

การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบอัตราการลดลงของของเสียที่จับกับโปรตีน ระหว่าง
การฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส
ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Prospective cross-over randomized controlled trial of protein-bound uremic toxin
reduction between super high-flux hemodialysis and high-efficiency online
hemodiafiltration



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 2018
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบอัตราการลดลงของของเสียที่จับกับโปรตีน ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน
โดย	นายธีระชัย ธรรมมาธิวัฒน์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ติรณธนากุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ติรณธนากุล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกมลวรรณ จุติวรกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์มนต์ชัย ศิริบำรุงวงศ์)

ธีระชัย ธรรมเจริญวัฒน์ : การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบอัตราการลดลงของเสียที่จับกับโปรตีน ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน. (A Prospective cross-over randomized controlled trial of protein-bound uremic toxin reduction between super high-flux hemodialysis and high-efficiency online hemodiafiltration) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.ขจร ติรณธนากุล

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย: การฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน เป็นวิธีการฟอกเลือดที่ดีที่สุดในปัจจุบันของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม โดยมีการศึกษาต่างๆ พบว่า การฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชันสามารถกำจัดสารยูริมีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน เช่น อินดอกซิลซัลเฟต และสารยูริมีกขนาดกลาง เช่น บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ได้ดีกว่าการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน ทำให้การฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชันมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าสามารถลดอัตราเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามวิธีการฟอกเลือดนี้ไม่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายในประเทศไทย และมีราคาแพงมากกว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน จึงนำไปสู่การศึกษาปัจจุบันที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยตัวกรองใหม่ใหญ่พิเศษ (Novel super high-flux dialyzer, PES 17D alpha, Nipro, Japan) เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน ในแง่ของการกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน และสารยูริมีกขนาดกลาง โดยการศึกษาเป็นการศึกษาแบบเทียบเคียง (non-inferiority trial)

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มไขว้แบบไปข้างหน้า รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอยู่เดิมทั้งหมด 12 ราย แบ่งการรักษาออกเป็น 2 กลุ่ม โดยที่สุ่มผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และอีกกลุ่มหนึ่งฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน แล้วจึงสลับการรักษา 12 สัปดาห์หลังการรักษา โดยผู้ป่วยมีระยะเวลาเข้าศึกษา (run-in) และ ระยะเวลา (wash-out) ของการศึกษาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยใช้การฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน (high flux dialyzer) โดยกำหนดคำถามหลักของการวิจัยคือเปรียบเทียบอัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟตของทั้ง 2 การรักษา นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบอัตราการลดลงของสารยูริมีกขนาดกลาง และสารยูริมีกขนาดเล็ก รวมไปถึงการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม และตัวชี้วัดทางโภชนาการ โดยการศึกษานี้กำหนดให้จุดตัดของอัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟตไม่น้อยไปกว่าร้อยละ 5 จะถือว่าไม่มีความแตกต่างกันของการรักษาทั้ง 2 วิธี

ผลการศึกษา: การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชันในแง่อัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟต เป็นร้อยละ 50.9.8±25.03 และ 50.5±41.1 ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยของความต่างร้อยละ 5.87 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, -1.63, 13.37) สำหรับอัตราการลดลงของบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน และ อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน ซึ่งเป็นสารยูริมีกขนาดกลางไม่แตกต่างกันระหว่างการรักษาทั้ง 2 วิธี โดยมีค่าเฉลี่ยของความต่างร้อยละ 1.98 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, -0.21, 4.18) และ 22.96 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, -1.91, 47.83) ตามลำดับ โดยจะเห็นว่าอัตราการลดลงของสารยูริมีกต่างๆ มีช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ไม่น้อยไปกว่าร้อยละ -5 นอกจากนี้การกำจัดสารยูริมีกขนาดเล็ก (spKt/Vurea) ก็ไม่แตกต่างกัน ยิ่งไปกว่านั้นเมื่อติดตามผู้ป่วยหลังจากการรักษา 12 สัปดาห์พบว่าค่าสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน สารยูริมีกขนาดกลางก่อนการฟอกเลือดมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละการรักษา แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่ม. โดยสรุปการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีประสิทธิภาพในการกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน สารยูริมีกขนาดกลาง และสารยูริมีกขนาดเล็กได้เทียบเคียงกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน แม้ว่าจะมีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมมากกว่าวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชัน (4.2±2.8 และ 0.6±0.8 กรัมต่อครั้งของการฟอกตามลำดับ) แต่ระดับอัลบูมินในเลือดที่ตั้งต้นก่อนการรักษา และหลังการรักษา 12 สัปดาห์ไม่ลดลงแต่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.7±0.4 และ 3.9±0.2 กรัมต่อลิตรตามลำดับ) และยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการสลายโปรตีน และดัชนีมวลกายที่ปราศจากไขมันหลังจากการรักษา 12 สัปดาห์

สรุป: การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีประสิทธิภาพไม่ต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมโตะฟิวเดรชันในแง่การกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน สารยูริมีกขนาดกลาง และสารยูริมีกขนาดเล็ก อีกทั้งยังมีผลเพิ่มระดับอัลบูมินในเลือดหลังจากการรักษา 12 สัปดาห์ และอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในอนาคต

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2561	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074015330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Indoxyl sulfate, protein-bound uremic toxin, Super high-flux hemodialysis, online hemodiafiltration

Theerachai Thammathiwat : A Prospective cross-over randomized controlled trial of protein-bound uremic toxin reduction between super high-flux hemodialysis and high-efficiency online hemodiafiltration. Advisor: Assoc. Prof. KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D.

Background: Online hemodiafiltration (ol-HDF), the best technique of treatment for chronic hemodialysis (HD) patients, is superior to standard HD in better removing protein-bound and middle uremic toxin such as indoxyl sulphate (IS) and beta-2 microglobulin (B2M), respectively, resulting subsequently improve survival. However, ol-HDF is not widely available in Thailand and much more expensive than conventional HD. The present study was conducted to compare the effectiveness regarding protein-bound uremic toxin removal between conventional HD using novel super high-flux dialyzer, PES 17D alpha (PES, Nipro, Japan), instead of regular high-flux dialyzer, HD-PES and ol-HDF in a non-inferiority fashion.

Methods: A prospective cross-over randomized controlled trial included twelve prevalent HD patients who were randomly allocated into 2 sequences of treatment period of HD-PES treatment and later ol-HDF period or vice versa. Each treatment period took 12 weeks and divided by wash out phase of 4 weeks of standard HD using regular high-flux dialyzer. The primary outcome was removal of IS in term of reduction ratio (RR). Other large and small uremic toxin removals, albumin lost, and nutritional parameters were also compared. The non-inferiority margin of 5% of RR was calculated.

Results: HD-PES provided comparable IS RR with ol-HDF ($50.9.8 \pm 25.03$ and 50.5 ± 41.1 respectively), mean difference 5.87 (95% CI, -1.63, 13.37). The RR of B2M and alpha-1 microglobulin (A1MG), two larger uremic toxins, were also comparable, mean difference 1.98 (95% CI, -0.21, 4.18) and 22.96 (95% CI, -1.91, 47.83), respectively. All 95% CI of uremic toxins reduction ratio were not below than -5%. The spKt/Vurea was not different. After 12 weeks of each treatment, pre-dialysis protein-bound, and middle uremic toxin levels were significantly reduction in both groups without statistic significant between groups. HD-PES yielded comparable effectiveness of protein-bound, middle and small uremic toxin removals with the gold standard ol-HDF. Although the albumin loss in dialysate was higher in HD-PES compared with ol-HDF (4.2 ± 2.8 and 0.6 ± 0.8 g/session, respectively), the serum albumin levels at baseline and after 12 weeks of treatment in HD-PES group were significantly increase, 3.71 ± 0.38 and 3.88 ± 0.22 g/L, respectively ($p < 0.001$). In addition, there were no significant changes of normalized protein catabolic rate and lean tissue index after 3-month period of the study.

Conclusions: HD-PES, which provides non-inferior effectiveness to ol-HDF in term of protein-bound, middle and small uremic toxin removals with significant increase of serum albumin, would improve long-term HD patient's survival.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ เจ้าหน้าที่ และหน่วยงานต่างๆ ที่ทำให้งานวิจัยฉบับนี้เสร็จลุล่วงได้ด้วยดี โดยมีรายนามดังต่อไปนี้

คณาจารย์ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ.ดร.พญ. ปาจรีย์ จริยวิลาศกุล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คุณเกษภาพร สมจันทร์ เลขานุการอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์ และเภสัชกร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- คุณธีร์รัฐ ฉัตรศิริรัฐติกุล

- คุณศรีจันทร์ มีแสงนิล

- คุณปานจิต ไชยะสนิท

- คุณชนิษฐา บุตรดี

- ภญ. ปุณยาภร รัตนชีวร

Professor Stephen Kerr ที่ปรึกษาทางสถิติ

ทุนรัชดาภิเษกสมโภชน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ธีระชัย ธรรมาธิวัฒน์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญภาพ	ฅ
สารบัญตาราง.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ชื่อเรื่อง (Title).....	1
1.2 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)	1
1.3 คำถามของการวิจัย (Research question).....	3
1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	4
1.5 สมมติฐาน (Hypothesis).....	4
1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	5
1.7 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	5
1.8 คำสำคัญ (Key Words).....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ความสำคัญของสารยูรีมิกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย	7
2.2 วิธีการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย.....	9
2.3 กลไกการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน.....	11
2.4 การศึกษาปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ.....	15
2.5 การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ.....	20

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	22
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)	22
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....	22
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)	23
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....	24
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	24
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	25
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Research ethics).....	30
3.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	31
3.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application).....	31
3.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems).....	31
3.11 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule).....	32
3.12 งบประมาณ (Budget)	32
บทที่ 4 ผลการวิจัย	34
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	34
4.2 ผลการวิจัยหลัก และรอง	36
4.3 การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม และการประเมินภาวะทุพโภชนาการ.....	39
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา และสรุปผลการศึกษา.....	43
5.1 สาระสำคัญของการศึกษา.....	43
5.2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ.....	43
5.3 ผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ	47
5.4 การนำไปใช้ประโยชน์.....	50

5.5 ข้อดีของการศึกษาปัจจุบัน.....	51
5.6 ข้อด้อยของการศึกษาปัจจุบัน.....	52
5.7 ข้อเสนอแนะ.....	52
ภาคผนวก.....	53
บรรณานุกรม.....	60
ประวัติผู้เขียน.....	64



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1	แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	5
รูปที่ 2	แสดงสัดส่วนการจับกับโปรตีนของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนขณะฟอกเลือด.....	12
รูปที่ 3	แสดงการกำจัดอินดอกซิลซัลเฟต พีครีซอล และ ยูเรีย ขณะฟอกเลือดที่เวลาผ่านไป.....	13
รูปที่ 4	แสดงการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนในรูปอิสระ และจับกับโปรตีน.....	13
รูปที่ 5	แสดงคุณสมบัติของตัวกรอง medium cut-off (MCO) ที่มี high retention onset.....	16
รูปที่ 6	แสดงแผนการรักษาของผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย.....	27
รูปที่ 7	แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และ สารยูรีมิกขนาดกลางต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาที่ 1 และ 3 เดือน โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูง (oL-HDF). 37	
รูปที่ 8	แสดงค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างอัตราการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลาง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูง (oL-HDF) โดยที่ค่าความเชื่อมั่นต่ำสุดมีค่ามากกว่าร้อยละ -5.....	38
รูปที่ 9	แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง.....	40
รูปที่ 10	แสดงระดับอัลบูมินในเลือดที่ระยะเวลาดังต้น และหลังจากการรักษา 12 สัปดาห์.....	40

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของอินดอกซิลซิลเฟต พีครีซอล และยูเรีย	12
ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองชนิดต่างๆ	14
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการศึกษาของ Kirsch และคณะ และ Garcí a-Prieto และคณะ ต่อการ กำจัดสารโมเลกุลใหญ่ทั้งที่เป็นสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารโมเลกุลใหญ่ที่ไม่ใช่สารยูรีมิก	19
ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองตามระบบประกันสุขภาพของประเทศญี่ปุ่น	20
ตารางที่ 5 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา	30
ตารางที่ 6 แสดงตารางการปฏิบัติงาน	32
ตารางที่ 7 ค่าใช้จ่ายระหว่างการดำเนินงานวิจัย	32
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	35
ตารางที่ 9 ลักษณะของการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่ พิเศษ (PES-HD) และ การฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (ol-HDF)	36
ตารางที่ 10 แสดงการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลาง โดยแสดงเป็น ค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR) ต่อการฟอกเลือด 1 ครั้งหลังจากการรักษา 1 และ 3 เดือน	39
ตารางที่ 11 เปรียบเทียบการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลางเมื่อ เปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตเปรียบเทียบกลุ่มการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และการ ฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส	47
ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลดิบของสารยูรีมิก เลขประจำตัวผู้ป่วย สัปดาห์ที่เก็บข้อมูล และวิธีการฟอก เลือด	53
ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลดิบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ตามเลขประจำตัว และสัปดาห์ที่เก็บข้อมูล	56

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ชื่อเรื่อง (Title)

(ภาษาไทย) การศึกษาไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบอัตราการลดลงของของเสียที่จับกับโปรตีน ระหว่างการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษเปรียบเทียบกับ การฟอกเลือดวิธีฮีโมโดอะพีวเตรชันประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน

(ภาษาอังกฤษ) A Prospective cross-over randomized controlled trial of protein-bound uremic toxin reduction between super high-flux hemodialysis and high efficiency online hemodiafiltration

1.2 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยวิธีการฟอกเลือด มีความสำคัญมากในปัจจุบัน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสั้นลง พบว่าสัมพันธ์กับจำนวนปีที่ทำการฟอกเลือด โดยทุก 1 ปีที่ได้รับการฟอกเลือดจะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตร้อยละ 6^[1] โดยสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[2] ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคติดเชื้อ และการหยุดการบำบัดทดแทนไต นอกจากนี้ปีแรกของการฟอกเลือดจะมีอัตราการนอนโรงพยาบาลสูงขึ้น เนื่องจากภาวะติดเชื้อ^[3] ในประเทศไทยมีการรายงานข้อมูลประจำปีเกี่ยวกับการบำบัดทดแทนไตของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยประจำปี พ.ศ. 2556 พบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไต โดยวิธีการฟอกเลือดเพิ่มมากขึ้นจากปีที่ผ่านมาสูงถึง 49,719 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 63.7 ของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด^[4]

โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีฟอกเลือด โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการตายอันดับหนึ่งของโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 คือ ภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) รองลงมาเป็นภาวะ

กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) และภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบแคบเรื้อรัง (atherosclerotic heart disease)^[5] ปัจจัยที่มีผลต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายคือ เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันสูง ความผิดปกติของแคลเซียมและฟอสเฟต รวมไปถึงภาวะซีดเรื้อรังในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม นอกจากนี้ ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ การคั่งของสารยูริมิค (uremic toxin) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายยังเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

สารยูริมิคสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด โดยแบ่งตามความสามารถในการกำจัดสารระหว่างการฟอกเลือด โดยแบ่งเป็นสารยูริมิคขนาดเล็ก (small, water soluble) ที่สามารถละลายน้ำได้และมีมวลโมเลกุลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 500 กิโลดาลตัน ซึ่งสามารถกำจัดออกโดยวิธีการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน สารยูริมิคขนาดกลาง (middle molecule) ที่มีมวลโมเลกุลมากกว่า 500 กิโลดาลตัน ที่สามารถกำจัดออกได้ด้วยการฟอกเลือดโดยใช้รูกรองขนาดใหญ่เท่านั้น ซึ่งสารยูริมิคขนาดกลางนี้มีภาวะเป็นพิษต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกายได้ และสุดท้ายคือสารยูริมิคที่จับกับโปรตีน (Protein bound uremic toxin) ซึ่งมีมวลโมเลกุลต่ำ ขนาดเล็ก แต่คุณสมบัติจะคล้ายกับสารยูริมิคขนาดกลาง ซึ่งไม่สามารถกำจัดออกได้โดยวิธีการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานเท่านั้น^[6]

อินดอกซิลซัลเฟต (indoxyl sulfate) เป็นสารยูริมิคที่จับกับโปรตีนที่เป็นตัวการสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดการสะสมของชั้นไขมัน และการแข็งตัวของหลอดเลือด^[6] ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน จะไม่สามารถกำจัดสารดังกล่าวได้ ในปัจจุบันมีวิธีการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส พบว่าสามารถกำจัดสารยูริมิคขนาดกลาง และสารยูริมิคที่จับกับโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังสามารถลดอัตราการตายโดยรวมของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้^[7] อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูง เนื่องจากต้องใช้เครื่องฟอกเฉพาะ ต้องมีระบบน้ำบริสุทธิ์ และต้องใช้อุณหภูมิที่มีความชำนาญ อีกทั้งยังไม่มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ที่สามารถใช้ได้กับเครื่องฟอกเลือดทั่วไป โดยมีการศึกษาว่าตัวกรองรูใหญ่พิเศษนี้จะสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนกลุ่มนี้กับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานชั้นประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานนั้นยังมีจำนวนไม่มาก อีกทั้งผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงระดับอัลบูมินในเลือดยังไม่ชัดเจน รวมทั้งการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานชั้นประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานที่มีความสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้ดี และลดอัตราเสียชีวิตลงได้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ในประเทศไทยยังไม่เป็นที่แพร่หลาย จึงทำให้เกิดการศึกษาประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของตัวกรองรูใหญ่พิเศษนี้

1.3 คำถามของการวิจัย (Research question)

3.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)

ค่าเฉลี่ยของอัตราการการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟต (mean of reduction ratio of Indoxyl sulfate) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานชั้นประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่

3.2.2 คำถามรอง (Secondary research question)

- 1) ค่าเฉลี่ยของอัตราการการลดลงของสารบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (mean of reduction ratio of beta-2 microglobulin) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานชั้นประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่
- 2) ในการติดตามระยะยาว การลดลงของระดับอัลบูมินในเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานชั้นประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่

- 3) ในการติดตามระยะยาว ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ จะมีภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) โดยประเมินจากเครื่องวัดองค์ประกอบของร่างกาย (body composition monitor, Fresenius) แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานหรือไม่

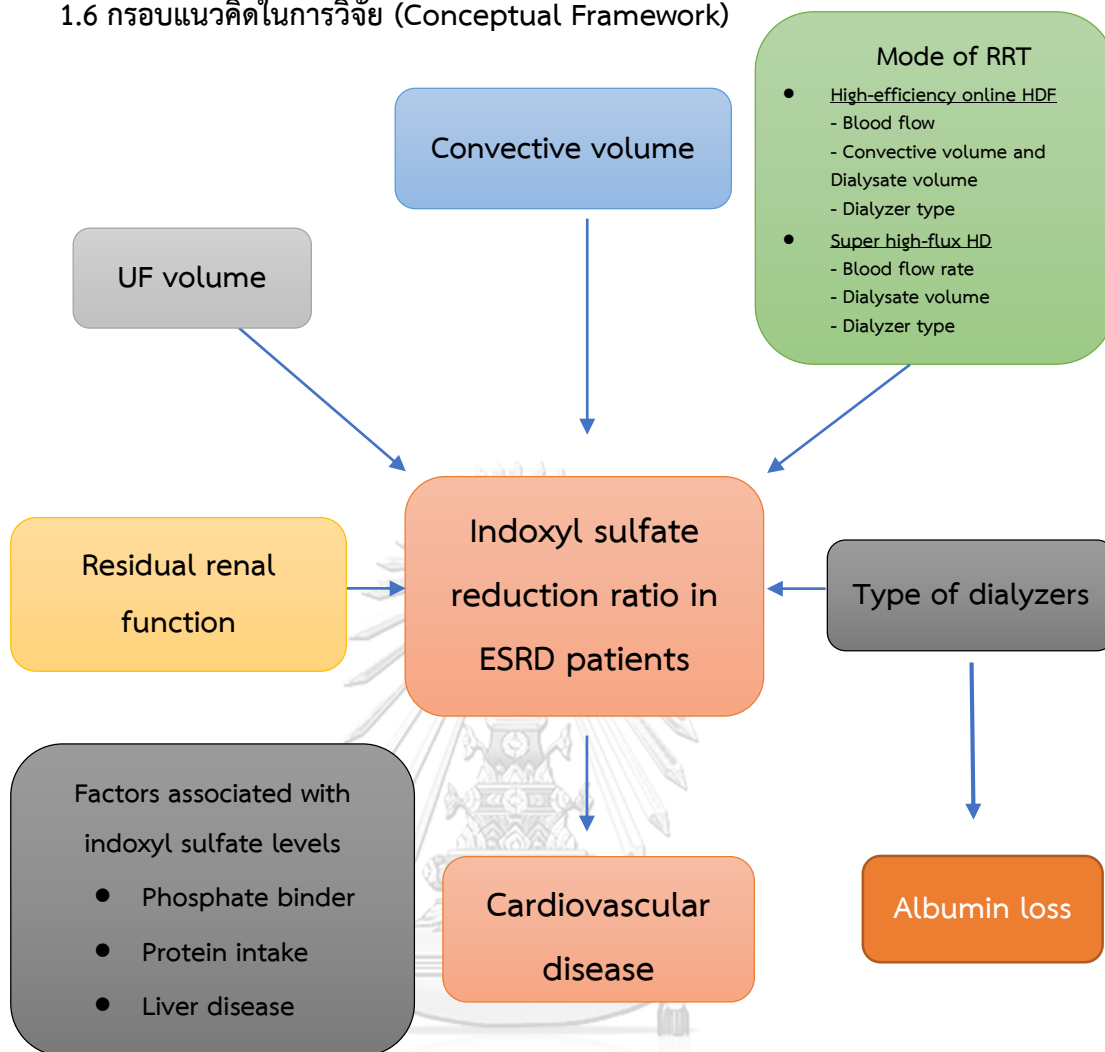
1.4 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

- 1.4.1 เพื่อศึกษาอัตราการการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟต (indoxyl sulfate) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน
- 1.4.2 เพื่อศึกษาอัตราการการลดลงของ สารบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน (mean reduction ratio of beta-2 microglobulin) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน
- 1.4.3 เพื่อศึกษาการลดลงของระดับอัลบูมินในเลือด ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน ในระยะยาว
- 1.4.4 เพื่อศึกษาภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน ในระยะยาว

1.5 สมมติฐาน (Hypothesis)

การกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูกรองใหญ่พิเศษ มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐาน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูปที่ 1 แสดงกรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

1.7 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ตัวกรองมาตรฐาน (high-flux dialyzers or low-flux dialyzers) เป็นตัวกรองที่คุณสมบัติแตกต่างจากตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (super high-flux dialyzers) และในการศึกษานี้ได้เปรียบเทียบการใช้ตัวกรองมาตรฐานชนิด HF80S (Fresenius, Germany) กับตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด PES 17D α eco (Nipro, Japan)

1.8 คำสำคัญ (Key Words)

- 1.8.1 End stage renal disease
- 1.8.2 Super high-flux dialyzer
- 1.8.3 Online hemodiafiltration
- 1.8.4 Protein bound uremic toxin
- 1.8.5 Indoxyl sulfate



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความสำคัญของสารยูรีมิกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นโรคมีความสำคัญในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การทราบพยาธิสรีระวิทยาที่ทราบชัดเจนนั้นจะสามารถลดภาวะทุพพลภาพ และอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังได้ โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักมีปัจจัยเสี่ยงร่วม เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเส้นเลือด อย่างไรก็ตามไม่สามารถอธิบายพยาธิสภาพการเกิดโรคได้ทั้งหมด ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสารยูรีมิก ที่มีความเกี่ยวเนื่องกับโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ไม่สามารถกำจัดสารนี้ และมีการคั่งของสารดังกล่าวในร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น อินดอกซิลซัลเฟต พีคริสซอล (p-cresol) อินโดลอะซิเตท (indole-3 acetate) และ ไตรเมทิลเอมมีน เอ็นออกไซด์ (trimethylamine N-oxide) เป็นต้น^[8]

อินดอกซิลซัลเฟต เป็นสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ร้อยละ 90 จับกับโปรตีนในพลาสมา โดยทั่วไปขนาดของอินดอกซิลซัลเฟตในรูปอิสระ (free form) มีค่าประมาณ 213 ดาลตัน สารชนิดนี้เป็นผลผลิตของโปรตีนทริปโตแฟน (tryptophan) ที่ถูกแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้เปลี่ยนให้กลายเป็นสารอินโดล (indole) และถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด โดยอินโดลจะมีกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่ตับ ให้เป็นอินดอกซิลซัลเฟต ซึ่งโดยปกติไตจะขับสารนี้ออกทางเยื่อหุ้มไตแต่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะไม่สามารถขับสารนี้ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังยังมีการเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ ทำให้เพิ่มการสร้างและดูดซึมสารนี้มากยิ่งขึ้น ทำให้เกิดภาวะอึกเสบ และทำให้ดำเนินไปสู่ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเร็วยิ่งขึ้น^[9] โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะมีค่าอินดอกซิลซัลเฟตในเลือดมากกว่าคนปกติ 116 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดีที่อายุเดียวกัน^[10]

โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง มีพยาธิสภาพด้วยกัน 6 แบบ^[8] ได้แก่การเกิดหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดแดงขนาดเล็กแข็งตัว (atherosclerosis and arteriosclerosis) การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ภาวะหัวใจเต้นผิด

จังหวะ (arrhythmia) เส้นพอกเลือดอุดตัน (vascular access thrombosis) และหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial disease)

การเกิดหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดแดงขนาดเล็กแข็งตัว ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการฟอกเลือดพบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น โดยเชื่อว่าเกิดจากหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) ซึ่งเกิดจากการขาดไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) อินดอกซิลซัลเฟตสามารถทำให้ไนตริกออกไซด์ลดลง และยังทำให้เม็ดเลือดขาวเข้ามาที่เส้นเลือด และทำให้เกิดกระบวนการอักเสบของหลอดเลือดตามมา สำหรับในหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก อินดอกซิลซัลเฟตทำให้เกิดการสร้างชั้นกล้ามเนื้อชั้นกลางของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น อีกทั้งยังกระตุ้นให้เกิดแคลเซียมมาเกาะที่ผนังหลอดเลือดทำให้เกิดพยาธิสภาพดังกล่าวขึ้นได้อีกด้วย^[8]

สำหรับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว Lekawanvijit และคณะได้แสดงให้เห็นว่าอินดอกซิลซัลเฟตเป็นสารตั้งต้นการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับพังผืด และมีผลทำให้ผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัว โดยเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมของกล้ามเนื้อหัวใจในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง มีการศึกษาในหนูโดยการให้ยา AST-120 ซึ่งเป็นสารลดการดูดซึมของสารตั้งต้นอินดอกซิลซัลเฟต ทำให้หนูกลุ่มนี้มีพังผืดในหัวใจลดลง และทำให้สารที่เกี่ยวข้องกับพังผืดเช่น ทีจีเอฟบีต้า (TGF-beta) และเอ็นเอฟแคปป์ปาย (NF-KB) ลดลง^[11]

นอกจากนี้กลไกของอินดอกซิลซัลเฟตต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยังเกิดจากการเพิ่มระบบประสาทซิมพาเทติก กล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายโต และความผิดปกติของเกลือแร่ และน้ำในร่างกาย โดยภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริก (Atrial fibrillation) มีการศึกษาในหนูที่ถูกตัดไตทั้งสองข้างว่าเมื่อให้ AST-120 จะสามารถลดการเกิดภาวะหัวใจห้องบนเต้นระริกลงได้^[8]

การเกิดเส้นเลือดเทียมที่ใช้ในการฟอกเลือดอักเสบนั้น เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการคั่งของสารอินดอกซิลซัลเฟต โดยที่เชื่อว่าทำให้เกิดเส้นเลือดบาดเจ็บ และเกี่ยวข้องกับการปล่อยเนื้อเยื่อ (tissue factors) ทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้^[9] นอกจากระบบหัวใจและหลอดเลือดแล้ว อินดอกซิลซัลเฟตยังมีผลต่อระบบโครงกระดูก โดยที่ทำให้การทำงานของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ทำให้ลดการสร้างกระดูกใหม่มาทดแทนในหนู และยังมีรายงานว่าอาจมีผลต่อระบบประสาทในสัตว์ทดลองแต่ข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ยังจำกัด^[9]

มีการศึกษาว่าอินดอกซิลซัลเฟตนั้นสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง Barreto และคณะ ได้ศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะ 2 ถึงไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จำนวน 139 ราย เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับอินดอกซิลซัลเฟตในเลือด การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด และอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าระดับอินดอกซิลซัลเฟตที่ระดับตั้งต้น มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับค่าครีเอตินิน และมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการแข็งตัวของหลอดเลือด และการวัดคลื่นความเร็วชีพจร (pulse wave velocity) โดยระหว่างการติดตามผู้ป่วย 605 +/- 217 วัน พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 25 ราย โดยสาเหตุเป็นจากระบบหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 18 ราย โดยการวิเคราะห์ห้อัตรการรอดชีวิตโดยรวมพบว่าระดับอินดอกซิลซัลเฟตนั้นเป็นตัวแปรสำคัญที่จะทำนายอัตราเสียชีวิตโดยรวมและอัตราเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า $p = 0.001$ และ 0.012 ตามลำดับ โดยได้กำจัดปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องออกไป เช่น เพศ อายุ เบาหวาน ระดับอัลบูมินในเลือด ระดับเม็ดเลือดแดง ฟอสฟอรัส และการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่^[12]

2.2 วิธีการกำจัดสารยูริมิคที่จับกับโปรตีนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าอินดอกซิลซัลเฟตมีผลเสียต่อร่างกายมากมาย ซึ่งการลดสารนี้ในร่างกายของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง อาจลดภาวะทุพพลภาพ และอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยวิธีการกำจัดสารนี้มี 2 วิธี^[9] คือลดการสร้าง โดยใช้สารจับกับโปรตีนตั้งต้นที่จะมาเป็นอินดอกซิลซัลเฟต ได้แก่ AST-120, Oligofructose-inulin, Arabinoxylan และการจำกัดการบริโภคโปรตีนให้น้อยกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน อีกวิธีหนึ่งคือการกำจัดสารออกโดยวิธีการฟอกเลือด แต่เนื่องจากอินดอกซิลซัลเฟต ถูกกำจัดออกโดยวิธีการฟอกเลือดน้อยมาก โดยการใช้ตัวกรองมาตรฐานทั่วไป เนื่องจากส่วนใหญ่ของสารนี้จับกับโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นทำให้ไม่สามารถแพร่ผ่านเยื่อของตัวกรองมาตรฐานโดยใช้วิธีการฟอกเลือดปกติได้ มีเพียงส่วนน้อยที่อยู่ในรูปอิสระที่จะถูกกำจัดออกไป กล่าวคือสารที่อยู่ในรูปแบบจับกับโปรตีนสามารถถูกกำจัดเพียงร้อยละ 30^[13] ดังนั้นการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงซึ่งมีระบบการพาของสาร (convection) เพิ่มเติมจากการแพร่ (diffusion) ของการฟอกเลือดปกติ นอกจากนี้ยังมี

การใช้น้ำยาไตเทียมบริสุทธิ์ (ultrapure) ทั้งหมดนี้จะเพิ่มความสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนออกไปได้มากขึ้น รวมไปถึงการเพิ่มการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางได้ด้วย^[9] ปัจจุบันมีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อหุ้ม (Meta-analysis) เกี่ยวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยเปรียบเทียบวิธีการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน และ มีการเติมสารละลายทดแทน (substitute fluid) แบบหลังตัวกรอง (post-dilution online hemodiafiltration, ol-HDF) เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดแบบปกติโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (hemodialysis, HD) พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 906 ราย พบว่าอัตราเสียชีวิตของกลุ่มวิธีฮีโมไดอะลิซิส นั้นมีอัตราการตายโดยรวมต่ำกว่ากลุ่ม HD ถึงร้อยละ 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 พบว่าอัตราเสียชีวิตลดลงในกลุ่ม post dilution ol-HDF โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือกลุ่มที่มีปริมาตรการพามากกว่า 23-25 และ 25 ลิตร ต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยอัตราเสียชีวิตโดยรวมลดลงจาก อัตราการเสียชีวิตของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดลดลง โดยวิธีการพานี้จะสามารถลดสารเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบ ที่จะทำให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งตัวได้^[7] นอกจากนี้ยังสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า เกี่ยวกับการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนโดยวิธี post-dilution ol-HDF เปรียบเทียบกับ HD ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เพิ่งได้รับการฟอกไต แล้ววัดระดับการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนต่างๆ พบว่า 9 สัปดาห์หลังจากทำ post-dilution ol-HDF มีสัดส่วนการกำจัดสารที่จับกับโปรตีนเมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้น พบว่ามีค่าฟิครีซิล ซัลเฟต ลดลงร้อยละ 20, $3.98 \pm 1.51 - 3.17 \pm 1.77$ mg/dL, $P < 0.01$ โดยพบว่าอินดอกซิล ซัลเฟตมีแนวโน้มลดลง แต่ไม่แตกต่างกับสัดส่วนการกำจัดสารที่ระยะเวลาตั้งต้น นอกจากนี้ยังสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง ปีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ร้อยละ 27, $24.7 \pm 9.3 - 18.1 \pm 6.7$ mg/L, -27%, $P < 0.01$ อีกทั้งยังสรุปได้ว่าการฟอกเลือดโดยวิธีมาตรฐาน ไม่ว่าจะใช้ตัวกรองรูเล็ก หรือรูใหญ่ก็มีความสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้น้อยกว่าการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส โดยการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงไม่ว่าจะใช้น้ำยาที่ใช้

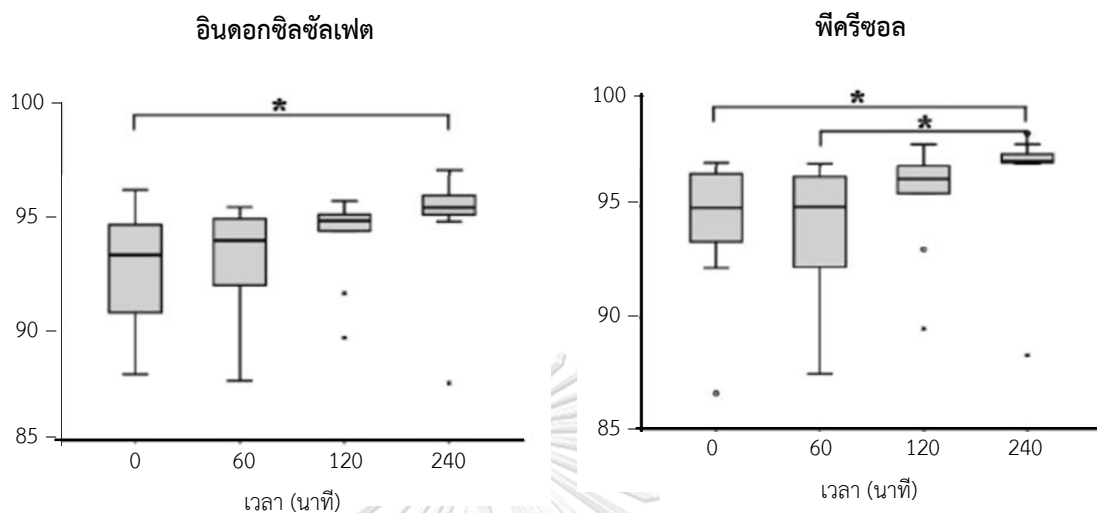
นำพาสาร แบบก่อนหรือหลังตัวกรอง ก็มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการกำจัดสารยูรีมิกกลุ่มนี้^[14] อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่องมีราคาแพงและยังไม่มีที่ใช้อย่างแพร่หลาย ดังนั้นจึงมีการพัฒนาตัวกรองที่สามารถใช้กับเครื่องฟอกเลือดที่ไม่ซับซ้อน ทำให้สามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ซึ่งอาจส่งผลให้ลดอัตราเสียชีวิต และภาวะทุพพลภาพในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายที่ใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ได้

2.3 กลไกการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน

การกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยการใช้วิธีการฟอกเลือดปกติ นั้น มีกลศาสตร์ที่แตกต่างจากการกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย เป็นต้น โดยสารยูรีมิกกลุ่มนี้จะอยู่ทั้งในเซลล์ (intracellular) และนอกเซลล์ แบ่งออกเป็นในส่วนเนื้อเยื่อ (interstitial) และในเลือด เรียกว่า จลศาสตร์ 3 ส่วน (3 compartment kinetics model) ซึ่งแตกต่างจากยูเรีย ที่เป็นจลศาสตร์ 2 ส่วน (2 compartment kinetics model) ในซึ่งมีค่าสัมประสิทธิ์ของการเคลื่อนย้ายสารยูรีมิกแตกต่างกัน โดยค่าสัมประสิทธิ์ระหว่างในเลือดและในเนื้อเยื่อ (K_{ip}) ของอินดอกซิล ซัลเฟต และฟิครีซอล เป็น 1210 และ 1060 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ ในขณะที่สัมประสิทธิ์ของการเคลื่อนย้ายสารยูรีมิกในเซลล์ และในเนื้อเยื่อ (K_{ic}) มีค่าเท่ากับ 103 และ 98 ตามลำดับ โดยหากเทียบสัมประสิทธิ์แรงเสียดทานของยูเรียในเซลล์ และเนื้อเยื่อ (K_{ic}) มีค่ามากกว่าคือ 363 มิลลิลิตรต่อนาที ซึ่งอธิบายว่าการฟอกเลือดนั้นไม่สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ได้ดีเท่า ยูเรีย ดังตารางที่ 1 นอกจากนี้เวลาในการฟอกเลือดก็มีผลต่อการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยระยะเวลาที่ผ่านไปจะยังมีสัดส่วนของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนมากขึ้นดังรูปที่ 2^[10]

จากการจับของโปรตีนที่มากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ทำให้การกำจัดสารอินดอกซิลซัลเฟต และฟิครีซอลไม่ดีเท่าการกำจัดยูเรีย ดังรูปที่ 3 นอกจากนี้การกำจัดสารยูรีมิก ยังขึ้นกับลักษณะของตัวกรองด้วย กล่าวคือตัวกรองที่มีพื้นที่ผิวมาก จะสามารถกำจัดสารยูรีมิกได้มากขึ้น โดย Meyer และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับสัมประสิทธิ์แรงเสียดทานในการเคลื่อนย้ายสารของตัวกรอง (K_{oA}) ของการกำจัดสารฟีนอลเรด (phenol red) ที่เป็นตัวแทนของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ใน การศึกษานี้คืออัลบูมิน พบว่าการใช้ตัวกรองที่มีค่า K_{oA} มากและเปิดอัตราการไหลของน้ำยาสูง

(dialysate flow rate) จะสามารถกำจัดสารที่จับกับอัลบูมินได้ดีกว่า โดยที่อัตราการไหลของเลือด (blood flow rate) มีผลน้อย



รูปที่ 2 แสดงสัดส่วนการจับกับโปรตีนของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนขณะพอกเลือด

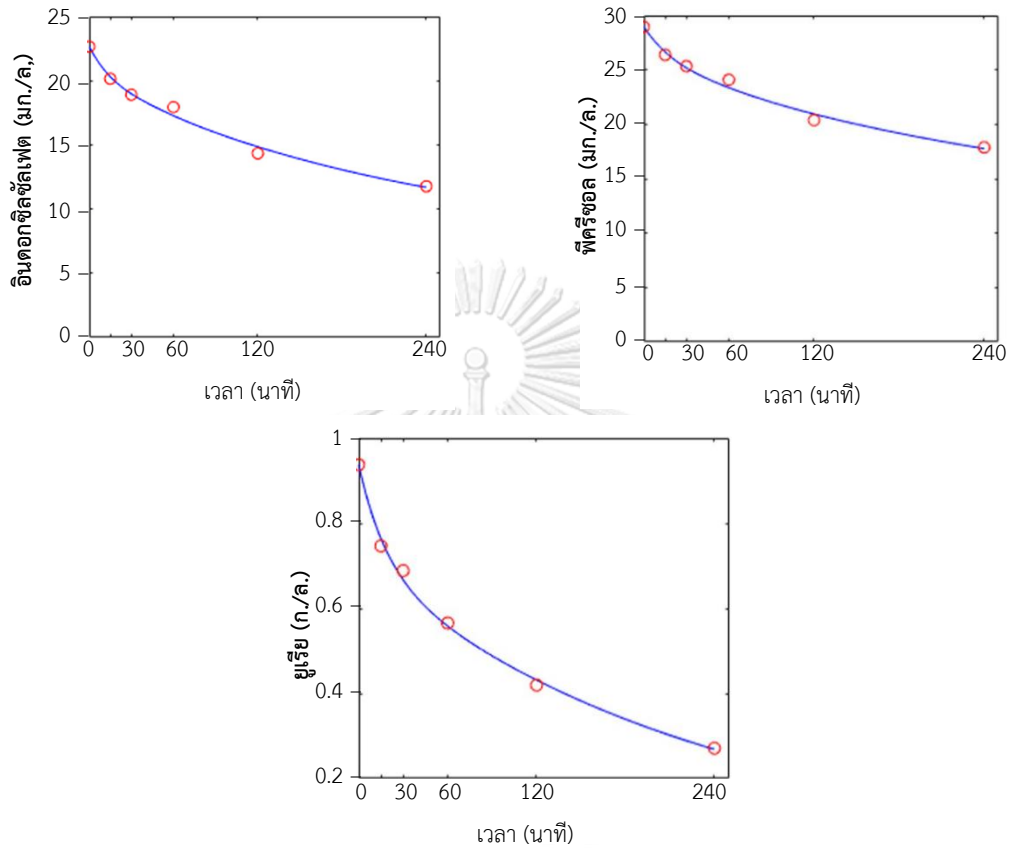
ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติของอินตอกซิลซัลเฟต พีเคซีซอล และยูเรีย, ดัดแปลงจาก^[10]

สารยูรีมิก	ความเข้มข้น ตั้งต้น (มิลลิกรัมต่อ ลิตร)	ร้อยละการ จับกับโปรตีน (%)	อัตราการ สร้างสาร (G) (มิลลิกรัมต่อ นาท)	K_{ip} (มิลลิตรต่อ นาท)	K_{ic} (มิลลิตรต่อ นาท)
อินตอกซิล ซัลเฟต	15.1	90-95	0.0285	1210	103
พีเคซีซอล	30.6	93-97	0.0277	1060	98
ยูเรีย	หลายค่า	-	8.17	-	363

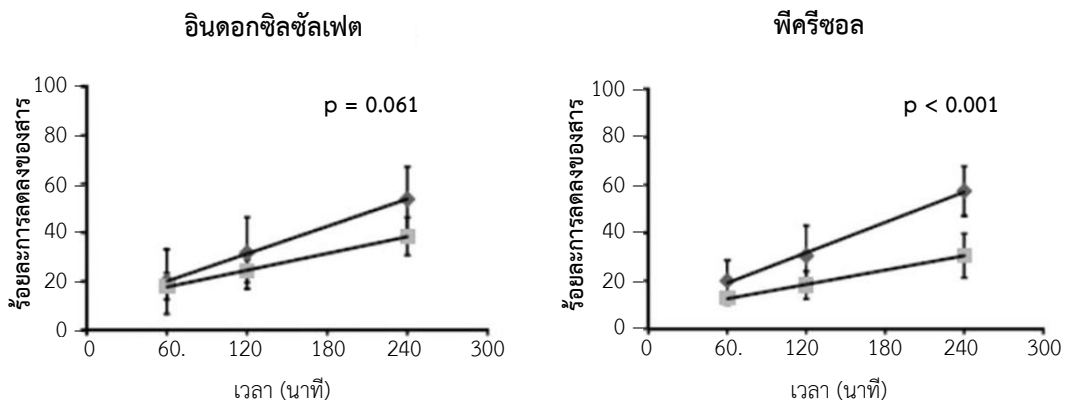
คำย่อ, G = อัตราการสร้างสาร, K_{ip} = ค่าสัมประสิทธิ์ของการเคลื่อนย้ายสารในเลือดและในเนื้อ, K_{ic} = สัมประสิทธิ์ของการเคลื่อนย้ายสารในเซลล์ และในเนื้อเยื่อ

นอกจากปัจจัยต่างๆ ข้างต้นอัตราการกำจัดสารยูรีมิกที่อยู่ในรูปอิสระและจับกับโปรตีนก็แตกต่างกัน โดยที่สารที่อยู่ในรูปอิสระจะสามารถกำจัดได้ดีกว่าสารที่จับกับโปรตีน ดังรูปที่ 4 ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวกรองที่สามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาด

กลางได้ดีขึ้นจากตัวกรองมาตรฐาน ได้แก่ ตัวกรองรูขนาดใหญ่พิเศษ (protein-leaking or super high-flux, high cut-off and medium cut-off dialyzer) โดยตัวกรองรูขนาดใหญ่พิเศษมีคุณสมบัติ ดังแสดงในตารางที่ 2



รูปที่ 3 แสดงการกำจัดอินดอกซิลซัลเฟต ฟิครีซอล และ ยูเรีย ขณะฟอกเลือดที่เวลาผ่านไป [10]



รูปที่ 4 แสดงการกำจัดสารยูริคที่จับกับโปรตีนในรูปอิสระ และจับกับโปรตีน (◆, ■ ตามลำดับ)

โดยตัวกรองชนิดรูใหญ่พิเศษ จะมีคุณสมบัติในการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีการสูญเสียอัลบูมิน เนื่องจากตัวกรองกลุ่มนี้ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาตัวกรองที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกับการทำงานของไต กล่าวคือสามารถกำจัดสารยูรีมิกกลุ่มนี้ได้แต่การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมน้อยกว่า ในยุโรปได้มีการใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ที่เป็นชนิด medium cut-off มาใช้เพื่อกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยคุณสมบัติดังกล่าวคือ molecular weight cut-off (MWCO) และ Molecular weight retention onset (MWRO) ดังรูปที่ 5

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองชนิดต่างๆ, ตัดแปลงจาก^[15]

ตัวกรองชนิด	UF coefficient	บีตา 2 ไมโครโกลบูลิน		อัลบูมิน	
		การกำจัด (มิลลิลิตร ต่อนาที)	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
Protein leaking	>60	>80	0.9-1.0	2-6	0.01-0.03
High cut-off	40-60	-	1.0	9-23	<0.2

คำย่อ, UF coefficient (สัมประสิทธิ์แรงเสียดทานการกรองของน้ำ, หน่วยมิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อมิลลิเมตรปรอทต่อตารางเมตร)

กลไกการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางและ สารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนของการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรอง Medium cut-off อาศัยหลักการของการพา (convection) ผ่านกระบวนการ internal filtration หรือ backfiltration โดยทั่วไปขณะการทำฟอกเลือด เลือดที่ผ่านเข้ามาในตัวกรองจะมีแรงดันเลือดสูงในช่วงต้นของตัวกรอง และแรงดันเลือดนี้จะมากกว่าแรงดันของน้ำยาไตเทียมที่วิ่งสวนทางกัน ทำให้น้ำถูกพาออกเกิดกระบวนการ ultrafiltration ต่อมาเลือดที่เคลื่อนผ่านตาม

ความยาวของตัวกรองจะมีแรงดันเท่ากับแรงดันของน้ำยาไตเทียม และหลังจากนั้นน้ำยาไตเทียมจะมีแรงดันมากกว่าทำให้น้ำยาไตเทียมถูกเติมเข้ามาในเลือดร่วมกับผลของแรงดันออสโมซิสโปรตีน ทำให้เกิดการพาของสารยูรีมิกดังกล่าวได้ โดยกลไกดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นกับการฟอกเลือดตัวกรอง High-flux อย่างไรก็ตามตัวกรอง medium cut-off มีเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยน้อยกว่าตัวกรอง High-flux โดยที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 180 นาโนเมตร และ 200 นาโนเมตรตามลำดับ โดยส่งผลให้เพิ่มความสามารถในการพาของสารเพิ่มมากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสที่มีกระบวนการพา โดยมีปริมาตรการพา เท่ากับ 23 ลิตรต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง จากการเติมสารละลายทดแทน พบว่าสามารถกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน เท่ากับ 23 คูณกับ 0.5 เท่ากับ 11.5 ลิตร ในขณะที่การฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off ที่มีสัมประสิทธิ์แรงเสียดทานเท่ากับ 0.9 จะต้องการน้ำยาไตเทียมเพียง 12.7 ลิตรเท่านั้น โดยการศึกษาตัวกรอง medium cut-off ที่มีพื้นที่ผิวตัวกรอง 2.0 ตารางเมตรพบว่าที่อัตราการไหลของเลือด และน้ำยาไตเทียมที่ 300 และ 500 มิลลิลิตรต่อนาทีตามลำดับ และอัตรา ultrafiltration สุทธิเท่ากับ 16 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่ามี internal filtration 56 มิลลิลิตรต่อนาที และ backfiltration 40 มิลลิลิตรต่อนาที โดยที่สามารถกำจัดบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ได้ถึง 12.96 ลิตร ซึ่งเทียบเท่าหรืออาจมากกว่าอัตราการกำจัดบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส^[16]

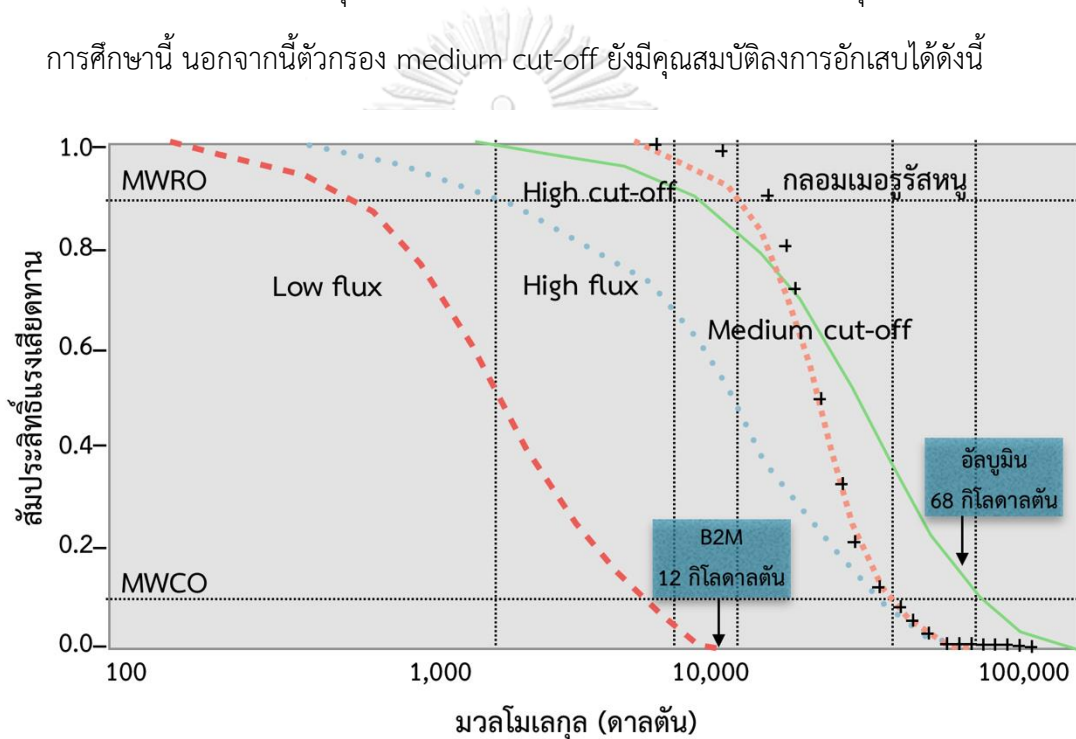
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.4 การศึกษาปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

มีการศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรอง medium cut-off ต่างๆ ในการกำจัดสารโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น สารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน ผลต่อตัวชี้วัดของกระบวนการอักเสบต่อร่างกาย อีกทั้งยังศึกษาปริมาณการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม ดังนี้

Kirsch และคณะ^[17] ได้ทำการศึกษาค้นคว้าวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าเปรียบเทียบผู้ป่วย 39 รายที่ทำการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด medium cut-off 2 ชนิด AA และ BB เทียบกับ ตัวกรอง High-flux และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงโดยดูการลดลงของ lambda free light chain และดูการลดลงของสารโมเลกุลใหญ่อื่นๆ โดยพบว่า การ

ลดลงของ lambda free light chain ในกลุ่มตัวกรอง medium cut-off จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับตัวกรองชนิด high-flux แต่ไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมาตรฐานประสิทธิภาพสูงโดยมีอัตราการกำจัดสาร (clearance) เท่ากับ 10.0 (0.58) ในชนิด BB, 4.4 (0.57) และ 6.2 (0.58) มิลลิลิตร ต่อเวลาที่ตามลำดับ โดยที่อัตราการสูญเสียอัลบูมินต่อการฟอก 1 ครั้งเท่ากับ 3.2 (1.9-3.9) กรัม ในชนิด AA และ 4.9 (1.1-7.2) ในชนิด BB ตามลำดับ^[17] อย่างไรก็ตามการศึกษาตัวกรองกลุ่มนี้ในการกำจัดสารยูริคที่จับกับโปรตีนยังมีไม่มาก แต่จากคุณสมบัติของตัวกรองน่าจะสามารถกำจัดสารกลุ่มนี้ได้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ นอกจากนี้ตัวกรอง medium cut-off ยังมีคุณสมบัติลงการอักเสบได้ด้วยดังนี้



รูปที่ 5 แสดงคุณสมบัติของตัวกรอง medium cut-off ที่มี high retention onset ทำให้สูญเสียอัลบูมินต่อการฟอก 1 ครั้งน้อยกว่าตัวกรองชนิด high cut-off ในขณะที่เดียวกันก็สามารถกำจัดสารโมเลกุลขนาดกลางได้ดีกว่าตัวกรองชนิด high-flux, ดัดแปลงจาก^[15, 16]

Zickler และคณะ^[18] ได้ทำการศึกษาค้นคว้าวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าเปรียบเทียบกับผู้ป่วย 48 ราย โดยเปรียบเทียบการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองขนาดใหญ่พิเศษชนิด high-flux เปรียบเทียบกับ medium cut-off ในแง่ของการลดลงของสารอักเสบชนิด TNF-alpha และ IL-6 โดยพบว่าหลังจาก 4 อาทิตย์ผ่านไป กลุ่มที่ใช้ตัวกรอง medium cut-off สามารถลดการแสดงออกของ

TNF-alpha และ IL-6 มากกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง high-flux โดยมีค่า relative quantification ที่แตกต่างกันร้อยละ -14.3 และ -3.5 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถลดสารอักเสบอื่นๆ ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น sTNFR1, kappa free light chain และ lambda free light chain อย่างไรก็ตามระดับอัลบูมินขณะฟอกเลือดในสัปดาห์ที่ 4 หลังจากการฟอกโดยใช้ตัวกรอง medium cut-off มีค่าต่ำกว่ากลุ่ม high-flux อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ค่า อัลบูมินอยู่ที่ 35.3 ± 3.7 และ 35.7 ± 2.7 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองชนิด medium cut-off พบว่าระดับอัลบูมินในเลือดกลับมาสู่สภาวะปกติได้

García-Prieto และคณะ^[19] ได้ศึกษาเปรียบเทียบการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off กับตัวกรอง high-flux และการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองในการกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็ก และขนาดกลาง โดยศึกษาแบบไขว้กลุ่ม (crossover study) โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่เข้ารับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ จำนวน 18 ราย โดยสัปดาห์แรกทำการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส ด้วยตัวกรอง high-flux สัปดาห์ที่สองทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง high-flux และสัปดาห์ที่สามทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off โดยดูอัตราการลดลงโดยเฉลี่ยของสารยูรีมิกขนาดเล็ก และสารยูรีมิกขนาดกลาง (แสดง RR ของสารยูรีมิกขนาดกลาง ดังตารางที่ 3) โดยผลการศึกษาพบว่าตัวกรอง medium cut-off มีอัตราการลดลงโดยเฉลี่ยของยูรีมิกขนาดกลาง เช่น บิตา 2 ไมโครโกลบูลิน, cystatin C, ไมโอโกลบิน (myoglobin), prolactin และ a1-glycoprotein มากกว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง high-flux อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) อย่างไรก็ตาม อัตราการลดลงของสารยูรีมิกขนาดเล็ก เช่น ยูเรีย ครีเอตินิน และฟอสเฟตในเลือด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่าตัวกรอง medium cut-off มี อัตราการลดลงของสารเฉลี่ยสูงกว่าตัวกรอง high-flux เล็กน้อย และเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off กับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสด้วยตัวกรองมาตรฐาน high-flux พบว่า อัตราการลดลงของสารโดยเฉลี่ยของ a1-glycoprotein ที่มีมวลโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นถึงขนาด 41 กิโลดาลตัน มีอัตราการลดลงของสารโดยเฉลี่ยของการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off น้อยกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธี

อีโมโดอะฟิวเตรชัน ร้อยละ 2.46 ± 0.08 เปรียบเทียบกับร้อยละ 2.86 ± 0.18 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.9$) สำหรับสารยูรีมิกขนาดเล็กไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอัตราการลดลงของสารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาที่มีการสูญเสียของอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมของการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off เท่ากับ 0.03 ± 0.01 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับการฟอกเลือดด้วยวิธีอีโมโดอะฟิวเตรชัน ซึ่งสูญเสียอัลบูมิน 3.1 ± 0.6 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามจะพบว่าการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมโดยวิธีการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง medium cut-off ของการศึกษานี้ และการศึกษาของ Kirsch และคณะมีความแตกต่างกัน ซึ่งอธิบายจากวิธีการวัดค่าอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมแตกต่างกัน โดยการศึกษานี้สุ่มเก็บน้ำยาไตเทียมที่เวลา 0, 5, 15, 30, 60, 120 และ 240 นาทีของการฟอกเลือด โดยนำมาคำนวณอัตราการรั่วของอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมจากอัตราการไหลของน้ำยาไตเทียม หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที กับความเข้มข้นของอัลบูมินที่วัดได้ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และนำแต่ละเวลามาคำนวณกลับเป็นกรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง ซึ่งไม่ได้รวมปริมาตรของ ultrafiltration ส่วนการศึกษาของ Kirsch และคณะเก็บน้ำยาไตเทียมผ่านสายระบายบางส่วน โดยเก็บในอัตราคงที่ 10 มิลลิลิตรต่อนาที และวัดความเข้มข้นของอัลบูมินโดยตรงจากน้ำยาไตเทียม^[17]

นอกจากข้อมูลตัวกรอง medium cut-off ที่ใช้ในยุโรปแล้ว ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ที่ใช้ในญี่ปุ่นคือ super high-flux dialyzers มีการศึกษาเพื่อนำมาใช้กำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้เช่นเดียวกัน โดยตัวกรอง super high-flux dialyzers หากจำแนกกลุ่มโดยการดูการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางชนิดบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน และการรั่วของอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือด ตามการจำแนกตัวกรองของประเทศญี่ปุ่น (ดังตารางที่ 4) แล้วนั้น ตัวกรองกลุ่มนี้จะจัดอยู่ในชนิดที่ 3 ถึงชนิดที่ 4 กล่าวคือสามารถกำจัดสารขนาดใหญ่ขึ้น โดยที่สูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือด น้อยกว่า 4 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับตัวกรองชนิดที่ 5 หรือเรียกว่า high performance protein leaking membrane ที่อาจสูญเสียอัลบูมินถึง 8 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง^[20]

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการศึกษาของ Kirsch และคณะ และ Garcí'a-Prieto และคณะ ต่อการกำจัดสารโมเลกุลใหญ่ทั้งที่เป็นสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารโมเลกุลใหญ่ที่ไม่ใช่สารยูรีมิก, ตัดแปลงจาก^[17, 19]

การศึกษา (พ.ศ.)	สารโมเลกุลใหญ่	ตัวกรอง	วิธีฮีโม	กลุ่มตัวกรอง	p value
		medium cut-off RR %(SD)	ไดอะฟิวเตร ชั้น RR %(SD)	high-flux RR %(SD)	
Kirsch	B2M	78.5 (1.32)	80.6 (1.33)	73.5 (1.32)	p < 0.001*
และคณะ (2560)	Myoglobin	67.9 (2.34)	59.3 (2.37)	37.2 (2.34)	p < 0.001***
	A1MG	24.8 (8.97)	8.9 (8.97)	-10.0 (8.97)	p < 0.01**
	YKL-40	63.6 (2.21)	44.8 (2.21)	29.8 (2.21)	p < 0.001***
	Complement factor D	63.0 (1.73)	46.3 (1.73)	32.9 (1.73)	p < 0.001***
Garcí'a- Prieto	B2M	74.7 (8.09)	81.2 (4.29)	69.7 (6.57)	p < 0.001***
และคณะ (2561)	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***
	a1-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***

คำย่อ, B2M (บีตา 2 ไมโครโกลบูลิน), A1MG (อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน)

*เมื่อเปรียบเทียบกับกรฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน **เมื่อเปรียบเทียบกับกรฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชั้น

นอกจากนี้ตัวกรองชนิดที่ 4 ที่นำมาใช้ได้มีการศึกษาตัวกรองชนิด PES-D ของบริษัท Nipro พบว่าระดับอัลบูมินในเลือดตั้งต้นมีค่าเท่ากับ 3.44 ± 0.4 กรัมต่อลูกบาศก์ลิตร และลดลงเหลือ 3.22 ± 0.27 กรัมต่อลูกบาศก์ลิตร หลังจากใช้ตัวกรองชนิดนี้ อย่างไรก็ตามหากเปลี่ยนไปใช้ตัวกรองชนิดที่ 1-2 ระดับอัลบูมินในเลือดจะเพิ่มขึ้นภายใน 1 เดือน และระดับอัลบูมินในเลือดเฉลี่ยที่ 3 เดือนหลังหยุดใช้ตัวกรอง PES-D พบว่าอยู่ที่ 3.5 ± 0.36 กรัมต่อลูกบาศก์ลิตร^[20]

ตารางที่ 4 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองตามระบบประกันสุขภาพของประเทศญี่ปุ่น ,ดัดแปลงจาก^[20]

ชนิดของตัวกรอง	อัตราการกรองของ น้ำ ,UFR (mL/mmHg)	อัตราการกำจัดยูเรีย ,Clearance of urea (mL/min)	อัตราการกำจัดบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน, Clearance of B2M (mL/min)
- ชนิดที่ I	> 3.0	> 125	-
- ชนิดที่ II	> 3.0	> 150	10 – 30
- ชนิดที่ III	> 3.0	> 150	30 – 50
- ชนิดที่ IV	> 3.0	> 150	50 – 70
- ชนิดที่ V	> 3.0	> 150	> 70

2.5 การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมระหว่างการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

มีการศึกษาการศึกษาเกี่ยวกับตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด super high-flux dialyzers โดยศึกษาผู้ป่วย 11 ราย โดยทำการฟอกเลือดเปรียบเทียบตัวกรองมาตรฐานชนิด low-flux และ super high-flux เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่าอัตราการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟตในกลุ่มตัวกรอง super high-flux ดีกว่ากลุ่มตัวกรอง low-flux โดยมีค่าเป็นร้อยละ 32.5 ± 8.3 และ 24.8 ± 6.5 ตามลำดับ ($p < 0.05$) โดยในกลุ่มตัวกรอง super high-flux มีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดเป็น 3.4 ± 1.3 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง^[21]

จากข้อมูลข้างต้นการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ แม้ว่าจะมีการสูญเสียอัลบูมินในเลือด ในช่วงระยะเวลา 1 เดือนแรก แต่การใช้ต่อเนื่องไปเป็นระยะเวลา 3 เดือนจะพบว่าระดับอัลบูมินในเลือดกลับสูงขึ้นมาใกล้เคียงกับอัลบูมินในเลือดขณะตั้งต้น ตัวกรองรูใหญ่พิเศษนั้นมีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดต่อครั้งในระดับประมาณ 3-4 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาว่ามีผลต่อภาวะทุพโภชนาการ ภาวะทุพพลภาพ หรือเพิ่มอัตราเสียชีวิตหรือไม่^[18] แต่มีการศึกษาเทียบเคียงในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis, PD) มีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยามากถึง 3-6 กรัมต่อวัน^[22] พบว่าผู้ป่วยบาง

รายเท่านั้นที่มีภาวะทุพโภชนาการ และการสูญเสียอัลบูมินเพียงอย่างเดียวในน้ำยาจะต้องมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องที่ทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วย โดยมีการศึกษาของ Yeun และคณะ^[23] ศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง 27 ราย โดยศึกษาว่ามีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเพิ่มอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยพบว่าค่าอัลบูมินตั้งต้นในเลือดเท่ากับ 3.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาเท่ากับ 3.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยการสูญเสียอัลบูมินรวมต่อวันเท่ากับ 4.84 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (รวมที่สูญเสียจากปัสสาวะ) โดยทำการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยา และการเพิ่มขึ้นของสารอักเสบ (CRP) แต่ไม่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการ และการกำจัดของเสียในทางการล้างไตทางหน้าท้อง (Kt/V_{urea}) นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 680 ราย พบว่าทุกๆ การลดลงของระดับอัลบูมินในเลือด 1 กรัมต่อเดซิลิตร จะเพิ่มอัตราเสียชีวิตร้อยละ 6^[24] ดังนั้นหากมีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดแต่ไม่มีความเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษอาจไม่มีผลเสียต่อผู้ป่วยที่ใช้ตัวกรองนี้

จากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าการฟอกเลือด โดยใช้ตัวกรองรูขนาดใหญ่ขึ้นไปในการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนอาจกำจัดสารนี้ได้เทียบเท่ากับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับการสูญเสียอัลบูมินในเลือดในผู้ป่วยที่ใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ ดังนั้นจึงเกิดการศึกษานี้ขึ้น

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยไขว้กลุ่มแบบไปข้างหน้าแบบเปรียบเทียบ An open-labeled, prospective cross-over, non-inferiority, randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

3.2..1 ประชากร และตัวอย่าง (Population and sample)

1) ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยเชื้อชาติไทยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 3 ครั้งต่อสัปดาห์

2) ประชากรที่ใช้ศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียด ของโครงการแล้ว ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้คำยินยอมได้ด้วยตนเอง ผู้แทนโดยชอบธรรม จะเป็นผู้พิจารณาในการเข้าร่วมโครงการ

3) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา (Inclusion criteria)

- ก. ผู้ป่วยไทย อายุมากกว่า 18 ปี แต่ไม่เกิน 90 ปี
- ข. ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อย่างน้อย 3 เดือน
- ค. ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยมีค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (spKt/V) มากกว่า หรือเท่ากับ 1.2
- ง. ผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน
- จ. ผู้ป่วยมีเส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง (A-V fistula) หรือเส้นเลือดเทียม (A-V graft) ที่สามารถเปิดอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) มากกว่า หรือเท่ากับ 400 มิลลิลิตร ต่อนาที
- ฉ. มีน้ำหนักแห้ง (dry weight) ที่เหมาะสมโดยการใช้เครื่องวัดปริมาณน้ำในร่างกาย (body composition monitoringm Fresineus, Germany)

- ข. ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดคงที่ (hemodynamic stability) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 อาทิตย์ก่อนการเข้าร่วมโครงการ
- 4) เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)
- ก. ผู้ป่วยมีโรคที่รุนแรงต้องได้รับการรักษาแบบเร่งด่วน เช่น โรคติดเชื้อรุนแรง และ โรคทางหลอดเลือดหัวใจ ภายในระยะเวลา 3 เดือน
- ข. ผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย
- ค. ผู้ป่วยโรคตับระยะท้าย (child Pugh score B to C)
- ง. ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์
- จ. ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพไม่คงที่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการ
- ฉ. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขณะฟอกเลือด
- ช. ผู้ป่วยปฏิเสธการยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

3.3.1 การฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (high efficiency online-hemodiafiltration with high-flux dialyzer) หมายถึงการฟอกเลือดด้วยวิธี post-dilution online hemodiafiltration โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน high-flux dialyzer (HF80S, Germany) โดยอัตราการไหลผ่านของเลือด (blood flow rate) เท่ากับ 400 มิลลิลิตร ต่อนาที และ อัตราการไหลของน้ำผ่านตัวกรอง (dialysate flow rate) เท่ากับ 800 มิลลิลิตร ต่อนาที อัตราการเติมสารน้ำทดแทน (replacement fluid) มีค่าร้อยละ 25 ของอัตราการไหลผ่านของเลือด และใช้ระยะเวลาในการฟอก 4 ชั่วโมง

3.3.2 การฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (super high-flux hemodialysis) หมายถึง การฟอกเลือดปกติ โดยการใช้ super high-flux dialyzer (PES 17D α eco, Nipro, Japan) โดยอัตราการไหลผ่านของเลือด และ อัตราการไหลของน้ำผ่านตัวกรอง เท่ากับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

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

$Z_{1-\alpha}, Z_{1-\beta} = 1.96, 1.28$ respectively

$\delta^2 =$ Different value

$\sigma^2 =$ Predicted standard deviation

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

$\sigma_B^2 =$ SD for between subject variants

$\sigma_W^2 =$ SD for within subject variants

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า อัตราการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟต ก่อนและหลังการพอกเลือดโดยวิธีการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ร่วมกับการใช้ตัวกรองดูดซับสารยูรีมิก เปรียบเทียบกับการใช้วิธีการพอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูง^[25] โดยที่ค่า $\sigma_B^2 = 9.03$ และ $\sigma_W^2 = 6.2$ ค่า $p = 0.89$ แทนค่าต่างๆ ในสมการได้ดังนี้

แทนค่าสมการที่ 2 ดังนี้

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

แทนค่าสมการที่ 1 ดังนี้

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

Drop out 20% จะได้

$$N = 15$$

สรุปค่า sample size =15 คน

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการพอกเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ ที่เข้าเกณฑ์ทุกราย โดยบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลตรวจเลือด และผลการตรวจปัสสาวะลงในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) โดยผู้วิจัย ไม่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วย

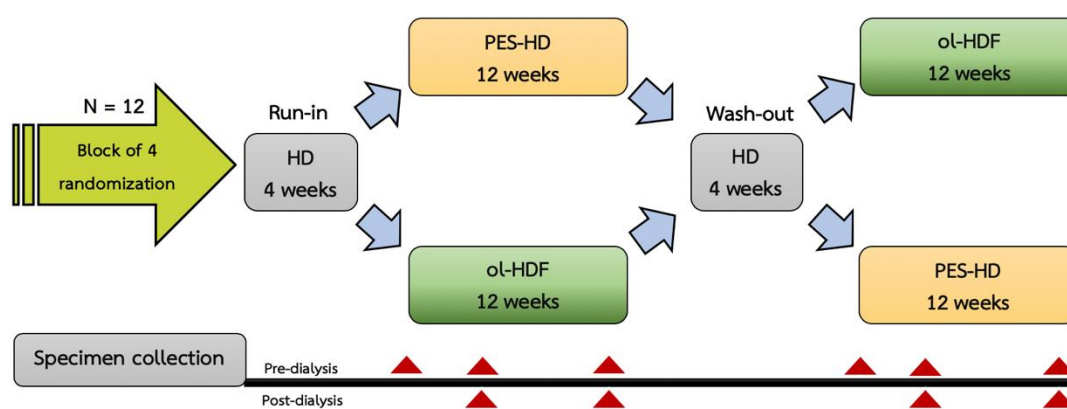
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

3.6.1 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย
 - ก. อายุ, เพศ, ส่วนสูง, น้ำหนักแห้ง, สาเหตุของไตวายเรื้อรัง
 - ข. โรคร่วม : โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคตับ, โรคมะเร็ง, โรคหัวใจ
 - ค. ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ชนิดของเส้นเลือดที่ใช้ฟอก
- 2) ผลตรวจร่างกาย:
 - ก. อุณหภูมิ, อัตราการหายใจ และอัตราการเต้นของหัวใจ
 - ข. ดัชนีมวลกาย (body mass index)
 - ค. ความดันเฉลี่ยความดันเลือด (mean arterial pressure)
- 3) คำสั่งการฟอกเลือด (dialysis prescription)
- 4) ความพอเพียงของการฟอกเลือด (dialysis adequacy: Kt/v, Daugirdas's equation or UKM)
- 5) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:
 - ก. ระดับของสารอินตอกซิลซิลเฟต ระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน และ อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน (alpha-1 microglobulin) ก่อนและหลังการฟอกเลือด
 - ข. การวัดองค์ประกอบของร่างกาย, การคำนวณอัตราการสลายโปรตีน (nPNA), ระดับอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือด
 - ค. การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC), การวัดปริมาณไนโตรเจนในเลือด (BUN), ค่าครีเอตินีน, เกลือแร่ (electrolyte), แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับอัลบูมิน และระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ก่อนการฟอกเลือด
- 6) ทำการสุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี simple random sampling โดย box randomization

- 7) **กลุ่มแรก** ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (HD) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (run in phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (HD) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (wash out phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (ol-HDF) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์
- 8) **กลุ่มที่สอง** ทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (HD) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (run in phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (ol-HDF) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองมาตรฐาน (HD) เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ (Wash out phase) หลังจากนั้นทำการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์
- 9) วัดระดับอินดอกซิลซัลเฟต และ อัลบูมินในเลือดก่อนและหลังการฟอกเลือดทุก 4 สัปดาห์ จนครบ 32 สัปดาห์ โดยการเก็บเลือดจะเก็บผ่านเส้นเลือดเทียม (AVF or AVG)ทันทีก่อนฟอก และหลังฟอกทำการเก็บโดยปั๊ม (ultrafiltrate pump and dialysate pump) ลดอัตราการไหลของเลือดเหลือ 50 มิลลิลิตรต่อนาที นาน 30 วินาทีก่อนเก็บเลือด การวัดระดับอินดอกซิลซัลเฟตในเลือด ก่อนและหลังการฟอก ค่าที่ได้อาจมีความแตกต่างกันในการเก็บเลือดแต่ละครั้ง ดังนั้นการทำการศึกษายเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่ม และเก็บตัวอย่างเลือดที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 หลังเริ่มการรักษา และนำมาหาค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสาร (ดังแสดงหน้า 20) จะทำให้ค่าที่ได้มีความถูกต้องมากขึ้น โดยตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยทั้งหมดจะถูกปั่นแยกเก็บไว้ในตู้เย็น -80 องศาเซลเซียส จนจบการศึกษา หลังจากนั้นจึงนำมาตรวจตัวชี้วัดต่างๆ ภายหลัง
- 10) ประเมิน dialysis adequacy ทุกสัปดาห์ที่ 4 ของการฟอกเลือด

11) การใช้ตัวกรองกลุ่มนี้อาจทำให้มีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาฟอก และอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือด ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดลดลงน้อยกว่า 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีภาวะทุพโภชนาการโดยการวัดองค์ประกอบของร่างกาย และ การคำนวณโปรตีนที่ใช้ในแต่ละวันจะถูกคัดออกจากการศึกษา



รูปที่ 6 แสดงแผนการรักษาของผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัย

3.6.2 การประเมินอัตราการลดลงของสาร (Reduction ratio)

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

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

C_{pre} = ความเข้มข้นของสารก่อนการฟอกเลือด

C_{post} = ความเข้มข้นของสารหลังการฟอกเลือด

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

BW_{pre} = น้ำหนักก่อนฟอกเลือด (กิโลกรัม)

BW_{post} = น้ำหนักหลังฟอกเลือด (กิโลกรัม)

3.6.3 การประเมินอัตราการกำจัดของสาร (Clearance, K_d)

การประเมินอัตราการกำจัดของสารโมเลกุลขนาดกลาง ได้แก่ บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน และ อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน โดยวิธี Leypoldt^[26] ดังสมการ

$$K_d = Q_f \times \left\{ 1 - \frac{\ln(C_{\text{post}}/C_{\text{pre}})}{\ln [(1+ (Q_f \times T/V_{B2M}))]} \right\}$$

โดยที่ $Q_f \times T = \Delta BW$

K_d = อัตราการกำจัดของสาร (มิลลิลิตรต่อนาที)

Q_f = อัตราการลดลงของน้ำหนัก (มิลลิลิตรต่อนาที)

C_{pre} = ความเข้มข้นของสารก่อนการฟอกเลือด

C_{post} = ความเข้มข้นของสารหลังการฟอกเลือด

T = ระยะเวลาการฟอกเลือด (นาที)

V_{B2M} = ปริมาตรการกระจายตัวของสารบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน

ΔBW = การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักก่อน และหลังฟอกเลือด

3.6.4 การประเมินตัวแปรอื่นๆ

- 1) ค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (single pool Kt/V_{urea} , $spKt/V_{\text{urea}}$) โดยสูตรของ Daugirdas
- 2) อัตราการสลายโปรตีน (normalized protein catabolic rate, nPCR) โดยสมการของ Depner^[26]

3.6.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- 1) อินดอกซิลซิลเฟต ทำการตรวจด้วยวิธี High-performance liquid chromatography (HPLC) โดยส่งที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- 2) บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ทำการตรวจด้วยวิธี Nephelometry ที่หน่วยโรคไต
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 3) อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน ทำการตรวจด้วยวิธี Enzyme linked immunosorbent
assay (ELISA) ที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 4) การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์

3.6.6 คุณสมบัติตัวกรองที่ใช้ในงานวิจัยเป็นดังนี้

ตัวกรองที่ใช้เป็นตัวกรองสังเคราะห์ ที่มีความเข้ากันทางชีวภาพ (Biocompatibility) และมีประสิทธิภาพดี โดยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (super high-flux dialyzer) คือ PES 17D α eco ของบริษัท Nipro และตัวกรองมาตรฐานชนิด high-flux คือ HF80s ของบริษัท Fresenius ดังตารางที่ 5

3.6.7 การวิเคราะห์ทางสถิติ และการนำเสนอข้อมูล (Data statistical analysis and presentation)

- 1) ตารางนำเสนอข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น แสดงเป็นร้อยละ หรือความถี่ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มและแสดงค่า mean (SD) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ หรือแสดงค่าเป็น mean (SE) สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติ
- 2) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟต และ บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ทั้งสองกลุ่มการวิจัยใช้วิธี generalized estimated equation สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ หรือ ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติ
- 3) การเปรียบเทียบผลเลือดของผู้ป่วยมากกว่า 2 จุด หรือ ความแตกต่างของผลเลือดที่มากกว่า 2 จุด ของวิธีการฟอกเลือดสอง ในวิธีการฟอกเดียวกันใช้วิธี generalized estimated equation
- 4) โดย non-inferiority margin น้อยกว่า 5%

- 5) การมีนัยสำคัญทางสถิติใช้ค่า p value < 0.05
- 6) ใช้โปรแกรม STATA IC version 15 ในการประมวลผลข้อมูล

ตารางที่ 5 แสดงคุณสมบัติของตัวกรองที่ใช้ในการศึกษา

คุณสมบัติ	PES 17D α eco	HF80S
ชนิดของเยื่อกรอง	Polyethersulfone	Fresenius polysulfone
พื้นที่ผิว (ตารางเมตร)	1.7	1.8
ความสามารถของน้ำในการแพร่ผ่านตัวกรอง (มิลลิลิตร/ชั่วโมง/มิลลิเมตรปรอท)	80	55
อัตราการกำจัดของสาร (มิลลิลิตร/นาฬิกา)	PES 17D α eco	HF80S
ยูเรีย	267	248
ครีเอตินีน	246	225
ฟอสเฟต	234	220
วิตามินบี 12	178	155
อินนูลิน	-	120
ไมโอโกลบิน	82	NA

3.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Research ethics)

- 3.7.1 การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เห็นชอบก่อน
- 3.7.2 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ
- 3.7.3 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ได้รับความยินยอมให้เข้าร่วมวิจัยโดยผู้ป่วยเอง หรือผู้แทน โดยขอขออนุญาตให้ความยินยอม ซึ่งตรงกับหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

3.7.4 การเจาะเลือดเพื่อดูค่าสารยูริคที่จับกับโปรตีน และสารยูริคขนาดกลาง เป็นการติดตามพร้อมการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผู้ป่วยต้องเจาะทุกเดือนตามปกติ ไม่ได้เป็นการเพิ่มความเจ็บปวดให้ผู้ป่วย

3.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการลดลงของสารยูริคที่จับกับโปรตีน โดยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลไม่เพียงก่อนและหลังจากการใช้ตัวกรองชนิดใหม่เท่านั้น ยังวิเคราะห์ผลระยะยาวของการใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ นานถึง 3 เดือน เช่น การสูญเสียอัลบูมิน และภาวะทุพโภชนาการ อย่างไรก็ตามผลระยะยาวกว่านั้นเช่น อัตราเสียชีวิตยังไม่สามารถวิเคราะห์ได้จากงานวิจัยฉบับนี้

3.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

3.9.1 สามารถฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ทดแทนการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ประสิทธิภาพสูงโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานที่มีราคาแพงกว่า และไม่ได้มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย โดยเป้าหมายคือการกำจัดสารยูริคที่จับกับโปรตีน

3.9.2 ทราบความสัมพันธ์ระหว่างการลดลงของสารยูริคที่จับกับโปรตีน และภาวะอักเสบในร่างกาย รวมไปถึงภาวะทุพโภชนาการ

3.9.3 ทราบผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่

3.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

หากมีการใช้ตัวกรอง หรือวิธีการฟอกเลือดชนิดวิธี จะต้องกลับเข้าสู่ run in phase ใหม่แล้วเก็บตัวอย่างใหม่โดยไม่นำตัวอย่างเดิมมาวิเคราะห์

3.11 การบริหารงานวิจัย และตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

ตารางที่ 6 แสดงตารางการปฏิบัติงาน

เดือน/ปี กิจกรรม	2561												2562							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
การเตรียมงาน	●																			
รวบรวมข้อมูล		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●									
วิเคราะห์ข้อมูล												●	●							
สรุปผล														●						
รายงานผล																●				

3.12 งบประมาณ (Budget)

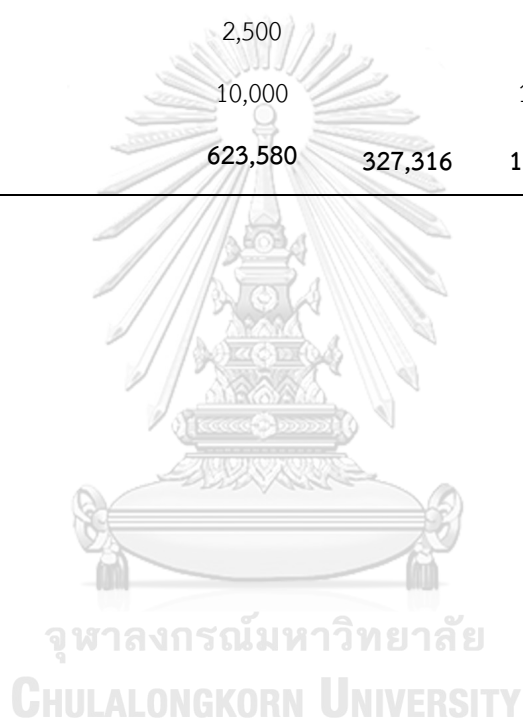
ดำเนินการขอทุนวิจัยจาก ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยประเภทที่ 1 และทุนมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่าใช้จ่ายระหว่างการดำเนินงานวิจัย

ลำดับ	รายการ	ราคา (บาท)	ทุนสมาคม โรคไตฯ	ทุน รัชดาภิเษก สมโภชน์	สนับสนุนจาก บริษัท Nipro	สนับสนุนจาก บริษัท Fresenius
1.	ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Indoxyl sulphate จำนวน 17 ตัวอย่าง ต่อราย ตัวอย่างละ 427 บาท x 15 ราย	108,658	108,658			
2.	ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ P- cresol จำนวน 17 ตัวอย่างต่อราย ตัวอย่างละ 427 บาท x 15 ราย	108,658	108,658			
3.	ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Beta-2 microglobulin จำนวน 17 ตัวอย่างต่อ ราย ตัวอย่างละ 133 บาท x 15 ราย	33,764		33,764		
4.	ค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ Alpha- 1 microglobulin จำนวน 17 ตัวอย่าง ต่อราย ตัวอย่างละ 432 บาท x 15 ราย	110,000	110,000			

ลำดับ	รายการ	ราคา (บาท)	ทุนสมาคม โรคไตฯ	ทุน รัชดาภิเษก สมโภชน์	สนับสนุนจาก บริษัท Nipro	สนับสนุนจาก บริษัท Fresenius
5.	ค่าตัวกรองชนิด PES 17D α eco จำนวน 3 ตัว x 15 ราย (2000 บาทต่อ ตัวกรอง 1 ตัว)	90,000			90,000	
6.	ค่าตัวกรองชนิด HF80S จำนวน 5 ตัว x 15 ราย (2000 บาทต่อตัวกรอง 1 ตัว)	150,000		75,000		75,000
7.	ค่าวัสดุทางวิทยาศาสตร์	10,000		10,000		
8.	ค่าอุปกรณ์สำนักงาน	2,500		2,500		
9.	ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	10,000		10,000		
10.	รวม	623,580	327,316	131,264	90,000	75,000



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้ารับการวิจัยเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดทั้งหมด 12 ราย มีอายุเฉลี่ย 65.1 ± 14 ปี เป็นเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 50) โดยมีระยะเวลาในการฟอกเลือดเฉลี่ย 64.8 ± 20.10 ปี มีค่าความพอเพียงของการฟอกเลือด (Kt/V_{urea}) เฉลี่ยเท่ากับ 2.32 ± 0.42 มีน้ำหนักแห้งเฉลี่ย 64.8 ± 20.10 กิโลกรัม มีอัตราการสลายโปรตีน 1.28 ± 1.63 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ผู้ป่วยร้อยละ 66.7 ใช้เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง รองลงมาเป็น เส้นเลือดเทียม ที่สามารถเปิดอัตราการไหลผ่านของเลือดได้มากพอ สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายส่วนใหญ่มาจากเบาหวาน ร้อยละ 50 รองลงมาเป็นความดันโลหิตสูง โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 8

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนเข้าการศึกษา พบว่าระดับความเข้มข้นของเลือด จำนวนเกร็ดเลือด แคลเซียม ฟอสเฟต ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ ระดับอัลบูมินในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมของการฟอกเลือด ดังแสดงในตารางที่ 8

ลักษณะการรักษาของกลุ่มที่ฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง แสดงในตารางที่ 9 โดยที่ทั้งสองวิธีมีระยะเวลาที่ใช้ในการฟอกเลือด การเปิดอัตราการไหลของเลือด และปริมาณน้ำที่ถูกกำจัดไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม นอกจากนี้การฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสมีปริมาตรการพา (convective volume) 24.4 ± 3.52 ลิตร ต่อครั้งของการฟอก โดยเทียบเท่ากับการศึกษาอื่นในอดีต^[27] ที่สามารถลดอัตราเสียชีวิตและอัตราเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ตัวแปร	ค่าที่ได้
อายุ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ปี)	65.1 \pm 14.00
เพศ, จำนวน	
- เพศชาย/เพศหญิง	6 / 6
ระยะเวลาการฟอกเลือด (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ปี)	12.3 \pm 5.33
น้ำหนักแห้ง (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (กิโลกรัม)	64.8 \pm 20.10
ค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (Kt/V _{urea}) (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	2.32 \pm 0.42
อัตราการลดลงของยูเรีย (urea reduction ratio) (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (ร้อยละ)	83.0 \pm 10.98
อัตราการสลายโปรตีน (normalized protein catabolic rate) (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	1.28 \pm 1.63
เส้นที่ใช้ในการฟอกเลือด, จำนวน (ร้อยละ)	
- เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเลือดจริง	9 (75)
- เส้นในการฟอกเลือดเป็นแบบเส้นเทียม	3 (25.0)
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	
- ระดับความเข้มข้นเลือด (กรัมต่อเดซิลิตร)	10.8 \pm 0.92
- จำนวนเกร็ดเลือด (1,000/ลูกบาศก์เมตร)	248.5 \pm 85.39
- แคลเซียม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	8.35 \pm 0.62
- ฟอสเฟต (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.75 \pm 1.47
- ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (พิโคกรัมต่อลิตร)	383.3 \pm 259.89
- ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัมต่อลิตร)	3.86 \pm 0.29
- ระดับอินด็อกซิลซัลเฟต (มิลลิกรัมเดซีต่อลิตร)	34.18 \pm 16.36
- ระดับบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	51.73 \pm 16.79
- ระดับอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	31.97 \pm 9.83

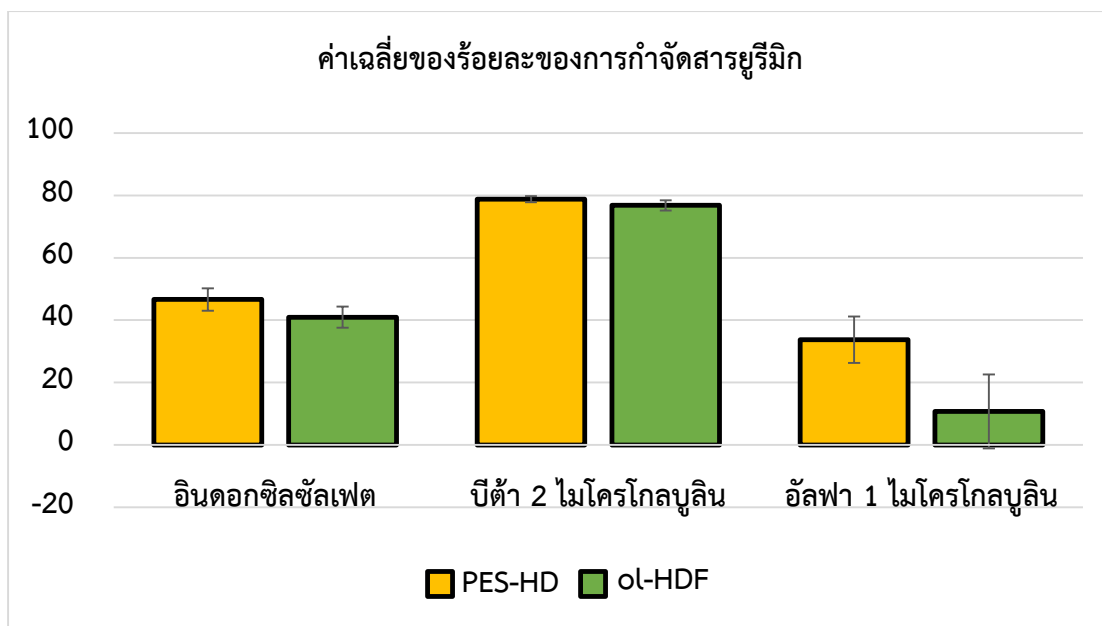
ตารางที่ 9 ลักษณะของการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดปกติโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) และ การฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันประสิทธิภาพสูง (ol-HDF)

ตัวแปร	ol-HDF	PES-HD	P value
ระยะเวลาที่ใช้ในการฟอกเลือด (ชั่วโมง)	255.0 ± 2.36	255.0 ± 1.87	0.94
การเปิดอัตราการไหลของเลือด (มิลลิเมตรต่อนาที)	353.0 ± 7.77	354.3 ± 9.04	0.65
ปริมาณน้ำที่ถูกกำจัด (ลิตร)	2.46 ± 0.80	2.41 ± 0.84	0.53
ปริมาณการพา (ลิตร)	24.4 ± 3.52	-	NA

แสดงเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

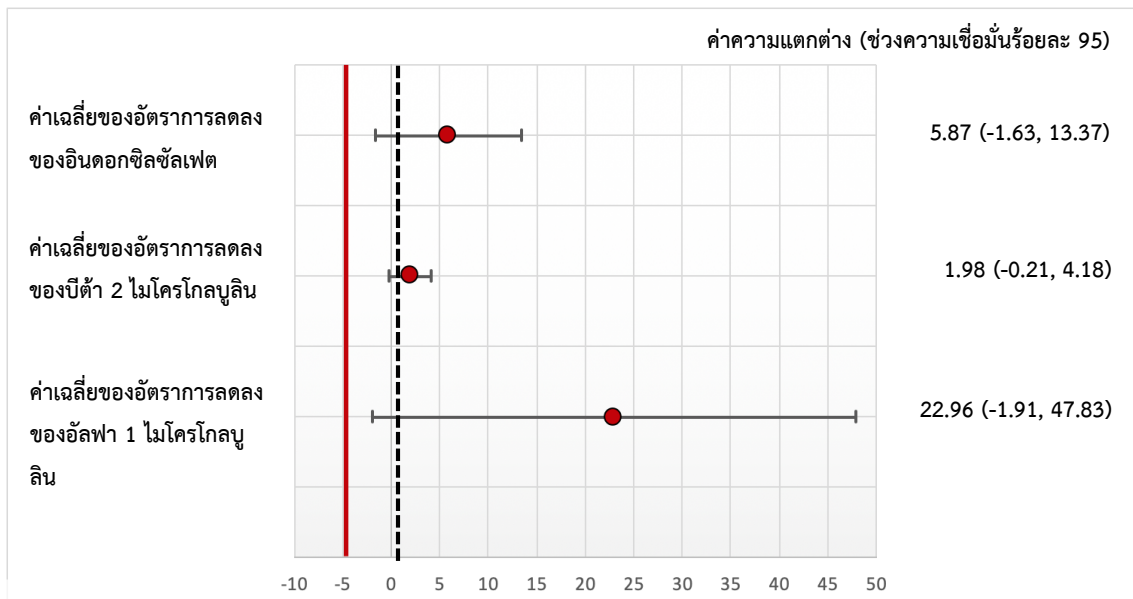
4.2 ผลการวิจัยหลัก และรอง

ผลการศึกษาพบว่าไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 วิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน และ PES-HD ในแง่การกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน และสารยูริมีกขนาดกลาง โดยช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) ของค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของแต่ละตัวแปร ไม่น้อยกว่าร้อยละ -5 โดยค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟต และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน และ PES-HD เท่ากับ 40.96 ± 3.36 และ 46.65 ± 3.59 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 5.87 (95% CI, -1.63, 13.37) ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของบีต้า 2 ไมโครโกลบูลินและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 76.8 ± 1.64 และ 78.8 ± 0.95 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 1.98 (95%, CI, -0.21, 4.18) และ ค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลินและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.76 ± 11.87 และ 33.73 ± 7.43 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 22.96 (-1.91, 47.83) ดังแสดงในรูปที่ 7, 8 และตารางที่ 10



รูปที่ 7 แสดงร้อยละของการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และ สารยูรีมิกขนาดกลางต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละหลังจากการรักษาที่ 1 และ 3 เดือน โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (oI-HDF)

นอกจากนี้หากติดตามผู้ป่วยไปในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดทั้งสองแบบพบว่าทั้งสองวิธีมีการลดลงของระดับอินดอกซิลซัลเฟตก่อนการฟอกเลือดเมื่อระยะเวลาผ่านไป แต่ไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณการลดลงภายในกลุ่ม และระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การฟอกเลือดในวิธีการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ มีแนวโน้มในการลดระดับสารยูรีมิกขนาดกลางก่อนการฟอกเลือดเมื่อระยะเวลาผ่านไป ได้แก่ บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน และ อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน โดยกลุ่มวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง มีการลดลงเช่นกัน แต่ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างของปริมาณการลดลงของสารยูรีมิกระหว่างกลุ่ม ในขณะที่ความสามารถในการกำจัดสารโมเลกุลเล็ก เช่น ค่าความเค็มของการฟอก และ อัตราการลดลงของยูเรีย เพิ่มสูงขึ้นหลังจากทำการรักษาไป 12 สัปดาห์โดยชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม นอกจากนี้พบว่าการฟอกเลือดวิธีการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ มีระดับฟอสเฟตในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง ที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง ก็มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน



สนับสนุน PES-HD

จุดพิจารณาความไม่ด้อยกว่าของการรักษา

รูปที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างอัตราการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลาง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ (PES-HD) และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูง (ol-HDF) โดยที่ค่าความเชื่อมั่นต่ำสุดมีค่ามากกว่าร้อยละ -5

ตารางที่ 10 แสดงการกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลาง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของร้อยละการกำจัดสาร (reduction ratio, RR) ต่อการฟอกเลือด 1 ครั้งหลังจากการรักษา 1 และ 3 เดือน

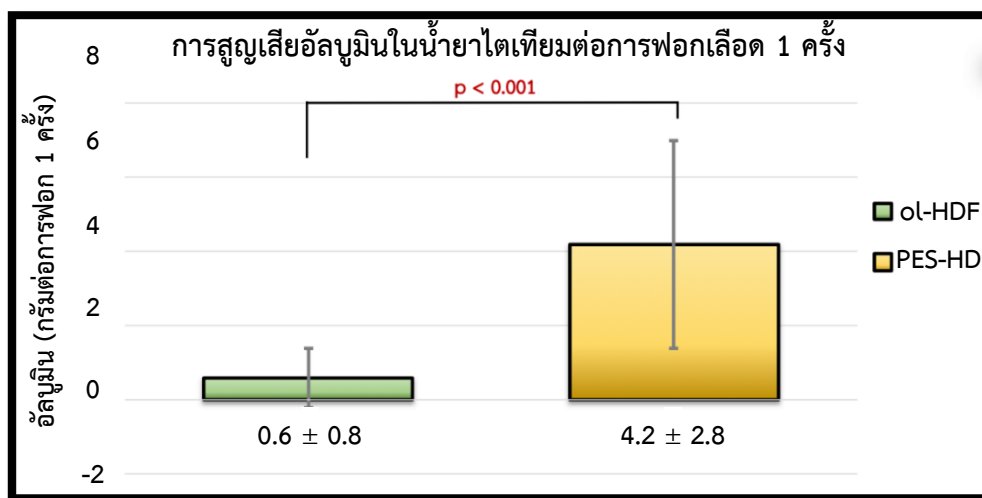
	ol-HDF	PES-HD	ค่าความแตกต่าง
			(ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95)
อัตราการลดลงของสาร			
(ร้อยละ)			
• อินดอกซิลซัลเฟต	40.96 ± 3.36	46.65 ± 3.59	5.87 (-1.63, 13.37)
• บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน	76.8 ± 1.64	78.8 ± 0.95	1.98 (-0.21, 4.18)
• อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน	10.76 ± 11.87	33.73 ± 7.43	22.96 (-1.91, 47.83)
อัตราการกำจัดสาร			
(มิลลิลิตรต่อนาที)			
• บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน	106.2 ± 3.90	106.8 ± 5.04	0.63 (-3.95, 5.2)
• อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน	50.4 ± 5.53	61.7 ± 5.31	11.26 (-0.59, 23.11)

คำย่อ ol-HDF: online hemodiafiltration (วิธีฟอกเลือดวิธีไฮโมโดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูง), PES-HD: High efficiency hemodialysis (วิธีฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ)
แสดงค่าเป็น (ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

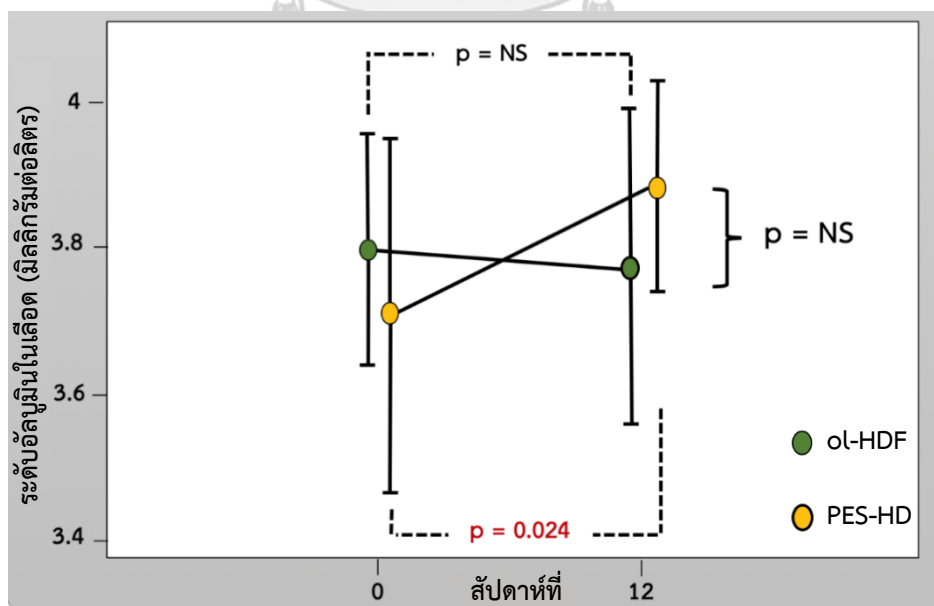
4.3 การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม และการประเมินภาวะทุพโภชนาการ

การสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมพบได้มากกว่าในการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีไฮโมโดอะฟิวเตรชัน โดยมีค่า 4.16 ± 2.81 และ 0.55 ± 0.84 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง ตามลำดับ ดังรูปที่ 9 แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับอัลบูมินในเลือด ดังรูปที่ 10 แม้ว่าการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียมจะมากขึ้นในการฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ แต่ระดับอัลบูมินในเลือดหลังการรักษา 12 สัปดาห์พบว่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าอัตราการสลายโปรตีน (normalized protein catabolic

rate, nPCR) สูงขึ้นเมื่อระยะเวลาผ่านไป นอกจากนี้ยังไม่มีความแตกต่างของดัชนีมวลกาย ดัชนีมวลกายที่ปราศจากไขมัน (lean tissue index) และดัชนีชี้วัดไขมันในร่างกาย (fat tissue index) และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณน้ำในร่างกายจากการวัดสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid, ECF) และสารน้ำนอกเซลล์ต่อสารน้ำในร่างกาย (extracellular fluid/total body water, ECF/TBW) จากเครื่องวัดองค์ประกอบของร่างกาย (body composition monitor, Fresenius) ดังตารางที่ 11



รูปที่ 9 แสดงการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง



รูปที่ 10 แสดงระดับอัลบูมินในเลือดที่ระยะเวลาตั้งต้น และหลังจากการรักษา 12 สัปดาห์

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบการลดลงของสารยูรีมิกขนาดเล็ก สารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน การเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือด และการประเมินภาวะโภชนาการที่ติดตั้ง และ 12 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดทั้ง 2 วิธี

ตัวชี้วัด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	ol-HDF		PES-HD		p value ¹ เปรียบเทียบ ระหว่าง กลุ่ม
	ก่อนการ รักษา	12 สัปดาห์ หลังรักษา	ก่อนการ รักษา	12 สัปดาห์ หลังรักษา	
อินดอกซิลซัลเฟต (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	42.83±18.78	37.60±17.88	41.52±15.15	36.39±17.48	0.142
บีตา 2 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	46.11±10.63	41.93±7.69	50.01±16.14	41.24±9.78***	0.765
อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	22.82±13.31	23.60±8.06	32.40±9.76	24.58±8.94*	0.523
ค่าการกำจัดของเสีย โมเลกุลเล็ก (Kt/V _{urea})	2.07±0.41	2.20±0.46*	1.93±0.46	2.27±0.39*	0.884
อัตราการลดลงของยูเรีย (ร้อยละ)	81.34±8.13	82.85±7.36*	81.13±6.15	84.18±5.78*	0.067
ฟอสเฟต (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4.95±1.35	4.37±1.21	4.16±1.15	4.87±1.47**	0.003
ฮอริโมนพาราไทรอยด์ (พิโคกรัมต่อลิตร)	262.2±240.5	353.4±332.5	452.4±261.3	433.2±279.6	0.210
ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัมต่อลิตร)	3.80±0.24	3.78±0.33	3.71±0.38	3.88±0.22*	0.074
อัตราการสลายโปรตีน (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)	1.30±0.25	1.11±0.29	1.22±0.26	1.29±0.23	0.012
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	25.77±5.62	25.75±5.57	25.47±5.81	25.6±5.69	0.240

ตัวชี้วัด (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	ol-HDF		PES-HD		p value ¹ เปรียบเทียบ ระหว่าง กลุ่ม
	ก่อนการ รักษา	12 สัปดาห์ หลังรักษา	ก่อนการ รักษา	12 สัปดาห์ หลังรักษา	
ดัชนีมวลกายที่ ปราศจากไขมัน (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	11.44±2.68	11.53±3.92	11.12±2.63	10.77±2.85	0.196
ดัชนีชี้วัดไขมันใน ร่างกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	13.5±5.82	13.37±6.60	13.50±6.49	13.98±5.98	0.214
สารน้ำนอกเซลล์ (ลิตร)	15.40±3.71	15.47±3.55	15.23±3.33	15.1±3.66	0.210
สารน้ำนอกเซลล์ต่อสาร น้ำในร่างกาย	0.50±0.03	0.50±0.04	0.50±0.03	0.51±0.04	0.589

คำย่อ ol-HDF: online hemodiafiltration (วิธีฟอกเลือดวิธีไฮโมโดอะฟิวเตรชัน ประสิทธิภาพสูง), PES-HD: High efficiency hemodialysis (วิธีฟอกเลือดปกติ โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ)

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.005 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างตัวชี้วัดที่ตั้งต้น และหลังจาก 12 สัปดาห์หลังการฟอกเลือดแต่ละวิธีโดยวิธีโมเดลแบบคงที่ (fixed effect model)

¹เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของตัวชี้วัดต่างๆ ระหว่างวิธีการฟอกเลือดสองวิธีโดยวิธีโมเดลแบบคงที่ (fixed effect model)

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา และสรุปผลการศึกษา

5.1 สาระสำคัญของการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด โดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษพบว่า

- 5.1.1 การฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ สามารถกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน สารยูริมีกขนาดกลาง และสารยูริมีกขนาดเล็ก ได้ไม่ด้อยไปกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสระดับประสิทธิภาพสูง
- 5.1.2 การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษจะมีการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม ระหว่างการฟอกเลือด 4 ชั่วโมงมากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสระดับประสิทธิภาพสูง
- 5.1.3 การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับอัลบูมินในเลือด และการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางโภชนาการ (Nutrition assessment) ของผู้ป่วยหลังจากทำการฟอกเลือดเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

5.2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

การคั่งของสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน เป็นสาเหตุของการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด และมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย^[12] โดยเฉพาะอย่างยิ่งอัตราการเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือด สารยูริมีกที่จับกับโปรตีนสามารถกำจัดได้ทางการฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองมาตรฐานปริมาณเล็กน้อย โดยมีอัตราการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟต เพียงร้อยละ 36 ในขณะที่การฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสระดับนั้นจะ สามารถกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีนได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิธี post dilution oI-HDF ที่มีอัตราการลดลงของสารอินดอกซิลซัลเฟตเพิ่มขึ้นเป็น ร้อยละ 41^[28] นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการคั่งของสารยูริมีกขนาดกลาง ได้แก่ บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน ก็มีอัตราเสียชีวิตโดยรวม และอัตราการเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน^[29] โดยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐานก็ไม่สามารถกำจัดสารยูริมีกขนาดกลางนี้ได้ดีเช่นเดียวกันกับสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน^[30] ในปัจจุบันการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสระดับประสิทธิภาพสูง สามารถกำจัดสารยูริมีก

ต่างๆ ได้ดี และสามารถลดอัตราเสียชีวิตได้จากการศึกษาแบบเปรียบเทียบในปัจจุบัน Estudio de Supervivencia de Hemodiafiltración Online (ESHOL) study^[31] โดยวิธีการพาของสาร (convective therapies) นี้ สามารถลดอัตราเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ลดลงร้อยละ 16.5 เมื่อเปรียบเทียบกับ การฟอกเลือดโดยใช้ตัวกรองชนิด Low-flux, $p = 0.03$ ^[32] ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาแบบเปรียบเทียบ 4 การศึกษา (4 randomized controlled trials, RCTs) พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน ที่มีปริมาณการพาของสารมากกว่า 23 ลิตรต่อการฟอก 1 ครั้งสามารถลดอัตราเสียชีวิต และอัตราเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยมี hazard ratio เท่ากับ 0.73 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 0.59-0.91) และ 0.69 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, 0.48-0.98) ตามลำดับ^[33] อธิบายจากวิธีการพาของสารนี้สามารถกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน และสารยูริมีกขนาดใหญ่ได้ดีขึ้น โดยปัจจุบันมีตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ที่สามารถกำจัดสารยูริมีกที่จับกับโปรตีน และสารยูริมีกขนาดกลางได้มากขึ้น โดยอาศัยวิธีการพาเช่นเดียวกัน ตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีหลายชนิด ได้แก่ ตัวกรอง Protein-leaking, High cut-off, Medium cut-off หรือ Super high-flux การศึกษาปัจจุบันที่ใช้วิธีการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ Super high-flux เปรียบเทียบกับวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน โดยนิยามของตัวกรอง Super high-flux หรือ high-performance คือจะต้องมีอัตราการกำจัด บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน มากกว่า 70 มิลลิลิตรต่อนาที^[20] การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่าการใช้ตัวกรอง Super high-flux เช่น PES 17D alpha เหมือนในการศึกษาปัจจุบัน แต่ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเปิดอัตราการไหลของเลือดได้มาก (อัตราการไหลของเลือด 200 มิลลิลิตรต่อนาที)^[34] พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการกำจัดสารบีต้า 2 ไมโครโกลบูลินได้น้อยกว่าการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาปัจจุบันได้ใช้ตัวกรอง Super high-flux และเปิดอัตราการไหลของเลือดมากถึง 350 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของสารเท่ากับร้อยละ 46.65 ซึ่งมากกว่าอัตราการลดลงของสารด้วยการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชันที่มีค่าเฉลี่ยอัตราการลดลงของอินดอกซิลซัลเฟต ร้อยละ 40.96 ซึ่งเป็นค่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า การศึกษาปัจจุบันพบว่ามีค่าความแตกต่างระหว่าง 2 วิธี เท่ากับ 5.87 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, -1.63, 13.37) สรุปได้ว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษสามารถกำจัดสารยูริมีกอินดอกซิลซัลเฟตได้ไม่ต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะฟิวเตรชัน แม้ว่าการฟอก

เลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษจะมีค่าอัตราการลดลงของสารมากกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับ Superiority ดังรูปที่ 8 จะพบว่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 คร่อม 0 นอกจากนี้พบว่าผลการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลาง ได้แก่ อัตราการลดลง และอัตราการกำจัดของบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน และ อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน ก็ไม่แตกต่างกัน โดยไม่มีตัวชี้วัดใดเลย ที่มีค่าต่ำสุดของค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เกินร้อยละ -5 โดยการลดลงของสารเหล่านี้ เป็นตัวบ่งชี้แทน (surrogate markers) ของผลลัพธ์สำคัญในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งการลดอัตราเสียชีวิตโดยรวม และอัตราการเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยตัวบ่งชี้แทนที่สำคัญได้แก่ อินดอกซิลซัลเฟต และบีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน นอกจากนี้จะพบว่าอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลินที่มีขนาดโมเลกุลประมาณ 33 กิโลดาลตัน ซึ่งเป็นสารโมเลกุลขนาดกลางที่ขนาดโมเลกุลเทียบเท่ากับ Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ที่เป็นสารยูรีมิกตัวการสำคัญในการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเช่นเดียวกัน^[35] ซึ่งการศึกษาปัจจุบันพบว่า การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ มีค่าเฉลี่ยของอัตราการลดลงของอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลินแนวโน้มที่จะลดลงได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสที่ระดับความเข้มข้นถึงร้อยละ 22.96 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95, -1.91, 47.83) อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับ Superiority ซึ่งอาจอธิบายจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ที่สามารถเปิดอัตราการไหลของเลือดได้มาก และมีรูกรองใหญ่สามารถกำจัดสารโมเลกุลใหญ่ได้ดีทางน้ำยาไตเทียม โดยวิธี Backfiltration ได้เพิ่มมากขึ้นทำให้อัตราการลดลงของสารยูรีมิกขนาดกลางดีขึ้น คล้ายคลึงกับการศึกษาของ Kirsch และคณะที่ศึกษาเกี่ยวกับตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ชนิด Medium cut-off พบว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง Medium cut-off สามารถลดการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน โดยมีอัตราการลดลงของสารมากกว่ากลุ่มฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสที่ระดับความเข้มข้น อย่างไรก็ตามอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าอัตราการกำจัดสารยังเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง Medium cut-off ได้แก่ complement factor D, k-FLC และ ไมโอโกลบิน (myoglobin)^[17] ดังแสดงในตารางที่ 12 เปรียบเทียบการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลางเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต

จากการศึกษาปัจจุบันพบว่าหากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษเป็นระยะเวลา 3 เดือน จะสามารถเพิ่มค่าการกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็ก และมีการลดลงของสารยูรีมิกขนาดกลางก่อนการฟอกเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก อัตราการลดลงของยูเรีย และอัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน มีค่า $p < 0.05$ ในขณะที่ค่าบีตา 2 ไมโครโกลบูลิน มีค่า $p < 0.005$ สำหรับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่องที่มีความสามารถเพิ่มค่าการกำจัดสารยูรีมิกขนาดเล็ก และมีการลดลงของสารยูรีมิกขนาดกลางก่อนการฟอกเลือดเช่นเดียวกัน แต่การเปลี่ยนแปลงนี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะสารยูรีมิกขนาดเล็กเท่านั้น โดยที่ $p < 0.05$ อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของสารยูรีมิกขนาดเล็ก ขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนก่อนการฟอกเลือด และที่ระยะเวลา 3 เดือนของการฟอกเลือดทั้ง 2 วิธี พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม จะเห็นได้ว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง รูใหญ่พิเศษสามารถลดระดับสารยูรีมิกขนาดกลางก่อนการฟอกเลือดในระยะยาว 3 เดือน ได้มากกว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม ความแตกต่างนี้อาจเห็นชัดเจนขึ้นหากทำการศึกษาเป็นระยะเวลานานกว่า 3 เดือน

สำหรับระดับอินดอกซิลซิลเฟตก่อนการฟอกเลือดมีแนวโน้มลดลงเมื่อทำการรักษาไป 3 เดือนของทั้งกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม การศึกษาเกี่ยวกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ เกี่ยวกับการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระดับอินดอกซิลซิลเฟต ที่ระยะเวลานานเกิน 3 เดือน

โดยสรุปการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีประสิทธิภาพในการลดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้ดีไม่น้อยไปกว่าการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง และมีแนวโน้มในการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางได้ดีกว่า อีกทั้งยังไม่มีความแตกต่างกันของการกำจัดสารโมเลกุล

ขนาดเล็ก นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะลดสารยูรีมิกขนาดกลางและสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน เมื่อระยะเวลาผ่านไป 3 เดือน

ตารางที่ 11 เปรียบเทียบการลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และสารยูรีมิกขนาดกลางเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตเปรียบเทียบกลุ่มการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ และการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ดัดแปลงจาก^[17, 19]

การศึกษา (พ.ศ.)	สารยูรีมิก	กลุ่มวิธีฮีโม	กลุ่มตัวกรองรู	p value
		ไดอะลิซิส	ใหญ่พิเศษ	
		RR % (SD)	RR % (SD)	
Kirsch และคณะ (2560) (Medium cut-off vs. HDF)	อินดอกซิลซัลเฟต	NA	NA	NA
	บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน	80.6 (1.33)	78.5 (1.32)	p* = NS
	อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน	8.9 (8.97)	24.8 (8.97)	p* < 0.01
García-Prieto และคณะ (2561) (Medium cut-off vs. HDF)	อินดอกซิลซัลเฟต	NA	NA	NA
	บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน	81.2 (4.29)	74.7 (8.09)	p* = NS
	อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน	NA	NA	NA
การศึกษาปัจจุบัน (2562) (Super high-flux vs. HDF)	อินดอกซิลซัลเฟต	41.0 (22.01)	46.7 (11.74)	p** = 0.005
	บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน	76.8 (8.05)	78.8 (4.67)	p** < 0.001
	อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน	10.76 (58.14)	33.73 (36.38)	p** < 0.05

*p สำหรับ superiority, **p สำหรับ non-inferiority, NA, not applicable, NS, non significant

5.3 ผลข้างเคียงของการใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ

การสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยตัวกรองใหญ่พิเศษจะมากขึ้น เนื่องจากคุณสมบัติของตัวกรอง แม้ว่าข้อดีของการสูญเสียอัลบูมินจะสามารถกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน หรือสารเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบได้เพิ่มมากขึ้น การศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองรูใหญ่ในอดีต ตัวกรอง medium cut-off มีการสูญเสียอัลบูมิน

ทางน้ำยาไตเทียม 2-4 กรัมต่อการฟอกเลือด 4-5 ชั่วโมง ซึ่งสูญเสียอัลบูมินน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง high cut-off โดยที่ตัวกรอง high cut-off สูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาไตเทียม 6-9 กรัมต่อการฟอกเลือด 4-5 ชั่วโมง และอาจสูงถึง 12 กรัม ต่อการฟอกเลือด 8 ชั่วโมง (ดัดแปลงจากการรักษาในผู้ป่วยโรคมัยอิโลมาในไต)^[36] อย่างไรก็ตาม หากลดอัตราการไหลของเลือด เช่น 150 มิลลิลิตรต่อนาที ร่วมกับการเพิ่มระยะเวลาในการฟอกเลือด เช่น 10-12 ชั่วโมง อาจทำให้สูญเสียอัลบูมินน้อยกว่า แต่สามารถกำจัดสาร ยูรีมิคขนาดใหญ่ขึ้นได้เท่าเดิม ในขณะที่การเพิ่มพื้นที่ผิวของเยื่อกรองไตเทียมเช่น 2.2 ตารางเมตร จะเพิ่มการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมมากขึ้น นอกจากนี้เมื่อเทียบกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสประสิทธิภาพสูงแบบ post-dilution และ pre-dilution หรือ mid หรือ mixed-dilution มีการสูญเสียอัลบูมินต่อการฟอก 4 ชั่วโมงค่าระหว่าง 0.08-7 กรัม และ 0.3-4.8 กรัม ตามลำดับ นอกจากนี้การเพิ่มปริมาณการพาจาก 20 เป็น 30 ลิตร จะเพิ่มการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมจาก 0.08-0.4 กรัม เป็น 0.4-1.8 กรัม โดยสรุปจากการศึกษาปัจจุบันพบว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรอง super high-flux มีการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมเทียบเท่ากับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ ชนิด medium cut-off คือประมาณ 4.16 ± 2.81 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางโภชนาการ ดังเช่นระดับอัลบูมินในเลือดหลังจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิด super high-flux มีค่าสูงขึ้นหลังการรักษาไป 3 เดือน โดยค่าอัลบูมินในเลือดที่ตั้งต้น เท่ากับ 3.71 ± 0.38 กรัมต่อลิตร และที่ระยะเวลา 3 เดือนเท่ากับ 3.88 ± 0.22 กรัมต่อลิตร โดยที่ค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.041$ โดยอาจอธิบายจากกลไกการตอบสนองของการสูญเสียอัลบูมินทางการฟอกเลือด จะมีการเคลื่อนที่ของอัลบูมินจากนอกหลอดเลือด เข้ามาภายในหลอดเลือด และมีการเพิ่มขึ้นของการสร้างอัลบูมิน โดยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่ไม่มีภาวะทุพโภชนาการหรือภาวะอ้วน พบว่าด้วยกลไกนี้จะสามารถทำให้ระดับอัลบูมินในเลือดอยู่ในระดับปกติได้^[36] นอกจากระดับอัลบูมินในเลือดจะเพิ่มขึ้น ตัวชี้วัดทางโภชนาการอื่น ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ดัชนีมวลกายที่ปราศจากไขมัน และ ดัชนีชี้วัดไขมันในร่างกาย ที่ระยะเวลาหลังการ

รักษาไป 3 เดือน เพิ่มสูงขึ้นจากค่าตั้งต้น แต่อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ Super high-flux มีอัตราการสลายโปรตีนเพิ่มขึ้น (normalized protein catabolic rate, nPCR) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส และมีการเพิ่มขึ้นของฟอสเฟตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ซึ่งอาจอธิบายจากการฟอกเลือดด้วยกลุ่มตัวกรองรูใหญ่พิเศษอาจเพิ่มความอยากอาหาร เนื่องจากสามารถลดสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งสารกลุ่มนี้ถูกกำจัดผ่านตัวกรอง Medium cut-off เช่น Leptin, IL-6 และ acyl-ghrelin เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้นการสูญเสียอัลบูมินในน้ำยาไตเทียมอาจเพิ่มการกำจัดสารยูริมิคที่จับกับโปรตีนได้ดีขึ้น โดย Zickler และคณะ^[18] พบว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ Medium cut-off สามารถลดสารอักเสบชนิด TNF-alpha และ IL-6 หลังจาก 4 อาทิตย์ผ่านไป สำหรับตัวกรองรูใหญ่พิเศษชนิดอื่นเช่น ตัวกรอง protein leaking มีข้อมูลว่าช่วยลดภาวะซีด และภาวะอักเสบเรื้อรังจากการกำจัดสารโมเลกุลใหญ่ขึ้นได้ แต่มีการสูญเสีย น้ำยาไตเทียม 2 – 6 กรัมต่อการฟอกเลือด 1 ครั้ง^[37] ตัวกรอง high cut-off ก็สามารถลดการอักเสบได้เช่นกัน มีหลักฐานว่าหากใช้ตัวกรองกลุ่มนี้ฟอกเลือดเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์สามารถลดสารเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบได้ แต่พบว่าระดับอัลบูมินในเลือดลดลงจาก 3.6 ± 0.4 เป็น 3.1 ± 0.5 กรัมต่อลิตร^[38] นอกจากนี้ตัวกรอง high cut-off ยังสามารถลดสาร vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) ที่สำคัญในการเกิดภาวะหินปูนเกาะที่หลอดเลือด (vascular calcification) ได้^[39] แต่ไม่ควรใช้ตัวกรองกลุ่มนี้เป็นระยะเวลานาน เนื่องจากมีการสูญเสียอัลบูมินมากถึง 9-23 กรัมต่อการฟอก 1 ครั้ง^[15] จะเห็นว่าตัวกรองรูใหญ่พิเศษ super high-flux แม้จะสามารถลดสารยูริมิคที่จับกับโปรตีน และสารยูริมิคขนาดกลางได้ แต่ยังไม่ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับ สารเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบต่างๆ เหมือนกับตัวกรองอื่นในกลุ่มนี้ และการเพิ่มความอยากอาหาร ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

นอกจากนี้การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษในการศึกษาปัจจุบันพบว่าไม่มีความแตกต่างของสารน้ำในร่างกาย โดยไม่มีความแตกต่างของ สารน้ำนอกเซลล์ และ สาร

น้ำนอกเซลล์ต่อสารน้ำในร่างกาย ที่ตั้งต้น และหลังจากระยะเวลาผ่านไป 3 เดือน และไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม

จากการศึกษาปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ super high-flux เพียง 1 ราย โดยเป็นอาการข้างเคียงเล็กน้อยคือ อาการคัน (itching) ซึ่งผู้อาการของป่วยสามารถบรรเทาได้จากการให้รับประทานยาต้านฮีสตามีน (antihistamine) โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ได้รับอาการข้างเคียงที่รุนแรง

5.4 การนำไปใช้ประโยชน์

เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ มีประสิทธิภาพเทียบเคียงกับการฟอกเลือดด้วยวิธีฮีโมไดอะลิซิส ในแง่การลดลงของสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน และมีแนวโน้มในการกำจัดสารยูรีมิกขนาดกลางได้มากกว่า ดังนั้นผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์ในการใช้วิธีการฟอกเลือดรูกรองใหญ่พิเศษได้แก่

5.4.1 ผู้ป่วยที่ไม่มีปัสสาวะ (loss of residual renal function) หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการคั่งของสารยูรีมิกขนาดกลาง และสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีนได้มาก หากใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ จะสามารถกำจัดสารยูรีมิกเหล่านี้ได้ดี

5.4.2 ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ ระดับเล็กน้อย ถึงปานกลาง เนื่องจากการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษสามารถเพิ่มระดับอัลบูมินในเลือดได้หลังการรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยอาจอธิบายจากการลดสารอักเสบ และสารยูรีมิกได้มากกว่า การฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน อย่างไรก็ตามก็จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5.4.3 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงการฟอกเลือดที่ดีที่สุดในปัจจุบัน คือการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส เนื่องจากการฟอกเลือดวิธีนี้มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้าหลายการศึกษาและพบว่าสามารถลดอัตราเสียชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเสียชีวิตทางระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยการศึกษาปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษมีประสิทธิภาพในแง่การกำจัดสารยูรีมิกที่จับกับโปรตีน

และสารยูรีมิกขนาดกลาง ไม่แตกต่างกับการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง ดังนั้น การฟอกเลือดวิธีนี้จึงอาจทดแทนการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่องได้ อย่างไรก็ตาม ต้องมีการศึกษาเกี่ยวกับอัตราเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษนี้ต่อไป

5.4.4 การเพิ่มคุณภาพการฟอกเลือดของประเทศไทย เนื่องจากประเทศไทยมีผู้ป่วยที่เข้ารับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมประมาณปีละ 54,104 ราย โดยคิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ 15,582 ล้านบาทต่อปี (ข้อมูลจากสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2558) หากรัฐบาลต้องการเพิ่มคุณภาพการฟอกเลือดโดยเปลี่ยนมาใช้ในการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง ซึ่งจะมีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมต่อครั้งประมาณ 1,000 บาท นอกจากค่าใช้จ่ายจำนวนนี้ยังไม่รวมค่าใช้จ่ายในการเปลี่ยนเครื่องฟอกเลือดเป็นเครื่องเฉพาะที่ซับซ้อนมากขึ้น โดยจะต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมประมาณ 7,791 ล้านบาทต่อปี อย่างไรก็ตามหากเปลี่ยนมาใช้ตัวกรองรูใหญ่พิเศษ โดยใช้เครื่องฟอกเลือดเดิม แต่ต้องมีการพัฒนาระบบน้ำให้ได้น้ำยาไตเทียมบริสุทธิ์ จะเพิ่มค่าใช้จ่ายของตัวกรองประมาณ 70 บาทต่อครั้งของการฟอกเลือด คิดเป็นเงินประมาณ 545 ล้านบาทต่อปี โดยรวมแล้วการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษจะประหยัดกว่าการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิสแบบต่อเนื่อง ร้อยละ 93

CHULALONGKORN UNIVERSITY

5.5 ข้อดีของการศึกษาปัจจุบัน

5.5.1 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial

5.5.2 การศึกษานี้มีเวลา run in และ wash out ก่อนการสลับการรักษาเป็นระยะเวลาเพียงพอที่จะไม่เกิด carry over effect

5.5.3 การศึกษานี้มีการคำนวณขนาดของผู้ป่วยตามการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยที่ได้จำนวนผู้ป่วยครบตามที่ตั้งไว้ ทำให้สามารถสรุปผลแบบ non-inferiority trial ตามค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ต่ำสุดไม่เกินร้อยละ -5 ของอัตราการลดลงของสารอินดอกซิลลเฟต ที่เป็นคำถามหลักได้

5.5.4 การศึกษานี้ไม่มี Conflict of interest จากบริษัทที่สนับสนุนตัวกรอง

5.6 ข้อดีของการศึกษาปัจจุบัน

5.6.1 การศึกษาเป็น open label อาจมีอคติจากแพทย์ที่ดูแลรักษาหลักได้

5.6.2 การศึกษาเป็น cross-over study ทำให้คำนวณขนาดตัวอย่างได้น้อย จึงไม่เพียงพอที่จะตอบคำถามที่เป็น superiority trial ได้

5.6.3 ขาดตัวชี้วัดทางการอักเสบ และสารยูริกอื่นๆ อย่างไรก็ตามเป็นข้อจำกัดทางด้านงบประมาณ

5.6.4 ขาดการศึกษาทางจลศาสตร์ของตัวกรองชนิดนี้ (Kinetics study) ในการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษกลุ่ม super high-flux แต่มีการศึกษาทางจลศาสตร์ในการฟอกเลือดวิธีฮีโมไดอะลิซิส ต่อการลดลงของสารยูริกที่จับกับโปรตีน เช่น อินดอกซิลซัลเฟต และ ฟิครีซอล^[28]

5.7 ข้อเสนอแนะ

5.7.1 ควรมีการวัดการสูญเสียของสารยูริกทางน้ำยาไตเทียมเพื่อดูระดับการกำจัดสารยูริกต่างๆ ได้แม่นยำมากขึ้น

5.7.2 ควรมีการวัดสารเกี่ยวเนื่องการอักเสบ เพื่อพิสูจน์ทฤษฎีการเพิ่มของระดับอัลบูมินในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งระดับ leptin

5.7.3 ควรมีการศึกษาระยะยาวมากกว่า 3 เดือน เพื่อพิสูจน์ว่าหากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายทำการฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ super high-flux จะยังมีผลเพิ่มระดับอัลบูมินในเลือดหรือไม่ เมื่อทำการรักษาเป็นระยะเวลานาน

5.7.4 หากสามารถเพิ่มขนาดตัวอย่างได้ในอนาคต อาจกำหนดการศึกษาแบบไม่ cross-over ซึ่งอาจจะทดสอบ superiority ของการลดลงของสารยูริกต่างๆ ได้

ภาคผนวก

ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลดิบของสารยูรีนิก เลขประจำตัวผู้ป่วย สัปดาห์ที่เก็บข้อมูล และวิธีการฟอกเลือด

No	Wk	Groups	ISpre	ISpost	ISRR	A1MGpre	A1MGpost	A1MGRR	A1MGKd	B2Mpre	B2Mpost	B2MRR	B2MKd
1	0	W	30.58	15.86	48.12	30.30	29.48	7.43	45.97	78.90	34.20	58.77	82.17
1	4	A	16.39	5.48	66.56	46.14	24.69	53.26	76.83	39.10	12.50	72.08	101.18
1	12	A	15.39	6.27	59.27	22.65	21.64	9.01	46.56	43.60	10.60	76.85	107.53
1	20	B	26.04	6.94	73.33	21.59	18.88	23.21	53.25	38.90	9.45	78.67	113.39
1	28	B	21.62	7.51	65.26	3.58	12.51	-202.26	-11.68	41.10	13.70	71.14	97.99
2	0	W	89.46	53.87	39.78	29.22	8.09	76.30	82.83	68.60	22.80	71.55	76.21
2	4	B	69.05	38.43	44.34	44.98	27.22	50.51	57.87	50.40	13.00	78.91	90.72
2	12	B	77.54	23.89	69.19	22.62	11.82	57.06	63.00	43.90	13.40	74.93	83.57
2	20	A	5.89	15.60	-164.75	18.88	13.15	42.44	46.45	44.50	9.59	82.19	86.47
2	28	A	28.09	28.72	-2.25	33.60	10.58	71.08	69.24	43.50	9.67	79.59	80.44
3	0	W	36.33	21.49	40.85	21.39	43.10	-74.17	13.86	51.10	23.20	60.74	82.77
3	4	B	43.54	26.89	38.25	23.86	6.36	77.37	111.21	43.90	13.70	73.53	103.69
3	12	B	34.32	19.06	44.47	23.97	18.49	30.02	58.54	53.80	13.70	76.91	110.09
3	20	A	45.90	28.15	38.67	25.38	3.66	86.63	135.55	53.10	13.30	76.81	110.11
3	28	A	31.51	24.53	22.16	21.66	8.42	64.75	85.94	49.80	14.20	74.14	99.63
4	0	W	38.40	31.59	17.73	41.67	29.89	41.88	44.57	41.20	15.80	68.92	65.51
4	4	A	19.51	22.14	-13.46	21.79	28.25	-17.28	24.28	49.40	7.72	85.86	93.67
4	12	A	30.95	15.09	51.23	45.40	20.14	58.25	52.94	42.10	6.85	84.69	82.25

No	Wk	Groups	ISpre	ISpost	ISRR	A1MGpre	A1MGpost	A1MGRR	A1MGKd	B2Mpre	B2Mpost	B2MRR	B2MKd
4	20	B	21.57	13.25	38.55	23.95	31.03	-4.81	26.32	28.50	4.37	87.60	102.10
4	28	B	31.03	11.42	63.20	30.89	36.77	7.62	30.71	39.70	6.37	87.55	105.24
5	0	W	38.98	31.57	19.00	30.10	0.68	98.30	207.53	81.50	54.50	49.37	60.70
5	4	A	39.86	31.36	21.32	39.19	18.46	61.97	73.13	54.90	16.80	75.28	91.11
5	12	A	51.54	23.21	54.96	22.46	18.61	34.82	52.05	64.80	14.10	82.88	110.60
5	20	B	42.84	27.33	36.20	12.94	32.27	-97.54	3.71	50.80	13.70	78.63	99.30
5	28	B	41.27	23.30	43.56	26.94	19.53	35.90	54.82	53.60	12.50	79.38	101.87
6	0	W	23.70	19.43	18.02	44.89	29.65	42.56	82.44	34.80	16.90	57.76	100.35
6	4	B	16.53	11.00	33.43	25.94	18.46	37.15	82.38	29.20	8.19	75.22	139.58
6	12	B	33.02	15.82	52.09	29.89	42.97	-27.61	38.04	34.70	9.74	75.08	135.55
6	20	A	23.66	13.62	42.45	21.00	16.38	31.78	74.14	26.60	8.22	72.98	129.14
6	28	A	15.96	8.56	46.37	31.32	24.15	29.71	74.23	30.60	7.47	77.75	142.00
8	0	W	74.82	42.47	43.23	45.85	27.74	44.48	62.53	34.90	10.00	73.70	93.62
8	4	A	49.44	43.84	11.33	19.03	11.06	52.34	70.10	28.00	7.04	79.38	108.15
8	12	A	60.52	31.15	48.54	22.43	28.46	-13.96	31.41	33.90	6.66	82.36	108.34
8	20	B	52.57	32.71	37.77	34.69	41.18	-3.70	35.71	30.00	7.18	79.09	104.74
8	28	B	51.85	27.95	46.10	19.65	18.30	18.69	46.88	32.10	7.98	78.30	104.69
9	0	W	41.17	28.20	31.51	12.44	45.64	-226.55	-13.39	44.90	20.30	59.77	80.03
9	4	B	27.34	18.03	34.07	29.74	39.77	-22.38	31.66	41.40	9.20	79.66	111.75
9	12	B	27.08	13.35	50.72	25.82	23.05	18.76	47.48	41.10	6.62	85.34	120.50
9	20	A	31.33	15.95	49.10	14.50	25.02	-50.08	20.23	34.90	7.67	80.89	112.05

No	Wk	Groups	ISpre	ISpost	ISRR	A1MGpre	A1MGpost	A1MGRR	A1MGKd	B2Mpre	B2Mpost	B2MRR	B2MKd
9	28	A	25.34	11.96	52.80	13.76	18.91	-31.44	28.53	29.50	8.41	72.73	94.34
10	0	W	17.80	6.19	65.20	28.41	26.74	23.41	38.09	57.90	19.00	73.30	75.93
10	4	A	41.00	17.98	56.14	40.47	30.53	42.77	49.29	44.00	12.10	79.14	88.09
10	12	A	47.10	16.76	64.41	21.26	6.22	76.70	83.69	44.60	9.99	82.15	93.69
10	20	B	50.32	17.54	65.15	24.04	27.84	11.47	31.90	48.60	13.30	79.08	85.83
10	28	B	58.32	23.24	60.15	13.59	6.48	63.27	66.97	53.00	21.40	68.88	73.35
11	0	W	56.77	29.19	48.59	40.65	43.05	14.81	29.34	52.40	17.80	72.67	64.72
11	4	A	63.78	31.80	50.14	33.94	25.28	38.42	39.29	50.10	9.73	83.94	80.07
11	12	A	49.74	17.43	64.95	28.73	12.40	63.75	59.43	43.30	6.99	86.44	91.18
11	20	B	45.13	18.41	59.20	34.28	18.42	56.05	53.14	32.50	6.32	84.10	86.46
11	28	B	40.03	20.85	47.91	27.50	15.61	54.35	52.22	35.30	6.63	84.89	89.09
13	0	W	19.60	17.08	12.85	29.64	46.94	-32.14	47.48	39.60	29.10	38.69	114.97
13	4	B	19.25	21.67	-12.56	29.96	29.96	15.00	89.11	38.80	20.10	55.96	147.69
13	12	B	21.00	15.82	24.63	27.72	25.61	23.27	93.95	39.20	21.10	55.31	141.01
13	20	A	11.02	11.04	-0.14	30.47	38.22	-3.99	63.88	36.00	12.80	70.52	168.01
13	28	A	16.57	12.97	21.72	15.85	15.03	18.94	86.74	35.90	11.70	72.15	174.75
14	0	W	48.61	27.38	43.67	29.11	24.09	31.77	53.73	35.00	14.60	65.59	84.65
14	4	A	42.24	23.20	45.06	31.13	29.21	16.85	44.92	44.80	9.79	80.64	106.48
14	12	A	63.99	38.26	40.21	15.89	4.92	72.73	91.91	33.30	7.70	79.65	104.30
14	20	B	35.96	22.86	36.42	15.54	15.89	3.15	41.67	54.10	14.40	74.79	99.04
14	28	B	14.06	17.79	-26.57	31.07	23.64	33.78	51.61	35.60	7.96	80.54	101.24

คำย่อ No, เลขประจำตัว, Wk, สัปดาห์ที่, Groups, กลุ่ม, W, wash out, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน, A, กลุ่ม A, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ, B, กลุ่ม B, การฟอกเลือดวิธีอื่นใดอะพิวเตรชัน, IS, indoxyl sulfate, อินด็อกซิลซัลเฟต, A1MG, alpha-1 microglobulin, อัลฟา 1 ไมโครโกลบูลิน, B2M, beta-2 microglobulin, บีต้า 2 ไมโครโกลบูลิน, ลิน, RR, reduction ratio, อัตราการลดลงของสาร, Kd, effective clearance, อัตราการกำจัดของสาร

ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ตามเลขประจำตัว และสัปดาห์ที่เก็บข้อมูล

No	Wk	Groups	Alb	Ktv	URR	nPCR	Hb	Plt	Ca	P	iPTH	BMI	LTI	FTI	EFW	ECW/TBW
1	0	W	3.70	2.11	84.21	0.90	9.90	194.00	7.70	4.30	794.50	28.70	12.70	15.30	15.20	0.49
1	4	A	3.50	NA	NA	NA	10.30	211.00	7.90	4.20	NA	29.60	13.30	15.40	16.00	0.49
1	12	A	3.60	2.79	90.00	1.39	10.50	220.00	8.10	4.40	891.20	29.30	9.10	18.90	15.20	0.54
1	20	B	3.50	2.39	86.54	0.97	10.80	212.00	7.70	3.20	NA	29.30	13.60	15.10	15.70	0.48
1	28	B	3.60	2.17	83.87	0.83	10.80	219.00	7.90	3.10	282.90	29.10	10.40	17.80	14.90	0.51
2	0	W	3.80	2.04	82.05	1.59	10.20	127.00	8.20	5.70	498.50	22.20	8.70	12.40	12.80	0.52
2	4	B	3.50	NA	NA	NA	8.60	183.00	8.40	3.40	NA	22.50	8.80	12.10	14.10	0.54
2	12	B	3.00	2.28	85.00	0.65	8.80	177.00	8.30	2.70	334.10	21.90	7.00	13.10	13.50	0.57
2	20	A	3.10	NA	NA	NA	11.50	135.00	8.40	4.50	NA	20.90	7.90	11.30	13.40	0.55
2	28	A	3.60	2.64	88.68	0.95	11.10	157.00	8.50	4.50	371.50	20.50	6.30	12.80	12.20	0.57
3	0	W	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25.40	14.70	9.50	18.00	0.49
3	4	B	3.70	NA	NA	NA	9.90	272.00	9.50	4.30	NA	25.50	13.70	10.70	17.50	0.49
3	12	B	3.90	1.84	78.79	1.01	12.20	275.00	8.80	5.70	947.50	25.50	19.10	6.60	16.80	0.42
3	20	A	3.70	1.85	79.69	1.24	12.20	272.00	8.40	3.60	NA	25.60	11.90	12.40	17.10	0.51
3	28	A	3.60	1.91	80.39	1.14	10.90	316.00	8.80	3.10	419.10	25.60	11.30	12.60	17.90	0.53

No	Wk	Groups	Alb	Ktv	URR	nPCR	Hb	Plt	Ca	P	iPTH	BMI	LTI	FTI	EFW	ECW/TBW
4	0	W	4.00	2.19	83.64	1.59	12.10	190.00	8.20	4.80	605.40	18.50	14.60	3.20	13.80	0.45
4	4	A	3.70	NA	NA	NA	11.70	210.00	7.30	5.10	NA	18.20	13.00	4.70	12.60	0.45
4	12	A	3.80	2.18	84.13	1.39	12.10	345.00	8.00	5.20	696.80	18.30	12.70	5.10	12.40	0.45
4	20	B	3.40	2.65	88.24	1.01	10.10	210.00	7.50	2.30	NA	19.20	14.70	3.40	15.10	0.47
4	28	B	3.60	2.73	88.89	1.05	10.10	192.00	8.20	4.20	161.90	18.60	13.80	3.60	14.70	0.47
5	0	W	3.50	2.05	81.25	0.93	9.20	346.00	8.40	4.20	334.40	22.70	14.20	7.70	15.30	0.47
5	4	A	3.80	NA	NA	NA	8.50	242.00	8.80	5.30	NA	22.60	12.40	9.40	14.40	0.48
5	12	A	4.20	2.27	84.21	1.02	13.20	228.00	8.80	4.50	602.20	23.00	12.80	10.00	13.50	0.45
5	20	B	3.90	2.16	83.33	1.14	12.80	247.00	8.30	5.10	NA	23.70	15.40	8.10	14.80	0.44
5	28	B	3.90	2.28	84.62	0.86	11.00	231.00	8.60	4.00	895.30	23.90	15.30	7.90	15.80	0.46
6	0	W	4.10	1.96	81.25	1.10	11.50	419.00	9.40	4.50	434.00	34.90	9.30	24.90	17.10	0.53
6	4	B	3.80	NA	NA	NA	9.90	363.00	8.90	4.00	NA	35.00	7.70	26.80	16.10	0.54
6	12	B	4.00	2.05	82.69	1.25	11.00	429.00	9.80	4.40	788.00	34.80	7.30	27.30	15.40	0.53
6	20	A	3.80	2.17	84.21	1.17	10.80	385.00	9.10	4.30	NA	35.00	8.50	26.00	16.40	0.53
6	28	A	3.80	2.15	84.00	1.01	11.20	409.00	9.50	3.70	629.20	34.90	7.80	26.60	16.10	0.54
8	0	W	4.10	2.34	85.96	1.06	10.40	275.00	7.90	4.40	119.00	25.40	10.90	13.50	14.30	0.51
8	4	A	3.90	NA	NA	NA	10.20	290.00	7.20	5.20	NA	26.10	10.40	15.10	13.70	0.50
8	12	A	4.20	2.21	84.48	1.35	12.30	275.00	8.70	4.50	114.70	25.60	9.70	15.40	13.10	0.50
8	20	B	4.10	2.27	84.91	1.11	11.90	240.00	8.10	3.60	NA	26.00	10.10	14.90	14.20	0.51
8	28	B	4.00	2.27	85.19	0.99	11.40	254.00	8.50	3.40	101.70	25.80	9.90	15.00	14.20	0.52

No	Wk	Groups	Alb	Ktv	URR	nPCR	Hb	Plt	Ca	P	iPTH	BMI	LTI	FTI	EFW	ECW/TBW
9	0	W	4.10	2.07	82.19	1.64	10.40	328.00	7.70	6.10	8.31	25.90	9.40	15.70	14.10	0.51
9	4	B	4.00	NA	NA	NA	10.80	267.00	8.30	4.90	NA	25.70	8.60	16.60	13.50	0.51
9	12	B	4.20	2.46	87.30	1.34	10.70	214.00	8.50	3.90	9.08	26.20	8.60	16.90	13.90	0.52
9	20	A	4.00	2.27	85.33	1.63	11.20	300.00	8.10	4.00	NA	26.20	8.60	16.90	13.90	0.52
9	28	A	4.10	2.50	87.88	1.24	12.40	268.00	8.10	5.60	8.65	25.90	8.50	17.00	13.20	0.51
10	0	W	3.20	0.95	81.98	0.95	10.40	183.00	8.60	2.10	198.10	21.90	10.60	9.90	13.40	0.51
10	4	A	3.70	NA	NA	NA	12.10	180.00	8.40	3.70	NA	22.30	12.30	8.30	14.90	0.52
10	12	A	3.80	2.28	85.14	1.34	11.70	167.00	8.40	3.50	264.70	22.30	12.40	8.30	15.00	0.52
10	20	B	3.20	2.54	87.18	0.86	8.50	195.00	8.40	3.10	NA	22.20	10.60	9.80	14.60	0.53
10	28	B	3.40	2.09	82.14	0.93	9.40	177.00	9.90	4.00	120.30	22.20	11.50	8.90	14.90	0.53
11	0	W	3.90	2.62	88.24	1.70	11.30	231.00	9.00	3.80	727.10	20.10	11.80	7.20	12.20	0.50
11	4	A	4.00	NA	NA	NA	11.90	222.00	7.90	4.20	NA	19.90	12.30	6.90	11.50	0.47
11	12	A	4.00	2.72	89.09	1.78	11.90	224.00	8.30	4.30	720.10	21.10	11.40	8.80	11.90	0.49
11	20	B	3.90	2.98	90.77	1.39	10.30	216.00	8.90	2.40	NA	20.80	10.60	9.60	11.10	0.48
11	28	B	4.00	3.04	91.07	1.47	10.90	228.00	9.30	4.80	182.10	20.90	10.50	9.70	11.30	0.49
13	0	W	4.00	1.02	57.89	1.46	11.10	222.00	7.60	8.00	108.00	37.60	16.80	20.70	25.70	0.47
13	4	B	3.80	NA	NA	NA	10.60	192.00	7.60	8.60	NA	37.70	18.00	19.60	26.40	0.46
13	12	B	4.00	1.13	61.84	1.60	11.40	230.00	9.50	7.20	82.40	37.30	16.90	20.10	25.90	0.47
13	20	A	3.60	1.38	69.64	1.19	10.00	207.00	8.00	6.30	NA	37.70	18.80	18.60	27.00	0.46
13	28	A	3.90	1.36	68.06	1.49	12.10	221.00	8.50	8.30	93.68	37.20	17.10	20.20	25.20	0.46
14	0	W	4.10	1.99	80.65	1.39	12.10	219.00	9.10	4.30	388.70	23.40	10.60	11.50	15.90	0.52

No	Wk	Groups	Alb	Ktv	URR	nPCR	Hb	Plt	Ca	P	iPTH	BMI	LTI	FTI	EFW	ECW/TBW
14	4	A	3.60	NA	NA	NA	11.50	248.00	8.50	5.40	NA	23.40	11.10	11.30	15.50	0.50
14	12	A	4.00	2.19	84.06	1.40	12.30	239.00	9.10	6.90	386.80	23.50	10.20	12.10	15.50	0.52
14	20	B	3.40	2.35	NA	0.97	10.60	209.00	7.60	6.80	NA	23.30	8.70	13.40	14.80	0.53
14	28	B	3.70	2.09	82.76	1.36	11.40	192.00	8.90	5.00	335.90	22.80	8.10	13.50	14.40	0.54

คำย่อ No, เลขประจำตัว, Wk, สัปดาห์ที่, Groups, กลุ่ม, W, wash out, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองมาตรฐาน, A, กลุ่ม A, การฟอกเลือดด้วยตัวกรองรูใหญ่พิเศษ, B, กลุ่ม B, การฟอกเลือดวิธีฮีโมโดอะฟิวเดรชัน, Alb, serum albumin, ระดับอัลบูมินในเลือด, Ktv, spKt/Vurea, ค่าการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก, URR, urea reduction ratio, อัตราการลดลงของยูเรีย, nPCR, normalized protein catabolic rate, อัตราการสลายโปรตีน, Hb, hemoglobin, เม็ดเลือดแดงในเลือด, Plt, platelet, จำนวนเกร็ดเลือด, Ca, calcium, แคลเซียม, P, phosphate, ฟอสเฟต, BMI, body mass index, ดัชนีมวลกาย, LTI, lean tissue index, ดัชนีมวลกายที่ปราศจากไขมัน, FTI, fat tissue index, ดัชนีไขมันในร่างกาย, ECW/TBW, extracellular water, สารน้ำนอกเซลล์, EFW, extracellular water, สารน้ำนอกเซลล์ในร่างกาย, NA, non-applicable

บรรณานุกรม

1. Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;57(3):1176-81.
2. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. Causes of death in dialysis patients: racial and gender differences. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(5):1231-42.
3. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1 Suppl 1):S1-420, a6-7.
4. Chuasuwan A. Thailand renal replacement therapy year 2014. 2014.
5. Ritz E, Bommer J. Cardiovascular problems on hemodialysis: current deficits and potential improvement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1:S71-8.
6. Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;38(2):136-48.
7. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
8. Hung SC, Kuo KL, Wu CC, Tarng DC. Indoxyl Sulfate: A Novel Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).
9. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies. *Toxins (Basel).* 2016;8(12).
10. Maheshwari V, Thijssen S, Tao X, Fuertinger D, Kappel F, Kotanko P. A novel mathematical model of protein-bound uremic toxin kinetics during hemodialysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):10371.
11. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J.* 2010;31(14):1771-9.
12. Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1551-8.

13. Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ. Meta-Analysis of the Associations of p-Cresyl Sulfate (PCS) and Indoxyl Sulfate (IS) with Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Chronic Renal Failure. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132589.
14. Meert N, Waterloos MA, Van Landschoot M, Dhondt A, Ledebro I, Glorieux G, et al. Prospective evaluation of the change of predialysis protein-bound uremic solute concentration with postdilution online hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2010;34(7):580-5.
15. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii22-iii7.
16. Ronco C, Marchionna N, Brendolan A, Neri M, Lorenzin A, Martinez Rueda AJ. Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii41-iii7.
17. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):165-72.
18. Zickler D, Schindler R, Willy K, Martus P, Pawlak M, Storr M, et al. Medium Cut-Off (MCO) Membranes Reduce Inflammation in Chronic Dialysis Patients-A Randomized Controlled Clinical Trial. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169024.
19. Garcia-Prieto A, Vega A, Linares T, Abad S, Macias N, Aragoncillo I, et al. Evaluation of the efficacy of a medium cut-off dialyser and comparison with other high-flux dialyzers in conventional haemodialysis and online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2018;11(5):742-6.
20. Tsuchida K, Minakuchi J. Albumin loss under the use of the high-performance membrane. *Contrib Nephrol*. 2011;173:76-83.
21. De Smet R, Dhondt A, Eloit S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):2006-12.
22. Guest S. Hypoalbuminemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2013;29:55-60.
23. Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(6):923-7.

24. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):198-207.
25. Khemnark N, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Limjariyakul M, Wittayalerpanya S, Leelahavanichkul S, et al. Comparison of large molecular uremic toxin removal between hemodialysis using high cut-off membrane plus hemoperfusion and high-efficiency online hemodiafiltration: A crossover randomized controlled trial. [Abstract] *ISHD*. 2017;122:P-33.
26. Casino FG, Pedrini LA, Santoro A, Mandolfo S, David S, De Cristofaro V, et al. A simple approach for assessing equilibrated Kt/V beta 2-M on a routine basis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(9):3038-44.
27. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):978-84.
28. Maheshwari V, Thijssen S, Tao X, Fuertinger DH, Kappel F, Kotanko P. In silico comparison of protein-bound uremic toxin removal by hemodialysis, hemodiafiltration, membrane adsorption, and binding competition. *Sci Rep*. 2019;9(1):909.
29. Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Srisawat N, Mahatanan N, Tungsanga K, Praditpornsilpa K, et al. Ten-Year Survival of End-Stage Renal Disease Patients Treated with High-Efficiency Online Hemodiafiltration: A Cohort Study of a Center in South East Asia. *Nephron*. 2018;139(2):150-8.
30. Mair RD, Sirich TL, Meyer TW. Uremic Toxin Clearance and Cardiovascular Toxicities. *Toxins (Basel)*. 2018;10(6).
31. Maduell F. Hemodiafiltration versus conventional hemodialysis: Should "conventional" be redefined? *Semin Dial*. 2018;31(6):625-32.
32. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL. Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2859-74.
33. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled

individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(6):978-84.

34. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". *Ther Apher Dial*. 2015;19 Suppl 1:67-92.

35. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii12-iii21.

36. van Gelder MK, Abrahams AC, Joles JA, Kaysen GA, Gerritsen KGF. Albumin handling in different hemodialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(6):906-13.

37. Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(8):2421-30.

38. Girndt M, Fiedler R, Martus P, Pawlak M, Storr M, Bohler T, et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1333-40.

39. Zickler D, Willy K, Girndt M, Fiedler R, Martus P, Storr M, et al. High cut-off dialysis in chronic haemodialysis patients reduces serum procalcific activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1706-12.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ธีระชัย ธรรมมาธิวัฒน์
วัน เดือน ปี เกิด	12 ธันวาคม 2529
สถานที่เกิด	จังหวัดเพชรบูรณ์
วุฒิการศึกษา	- แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ - ประกาศนียบัตรบัณฑิตชั้นสูง ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก สาขาวิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย - วุฒิบัตร สาขาอายุรศาสตร์ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
ที่อยู่ปัจจุบัน	23 ถ.ผดุงราษฎร์ ต.หล่มสัก อ.หล่มสัก จ.เพชรบูรณ์ 67110
ผลงานตีพิมพ์	ยังไม่มีผลงานตีพิมพ์
รางวัลที่ได้รับ	2562 เข้ารับสุดท้าย "Best Fellow Research Award" งานประชุม ประจำปี ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 35 2560 เข้ารับสุดท้าย "Fee paper (Oral presentation)" งานประชุม ประจำปี ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ครั้งที่ 33 2560 เข้ารับสุดท้าย "Graduate Research Competition 2017 for Residents" คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2560 หัวหน้าแพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3 ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 2559 หัวหน้าแพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์