

การศึกษาการลดลงของระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือด
ด้วยการฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมิน



นางสาว อุษณีย์ บุญศรีรัตน์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

STUDY OF BILIRUBIN REDUCTION RATIO BY SINGLE-PASS ALBUMIN DIALYSIS
(SPAD) IN LIVER DISEASE

Ms. Ussanee Boonsrirat



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

ชื่อนี้ นุญศรีรัตน์ : การศึกษาการลดลงของระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับที่มีระดับบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดด้วยการฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมิน (STUDY OF BILIRUBIN REDUCTION RATIO BY SINGLE-PASS ALBUMIN DIALYSIS (SPAD) IN LIVER DISEASE) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เข็มมออง, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : นพ. นีต เศษะวัฒน์วรรณนา. 76 หน้า



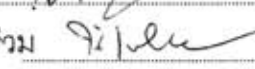
ตับวายเฉียบพลัน (acute liver cell failure) เป็นสาเหตุการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับโดยพบว่าถ้าผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplant) จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงและถ้ามีภาวะไตวายร่วมด้วย (hepato-renal syndrome) อัตราการเสียชีวิตจะสูงถึงร้อยละ 95 ปัจจุบันการปลูกถ่ายตับเป็นการรักษามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับสำหรับผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันรุนแรงแต่ต้องอาศัยการรับบริจาคอวัยวะ บุคลากรตลอดจนเครื่องมือที่มีความจำเพาะ ทำให้การปลูกถ่ายตับไม่แพร่หลาย ระบบทดแทนตับถือเป็นการรักษาประคับประคองในผู้ป่วยตับวายและพบว่าช่วยลดอัตราการตายเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว ระบบทดแทนตับที่นิยมในปัจจุบันคือระบบ MARS ซึ่งในประเทศไทยยังคงเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูงรวมทั้งต้องอาศัยบุคลากรและเครื่องมือจำเพาะ นำไปสู่การนำการฟอกเลือดด้วยวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินซึ่งใช้การฟอกเลือดแบบ CVVHD ร่วมกับน้ำยาอัลบูมิน dialysate อันเป็นระบบที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวิกฤติที่มีไตวายเฉียบพลันมาใช้เป็นระบบทดแทนตับเพื่อขจัดสารพิษที่เกิดจากภาวะตับวายได้

ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะบิลิรูบินในกระแสเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 12 ราย โดยผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินจำนวน 1-5 ครั้งเป็นเวลานานครั้งละ 6 ชั่วโมง วัดระดับบิลิรูบินรวม บิลิรูบิน conjugated แอมโมเนีย ยูเรีย และครีเอตินีนก่อนและหลังการฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินที่ 2 ชั่วโมง

ผลการศึกษาพบว่า การฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินสามารถลดระดับบิลิรูบินรวม บิลิรูบิน conjugated ยูเรียและครีเอตินีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีร้อยละการลดลงของระดับบิลิรูบินรวม 22.9 ± 3.8 ร้อยละการลดลงของระดับบิลิรูบิน conjugated 20.9 ± 5 ร้อยละการลดลงของยูเรีย 19 ± 4.1 และครีเอตินีน 27.7 ± 13.1 ไม่พบความแตกต่างของระดับแอมโมเนีย ความดันโลหิตเฉลี่ยก่อนและหลังการฟอกเลือดด้วยซิงเกิลพาสอัลบูมินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการฟอกเลือดด้วยวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมิน พบอัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 ร้อยละ 16.7

กล่าวโดยสรุป การฟอกเลือดวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินเป็นระบบทดแทนตับที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการลดระดับบิลิรูบินในเลือด สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายและไม่สามารถใช้ระบบทดแทนตับวิธีอื่นได้

ภาควิชา _____ อายุรศาสตร์ _____
สาขาวิชา _____ อายุรศาสตร์ _____
ปีการศึกษา _____ 2549 _____

ลายมือชื่อนิสิต _____ 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา _____ 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม _____ 

4874819830 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS : BILIRUBIN REDUCTION RATIO/ SINGLE-PASS ALBUMIN DIALYSIS/ LIVER FAILURE

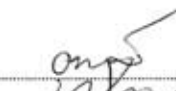
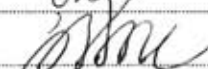
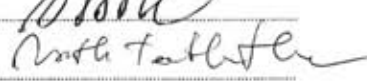
USSANEE BOONSIRIRAT : STUDY OF BILIRUBIN REDUCTION RATIO BY SINGLE- PASS ALBUMIN DIALYSIS (SPAD) IN LIVER DISEASE. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EAM-OMG, M.D, NORTH TECHAWATHANAWANNA, M.D. 76 pp.

Background: Liver failure resulting from different causes and its concomitant complication represent difficult-to-treat conditions with high mortality rates, despite improved therapeutic modalities in intensive care medicine. The accumulation of albumin-bound metabolites that are normally cleared by the liver, such as bilirubin and ammonia, contributes substantially to the development of multiorgan dysfunction in these clinical situations. Liver transplantation is a goal standard treatment but organ sharing and high-urgency status like patients with acute or acute on-top chronic liver failure are still major problems. Artificial support system reduce mortality in liver failure compared with standard medical therapy thus could be used for bridging or supportive therapy.

Methods: 12 patients with liver disease and accompanying hyperbilirubinemia (total bilirubin > 20 mg/dL) were treated with Single-pass albumin dialysis on 1-5 consecutive days for 6 hr. Serum total bilirubin, conjugated bilirubin, urea and creatinine were measured before and 2 hr. after treatment.

Results: Single-pass albumin dialysis treatment significantly improved levels of total bilirubin, conjugated bilirubin, urea and creatinine ($p < 0.05$ for all parameters). Reduction ratio of total bilirubin was $22.9 \pm 3.8\%$, conjugated bilirubin was $20.9 \pm 5\%$, urea was $19 \pm 4.1\%$ and creatinine was $27.7 \pm 13.1\%$. No significant difference between serum ammonia before and after treatment ($p = 0.32$). No significant change in mean arterial pressure during treatment. No treatment related complications was found. The 15-day in hospital survival was 16.7%.

Conclusion: Single-pass albumin dialysis is a safe supportive therapy for patients with liver failure. A significant improvement of the biochemical milieu was observed already after treatment.

Department Medicine Student's signature 
 Field of study Medicine Advisor's signature 
 Academic year 2006 Co-advisor's signature 

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เข็มอ่อน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้ด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน และการทำวิจัย รวมทั้งให้คำปรึกษาแนะนำ ช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์น็อต เตชะวัฒนวรรณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้ความรู้ด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน และการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตริธรธนากุล ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน ผู้ให้คำปรึกษาด้านเทคนิคการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินและการทำวิจัย

ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไตทุกท่านผู้ให้ความช่วยเหลือและร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินที่เข้าร่วมการวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไตทุกท่านซึ่งมีจิตใจเอื้อเฟื้อและได้ให้กำลังใจสนับสนุนการวิจัยโดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ขอขอบคุณ พี่และน้อง ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	6
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	7
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	7
วิธีดำเนินการวิจัย.....	7
ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	8
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
คำจำกัดความและการเปลี่ยนแปลงของภาวะตัวเบา.....	9
การรักษาทดแทนตับ.....	10
ความแตกต่างระหว่างระบบทดแทนตับที่ไม่ใช่เซลล์แบบต่างๆ.....	26
3 วิธีการวิจัย.....	33
ประชากรและตัวอย่าง.....	33
การสังเกตและการวัด.....	34
การรวบรวมข้อมูล.....	40
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	41

	หน้า
4 ผลการวิจัย.....	42
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	42
ประสิทธิภาพการขจัดบิลิรูบิน ยูเรีย ครีเอตินีนและแอมโมเนียในเลือด.....	44
ระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate.....	47
ภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน.....	47
อัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 วัน.....	48
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	49
อภิปรายผลการวิจัย.....	49
ข้อเสนอแนะ.....	52
รายการอ้างอิง.....	53
ภาคผนวก.....	58
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	75

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	43



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1.1	แสดงผลที่เกิดจากภาวะตับวายเฉียบพลันและการคั่งของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือด.....	2
1	แสดงระบบ MARS.....	4
2	แสดงระบบ SPAD.....	5
3	แสดงหลักการขจัดสารของการฟอกเลือดที่ใช้น้ำยาอัลบูมิน.....	6
4	แสดงความสัมพันธ์ของหน้าที่ของตับและภาวะตับวาย.....	10
5	แสดงระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์ (bioartificial liver system).....	11
6	แสดงระบบ plasmafiltration/bilirubin adsorption.....	13
7	แสดงระบบ MARS.....	14
8	แสดงระบบ Prometheus.....	16
9	เปรียบเทียบคุณสมบัติการขจัดสาร (sieving coefficient) ระหว่างตัวกรองของ Albuflow และตัวกรอง F60S.....	17
10	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับบิลิรูบินและ bile acids ในกระแสเลือดของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT).....	18
11	แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยความดันโลหิต MAP (mean arterial pressure) ของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT).....	19
12	แสดงการเปลี่ยนแปลงของดัชนีแรงต้านทานของเส้นเลือด SVRI (systemic vascular resistant index) ของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT).....	20
13	เปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดลงของสารต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus และ MARS.....	21
14	แสดงระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD).....	22
15	แสดงโครงสร้างและตำแหน่ง ligand binding ที่สำคัญของอัลบูมิน.....	23
16	แสดงระบบ CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration).....	24

	หน้า
17	แสดงระบบ CWHD (continuous venovenous hemodialysis)..... 26
18	แสดงคุณสมบัติยอมให้น้ำเลือดผ่านได้ (unselective transmembrane-passage) และโครงสร้างเมมเบรนของระบบ plasmafiltration/bilirubin adsorption..... 27
19	แสดงโครงสร้างเมมเบรน Albuflow ของระบบ Prometheus..... 28
20	แสดงโครงสร้างแผ่นตัวกรองของการฟอกเลือดที่ใช้อัลบูมิน (MARS และ SPAD)..... 29
21	แสดงความจำเป็นของการคัดเลือกสารในเลือดผ่านตัวกรองของระบบทดแทนไต เรียงลำดับจากน้อยไปมาก..... 31
3.1	แสดงหลักการของระบบ SPAD..... 37
3.2	ระบบ SPAD ที่ใช้การต่อวงจรด้วยระบบฟอกเลือด CWHD แบบ separated system..... 38
3.3	แสดงการต่อน้ำยาฟอกเลือดอัลบูมิน (albumin dialysate) กับตัวกรองโดยใช้ตัวต่อสามทาง (three way connector) ทางด้าน venous port..... 39
3.4	แสดงถุงเก็บน้ำยา dialysate ที่ผ่านการฟอกแล้ว..... 39
3.5	แสดงเครื่อง Aquarius เป็นระบบ integrated system..... 40
4.1	แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมและบิลิรูบิน conjugated ก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD..... 44
4.2	แสดงระดับแอมโมเนียในเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD..... 45
4.3	แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรียก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD..... 46
4.4	แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของครีเอตินีนก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD..... 46
4.5	แสดงความแตกต่างของระดับบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 2, 4 และ 6 ชั่วโมง..... 47

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

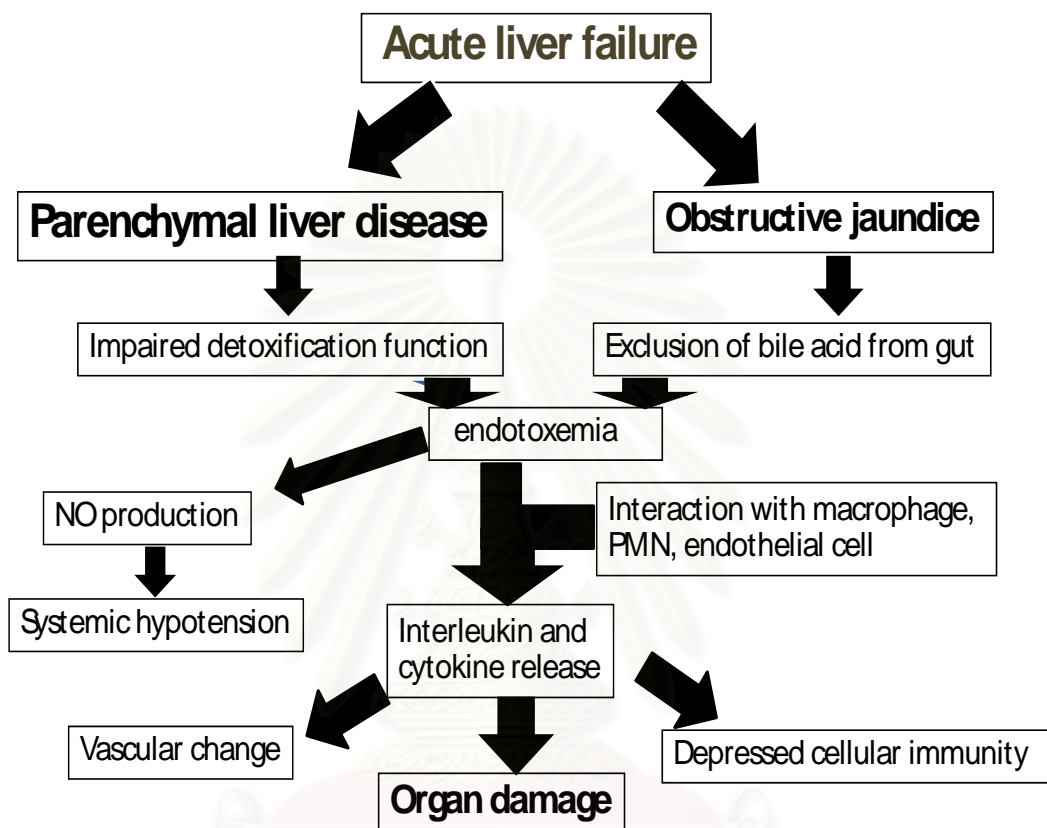
ตับวายเฉียบพลัน (acute liver cell failure) เป็นสาเหตุการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับโดยพบว่าถ้าผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (liver transplant) จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงและถ้ามีภาวะไตวายร่วมด้วย (hepato-renal syndrome) อัตราการเสียชีวิตจะสูงถึงร้อยละ 95[1] ปัจจุบันการปลูกถ่ายตับเป็นการรักษามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับสำหรับผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันรุนแรงแต่ต้องอาศัยการรับบริจาคอวัยวะ บุคลากรตลอดจนเครื่องมือที่มีความจำเพาะ ทำให้การปลูกถ่ายตับไม่แพร่หลายและในประเทศไทยยังคงเป็นการรักษาที่ทำได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาระบบทดแทนตับ (extracorporeal hepatic support system) เพื่อรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันอย่างแพร่หลาย ระบบทดแทนตับต่างๆสร้างขึ้นเพื่อทดแทนการทำงานของตับในด้านการสร้างสารที่จำเป็น เช่น โปรตีนที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด ไขมัน และขจัดสารต่างๆ (detoxification)

ตับมีหน้าที่หลัก 3 ประการคือ

- สร้างสารที่จำเป็น (synthesis) ได้แก่การสร้างโปรตีนที่ใช้ในกระบวนการการแข็งตัวของเลือด สร้างไขมันที่จำเป็นในร่างกาย
- Biotransformation เป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงของสารเพื่อให้สารต่างๆมีความเป็นพิษลดลงทั้งสารจากภายนอกในร่างกายเช่นยา และสารที่เกิดจากกระบวนการเมตาบอลิซึมภายในร่างกาย
- การขจัดสาร (excretion) ทั้งสารที่ละลายในไขมัน (lipophilic toxins) และสารที่ละลายน้ำ (water-soluble toxins)

เมื่อเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันจะทำให้หน้าที่หลักของตับเสียไปเกิดการคั่งของสารต่างๆทั้งสารจากภายนอกในร่างกายและสารภายในร่างกายส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆผิดปกติ สารที่เกิดจากภาวะตับวายและส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆผิดปกติคือบิลิรูบิน โดยบิลิรูบินที่คั่งในกระแสเลือดทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ การทำงานของไตผิดปกติจากภาวะสูญเสียเกลือโซเดียมทางปัสสาวะ (natriuresis) เกิดการหลั่งสารไนตริกออกไซด์ สาร cytokines และ interleukin ต่างๆส่งผลให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือดทั่วร่างกาย (systemic vasodilatation) ทำ

ให้ความดันโลหิตลดต่ำลง ได้แสดงผลของภาวะตับวายเฉียบพลันและการคั่งของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดดังแผนภูมิที่ 1



รูปที่ 1.1 แสดงผลที่เกิดจากภาวะตับวายเฉียบพลันและการคั่งของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือด

นอกจากนี้การคั่งของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดอันเป็นผลจากภาวะตับวายมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตและเป็นส่วนหนึ่งในข้อบ่งชี้ของภาวะตับวายเฉียบพลันที่ควรได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนตับตามเกณฑ์ของ King's college โดยเกณฑ์ของ King's college ประกอบด้วย

1. กลุ่มที่ตับวายเฉียบพลันเกิดจากยา acetaminophen มีเกณฑ์ดังนี้

- มีภาวะความเป็นกรดในเลือดที่ $\text{pH} < 7.3$ โดยไม่คำนึงถึงการมีภาวะซีมจากตับวายร่วมด้วย (hepatic encephalopathy) หรือ
- มีค่า prothrombin time มากกว่า 100 วินาที ($\text{INR} > 6.5$) และระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 3.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีมจากตับวายร่วมระดับ 3 และ 4

2. กลุ่มที่ตับวายฉับพลันเกิดจากสาเหตุอื่น (non-acetaminophen) มีเกณฑ์ดังนี้

- มีค่า prothrombin time มากกว่า 100 วินาที (INR > 6.5) โดยไม่คำนึงถึงการมีภาวะซีมจากตับวายร่วมด้วย (hepatic encephalopathy) หรือ

- มีเกณฑ์ที่เข้าได้อย่างน้อย 3 ข้อดังต่อไปนี้

ก. อายุน้อยกว่า 10 ปีหรือมากกว่า 40 ปี

ข. ภาวะตับวายฉับพลันเกิดจากไวรัสตับอักเสบบอื่นที่ไม่ใช่ไวรัสตับอักเสบบเอและบี

(Non- A and Non-B hepatitis) ตับอักเสบบจากยาฮาโลเทน (halothane hepatitis) และตับอักเสบบจากยาแบบ idiosyncratic drug reactions

ค. เกิดภาวะเหลือง (jaundice) ก่อนมีภาวะซีมจากตับวายนานกว่า 7 วัน

ง. มีค่า prothrombin time มากกว่า 50 วินาที (INR > 3.5)

จ. มีระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดมากกว่า 17.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ระบบ bioartificial เช่น การเพาะเซลล์ตับ (cultured human hepatoma cell or suspended porcine hepatocytes) เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นเพื่อทดแทนหน้าที่ของตับทั้งในด้านการสร้างและขจัดสารต่างๆ แต่เป็นการรักษาที่ซับซ้อน มีค่าใช้จ่ายสูงและยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนชัดเจน ภาวะล้มเหลวในการขจัดสารต่างๆ เป็นสาเหตุทำให้ภาวะตับวายฉับพลันเลวลงอย่างรวดเร็วจึงมีการสร้างระบบทดแทนตับอื่นซึ่งทำหน้าที่ทดแทนตับเฉพาะด้านขจัดสารต่างๆ เพียงอย่างเดียว

สารพิษที่คั่งและมีความสำคัญในภาวะตับวายฉับพลันรุนแรงส่วนใหญ่เป็นสารที่ละลายในไขมัน (lipophilic toxins) และจับกับโปรตีนสูง (highly protein bound toxins) พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบธรรมดา (conventional hemodialysis) การฟอกเลือดด้วยวิธี hemofiltration, hemodiafiltration, hemoperfusion และ plasma exchange ไม่สามารถขจัดสารเหล่านี้ได้

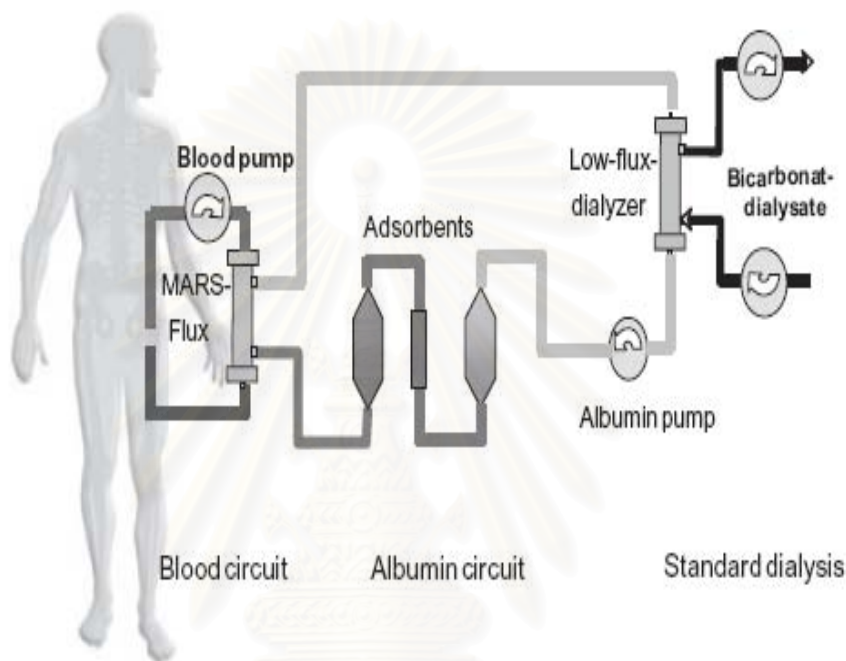
ระบบ MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) เป็นระบบฟอกเลือดที่สร้างขึ้นเพื่อขจัดสารสะสมซึ่งเกิดจากตับวายฉับพลันโดยสามารถขจัดสารที่ละลายในไขมันและจับกับโปรตีนสูงได้ หลักการทำงานของ MARS ประกอบด้วย

- ส่วน albumin dialysis ประกอบด้วยตัวกรอง MARS flux และ adsorption columns โดยใช้สารละลายอัลบูมินร้อยละ 20 เป็นน้ำยาผ่านตัวกรอง MARS flux จับสารที่ละลายน้ำ (water soluble solutes) อาศัยกระบวนการแพร่ที่เกิดขึ้น ส่วนสารที่ละลายในไขมันและจับกับโปรตีนจะถูกดูดซับด้วยกระบวนการ adsorption

หลังจากนั้นสารละลายอัลบูมินจะถูกดูดซับสารพิษด้วย adsorption columns ซึ่งอาศัยหลักการละลายแกนกลางของสาร(deligandization)

- ส่วนฟอกเลือดหรือ hemofiltration

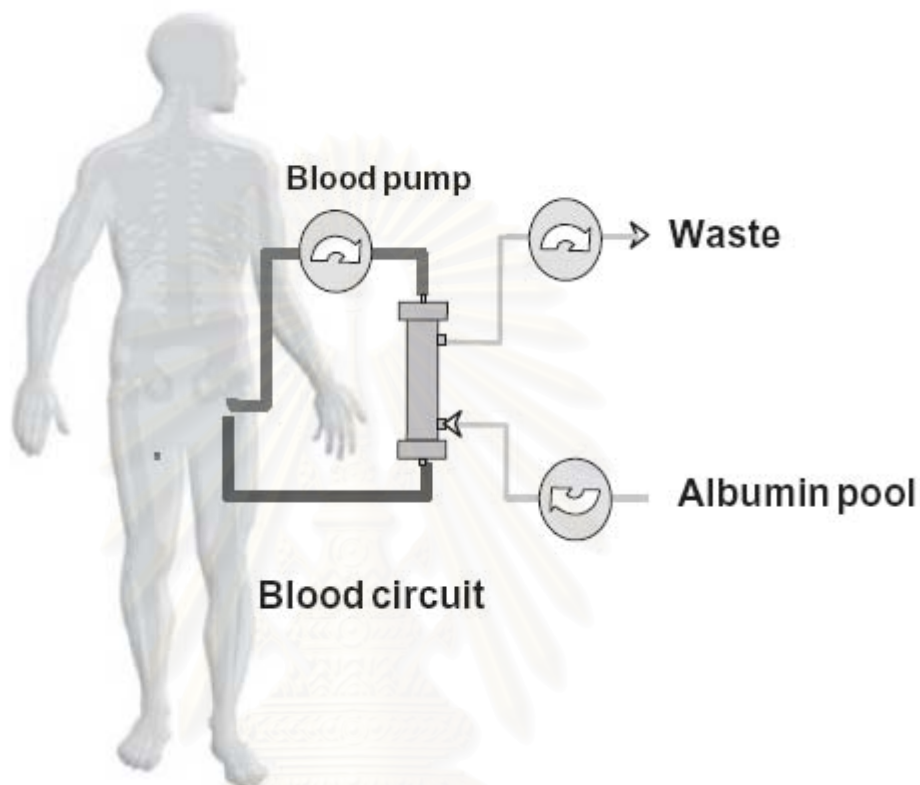
ได้แสดงระบบ MARS ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงระบบ MARS ประกอบด้วยส่วน albumin dialysis มีตัวกรอง MARS flux และ adsorption columns และส่วนฟอกเลือด (standard dialysis)

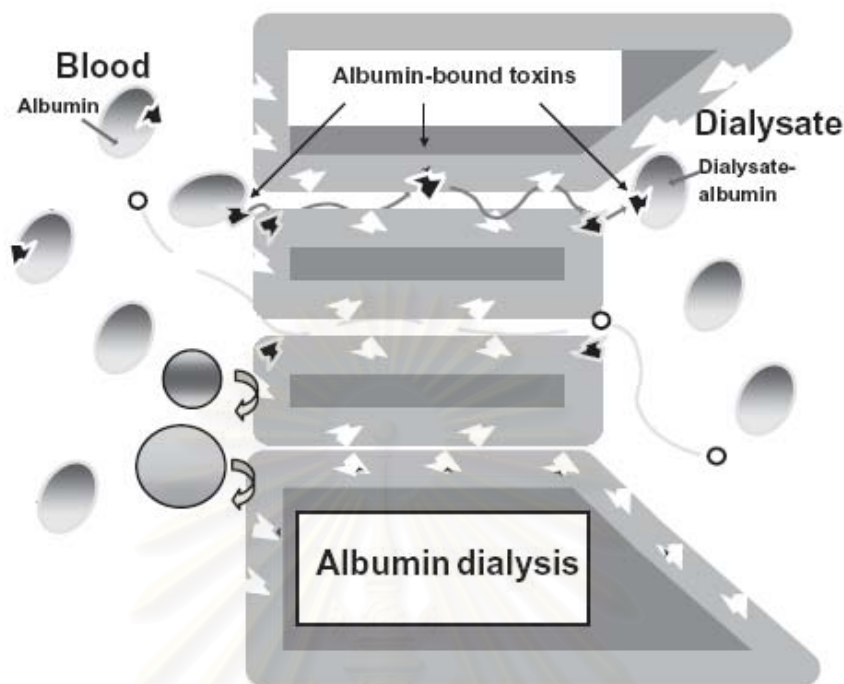
พบว่าระบบ MARS มีราคาแพง สลับซับซ้อน ต้องอาศัยเครื่องและบุคลากรที่มีความชำนาญเฉพาะ นอกจากระบบ MARS แล้วยังมีการฟอกเลือดด้วยวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (Single-Pass Albumin Dialysis; SPAD) ซึ่งเป็นการฟอกเลือดด้วยการใช้สารละลายอัลบูมินเช่นเดียวกับ MARS แต่สามารถใช้เครื่องมือและบุคลากรของการฟอกเลือดทั่วไปได้ หลักการทำงานของ การฟอกเลือดด้วยวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) คือการใช้อัลบูมินเป็นตัวพาสสารพิษที่จับกับโปรตีน (protein-bound toxins) อันเป็นผลจากภาวะตับวายในกระแสเลือดมาขังน้ำยาฟอกเลือด ส่วนสารพิษที่ละลายน้ำ (water-soluble substances) ขจัดได้ด้วยวิธีการแพร่ผ่านตัวกรอง (diffusion) ได้แสดงระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) ในรูปที่ 2 และการขจัดสารพิษด้วยอัลบูมินในรูปที่ 3 การฟอกเลือดด้วยวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) สามารถลดระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับ

วายเป็นผู้ป่วยโรคไตด้วยปั๊มที่มีประสิทธิภาพสูงและอาจนำไปสู่การลดลงของภาวะทุพพลภาพและอัตราตายในผู้ป่วยโรคไตด้วยปั๊มที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงได้



รูปที่ 2 แสดงระบบ SPAD ซึ่งประกอบด้วยส่วนน้ำยาอัลบูมินร่วมกับระบบฟอกเลือดแบบ CVVHD (continuous venovenous hemodialysis)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3 แสดงหลักการขจัดสารของการฟอกเลือดที่ใช้น้ำยาอัลบูมิน

การศึกษาร่วมของ Sauer และคณะ[12] ศึกษาประสิทธิภาพการขจัดสารพิษ (detoxification) ในหลอดทดลอง (in vitro) ระหว่างระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) ระบบฟอกเลือดในผู้ป่วยวิกฤติแบบ CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration) และระบบทดแทนตับ MARS ผลการศึกษาพบว่าระบบ SPAD และระบบ CVVHDF ลดระบบแอมโมเนียได้ดีกว่า MARS และระบบ SPAD มีประสิทธิภาพในการลดระดับบิลิรูบินดีกว่าระบบ MARS เมื่อนำระบบ MARS ใช้ร่วมกับระบบฟอกเลือด CVVHDF พบว่าประสิทธิภาพการลดระดับบิลิรูบินและ bile acids ดีขึ้นเทียบเท่ากับระบบ SPAD แต่การลดระดับแอมโมเนียยังด้อยกว่า ส่วนประสิทธิภาพการขจัดสารที่ละลายน้ำ (water soluble substance) ได้พบว่าเทียบเท่ากันทั้ง 3 ระบบ

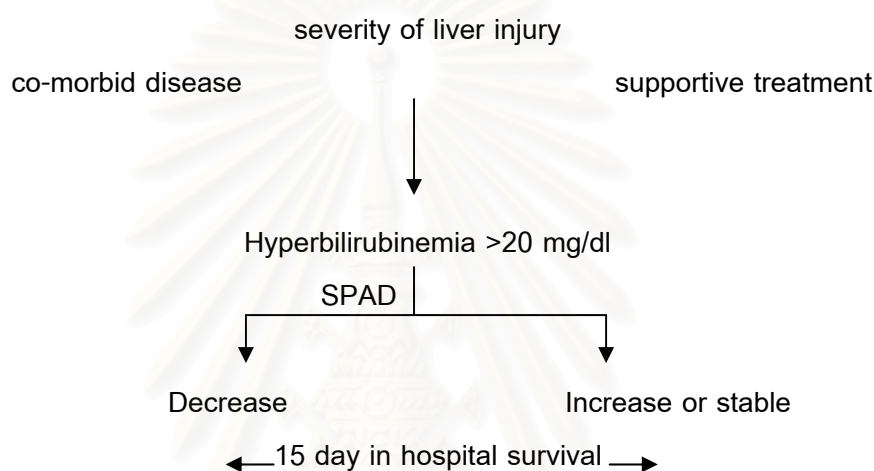
1.2 คำถามการวิจัย

การฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) สามารถลดระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดได้หรือไม่ และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) มีอัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 วันอย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงการลดลงของระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับโดยการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกล็ดพาสอัลบูมิน

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.5 วิธีดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ experimental study โดยการตรวจวัดระดับบิลิรูบินในกระแสเลือด และเก็บข้อมูลทางคลินิก แล้วทำการวิเคราะห์เพื่อหาร้อยละของการลดลงของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดและร้อยละของการรอดชีวิตภายหลังเข้ารับการรักษาที่ 15 วัน

1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดจะได้รับการแนะนำวิธีการรักษาอื่นที่เป็นมาตรฐานและแพร่หลายคือการเปลี่ยนตับ การฟอกเลือดด้วย MARS ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทำได้ จึงแนะนำให้ทำ SPAD และมีหนังสือยินยอมจากผู้ป่วยก่อนการทำ SPAD ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากประชากรเป้าหมายเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนไม่มากนักอาจส่งผลให้จำนวนประชากรที่ต้องการศึกษาน้อย ทำให้คุณค่าของงานวิจัยนี้ ลดลง

1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถใช้การฟอกเลือดวิธี SPAD เป็นการทดแทนหน้าที่ของตับในแง่ detoxification ชั่วคราวโดยเฉพะสารที่จับกับโปรตีน (protein bound substance) ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย ชับพลันหรือตับวายชับพลันซ้ำตับวายเรื้อรังเพื่อรอเวลาการเกิดเซลล์ตับขึ้นมาใหม่ (hepatic regeneration) หรือได้รับการปลูกถ่ายตับ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

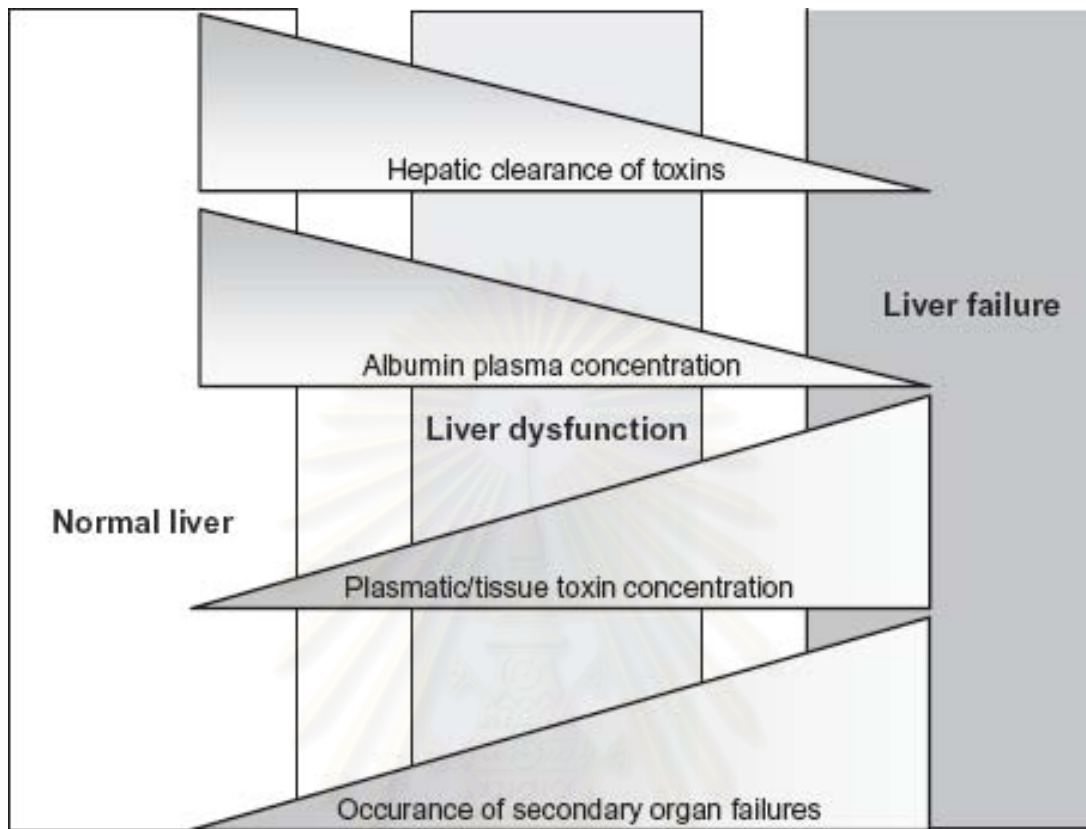
2.1 คำจำกัดความและการเปลี่ยนแปลงของภาวะตับวาย

ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure:ALF) หมายถึง ภาวะที่มีการสูญเสียการทำงานของตับอย่างรวดเร็วโดยประเมินจากการมีค่า prothrombin time ที่ยาว, การลดลงของ factor V, การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ, ภาวะซึมจากตับวาย (hepatic encephalopathy) และที่พบบ่อยคือภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือด[2-4] หากลักษณะดังกล่าวเกิดในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังอยู่ก่อนจะเรียกภาวะตับวายเฉียบพลันซ้ำ(acute ontop chronic liver failure:ACLF)

ภายหลังจากการมีภาวะตับวายหรือการบาดเจ็บของตับส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงมากมายในลักษณะ hyperdynamic circulation คือ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นหัวใจ ปริมาณพลาสมาดัชนีหัวใจ (cardiac index) และพบการลดลงของ mean arterial pressure (MAP) ,systemic vascular resistance นำไปสู่ภาวะความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆและความดันโลหิตต่ำ

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวที่ชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากการสะสมของ nitric oxide (NO) เป็นปัจจัยสำคัญส่งผลให้เส้นเลือดมีการขยายตัว (vasodilatation) เกิดภาวะ portal hypertension, relative hypovolemia และมีการลดลงของ effective circulating volume เกิดการกระตุ้นระบบ sympathetic nervous systemและ rennin-angiotensin-aldosterone system ส่งผลให้เกิดการสะสมของเกลือและน้ำในร่างกาย การหลั่งสารเหล่านี้ทำให้มีภาวะ vasoconstriction เกิดการขาดเลือดของอวัยวะต่างๆ นำไปสู่การทำงานของอวัยวะล้มเหลว(multiorgan failure) ตามมา [5-6]

ตับมีหน้าที่หลักคือสร้างสารที่จำเป็นเช่น สร้างโปรตีนต่างๆ ทั้งโปรตีนที่จำเป็นในการทำงานของร่างกาย โปรตีนในระบบการแข็งตัวของเลือด โปรตีนอัลบูมิน นอกจากนี้ตับยังมีหน้าที่ขจัดสารพิษ (detoxification) ในภาวะตับวายจะมีการสะสมของสารจับกับโปรตีนเช่น บิลิรูบิน คอปเปอร์ กรดอมิโนโรมาติก กรดไขมันอิสระ สารฟีนอล สารเมอร์แคปแทนและสารอินดอล สารต่างๆเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อระดับความรู้สึกตัว ทำให้เกิดภาวะซึมจากตับวาย (hepatic encephalopathy) ภาวะไตวายร่วมกับตับวาย (hepatorenal syndrome) และทำให้การทำงานของตับและอวัยวะอื่นเสื่อมมากขึ้น[8-10] ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการทำหน้าที่ต่างๆ ของตับในภาวะตับวายในรูปแบบที่ 4



รูปที่ 4 ความสัมพันธ์ของหน้าที่ของตับและภาวะตับวาย

2.2 การรักษาทดแทนตับ

2.2.1 การเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

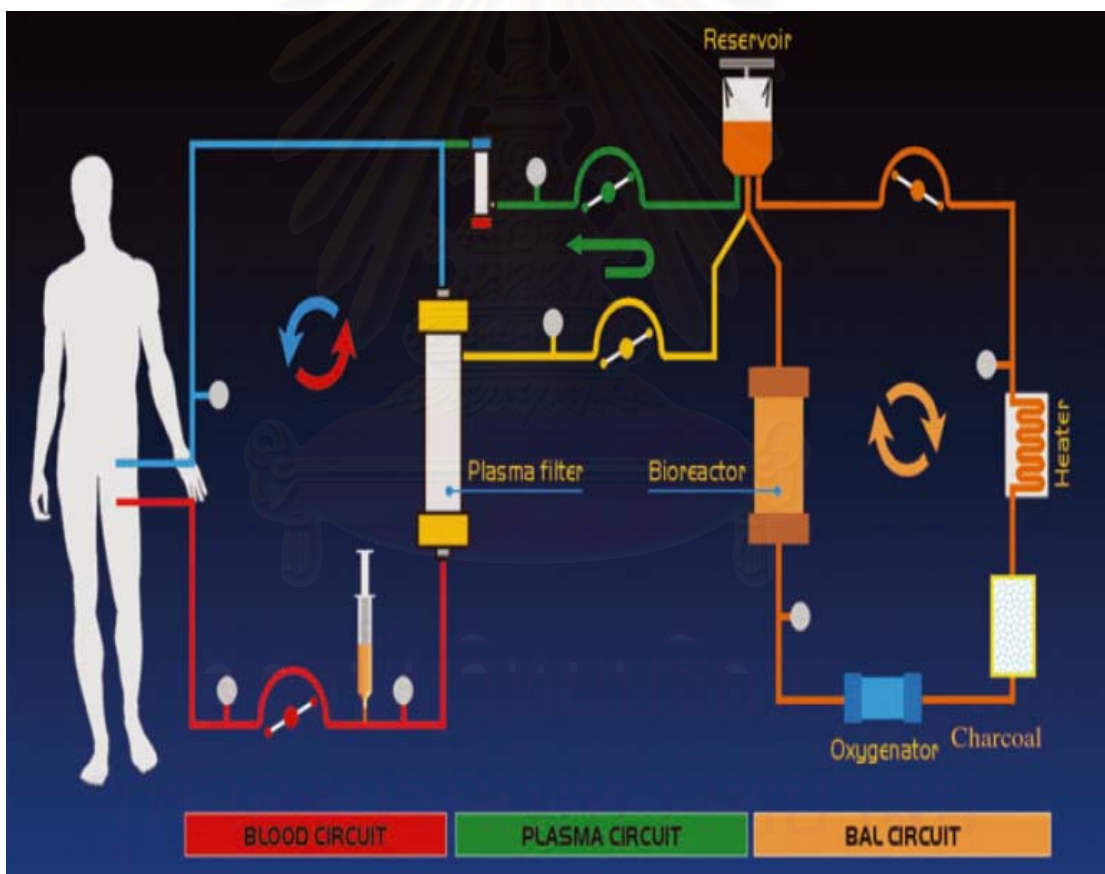
การเปลี่ยนตับถือว่าเป็นการรักษาเป้าหมาย (goal standard) ของภาวะตับวาย เนื่องจากสามารถทดแทนการทำงานของตับทั้งในด้านการสร้างสารและโปรตีน รวมทั้งการขจัดสารพิษ ขบวนการเปลี่ยนตับต้องอาศัยการรับบริจาคอวัยวะ บุคคลากรตลอดจนเครื่องมือที่มีความจำเพาะ ทำให้การปลูกถ่ายตับมีข้อจำกัด ไม่แพร่หลายและในประเทศไทยยังคงเป็นการรักษาที่ทำได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น

2.2.2 การรักษาทดแทนตับโดยใช้เซลล์ (cell-based liver support therapy or bioartificial liver ;BAL)

การรักษาทดแทนตับโดยใช้เซลล์เกิดขึ้นประมาณ 50 ปีก่อนและมีการพัฒนาเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน[11,13-15] ระบบนี้ประกอบด้วย

- ก. ส่วนเลือด (blood circuit) เป็นส่วนที่นำเลือดออกจากร่างกายไปยังระบบพลาสมา

- ข. ส่วนพลาสมา (plasma circuit) รับเลือดที่มาจากส่วนเลือดผ่านไปยังตัวกรองที่มีคุณสมบัติกรองพลาสมา (plasmaflow dialyser) ถือเป็นการทำงาน plasmapheresis
- ค. ส่วนเซลล์ (bioartificial liver circuit) ประกอบด้วย BAL bioreactor มีเซลล์ตับ (hepatocytes) บรรจุอยู่ภายในตัวกรองที่มีลักษณะเป็น hollow fiber และมีขนาดรูตัวกรอง 0.15 ไมโครเมตรเพื่อป้องกันเซลล์ตับและชิ้นส่วนของเซลล์หลุดเข้าสู่เส้นเลือดผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีส่วนให้ออกซิเจน ความร้อน ตัวกรองคาร์บอนและส่วนกักเก็บเลือดหลังผ่านส่วน BAL circuit นำเลือดเข้าสู่ส่วนเลือดกลับเข้าสู่ร่างกาย
- ได้แสดงระบบการรักษาทดแทนตับโดยใช้เซลล์ในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์ (bioartificial liver system)

ปัจจุบันระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์นี้จะใช้เซลล์ตับของหมูเนื่องจากมีคุณสมบัติการทำงาน of เซลล์คล้ายคลึงกับเซลล์ตับมนุษย์และสามารถทำให้ปลอดเชื้อได้ง่าย เซลล์มนุษย์สามารถรับ

เชื้อไวรัส PERV (pig endogenous retrovirus) ได้แต่การศึกษาพบว่าระบบคอมพลิเมนต์ของมนุษย์ยับยั้งเชื้อไวรัส PERV นี้ได้และไม่พบการถ่ายทอดเชื้อไวรัสนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ตับหมูหรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนตับโดยใช้เซลล์ตับหมู มีความพยายามในการนำเซลล์ตับมนุษย์เป็นเซลล์ใน bioreactor ทดแทนเซลล์ตับหมูพบว่า มีข้อจำกัดหลายประการคือ มีความซับซ้อนในขั้นตอนการดำรงอยู่ของเซลล์และต้องใช้ bioreactor ภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากใส่เซลล์เข้าสู่ bioreactor แล้ว[16-17]

ระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์ที่มีการศึกษาทางคลินิกและได้รับการรับรองจาก FDA มีชื่อว่า HepatAssist การศึกษาทางคลินิกระยะแรกโดย Watanabe และคณะ[18] ในผู้ป่วย 32 ราย 29 รายได้รับการวินิจฉัยเป็น fulminant hepatic failure 3 รายเป็นผู้ป่วยที่ตับไม่ทำงานภายหลังการเปลี่ยนตับ ผลการศึกษาพบว่าไม่พบปัญหาทางเทคนิคจากการรักษาและทนต่อการรักษาได้ดี มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 84 ภาวะแทรกซ้อนทางสมองดีขึ้น มีการลดลงของความดันในสมอง ปริมาณสารที่สะสมจากภาวะตับวายทั้งระดับแอมโมเนีย บิลิรูบิน ต่อมาการศึกษาใน phase II-III แบบ randomized controlled prospective multicenter international study[19] ในผู้ป่วย fulminant hepatic failure ที่มีภาวะซีมจากตับวายระยะ 3 หรือ 4 จำนวน 171 รายจากประเทศอเมริกาและยุโรป ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนตับ HepatAssist มีความปลอดภัยแต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วัน เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยตัดปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนตับออกไปพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย HepatAssist มีการลดลงของความเสียดก่อนได้รับการเปลี่ยนตับร้อยละ 67 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาพื้นฐาน การศึกษานี้ถือเป็นการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยในการใช้ระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในการรักษาภาวะ fulminant hepatic failure ขณะนี้มีการพัฒนาระบบ HepatAssist โดยเพิ่มปริมาณจำนวนเซลล์ตับหมูมากขึ้น (จาก 7 พันล้านเซลล์เป็น 15-20 พันล้านเซลล์)[20] เนื่องจากระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์มีความซับซ้อนในระบบ มีค่าใช้จ่ายสูงมาก ต้องการบุคลากรที่มีความชำนาญเฉพาะจึงทำให้ระบบทดแทนตับโดยใช้เซลล์ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย

2.2.3 ระบบทดแทนตับโดยไม่ใช้เซลล์ (noncell- based liver therapy)

ในภาวะตับวายจะมีการสะสมของสารโมเลกุลขนาดเล็กเช่น แอมโมเนีย, ฟีนอล, free bile acids, false neurotransmitter รวมทั้งสารที่เกิดจากการอักเสบจำพวก cytokines, chemokines, anaphylatoxins, vasoactive substances, endotoxins และสารยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth inhibitors ;TGFβ1) สารเหล่านี้มีคุณสมบัติจับกับโปรตีน (protein-bound toxins) และทำให้เกิดอาการทางสมอง การบาดเจ็บของเซลล์ตับเพิ่มขึ้น นำไปสู่ภาวะการทำงานล้มเหลว

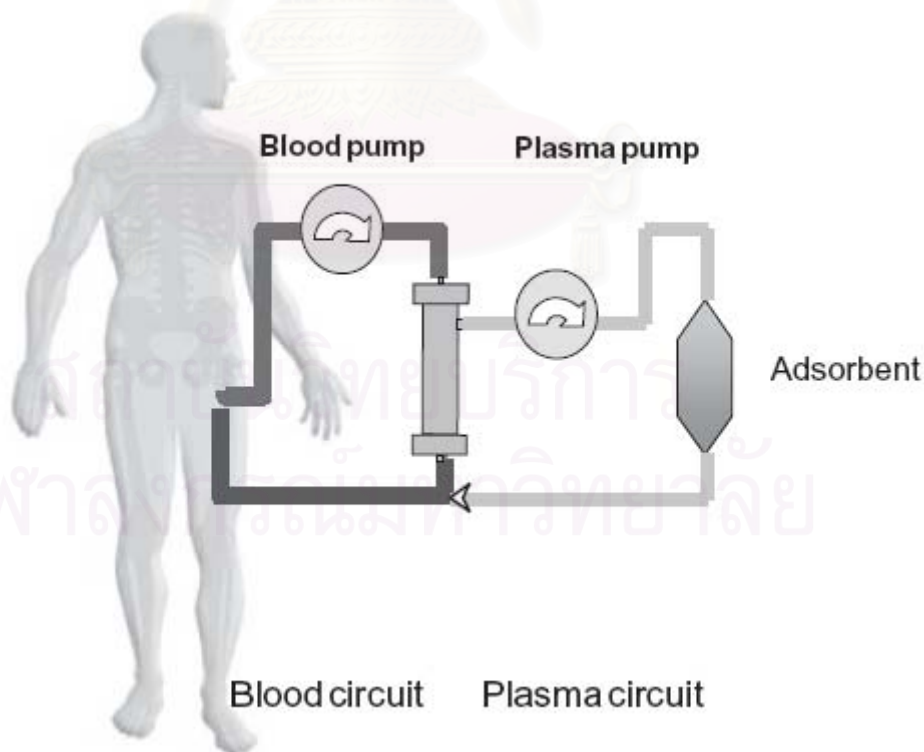
ของอวัยวะต่างๆ[21-23] จึงมีการพัฒนาระบบฟอกเลือดที่สามารถขจัดสารดังกล่าวได้และยังคงรักษาสารโปรตีนที่สำคัญของร่างกาย วิธีการที่ใช้ในปัจจุบันมีดังนี้

ก. plasma exchange

เป็น extracorporeal separation ของพลาสมาออกจากเซลล์เม็ดเลือดต่างๆและนำเอาเซลล์เม็ดเลือดเหล่านี้กลับเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย วัตถุประสงค์ของวิธีนี้คือการแยกเอาสารบางชนิดในเลือดทิ้งไปพร้อมกับส่วนที่เป็นพลาสมาและมีการให้สารน้ำหรือส่วนประกอบของเลือดทดแทนข้อเสียของวิธีนี้คือมีการสูญเสียโปรตีนที่จำเป็นของร่างกายเช่นโปรตีนที่จำเป็นในการแข็งตัวของเลือดและภาวะแทรกซ้อนจากการได้รับเลือดปริมาณมากเช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำเลือดเป็นกรด นอกจากนี้การทำ plasma exchange ยังลด hepatocyte growth factor และไม่สามารถขจัดสารพิษที่เกิดจากภาวะตับวายได้เพียงพอ[24]

ข. plasma perfusion over bilirubin-adsorbents

เป็นระบบทดแทนตับที่ใช้การแยกพลาสมาแล้วนำพลาสมาไปผ่าน anion exchanger column วิธีนี้ได้รับการพัฒนาและนำไปใช้เป็นที่แรกในประเทศญี่ปุ่น ได้แสดงลักษณะวงจรในรูปที่ 6



รูปที่ 6 แสดงระบบ plasmafiltration/bilirubin adsorption

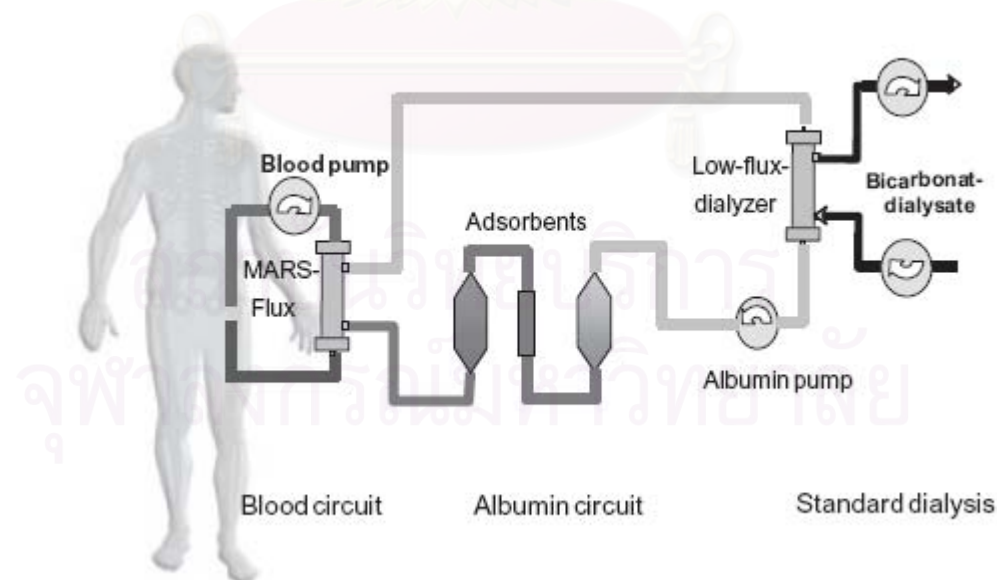
การศึกษาของ Senf และคณะ[25] ในประเทศเยอรมันพบว่าผู้ป่วย 23 รายที่มีภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดมากกว่า 25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและได้รับการรักษาด้วยวิธี plasmafiltration/bilirubin adsorption เฉลี่ย 5.4 ครั้งมีการลดลงของระดับบิลิรูบินร้อยละ 24 bile acids ลดลงร้อยละ 20 มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 43และไม่พบภาวะแทรกซ้อนในด้านเลือดออกรุนแรงหรือการใช้ยากระตุ้นความดันโลหิตเพิ่มขึ้น

ค. ระบบ MARS (molecular adsorbent recycling system)

ได้รับการพัฒนาตั้งแต่ต้นปีพ.ศ. 2536 โดย Stange และคณะ[26] ประกอบด้วย

- ส่วน albumin dialysis ประกอบด้วยตัวกรอง MARS flux และ adsorption columns โดยใช้สารละลายอัลบูมินร้อยละ 20 เป็นน้ำยาผ่านตัวกรอง MARS flux จับสารที่ละลายน้ำ (water soluble solutes) อาศัยกระบวนการแพร่ที่เกิดขึ้น ส่วนสารที่ละลายในไขมันและจับกับโปรตีนจะถูกดูดซับด้วยกระบวนการ adsorption หลังจากนั้นสารละลายอัลบูมินจะถูกดูดซับสารพิษด้วย adsorption columns ซึ่งอาศัยหลักการละลายแกนกลางของสาร deligandization
- ส่วนฟอกเลือดหรือ hemofiltration

ได้แสดงระบบ MARS ในรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดงระบบ MARS

ปัจจุบันระบบ MARS เป็นระบบทดแทนตับที่ได้รับความนิยมมากที่สุดและได้รับการยอมรับ โดยองค์การอาหารและยา (FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา มีการศึกษาทางคลินิกลักษณะ randomized clinical trials หลายการศึกษา

การศึกษาของ Heemann และคณะ[27] ในผู้ป่วยตับแข็งและมีการบาดเจ็บของตับซ้ำเกิดภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน 23 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS ร่วมกับการรักษามาตรฐาน 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว 11 ราย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS มีระดับบิลิรูบินและ bile acids ในกระแสเลือดลดลงร้อยละ 29 และ 43 ตามลำดับ ภาวะไตวาย ภาวะซีมจากตับวายดีขึ้น และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วันดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

การศึกษาของ Mitzner และคณะ[28] ในผู้ป่วยตับแข็งและมี hepatorenal syndrome ร่วมจำนวน 15 รายพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS มีภาวะไตวาย อัตราการรอดชีวิต ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

การศึกษาของ Schmidt และคณะ[29] ในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน (hyperacute liver failure) พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS มี hemodynamic parameters ได้แก่ systemic vascular resistant index, cardiac index, อัตราการเต้นของหัวใจ ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตดีกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว

การศึกษาควบคุมโดย FDA และเป็น multicenter randomized control trial โดย Hassanein และคณะ[30] ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะซีมจากตับวายระดับ 3 และ 4 (hepatic encephalopathy grade III and IV) จำนวน 70 รายพบว่าภาวะซีมจากตับวายดีขึ้นอย่างชัดเจน แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต

จากข้อมูลการศึกษาข้างต้นสรุปว่าการรักษาด้วย MARS ในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันหรือผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันซ้ำตับวายเรื้อรังทำให้ภาวะซีมจากตับวาย, hepatorenal syndrome ดีขึ้นและลดระดับบิลิรูบิน แอมโมเนีย bile acids เมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐาน แต่ข้อมูลในด้านเพิ่มอัตราการรอดชีวิตยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย MARS ในประเทศไทยมีราคาแพงเฉลี่ยวันละประมาณ 1 แสนบาท สลับซับซ้อน ต้องอาศัยเครื่องและบุคลากรที่มีความชำนาญเฉพาะ

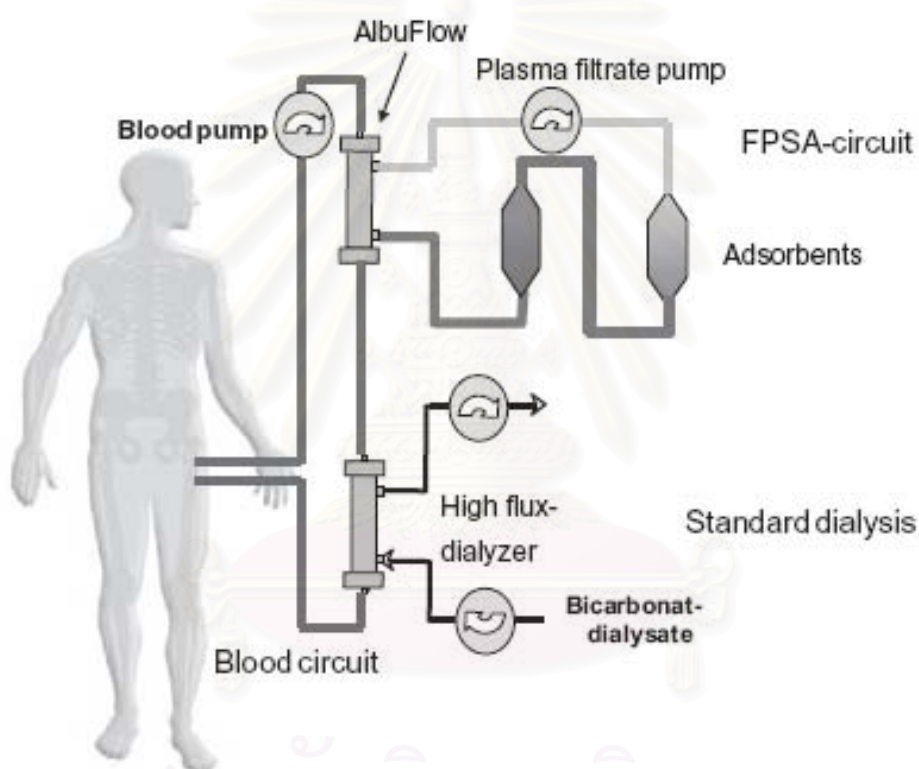
ง.ระบบ Prometheus/fractionated plasma separation and adsorption (FPSA)

ระบบ Prometheus ใช้หลักการทำงานของการแยกพลาสมาและการดูดซับ (fractionated plasma separation and adsorption) ถูกพัฒนาขึ้นโดย Falkenhagen และคณะ[31] ในปีพ.ศ. 2542 ข้อแตกต่างระหว่างระบบ Prometheus และ MARS คือระบบ Prometheus ประกอบด้วย

- ส่วนตัวกรอง Albuflow มีคุณสมบัติแตกต่างจาก MARS flux คือสารอัลบูมินสามารถผ่านตัวกรอง Albuflow ได้ ภายหลังจากเลือดที่มีสารอัลบูมินเป็นส่วนประกอบผ่านตัวกรอง Albuflow แล้วเลือดจะถูกส่งเข้าสู่ตัวกรองที่มีคุณสมบัติดูดซับสารที่จับกับอัลบูมิน (albumin-bound toxins) คือตัวดูดซับ neutral resin และ anion exchanger จากนั้นเลือดจะถูกส่งผ่านไปยังส่วนฟอกเลือดที่ใช้ตัวกรอง high flux ต่อไป

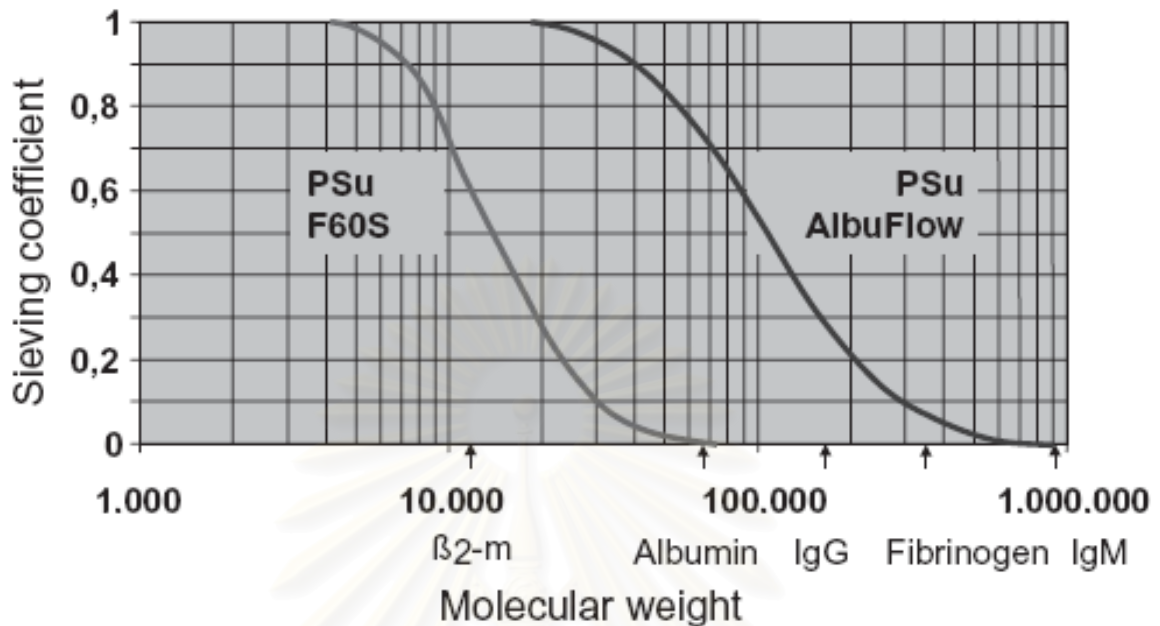
- ส่วนฟอกเลือดที่ใช้ตัวกรอง high flux

ได้แสดงระบบ Prometheus ในรูปที่ 8



รูปที่ 8 แสดงระบบ Prometheus

เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติของตัวกรอง Albuflow กับตัวกรอง F60S ซึ่งเป็นตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือดทั่วไปพบว่าตัวกรอง Albuflow มีประสิทธิภาพในการขจัดสาร (sieving coefficient) ขนาดโมเลกุลใหญ่จำพวกอัลบูมิน, β_2 microglobulin และสารภูมิโกลบูลินดีกว่าตัวกรอง [32-33] F60S ดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 9 เปรียบเทียบคุณสมบัติการขจัดสาร (sieving coefficient) ระหว่างตัวกรอง Albuflow และตัวกรอง F60S

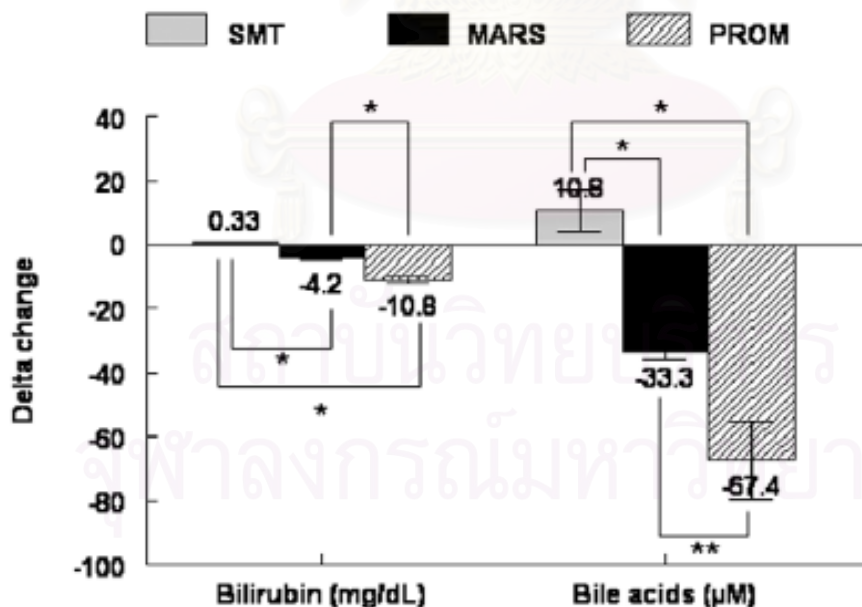
การศึกษาดังกล่าวเป็นครั้งแรกที่นำระบบ Prometheus มาใช้โดย Rifai และคณะ[34] ในผู้ป่วย 11 รายที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันเข้าตัววายเรื้อรังอายุเฉลี่ย 52.3 ปี ได้รับการรักษาด้วย Prometheus เฉลี่ย 5 ± 1 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วันร้อยละ 36, อัตราการรอดชีวิตขณะอยู่โรงพยาบาล (hospital-survival rate) ร้อยละ 27 และพบการลดลงของระดับบิลิรูบิน (bilirubin reduction ratio) ร้อยละ 21 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกรบกวนเป็นผลจากตับวาย (hepatic encephalopathy score) และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนที่เกิดจากการอักเสบ (IL-6, TNF- α) พบภาวะแทรกซ้อนคือเลือดออกและระบบ Prometheus หยุดทำงานจากการอุดตันในระบบร้อยละ 36

การศึกษาของ Evenepoel และคณะ[35] ในผู้ป่วย 9 รายที่มีตับวายเฉียบพลันเข้าตัววายเรื้อรัง ได้รับการรักษาด้วย Prometheus 3 วันติดต่อกันพบว่ามีอัตราการลดลงของระดับยูเรีย, ครีเอตินีน, บิลิรูบินและ bile acid แต่พบว่ามีอัตราการลดลงของอัลบูมินอย่างมีนัยสำคัญด้วย

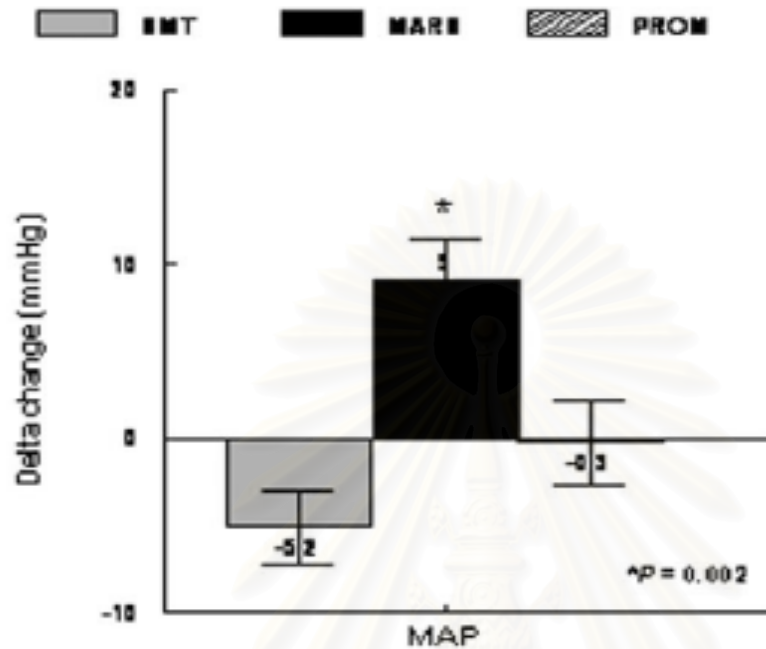
ในระยะหลังมีการศึกษาเปรียบเทียบความปลอดภัย ประสิทธิภาพในแง่การขจัดสารต่างๆ ระหว่างระบบ Prometheus และระบบ MARS ทำโดย Evenepoel และคณะ[36] ในผู้ป่วย 18 รายที่มีตับวายเฉียบพลันเข้าตัววายเรื้อรังแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus 9 รายและ MARS

9 รายงาน 2-5 วันติดต่อกันพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus มีการลดลงของระดับครีเอตินีน บิลิรูบินทั้ง conjugated และ unconjugated บิลิรูบินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS แต่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต (ร้อยละ44 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus และร้อยละ56 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS)

การศึกษาของ Laleman และคณะ[37] ในผู้ป่วย 18 รายที่มีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ซ้ำๆที่ซึ่งที่เกิดจากแอลกอฮอล์แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus 6 ราย, MARS 6 รายและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว 6 รายโดยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus และ MARS จะได้รับการรักษาทดแทนตับโดยวิธีดังกล่าวเป็นเวลา 3 วันติดต่อกันนานครั้งละ 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 51.2 ปี ความรุนแรงของภาวะตับแข็งประเมินโดย Child-Pugh scoreมีค่าเฉลี่ย 12.5 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS และ Prometheus มีการลดลงของระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวซึ่ง Prometheus มีประสิทธิภาพในการลดระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดดีกว่า MARS แต่กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตและดัชนีแรงต้านทานของเส้นเลือด (systemic vascular resistant index) ดีกว่ากลุ่ม Prometheus และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว ดังแสดงในรูปที่ 10,11 และ 12

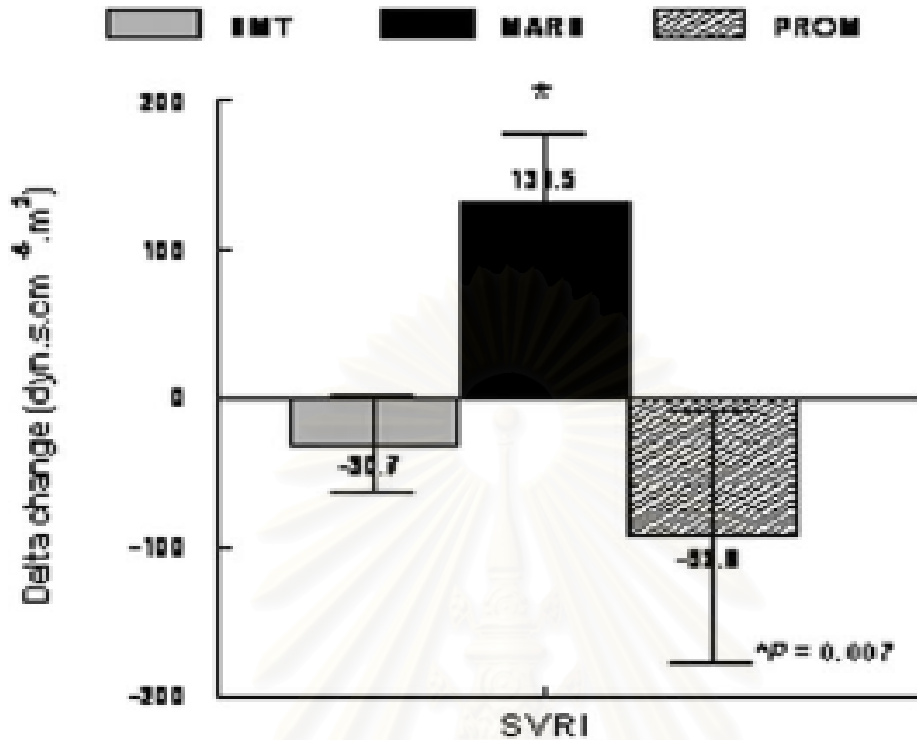


รูปที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับบิลิรูบินและ bile acids ในกระแสเลือดของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT)



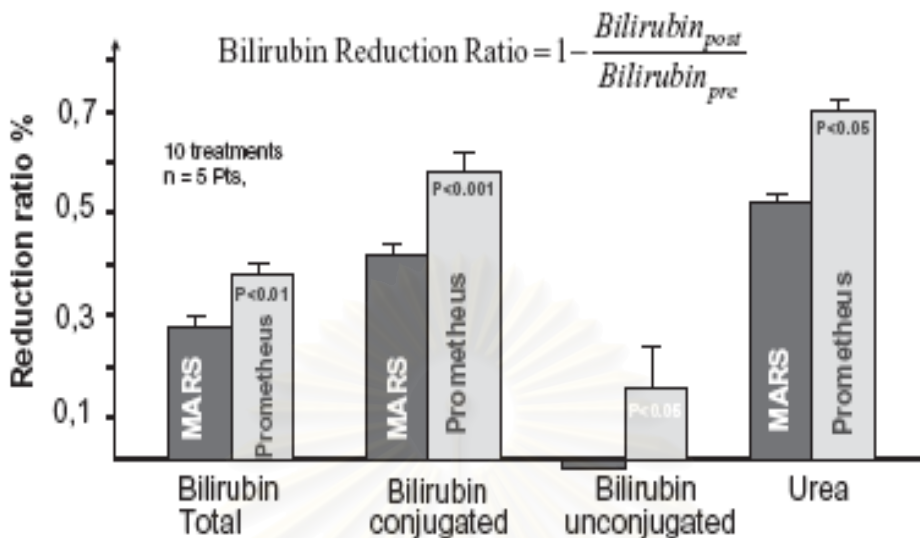
รูปที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยความดันโลหิต MAP (mean arterial pressure) ของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของดัชนีแรงต้านทานของเส้นเลือด SVRI (systemic vascular resistant index) ของการรักษาด้วยวิธี Prometheus (PROM), MARS และการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว (SMT)

การศึกษาของ Krisper และคณะ[38] เป็นอีกการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลการลดของสารต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus 8 รายและ MARS 8 ราย ผลการศึกษาพบว่า Prometheus มีประสิทธิภาพในการลดระดับยูเรีย บิลิรูบินทั้งระดับ total, conjugated และ unconjugated บิลิรูบินดีกว่า MARS ดังแสดงในรูปที่ 13

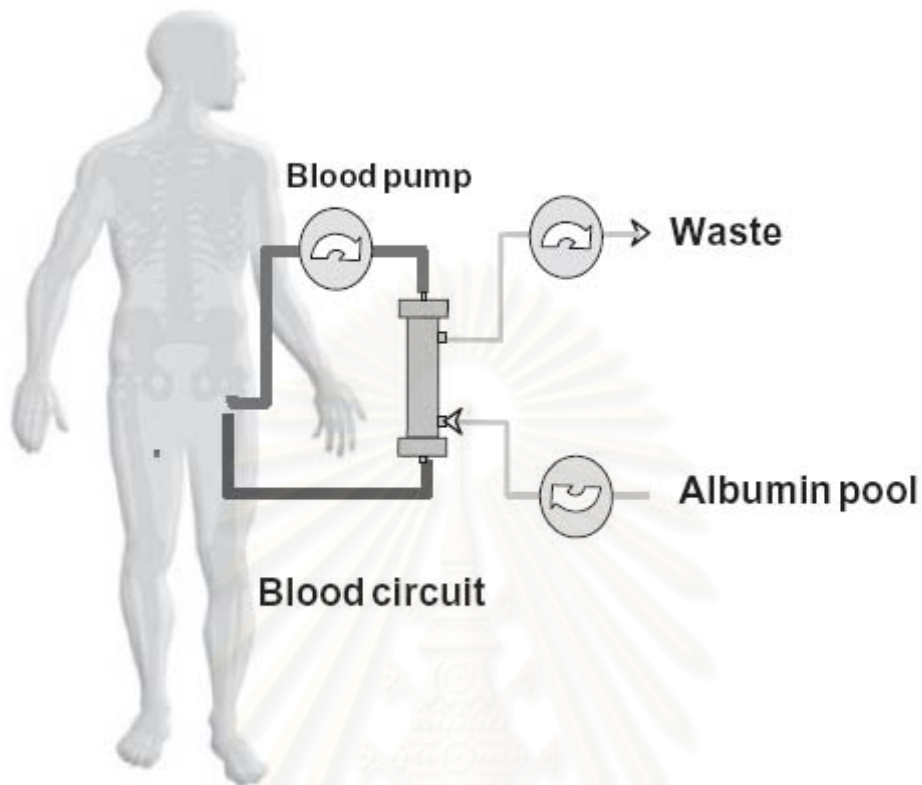


รูปที่ 13 เปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดลงของสารต่างๆระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus และ MARS

ง. ระบบฟอกเลือดซิงเกิลพาสอัลบูมิน SPAD (Single-pass albumin dialysis)

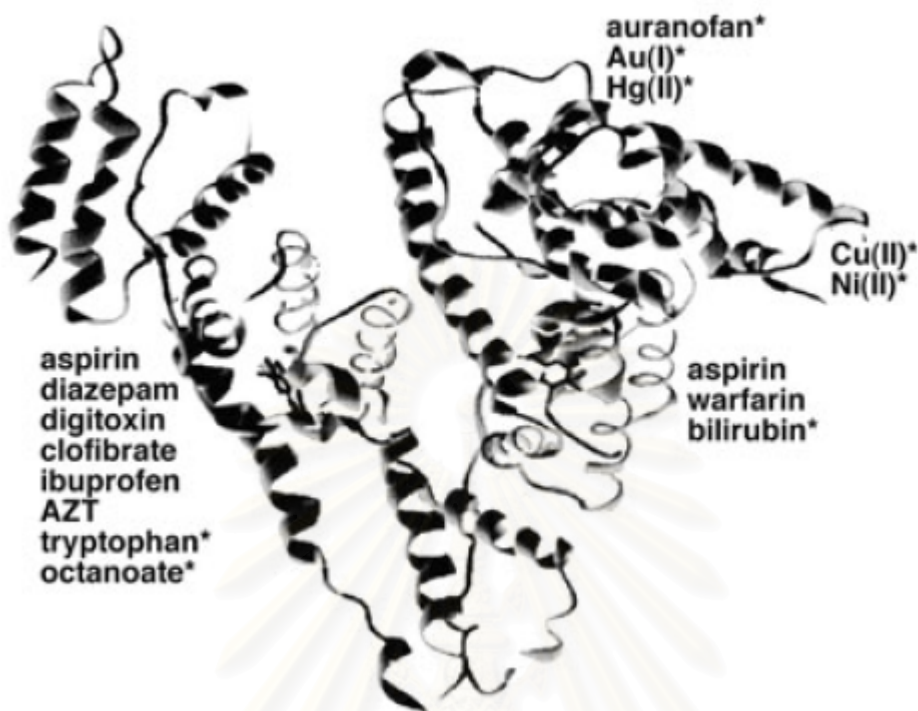
เป็นการฟอกเลือดโดยใช้อัลบูมินเป็นส่วนประกอบในน้ำยา dialysate จัดเป็นการฟอกเลือดโดยใช้อัลบูมิน (albumin dialysis) อีกวิธีหนึ่งนอกจาก MARS การฟอกเลือดวิธีนี้ใช้การผ่านของอัลบูมิน dialysate ผ่านตัวกรองเพียงครั้งเดียวโดยความเข้มข้นของอัลบูมินที่ใช้คือร้อยละ 2-4 และอัตราการผ่านของน้ำยาอยู่ในช่วง 700-2,000 ซีซีต่อชั่วโมง ระบบฟอกเลือดซิงเกิลพาสอัลบูมินมีลักษณะวงจรระบบคล้ายคลึงกับการฟอกเลือดที่ใช้สำหรับผู้ป่วยวิกฤติ (continuous venovenous hemodialysis; CVVHD) ได้แสดงลักษณะระบบฟอกเลือดซิงเกิลพาสอัลบูมิน (SPAD) ในรูปที่ 14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 14 แสดงระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD)

เนื่องจากส่วนประกอบสำคัญของระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) คือการมีอัลบูมินเป็นส่วนประกอบของน้ำยา dialysate ซึ่งอัลบูมินเป็นโปรตีนที่มีอยู่ปริมาณมากในร่างกายมนุษย์มีความสำคัญในการคงสถานะความดันออสโมติกในร่างกายและเป็นตัวนำพาสารที่จำเป็นต่อการทำงานของร่างกายหลายชนิดโดยคุณสมบัติการจับระหว่างสารที่เรียกว่า ligand binding หรือ binding site เช่นกรดไขมันชนิดยาว (long chain fatty acid), ฮอรโมนสเตอรอยด์, วิตามินดี, สาร eicosanoids, บิลิรูบิน, bile acids และสาร nitric oxide นอกจากนี้อัลบูมินยังมีคุณสมบัติในการเป็น antioxidant ภายนอกเซลล์รวมทั้งมีปฏิสัมพันธ์และยับยั้งการสร้าง reactive oxidants[39-40] ได้แสดงโครงสร้างของอัลบูมินและตำแหน่งจับกับสารต่างๆในรูปที่ 15



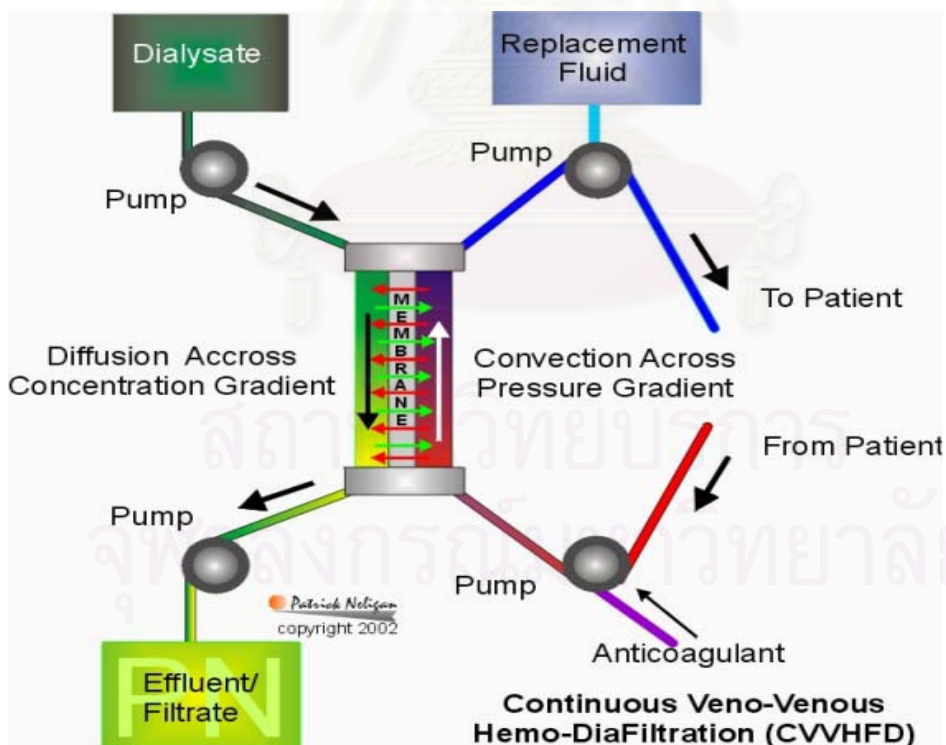
รูปที่ 15 แสดงโครงสร้างและตำแหน่ง ligand binding ที่สำคัญของอัลบูมิน

อัลบูมินเป็นสารสำคัญในการขนส่งโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำ (non-water-soluble substance) อัลบูมินของมนุษย์เป็นโปรตีนเปปไทด์สายเดี่ยว (single peptide chain) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 585 ตัวสร้างจากตับ ประกอบด้วยส่วน N-terminal ซึ่งเป็นส่วนที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic peptide) ที่เหลือเป็นส่วนที่ละลายน้ำได้ อัลบูมินจัดเป็นสารสำคัญในการขนส่งโปรตีนที่ไม่ละลายน้ำ บนโครงสร้างของอัลบูมินมีตำแหน่งจำเพาะสำหรับสารแต่ละชนิดเช่นตำแหน่งที่ 1 ของ subdomain IIA เป็นตำแหน่งของบิลิรูบิน warfarin eicosanoids และสารประจุลบบางชนิด (heterocyclic anions) ส่วนตำแหน่งที่ 2 ของ subdomain IIIA เป็นตำแหน่งของกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophane), indols, กรด octanoic, ฮอร์โมนธัยร็อกซิน, สาร benzodiazepines และยาที่มีโครงสร้างเป็น aromatic หรือแบ่งเป็น internal ligands หมายถึงโครงสร้างที่จับสารหรือโปรตีนภายในร่างกายเองและ external ligands หมายถึงโครงสร้างที่จับสารหรือโปรตีนภายนอกร่างกาย[41,24]

เมื่อการทำงานของตับเลวลงทำให้การสร้างอัลบูมินและการจับ ligands ของอัลบูมินลดลง ส่งผลให้สูญเสียหน้าที่การขนส่งโปรตีนของอัลบูมิน เกิดการสะสมสารพิษจากภายนอกและภายในร่างกาย ยา มีการเพิ่ม oxidative stress ทำให้เกิดอันตรายต่อเซลล์และเนื้อเยื่อส่งผลให้เกิดอาการ

แสดงทางคลินิกได้แก่ ความผิดปกติของสมองเกิดภาวะสมองบวม ภาวะซีมจากตับวาย (brain edema and hepatic encephalopathy), ไตวาย (hepatorenal syndrome), ภาวะหัวใจ หลอดเลือดและปอดล้มเหลว

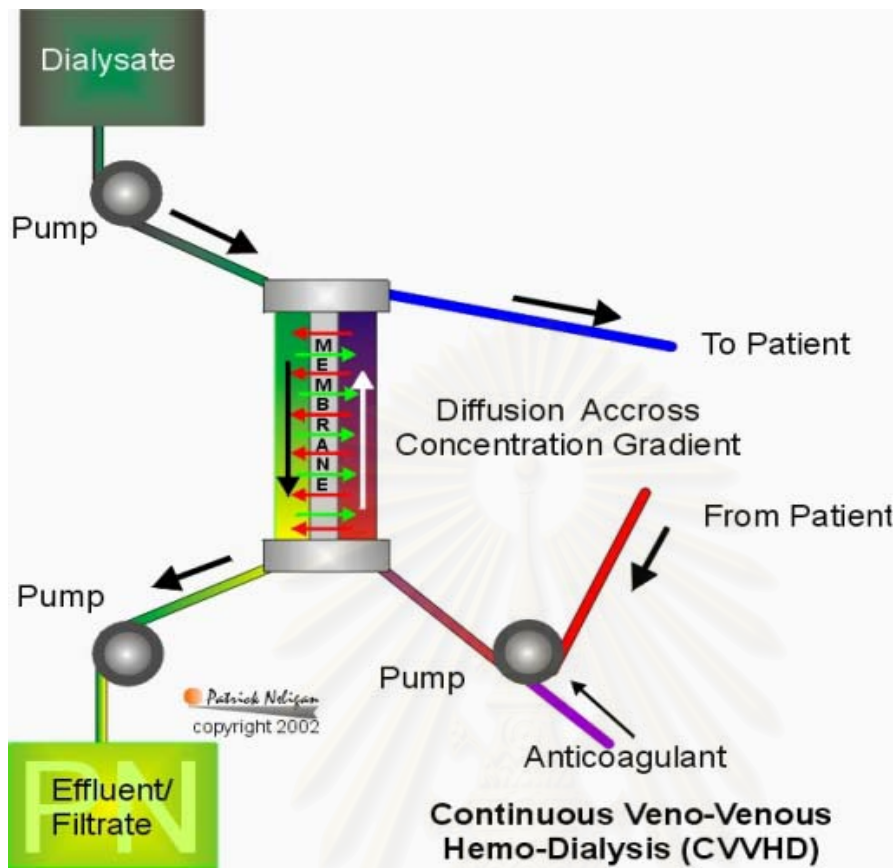
การศึกษาของ Sauer และคณะ[12] เป็นการศึกษาประสิทธิภาพการกำจัดสารพิษ (detoxification) ในหลอดทดลอง (in vitro) ระหว่างระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสส์ลุ่มิน (SPAD) ระบบฟอกเลือดในผู้ป่วยวิกฤติแบบ CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration) (รูปที่ 16) และระบบทดแทนตับ MARS โดยใช้เลือดที่มีสารพิษ 4,100 ซีซี ผ่านกระบวนการฟอกเลือดและระบบทดแทนตับดังกล่าวนาน 6.5 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่าระบบ SPAD และระบบ CVVHDF ลดระบบแอมโมเนียได้ดีกว่า MARS และระบบ SPAD มีประสิทธิภาพในการลดระดับบิลิรูบินดีกว่าระบบ MARS เมื่อนำระบบ MARS ใช้ร่วมกับระบบฟอกเลือด CVVHDF พบว่าประสิทธิภาพการลดระดับบิลิรูบินและ bile acids ดีขึ้นเทียบเท่ากับระบบ SPAD แต่การลดระดับแอมโมเนียยังด้อยกว่า ส่วนประสิทธิภาพการกำจัดสารที่ละลายน้ำ (water soluble substance) ได้พบว่าเทียบเท่ากันทั้ง 3 ระบบ



รูปที่ 16 แสดงระบบ CVVHDF (continuous venovenous hemodiafiltration)

Lakhmir และคณะ[42] รายงานผลการใช้ระบบฟอกเลือดซิงเกิลพาสอัลบูมิน (SPAD) ในผู้ป่วยหญิงอายุ 53 ปีได้รับการวินิจฉัยเป็นลำไส้ใหญ่อักเสบจากภาวะขาดเลือด (ischemic colitis) และมีภาวะไตวาย ระดับบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดร่วมด้วย ในช่วงแรกได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดวิธีมาตรฐาน (intermittent hemodialysis) และการฟอกเลือดในผู้ป่วยวิกฤติแบบ CVVHDF ผลพบว่าสามารถลดระดับยูเรีย ครีเอตินีนได้แต่ไม่สามารถลดระดับบิลิรูบินได้จึงเปลี่ยนการรักษามาใช้อัลบูมินในน้ำยาสำหรับฟอกเลือดร่วมกับการฟอกเลือดแบบ CVVHD (รูปที่ 17) และ CVVHDF ทำการฟอกเลือดวันละ 6 ชั่วโมง ใช้ความเข้มข้นของน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 1.85 และ 5 ผลการศึกษาพบว่า การฟอกเลือดด้วยน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 1.85 ร่วมกับการฟอกเลือดแบบ CVVHD และ CVVHDF ลดระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดได้ร้อยละ 22 และ 15.5 ตามลำดับ ส่วนการฟอกเลือดด้วยน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 5 ร่วมกับการฟอกเลือดแบบ CVVHDF ลดระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดได้ร้อยละ 25 (การศึกษานี้ไม่ได้ใช้การฟอกเลือดด้วยน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 5 ร่วมกับการฟอกเลือดแบบ CVVHD)

จากการศึกษาทั้งสองการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพการกำจัดสารพิษโดยเฉพาะสารที่จับกับโปรตีนเช่นบิลิรูบินของระบบฟอกเลือดซิงเกิลพาสอัลบูมิน (SPAD) ดีเทียบเท่า MARS และน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 1.85 มีประสิทธิภาพดีกว่าน้ำยาอัลบูมินร้อยละ 5 นอกจากนี้มีการศึกษาของ Patzer และคณะ[43] พบว่าความเข้มข้นของน้ำยาอัลบูมินเพียงร้อยละ 0.4 มีประสิทธิภาพพอเพียงในการกำจัดสารที่จับกับโปรตีน



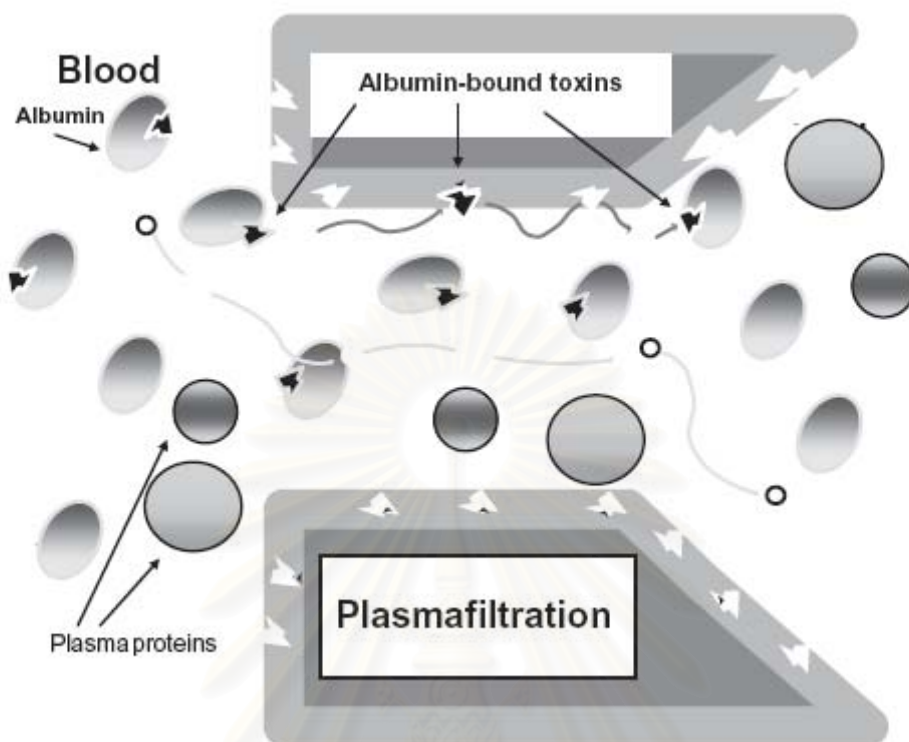
รูปที่ 17 แสดงระบบ CVVHD (continuous venovenous hemodialysis)

2.3 ความแตกต่างระหว่างระบบทดแทนตับที่ไม่ใช่เซลล์แบบต่างๆ

2.3.1 ความแตกต่างในด้านแผ่นตัวกรอง (membrane)

ระบบทดแทนตับที่ไม่ใช่เซลล์ส่วนใหญ่ใช้แผ่นตัวกรองที่มีคุณสมบัติเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible hollow fiber polymer membranes) ความแตกต่างของแผ่นตัวกรองที่ใช้ในระบบทดแทนตับที่ไม่ใช่เซลล์คือขนาดรูตัวกรอง

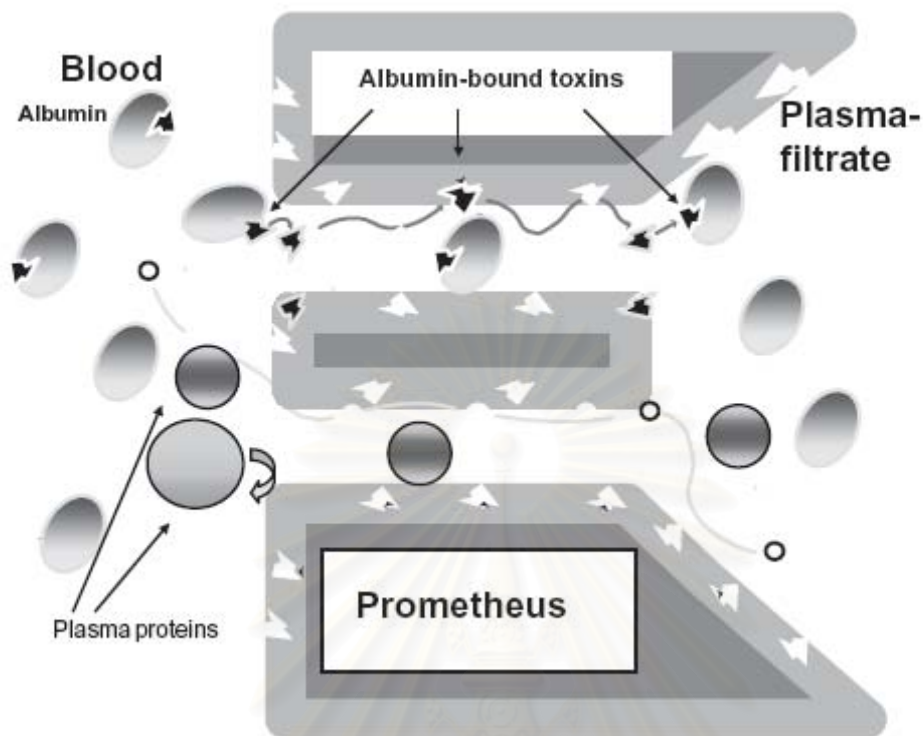
ระบบ plasmfiltration/bilirubin adsorption ใช้แผ่นตัวกรองที่มีคุณสมบัติให้สารทุกชนิดในน้ำเลือดผ่านได้ (unselective transmembrane-passage of all plasma compounds)[24] ได้แสดงโครงสร้างแผ่นตัวกรองของระบบ plasmfiltration/bilirubin adsorption ในรูปที่ 18



รูปที่ 18 แสดงคุณสมบัติยอมให้น้ำเลือดผ่านได้ (unselective transmembrane-passage) และโครงสร้างเมมเบรนของระบบ plasmafiltration/bilirubin adsorption

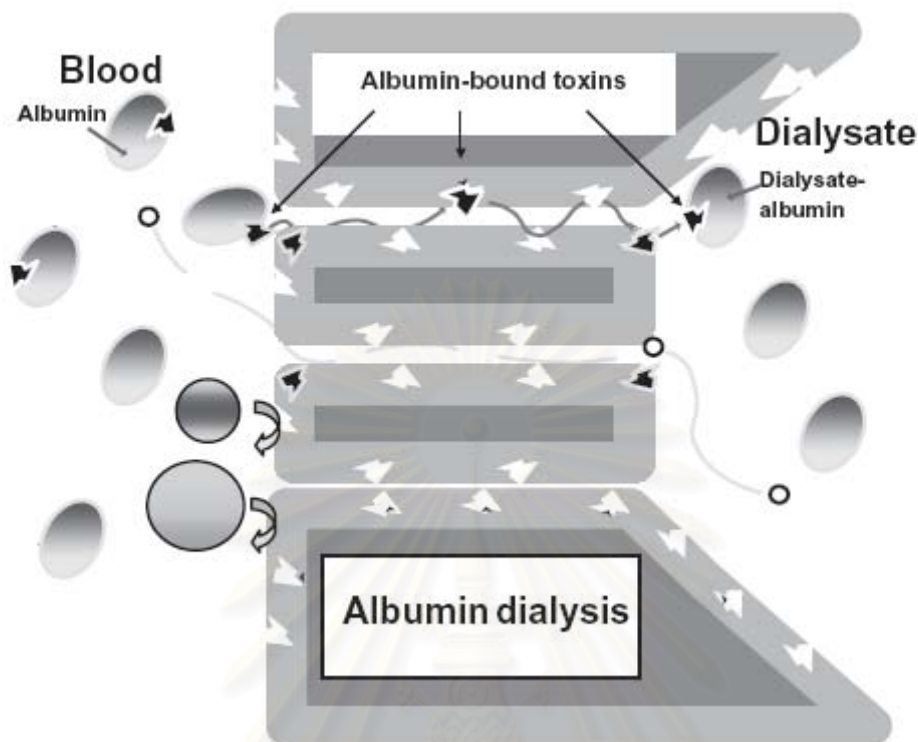
ระบบ Prometheus ใช้แผ่นตัวกรอง Albuflow ซึ่งมีความจำเพาะในการยอมให้สารผ่านมากกว่าแผ่นตัวกรองของ ระบบ plasmafiltration/bilirubin adsorption มีขนาดรูตัวกรองที่ยอมให้สารขนาดน้อยกว่า 250,000 ดาลตันผ่านและปริมาณอัลบูมินรวมทั้งโปรตีนที่มีขนาดใกล้เคียงกันผ่านได้ร้อยละ 70[24,43-45] ได้แสดงโครงสร้างแผ่นตัวกรองของระบบ Prometheus ในรูปที่ 19

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 19 แสดงโครงสร้างเมมเบรน Albuflow ของระบบ Prometheus ซึ่งมีขนาดรูเมมเบรนประมาณ 250,000 ดาลตันทำให้โปรตีนขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่านได้ ส่วนโปรตีนอัลบูมินและโปรตีนขนาดเดียวกันผ่านได้ร้อยละ 70

ระบบ MARS และระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) ใช้แผ่นตัวกรองที่มีขนาดรูตัวกรองน้อยกว่า 50,000 ดาลตันซึ่งอัลบูมินไม่สามารถผ่านได้ ในระบบ SPAD ไม่มีการนำอัลบูมินมาใช้อีกและมีปริมาณสารโครงสร้างเสถียร (stabilizer ligand : N-acetyl-tryptophane and octanoic acid) ส่วนอัลบูมินในระบบ MARS จะถูกล้างพิษด้วยตัวดูดซับ (sorbent passage) และนำอัลบูมินกลับมาใช้ใหม่[24] ได้แสดงโครงสร้างแผ่นตัวกรองของการฟอกเลือดที่ใช้อัลบูมินในรูปที่ 20



รูปที่ 20 แสดงโครงสร้างแผ่นตัวกรองของการฟอกเลือดที่ใช้อัลบูมิน (MARS และ SPAD)

2.3.2 ความแตกต่างในด้านตัวดูดซับ (adsorbents)

ตัวดูดซับมีความสำคัญในด้านขจัดสารพิษ (detoxification) ซึ่งระบบทดแทนตับที่ไม่ใช้เซลล์ทุกชนิดยกเว้นระบบ SPAD จะมีตัวดูดซับเป็นส่วนประกอบทั้งสิ้น ตัวดูดซับที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการขจัดสารพิษที่ไม่มีประจุ (uncharged compounds) คือ activated charcoal แต่มีข้อด้อยในแง่ไม่มีความจำเพาะ (unselectivity) และมีผลข้างเคียงทางคลินิก ระบบ Prometheus ใช้ neutral resin และ anion exchanger เป็นตัวดูดซับซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ activated charcoal แต่ประสิทธิภาพต่ำกว่า ปัจจุบันระบบ MARS เป็นระบบทดแทนตับระบบเดียวที่ใช้ charcoal ที่มีประสิทธิภาพในการดูดซับสูงและไม่มีผลในด้าน unselectivity[24]

2.3.3 ความแตกต่างในด้านน้ำยาฟอกเลือดอัลบูมิน (albumin dialysate)

ระบบทดแทนตับที่มีน้ำยาฟอกเลือดอัลบูมินเป็นส่วนประกอบคือ ระบบ MARS และ SPAD โดยระบบ MARS ใช้ความเข้มข้นของอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดร้อยละ 20 ซึ่งใช้อัลบูมิน 120 กรัมต่อการใช้ 24 ชั่วโมง ส่วนระบบ SPAD ใช้ความเข้มข้นของอัลบูมินในน้ำยาฟอกเลือดร้อยละ

2-4.4[24]

นอกจากความแตกต่างในด้านความเข้มข้นของน้ำยาฟอกเลือดอัลบูมินของระบบ MARS และระบบ SPAD แล้วระบบ MARS มีการล้างอัลบูมินในระบบทุก 30 นาทีด้วยการผ่านตัวดูดซับ charcoal และ anion exchanger[24]

อัลบูมินที่ใช้ในระบบทดแทนตับทั้ง 2 วิธีเป็นอัลบูมินที่มีส่วนประกอบของสารที่มีโครงสร้างเสถียร (stabilizers) คือ N-acetyl-tryptophane และ octanoic acid มีสารดังกล่าวไว้เพื่อป้องกันไม่ให้อัลบูมินเสื่อมคุณภาพเมื่อได้รับความร้อนในกระบวนการฆ่าเชื้อไวรัส อย่างไรก็ตามสารโครงสร้างเสถียรนี้ไม่ถูกทำลายด้วยความร้อน ดังได้กล่าวข้างต้นระบบ SPAD ไม่มีการล้างอัลบูมินด้วยตัวดูดซับในระบบซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดสารพิษลดลงและสารโครงสร้างเสถียรย้อนกลับเข้าสู่กระแสเลือด (backfiltration) แต่ในปัจจุบันมีการใช้อัลบูมินเป็นสารทดแทนในกรณีผู้ป่วยมีภาวะขาดสารน้ำร่วมกับโปรตีนในเลือดต่ำและไม่พบภาวะแทรกซ้อนมากกว่าการให้น้ำเกลือเป็นสารทดแทน[24]

ส่วนระบบ Prometheus ไม่ใช้น้ำยาฟอกเลือดอัลบูมินเป็นส่วนประกอบแต่พบว่าผู้ป่วยมีการสูญเสียอัลบูมินและต้องให้อัลบูมินทดแทน

2.3.4 ความแตกต่างในด้านปริมาณเลือดในระบบ (extracorporeal blood volume)

ปริมาณเลือดในระบบมีความสำคัญต่อระบบความดันโลหิตของผู้ป่วยโดยพบว่าระบบ Prometheus มีการใช้ปริมาณเลือดในระบบมากที่สุดและการศึกษาของ Rifai และคณะ[34] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยระบบ Prometheus มีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตลดลงต่ำกว่า ระบบที่ใช้ปริมาณเลือดรองลงมาคือระบบ MARS ส่วนระบบ SPAD ใช้ปริมาณเลือดน้อยที่สุด แต่การศึกษาหลายการศึกษาในลักษณะ randomized control trial ของระบบ MARS พบว่าผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตดีขึ้นระหว่างการรักษาด้วยระบบ MARS

ไม่พบข้อมูลในด้านผลต่อความดันโลหิตของระบบ SPAD และ plasmfiltration/bilirubin adsorption

2.3.5 ความแตกต่างในด้านการใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulation)

สารป้องกันการแข็งตัวของเลือดในระบบทดแทนตับช่วยป้องกันการอุดตันของระบบนำไปสู่การสูญเสียเลือด ประสิทธิภาพการกำจัดสารพิษลดลง สารเฮปพาริน (heparin) เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใช้แพร่หลายในการฟอกเลือดและระบบทดแทนตับ ระบบ Prometheus มีปัญหาการอุดตันมากที่สุดเป็นผลจากมีการสูญเสียสารเฮปพารินและโปรตีน antithrombin III ซึ่งเป็นโปรตีนในกระบวนการป้องกันการแข็งตัวของเลือด ระบบ MARS เกิดการอุดตันภายในระบบรองจาก

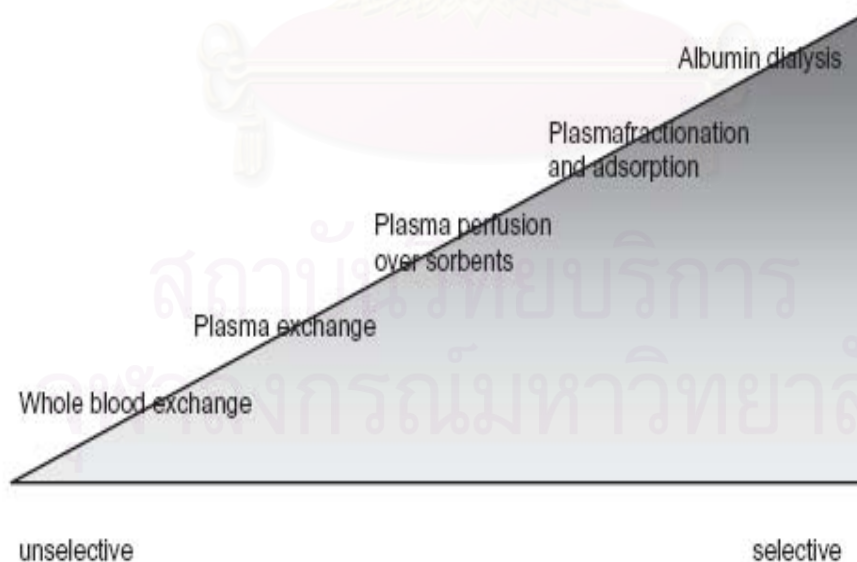
ระบบ Prometheus ส่วนระบบทดแทนตับระบบอื่นพบปัญหาการอุดตันไม่แตกต่างจากการฟอกเลือด[24]

สารซิเตรท (citrate) เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่ายและจำเป็นต้องใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด แต่การใช้ซิเตรทมีผลข้างเคียงที่รุนแรงภายหลังการใช้เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ เลือดเป็นด่างและผู้ป่วยตับวายจะมีการทำงานของกระบวนการเมตาบอลิซึมต่อสารซิเตรทผิดปกติส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนบ่อยและรุนแรง[24]

2.3.6 ความแตกต่างในด้านความจำเพาะและความเข้ากันได้กับร่างกาย (selectivity and biocompatibility)

2.3.6.1 ความแตกต่างในด้านความจำเพาะ (selectivity)

ระบบทดแทนตับที่ใช้น้ำยาฟอกเลือดอัลบูมินเป็นส่วนประกอบมีความจำเพาะของการคัดเลือกสารในเลือดผ่านตัวกรองมากที่สุด ส่วนระบบ bilirubin adsorption และ Prometheus มีความจำเพาะน้อยที่สุดเนื่องจากมีขนาดรูตัวกรองใหญ่ทำให้สารต่างๆในเลือดผ่านออกไปได้เช่น โปรตีนในขบวนการป้องกันการแข็งตัวของเลือด โปรตีนที่ใช้ในการสร้างเซลล์ตับ (hepatocyte growth factor) ได้แสดงความจำเพาะของการคัดเลือกสารในเลือดผ่านตัวกรองเรียงลำดับจากน้อยไปมากในรูปที่ 21



รูปที่ 21 แสดงความจำเพาะของการคัดเลือกสารในเลือดผ่านตัวกรองของระบบทดแทนตับเรียงลำดับจากน้อยไปมาก

2.3.6.2 ความแตกต่างในด้านความเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatibility)

ระบบทดแทนตับทุกระบบใช้อุปกรณ์ที่มีความเข้ากันได้กับปฏิกิริยาในร่างกายเป็นส่วนใหญ่ (biocompatibility)

2.3.7 ความแตกต่างในประสิทธิภาพการขจัดสารพิษ (detoxification efficacy)

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพการขจัดสารพิษใช้การลดลงของระดับบิลิรูบินและ bile acids เป็นตัวชี้วัด พบว่า Prometheus และ MARS มีประสิทธิภาพในการขจัดสารพิษที่จับกับอัลบูมินดีกว่าระบบทดแทนตับระบบอื่นและเมื่อเปรียบเทียบระหว่างระบบ Prometheus และ MARS ยังไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพการขจัดบิลิรูบินและ bile acids ในบางการศึกษาพบว่าบิลิรูบินอิสระ (unconjugated bilirubin) กลับเพิ่มขึ้น

การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่าระบบ SPAD มีประสิทธิภาพในการขจัดสารพิษที่จับกับอัลบูมินเทียบเท่ากับระบบ MARS และยังพบว่าประสิทธิภาพการขจัดแอมโมเนียรวมทั้งสารพิษที่ละลายน้ำ (water soluble toxins) ดีกว่าระบบ MARS[12]

Peszynski และคณะ[46] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของระบบ SPAD พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาอัลบูมินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการขจัดสารได้มากกว่าการเพิ่มอัตราการไหลของน้ำยาอัลบูมิน เมื่อเปรียบเทียบระบบ MARS กับระบบ SPAD ที่ใช้น้ำยาอัลบูมินความเข้มข้นต่ำคือร้อยละ 4.6 ที่อัตราการไหลของน้ำยาเพียง 700 ซีซีต่อชั่วโมงพบว่าระบบ SPAD มีประสิทธิภาพการขจัดบิลิรูบินและ bile acids ดีกว่าระบบ MARS แต่เมื่อเพิ่มอัตราการไหลของน้ำยาอัลบูมินเป็น 2.8 ลิตรต่อชั่วโมงพบว่าการขจัดบิลิรูบินและ bile acids ดีกว่าระบบ SPAD ที่ใช้อัตราการไหลของน้ำยาเพียง 700 ซีซีต่อชั่วโมงนอกจากนี้ยังพบว่าการขจัดบิลิรูบินของระบบ SPAD ที่ใช้อัตราการไหลของน้ำยาอัลบูมิน 2.8 ลิตรต่อชั่วโมงดีกว่าระบบ MARS แต่ยังคงมีอัตราการขจัด bile acids ต่ำกว่าระบบ MARS เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาอัลบูมินเป็นร้อยละ 18.6 คงอัตราการไหลของน้ำยาไว้ที่ 700 ซีซีต่อชั่วโมงพบว่าประสิทธิภาพการขจัดสารได้เช่นเดียวกับระบบ SPAD ที่ใช้น้ำยาอัลบูมินความเข้มข้นร้อยละ 4.6 ที่อัตราการไหลของน้ำยา 2.8 ลิตรต่อชั่วโมง คณะผู้ทำการศึกษาสรุปว่าระบบ MARS มีประสิทธิภาพการขจัดสารบิลิรูบินดีกว่าระบบ SPAD แต่เหนือกว่าในด้านการขจัด bile acids

2.3.8 ความแตกต่างในด้านการนำมาใช้ทางคลินิก (clinical effects)

ระบบ MARS เป็นระบบเดียวที่มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาและเป็นการศึกษาแบบ randomized control trial ผลการศึกษาพบว่ามียุทธศาสตร์ทางคลินิกในด้านเพิ่มค่าเฉลี่ยความดันโลหิต ทำให้ภาวะซึมและไตวายที่เป็นผลจากตับวายดีขึ้นรวมทั้งยืดอายุผู้ป่วยในระยะสั้น (short-term survival)

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 ประชากร

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับจากตับอักเสบชนิดเรื้อรัง ตับแข็ง ตับวาย
ชนิดเรื้อรัง ตับวายชนิดเรื้อรังร่วมเรื้อรัง ทางเดินน้ำดีอุดตัน

3.1.2 ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับจากตับอักเสบชนิดเรื้อรัง ตับแข็ง ตับวายชนิดเรื้อรัง
ชนิดเรื้อรังร่วมเรื้อรัง ทางเดินน้ำดีอุดตันและเข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในที่รพ.จุฬาลงกรณ์
ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2550

3.1.3 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุ 15-60 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับดังกล่าวและเข้ารับการรักษารูปแบบผู้ป่วยในที่รพ.จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2550
- ผู้ป่วยต้องมีระดับบิลิรูบินรวมในเลือด ≥ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป
- ในกรณีเป็นผู้ป่วยตับแข็งต้องมี Child-Pugh Score ≥ 7 ขึ้นไป

3.1.4 เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการฟอกเลือดด้วยวิธี SPAD ได้ เช่น ผู้ป่วยมีปัญหาในการใส่ vascular access หรือมีสภาวะเลือดออกรุนแรง เป็นต้น

3.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากการศึกษาแรกที่น่าการฟอกเลือดด้วยวิธี SPAD มาใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่มีระดับบิลิรูบินรวมในเลือด ≥ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและเป็นการศึกษาแบบ experimental study จึงไม่ต้องคำนวณขนาดตัวอย่างโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยในช่วงเวลาดังกล่าวจำนวน 10 ราย

3.2 การสังเกตและการวัด

3.2.1 **ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย** ได้แก่ เพศ, อายุ, การประเมินความรุนแรงการเจ็บป่วย ด้วย APACHE II score ความรุนแรงของภาวะซึมจากตับวาย (hepatic encephalopathy score) ความรุนแรงของภาวะตับแข็งตาม Child-Pugh score โรคตับดั้งเดิม โรคตับแทรกซ้อน ภาวะแทรกซ้อนอื่นเป็นผลจากการทำงานของตับเลวลงเช่น ภาวะเลือดออกบริเวณทางเดินอาหาร ส่วนต้นหรือภาวะไตวายจากตับวาย (hepatorenal syndrome) ระดับความดันโลหิตก่อนและหลัง รับการรักษา การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก การใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวนครั้งและ ระยะเวลาที่รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) ระดับความเข้มข้นในเลือด ของบิลิรูบินทั้งระดับบิลิรูบินรวม (total bilirubin) conjugated และ unconjugated แอมโมเนีย การ ทำงานของตับ (ประกอบด้วย SGOT, SGPT, ALP) ยูเรีย ครีเอตินีน และ INR วัดปริมาณเกร็ด เลือดและความเข้มข้นของเลือด (hemoglobin)

3.2.2 ข้อมูลที่ศึกษา ได้แก่

1. ระดับบิลิรูบินรวม, conjugated และ unconjugated bilirubin ในเลือดก่อนได้รับการ รักษาด้วย SPAD และ 2 ชั่วโมงหลังจากรับการรักษาโดยทำการวัดทุกครั้งที่ทำ การ รักษาด้วย SPAD หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงการทำงานของตับ ประกอบด้วย SGOT / SGPT ALP หน่วยเป็นยูนิท/ลิตร ตรวจวัดทุกวันที่ได้รับการรักษาด้วย SPAD
3. ระดับแอมโมเนีย (NH₃) หน่วยเป็นไมโครโมลต่อลิตร ตรวจวัดทุกวันที่ได้รับการรักษา ด้วย SPAD
4. INR มีค่าเป็นเท่า ตรวจวัดทุกวันที่ได้รับการรักษาด้วย SPAD
5. ระดับความรู้สึกตัวอันเป็นผลจากตับวาย (grade of hepatic encephalopathy) แบ่งเป็น I-IV ตาม West Haven Criteria โดย
 - Grade I หมายถึงระดับความรู้สึกตัวปกติ
 - Grade II หมายถึงเริ่มมีระดับความรู้สึกตัวเลวลง
 - Grade III หมายถึงมีระดับความรู้สึกตัวเลวลงปานกลาง
 - Grade IV หมายถึงมีระดับความรู้สึกตัวเลวลงมาก
5. Child-Pugh score แบ่งเป็น A, B และ C โดยมีคะแนนดังนี้

Child-Pugh A	มีคะแนน	5-6
Child-Pugh B	มีคะแนน	7-9

Child-Pugh C มีคะแนน ≥ 10

6. APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) II score เป็นการประเมินความรุนแรงของการเจ็บป่วยในผู้ป่วยหนักประกอบด้วย 3 ส่วนคือ

- การประเมินด้านการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย (physiologic variables) ประกอบด้วยอุณหภูมิของร่างกาย ความดันโลหิต (mean arterial pressure) อัตราการเต้นหัวใจ อัตราการหายใจ ระดับออกซิเจนในเลือด สมดุลยกรดต่างในเลือด (arterial pH) ระดับซีรัมโซเดียม โพแทสเซียม ครีเอตินีน ไบคาร์บอเนต ความเข้มข้นของเลือด และจำนวนเม็ดเลือดขาว แต่ละการเปลี่ยนแปลงมีระดับคะแนน 0, 1, 2, 3 และ 4 โดยคะแนนต่ำสุดคือ 0 สูงสุดคือ 48

- เกณฑ์ด้านอายุ (age points) มีหลักดังนี้

อายุต่ำกว่า 44 ปีคิดเป็น 0 คะแนน

อายุ 45-54 ปีคิดเป็น 2 คะแนน

อายุ 55-64 ปีคิดเป็น 3 คะแนน

อายุ 65-74 ปีคิดเป็น 5 คะแนน

อายุ 75 ปีขึ้นไปคิดเป็น 6 คะแนน

- เกณฑ์ด้านภาวะเจ็บป่วยเรื้อรัง (chronic health points) มีหลักเกณฑ์คือกรณีมีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังหรือต้องรับการผ่าตัดฉุกเฉินคิดเป็น 5 คะแนน และรับการผ่าตัดแบบวางแผนล่วงหน้า (elective post-operation) คิดเป็น 2 คะแนน

7. การวัดระดับบิลิรูบินในน้ำยา dialysate หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทำการวัดระดับบิลิรูบินในน้ำยา dialysate ที่เวลา 2, 4 และ 6 ชั่วโมงทุกครั้งที่ได้รับการรักษาด้วย SPAD

8. ระดับยูเรียและครีเอตินีนในเลือดก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD และ 2 ชั่วโมงหลังจากรับการรักษาโดยทำการวัดทุกครั้งที่ทำกรักษาด้วย SPAD หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

9. ภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมินได้แก่ ภาวะเลือดออก, ภาวะติดเชื้อจากสายสำหรับฟอกเลือด (catheter-related infection), การสูญเสียเลือดในระบบฟอกเลือด, ความดันโลหิตต่ำลง

3.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

1. ระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรีย, ครีเอตินีน, บิลิรูบิน, conjugated และ unconjugated bilirubin , SGOT, SGPT, ALP, INR, ค่าความเข้มข้นของเลือด, จำนวนเกร็ดเลือด ตรวจโดยห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. ระดับบิลิรูบินในน้ำยา dialysate ตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3. วงจรระบบฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD)

ประกอบด้วย

1. สายสำหรับฟอกเลือดบริเวณเส้นเลือดดำใหญ่บริเวณขาหรือคอ (femoral or internal jugular vein catheter)

2. ส่วนน้ำยาอัลบูมิน (albumin dialysis) โดยใช้ความเข้มข้นร้อยละ 2 (20% human serum albumin 100 ซีซีร่วมกับน้ำเกลือชนิด NSS หรือ D/N/2 ร่วมกับโปแตสเซียมคลอไรด์และไบคาร์บอเนตเป็นส่วนตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ)

3. วงจรระบบฟอกเลือดแบบ CVVHD ใช้อัตราการไหลของเลือด (blood flow rate) 100-150 ซีซีต่อนาที อัตราการไหลของน้ำยาอัลบูมิน 1,200 ซีซีต่อชั่วโมงโดยใช้ระบบปั๊มเลือดที่มีตัวหนีบป้องกันอากาศเข้าสู่ร่างกาย (separated and manual system) หรือระบบ integrated เช่นเครื่อง Aquarius, KIMAL หรือ PRISMA แสดงหลักการของระบบ SPAD ในรูปที่ 3.1 และแสดงระบบ SPAD โดยการต่อวงจรด้วยระบบ separated and manual system และระบบ integrated โดยใช้เครื่อง Aquarius ในรูปที่ 3.2-3.5 โดยผู้ป่วยจะได้รับการทำระบบ separated and manual system ยกเว้นผู้ป่วยที่ต้องได้รับน้ำเกลือและเลือดปริมาณมากซึ่งอาจมีปัญหาภาวะน้ำเกินจากระบบจะได้รับการทำระบบ integrated system ด้วยเครื่อง Aquarius

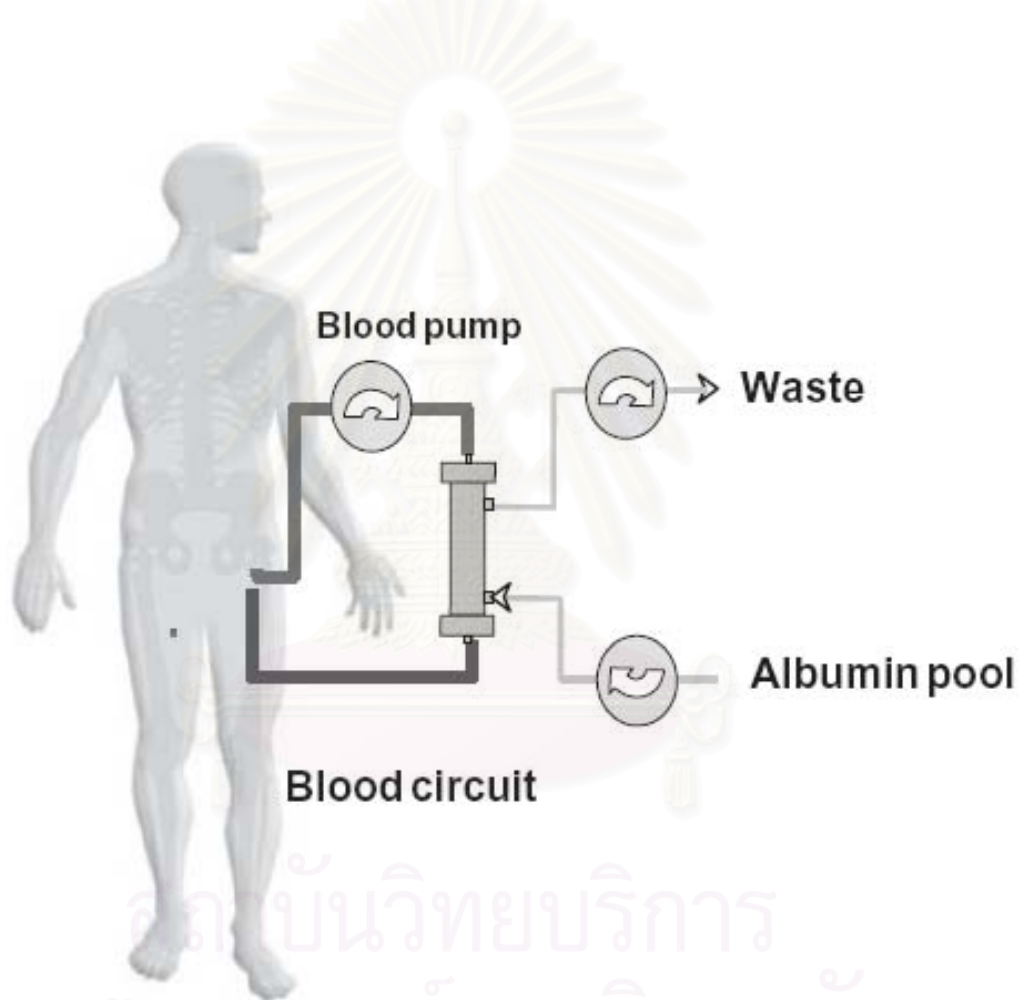
4. ใช้ตัวกรอง SUREFLUX 150E ซึ่งเป็น hollow fiber ทำจาก cellulose triacetate มีพื้นที่หน้าตัด (membrane surface area) 1.5 ตารางเมตร, ค่าการขจัดยูเรีย (urea clearance or K) 191 ซีซีต่อนาที ค่าการขจัด β_2 microglobulin 121 ซีซีต่อนาทีที่อัตราการไหลของเลือด 200 ซีซีต่อนาทีและอัตราการไหลของน้ำยา dialysate 500 ซีซีต่อนาที, ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางภายใน 200 ไมครอน ความหนา 15 ไมครอน ใช้รังสีแกมมา (gamma ray) ในกระบวนการปลอดเชื้อ (sterilization)

5. ผู้ป่วยจะได้รับการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมินนาน 6 ชั่วโมงต่อครั้ง

3.2.4 ข้อบ่งชี้ในการหยุดทำการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน

ผู้ป่วยจะได้รับการหยุดทำการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมินเมื่อมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมีระดับบิลิรูบินรวมในกระแสเลือดต่ำกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
2. ผู้ป่วยมีภาวะซีมจากตับวายดีขึ้น (improvement of hepatic encephalopathy)
3. ผู้ป่วยมีภาวะไตวายฉับพลันจากภาวะตับวายดีขึ้น (improvement of hepatorenal syndrome)
4. ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนอันเกิดจากการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมินเช่น ความดันโลหิตต่ำลง มีภาวะเลือดออกจากสายสำหรับฟอกเลือด



รูปที่ 3.1 แสดงหลักการของระบบ SPAD

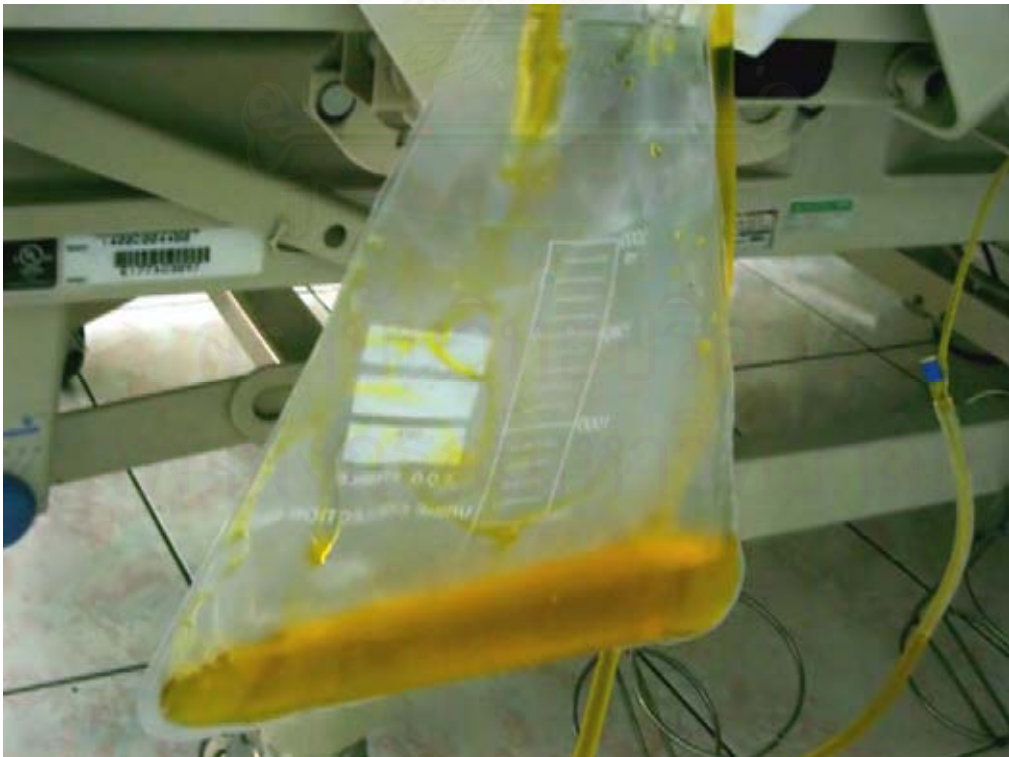


รูปที่ 3.2 ระบบ SPAD ที่ใช้การต่อวงจรด้วยระบบฟอกเลือด CVVHD แบบ separated system

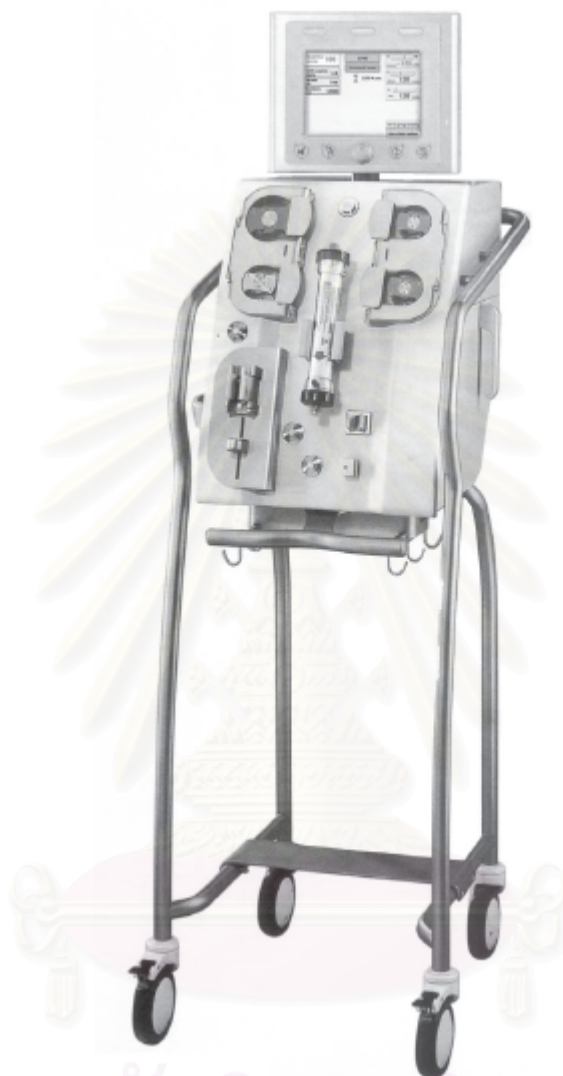
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 3.3 แสดงการต่อน้ำยาฟอกเลือดอัลบูมิน (albumin dialysate) กับตัวกรองโดยใช้ตัวต่อสามทาง (three way connector) ทางด้าน venous port (ด้านซ้ายของรูป)



รูปที่ 3.4 แสดงถุงเก็บน้ำยา dialysate ที่ผ่านการฟอกแล้ว



รูปที่ 3.5 เครื่อง Aquarius เป็นระบบ integrated system

3.3 การรวบรวมข้อมูล

เริ่มจากคัดเลือกผู้ป่วยที่เป็นโรคไตข้างต้นและมีระดับบิลิรูบิน ≥ 20 มก./ดล. มาทำการฟอกเลือดด้วยวิธี SPAD เป็นเวลา 3-5 วันหรือจนกว่าอาการดีขึ้น ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนไต MARS หรือได้รับการเปลี่ยนไต เก็บเลือดและน้ำยา dialysate เพื่อวัดระดับบิลิรูบินรวมทั้งตัวแปรอื่นลงในแบบบันทึก (record form) ต่อไป

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

แสดงผลข้อมูลพื้นฐานโดยความถี่เป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ยมัชฌิมเลขคณิต \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ทำการคำนวณร้อยละของการลดลงของระดับบิลิรูบินรวม, conjugated bilirubin, unconjugated bilirubin, ยูเรีย, ครีเอตินีนในกระแสเลือด (% reduction ratio) โดยใช้สูตร

$$\% \text{ RR} = 100 \times (1 - C_{\text{after}} / C_{\text{before}})$$

โดย % RR คือ ร้อยละของการลดลงของสาร (RR = reduction ratio)

C_{after} คือ ระดับความเข้มข้นของสารหลังการทำ SPAD

C_{before} คือ ระดับความเข้มข้นของสารก่อนการทำ SPAD

เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD โดยใช้ paired t-test (2 related samples) และ repeated ANOVA (3 related samples) ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวไม่ปกติเปรียบเทียบโดยใช้ Wilcoxon Signs Ranks test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 12 ราย แบ่งเป็น ผู้ป่วยชาย 9 รายและผู้ป่วยหญิง 3 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน (SPAD) ทั้งหมด 34 ครั้ง โดยได้รับการรักษา 5 ครั้ง 2 ราย จำนวน 3 ครั้ง 6 ราย จำนวน 2 ครั้ง 2 ราย และ 1 ครั้ง 2 ราย คิดเป็นค่าเฉลี่ย 2.83 ครั้งต่อราย ระยะเวลาของการฟอกเลือดด้วย SPAD ในแต่ละครั้งมีค่า 6 ชั่วโมงโดยผู้ป่วย 11 รายได้รับการฟอกเลือดซึ่งเกิดพาสอัลบูมินด้วยระบบปั๊มเลือดที่มีตัวหนีบ (separated in manual system) อีก 1 รายใช้ระบบ integrated ด้วยเครื่อง Aquarius ผู้ป่วยทั้ง 12 รายได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก (intensive care unit) และใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุระหว่าง 19 ปี ถึง 54 ปี (อายุเฉลี่ย 42.18 ± 10.85 ปี) เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันซ้ำตับวายเรื้อรัง (acute on top chronic liver disease) 11 รายซึ่งเป็นตับแข็งจากแอลกอฮอล์ 7 ราย ตับแข็งจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 2 ราย ตับแข็งจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 1 ราย ตับแข็งจากท่อน้ำดีตีบแต่กำเนิดและได้รับการเปลี่ยนตับแล้ว 1 ราย ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายเป็นตับอักเสบบับพลันจากการขาดเลือด (ischemic hepatitis) ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยในตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายมีภาวะซึมจากตับวาย (hepatic encephalopathy) (ร้อยละ 100) ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 75) มีภาวะไตวายร่วมด้วย ผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 50) มีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้น (upper gastrointestinal bleeding) และได้รับการส่องกล้องบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้น 2 รายพบว่าภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดดำใหญ่บริเวณหลอดอาหาร (variceal bleeding) ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 33) มีภาวะติดเชื้อมีในกระแสเลือด ผู้ป่วยทั้ง 12 รายไม่ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนตับวิธีอื่นหรือการเปลี่ยนตับ

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย (mean)
เพศ (ชาย/หญิง)	9/3
อายุ (ปี)	42.33 (19-54)
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	2.83 (1-5)
APACHE score	27.08 (22-32)
Child-Pugh score	12 (11-13)
MELD score	28 (26-32)
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	63.92 (26-96)
Creatinine (mg/dL)	2.21 (1-3.6)
Total bilirubin (mg/dL)	39.31 (29-42.3)
conjugated bilirubin (mg/dL)	32.9 (22-37.21)
SGOT (U/L)	243.58 (89-832)
SGPT (U/L)	200.67 (66-822)
ALP (U/L)	119 (42-342)
Albumin (mg/dL)	1.93 (1.6-2.1)
NH ₃ (μM/L)	84.17 (72.6-96.3)
INR (time)	2.33 (1.4-3.2)
Hemoglobin (g/dL)	9.63 (7-12)
Platelete (cell/μ ³)	98,750 (68,000-125,000)

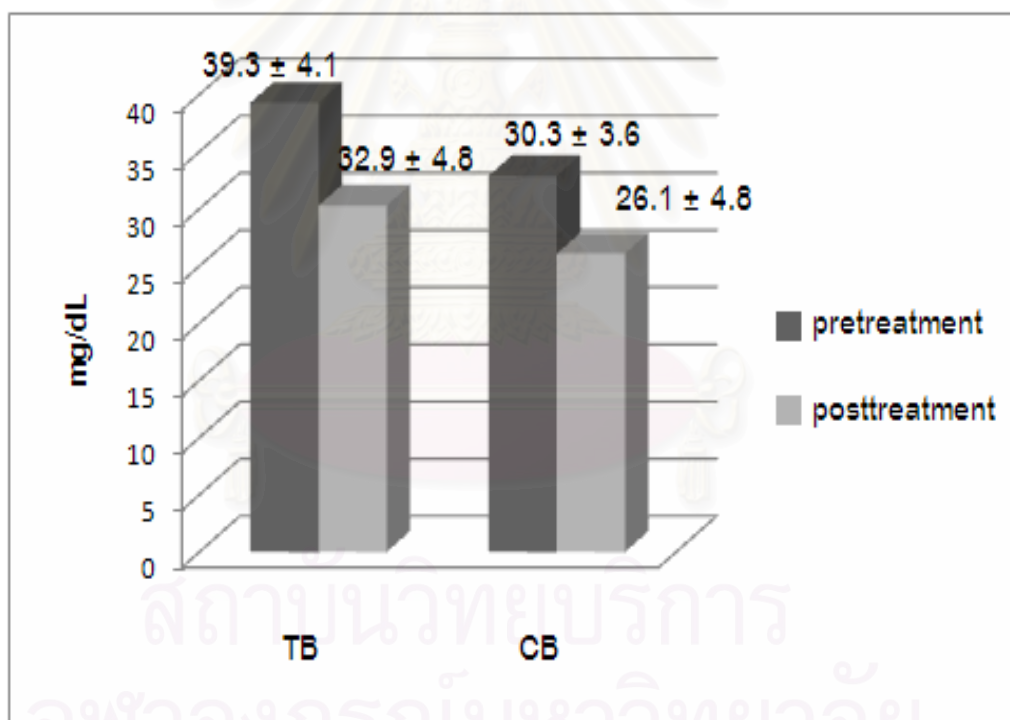
แสดงข้อมูลเป็นจำนวนหรือค่าเฉลี่ย (mean), วงเล็บแสดง range

คำย่อ : APACHE = Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation

MELD = Mean model End-stage Liver Disease

4.2 ประสิทธิภาพการกำจัดบิลิรูบิน ยูเรีย ครีเอตินีนและแอมโมเนียในเลือด

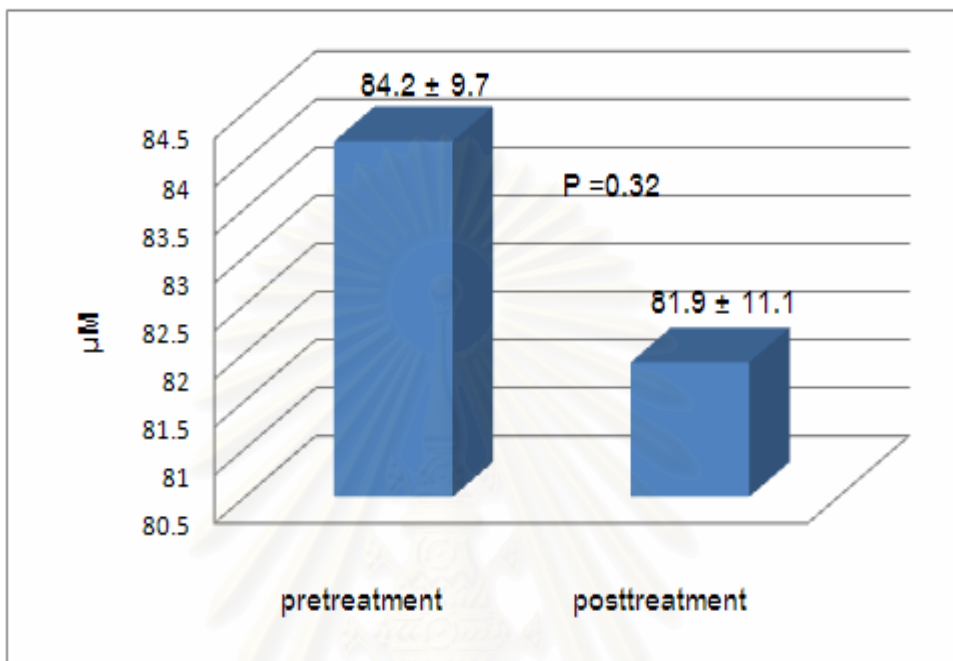
ผลการศึกษพบว่า การฟอกเลือดวิธี SPAD ลดระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวม (total bilirubin), conjugated bilirubin, ยูเรีย และครีเอตินีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีร้อยละการลดลงของระดับบิลิรูบินรวม (% total bilirubin reduction ratio) 22.9 ± 3.8 ความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมก่อนการรักษามีค่า 39.3 ± 4.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษามีค่า 30.3 ± 3.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p = 0.002$) ระดับความเข้มข้นในเลือดของ conjugated bilirubin ก่อนการรักษามีค่า 32.9 ± 4.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษามีค่า 26.1 ± 4.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p = 0.002$) ร้อยละการลดลงของระดับ conjugated bilirubin 20.94 ± 5.0 (% conjugated bilirubin reduction ratio) ได้แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมและบิลิรูบิน conjugated ก่อนและหลังการฟอกเลือดด้วย SPAD ในรูปที่ 4.1



รูปที่ 4.1 แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมและบิลิรูบิน conjugated ก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD

มีผู้ป่วยเพียง 6 รายที่ได้รับการวัดระดับแอมโมเนียในเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD เนื่องจากไม่สามารถส่งตรวจได้นอกเวลาราชการและการเก็บตัวอย่างเลือดโดยไม่ส่งตรวจทันทีจะเกิดความคลาดเคลื่อน ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของระดับแอมโมเนียในเลือดก่อนและหลัง

การทำ SPAD μM ($p = 0.32$) โดยมีระดับแอมโมเนียในเลือดก่อนการรักษา $84.2 \pm 9.7 \mu\text{M}$ หลังการรักษา $81.9 \pm 11.1 \mu\text{M}$ แสดงผลในรูปที่ 4.2

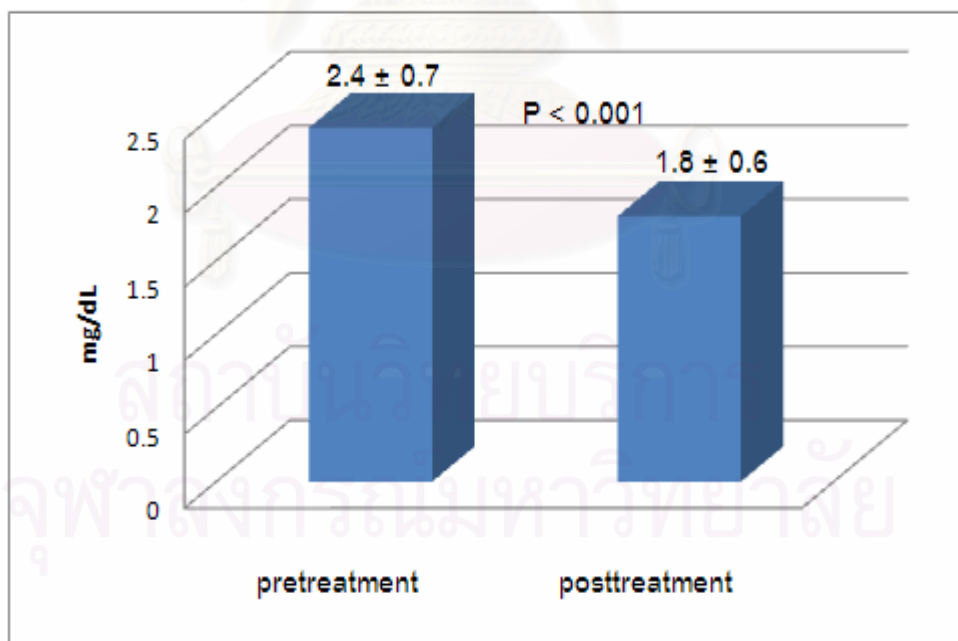


รูปที่ 4.2 แสดงระดับแอมโมเนียในเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD

มีร้อยละการลดลงของระดับยูเรีย (% urea reduction ratio) 19.0 ± 4.1 และร้อยละการลดลงของระดับครีเอตินีน (% creatinine reduction ratio) 27.7 ± 13.1 ตามลำดับและมีความแตกต่างของระดับยูเรียและครีเอตินีนก่อนและหลังการฟอกเลือดวิธี SPAD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรียก่อนการรักษามีค่า 60.2 ± 20.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษามีค่า 48.9 ± 16.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และระดับความเข้มข้นในเลือดของครีเอตินีนก่อนการรักษามีค่า 2.4 ± 0.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษามีค่า 1.8 ± 0.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ได้แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรียและครีเอตินีนก่อนและหลังการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินในรูปที่ 4.3 และ 4.4



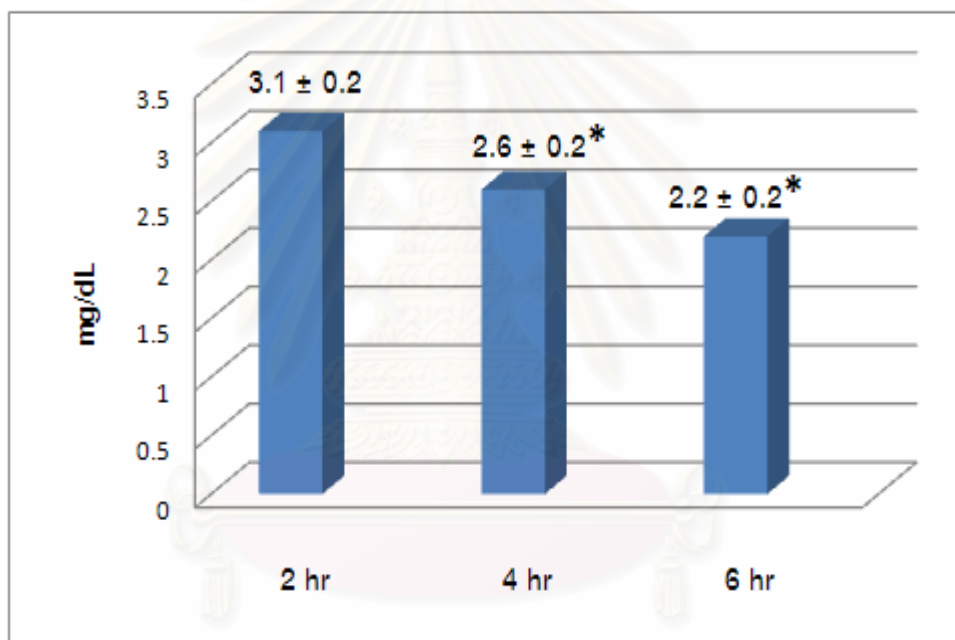
รูปที่ 4.3 แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรียก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD



รูปที่ 4.4 แสดงความแตกต่างของระดับความเข้มข้นในเลือดของครีเอตินีนก่อนและหลังการรักษาด้วย SPAD

4.3 ระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate

ผลการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate มีค่าสูงสุดที่ชั่วโมงที่ 2 หลังการรักษาด้วย SPAD รองลงมาคือชั่วโมงที่ 4 และ 6 ตามลำดับโดยมีระดับบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate หลังการรักษาที่ 2 ชั่วโมงเฉลี่ย 3.1 ± 0.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ที่ 4 ชั่วโมงเฉลี่ย 2.6 ± 0.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและที่ 6 ชั่วโมงเฉลี่ย 2.2 ± 0.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบความแตกต่างของระดับความเข้มข้นที่ 2 ชั่วโมงกับระดับความเข้มข้นที่ 4 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ได้แสดงความแตกต่างของระดับบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 2, 4 และ 6 ชั่วโมงในรูปแบบที่ 4.5



รูปที่ 4.5 แสดงความแตกต่างของระดับบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 2, 4 และ 6 ชั่วโมง (* $p < 0.001$ vs ระดับบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 2 ชั่วโมง)

4.4 ภาวะแทรกซ้อนจากการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน

ผู้ป่วยทั้ง 12 รายมีความดันโลหิตเฉลี่ยก่อนการรักษาด้วย SPAD 73.4 ± 1.6 มิลลิเมตรปรอท หลังการรักษาด้วย SPAD 71.2 ± 1.4 มิลลิเมตรปรอทซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบภาวะวงจรรูตตันระหว่างฟอกเลือด ภาวะติดเชื้อจากสายสำหรับฟอกเลือด (catheter-related infection) ภาวะเลือดออกบริเวณสายสำหรับฟอกเลือดและไม่พบความผิดปกติของเกล็ดเลือดในเลือด

4.5 อัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 วัน

การศึกษานี้มีผู้ป่วยรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 วัน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 16.7 ซึ่งเป็นผู้ป่วยหลังผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft) มีภาวะความดันโลหิตต่ำ ไตและตับวายจากภาวะขาดเลือด มีระดับบิลิรูบินรวมในเลือดก่อนการรักษาด้วย SPAD เฉลี่ย 34 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษาเฉลี่ย 26 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีอัตราการลดลงของบิลิรูบินรวมร้อยละ 25 ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วย SPAD 5 ครั้งนานครั้งละ 6 ชั่วโมง ภายหลังการรักษาด้วย SPAD ผู้ป่วยมีการฟื้นจากภาวะตับและไตวายเป็นปกติ ส่วนผู้ป่วยอีกรายเป็น biliary atresia ได้รับการเปลี่ยนตับมาประมาณ 3 ปีภายหลังเกิดมีภาวะตับแข็งขึ้นและเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ มีความดันโลหิตต่ำ ตับวายและไตวาย มีระดับบิลิรูบินรวมในเลือดก่อนการรักษาด้วย SPAD เฉลี่ย 29 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หลังการรักษาเฉลี่ย 22 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีอัตราการลดลงของบิลิรูบินรวมร้อยละ 25 ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดด้วย SPAD 5 ครั้งนานครั้งละ 6 ชั่วโมง ภายหลัง 15 วันที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลผู้ป่วยยังคงมีภาวะอวัยวะต่างๆล้มเหลว ภาวะตับวายแย่งลงและเสียชีวิตในเวลาต่อมา

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินสามารถลดระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวม บิลิรูบิน conjugated ยูเรีย ครีเอตินีนอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับแอมโมเนียในเลือด นอกจากนี้พบว่าการฟอกเลือดด้วยวิธีซิงเกิลพาสอัลบูมินโดยใช้ตัวกรอง low flux (SUREFLUX) สามารถขจัดบิลิรูบินในเลือดได้โดยระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate หลังการรักษาด้วยซิงเกิลพาสอัลบูมินที่ 2 ชั่วโมงมีค่ามากกว่าระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 4 และ 6 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวมในน้ำยา dialysate ที่ 4 ชั่วโมงมีค่ามากกว่าที่ 6 ชั่วโมงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ไม่พบความแตกต่างของความดันโลหิตเฉลี่ยระหว่างการฟอกเลือดด้วยซิงเกิลพาสอัลบูมิน และไม่พบปัญหาด้านเทคนิคของการฟอกเลือดได้แก่ระบบอุดตันก่อนระยะเวลา 6 ชั่วโมง ความสามารถในการดูดเลือดจากสายสำหรับฟอกเลือดลดลง (vascular access malfunction) สายสำหรับฟอกเลือดพับงอ (catheter kinking) อัตราการไหลของเลือดไม่เพียงพอ ภาวะอากาศในระบบฟอกเลือดเข้าสู่ผู้ป่วย (air embolism) หรือภาวะน้ำเกินจากระบบ (fluid balance errors) นอกจากนี้ไม่พบปัญหาด้านคลินิกได้แก่ ภาวะเลือดออก ภาวะเส้นเลือดอุดตัน ภาวะติดเชื้อจากสายสำหรับฟอกเลือด ปฏิกริยาแพ้ ความดันโลหิตต่ำลงหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะ ส่วนอัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลที่ 15 วันคิดเป็นร้อยละ 8.3

5.2 อภิปรายผล

ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนชัดเจนในการนำระบบทดแทนตับที่ไม่ใช้เซลล์ (non cell-based liver therapy) และมีน้ำยาอัลบูมินเป็นส่วนประกอบมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตับวาย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายฉับพลันซ้ำตับวายเรื้อรัง[47] (acute on-top chronic liver failure) และพบว่าการลดสารพิษที่จับกับอัลบูมิน (albumin-bound toxins) ทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของอวัยวะต่างๆดีขึ้นและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่ในประเทศไทยระบบทดแทนตับที่ไม่ใช้เซลล์เช่นระบบ MARS ไม่เป็นที่แพร่หลายเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายสูงและต้องใช้เครื่องมือรวมทั้งบุคลากรที่มี

ความชำนาญจำเพาะ การศึกษานี้เป็นการนำการฟอกเลือดแบบ CVVHD ซึ่งเป็นการฟอกเลือดในผู้ป่วยวิกฤตวิธีหนึ่งร่วมกับน้ำยาอัลบูมิน dialysate เพื่อประสิทธิภาพในการขจัดสารทั้งสารที่ละลายน้ำ (water-soluble substances) และสารที่จับกับโปรตีน (protein-bound substances) ซึ่งปัจจุบันไม่มีการศึกษาที่นำการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินโดยใช้ตัวกรอง lowflux มาเป็นระบบทดแทนตับ

การศึกษานี้ศึกษาผู้ป่วย 12 รายมีภาวะตับวายเฉียบพลันเข้าตับวายเรื้อรัง 11 รายและเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากทั้งด้านโรคตับดั้งเดิมและความเจ็บป่วยรวมโดยพบว่ามี Child-Pugh score ระดับ C (ค่าเฉลี่ย 12), MELD score มากกว่า (ค่าเฉลี่ย 28), ระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ APACHE II score มากกว่า 20 (ค่าเฉลี่ย 27) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาที่ใช้ระบบ MARS หรือระบบ Prometheus ในการรักษาผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันเข้าตับวายเรื้อรัง[48-50] พบว่ามีระดับความรุนแรงของผู้ป่วยน้อยกว่าการศึกษานี้ โดยมี Child-Pugh score ส่วนใหญ่ระดับ C (เฉลี่ย 9-12), MELD score เฉลี่ย 26-29, ระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินเฉลี่ยตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป และ APACHE II score เฉลี่ยตั้งแต่ 15-22 และจากข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการเสียชีวิตกับค่า APACHE II score พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดและมีค่า APACHE II score ระหว่าง 25-29 มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 60[51] แม้ว่าการศึกษานี้จะมีอัตราการตายสูงกว่าอัตราการตายจากข้อมูลของ APACHE II score แต่อัตราการตายไม่แตกต่างจากการศึกษาของระบบ MARS[52-55] และเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนตับพบว่ามีอัตราการตายที่ 7 วันร้อยละ 100

ด้านประสิทธิภาพการขจัดสารพิษซึ่งการศึกษานี้ใช้ระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินรวมและบิลิรูบิน conjugated เป็นตัวแทนสารพิษที่เกิดจากภาวะตับวายและเป็นสารพิษที่จับกับโปรตีนอัลบูมิน (albumin-bound toxins) ผลการศึกษาพบว่าการฟอกเลือดวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมินมีร้อยละของการลดลงของระดับบิลิรูบินรวม 22.9 ± 3.8 ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ใช้ระบบ MARS ซึ่งรายงานร้อยละของการลดลงของระดับบิลิรูบินรวมตั้งแต่ร้อยละ 10-90[48-50] อย่างไรก็ตามระดับความเข้มข้นในเลือดของบิลิรูบินซึ่งใช้เป็นตัวแทนในการประเมินประสิทธิภาพของระบบทดแทนตับต่างๆ ยังมีข้อจำกัดคือ ร้อยละ 60-80 ของบิลิรูบินจับแน่นกับอัลบูมินด้วย covalent bound เรียกว่า เดลต้าบิลิรูบิน[56-57] (δ bilirubin) ซึ่งอาจต้องใช้การขจัดด้วยตัวดูดซับ (adsorbers) นอกจากนี้การขจัดสารยังขึ้นกับความสมดุลระหว่างปริมาณสารภายในและนอกเส้นเลือดโดยปริมาณบิลิรูบินในเนื้อเยื่อจะปล่อยบิลิรูบินออกสู่เส้นเลือดเพื่อรักษาสมดุลให้คงที่

ด้านประสิทธิภาพการกำจัดสารที่ละลายน้ำได้ (water-soluble substances) พบว่าการฟอกเลือดด้วย SPAD ไม่สามารถลดระดับแอมโมเนีย อาจเป็นจากผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษาที่มีการสร้างและสะสมแอมโมเนียในปริมาณมากกว่าการขจัด นอกจากนี้การฟอกเลือดด้วย SPAD ของการศึกษานี้ใช้การฟอกเลือดแบบ CVVHD ซึ่งใช้การแพร่เป็นการขจัดสารหลัก แต่การฟอกเลือดแบบ CVVHD มีอัตราการไหลของเลือดและน้ำยา dialysate ต่ำกว่าการฟอกเลือดแบบมาตรฐาน (conventional hemodialysis) มาก ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายร่วมจะได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดแบบ CVVH (อาศัย convection เป็นกลไกหลักในการขจัดสารซึ่งมีประสิทธิภาพในการขจัดสารดีกว่าการฟอกเลือดแบบ CVVHD) ในกรณีผู้ป่วยมีความดันโลหิตไม่คงที่หรือได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดแบบมาตรฐานในกรณีมีความดันโลหิตคงที่ ตามหลังการฟอกเลือดแบบ SPAD

ด้านตัวกรอง ในการศึกษานี้เลือกใช้ตัวกรอง SUREFLUX ซึ่งเป็นตัวกรองชนิด low flux เป็นตัวกรองที่ใช้ในการฟอกเลือดผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันและผู้ป่วยวิกฤติในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าประสิทธิภาพในการลดระดับบิลิรูบินในเลือดได้ อธิบายจากคุณสมบัติของบิลิรูบินที่แม้จะเป็นสารที่จับกับโปรตีนซึ่งโดยทั่วไปไม่สามารถขจัดได้ด้วยการฟอกเลือดมาตรฐาน แต่เมื่อนำน้ำยาอัลบูมิน dialysate มาใช้พบว่าอัลบูมินมีคุณสมบัติในการดึงสารพิษที่จับกับโปรตีนจากเลือดมาสู่น้ำยา dialysate นอกจากนี้การใช้วิธีผ่านน้ำยา dialysate เพียงครั้งเดียวทำให้มีความแตกต่างของความเข้มข้นของสารระหว่างเลือดและน้ำยา dialysate ตลอดเวลาส่งผลให้ประสิทธิภาพการแพร่ดีขึ้น และตัวกรอง SUREFLUX เป็นตัวกรองที่ทำจาก cellulose มีความบางทำให้สารพิษในเลือดกับอัลบูมินในน้ำยา dialysate สัมผัสกันใกล้มากขึ้น บิลิรูบินมีขนาดโมเลกุล (molecular weight ;MW) 584 ดาลตันจัดเป็นสารขนาดเล็กซึ่งถ้าพิจารณาเฉพาะขนาดโมเลกุลพบว่าสามารถผ่านตัวกรองได้ การตรวจพบบิลิรูบินในน้ำยา dialysate และการมีระดับบิลิรูบินในน้ำยา dialysate ลดลงตามระยะเวลาเป็นการสนับสนุนสมมุติฐานข้างต้น อย่างไรก็ตามการฟอกเลือดด้วย SPAD โดยใช้ตัวกรอง low flux อาจมีข้อด้อยในการกำจัดสารพิษที่มีขนาดกลาง (middle molecule) หรือสารพิษที่ต้องอาศัยการขจัดด้วยตัวดูดซับ

ด้านภาวะซีมจากตับวาย (hepatic encephalopathy) การศึกษาในอดีตโดยใช้ MARS พบว่าทำให้ภาวะซีมจากตับวายดีขึ้น แต่ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของภาวะซีมจากตับวายเนื่องจากผู้ป่วยทุกรายใช้เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ผู้ป่วยที่รอดชีวิต 1 รายมีภาวะซีมจากตับวายดีขึ้นเป็นลำดับ

ด้านภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกและปัญหาทางเทคนิคของระบบฟอกเลือด SPAD พบว่าการศึกษานี้ไม่เพิ่มปัญหาดังกล่าวเช่น ภาวะเกลือโซเดียมในเลือดสูงเนื่องจากอัลบูมินมีปริมาณเกลือโซเดียมมาก ซึ่งการศึกษานี้มีการปรับน้ำยา dialysate ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ส่วน

ปัญหาทางเทคนิคพบว่าบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยมีความชำนาญในระบบฟอกเลือดแบบ CVVHD ซึ่งเป็นระบบที่ใช้ทั่วไปในผู้ป่วยวิกฤตจึงไม่พบปัญหาด้านระบบอุดตัน อากาศเข้าสู่ผู้ป่วย (air embolism) นอกจากนี้ไม่พบภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับระบบเนื่องจากไม่มีการใช้สารป้องกันการแข็งตัวของเลือด ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะเลือดออกและติดเชื้อมีสาเหตุจากเลือดออกบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้นและภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียชนิดแกรมลบซึ่งไม่ใช่เชื้อที่เกี่ยวข้องกับสายสำหรับฟอกเลือด

โดยสรุปแล้วการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การฟอกเลือดด้วย SPAD สามารถลดระดับความเข้มข้นของบิลิรูบินรวม บิลิรูบิน conjugated ซึ่งเป็นตัวแทนของสารพิษที่จับกับโปรตีนได้เทียบเท่ากับระบบ MARS ซึ่งถือเป็นการรักษาประคับประคองในผู้ป่วยตับวายฉับพลันซ้ำตับวายเรื้อรังที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน แต่การฟอกเลือดวิธี SPAD เป็นระบบที่ใช้เครื่องมือและบุคลากรที่มีความซับซ้อนน้อยกว่า ค่าใช้จ่ายต่ำกว่าเหมาะที่จะนำมาใช้ในประเทศไทย

5.3 ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมแบบ Randomized control study เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย SPAD กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาประคับประคองเพียงอย่างเดียวโดยไม่ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนตับหรือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยระบบทดแทนตับวิธีอื่นเช่น ระบบ MARS หรือระบบ Prometheus และศึกษาด้านประสิทธิภาพการขจัดสารพิษที่เป็นจับกับโปรตีนชนิดอื่นเช่น bile acids phenol เป็นต้น นอกจากนี้ควรเลือกผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคต่ำกว่าการศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพแท้จริงของระบบ SPAD ในแง่อัตราการรอดชีวิต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Shakil A, Kramer D, George V. Acute Liver Failure: Clinical Features, Outcome Analysis and Applicability of Prognostic Criteria. **Liver Transpl** 2000;6:163-69.
2. CW McIntyre, RJ Fluck, JG Freeman. Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction. **Clinical nephrology** 2002; 58:376-83.
3. Sambit S, Rajeshwar P, Lisa M. Emerging indication for albumin dialysis. **Am J Gastroenterol** 2005; 100:468-75.
4. M Seige, B Kreymann, B Jeschke. Long term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. **Transplant Proc** 1999; 31:1371-5.
5. J George, Artificial liver support system. **JAPI** 2004; 52:719-21.
6. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA. Tumor necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic hemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. **Gut** 2003;52:1182-7.
7. Austin AS, Mahida YR, Clarke D. A pilot study to investigate the use of oxpentifylline and thalidomide in portal hypertension secondary to alcoholic cirrhosis. **Aliment Pharmacol Ther** 2004; 19:79-88.
8. Richard S, Hotchkiss, Irene E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med** 2003; 348:138-50.
9. Stange J, Mitzner S, Ramlow W. Hepatic encephalopathy. **ASAIO** 1993; 39:M 621-9.
10. Kreymann B, Seige M, Schweigart U. Albumin-containing dialysis. **Hepatology** 1996; 11:A183-8.
11. Mitzner S, Stange J, Peszynski P. Hepatic encephalopathy. **ASAIO** 1998; 44:91.
12. Igor M Sauer, Max Goetz, Ingo Steffen. In vitro comparison of the Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS) and Single-pass Albumin Dialysis (SPAD). **Hepatology** 2004; 39:1408-14.

13. H Isoniemi, A-M. Koivusalo, H Repo. The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. **Hepatology** 2004; 38:1308-14.
14. Mitzner S, Klammt S, Stange J. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** 2006;10(2):108-17.
15. Gill H, Sterling R. Acute liver failure. **J clin Gastroenterol** 2001;33(3):191-98.
16. Patience K, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. **Nat Med** 1997;3:282-6.
17. Pitkin Z, Mullon C. Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system. **Artif Organs** 1999;23:829-33.
18. Watanabe FD, Mullon CJP, Hewitt WR. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. **Ann Surg** 1997;225:484-91.
19. Demetriou AA, Brown RS, Busuttill RW. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. **Ann Surg** 2004;239:660-74.
20. Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. **Int J Artif Organs** 2002;25:192-8.
21. Kiley JE, Welch HF, Pender JC. Removal of blood ammonia by hemodialysis. **Proc Soc Exp Biol Med** 1956;91:489-96.
22. Sabin S, Merritt JA. Treatment of hepatic coma in cirrhosis by plasmapheresis and plasma infusion (plasma exchange). **Ann Intern Med** 1968;68:1-9.
23. Lepore MJ, Stutman LJ, Bonanno C. Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. **Arch Intern Med** 1972;129:900-13.
24. Morimoto T, Matsushima M, Sowa N. Plasma adsorption using bilirubin-adsorbent materials as a treatment for patients with hepatic failure. **Artif Organs** 1989;13:447-52.

25. Senf R, Klingel R, Kurz S. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. *Int J Artif Organs* 2004;27:717-22.
26. Stange J, Mitzner S, Ramlow W. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 1993;39:M621-5.
27. Heemann U, Treichel U, Looch J. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury:A prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36:949-58.
28. Mitzner S, Stange J, Klammt S. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:S75-82.
29. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure:A prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-7.
30. Haeenein T, Tofteng F, Brown RS. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis and advanced grades of hepatic encephalopathy:a prospective, randomized multicenter trial. *Hepatology* 2004;40(suppl 1):726A-727A.
31. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999;23:81-632.
32. Santoro A, Faenza E, Ferramosca F. Prometheus System: A Technological Support in Liver Failure. *Transpl proc* 2006;38:1078-82 .
33. Krisper P, Haditsch B, Stauber R. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J hepatol* 2005;43;451-67.
34. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U. Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003;39:984-90.
35. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A. Detoxifying capacity and kinetics of Prometheus-a new extracorporeal system in the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005;23:349-58.

36. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A. Prometheus versus Molecular Adsorbents Recirculating System: Comparison of Efficiency in Two Different Liver Detoxification Devices. **Artificial Organs** 2003;30(4):276-84.
37. Laleman T, Brown RS, Tofteng F. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis and advanced grades of hepatic encephalopathy. **Hepatology** 2004;41:734-45.
38. Krisper P, Haditsch B, Stauber R. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. **J Hepatol** 2005;43:451-7.
39. Klammt S, Brinkmann B, Mitzner S. Albumin binding capacity (AbiC) is reduced in commercially available human serum albumin preparations with stabilizers. **Z Gastroenterol** 2001;39(suppl S2):24-7.
40. Mitzner S, Stange J, Klammt S. Albumin regeneration in liver support –comparison of different methods. **Ther Apher Dial** 2006;10(2):108-17.
41. Mitzner S, Klammt S, Stange J. Albumin Dialysis. **Ther Apher Dial** 2006;10(2):117-25.
42. Chawla L, Georgescu F, Abell B. Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of bilirubin. **AJKD** 2005;45(3):E51-6.
43. Mitzner S, Stange J, Klammt S. Albumin regeneration in liver support –comparison of different methods. **Ther Apher Dial** 2006;10(2):108-17.
44. Krause A. Prometheus –a new extracorporeal liver support therapy. **Progress in the Treatment of Liver Disease** 2003;2:437-43.
45. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U. Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. **J Hepatol** 2003;39:984-90.
46. Peszynski P, Klammt S, Peters E. Albumin dialysis: single pass vs Molecular adsorbent recirculation system (MARS). **Liver** 2002; 22(suppl. 2):40-2.
47. Kjaergard L, Lui J, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute-on-chronic liver failure A Systematic Review. **JAMA** 2003;289(2):217-22.
48. Mitzner S, Stange J, Klammt S. Improvement of hepatorenal syndrome with

- extracorporeal albumin dialysis MARS:Results of a prospective, randomized,controlled clinical trial. **Liver Transpl** 2000;6(3):277-86.
49. Sambit S, Davies N, Mookerjee R. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure:A randomized controlled study. **Liver Transpl** 2004;10(9):1109-19.
50. Floden A, Castedal M, Friman M. MELD score in patients accepted for liver transplantation 1994 to 2004. **Transpl Proc** 2006;38:2673-4.
51. Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. **Intensive Care MED** 2001;27:467-76.
52. Banayosy El, Kizner L, Schueler V. Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. **ASAIO J** 2004;50:332-7.
53. Chiu A, Chan LMY, Fan ST. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. **Liver Inter** 2006;26:695-702.
54. Kreyman B, Seige M, Schweigart U. Albumin dialysis:effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. **J Hepatol** 1999;31:1080-5.
55. Lui JP, Gluud LL, Nielsen B. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. **The Cochrane Collaboration** 2004;1:1-39.
56. Chand N, Sanyal A. Sepsis-induced cholestasis. **Hepatology** 2007;45(1):230-41.
57. Patzer J. Principles of bound solute dialysis. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** 2005;10(2):118-24.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นเพศชาย อายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute liver failure และ ischemic hepatitis ภายหลังผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft) และมีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด ภายหลังได้รับการรักษาด้วย SPAD ผู้ป่วยมีภาวะตับวายและไตวายฉับพลันดีขึ้นสามารถหยุดการฟอกเลือดและกลับบ้านได้ มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	5
APACHE score	23
MELD score	29
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	96
Creatinine (mg/dL)	3.6
Total bilirubin (mg/dL)	42
Direct bilirubin (mg/dL)	38
SGOT (U/L)	832
SGPT(U/L)	822
ALP (U/L)	268
Albumin (mg/dL)	2.1
NH ₃ (μM/L)	74
INR (time)	2.1
Hemoglobin (g/dL)	10
Platelete (cell/μ ³)	120,000

ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นเพศชาย อายุ 36 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	25
MELD score	30
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	64
Creatinine (mg/dL)	2
Total bilirubin (mg/dL)	46
Direct bilirubin (mg/dL)	40
SGOT (U/L)	165
SGPT(U/L)	100
ALP (U/L)	65
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (μM/L)	87
INR (time)	1.8
Hemoglobin (g/dL)	8
Platelete (cell/μ ³)	84,000

ผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นเพศชาย อายุ 47 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีภาวะเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนต้นและได้รับการส่องกล้องบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้นพบว่าเลือดออกจากเส้นเลือดดำใหญ่บริเวณหลอดอาหาร (variceal bleeding) ข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	26
MELD score	32
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	24
Creatinine (mg/dL)	1.3
Total bilirubin (mg/dL)	38
Direct bilirubin (mg/dL)	35
SGOT (U/L)	136
SGPT(U/L)	112
ALP (U/L)	89
Albumin (mg/dL)	1.8
NH ₃ (µM/L)	78
INR (time)	1.6
Hemoglobin (g/dL)	8.3
Platelete (cell/µ ³)	96,000

ผู้ป่วยรายที่ 4 เป็นเพศชาย อายุ 52 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	2
APACHE score	28
MELD score	29
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	80
Creatinine (mg/dL)	3.2
Total bilirubin (mg/dL)	48
Direct bilirubin (mg/dL)	44
SGOT (U/L)	482
SGPT(U/L)	356
ALP (U/L)	189
Albumin (mg/dL)	1.6
NH ₃ (μM/L)	84
INR (time)	2.3
Hemoglobin (g/dL)	10.6
Platelete (cell/μ ³)	100,000

ผู้ป่วยรายที่ 5 เป็นเพศชาย อายุ 37 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และมีภาวะตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	26
MELD score	32
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	46
Creatinine (mg/dL)	1
Total bilirubin (mg/dL)	45
Direct bilirubin (mg/dL)	40
SGOT (U/L)	234
SGPT(U/L)	178
ALP (U/L)	86
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (μM/L)	78
INR (time)	1.5
Hemoglobin (g/dL)	11
Platelete (cell/μ ³)	125,000

ผู้ป่วยรายที่ 6 เป็นเพศหญิงอายุ 48 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure มีภาวะตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี ภาวะเลือดออกจกทางเดินอาหารส่วนต้นและได้รับการส่องกล้องบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้นพบว่าเลือดออกจกเส้นเลือดดำใหญ่บริเวณหลอดอาหาร (variceal bleeding) ข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	29
MELD score	32
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	72
Creatinine (mg/dL)	2.6
Total bilirubin (mg/dL)	46
Direct bilirubin (mg/dL)	40
SGOT (U/L)	189
SGPT(U/L)	164
ALP (U/L)	76
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (µM/L)	79
INR (time)	2.1
Hemoglobin (g/dL)	9.8
Platelete (cell/µ ³)	98,000

ผู้ป่วยรายที่ 7 เป็นเพศชายอายุ 48 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure มีภาวะตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี ภาวะเลือดออกจกทางเดินอาหารส่วนต้น มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	26
MELD score	29
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	43
Creatinine (mg/dL)	1.2
Total bilirubin (mg/dL)	42
Direct bilirubin (mg/dL)	38
SGOT (U/L)	138
SGPT(U/L)	100
ALP (U/L)	68
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (μM/L)	84
INR (time)	2.2
Hemoglobin (g/dL)	11.5
Platelete (cell/μ ³)	110,000

ผู้ป่วยรายที่ 8 เป็นเพศชายอายุ 54 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด ภาวะเลือดออก จากทางเดินอาหารส่วนต้น มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	2
APACHE score	30
MELD score	29
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	85
Creatinine (mg/dL)	2.9
Total bilirubin (mg/dL)	44
Direct bilirubin (mg/dL)	40
SGOT (U/L)	89
SGPT(U/L)	66
ALP (U/L)	42
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (μM/L)	87
INR (time)	3.2
Hemoglobin (g/dL)	7
Platelete (cell/μ ³)	68,000

ผู้ป่วยรายที่ 9 เป็นเพศชายอายุ 52 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute ontop chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีภาวะเลือดออกจกทางเดินอาหารส่วนต้น มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	1
APACHE score	32
MELD score	32
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	78
Creatinine (mg/dL)	2.5
Total bilirubin (mg/dL)	42
Direct bilirubin (mg/dL)	38
SGOT (U/L)	127
SGPT(U/L)	98
ALP (U/L)	54
Albumin (mg/dL)	1.9
NH ₃ (μM/L)	84
INR (time)	2.8
Hemoglobin (g/dL)	7.2
Platelete (cell/μ ³)	68,000

ผู้ป่วยรายที่ 10 เป็นเพศหญิงอายุ 52 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute on top chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีภาวะเลือดออกจกทางเดินอาหารส่วนต้น มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	1
APACHE score	30
MELD score	29
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	26
Creatinine (mg/dL)	1.1
Total bilirubin (mg/dL)	40
Direct bilirubin (mg/dL)	35
SGOT (U/L)	254
SGPT(U/L)	186
ALP (U/L)	86
Albumin (mg/dL)	1.8
NH ₃ (μM/L)	84
INR (time)	3.0
Hemoglobin (g/dL)	8.3
Platelete (cell/μ ³)	84,000

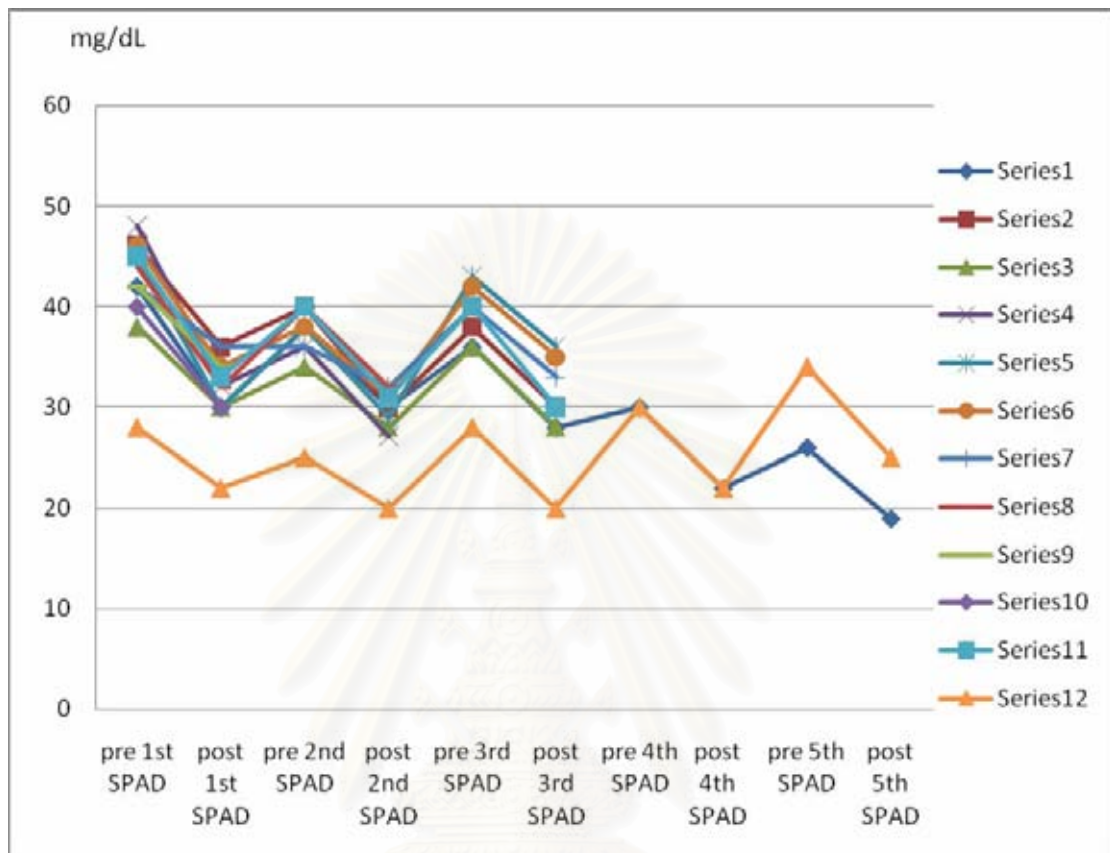
ผู้ป่วยรายที่ 11 เป็นเพศชายอายุ 41 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute on top chronic liver failure และภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	3
APACHE score	28
MELD score	26
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	26
Creatinine (mg/dL)	1.3
Total bilirubin (mg/dL)	45
Direct bilirubin (mg/dL)	38
SGOT (U/L)	148
SGPT(U/L)	126
ALP (U/L)	63
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (μM/L)	79
INR (time)	1.4
Hemoglobin (g/dL)	12
Platelete (cell/μ ³)	112,000

ผู้ป่วยรายที่ 12 เป็นเพศหญิงอายุ 19 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นตับแข็งจากท่อน้ำดีตีบแต่กำเนิดและได้รับการเปลี่ยนตับเมื่อปีพ.ศ. 2548 มีภาวะ acute on top chronic liver failure ภายหลังได้รับการรักษาด้วย SPAD ผู้ป่วยมีภาวะตับวายและไตวายฉับพลันดีขึ้นสามารถหยุดการฟอกเลือดได้ ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ 32 วัน มีข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นก่อนได้รับการรักษาด้วย SPAD ดังตาราง

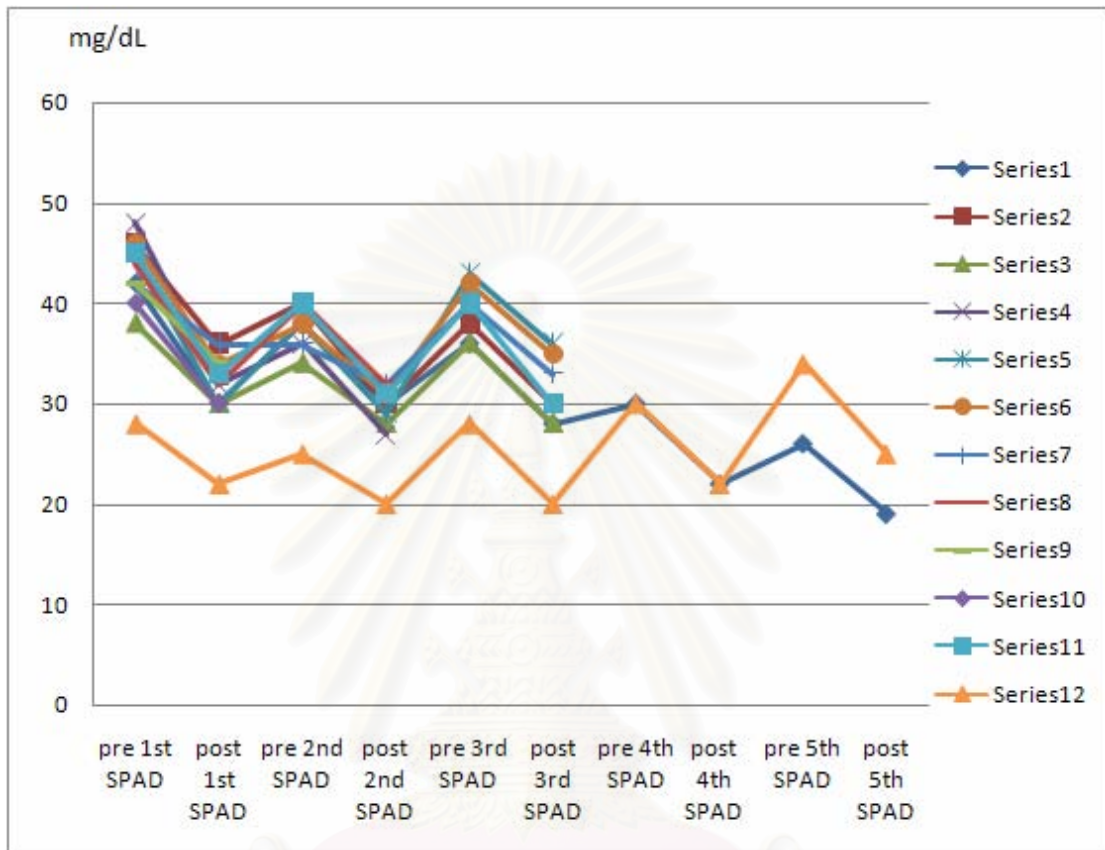
ข้อมูลพื้นฐาน	
จำนวนครั้งที่ทำ SPAD (ครั้ง)	5
APACHE score	22
MELD score	26
Child-Pugh score	12
Grade of hepatic encephalopathy	IV
BUN (mg/dL)	26
Creatinine (mg/dL)	1.1
Total bilirubin (mg/dL)	28
Direct bilirubin (mg/dL)	25
SGOT (U/L)	129
SGPT(U/L)	100
ALP (U/L)	342
Albumin (mg/dL)	2
NH ₃ (µM/L)	84
INR (time)	2.5
Hemoglobin (g/dL)	11.8
Platelete (cell/µ ³)	120,000

กราฟแสดงระดับบิลิรูบินรวมในกระแสเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD ในผู้ป่วยแต่ละราย



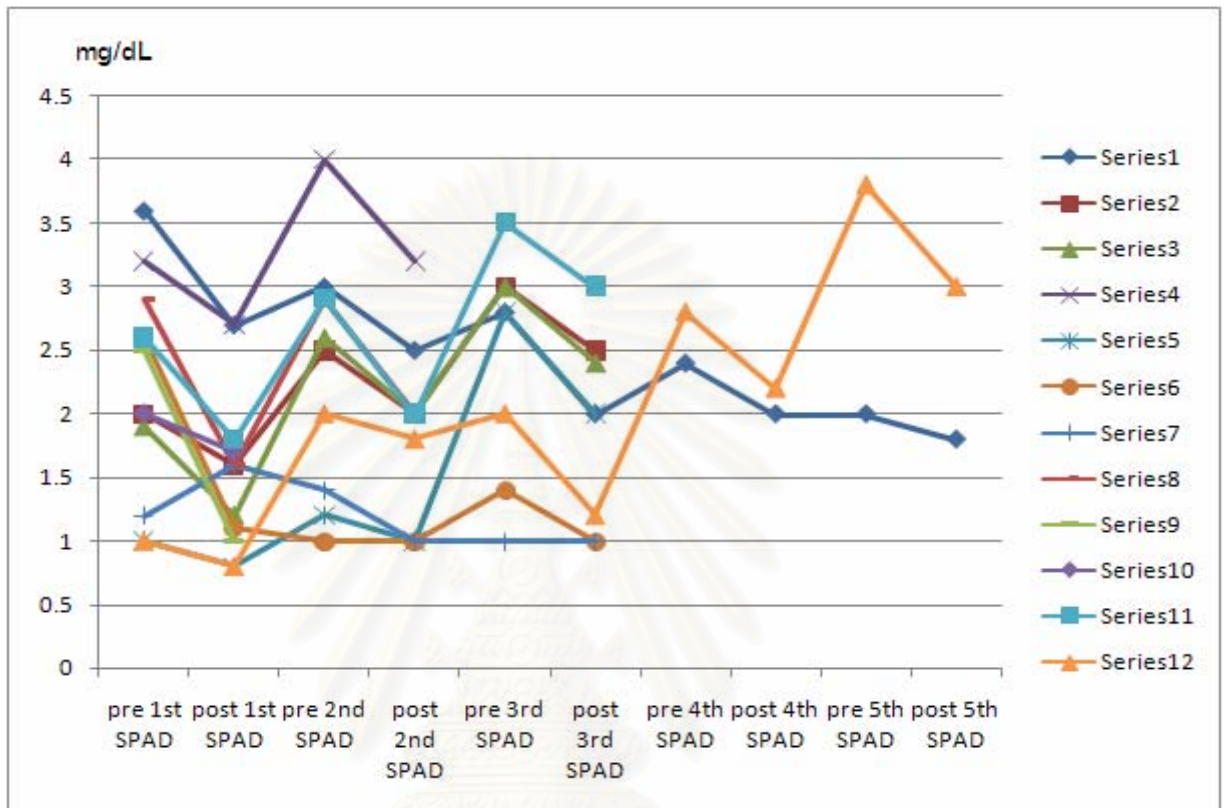
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟแสดงระดับยูเรียในกระแสเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD ในผู้ป่วยแต่ละราย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราฟแสดงระดับครีเอตินีนในกระแสเลือดก่อนและหลังการทำ SPAD ในผู้ป่วยแต่ละราย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง /นางสาว _____ อายุ _____ ปี ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง การลดลงของระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดโดยใช้การฟอกเลือดด้วยวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ทำหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ _____ (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)

(_____)

_____ (ผู้วิจัย)

(แพทย์หญิงอุษณีย์ บุญศรีรัตน์)

_____ (พยาน)

(_____)

_____ (พยาน)

(_____)

ข้าพเจ้า บิดา / มารดา ของนาย / นาง /นางสาว _____ ยินยอมที่จะให้บุตรของข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง การลดลงของระดับบิลิรูบินในผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะบิลิรูบินคั่งในกระแสเลือดโดยใช้การฟอกเลือดด้วยวิธีซึ่งเกิดพาสอัลบูมิน

_____ (บิดา / มารดา)

(_____)

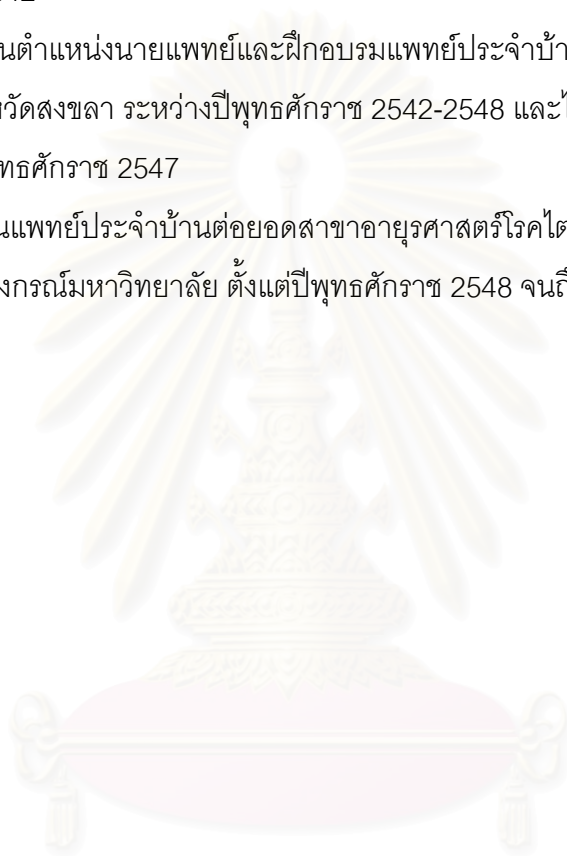
วันที่ _____

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

พญ.อุษณีย์ บุญศิริรัตน์ เกิดเมื่อวันที่ 30 มิถุนายน พุทธศักราช 2520 จังหวัดสงขลา จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปีพุทธศักราช 2542

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์และฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา ระหว่างปีพุทธศักราช 2542-2548 และได้รับวุฒิปัตถสาชาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพุทธศักราช 2547

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2548 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย