

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาของกลุ่มตัวอย่างทั้งสอง พบว่า มีความแตกต่างของอายุเฉลี่ยระหว่างกลุ่มซึ่งเหมือนการศึกษาที่ผ่านมา (Gaudable, 1991) ยังไม่เคยมีรายงานว่าอายุมีผลต่อระดับสูงสุดและ ค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มีการศึกษาผลของอายุและเพศต่อระดับ antithrombin III (Meade และคณะ, 1990) ซึ่งน่าจะมีผลต่อระดับ anti-Xa activity เพราะว่ายา Fraxiparine ออกฤทธิ์โดยเร่งการทำงานของ antithrombin III ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มคนที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปีไม่มีความแตกต่างกันของระดับ antithrombin III ระหว่างเพศหญิงกับเพศชาย และไม่มี ความแตกต่างของ antithrombin III ที่อายุต่างๆ แต่เมื่อมีอายุมากขึ้นเกิน 45 ปีจะมีระดับ antithrombin III ลดลงทั้งสองเพศโดยเพศหญิงมีระดับสูงกว่าเพศชายร้อยละ 5.5 ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจะมีระดับ antithrombin III มากกว่าผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ร้อยละ 5.1 เมื่อศึกษาในกลุ่มที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการเกิดลิ่มเลือดคือมี antithrombin III น้อยกว่าร้อยละ 80 พบว่าเป็นเพศชายร้อยละ 5.8 ซึ่งมากกว่าเพศหญิงซึ่งมีร้อยละ 4.0 ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยต่างเพศจะตอบสนองต่อ Fraxiparine ได้ระดับ anti-Xa activity แตกต่างกันในกลุ่มผู้ชายอายุน้อยกว่า 55 ปีน่าจะตอบสนองได้ค่า anti-Xa activity สูงกว่าผู้หญิงในอายุเท่าๆกัน แต่เมื่อมีภาวะขาดประจำเดือนจะทำให้ผู้หญิงมีระดับสูงกว่าผู้ชายวัยเดียวกัน เนื่องจากข้อมูลมีจำนวนน้อยจึงไม่อาจจะทดสอบความแตกต่างนี้ได้ นอกจากนี้การศึกษาทางระบาดวิทยา ยังแสดงให้เห็นว่าผู้ที่รับประทานยาคุมจะมีระดับ antithrombin III น้อยลง (Coon, 1976) ซึ่งอาจจะรบกวนผลการศึกษา แต่เนื่องจากไม่มีผู้หญิงที่เข้าร่วมทำวิจัยรับประทานยาคุมจึงไม่มีผลรบกวนต่อการวิจัยครั้งนี้

นอกจากนี้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมมีระดับพลาสมาครีเอทีนินและความดันโลหิตสูงกว่าคนปกติอย่างชัดเจนซึ่งเป็นลักษณะตามโรคที่เป็น

น่าจะมี ความแตกต่างของระดับ antithrombin III ระหว่างสองกลุ่มนี้ เพราะว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักจะมีปัญหาด้านการบริโภคอาหารคือมีการดัดแปลงรูปและรสอาหารทำให้ผู้ป่วยรับประทานได้น้อยลง ทำให้น่าจะมีผลต่อระดับ antithrombin III ดังกล่าวข้างต้น นอกจากนี้ยังมีผลจากการค้างค้ำของน้ำในร่างกายซึ่งจะทำให้เกิดภาวะเจือจางของระดับ antithrombin III ในเลือด ผลโดยรวมจึงน่าจะทำให้ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีระดับ antithrombin III น้อยกว่าคนปกติซึ่งมีรายงานสนับสนุนภาวะ antithrombin III ต่ำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้าย (Vaziri และคณะ, 1994; Lai

และคณะ, 1991) แต่เป็นที่น่าสนใจคือการทำฟอกเลือดซึ่งทำให้มีการดึงน้ำส่วนเกินออกจากผู้ป่วย ไม่ได้ทำให้ระดับ antithrombin III มากขึ้นอย่างชัดเจนแสดงว่าระดับ antithrombin III ที่ต่ำไม่สามารถอธิบายได้อย่างง่ายด้วยภาวะเจ็องจดังกล่าวซึ่งน่าจะได้มีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การฉีดยา Fraxiparine ก็น่าจะทำให้การตอบสนองต่อยาซึ่งวัดด้วยค่า anti-Xa activity มีความแตกต่างกันระหว่างคนสองกลุ่มนี้ แต่การศึกษาของ Goudable และคณะ (1989) และ Goudable และคณะ (1991) พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับ anti-Xa activity ระหว่างคนสองกลุ่มนี้ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะท้ายซึ่งมีระดับ antithrombin III และการทำงานน้อยกว่าคนปกติยังมีการออกฤทธิ์ของ Fraxiparine ได้เท่ากับเมื่อวัดจากระดับ anti-Xa activity ยังไม่มีคำอธิบายผลการเปลี่ยนแปลงนี้ การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียมจะให้ระดับของ anti-Xa activity น้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งเป็นตามที่คาดหวังตามการเปลี่ยนแปลงข้างต้น ผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Goudable และคณะ (1989) และ Goudable และคณะ (1991) ซึ่งยังไม่ทราบคำอธิบายที่แน่ชัด

การเปรียบเทียบระดับสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของระดับ anti-Xa activity ระหว่างคนไทยกับชาวตะวันตกสามารถแสดงความแตกต่างได้ดังตารางที่ 5 พบว่ามีความแตกต่างในระดับ anti-Xa activity สูงสุดซึ่งน่าจะเกิดจากความแตกต่างของการบริโภคอาหารดังกล่าวข้างต้น ส่วนค่าครึ่งชีวิตของระดับ anti-Xa activity ของคนไทยปกติมีค่ามากกว่าชาวตะวันตก อาจเกิดจากมีความแตกต่างในเรื่องการกำจัดยาในคนไทยช้ากว่าหรือการปล่อยสารที่มีฤทธิ์ anti-Xa activity ได้มากกว่าซึ่งการศึกษานี้ที่พบแล้วคือ tissue pathway factor inhibitor น่าจะได้มีการศึกษาต่อไป

การศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าไตน่าจะเป็นแหล่งสำคัญในการกำจัดยาเพราะเมื่อมีภาวะไตวายจะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity ยาวขึ้น (Goudable และคณะ, 1989; Goudable และคณะ, 1991; Harenberg และคณะ, 1986; Rostin และคณะ, 1990) เมื่อเกิดภาวะไตวายทำให้ไม่สามารถกำจัดยาได้เป็นปกติ จึงเกิดการกั่งค้างของยาในกระแสเลือด ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น

มีรายงานการศึกษาการกำจัดยากกลุ่ม low-molecular weight heparin ชนิด Enoxaparin เปรียบเทียบกับ heparin โดยการฉีด Enoxaparin จับกับ Tc^{99m} เข้าทางหลอดเลือดดำในคนปกติอาสาสมัคร 4 รายซึ่งมีอายุระหว่าง 23 - 47 ปี แล้ววัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณกัมมันตรังสี (radioactivity) ในเลือด ตับและหัวใจและในปัสสาวะ และวัดการทำงานของสารที่มีกัมมันตรังสี โดยตรวจวัดค่า anti-Xa activity และ anti-IIa activity ผลการศึกษาพบว่าการกำจัดของกัมมันตรังสีจากน้ำเลือด (plasma) ไม่แตกต่างกันระหว่าง heparin และ Enoxaparin แต่ในการใช้ Enoxaparin จะมีค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity ยาวกว่า การกระจายของกัมมันตรังสีมีมากในหัวใจหลังฉีด 35 นาทีหลังจากนี้จะกระจายพอกันในหัวใจ ตับและไต การลดลงของกัมมันตรังสีในหัวใจและตับเกิดขึ้นในอัตราเท่ากันแต่ช้ากว่าในเลือด การวัดการลดลงของกัมมันตรังสีในน้ำเลือดพบว่าจะลดลงเร็วมากถึงร้อยละ 40 ในระยะ 5 นาทีแรก แสดงว่ามีการกระจายของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อซึ่งน่าจะเป็น

เซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) การวัดการกำจัดกัมมันตรังสีทางปัสสาวะไม่พบมีความแตกต่างระหว่าง heparin และ Enoxaparin แต่มีความแตกต่างที่สารกัมมันตรังสีของผู้ที่ได้ Enoxaparin ยังมีฤทธิ์ anti-Xa activity มากกว่าของ heparin คือคิดเป็นร้อยละ 10 และ 2.5 ของปริมาณที่ฉีดตามลำดับ ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าการกำจัดยาเป็นไปในลักษณะเดียวกันแม้ว่าการกำจัดในรูปเดิมของ Enoxaparine จะมากกว่าและยังพบว่าไม่มีความแตกต่างกันตามอายุ เพศ ความสูงและน้ำหนักด้วย แต่การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยน้อยเพียง 4 รายและไม่มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง จึงอาจนำไปอธิบายกับคนทุกกลุ่มไม่ได้ การกำจัดยาในรูปเดิมเพียงร้อยละ 10 ไม่น่าจะทำให้การออกฤทธิ์ของยานานมากขึ้นมากเมื่อมีภาวะไตวายเกิดขึ้น จากข้อมูลที่มีการศึกษามาทั้งหมดยังสรุปเหตุผลที่ดีที่สุดที่ไม่ได้ในการอธิบายความแตกต่างของค่าครึ่งชีวิตในคนปกติกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

คำอธิบายที่อาจจะเป็นไปได้ที่กลุ่ม low-molecular weight heparin 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

สำหรับคนไทยไตวายเรื้อรังระยะท้ายที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียม ไม่มีค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity นานกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเกิดจากมีการกำจัดยาโดยเส้นทางอื่นมากขึ้นในภาวะไตวายเรื้อรัง ไม่มีการปล่อยสารในร่างกายที่มีฤทธิ์ anti-Xa activity หรืออาจเกิดจากจำนวนตัวอย่างที่ศึกษามีปริมาณน้อยเกินไปก็เป็นได้

ผู้วิจัยได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ anti-Xa activity กับขนาดยา Fraxiparine เมื่อคิดเทียบตามน้ำหนักตัวจากจำนวนตัวอย่างศึกษา 24 ตัวอย่าง พบว่าไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง ทำให้ไม่สามารถพยากรณ์ขนาดยาที่จะใช้เพื่อให้ได้ระดับ anti-Xa activity ที่ต้องการในทุกๆคน การวิเคราะห์แยกในแต่ละรายพบว่ามีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงต่ำกว่วันผู้ป่วย 1 ราย ดังนั้นในการใช้ผู้ป่วยแต่ละคนต้องอาศัยการติดตามผลการรักษาด้วย ถ้ามีปัญหาจึงปรับปริมาณยาที่ใช้และในรายที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติจึงพิจารณาว่าระดับ anti-Xa activity เคยมีรายงานการศึกษาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงของระดับ anti-Xa activity กับขนาดยาตามน้ำหนักเมื่อฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังจำนวน 51 รายพบว่ามีความสัมพันธ์ในระดับปานกลาง(ค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.68) (Vitoux และคณะ, 1988) ความสัมพันธ์นี้น่าจะพบได้ในการบริหารยาทางหลอดเลือดดำด้วย การทำวิจัยครั้งนี้อาจจะมีผลแตกต่างไป เนื่องจากปริมาณตัวอย่างศึกษาน้อยเกินไปก็ได้

ในการทำฟอกเลือดด้วยไตเทียม ต้องมีการใช้ยาต้านการเกิดลิ่มเลือดในปริมาณที่เหมาะสม เพื่อ 1. ไม่ให้เกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือดซึ่งจะมีผลทำให้ประสิทธิภาพการฟอกเลือดลดลงและเกิดความเสียหายต่อไตเทียมจนนำมาใช้ซ้ำไม่ได้ 2. ลดการสูญเสียเลือดของผู้ป่วยในระยะยาวและ 3. ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติในระบบทางเดินอาหารและตำแหน่งแทงเข็มฟอกเลือด การใช้ยาเหล่านี้จึงต้องมีการติดตามการใช้ยา สำหรับ heparin จะใช้การติดตาม aPTT ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ส่วน Fraxiparine จะใช้การติดตามระดับ anti-Xa activity ซึ่งการศึกษา ก่อนๆ พบว่าในการทำฟอกเลือดด้วยไตเทียมให้ได้ผลดีจะต้องมีระดับ anti-Xa activity ตลอดการทำ 0.5-1 IU/มล. และเมื่อสิ้นสุดการทำฟอกเลือดควรมีระดับ anti-Xa activity ประมาณ 0.4 IU/มล. ซึ่งเป็นระดับที่ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดเลือดออกผิดปกติจากบริเวณที่แทงเข็มฟอกเลือดน้อยที่สุดรวมทั้งที่อื่นๆด้วย

การทำฟอกเลือดในการศึกษานี้พบว่าเมื่อใช้ขนาดยา 40 IU/กก.จะทำฟอกเลือดได้แต่มีการเกิดลิ่มเลือดปริมาณมากแสดงว่าปริมาณยาน้อยเกินไปเพียงพอที่จะยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด ซึ่งสามารถวัดได้จากระดับ anti-Xa activity เมื่อสิ้นสุดการทำค่ามาก (0.24 IU/มล.) และยังทำให้ปริมาตรไตเทียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การใช้ขนาดยามากขึ้นเป็น 50 และ 60 IU/กก. จะทำให้ปริมาณลิ่มเลือดเกิดขึ้นน้อยลงและมีการลดลงของปริมาตรไตเทียมน้อยลงด้วยแต่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ anti-Xa activity เพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกันแต่ยังคงน้อยกว่า 0.4 IU/มล. การใช้ขนาดยาที่เหมาะสมในการทำฟอกเลือดคือ 80 IU/มล. เพราะว่ามี การเกิดลิ่มเลือดในระบบฟอกเลือดน้อยมากและไม่มีการลดลงของปริมาตรไตเทียมอย่างชัดเจน โดยระดับของ anti-Xa activity เมื่อเสร็จสิ้นการทำฟอกเลือดมีค่า 0.3 IU/มล. ซึ่งใกล้เคียงกับค่าที่กำหนดไว้คือ 0.4 IU/มล. การศึกษาหลายแห่งในการหาขนาดยาที่เหมาะสมพบว่าควรใช้ขนาดยา 80 - 120 IU/กก. ฉีดเข้าสายแดงของระบบไตเทียมขณะเริ่มการทำฟอกเลือด รวมทั้งการศึกษาในคนไทยจากโรงพยาบาลราชวิถีแม้ว่าจะไม่ได้ตรวจวัดระดับ anti-Xa activity

การวัดระดับ anti-Xa activity หลังใช้ขนาดยา 50 IU/กก. ในการทำฟอกเลือดพบว่า มีระดับต่ำกว่าเมื่อใช้ขนาดยา 40 IU/กก. เพราะว่ามีปัญหาทางเทคนิคเรื่องการเก็บตัวอย่างเลือดนานเกิน 1 เดือนซึ่งต่างจากการตรวจเมื่อใช้ขนาดยาอื่นๆ เนื่องจากมีปัญหาเรื่องการส่งสารทดสอบมาล่าช้าเกินไป ค่าที่ได้จึงต่ำกว่าค่าที่น่าจะเป็นจริง และเมื่อพิจารณาผลการใช้ยาจากการเกิดลิ่มเลือดและการลดลงของปริมาตรไตเทียมพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ขนาดยา 40 IU/กก.จริง

สรุปผลการวิจัย

การบริหารยา Fraxiparine เข้าทางหลอดเลือดดำในคนปกติจะได้ระดับของ anti-Xa activity มากกว่าแต่ค่าครึ่งชีวิตของระดับ anti-Xa activity พอกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่รักษาด้วยการฟอกเลือดผ่านไตเทียม การฟอกเลือดไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อยา Fraxiparine คนไทยปกติตอบสนองต่อยาซึ่งแสดงด้วยค่าสูงสุดและค่าครึ่งชีวิตของ anti-Xa activity มากกว่าชาวตะวันตกและการบริหารยาในการทำฟอกเลือดจะให้ผลดีที่สุดเมื่อใช้ขนาดยา 80 IU/ กก. โดยฉีดเข้าทางสายแดงของระบบฟอกเลือดเมื่อเริ่มการทำเพียง 1 ครั้ง

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาในการทำฟอกเลือดจะเห็นได้ว่าการใช้ขนาด 60 IU/ กก. จะได้ผลดีเช่นกัน อาจจะมีลิ้มเลือดเกิดขึ้นบ้างซึ่งมีขนาดน้อย ส่วนมากเป็นวงบางๆในระบบฟอกเลือด และการลดลงของปริมาตรไตเทียมโดยเฉลี่ยมากกว่าเมื่อบริหารขนาด 80 IU/ กก. เพียง 0.5 มล. เท่านั้นซึ่งเมื่อพิจารณาผลในทางคลินิก ถือว่ามีน้อยมากน่าจะยอมรับได้ เพราะว่าไตเทียมจะถูกถือว่าหมดประสิทธิภาพเมื่อปริมาตรลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 80 ซึ่งเมื่อคำนวณแล้วไตเทียมจะหมดประสิทธิภาพเมื่อใช้ซ้ำประมาณ 11 ครั้งถ้ามีการลดลงของปริมาตรไตเทียมครั้งละ 1.5 มล. และในปัจจุบันจะใช้ไตเทียมซ้ำไม่เกิน 10 ครั้งเป็นส่วนมาก นอกจากนี้การเตรียมยาจากทางบริษัทฯ เป็นการเตรียมในหลอดฉีดสำเร็จรูปที่มีปริมาณคงที่ที่พร้อมจะใช้ได้เลยเพื่อเป็นการลดภาระของพยาบาล เมื่อคำนวณทั้งจากผลการศึกษาและรูปยาสำเร็จรูปจึงยังสามารถใช้ขนาดยาตามคำแนะนำของบริษัทได้คือ

น้ำหนักตัว (กก.)	ปริมาตรของยาที่ใช้ (มล.)
< 50	0.3
50 - 69	0.4
>/= 70	0.6

แต่ยังต้องอาศัยการตรวจสอบผลการใช้จริง ถ้ายังมีลิ้มเลือดเกิดขึ้นหรือปริมาตรไตเทียมลดลงมากกว่า 1.5 มล. ในแต่ละครั้งจึงพิจารณาเพิ่มปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละครั้งแล้วติดตามผลการใช้ต่อไป

น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของ low-molecular weight heparin ในคนไทยเพื่อจะได้ทราบถึงโรคที่จะมีผลทำให้เกิดการค้างของยา และทำให้สามารถบริหารยาได้ถูกต้องและเหมาะสมในแต่ละโรค แม้ว่าผลการศึกษานี้จะยืนยันการใช้ขนาดยาตามที่กำหนดไว้ของบริษัทด้วยความปลอดภัยก็ตาม