

ความแตกต่างของค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของค่าแอนตี้แฟกเตอร์ลิบแอกทีฟหลังฉีด
แฟรกซิพารินเข้าหลอดเลือดดำระหว่างคนปกติอาสาสมัครกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษา
ด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
และขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้

นายพงศ์ศักดิ์ ต่านเดชา



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาอายุรศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2539

ISBN 974-636-699-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**THE DIFFERENCE OF THE MAXIMAL LEVEL AND HALF-LIFE OF ANTI-Xa
ACTIVITY AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF FRAXIPARINE BETWEEN
HEALTHY VOLUNTEERS AND CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS IN
CHULALONGKORN HOSPITAL
AND THE APPROPRIATE DOSE IN THESE PATIENTS**

Mister Pongsak Dandecha

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1996

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ความแตกต่างของค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของค่าแอนตี้แฟกเตอร์สปี
แอกทีฟหลังฉีดยาแฟรกซิพารินเข้าหลอดเลือดดำระหว่างอาสาสมัครกับ
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์และขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้

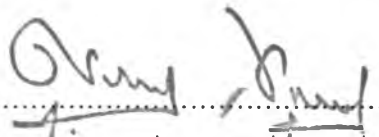
โดย นายพงศ์ศักดิ์ คำนเดชา

ภาควิชา อายุรศาสตร์

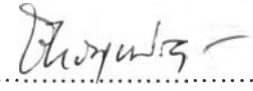
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า

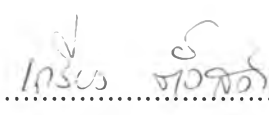
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โดสุโขวงศ์


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

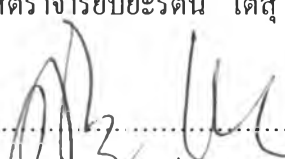

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ศุภวัฒน์ ชุตินวงศ์)


คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ชัยเวช นุชประยูร)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โดสุโขวงศ์)


..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง)


..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

พงศ์ศักดิ์ คำนาค : ความแตกต่างของค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของค่าแอนตี้แฟกเตอร์สปีแอคทีฟหลังฉีดแฟกซ์พารินเข้าหลอดเลือดดำ ระหว่างคนปกติอาสาสมัคร กับ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียม ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และขนาดที่เหมาะสมในผู้ป่วยเหล่านี้ อ.ที่ปรึกษา : ศ.นพ.เกรียง ตั้งสง่า, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์, 44 หน้า. ISBN 974-636-699-8.

Fraxiparine เป็นยาในกลุ่ม low-molecular weight heparin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยออกฤทธิ์โดยการจับกับ antithrombin III และจะเพิ่มฤทธิ์ของสารดังกล่าว เนื่องจากมีข้อดีที่บริหารง่ายและไม่ต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวัดดัชนีผลของยา จึงเป็นที่ใช้กันมากขึ้นในหลายโรค การศึกษาเกี่ยวกับโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในคนไทยพบว่า คนไทยมีโอกาสเสี่ยงต่ำกว่าชาวตะวันตก เพราะว่ามีระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) และ anti-thrombin III สูงกว่า นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายมีปริมาณ anti-thrombin III ต่ำกว่าคนปกติด้วยดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการใช้ยาดังกล่าวในคนไทยอาจใช้ขนาดยาน้อยกว่าที่มีการกำหนดไว้และขนาดยาอาจแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะไตวายเรื้อรัง

การศึกษา เป็นการศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity ระหว่างอาสาสมัครซึ่งไม่มีโรคไตวายกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมในวันเว้นและทำฟอกเลือด วิธีการศึกษาคือการเก็บตัวอย่างเลือดหลังจากฉีด Fraxiparine 40 U/kg หรือ 100 ICU/kg เข้าทางหลอดเลือดดำของกลุ่มศึกษาทั้งสองกลุ่มตามเวลาที่กำหนด หลังจากนั้นจึงตรวจหาค่า anti-Xa activity ของตัวอย่างเลือดแต่ละจุดแล้วจึงคำนวณหาค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของค่า anti-Xa activity ในช่วงการหาขนาดยาในการทำฟอกเลือดจะใช้วิธีปรับขนาดยาร่วมกับการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อหาค่า anti-Xa activity และตรวจระบบฟอกเลือดว่ามีลิ่มเลือดเกิดขึ้นหรือไม่และการวัดการลดลงของปริมาตรไตเทียม การคำนวณทางสถิติจะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่า $p < 0.05$

ผลการศึกษา ตัวอย่างของแต่ละกลุ่มมีจำนวน 6 คน กลุ่มอาสาสมัครและผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ฟอกเลือดผ่านไตเทียมเป็นหญิงต่อชายเท่ากับ 4:2 และ 3:3 ตามลำดับ กลุ่มอาสาสมัครมีอายุเฉลี่ย 29.5 ปี ส่วนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ฟอกเลือดผ่านไตเทียมมีอายุเฉลี่ย 45 ปี ระดับพลาสมาครีเอตินีนในกลุ่มอาสาสมัครและกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ฟอกเลือดผ่านไตเทียมมีค่า 0.9 และ 11.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ หลังการฉีด Fraxiparine 40 U/kg เข้าทางหลอดเลือดดำพบว่ากลุ่มอาสาสมัครมีระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตค่า anti-Xa activity เท่ากับ 1.07 ± 0.04 (IU/ml) และ 2.8 ± 0.38 (ชั่วโมง) ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ฟอกเลือดในวันทำฟอกเลือดมีค่าสูงสุด anti-Xa activity เท่ากับ 0.86 ± 0.01 (IU/ml) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มคนปกติอาสาสมัครอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ และค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มีค่า 3.2 ± 0.8 (ชั่วโมง) ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ การทำฟอกเลือดไม่มีผลต่อค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity

ในการทำฟอกเลือดพบว่าการใช้ยา Fraxiparine 80 U/kg หรือ 200 ICU/kg ทำให้ไม่เกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือดและไม่ทำให้ปริมาตรไตเทียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยบริหารยาทางสายแดงของระบบฟอกเลือดเพียง 1 ครั้งเมื่อเริ่มทำ การใช้ขนาด 60 U/kg หรือ 150 ICU/kg ทำให้เกิดลิ่มเลือดได้น้อยมาก แต่มีการลดลงของปริมาตรไตเทียมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ การใช้ขนาด 40 และ 50 IU/kg จะทำให้มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นมากและปริมาตรไตเทียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

สรุป การบริหารยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายจะให้ค่าสูงสุด anti-Xa activity น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีไตวาย แต่ค่าครึ่งชีวิตของค่า anti-Xa activity ไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่ฟอกเลือดผ่านไตเทียมการบริหารยา Fraxiparine ขนาด 80 U/kg หรือ 200 ICU/kg โดยฉีดเข้าทางสายแดงของระบบฟอกเลือดเมื่อเริ่มการทำงานจะให้ผลดีที่สุด

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ / โรคไต
ปีการศึกษา ๒๕๕๘

ลายมือชื่อนิสิต พชร อนันต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ปิยะรัตน์ โตสุโข
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เกรียง ตั้งสง่า

C 845470 : MAJOR Medicine (Nephrology)

KEY WORD: FRAXIPARINE / ANTI-Xa ACTIVITY / HALF-LIFE/ANTITHROMBIN III

PONGSAK DANDECHA: THE DIFFERENCE OF THE MAXIMAL LEVEL AND HALF-LIFE OF ANTI-Xa ACTIVITY AFTER INTRAVENOUS INJECTION OF FRAXIPARINE BETWEEN HEALTHY VOLUNTEERS AND CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS IN CHULALONGKORN HOSPITAL AND THE APPROPRIATE DOSE IN THESE PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF.KRIANG TANGSANGA. THESIS COADVISOR : ASSO.PIYARAT TOSUKOWONG. 44 pp. ISBN 974-636-699-8.

Fraxiparine is a low-molecular weight heparin which has market in Thailand. It acts by binding with antithrombin III and accelerate antithrombin III' s effect. It has been used worldwide because of the easiness of use and need no laboratoty monitoring. Thai people has low risk of thromboembolism because of high fibrinolytic activity and antithrombin III. In chronic hemodialysis patients, antithrombin III is lower than in healthy people. It may be possible that Thais respond to Fraxiparine different from Western people.

This study is a comparative study; compare the maximal level and half-live of the anti-Xa activity between healthy volunteers and chronic hemodialysis patients after intravenous injection of Fraxiparine, and to find the appropriate dose in these patients. During hemodialysis, we monitor anti-Xa activity, blood clot in hemodialysis blood line and measure the bundle fiber volume of dialyzer. The statistics is considered to be significant if the p value is less than 0.05.

The result of study in 6 healthy volunteers and 6 chronic hemodialysis patients show that male to female ratio is 4:2 and 3:3 respectively. The mean age in healthy volunteers is 29.5 years and is 45 years in chronic hemodialysis patients. Plasma creatinine in healthy voluteers and in chronic hemodialysis patients is 0.9 and 11.6 mg/dl. respectively. After intravenous Fraxiparine 40 IU/kg, healthy volunteers have the maximal level and half-live of anti-Xa activity equal 1.07 ± 0.04 IU/ml and 2.8 ± 0.38 hours respectively. In chronic hemodialysis patients, the maximal level and half-live of anti-Xa activity are 0.86 ± 0.01 IU/ml and 3.1 ± 0.46 hours respectively. It is different between the two groups ($p < 0.05$). Hemodialysis does not affect the maximal level and half-live of anti-Xa activity. Fraxiparine in the dose 80 IU/kg at the beginning of hemodialysis does not lead to have clot in the hemodialysis system and does not decrease the fiber bundle volume. Dosage at 60 IU/kg cause to have clot minimally, but it make to lost the volume of dialyzer significantly ($p < 0.05$).

In conclusion, intravenous injection of Fraxiparine in healthy volunteers has the maximal level of anti-Xa activity more than in chronic hemodialysis patients, but half-live of anti-Xa activity is comparable between the two groups. For hemodialysis purpose, the appropriate dose of Fraxiparine is 80 IU/kg.

ภาควิชา.....
.....

สาขาวิชา.....
.....

ปีการศึกษา.....
.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก ศาสตราจารย์ นายแพทย์เกรียง ตั้งสง่า อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้แนวคิดและคำแนะนำต่าง ๆ ในการทำวิจัยตลอดช่วงการทำวิจัย ขอขอบพระคุณและขอขอบคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้

รองศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุขวงษ์ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ที่ให้ความช่วยเหลือในการอนุเคราะห์สถานที่เก็บ채ตัวอย่างเลือด และตรวจตัวอย่างเลือด

พยาบาลหน่วยไตเทียมทุกท่าน ที่ช่วยเหลือด้านการเก็บตัวอย่างเลือด และให้ความอนุเคราะห์เรื่องสถานที่ในการทำวิจัย

คุณปัญญาวีร์ ชัยยะศิริสุวรรณ ที่ช่วยตรวจสอบคำสะกด และจัดรูปเล่มวิทยานิพนธ์

บริษัท ซาโนฟี วินทรอป จำกัด ที่ช่วยเหลือในด้านยา และสารตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมารดา ที่สนับสนุน และให้กำลังใจเสมอ จนสำเร็จการศึกษา

สารบัญ

| | หน้า |
|---|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ก |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ข |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ค |
| สารบัญ..... | ง |
| สารบัญตาราง..... | จ |
| สารบัญภาพ..... | ฉ |
| บทที่ | |
| 1 บทนำ..... | 1 |
| 2 แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 4 |
| 3 วัตถุประสงค์การวิจัย..... | 17 |
| 4 วิธีดำเนินการวิจัย | 18 |
| 5 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล | 22 |
| 6 อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ | 32 |
| รายการอ้างอิง | 37 |
| ภาคผนวก | 42 |
| ประวัติผู้เขียน | 44 |

สารบัญตาราง

หน้า

| | | |
|--------------|---|----|
| ตารางที่ 2.1 | ความแตกต่างระหว่าง Low-molecular weight heparin กับ heparin..... | 11 |
| ตารางที่ 2.2 | ความแตกต่างของ antithrombin III ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เปรียบเทียบกับคนปกติ..... | 12 |
| ตารางที่ 2.3 | เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในส่วนปัจจัยต่อต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยไตวายก่อนและหลังฟอกเลือด..... | 13 |
| ตารางที่ 5.1 | แสดงข้อมูลเบื้องต้นของตัวอย่างศึกษา | 22 |
| ตารางที่ 5.2 | แสดงผลการวัดระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity ในกลุ่มต่างๆ | 27 |
| ตารางที่ 5.3 | แสดงเภสัชจลนศาสตร์ ของคนปกติและผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้าย หลังฉีด Fraxiparine 40 IU/กก. เข้าหลอดเลือดดำ..... | 27 |
| ตารางที่ 5.4 | แสดงการเปรียบเทียบระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity หลังฉีด Fraxiparine เข้าหลอดเลือดดำระหว่างคนไทยกับชาวตะวันตก | 28 |
| ตารางที่ 5.5 | แสดงอัตราการเกิดลิ่มเลือดหลังการใช้ Fraxiparine ขนาดต่างๆ | 29 |
| ตารางที่ 5.6 | แสดงระดับ anti-Xa activity สูงสุดและเมื่อสิ้นสุดการฟอกเลือดด้วย Fraxiparine ขนาดต่างๆ..... | 31 |

สารบัญภาพ

| | หน้า |
|------------|---|
| ภาพที่ 2.1 | แสดงขั้นตอนการเกิดลิ่มเลือด 5 |
| ภาพที่ 2.2 | แสดงโครงสร้างของ heparin6 |
| ภาพที่ 2.3 | แสดงผลทางตรงและผลทางอ้อมของ Fraxiparine 9 |
| ภาพที่ 4.1 | แสดงระดับ anti-Xa activity ที่เวลาต่างๆหลังฉีด Fraxiparine 40 IU/กก เข้าทางหลอดเลือดดำในคนปกติ. 23 |
| ภาพที่ 4.2 | แสดงระดับ anti-Xa activity ที่เวลาต่างๆหลังฉีด Fraxiparine 40 IU/กก เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังวันเว้นฟอกเลือด. 24 |
| ภาพที่ 4.3 | แสดงระดับ anti-Xa activity ที่เวลาต่างๆหลังฉีด Fraxiparine 40 IU/กก เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังวันฟอกเลือด.25 |
| ภาพที่ 4.4 | แสดงระดับ anti-Xa activity เฉลี่ยที่เวลาต่างๆหลังฉีด Fraxiparine 40 IU/กก..... .26 |
| ภาพที่ 4.5 | แสดงการลดลงของปริมาตรไตเทียมหลังการใช้ Fraxiparine ขนาดต่าง ๆ..... 29 |
| ภาพที่ 4.6 | แสดงระดับ anti-Xa activity สูงสุดและขณะสิ้นสุดการฟอกเลือดด้วย Fraxiparine ขนาดต่างๆ..... 30 |