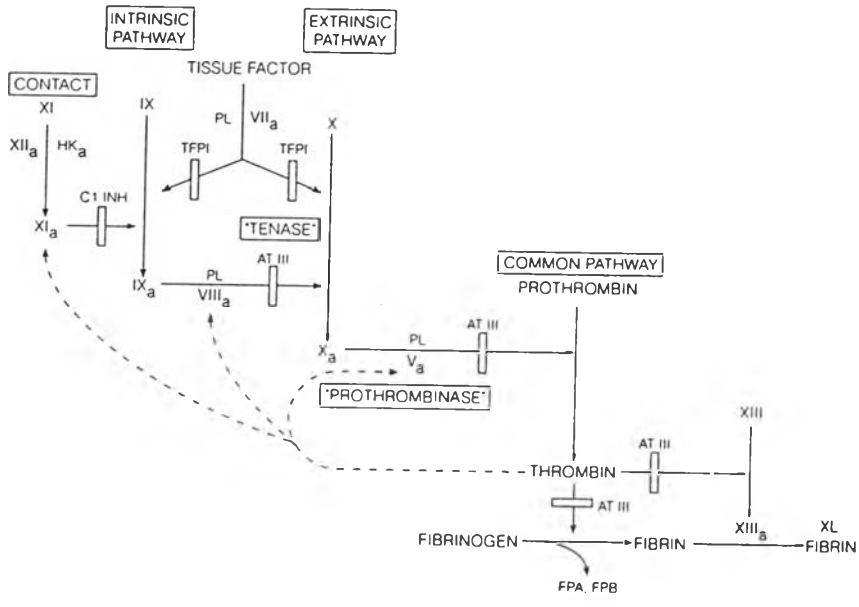
บทที่ 2

แนวคิดและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การใช้ยาให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด ผู้ใช้ยาจะต้องมีความรู้เรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของยาเป็นอย่างดีซึ่งจะทำให้สามารถบริหารยาได้ผลในทางคลินิคโดยไม่มีผลข้างเคียงจากยา ความแตกต่างของผู้ป่วยในเรื่องเชื้อชาติและการบริโภคอาหารอาจทำให้การตอบสนองต่อยาของชนแต่ละชาติแตกต่างกันได้ ความสำคัญของการรู้เรื่องเหล่านี้จะมีผลมากในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาปริมาณมากและติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ผู้ป่วยโรคต่างๆรวมทั้งผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงที่แพทย์ควรจะเรียนรู้การเปลี่ยนแปลงด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวกับยาที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อจะได้ปรับการบริหารยาเพื่อให้ได้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุดดังกล่าว รวมถึงการตรวจติดตามระดับยาและผลการรักษา

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้าย (End-stage renal disease) ต้องได้รับยาหลายชนิดและหนึ่งในจำนวนนี้คือยาต้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมเพราะว่าเมื่อดึงเลือดผู้ป่วยออกมาเข้าสู่ระบบฟอกเลือด จะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากเลือดสัมผัสกับสิ่งแปลกปลอม

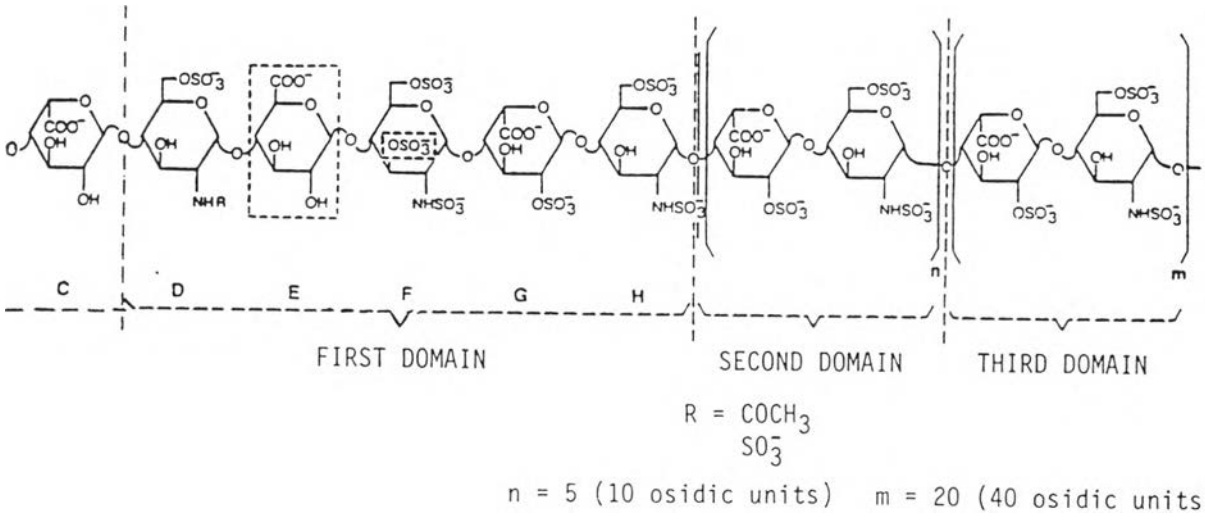
ในภาวะปกติเมื่อร่างกายเกิดภยันตรายต่อหลอดเลือด จะเกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด สร้างลิ่มเลือดอุดรูรั่วบริเวณหลอดเลือดเพื่อลดการสูญเสียเลือด การกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดจะเกิดขึ้นได้ 2 เส้นทางคือ Intrinsic pathway และ Extrinsic pathway (Ward, 1995) ดังภาพที่ 2.1



ภาพที่ 2.1 แสดงขั้นตอนการเกิดลิ่มเลือด

นอกจากนี้เมื่อมีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดจะเกิดการกระตุ้นระบบต่อต้านการแข็งตัวของเลือด (natural inhibitors system) เพื่อไม่ให้เกิดลิ่มเลือดมากเกินไป และยังกระตุ้นระบบการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis system) ที่เกิดขึ้นด้วยเพื่อจะทำให้หลอดเลือดไม่ตีบตันเลือดสามารถไหลเวียนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อได้ ในการทำฟอกเลือดจะกระตุ้นเส้นทาง intrinsic มากกว่าเส้นทาง extrinsic เพราะว่า มีการกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดจากการที่เลือดสัมผัสกับระบบฟอกเลือด การทำฟอกเลือดจะเกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดมาก จนเกิดการอุดตันในระบบฟอกเลือดทำให้ระบบฟอกเลือดเสียหายหรือประสิทธิภาพลดลงได้ และผู้ป่วยเสียเลือดซึ่งถ้าเกิดขึ้นเป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดปัญหาภาวะโลหิตจางหรือทำให้ภาวะโลหิตจางเลวลงได้ จึงต้องใช้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือด

Heparin (Verstraete, 1990; Hirsh, 1991; Hirsh และ Levine, 1992) เป็นยาที่ถูกใช้มานาน เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในระบบไตเทียม Heparin เป็นยาที่ประกอบด้วยสาย glycosaminoglycans ขนาดความยาวต่าง ๆ ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลระหว่าง 5,000 - 30,000 น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยมีค่า 12,000 - 15,000 สาย glycosaminoglycans ประกอบด้วยโมเลกุล D-glucosamine เรียงสลับกันกับ uronic acid uronic acid อาจจะเป็น gluconic acid หรือ iduronic acid ก็ได้ดังภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.2 แสดงโครงสร้างของ heparin

สามารถแบ่งส่วนของ heparin ได้เป็น 3 ส่วนคือ

ส่วนที่ 1 เป็นส่วนที่ประกอบด้วยสายน้ำตาลต่อกัน 5 โมเลกุลซึ่งมีการเรียงตัวค่อนข้างจำเพาะคือมี osidic 2 หน่วย nonsulfated glucuronic acid 1 หน่วยและ trisulfated glucosamine 1 หน่วย ส่วนที่ 1 นี้เป็นตำแหน่งที่มีความสามารถสูงมากในการจับกับ antithrombin III ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ antithrombin III และเร่งการยับยั้งฤทธิ์ของ factor Xa แต่ไม่มีผลต่อ factor IIa

ส่วนที่ 2 เป็นส่วนที่ประกอบด้วยสายน้ำตาลชนิด osidic ประมาณ 10 หน่วย ส่วนนี้มีความสามารถต่ำในการจับพบ antithrombin III พบว่าส่วนที่ 2 ที่เรียงต่อกับส่วนที่ 1 จะช่วยเร่งการยับยั้งฤทธิ์ของ factor Xa ได้บ้าง

ส่วนที่ 3 เป็นส่วนที่ประกอบด้วยน้ำตาลชนิด osidic ประมาณ 40 หน่วย ส่วนนี้มีความสามารถสูงในการจับกับ antithrombin III พบว่าเมื่อส่วนที่ 3 เรียงต่อกับส่วนที่ 1 และ 2 จะทำให้โมเลกุลมีความสามารถในการยับยั้งฤทธิ์ factor IIa ด้วย

การศึกษาพบว่าขนาดโมเลกุลของ heparin มีผลต่อการออกฤทธิ์คือโมเลกุลขนาดน้ำหนักน้อยกว่า 5,400 หรือโมเลกุลที่ประกอบด้วยน้ำตาลน้อยกว่า 18 หน่วยจะมีผลยับยั้งเฉพาะ factor Xa เท่านั้น เมื่อโมเลกุลขนาดใหญ่กว่านี้จะมีฤทธิ์ยับยั้ง factor IIa ด้วย รวมทั้ง heparin cofactor II (HCII) ดังนั้น heparin ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 12,000 - 15,000 จึงมีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง factor Xa และ factor IIa ในสัดส่วนใกล้เคียงกันประมาณ 1:1 ส่วน heparin ที่มีขนาดน้อยจะมีผลยับยั้ง factor Xa

ต่อ factor IIa ในสัดส่วน 2-4:1 ผลที่เกิดขึ้นพบว่า heparin ในสัดส่วนน้ำหนักน้อยสามารถป้องกันการเกิดลิ่มเลือดได้แต่น่าจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติน้อยลงจึงเป็นที่มาของการศึกษาและใช้ low-molecular weight heparin

ปัญหาของการใช้ heparin คือผู้ป่วยมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงของยาได้มากและอาจมีส่วนทำให้เกิดผลเสียในระยะยาวได้ มีการศึกษาพบว่าปัญหาสำคัญที่เกิดจากการใช้ heparin ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อผู้ป่วย chronic hemodialysis ได้แก่

1. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งอาจทำให้เกิดปัญหาเรื่องการสูญเสียเลือดเรื้อรังได้นอกจากนี้ยังอาจมีผลเสียจากการกระตุ้นเกล็ดเลือดซึ่งอาจเร่งการเกิด atherosclerosis ทำให้เกิดปัญหาสำคัญตามมาคือ ภาวะหัวใจขาดเลือดจากหลอดเลือดหัวใจตีบตัน (ischemic heart disease) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้

2. ภาวะไขมันในเลือดสูงเนื่องจาก heparin กระตุ้นให้มีการทำงานของ hepatic lipase และการสลัดของ endothelial lipoprotein lipase มากขึ้นผลคือทำให้มี VLDL เพิ่มมากขึ้น การมีไขมันในเลือดสูงจะเร่งภาวะ atherosclerosis ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าวข้างต้น

3. ภาวะกระดูกบาง (osteoporosis) พบว่าการใช้ heparin เป็นเวลานานจะทำให้เกิดกระดูกบางกว่าปกติและในบางรายเกิดปัญหาปวดกระดูกจนถึงกระดูกหักตามมาได้ (Gensberg และคณะ, 1990; Dahlman, Linduall, และ Hellgren, 1990) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีโอกาสเกิดปัญหากระดูกผิดปกติได้จากโรคไตวายเอง การใช้ heparin อาจซ้ำเติมปัญหาดังกล่าวได้

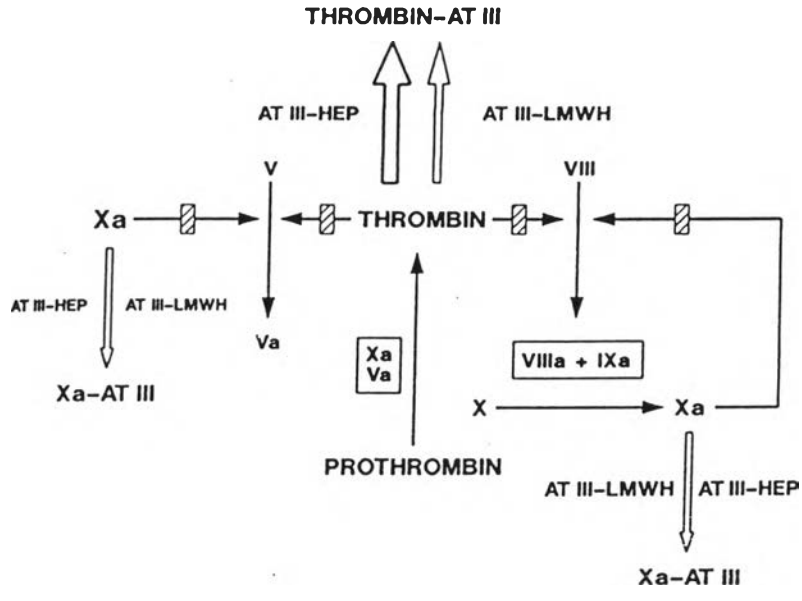
นอกจากนี้การบริหารยาค่อนข้างยุ่งยากเพราะว่า heparin มีค่าครึ่งชีวิตสั้นเฉลี่ย 50 นาที จึงต้องบริหารยาบ่อยสิ้นเปลืองแรงงานการเตรียมยา จึงมีการพยายามหายามาทดแทนเพื่อหวังลดปัญหาจากการใช้ heparin

Low-molecular weight heparin (LMWH) (Hirsh และ Levine, 1992; Verstraete, 1990.) เป็นส่วนหนึ่งของ heparin ที่ประกอบด้วยสาย glycosaminoglycan ขนาดเล็กเป็นส่วนมาก ยาถูกผลิตขึ้นโดยการแยกส่วน heparin ด้วยขบวนการ chemical หรือ enzymatic depolymerization ยาตัวแรกที่ถูกผลิตขึ้นคือ Fraxiparine ซึ่งผลิตขึ้นด้วยวิธี Nitrous acid depolymerization หลังจากนี้จึงมีการผลิตออกมามากขึ้นด้วยวิธีต่างๆไป ในทางการค้าผู้ผลิตจะผลิตยามีขนาดน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 4,000 - 6,500 วิธีในการผลิตและชื่อทางการค้าที่มีจำหน่ายขึ้นกับบริษัทที่ผลิตแสดงได้ดังนี้

ยา	วิธีที่ใช้ผลิต
Fraxiparine	Nitrous acid depolymerization
Enoxaparin	Benzylation followed by alkaline depolymerization
Fragmin	Nitrous acid depolymerization
Logiparin	Enzymatic depolymerization

ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่างๆได้ดีพอๆ กัน เมื่อใช้ในขนาดยาที่เหมาะสม ในประเทศไทยมีจำหน่ายเพียง 1 ชนิดคือ Fraxiparine และกำลังเป็นที่นิยมใช้มากขึ้นในหลายภาวะเนื่องจากให้ผลดีในทางคลินิค มีความสะดวกในการบริหารยาและไม่ต้องการการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต่อไปจะกล่าวถึงเฉพาะ Fraxiparine เพราะว่ามีจำหน่ายในประเทศไทย

Fraxiparine (Doutremepuich, 1992) เป็น LMWH ชนิดหนึ่ง ถูกผลิตขึ้นมาด้วยขบวนการ Nitrous acid depolymerization มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 4,500 Fraxiparine ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ heparin คือจับกับ antithrombin III ด้วยส่วนที่ 1 แล้วมีผลเร่งการยับยั้ง factor Xa แต่มีผลต่อ factor IIa น้อยเนื่องจาก Fraxiparine มีขนาดโมเลกุลเล็กขาดส่วนที่ 3 ใน heparin เมื่อคิดเป็นสัดส่วนการยับยั้งต่อ factor Xa และ factor IIa มีค่าสูงถึง 4:1 นอกจากผลโดยตรงต่อการยับยั้ง factor Xa และ factor IIa แล้ว Fraxiparine ยังมีผลทางอ้อมต่อการยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดคือทำให้การเกิด factor Va VIIIa น้อยลงเพราะว่ามีการทำงานของ factor Xa น้อยลงดังภาพ 2.3 การเกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดจึงลดลงตามด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า Fraxiparine มีผลกระตุ้นระบบการสลายลิ่มเลือดด้วยซึ่งอาจจะเป็นการอธิบายฤทธิ์การยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดได้แม้ว่าระดับพลาสมา anti-Xa activity มีค่าน้อยมากหรือไม่มีแล้วก็ตาม



ภาพที่ 2.3 แสดงผลทางตรงและผลทางอ้อมของ Fraxiparine

การศึกษาผลการใช้ Fraxiparine พบว่าได้ผลดีในทางคลินิคเทียบเท่ากับ heparin (Verstraet, 1990; Hirsh และ Levine, 1992; Diquelou และคณะ, 1995; Steinbach และคณะ, 1990; Grau และคณะ, 1992; Schrader และคณะ, 1988.) แต่มีข้อดีกว่าหลายประการได้แก่

1. สะดวกในการบริหารยา เพราะว่า Fraxiparine มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่าประมาณเท่าตัว จึงไม่ต้องบริหารยาบ่อย คำอธิบายที่อาจจะเป็นไปได้ที่กลุ่ม low-molecular weight heparin รวมทั้ง Fraxiparine มีค่าครึ่งชีวิตของระดับ anti-Xa activity นานกว่า heparin ได้แก่ ความแตกต่างของการจับกับโปรตีนในน้ำเลือด การ ทำลายยา (metabolism) และการสลายฤทธิ์โดยการจับกับสารบางอย่างเช่น Histidine-rich glycoprotein และ Platelet factor 4 (PF4) นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านยังเสนอว่า LMWH น่าจะทำให้มีการปล่อยสารในร่างกายบางอย่างที่มีฤทธิ์ anti-Xa activity ได้ด้วย (Thomas, 1985; Dawes และคณะ, 1986; Psja, 1988) เพราะพบว่าระดับของ anti-Xa activity ในน้ำเลือดมากกว่าเมื่อวัดจากสารกัมมันตรังสี นอกจากนี้ในทางการค้าทางบริษัทได้ผลิตยาในขนาดที่จะใช้ได้โดยไม่ต้อง เตรียมยาก่อนใช้ ทำให้มีความสะดวกมากยิ่งขึ้น

2. ปัญหาผลข้างเคียงจากยาพบได้น้อยกว่าเช่นการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Therdore และคณะ, 1995) ปัญหาเลือดออกผิดปกติและอาจเกิดการสูญเสียเลือดเรื้อรัง (Schrader และคณะ, 1988) และปัญหาระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น (Schrader และคณะ, 1988; Verstraete, 1990; Deuber และ Schulz, 1991; Schmitt และ Schneider, 1993.) เป็นต้น

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในชาวตะวันตกพบว่า Fraxiparine มีการดูดซึมดีมากเมื่อบริหารยาโดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง คิดค่า bioavailability เป็นร้อยละ 90- 100 ซึ่งดีกว่า heparin มาก การบริหารยาทางหลอดเลือดดำในคนปกติพบว่าหลังจากที่ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำขนาด 40 IU/ กก.จะได้ระดับ anti-Xa activity เฉลี่ย 0.76 IU/มล.และมีค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity เฉลี่ย 2.2 ชั่วโมง แต่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายได้ระดับเฉลี่ย 0.8 IU/ มล. และค่าครึ่งชีวิต 3.6 ชั่วโมง (Goudable และคณะ, 1989; Goudable และคณะ, 1991) การศึกษาโดย Rostin และคณะ (1990) ซึ่งศึกษาด้วยวิธีเดียวกันในคนปกติพบว่าได้ระดับสูงสุดของ anti-Xa activity 0.78 IU/ มล. และค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 2.16 ชั่วโมง การศึกษาในกระต่ายพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity นานขึ้นเมื่อบริหารยาขนาดมากขึ้น การศึกษาในคนโดย Harenberg และคณะ (1986) พบว่ามีผลนี้เช่นกันคือเมื่อบริหารยาเข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 185 IU จะมีค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity 2.7 ชั่วโมง แต่เมื่อบริหารยาขนาด 468 IU จะได้ค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นเป็น 3.55 ชั่วโมงซึ่งอาจเป็นเหตุผลที่ทำให้สามารถบริหารยาในการทำฟอกเลือดผ่านไตเทียมเพียง 1 ครั้ง ขณะเริ่มทำได้เมื่อมีการเพิ่มขนาดยาขึ้น

ระดับ Low-molecular weight heparin ในพลาสมาที่ใช้ในการรักษาวัดในหน่วย anti-Xa activity อาจสูงถึง 1 IU/ มล. (Ward, 1995; Carrie และคณะ, 1994; Ljungberg และคณะ, 1987; Bratt และคณะ, 1990; Levine และคณะ, 1989) ขึ้นกับภาวะที่ใช้ ยา Fraxiparine ก็เช่นกันที่ต้องการระดับยาแตกต่างกันตามภาวะที่ใช้รักษา เช่น การรักษาภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำหรือการทำฟอกเลือดต้องการระดับสูง ประมาณ 0.5- 1 IU/ มล. แต่ในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติอาจจะต้องการระดับ 0.2 - 0.4 IU/ มล. (Schrader และคณะ, 1988; Grau และคณะ, 1992; Ireland และคณะ, 1988) แต่การใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำต้องการระดับต่ำเพียง 0.1 - 0.2 IU/ มล. ก็เพียงพอ

นอกจากนี้ยังพบว่ามีความแตกต่างระหว่าง Low-molecular weight heparin กับ heparin อีกหลายประการ สรุปความแตกต่างระหว่างยาสองกลุ่มดังนี้

ตารางที่ 2.1 ความแตกต่างระหว่าง Low-molecular weight heparin กับ heparin

	Heparin	LMWH
Mean molecular weight	12,000 -15,000	4,000 - 6,500
Saccharide units	40 - 50	13 - 22
Anti-Xa:Anti-IIa	1:1	2 - 4:1
Inactivate Xa on platelet surface	weak	strong
Inhibitable by PF4	yes	no
Inhibits thrombin generation in PRP	++	++++
Protein binding	HRGP, Fn, Vn, PF4, vWF	Vn
Binds to endothelium	yes	no (weak)
Dose dependent clearance	yes	no

หมายเหตุ: PF4 (Platelet Factor 4); Fn (Fibronectin); Vn (Vitronectin);
PRP (Platelet-rich Plasma); vWF (von Willebrand Factor);
HRGP (Histidine-rich Glycoprotein)

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงระบบการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้าย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดเลือดออกผิดปกติหรือเลือดแข็งตัวผิดปกติได้ (Ward, 1995) การเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้คือการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ ซึ่งอาจจะเกิดจากสารพิษที่คั่งในผู้ป่วยไตวาย (uremic toxins) เช่น Guanidinosuccinic acid phenolic acid และ middle molecules อื่นๆ ภาวะโลหิตจาง ภาวะขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดชนิด factor XII XI และ prothrombin ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้เกิดเลือดแข็งตัวผิดปกติได้แก่ภาวะเพิ่มปัจจัยการแข็งตัวของเลือดชนิด factor VII และ factor VIII นอกจากนี้ยังเกิดจากการขาดปัจจัยต่อต้านการเกิดลิ่มเลือดคือ antithrombin III Protein C Protein S และการลดลงของหน้าที่การสลายลิ่มเลือด (impaired fibrinolysis) การศึกษาผลการทำฟอกเลือดผ่านไตเทียมต่อการเปลี่ยนแปลงปัจจัยต่อต้านการแข็งตัวของเลือด (Lai et al, 1991) โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียม 20 รายเทียบกับคนปกติ พบว่าในคนปกติจะมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับในพลาสมาและการออกฤทธิ์ของ protein C, protein S และ antithrombin III แต่ไม่มีความสัมพันธ์ในผู้

ป่วยไตวายเรื้อรังดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบระดับในพลาสมาและการออกฤทธิ์ของปัจจัยเหล่านี้ระหว่างคน 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของ protein C แต่มีความแตกต่างของ antithrombin III ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีระดับในพลาสมาและการออกฤทธิ์ของ antithrombin III น้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p<0.01$ สรุปได้ดังนี้

ตารางที่ 2.2 ความแตกต่างของ antithrombin III ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเปรียบเทียบกับคนปกติ

	Protein C level	Protein C activity	Antithrombin III level	Antithrombin III activity
คนปกติ (n=20)	87±23	73 ±17	88±6	114±16
ผู้ป่วย (n=20)	97±16	79±23	76±12	79±20
P value	NS	NS	<0.01	<0.01

การทำฟอกเลือดผ่านไตเทียมไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ และการออกฤทธิ์ของ antithrombin III ซึ่งมีความน่าสนใจเพราะว่าในปัจจุบันอธิบายว่า antithrombin III ต่ำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเกิดจากภาวะเจือจางจากการคั่งค้างของน้ำในร่างกายผู้ป่วย เมื่อทำฟอกเลือดซึ่งมีการดึงน้ำออกจากร่างกายผู้ป่วยก็น่าจะทำให้ระดับและการออกฤทธิ์ของ antithrombin III น่าจะสูงขึ้นอย่างชัดเจนซึ่งไม่เป็นตามความคาดหวัง แสดงว่ามีปัจจัยอื่นๆเกี่ยวข้องด้วย นอกจากนี้การฟอกเลือดผ่านไตเทียมไม่เปลี่ยนแปลงระดับ protein C แต่มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของ protein C ดีขึ้นอย่างชัดเจนซึ่งอาจจะเกิดจากการกำจัดสารต่อต้านการทำงานของ protein C และน่าจะมีผลลดโอกาสเกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือด การศึกษาโดย Vaziri และคณะ (1994) เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบการแข็งตัวของเลือด ระบบการสลายลิ่มเลือดและระบบต่อต้านการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมทั้งก่อนและหลังการฟอกเลือดผ่านไตเทียมและคนปกติ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมจำนวน 31ราย และคนปกติจำนวน 32 ราย พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมมีการทำงานของ factor XII, X, IX และ factor II น้อยลงแม้ว่าระดับในพลาสมาอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มขึ้นก็ตาม ผู้ป่วยยังมีการทำงานของระบบการสลายลิ่มเลือดลดลงซึ่งตรวจได้จากการพบมีระดับ plasminogen และ tissue-type plasminogen activator ต่ำกว่าคนปกติ และผู้ป่วยมีปัจจัยต่อต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ antithrombin III และ protein S อิสระน้อยกว่าคนปกติด้วย การทำฟอกเลือด

ผ่านไตเทียมมีผลเปลี่ยนแปลงลดการทำงานของ factor IX ระดับ von Willebrand factor และ fibrinogen เท่านั้นสรุปการเปลี่ยนแปลงในส่วนปัจจัยต่อต้านการแข็งตัวของเลือดดังนี้

ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในส่วนปัจจัยต่อต้านการแข็งตัวของเลือด ในผู้ป่วยไตวายก่อนและหลังฟอกเลือด

	Protein C Act	Protein C conc	Antithrombin III Act	Antithrombin III conc
คนปกติ	90±3	115±4	119±3	27±0.6
ผู้ป่วยไตวาย ก่อนฟอกเลือด	102±7	114±8	107±3 *	12 ± 0.5 #
หลังฟอกเลือด	111±7	120±10	112±4	12 ± 0.5

* $P < 0.02$

\# $P < 0.001$

การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจมีผลต่อการเกิดแทรกซ้อนต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและการเกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือดผ่านไตเทียมได้

การศึกษาโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดในคนไทยพบว่ามีโอกาสเกิดลิ่มเลือดต่ำกว่าชาวตะวันตก Phumara Talalak (1976) ศึกษาการเกิด thromboembolism ในคนไทยโดยข้อมูลได้จาก 3 กลุ่มคือกลุ่มผู้เสียชีวิต กลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชและกลุ่มผู้ป่วยจากโรงพยาบาลอื่นๆ ทั่วประเทศ ในกลุ่มผู้เสียชีวิตพบมีอุบัติการณ์ของ thromboembolism ร้อยละ 2.6 ซึ่งต่ำมากเมื่อเทียบกับการศึกษาวิธีเดียวกันนี้ในญี่ปุ่น อเมริกาซึ่งมีอุบัติการณ์ร้อยละ 16.4 และ 50 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาระหว่างคนในอเมริกาพบว่าทั้งคนผิวขาวและนิโกรมีอุบัติการณ์ของ thromboembolism ร้อยละ 53 และ 47 ตามลำดับ แต่คนนิโกรที่อาศัยอยู่ในยูกันดามีอุบัติการณ์ร้อยละ 2 ซึ่งต่ำมาก แสดงว่าลักษณะสิ่งแวดล้อมและการบริโภคน่าจะมีผลต่อการเกิด thromboembolism อุบัติการณ์ในกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชมีค่าร้อยละ 0.6

Pramot Phornphibulaya และคณะ (1984) ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำในผู้ป่วย 80 รายซึ่งเข้ารับการรักษาเพื่อทำผ่าตัดในโรงพยาบาลศิริราช เป็นผู้ป่วยเพศชายต่อหญิงเท่ากับ 38 ต่อ 42 มีอายุระหว่าง 41-81 ปี ผู้ศึกษาใช้การตรวจหาด้วยวิธี I^{125}-Labelled fibrinogen test และตรวจยืนยันด้วยการฉีดสีดูหลอดเลือด พบว่ามีอุบัติการณ์ต่ำคิดเป็นร้อยละ 12.1 ซึ่งต่ำมากเมื่อ

เทียบกับอุบัติการณ์ในชาวตะวันตกซึ่งมีค่าสูงถึงร้อยละ 35-42 (Flanc, Kakkar,and Clarke , 1968; Gordon-Smith และคณะ, 1972) แต่มีค่าใกล้เคียงกับชาวเอเชียคือการศึกษาในมาเลเซีย (Cunningham และ Yong, 1974) และฮ่องกง (Nandi และคณะ) ซึ่งพบว่ามีอุบัติการณ์ร้อยละ 11.7 และ 2.6 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังใกล้เคียงกับการศึกษาในอัฟริกา (Hassan, Rahman และ Rahman, 1973) ซึ่งมีอุบัติการณ์ร้อยละ 12 ได้มีการรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมดลูก (Chumnijarakij T และ Poshyachinda, 1975) พบว่ามีอุบัติการณ์ต่ำเช่นกัน นอกจากนี้รายงานการศึกษาของ Vichai Atichartakarn, Naowarat Songsiridej, และ Sangsuree Jootar (1988) ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าแต่ละเชื้อชาติที่มีสภาพแวดล้อมและการบริโภค แตกต่างกันจะทำให้เกิดโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดต่างกันซึ่งน่าจะเป็นเพราะว่ามีความแตกต่างกันในปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด

มีการรายงานผลของอาหารต่อระบบการสลายลิ่มเลือดมานานแล้วตั้งแต่ปีค.ศ. 1965 พบว่าอาหารที่มีผลเพิ่มการทำงานของการสลายลิ่มเลือดได้แก่ หัวหอม (onions) พริก (chili) และเครื่องเทศ (spices) ในคนไทยได้มีการรายงานว่า การรับประทานพริกขี้หนูและพริกชี้ฟ้า (capsicum) มีผลเพิ่มการทำงานของระบบการสลายลิ่มเลือดเช่นกัน (Wasantapruek S, Poolsuppasit S, และ Pibolnukarintr O, 1974)

Sukon Visudhiphan และคณะ (1982) ได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบการสลายลิ่มเลือดและการต่อต้านการเกิดลิ่มเลือดหลังการรับประทาน capsicum ในคนไทยปกติจำนวน 88 รายเปรียบเทียบกับคนอเมริกัน 55 ราย คนไทยเป็นชายต่อหญิงเท่ากับ 55 ต่อ 33 มีอายุระหว่าง 13 - 68 ปี ส่วนคนอเมริกันเป็นชายต่อหญิงเท่ากับ 40 ต่อ 15 มีอายุระหว่าง 12 - 52 ปี อาศัยอยู่ในประเทศไทยนาน 6 เดือนถึง 2.5 ปี และการบริโภคอาหารเป็นแบบอเมริกันโดยมีการรับประทานอาหารแบบไทยเป็นบางโอกาส พบว่ามีการทำงานในระบบการสลายลิ่มเลือดซึ่งวัดโดยตรวจ Euglobulin lysis time (ELT) ในคนไทยมากกว่าคนอเมริกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.001$ (ค่าเฉลี่ยของ ELT เท่ากับ 167 ± 66.84 นาทีและ 254 ± 126.70 นาทีตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าคนไทยมีการทำงานของ antithrombin III มากกว่าคนอเมริกันซึ่งศึกษาโดย von Kaulla และ von Kaulla (1967) วัดค่า antithrombin III time ในคนไทยและคนอเมริกันได้เท่ากับ 110 ± 49.3 และ 38.5 วินาทีตามลำดับ เมื่อคิดเฉพาะกลุ่มที่มีค่า antithrombin III time มากกว่า 60 วินาทีพบว่ามีคนไทยถึงร้อยละ 86.2 ส่วนคนอเมริกันมีเพียงร้อยละ 6 เท่านั้น การรับประทาน พริกชี้ฟ้าหรือพริกขี้หนู (capsicum) ทำให้การทำงานของ antithrombin III เพิ่มขึ้น ดังนั้นคนไทยจึงเป็นกลุ่มคนที่มีโอกาสเกิดลิ่มเลือดได้น้อยกว่าคนอเมริกันและชาวตะวันตก เพราะว่าการบริโภคอาหารมีส่วนทำให้การสลายลิ่มเลือดเกิดได้มากกว่าและยังมีสารต่อต้านการแข็งตัวของเลือดมากกว่าด้วย การศึกษานี้

ไม่ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งจะมีการบริโภคที่ต่างไปจากคนปกติดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการทำงานของระบบการแข็งตัวของเลือดแตกต่างจากคนปกติ นอกจากนี้การรับประทานอาหารที่แตกต่างกันอาจจะมีผลต่อการทำลายยาต้านการแข็งตัวของเลือดเช่น heparin และ Fraxiparine เป็นต้น ดังนั้นการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในคนกลุ่มต่างๆรวมทั้งคนต่างเชื้อชาติซึ่งมีการบริโภคอาหารแตกต่างกันจึงอาจจะแตกต่างกันได้

มีการใช้ยา Low-molecular weight heparin ในการทำฟอกเลือดผ่านไตเทียม (hemodialysis) ในต่างประเทศมานานแล้วพบว่าได้ผลดีคือในระยะสั้นสามารถทำฟอกเลือดผ่านไตเทียมได้โดยไม่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นในระบบไตเทียมและการตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของสารที่เกิดจากการทำงานของระบบการแข็งตัวของเลือดได้แก่ fibrinopeptide A, fibrin monomer, D-dimer และ antithrombin III-protease complex พบว่ามีปริมาณน้อย แต่การศึกษาผลในระยะยาวยังมีน้อย

การศึกษาผลการใช้ยา Low-molecular weight heparin ในการทำฟอกเลือดผ่านไตเทียม ประเมินจากหลายดัชนี (parameters) ขึ้นกับสถาบันที่ทำการศึกษา แต่ส่วนมากจะยึดการวัดปริมาณลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นเป็นหลัก เช่นการศึกษาของ Ljungberg และคณะ (1987) ซึ่งใช้ Fragmin พบว่าสามารถบริหารยาเพียงครั้งเดียวขณะเริ่มการทำฟอกเลือดได้โดยไม่มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นในระบบฟอกเลือดและผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่องเลือดออกผิดปกติ นอกจากนี้ยังไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ fibrinopeptide A และ fibrin monomer ในขณะและหลังการทำฟอกเลือดด้วย การศึกษาของ Ireland และคณะ (1988) โดยใช้ CY 222 (ซึ่งเป็น low-molecular weight heparin ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำมากคือน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 2000-3000) พบว่าได้ผลดี มีลิ่มเลือดเกิดขึ้นน้อยมาก และมีการเพิ่มขึ้นของ fibrinopeptide A น้อย นอกจากนี้ยังได้วัด β-thromboglobulin ซึ่งเป็นสารที่ถูกปล่อยออกมาจากเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น ก็พบว่ามีการเพิ่มขึ้นน้อยแสดงให้เห็นว่ามีการกระตุ้นเกร็ดเลือดน้อยด้วย การศึกษาการใช้ยา Fraxiparine เปรียบเทียบกับการใช้ heparin ในการทำฟอกเลือดพบว่าได้ผลดีเช่นกัน (Grau และคณะ, 1992 และ Steinbach และคณะ, 1990) และประเมินผลเพิ่มเติมด้วยการวัดเวลาที่ต้องใช้ในการกดเพื่อห้ามเลือดและการเพิ่มขึ้นของ antithrombin III-protease complex ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้ Fraxiparine กับ heparin ในการศึกษาของ Steinbach และคณะ (1990) ยังแสดงให้เห็นว่าสามารถใช้ Fraxiparine ได้ทั้งในการทำฟอกเลือดแบบ hemodialysis หรือ hemofiltration แม้ว่าขนาดยาที่ใช้ในการทำ hemofiltration สูงกว่า (ขนาดยาเฉลี่ย 250 และ 300 ICU/กก. ตามลำดับ) สามารถทำฟอกเลือดได้ในกรณีที่มี vascular access 1 หรือ 2 ทางก็ได้และยังใช้ยาได้อย่างปลอดภัยในกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติเช่นโรคตับหรือภาวะ disseminated intravascular coagulation ในกลุ่มไตวายเฉียบพลันเป็นต้น

การศึกษาของคนไทยโดยธนันดา ตระการวนิชและภัทรา คูระทอง (1996) และอุดม ไกรฤทธิชัยและคณะ (1995) พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกันโดยการประเมินจากการเกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือดและยังใช้ได้อย่างปลอดภัยในกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติด้วย

การศึกษาผลการใช้ยาในระยะยาวยังมีน้อย ส่วนมากจะประเมินผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดหลังการใช้ยาประมาณ 1-2 ปี ยังไม่มีรายงานผลในระยะยาวต่อปัญหากระดูกหรืออัตราตายของผู้ป่วยฟอกเลือดผ่านไตเทียม การศึกษาของธนันดา ตระการวนิชและภัทรา คูระทอง (1996) และ Schrader และคณะ (1988) พบว่าการใช้ยาในระยะ 6 - 12 เดือนจะเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดน้อยมาก นอกจากนี้การศึกษาของ Schrader และคณะ (1988) ยังพบว่าการใช้ low- molecular weight heparin (Liquemin) ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการถ่ายเลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ heparin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย แต่ก็ไม่อาจจะอธิบายว่าเป็นผลของการใช้ low-molecular weight heparin ได้ดีนัก เพราะว่าผู้ศึกษาไม่ได้ให้รายละเอียดเกี่ยวกับสาเหตุ ความเพียงพอของการฟอกเลือด (adequacy of hemodialysis) ระดับ parathyroid hormone หรือการใช้ erythropoietin เป็นต้น