90 และ 41.49 ± 11.46 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของ λ-free light chain และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐานเท่ากับ 40.85 ± 13.92 และ 50.81 ± 13.18 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ดังแสดงในรูปที่ 6-8 และตารางที่ 9



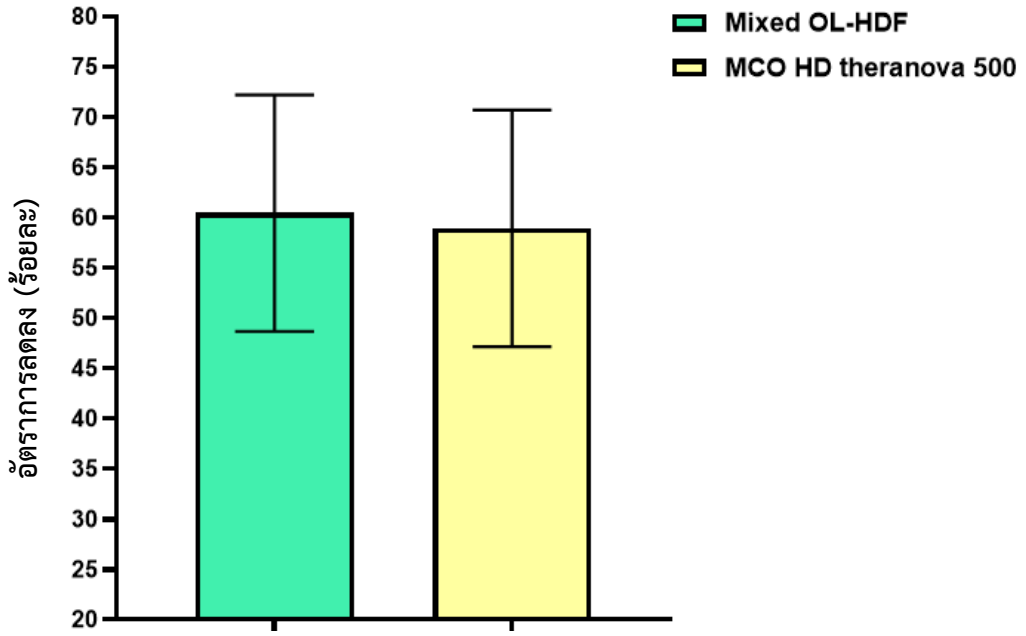
รูปภาพที่ 6 แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง (MCO; Theranova 500)



รูปภาพที่ 7 แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็กต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)

สำหรับผลการศึกษาพบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน เช่น อินดอกซิลซัลเฟต ได้ไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500) โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟต และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐาน ในวิธีมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงและการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO เท่ากับ 62.00$\pm$19.86 และ 60.49$\pm$24.26 ตามลำดับ (P =0.66)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปภาพที่ 8แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)

ตารางที่ 9 แสดงอัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR)

	Mixed-dilution Ol-HDF	MCO HD with Theranova 500
อัตราการลดลงของสาร (ร้อยละ)		
ยูเรีย	86.41±4.48	86.41±4.84
β_2 microglobulin	85.12±3.87*	82.57±5.34
K-FLC	77.65±5.06	77.08±10.62
α1-microglobulin	30.13±15.90*	41.49±11.46
λ-FLC	40.85±13.92*	50.81±13.18
อินดอกซิลซัลเฟต	62.00±19.86	60.49±24.26

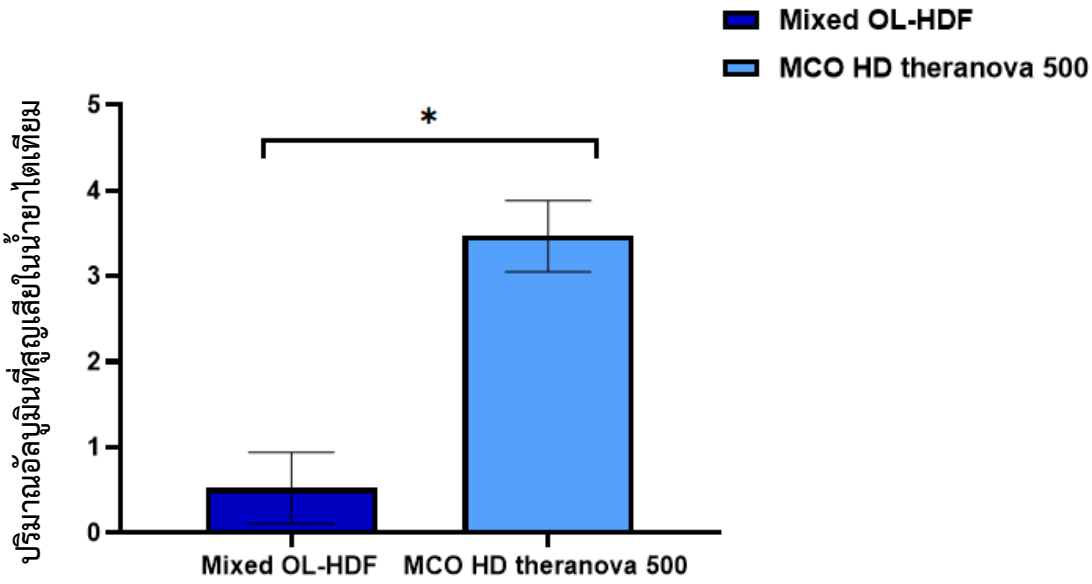
คำย่อ: HDF: hemodiafiltration (การฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น), MCO : medium cut-off (ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง), HD : hemodialysis (การฟอกเลือดแบบดั้งเดิม), κ-FLC, kappa free light chain; λ-FLC, lambda free light chain

แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

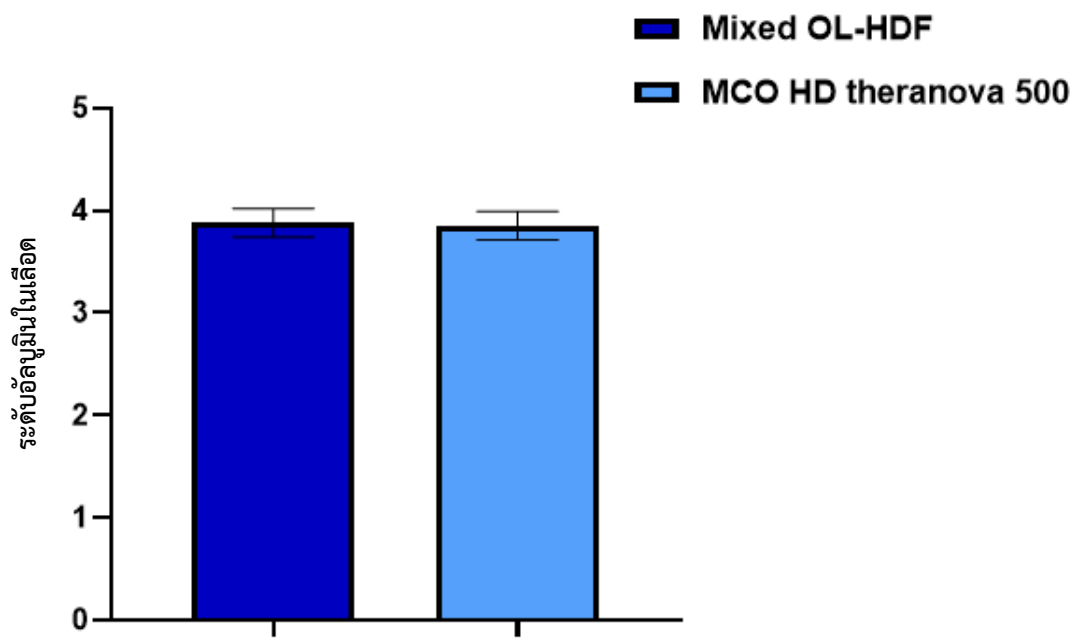
* มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ MCO HD with Theranova 500

4.4 การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม และการประเมินภาวะทุพโภชนาการ

การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมพบได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500) เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง โดยมีค่า 3.51 และ 0.58 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง ตามลำดับ (P =0.025) ดังรูปที่ 9 แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับอัลบูมินในเลือด แม้ว่าการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมจะมากขึ้นในการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO ก็ตาม โดยพบว่าโดยค่าเฉลี่ยของระดับอัลบูมินในเลือด และค่าเบี่ยงเบนมัธยฐาน ในเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCOเท่ากับ 3.87±0.24 และ 3.84±0.29 กรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ (P =0.41) ดังรูปที่ 10



รูปภาพที่ 9 แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง ของการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)



รูปภาพที่ 10 แสดงระดับอัลบูมินเฉลี่ยในเลือดตลอดระยะเวลาการศึกษาของการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500)

4.5 อัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิคมาตรฐาน

การศึกษานี้มีช่วงของ run-in phase และ wash-out phase ด้วยเทคนิคมาตรฐาน โดยใช้การฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง จากการศึกษาได้มีการเก็บข้อมูลเปรียบเทียบกับเทคนิคมาตรฐานร่วมด้วย ผลพบว่าการฟอกเลือดเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นประสิทธิภาพสูงสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลมวลโมเลกุลขนาดกลาง ได้แก่ β_2 microglobulin, α1-microglobulin, κ-free light chain และλ-free light chain ได้มากกว่าการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง ร้อยละ 85.12±3.87 เทียบกับ 83.83+4.60, 30.13±15.90 เทียบกับ 29.64±11.89, 77.65±5.06 เทียบกับ 72.90±6.20 และ 31.99±9.86 เทียบกับ 40.85±13.92 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

สำหรับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO พบว่าสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางที่ค่อนข้างใหญ่ ได้แก่ α1-microglobulin, κ-free light chain และλ-free light chain ได้มากกว่าการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองเช่นเดียวกัน ร้อยละ 41.49$\pm$11.46 เทียบกับ 29.64$\pm$11.89, 77.08$\pm$10.62 เทียบกับ 72.90$\pm$6.20 และ50.81$\pm$13.18 เทียบกับ 31.99$\pm$9.86 ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ในขณะเดียวกันความสามารถในการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ได้แก่ อินดอกซิลซัลเฟต และยูเรีย ไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 แสดงอัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR)

	เทคนิคพื้นฐาน	**กลุ่มการศึกษา**	
	Post-dilution HDF	Mixed-dilution HDF	MCO HD with Theranova 500
อัตราการลดลงของสาร (ร้อยละ)			
ยูเรีย	86.67±4.13	86.41±4.48	86.41±4.84
β_2 microglobulin	83.83±4.60	85.12±3.87*†	82.57±5.34
κ-FLC	72.90±6.20	77.65±5.06†	77.08±10.62†
α1-microglobulin	29.64±11.89	30.13±15.90*	41.49±11.46†
λ-FLC	31.99±9.86	40.85±13.92*†	50.81±13.18†
อินดอกซิลซัลเฟต	58.91±24.38	62.00±19.86	60.49±24.26

คำย่อ: HDF: hemodiafiltration (การฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่น), MCO : medium cut-off (ตัวกรองรูใหญ่ปานกลาง), HD : hemodialysis (การฟอกเลือดแบบดั้งเดิม), **κ**-FLC, kappa free light chain; **λ**-FLC, lambda free light chain

แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

* มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ MCO HD with Theranova 500

† มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ post-dilution online HDF

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา และสรุปผลการศึกษา

5.1 การอภิปรายผล

จากการศึกษานี้ ได้ศึกษาอัตราการลดลงของสารยูรีมิกที่มีขนาดมวลโมเลกุลที่หลากหลาย ตั้งแต่ขนาดเล็ก และกลางซึ่งครอบคลุมตั้งแต่ขนาด 60 ถึง 66,000 ดาลตัน โดยเปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง กับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO (Theranova 500) ผลการศึกษาพบว่าสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย เทคนิคการฟอกเลือดทั้ง 2 เทคนิคมีอัตราการกำจัดสารลดลงไม่แตกต่างกัน เนื่องจากค่าคุณสมบัติการแพร่ผ่านของตัวกรองรุ่นใหม่ค่อนข้างมีประสิทธิภาพสูง สำหรับสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดเล็กจึงสามารถถูกกำจัดได้ดี ดังนั้นการวัดประสิทธิภาพของตัวกรองรุ่นใหม่จึงเน้นที่การกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนเป็นหลัก

ทั้งที่การฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดมวลโมเลกุลต่างๆได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่เครื่องมือที่ใช้ในการทำฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นก็ยังไม่ได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย และยังมีค่าใช้จ่ายสูง ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองรุ่นใหม่ที่มีขนาดรูกรองใหญ่ขึ้น และสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ ซึ่งเป็นสารที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงเป็นที่น่าสนใจให้เกิดการศึกษานี้ จากการศึกษานี้พบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง สามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง เช่น β_2 microglobulin ได้มากกว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงเริ่มมีความสามารถในการกำจัดได้ลดลงเมื่อสารยูรีมิกมวลโมเลกุลมีขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่งพิสูจน์ได้จากอัตราการกำจัดสาร **κ**-free light chain พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง กับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO นอกจากนี้ยังพบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง มีอัตราการกำจัดสาร**α** 1-microglobulin และ **λ**-free light chain ได้น้อยกว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองที่ใช้เป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน พบว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง สามารถให้อัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดต่างๆได้มากกว่า สำหรับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO พบว่าสามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง เช่น β_2 microglobulin ได้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังสามารถให้อัตราการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ดีกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮี

โมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO มีการสูญเสียอัลบูมินผ่านรูกรองมากกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง

หลายการศึกษาในอดีตทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง กับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO เช่น Kirch และคณะ [24] แสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO มีอัตราการกำจัดสารยูรีมิกที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น α1-microglobulin ,คอมพลีเมนท์ , κ-free light chain และ λ-free light chain สูงกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองที่ใช้ตัวกรองมาตรฐานเฮลิโซน และใช้ปริมาตรการพาของสารปริมาณ 21.4 ลิตร ต่อการฟอก 1 ครั้ง ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับ J. Reque และคณะ [23] ที่พบว่าprolactin และmyoglobinซึ่งเป็นสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลางสามารถถูกกำจัดโดยการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ปานกลางได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นที่ใช้ตัวกรองมาตรฐานโพลีเอไมด์ และใช้ปริมาตรการพาของสารปริมาณ 23.5 ลิตร ต่อการฟอก 1 ครั้ง

ผลการศึกษาในอดีตเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองและมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง การศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างของการกำจัดสารยูรีมิก แต่ Pedrini และคณะ[17]) พบว่ามิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงสามารถกำจัดสาร β_2 microglobulin ได้มากกว่าการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรอง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบว่ามิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง สามารถให้ค่าอัตราการลดลงของสาร β_2 microglobulin, α 1-microglobulin ,κ-free light chain และ λ-free light chain ได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองโดยเป็นผลจากการเพิ่มประสิทธิภาพการกรองจากการเพิ่มปริมาตรการพาของสารขณะฟอกเลือดได้เพิ่มมากขึ้นด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง ซึ่งเอาชนะข้อจำกัดของเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองซึ่งถูกจำกัดการเพิ่มประสิทธิภาพด้วยภาวะเลือดข้นเมื่อพยายามเพิ่มปริมาตรการพาของสาร และยังพบว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO สามารถกำจัดสาร β_2 microglobulin รวมไปถึงสารยูรีมิก มวลโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ได้แก่ α1-microglobulin, κ-free light chain และ λ-

free light chain ได้มากกว่าการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงชนิดเติมสารน้ำทดแทนหลังตัวกรองเช่นกัน

อย่างไรก็ตาม การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่ปานกลางมากขึ้น เนื่องจากคุณสมบัติของตัวกรอง การศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองรูใหญ่ในอดีตพบว่าตัวกรอง MCO มีการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม 2-4 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแบบเติมสารน้ำทดแทนชนิดหลังตัวกรอง ก่อนตัวกรอง หรือมิกซ์ไดลูชั่น มีการสูญเสียอัลบูมินต่อการฟอก 1 ครั้งมีค่าระหว่าง 0.08–7 กรัม และ 0.3-4.8 กรัม ตามลำดับ โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO มีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมเทียบประมาณ 3.51 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางโภชนาการ ดังเช่นระดับอัลบูมินในเลือดหลังจากการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO

5.2 สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง กับการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO แม้ว่าการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง สามารถกำจัดสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดปานกลาง β_2 microglobulin ได้มากกว่าการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO แต่ทั้ง 2 เทคนิคสามารถกำจัดสารได้เกินกว่าค่าที่ส่งผลดีต่ออัตราการรอดชีวิต คือร้อยละ 80 นอกจากนี้การฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO ยังสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นได้โดยเฉพาะ α 1-microglobulin และ λ-free light chain โดยที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางโภชนาการ ดังนั้นทั้ง 2 เทคนิคสามารถนำมาใช้ทดแทนกันได้

5.3 การนำไปใช้ประโยชน์

เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO มีประสิทธิภาพในแง่อัตราการลดลงของสารยูรีมิกในระดับที่สูงทั้ง 2 เทคนิค ดังนั้นในกรณีที่มีเครื่องมือฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นพร้อมใช้งาน มิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงเป็นเทคนิคที่พิจารณาใช้มากกว่าการฟอกเลือดเทคนิคฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูงแบบเติมสารน้ำทดแทนชนิดหลังตัวกรอง แต่ในกรณีที่เครื่องมือฮีโมไดอะฟิวเตรชั่นไม่พร้อมใช้งานสามารถนำการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO มาใช้ทดแทนกันได้

5.4 จุดแข็งของการศึกษาปัจจุบัน

- การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial แรกที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง และการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมโดยใช้ตัวกรอง MCO เพื่อหาอัตราการลดลงของสารยูรีมิกมวลโมเลกุลขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน
- การศึกษานี้มีเวลา run in และ wash out ก่อนการสลับการรักษาเป็นระยะเวลาเพียงพอที่จะไม่เกิด carry over effect
- การศึกษานี้ใช้เทคนิคการฟอกเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในปัจจุบันในช่วง run-in, washout ในการเปรียบเทียบกับเทคนิคที่นำมาศึกษาซึ่งมีประสิทธิภาพสูงเช่นกัน เพื่อนำความรู้ไปพัฒนาต่อยอดการรักษาที่ดีที่สุดในอนาคตได้
- การศึกษานี้ไม่มี Conflict of interest จากบริษัทที่สนับสนุนตัวกรอง

5.5 ข้อจำกัดของการศึกษาปัจจุบัน

- การศึกษาเก็บข้อมูลจากศูนย์ฟอกเลือดแห่งเดียว และเชื้อชาติเดียว อาจส่งผลให้การนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้เกิดข้อจำกัด
- ควรมีการศึกษาระยะยาว เพื่อพิสูจน์ว่าหากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายทำการฟอกเลือดด้วยเทคนิคมิกซ์ไดลูชั่นฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง หรือการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง MCO ส่งผลให้มีอัตราการลดลงของสารยูรีมิกอย่างต่อเนื่องหรือไม่ และส่งผลดีต่ออัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่
- ควรมีการศึกษาระยะยาว เพื่อพิสูจน์ว่าหากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายทำการฟอกเลือดด้วยการฟอกเลือดแบบดั้งเดิมด้วยตัวกรอง MCO ส่งผลต่อระดับโภชนาการของผู้ป่วยอย่างไร
- อาจพิจารณาทำการศึกษาที่มีความหลากหลายจากศูนย์ฟอกเลือดหลายแห่ง และหลายเชื้อชาติ เพื่อประโยชน์ในการนำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างแพร่หลายต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. Canaud, B., et al., Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. Kidney international, 2006. **69**(11): p. 2087-2093.
2. García-Prieto, A., et al., Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialysers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. Clinical kidney journal, 2018. **11**(5): p. 742-746.
3. Vanholder, R.C., S. Eloot, and G.L. Glorieux, Future avenues to decrease uremic toxin concentration. American Journal of Kidney Diseases, 2016. **67**(4): p. 664-676.
4. Glorieux, G. and R. Vanholder, New uremic toxins–which solutes should be removed? Hemodiafiltration-A New Era, 2011. **168**: p. 117-128.
5. Cheung, A.K., et al., Serum β-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. Journal of the American Society of Nephrology, 2006. **17**(2): p. 546-555.
6. Locatelli, F., et al., Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology, 2009. **20**(3): p. 645-654.
7. Eknoyan, G., et al., Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(25): p. 2010-2019.
8. Barreto, F.C., D.V. Barreto, and M.E.F. Canziani, Uremia retention molecules and clinical outcomes, in Expanded Hemodialysis. 2017, Karger Publishers. p. 18-31.
9. Assenat, H., et al., Hemodialysis: carpal tunnel syndrome and amyloid substance. La Nouvelle presse medicale, 1980. **9**(24): p. 1715-1715.
10. Kiu Weber, C.I., et al., Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. Clinical kidney journal, 2014. **7**(2): p. 167-173.
11. Desjardins, L., et al., Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease. Toxins, 2013. **5**(11): p. 2058-2073.
12. Leong, S.C. and T.L. Sirich, Indoxyl sulfate—review of toxicity and therapeutic strategies. Toxins, 2016. **8**(12): p. 358.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

13. Fujii, H., S. Goto, and M. Fukagawa, Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. Toxins, 2018. **10**(5): p. 202.

14. TSI, J.T.D., Handbook of dialysis ed. 5th. 2015.

15. Maduell, F., et al., High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology, 2013. **24**(3): p. 487-497.

16. Meert, N., et al., Prospective evaluation of the change of predialysis protein-bound uremic solute concentration with postdilution online hemodiafiltration. Artificial organs, 2010. **34**(7): p. 580-585.

17. Pedrini, L.A. and G. Wiesen, Overcoming the limitations of post-dilution on-line hemodiafiltration: mixed dilution hemodiafiltration, in On-Line Hemodiafiltration: The Journey and the Vision. 2011, Karger Publishers. p. 129-140.

18. Storr, M. and R.A. Ward, Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrology Dialysis Transplantation, 2018. **33**(suppl_3): p. iii22-iii27.

19. Ledebo, I. and P.J. Blankestijn, Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety. 2010, Oxford University Press.

20. Ronco, C., et al., Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. Nephrology Dialysis Transplantation, 2018. **33**(suppl_3): p. iii41-iii47.

21. Pedrini, L.A. and V. De Cristofaro, On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control: effect on middle-molecule removal. Kidney international, 2003. **64**(4): p. 1505-1513.

22. Feliciani, A., et al., New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007. **22**(6): p. 1672-1679.

23. Reque, J., et al., Is expanded hemodialysis an option to online hemodiafiltration for small-and middle-sized molecules clearance? Blood purification, 2019. **47**(1-3): p. 126-131.

24. Kirsch, A.H., et al., Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. Nephrology Dialysis Transplantation, 2017. **32**(1): p. 165-172.

25. Zickler, D., et al., Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

chronic dialysis patients—a randomized controlled clinical trial. PloS one, 2017. **12**(1): p. e0169024.

26. Pérez-García, R. and R. Alcázar, El dializador en el año 2017*:* mucho más que una membrana*.* Nefrología (Madrid), 2018. **38**(1): p. 4-7.

27. Casino, F. and T. Lopez, The equivalent renal urea clearance*:* a new parameter to assess dialysis dose*.* Nephrology Dialysis Transplantation, 1996. **11**(8): p. 1574-1581.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พญ.จิรารัตน์ เอี่ยมเจริญยิ่ง
วัน เดือน ปี เกิด	25 มิถุนายน 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพฯ
วุฒิการศึกษา	รพ.จุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	54/489 หมู่บ้านเมืองทองการ์เด้น ซอยพัฒนาการ 69 ถนนพัฒนาการ แขวงประเวศ เขตประเวศ กทม. 10350
ผลงานตีพิมพ์	Eiamcharoenying, Jirarat, et al. "The role of serum cystatin C in estimation of renal function in survivors of critical illness." Journal of Critical Care 59 (2020): 201-206.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University