

การศึกษาประสิทธิภาพตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตทกับตัวกรองสังเคราะห์โพลีซัลโฟน
สำหรับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายฉับพลัน



นางสาว วรางคณา พิชัยวงศ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6947-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFICACY OF CELLULOSE TRIACETATE DIALYZER AND POLYSULFONE SYNTHETIC
HEMOFILTER IN CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION IN ACUTE RENAL FAILURE



Miss Warangkana Pichaiwong

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-17-6947-4

วรางคณา พิชัยวงศ์ : การศึกษาประสิทธิภาพตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตทกับตัวกรองสังเคราะห์ โพลีซัลโฟนสำหรับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (EFFICACY OF CELLULOSE TRIACETATE DIALYZER AND POLYSULFONE SYNTHETIC HEMOFILTER IN CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION IN ACUTE RENAL FAILURE) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ. อัมภาศ ลิฬหวนิชกุล ; 86 หน้า. ISBN 974-17-6947-4.

ที่มา การฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง เป็นวิธีการรักษาแบบประคับประคองที่มีความเหมาะสมในผู้ป่วย ไตวายเฉียบพลันที่อยู่ในภาวะวิกฤติ ในประเทศไทยเริ่มมีการทำการฟอกไตแบบต่อเนื่องมากขึ้น แต่ยังไม่แพร่หลายมากนัก เนื่องจากเป็นวิธีการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง ตัวกรองที่ออกแบบสำหรับ การฟอกเลือดวิธีนี้ มักเป็นตัวกรองชนิดที่สังเคราะห์ เป็นตัวกรองที่มีประสิทธิภาพสูง แต่มีราคาแพงมาก

หน่วยไตของโรงพยาบาลโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้มีการประยุกต์นำตัวกรองธรรมชาติที่ผลิตจากสารประกอบเซลลูโลสที่ใช้ในการฟอกเลือดแบบเป็นครั้งคราว มาใช้ในการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง ซึ่งมีราคาประหยัดกว่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์มาก การศึกษานี้มุ่งศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพใน ด้านการกำจัดของเสีย และปฏิกิริยากระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย ระหว่างการใช้ตัวกรองชนิด เซลลูโลสไตรอะซิเตท โดยใช้ตัวกรอง SUREFLUX 150E[®] และ ตัวกรองชนิดสังเคราะห์โพลีซัลโฟน โดยใช้ ตัวกรอง AV 400[®] ซึ่งเป็นตัวกรองมาตรฐานที่ใช้ในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้ในการฟอกเลือดจะได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องที่ผ่านทางเส้นเลือดดำ โดยการเลือกใช้ตัวกรองสองชนิดได้แก่ ตัวกรอง SUREFLUX[®] และตัวกรอง AV-400[®] วงจรการไหลเวียนโลหิตควบคุมโดยเครื่องหมุนเลือด กำหนดการไหลเวียนโลหิต 100 มิลลิลิตร ต่อนาที ค่าอัลตราฟิวเตรชั่น 1200 มิลลิลิตรต่อนาที อัตราการให้สารน้ำทดแทน 20 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง

ผลการศึกษา ผู้ป่วย 17 รายที่เข้าร่วมการศึกษา มีลักษณะพื้นฐานและความรุนแรงของโรค ใกล้เคียงกัน ค่า Seiving Coefficient ของสารโมเลกุลขนาดกลางและขนาดกลางไม่มีความ แตกต่างกันในแต่ละตัวกรอง พบว่าการใช้ตัวกรองชนิด SUREFLUX[®] มีการสูญเสียอัลบูมิน ออกไปในอัลตราฟิวเตรทมากกว่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์ ที่เวลา 2 และ 8 ชั่วโมง (P = 0.029 ตามลำดับ) ไม่มีความแตกต่างในด้านอายุเฉลี่ยของการใช้งาน และการเกิดปฏิกิริยากระตุ้นการอักเสบของร่างกาย

สรุปผลการศึกษา ตัวกรอง SUREFLUX[®] มีประสิทธิภาพในการกำจัดสารได้ดีเทียบเท่ากับตัวกรองชนิดสังเคราะห์ มีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติ มีราคาถูก ดังนั้น การเลือกใช้ ตัวกรองที่ผลิตจากเซลลูโลสไตรอะซิเตท จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่แสดงถึงความคุ้มค่าใน การรักษาการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674779130 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD: CRRT / Cellulose Triacetate / Membrane / Biocompatibility

WARANGKANA PICHAIWONG: EFFICACY OF CELLULOSE TRIACETATE DIALYZER AND POLYSULFONE SYNTHETIC HEMOFILTER FOR CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION IN ACUTE RENAL FAILURE. THESIS ADVISOR : PROF. Somchai Eiamong, M.D., THESIS COADVISOR : UDSA LEELAHAVANICHKUL, M.D. 86 pp. ISBN 974-17-6947-4.

Background. Continuous renal replacement therapy (CRRT) is a highly effective system for replacing renal function in patient with acute renal failure (ARF). Nevertheless, the advantages of CRRT over IHD are not firmly established. One of these aspects might be the costs of CRRT which much more expensive than IHD. Hemofilter is a one of single item. A standard synthetic membrane material used in CRRT is generally high efficiency, more biocompatible but very expensive.

The aim of this study was to verify the first data using a modified cellulose membrane in CRRT. We focused on the clearance performance and clinical safety of hemofilter under condition of CVVH.

Methods. We compared the use of cellulose triacetate (Sureflux[®]) and synthetic membrane (AV-400[®]) for CVVH in ARF patients. They were treated with separated CVVH system, conduct with pre-dilution mode. Blood and replacement flow rate were kept at 100 and 20 ml/min, respectively. Ultrafiltration rate was 1,200 ml/hr. Blood and ultrafiltrate were sampling at baseline, 2 hr, 8hr, 16 hr, 24 hr.

Results. Seventeen critically ill patients were included in this study. Well tolerated hemodynamically. The sieving coefficient of small and middle molecule were similar. The loss of albumin at 2 and 8 hr. of Sureflux was more than AV-400 significantly ($P = 0.029$). No significant in complement activation .

Conclusions. Sureflux efficacy was excellent. The high permeability and sieving coefficient achieved comparable with AV-400 . No side effects occurred during treatment. We provide the preliminary evidence that cellulose triacetate may be good alternative to synthetic membranes in continuous renal replacement therapy.

DepartmentMedicine..... Student's signature

Field of study.....Medicine..... Advisor's signature

Academic year 2004..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงด้วยดีจากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้
ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางการศึกษา และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์อัษฎาศรี ลีพิทวิชกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง
ให้ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งกรุณาจัดหาทุนสนับสนุนงานวิจัย

ขอขอบคุณ พันตำรวจโท นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ
แนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ
แนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทาง
ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านต๋อยอดสาขาวิชาโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน
ที่เสียสละเวลา ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างสารต่างๆ ในโครงการวิจัย คอยติชมและเป็น
กำลังใจให้ผู้วิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ผู้ช่วยเหลือในการตรวจ
ตัวอย่างเลือดและปัสสาวะเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยและญาติผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.	ฅ
สารบัญแผนภูมิกราฟ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
วิธีการดำเนินงานโดยย่อ.....	2
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีการวิจัย.....	55
4. ผลการวิจัย.....	58
5. สรุปอภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	73
รายการอ้างอิง.....	79
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	86

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	สาร Putative uremic toxin ในภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	10
ตารางที่ 2	การทำ CRRT รูปแบบต่างๆ.....	14
ตารางที่ 3	ตารางการเปรียบเทียบระหว่างการทำ CRRT รูปแบบต่างๆ.....	14
ตารางที่ 4	ชนิดของตัวกรองที่มีความเหมาะสมสำหรับการทำ CRRT.....	15
ตารางที่ 5	ตารางการเปรียบเทียบระหว่าง separated system และ integrated system.....	17
ตารางที่ 6	ภาวะแทรกซ้อนของการทำ CRRT.....	25
ตารางที่ 7	ปัจจัยที่ทำให้ขบวนการการฟอกเลือดมีผลกระทบต่อ ผลการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	26
ตารางที่ 8	การจำแนกประเภทของเยื่อตัวกรอง.....	32
ตารางที่ 9	ตารางเปรียบเทียบระหว่าง cellulose membrane กับ synthetic membrane.....	32
ตารางที่ 10	ระบบที่ถูกกระตุ้นในระหว่างการฟอกเลือด.....	34
ตารางที่ 11	การกระตุ้นเซลล์และผลกระทบที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการ กระตุ้นระบบ complement.....	36
ตารางที่ 12	การกระตุ้นเซลล์และผลกระทบที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการ กระตุ้นระบบ cytokine.....	37
ตารางที่ 13	ผลของการกระตุ้น Complement โดยผ่าน Alternative pathway.....	38
ตารางที่ 14	ผลที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการกระตุ้นระบบ complement.....	41
ตารางที่ 15	ปฏิกิริยาการแพ้เยื่อกรอง (Dialyzer reactions).....	43
ตารางที่ 16	ตารางสรุปผลการศึกษาเรื่อง Biocompatibility กับตัวกรองแต่ละชนิด ในด้านผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	44
ตารางที่ 17	ตารางแสดงลักษณะตัวกรองแต่ละชนิดในการศึกษาเรื่อง Biocompatibility ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	47
ตารางที่ 18	รายละเอียดของตัวกรองทั้งสองชนิด.....	52
ตารางที่ 19	ตารางแสดงขนาดโมเลกุลของสารชนิดต่างๆ.....	52

		หน้า
ตารางที่ 20	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามตัวกรองแต่ละชนิด.....	57
ตารางที่ 21	ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยแต่ละราย.....	58
ตารางที่ 22	ตารางแสดงค่า Seiving Coefficient ของสารแต่ละชนิด.....	59
ตารางที่ 23	ตารางแสดงผลการรักษา.....	70



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิกราฟ

		หน้า
แผนภูมิกราฟที่ 1	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารยูเรีย (มิลลิลิตรต่อนาที).....	60
แผนภูมิกราฟที่ 2	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารครีเอตินีน (มิลลิลิตรต่อนาที).....	61
แผนภูมิกราฟที่ 3	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารฟอสเฟต (มิลลิลิตรต่อนาที).....	62
แผนภูมิกราฟที่ 4	แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดกรดยูริก (มิลลิลิตรต่อนาที).....	63
แผนภูมิกราฟที่ 5	ปริมาณอัลบูมินในอัลตราฟิวเตรท (มิลลิกรัมต่อลิตร).....	64
แผนภูมิกราฟที่ 6	กราฟแสดงอัตราการกระตุ้นระดับคอมพลีเมนต์ C3 (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) ระดับคอมพลีเมนต์ C3 (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์).....	65
แผนภูมิกราฟที่ 7	กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวและ โพลีมอร์ฟอนิวเคลียเซลล์.....	66
แผนภูมิกราฟที่ 8	กราฟแสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิตามระยะเวลา.....	67
แผนภูมิกราฟที่ 9	กราฟแสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตตามระยะเวลา...	68
แผนภูมิกราฟที่ 10	กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงระหว่างความดันโลหิตซิสโตลิก ไดแอสโตลิก และความดันโลหิตโดยเฉลี่ยของตัวกรอง แต่ละชนิดตลอดการรักษา.....	69

สารบัญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	กระบวนการ Hemodialysis ใช้กลไกการแพร่ในการกำจัดของเสีย.....	5
รูปที่ 2	กระบวนการ Hemofiltration ใช้กลไกการพาในการกำจัดของเสีย.....	7
รูปที่ 3	อัตราการกำจัดของเสียขนาดโมเลกุลต่างๆโดยการพา (convective clearance) และการแพร่ (diffusive clearance).....	8
รูปที่ 4	วงจรการทำ CRRT ในรูปแบบ Predilution.....	13
รูปที่ 5	การทำ CVVH แบบ predilution ในระบบ separated system โดยใช้ blood pump (เครื่อง 7401 Blood Pump), fluid pump (เครื่อง Flo-Gard 6301) และ อุปกรณ์อื่นๆ แยกเป็นอิสระจากกัน.....	16
รูปที่ 6	เครื่อง Flo-Gard 6301.....	19
รูปที่ 7	แสดงการเปรียบเทียบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของระดับ BUN ระหว่างการทำ Daily IHD และ CRRT.....	20
รูปที่ 8	การผลิต cellulose membrane cellulose ที่ได้มาจากธรรมชาติ จะถูกทำให้บริสุทธิ์และนำมาละลาย สารที่ได้จะถูกกรีดผ่าน spinnerets และทิ้งไว้ให้ precipitate หลังจากนั้นจะนำไปทำความสะอาดแล้ว นำไปปั่นและตัดออกเป็นมัด.....	27
รูปที่ 9	แสดงส่วนประกอบของ Cellulose membrane.....	28
รูปที่ 10	รูปแสดงถึงผิวของตัวกรองชนิดต่างๆ.....	29
รูปที่ 11	แสดงถึงผิวของตัวกรองชนิดสังเคราะห์.....	30
รูปที่ 12	ภาพหน้าตัดของตัวกรองชนิดสังเคราะห์ชนิดต่างๆ.....	31
รูปที่ 13	ลักษณะ Hollow fiber dialyzer.....	33
รูปที่ 14	รูปแสดงขั้นตอนการสัมผัสระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อตัวกรอง.....	39
รูปที่ 15	Inlet and outlet hydrostatic pressures (end-to-end pressure drop) at different blood flows with zero net filtration (upper panel) and spontaneous filtration (lower panel).....	49

รูปที่ 16	Ultrafiltration rates at different transmembrane pressure gradients. The ratio indicates the hydraulic permeability of the dialyzer.....	50
รูปที่ 17	Ultrafiltration rates in relation to time in continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) with pre-dilution and post-dilution modes.....	51
รูปที่ 18	In vivo sieving coefficients for various solutes at the beginning of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and after 24 hours of treatment. Sieving values were obtained in post-dilution mode.....	51
รูปที่ 19	รูปแสดงวงจรการไหลเวียนโลหิตและตำแหน่งการเก็บตัวอย่างเลือด.....	55
รูปที่ 20	รูปแสดงพื้นผิวหน้าตัดของตัวกรอง AV-400 [®] (ภาพถ่ายจากเครื่อง Scanned Electron Microscope).....	71
รูปที่ 21	รูปแสดงพื้นผิวหน้าตัดของตัวกรอง SUREFLUX [®] (ภาพถ่ายจากเครื่อง Scanned Electron Microscope).....	72

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูง (1, 2, 3) มีการรายงานว่าผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยจะมีอัตราการตายภายในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 69 (4) ลดอัตราการอยู่รอดลงมากกว่าร้อยละ 50 (5)

กระบวนการฟอกเลือดเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยประคับประคองภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งกระบวนการดังกล่าว แบ่งได้เป็น 2 รูปแบบ ได้แก่ การฟอกเลือดแบบเป็นครั้งคราว (Intermittent hemodialysis, IHD) และการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy, CRRT) ในปี ค.ศ. 1977 Kramer เป็นผู้บุกเบิกการบำบัดรักษาทดแทนภาวะไตวายด้วยเครื่องไตเทียมอย่างค่อยเป็นค่อยไปและต่อเนื่องขึ้น (6) CRRT เป็นวิธีที่มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่อยู่ในภาวะวิกฤติที่มีการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่(7) ไม่สามารถให้การรักษาโดยวิธีการรักษาไตวายด้วยเครื่องไตเทียมแบบครั้งคราวได้ มีการขจัดน้ำและของเสียออกจากผู้ป่วยเป็นไปอย่างช้าๆ จึงมีความคล้ายคลึงกับการทำงานของไตปกติมากกว่า

แม้ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการฟอกเลือดด้วยการทำ CRRT มีข้อดีเหนือการทำ IHD แต่การทำ CRRT ในต่างประเทศได้รับความนิยมมากขึ้น (8) ในประเทศไทยมีการทำการฟอกไตแบบต่อเนื่องด้วยวิธี Continuous Venovenous Hemofiltration (CVVH) ในหลายสถาบัน แต่ยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก เนื่องจากเป็นวิธีการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง และต้องอาศัยบุคลากรที่เชี่ยวชาญโดยเฉพาะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีสถิติผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประคับประคองภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยวิธีการทำ CVVH ประมาณ 100 รายต่อปี (9)

ส่วนประกอบในวงจรการฟอกเลือดด้วยวิธี CRRT ที่มีความสำคัญ และเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงขึ้น ได้แก่ ตัวกรองที่ใช้ในกระบวนการการฟอกเลือด ตัวกรองที่ออกแบบมาสำหรับการทำ CRRT มักเป็นตัวกรองชนิดที่สังเคราะห์ มีคุณสมบัติทนทาน สามารถทนต่อแรงดันน้ำที่สูงที่ใช้ในกระบวนการการพา (Convection) ได้ดี มีปฏิกิริยากระตุ้นการอักเสบของร่างกายน้อย มีประสิทธิภาพสูง แต่มีราคาแพงมาก

ที่หน่วยไตเทียม โรงพยาบาลโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้มีการประยุกต์นำตัวกรอง SUREFLUX -150E (NIPRO) ซึ่งเป็นตัวกรองธรรมชาติ ผลิตจากสารประกอบเซลลูโลสไตรอะซีเตท ที่ใช้ในการทำ IHD มาใช้ในกระบวนการทำ CVVH ซึ่งมีราคาประหยัดกว่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์ เป็นการลดค่าใช้จ่ายในการรักษา ลดความกังวลในการตัดสินใจเปลี่ยนตัวกรองเมื่อเริ่มมีอาการแข็งตัวของเลือดในตัวกรอง อันจะนำมาซึ่งความเพียงพอในกระบวนการฟอกเลือดสูงสุดในผู้ป่วยภาวะวิกฤติที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

จึงเป็นที่มาของการศึกษาในการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในด้านการขจัดของเสีย และปฏิกิริยากระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกาย (Biocompatibility) ระหว่างตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซีเตท SUREFLUX -150E[®] (NIPRO) กับตัวกรองชนิดสังเคราะห์โพลีซัลโฟน AV 400[®] (FRESENIUS) ซึ่งเป็นตัวกรองมาตรฐานในการทำ CVVH

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซีเตทกับตัวกรองชนิดสังเคราะห์โพลีซัลโฟนในการฟอกไตแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ผู้ที่ได้รับการคัดเลือกเข้าทำการศึกษาก็ได้รับการสุ่มเลือก โดยวิธีการสุ่มลำดับผู้ป่วยในการใช้ตัวกรอง 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดเซลลูโลสไตรอะซีเตท (SUREFLUX 150 E[®], NIPRO) หรือ ชนิดสังเคราะห์โพลีซัลโฟน (AV – 400[®], FRESINIUS)

2. ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินความรุนแรงของโรคโดยใช้แบบประเมิน APACHE II ซึ่งให้ทำการประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย

3. วิธีการฟอกเลือดแบบต่อเนื่องผ่านทางเส้นเลือดดำ

1) ผู้ป่วยจะได้รับการใส่สายที่จะใช้ในการฟอกเลือด (Double Lumen Catheter) เข้าไปในหลอดเลือดดำที่บริเวณคอหรือขาหนีบ

2) การบำบัดทดแทนภาวะไตเทียมอย่างค่อยเป็นค่อยไปและต่อเนื่องจะใช้เครื่อง Manual Blood pump machine เป็นเครื่องควบคุมการไหลเวียนของเลือด โดยกำหนดให้อัตราการไหลเวียนของเลือด เท่ากับ 100 มิลลิลิตรต่อนาที

- 3) ทำการชะล้างตัวกรองโดยใช้น้ำเกลือผสมกับสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด เฮปาริน 5,000 ยูนิต ปริมาณ 1 ลิตร ตามด้วยน้ำเกลืออีก 1 ลิตร
- 4) กำหนดอัตราการไหลของน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด (Ultrafiltration) มีค่าเท่ากับ 1,200 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง
- 5) ชนิดของสารน้ำที่ให้ทดแทน ได้แก่ สารละลายไบคาร์บอเนต
- 6) ตำแหน่งการให้สารน้ำ คือ ตำแหน่งก่อนเลือดจะไหลเข้าสู่ตัวกรอง (Predilution)
- 7) การใช้งานของตัวกรองจะสิ้นสุดเมื่อมีปัญหาที่ทำให้ไม่สามารถทำการฟอกไตได้ต่อไป เช่น มีการไหลเวียนของเลือดอุดตันภายในตัวกรอง หรือมีปัญหาจากสถานะของผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาโดยการฟอกไตต่อไปได้

การรอดชีวิต ประเมินจากการมีชีวิตอยู่ของผู้ป่วยเมื่อเวลา 15 วันหลังเริ่มทำการฟอกเลือด การสิ้นสุดการศึกษากำหนดให้เป็นเวลาที่มีการใช้ตัวกรองนั้นๆ ครบ 24 ชั่วโมง หรือมีสาเหตุที่ทำให้หยุดการฟอกเลือดแบบต่อเนื่อง ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดๆ ซึ่งอยู่ในดุลพินิจของอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคไตที่ดูแลผู้ป่วย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การนำตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตท ซึ่งเป็นตัวกรองที่มีประสิทธิภาพดี ราคาประหยัด มาใช้ในการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องอันจะก่อให้เกิดประโยชน์และความคุ้มค่าสูงสุดในการฟอกเลือดผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ บ่อยครั้งที่ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นร่วมกับการล้มเหลวของการทำงานในอวัยวะอื่นๆ ด้วย จึงมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูง (1, 2, 3) มีการรายงานว่าภาวะไตวายเฉียบพลันจะเพิ่มอัตราการตายภายในโรงพยาบาลสูงขึ้นถึงร้อยละ 69 (4) และอัตราการอยู่รอดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 (5) หรือแม้จะสามารถออกจากโรงพยาบาลได้หลังการรักษา แต่ก็อาจจะต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดต่อไป รวามมากกว่าร้อยละ 10 (4) แม้จะมีความก้าวหน้าในการป้องกันและการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล (Hospital-acquire acute renal failure) มากขึ้นในปัจจุบันก็ตาม (10)

กระบวนการฟอกเลือดเป็นวิธีการรักษาแบบประคับประคองภาวะไตวายเฉียบพลัน มีจุดมุ่งหมายในการปรับแก้ไขสมดุลของภาวะเมตาบอลิซึมของร่างกายให้กลับสู่ภาวะปกติ สามารถแบ่งตามวิธีการได้ 2 วิธี ได้แก่ วิธีการฟอกไตแบบเป็นครั้งคราว (Intermittent Hemodialysis – IHD) และวิธีการฟอกไตแบบต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy - CRRT)

ปี ค.ศ. 1977 Kramer เป็นผู้บุกเบิกการบำบัดรักษาทดแทนภาวะไตวายด้วยเครื่องไตเทียมอย่างค่อยเป็นค่อยไปและต่อเนื่องขึ้น (6) เป็นวิธีการฟอกเลือดที่มีการขจัดน้ำและของเสียออกจากตัวผู้ป่วยเป็นไปอย่างช้าๆ มีผลต่อการระบบไหลเวียนโลหิตในหลอดเลือดและหัวใจไม่มาก จึงมีความเหมาะสมในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีภาวะการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ (7) มีการเปลี่ยนแปลงระดับออสโมลาลิตี (Osmolality) ในเลือดเพียงเล็กน้อย ทำให้ภาวะสมองบวมและภาวะความไม่สมดุลจากการฟอกเลือด (Dialysis disequilibrium) เกิดขึ้นน้อย มีความคล้ายคลึงกับการทำงานของไตปกติมาก (11)

รูปแบบการทำ CRRT

รูปแบบการทำ CRRT ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลักๆ 3 ประการดังต่อไปนี้คือ

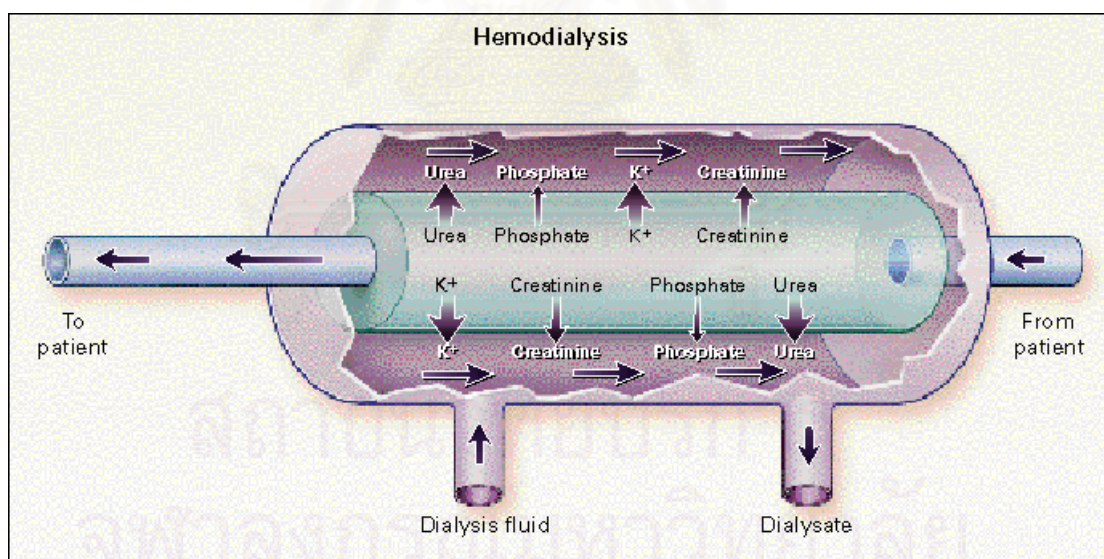
1. กลไกในการขจัดของเสีย
2. ลักษณะของ vascular access
3. ตำแหน่งของการให้สารน้ำทดแทนในวงจรนอกร่างกาย

1. กลไกในการกำจัดของเสีย

กลไกการกำจัดของเสียในการฟอกเลือด (12, 13)

มี 2 กลไก คือ การแพร่ (diffusion) และ การพา (convection)

1. การแพร่ คือ การเคลื่อนที่ของสารจากบริเวณที่มีความเข้มข้นมากไปสู่บริเวณที่มีความเข้มข้นน้อย (รูปที่ 1) ในการทำการฟอกเลือดด้วยวิธี IHD จะมีการไหลของเลือดเข้าหาตัวกรอง (hemodialyzer) ในทิศทางทวนกับน้ำไดอะไลซิส (dialysate) ซึ่งมีความแตกต่างของความเข้มข้นสารต่างๆ (concentration gradient) ระหว่างเลือด และ dialysate ตลอดความยาวของ hemodialyzer ทำให้มีอัตราการกำจัดของเสียมากที่สุด ส่วนประกอบในน้ำ dialysate จะมีความคล้ายคลึงกับเลือดปกติของผู้ป่วยมากที่สุด ดังนั้นโดยปกติสารยูเรีย (urea), ครีเอตินีน (creatinine), โพแทสเซียม (potassium) และ ฟอสเฟต (phosphate) จะเคลื่อนที่จากฝั่งเลือดไปสู่ฝั่ง dialysate ในขณะที่ แคลเซียม (calcium) และไบคาร์บอเนต (bicarbonate) จะเคลื่อนที่จากฝั่ง dialysate ไปสู่ฝั่งเลือด



รูปที่ 1 กระบวนการ Hemodialysis ใช้กลไกการแพร่ในการกำจัดของเสีย

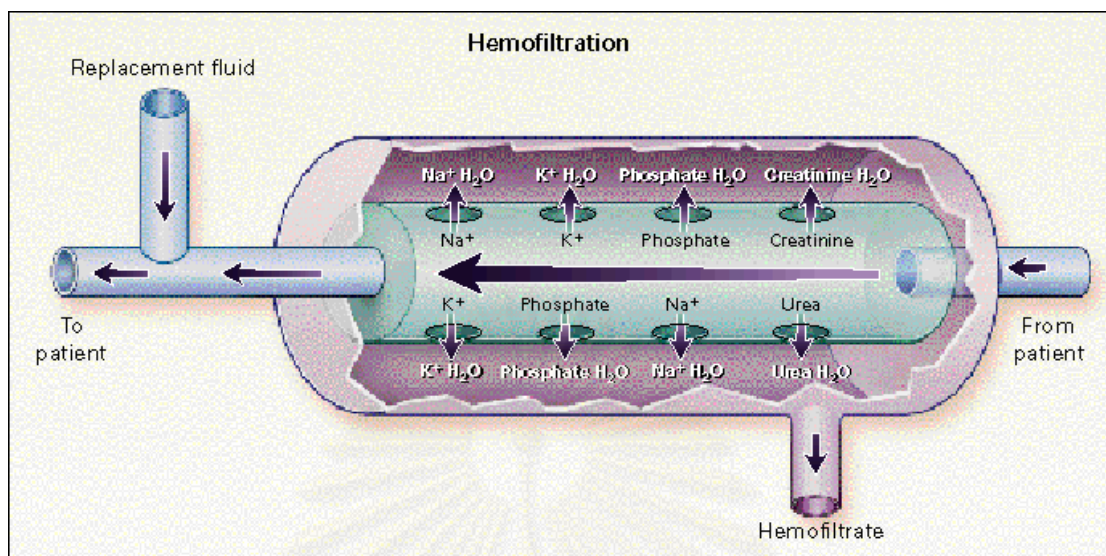
หมายเหตุ: ลูกศรที่แสดงการเคลื่อนที่ของสารผ่านตัวกรองจะมีขนาดซึ่งบ่งถึงปริมาณการแพร่ของสารนั้นๆ

อัตราการแพร่ของสารจะขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

- ก. ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสาร (Concentration gradient) ระหว่างเลือดและ dialysate ถ้ามากก็จะส่งผลทำให้มีอัตราการแพร่มาก สามารถทำให้ concentration gradient เพิ่มขึ้นได้โดยการเพิ่มอัตราการไหลของเลือด และ น้ำยา dialysate
- ข. ขนาดโมเลกุลของสาร สารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กจะสามารถแพร่ผ่านเนื้อเยื่อตัวกรองได้ดีกว่าสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่
- ค. ลักษณะของเนื้อเยื่อตัวกรอง ถ้ามีพื้นที่ผิว และ solute permeability มากก็จะทำให้มีอัตราการแพร่มากขึ้น

2. การพา (Convection) คือ การเคลื่อนที่ของสารโดยอาศัยน้ำเป็นตัวพาเป็นหลักการที่สำคัญในการทำ Hemofiltration อาศัย แรงดัน hydrostatic เพื่อผลักหรือดันให้น้ำเคลื่อนที่ผ่านรูกรองของตัวกรอง Hemofilter (มีความหมายเดียวกับ Dialyzer ในการทำ Hemodialysis แต่เรียกต่างกันเนื่องจากกระบวนการการทำต่างกัน) ในขณะที่น้ำเคลื่อนที่ก็จะมี frictional force ระหว่างน้ำและ สารละลาย เรียกกระบวนการนี้ว่า solvent drag ทำให้สารละลายที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่ารูกรองของ hemofilter ถูกพาให้เคลื่อนที่ลอดผ่านรูกรองออกไปกับน้ำ เรียกน้ำกับสารละลายที่ลอดผ่านรูกรองของ hemofilter ออกไปว่าอัลตราฟิวเตรท (Ultrafiltrate, UF) พบว่าตัวกรองที่ใช้ในการทำ Hemofiltration สามารถยอมให้สารละลายที่มีน้ำหนักโมเลกุลถึง 25,000 ดาลตัน ถูกขจัดออกไปอย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นการพาจึงมีความสามารถในการขจัดของเสียที่เป็นสารโมเลกุลใหญ่กว่าการแพร่ (รูปที่ 2)

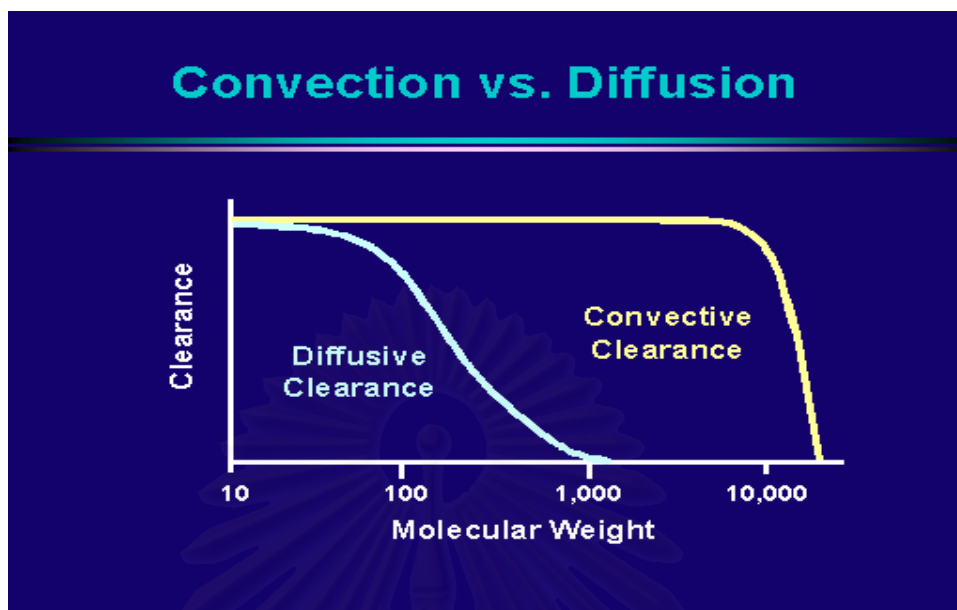
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 กระบวนการ Hemofiltration ใช้กลไกการพาในการกำจัดของเสีย
 หมายเหตุ: ลูกศรที่แสดงการเคลื่อนที่ของสารผ่านตัวกรองจะมีขนาดซึ่งบ่งถึงปริมาณการพาของ
 สารนั้นๆ

อัตราการพาของสารจะขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

1. Transmembrane pressure gradient (TMP) TMP มีค่าเท่ากับผลต่างระหว่าง hydrostatic pressure ในฝั่งเลือด (P_b) และ ฝั่ง UF (P_{UF}) [$TMP = P_b - P_{UF}$] TMP ทำหน้าที่เป็นแรงผลักดันให้น้ำเคลื่อนที่ผ่านรูกรองของ hemofilter สามารถทำให้ TMP เพิ่มขึ้นได้โดยการเพิ่ม P_b เช่น เพิ่มอัตราการไหลของเลือด หรือ ลด P_{UF} เช่น ใช้ pump, suction หรือ แรงโน้มถ่วงเพื่อดึงให้ P_{UF} มีค่าติดลบ
2. ลักษณะของตัวกรองถ้ามีพื้นที่ผิว และ water permeability มากก็จะทำให้มีอัตราการพามากขึ้น
3. อัตราการไหลของเลือด ถ้ามีมากจะช่วยพัดพาโปรตีนในเลือดที่ไม่ถูกกรองผ่าน hemofilter ให้ออกไปจากบริเวณผิวด้านในของ hemofilter ซึ่งเป็นการป้องกันการสะสมของโปรตีนที่ผิวด้านในของ hemofilter จึงส่งผลทำให้ water permeability ของ membrane ไม่เสื่อมลง



รูปที่ 3 อัตราการขจัดของเสียขนาดโมเลกุลต่างๆโดยการพา (convective clearance) และการแพร่ (diffusive clearance)

หลักการการทำงานของ CRRT

หลักการการทำงานของ CRRT อาศัยกระบวนการพาเป็นหลัก เป็นการทำให้เลือดไหลผ่านเนื้อเยื่อตัวกรองที่มีคุณสมบัติให้น้ำผ่านได้ดี (Highly permeability membrane) สารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กจะมีการขจัดโดยการอาศัยการซึมผ่าน (Diffusion) จากบริเวณที่สารมีความเข้มข้นมากไปสู่บริเวณที่มีความเข้มข้นน้อยกว่า ส่วนสารที่มีขนาดโมเลกุลขนาดปานกลางหรือใหญ่ (มากกว่า 20000 ดาลตัน) จะผ่านเนื้อเยื่อตัวกรองที่กั้นอยู่โดยอาศัยโมเลกุลของน้ำเป็นตัวพา ซึ่งเป็นกลไกที่เกิดขึ้นเลียนแบบคล้ายกับการกรองที่หน่วยไต (Glomerular filtration) มากที่สุด ดังนั้นสารชนิดต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นยูเรีย ครีเอตินีน ฟอสเฟตซึ่งมีขนาดโมเลกุลแตกต่างกัน แต่จะมีอัตราการขจัดที่เท่าๆ กัน โดยน้ำที่ผ่านออกมาเมื่อผ่านเนื้อเยื่อตัวกรองหรือที่เรียกว่า อัลตราฟิวเตรชัน (Ultrafiltration) จะมีสารโมเลกุลต่างๆ ปนออกมาและถูกกำจัดทิ้ง และจะมีการเติมสารน้ำทดแทนน้ำที่ใช้ไปในขบวนการดังกล่าวซึ่งเป็นสารละลายที่มีส่วนประกอบคล้ายกับในน้ำเลือด ซึ่งถ้าหากต้องการกำจัดน้ำที่เกินออกจากตัวผู้ป่วยจะสามารถกำหนดอัตราการน้ำเข้าและน้ำออกได้จากการปรับอัตราการไหลเข้าของสารน้ำทดแทนหรืออัตราการไหลออกของอัลตราฟิวเตรทได้ตามลำดับ

อัตราการกำจัดของเสียในการทำ CRRT

เนื่องจากการทำ Continuous Hemofiltration (CH) ใช้กลไกการพาในการกำจัดของเสีย โดยไม่มีการแพร่จากการทำ dialysis ($Q_{Di} = 0$ และ $C_{Do} = C_{UF}$) ดังนั้น

$$K_c \text{ อัตราการกำจัดสาร} = (Q_{UF} \times C_{UF})/C_B \dots\dots\dots (1)$$

เนื่องจากค่า C_{UF}/C_B คือค่า sieving coefficient (S) ดังนั้น

$$K_c = Q_{UF} \times S \dots\dots\dots (2)$$

อัตราการพาของสารโมเลกุลต่างๆ จะอาศัยโมเลกุลของน้ำเป็นตัวพา ดังนั้น การกำจัดของสารชนิดหนึ่งๆ ที่เกิดขึ้นโดยขบวนการการพาจึงเป็นความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรท (Q_{UF}) กับสัดส่วนระหว่างความเข้มข้นของสารโมเลกุลนั้นๆ ในอัลตราฟิวเตรท กับความเข้มข้นของสารที่อยู่ในน้ำเลือด ซึ่งสัดส่วนดังกล่าวเรียกว่า Seiving Coefficient (Sc) สารที่สามารถผ่านตัวกรองออกมาได้อย่างอิสระจะมีค่า Sc เข้าใกล้ 1 เนื่องจากอัตราการกำจัดก็คือ

$Q_{UF} \times Sc$ ถ้า Sc มีค่าประมาณ 1 เช่น สารยูเรีย ดังนั้น อัตราการกำจัดของยูเรีย จึงมีค่าเท่ากับค่า Q_{UF} (14)

$$K_c \approx Q_{UF} \dots\dots\dots (3)$$

ในกรณีของสารละลายที่มีขนาดใหญ่ การพาจะถูกจำกัดด้วยขนาดรูกรองของ hemofilter การหาอัตราการกำจัดของสารเหล่านี้ทำได้โดยการวัดค่า C_{UF} และ C_B ของสารนั้นๆ โดยตรงแล้วนำไปแทนค่าลงในสมการที่ 1 สารละลายที่มีขนาดใหญ่กว่ารูกรองของ hemofilter เช่น albumin จะมีค่า S ประมาณ 0 คือแทบจะไม่มีการกำจัดเกิดขึ้นเลย

Sieving coefficient (SC) เป็นคุณสมบัติของเยื่อตัวกรองนั้นๆ ที่ให้สารละลายไหลผ่านในขบวนการการพามีค่าคงที่เสมอสำหรับ ตัวกรอง และสารละลายใดๆ โดยไม่ขึ้นกับ แรงดันที่ใช้ในขบวนการการพา (Transmembrane pressure gradient) หรือพื้นที่ของตัวกรอง เช่น ตัวกรองชนิดหนึ่งมีค่า SC ต่อ β_2 microglobulin เท่ากับ 0.6 แสดงว่า น้ำที่กรองผ่านออกมาจาก ตัวกรองนั้นมีค่าความเข้มข้นเท่ากับร้อยละ 60 ของในเลือด ถือว่าตัวกรองที่มีค่า SCมากกว่า 0.5 เป็น dialyzer ที่มีค่า SC ต่อ β_2 microglobulin สูง สามารถนำมาคำนวณอัตราการกำจัดของสารโดยขบวนการพาได้โดย

$$\text{Mass Removal Rate (Clearance)} = \text{UF rate} \times \text{Sieving Coefficient}$$

ในการศึกษานี้กำหนดให้ UF rate มีค่าคงที่เท่ากับ 1200 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง

ดังนั้นการกำจัดสารโมเลกุลขนาดต่างๆของกระบวนการ CRRT ขึ้นกับลักษณะของตัวกรอง (Membrane) ลักษณะของแรงที่ดันผ่าน (Force applied-convection, diffusion, adsorption, or combination) ตำแหน่งการให้สารน้ำทดแทน (Pre versus post filter) เป็นสำคัญ

ตารางที่ 1 สาร Putative uremic toxin ในภาวะไตวายเฉียบพลัน (15)

Small molecule (MW < 300 Da) Urea, creatinine, guanidine, homocysteine, phosphorus, uric acid
Middle molecule (MW 300-1200 Da) Beta-2 microglobulin, complement fragment , PTH, Prostaglandins, Leukotrienes
Large molecule (MW 1200-50000 Da) Factor D, Interleukin 1 β , 1Ra, IL 2 , IL 6 ,IL 10, TNF α

2. ลักษณะของ vascular access

มี 2 แบบ คือ arteriovenous (AV) หรือ venovenous (VV)

1. AV access ทำโดยการใส่ arterial catheter เข้าไปใน femoral artery เพื่อนำเลือดออกไปสู่วงจรร่างกาย (extracorporeal circuit) โดยอาศัยความดันโลหิตของผู้ป่วยเอง และ ใส่ venous catheter เข้าไปใน femoral vein เพื่อนำเลือดกลับเข้าสู่ร่างกาย

ข้อดีของ AV access คือ

- ก. ไม่ต้องอาศัย blood pump เพื่อนำเลือดออกไปสู่วงจรร่างกาย
- ข. ไม่ต้องมี air detector ในวงจรร่างกาย เนื่องจากความดันในท่อกันจุดของวงจรร่างกายจะมากกว่าความดันบรรยากาศจึงไม่มีโอกาสที่จะมีอากาศเข้ามาในวงจรร่างกาย

ข้อเสียของ AV access คือ

- ก. อาจเกิดปัญหาจากการใส่ arterial catheter เช่น ischemia, atheroembolism, bleeding และ pseudo aneurysm (16)

ข. อัตราการไหลของเลือดจะขึ้นอยู่กับความดันโลหิตของผู้ป่วยซึ่งมีความไม่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถควบคุมประสิทธิภาพของการรักษาได้ และ อัตราการไหลของเลือดจะน้อยในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำหรือมีโรคของหลอดเลือดชั้นรุนแรง ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพต่ำ และ เกิดการแข็งตัวของเลือดในวงจรร่างกายได้ง่าย

2. VV access ทำโดยการใส่ double-lumen catheter เข้าไปในหลอดเลือดดำใหญ่ ได้แก่ internal jugular, subclavian หรือ femoral vein การนำเลือดออกไปสู่วงจรร่างกายต้องอาศัย blood pump การใส่ internal jugular และ subclavian catheter จะเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถเคลื่อนไหวได้สะดวกกว่า femoral catheter แต่ก็จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ pneumothorax, intrathoracic trauma หรือ hemorrhage (subclavian catheter มีความเสี่ยงมากกว่า internal jugular catheter) ส่วนการใส่ femoral catheter ก็จะทำให้มีโอกาสเกิดภาวะ catheter thrombosis, infection และ recirculation มากกว่าการใส่ catheter ในที่อื่น การใส่ femoral catheter ควรใช้ catheter ที่มีความยาวอย่างน้อย 19.5 ซม. เพื่อลดการเกิดภาวะ recirculation (17) ในปัจจุบันพบว่า VV access เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางมากกว่า AV access

ข้อดีของ VV access คือ

- ก. หลีกเลี่ยงการเกิดปัญหาจากการใส่ arterial catheter และ ใช้การใส่ double-lumen catheter แค่นี้เพียงอย่างเดียว
- ข. การนำเลือดออกไปสู่วงจรร่างกายโดยอาศัย blood pump จะทำให้สามารถควบคุมอัตราการไหลของเลือดได้ และ ทำให้อัตราการไหลของเลือดมีความสม่ำเสมอ
- ค. เนื่องจากสามารถควบคุมอัตราการไหลของเลือดให้มีความเร็วมากกว่าของ AV access จึงทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่า เกิดการแข็งตัวของเลือดในวงจรมากกว่า และ ใช้ปริมาณสารต้านการแข็งตัวของเลือดน้อยกว่า

ข้อเสียของ VV access คือ

- ก. ทำให้มีความยุ่งยากในการทำ CRRT เนื่องจากต้องอาศัย blood pump และ ต้องมีระบบรักษาความปลอดภัย เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ air embolism และ เลือดออกในกรณีที่มีการหลุดของข้อต่อในวงจรร่างกาย ระบบรักษาความปลอดภัยประกอบด้วยอุปกรณ์ต่างๆ ได้แก่

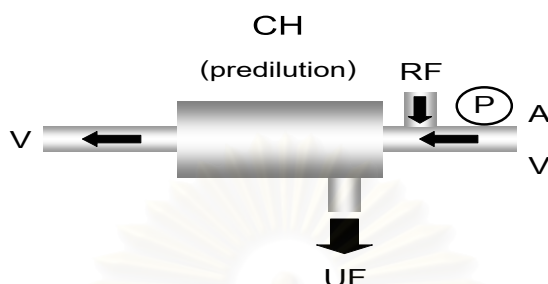
- Venous bubble trap chamber
 - Air detector พร้อมกับมีระบบ clamp ท่อนำเลือดที่จะกลับเข้าสู่ผู้ป่วย (venous blood line) และ หยุดการทำงานของ blood pump แบบอัตโนมัติ เมื่อมีอากาศในวงจรร่างกาย
 - Pressure monitor พร้อมระบบสัญญาณเตือน
- ข. แม้ว่าจะมีระบบรักษาความปลอดภัย แต่ก็ยังมีโอกาสเกิดภาวะ air embolism และ เลือดออกชั้นรุนแรงถึงชีวิตได้

3. ตำแหน่งของการให้สารน้ำทดแทน

ตำแหน่งของการให้สารน้ำทดแทนในวงจรร่างกายมี 2 ตำแหน่ง คือ การให้สารน้ำทดแทนเข้าไปในสายนำเลือดแดง (arterial blood line) ก่อนนำเลือดเข้าสู่ตัวกรอง (Predilution) และการให้สารน้ำทดแทนเข้าไปในสายนำเลือดดำ (venous blood line) ซึ่งนำเลือดออกจากตัวกรอง (Postdilution) การให้สารน้ำทดแทนที่ตำแหน่งหลังผ่านตัวกรอง (Postdilution) มีข้อดีคือ จะมีอัตราการกำจัดของเสียต่อหนึ่งหน่วยปริมาตรของอัลตราฟิวเตรทอย่างสมบูรณ์เนื่องจากเลือดภายในตัวกรอง จะมีความเข้มข้นของของเสียเท่ากับเลือดภายในร่างกาย แต่มีข้อด้อย คือ เมื่อเวลาผ่านไป มีการดึงน้ำออกมากขึ้น ทำให้เลือดที่อยู่ภายในตัวกรอง มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้น (hemoconcentration) ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดในวงจได้ง่าย จำกัดปริมาณของอัลตราฟิวเตรทที่กรองออกมา ดังนั้นโดยทั่วไปอัตราการดึงอัลตราฟิวเตรท ในวงจที่ตำแหน่งหลังผ่านตัวกรองจึงไม่ควรเกินร้อยละ 20 ของอัตราการไหลของเลือด ส่วนการให้สารน้ำทดแทนที่ตำแหน่งก่อนเข้าตัวกรอง (Predilution) จะมีอัตราการกำจัดของเสียต่อหนึ่งหน่วยปริมาตรของอัลตราฟิวเตรท น้อยกว่าตำแหน่งหลังผ่านตัวกรอง เนื่องจากความเข้มข้นของของเสียจะถูกเจือจางด้วยสารน้ำทดแทนก่อนผ่านเข้ากระบวนการกรอง ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียลดลงประมาณร้อยละ 10-20 โดยเลือดที่เจือจางก่อนผ่านเข้ากระบวนการกรองสามารถลดการเกิดภาวะ hemoconcentration ได้ แต่อัตราการดึงอัลตราฟิวเตรทไม่ถูกจำกัด ซึ่งสามารถแก้ไขการลดลงของประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียดังกล่าวได้ด้วยวิธีการเพิ่มอัตราการดึงอัลตราฟิวเตรทแทน

การศึกษาของ Sigler และคณะ (18) แนะนำให้เลือกการให้สารน้ำทดแทนที่ตำแหน่งก่อนเข้าตัวกรอง ในกรณีที่ต้องการดึงอัลตราฟิวเตรทมากกว่า 25 ลิตรต่อวัน หรือ เมื่อผู้ป่วยมีความเข้มข้นของเลือดก่อนการทำ CRRT ค่อนข้างสูง เช่น มีระดับ hematocrit มากกว่าร้อยละ 35

อย่างไรก็ตามพบว่าสามารถให้สารน้ำทดแทนแบบ postdilution ในกรณีที่มีการดึง UF มากกว่า 60 ลิตร/วันได้ ถ้ามีอัตราการไหลของเลือดมากกว่า 200 มล./นาที



รูปที่ 4 วงจรการทำ CRRT ในรูปแบบ Predilution

หมายเหตุ: blood pump จะมีแต่เฉพาะในวงจรที่ใช้ VV access การดึง UF (Q_{UF})

คำย่อ: A = artery, V = vein, P = blood pump, UF = ultrafiltrate, RF = replacement fluid

การกำหนดอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรชั่น

การกำหนดอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรท (Q_{UF}) ที่สูงสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ Rondo และคณะ (19) ได้ทำการศึกษา Prospective Randomized Trial โดยเปรียบเทียบอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรทกับอัตราการรอดชีวิต โดยการทำ CVWH รูปแบบการให้สารน้ำทดแทนที่ตำแหน่งหลังผ่านตัวกรอง เปรียบเทียบระหว่างการกำหนด Q_{UF} ที่ 20, 35 และ 45 มล./ชั่วโมง/กก. พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับการกำหนด Q_{UF} ที่ 20 มล./ชั่วโมง/กก. จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าในผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย 2 กลุ่มหลังนั้นไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรกำหนด Q_{UF} ที่ 35 มล./ชั่วโมง/กก. เป็นอย่างน้อย

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 การทำ CRRT รูปแบบต่างๆ (20, 21)

	SCUF	CH	CHD	CHDF
Vascular access	AV หรือ VV access	AV หรือ VV access	AV หรือ VV access	AV หรือ VV access
อัตราการไหลของเลือด (มล./นาที)	50-100	50-200	50-200	50-200
อัตราการไหลของ dialysate (มล./นาที)	-	-	10-20	10-20
Urea clearance (L/day)	±	12-36	14-36	20-40
อัตราการดึง UF (มล./นาที)	2-5	8-25	2-4	8-12
Diffusive clearance	-	-	+++	++
Convective clearance	±	+++	±	++
Hemofilter/dialyzer	highly permeable hemofilter	highly permeable hemofilter	Low permeable dialyzer	highly permeable dialyzer
เป้าหมายของปริมาณ การดึง UF	เท่ากับปริมาณน้ำที่เกิน อยู่ในร่างกายผู้ป่วย	มากกว่าปริมาณน้ำที่เกินอยู่ใน ร่างกายผู้ป่วยเพื่อเป็นการเพิ่ม ปริมาณการขจัดของเสียโดยการ พา	เท่ากับปริมาณน้ำที่เกินอยู่ ในร่างกายผู้ป่วย	มากกว่าปริมาณน้ำที่เกินอยู่ใน ร่างกายผู้ป่วยเพื่อเป็นการเพิ่ม ปริมาณการขจัดของเสียโดยการ พา
การให้สารน้ำทดแทน	-	pre หรือ postdilution	-	pre หรือ postdilution
ประสิทธิภาพ	ใช้สำหรับการขจัดน้ำ เป็นหลัก	มีประสิทธิภาพในการขจัดของ เสียที่เป็น middle และ large molecule ดีกว่า CHD	มีประสิทธิภาพในการขจัด ของเสียเฉพาะที่เป็น small molecule	มีประสิทธิภาพมากที่สุด สามารถขจัดของเสียได้ตั้งแต่ small จนถึง large molecule

คำย่อ SCUF: slow continuous ultrafiltration CH: continuous hemofiltration

CHD: continuous hemodialysis CHDF: continuous hemodiafiltration

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ตารางการเปรียบเทียบระหว่างการทำ CRRT รูปแบบต่างๆ (22)

รูปแบบของการทำ CRRT	ใช้ Blood pump	ใช้ Replacement fluid (RF) หรือ Dialysate (D)	Urea clearance (L/day)	Urea clearance (ml/min)	Middle molecule clearance	ความยุ่งยากต่อการปฏิบัติ
Slow continuous ultrafiltration (SCUF)	ใช้ หรือ ไม่ใช้ก็ได้	ไม่ใช้	1-4	1-3	+	+
Continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)	ไม่ใช้	RF	10-15	7-10	++	+
Continuous venovenous hemofiltration (CVVH)	ใช้	RF	22-24	15-17	+++	++
Continuous arteriovenous hemodialysis (CAVHD)	ไม่ใช้	D	24-30	17-21	-	+
Continuous venovenous hemodialysis (CVVHD)	ใช้	D	24-30	17-21	-	++
Continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVHDF)	ไม่ใช้	RF + D	36-38	25-26	+++	+++
Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF)	ใช้	RF + D	36-38	25-26	+++	+++

ส่วนประกอบที่สำคัญในการทำ CRRT

1. Hemofilter/dialyzer

ได้แสดง hemofilter/dialyzer ที่เหมาะสมสำหรับการทำ CRRT ไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ชนิดของตัวกรองที่มีความเหมาะสมสำหรับการทำ CRRT (23)

Type	Source	Brand	Membrane	Surface area (m ²)	K _{UF} (ml/hr/mmHg)	KoA	Priming volume (ml)	Inner diameter/wall thickness (μm)
HF	Renal Systems	Renaflo IIF-700 ^{a,b}	Polysulfone	0.7	15		53	
HF	Renal Systems	Renaflo IIF-400 ^{a,b}	Polysulfone	0.3	4.8		28	
HF	Fresenius	Ultraflux AV 400 ^a b, c	Polysulfone	0.7			48	
HF	Fresenius	Ultraflux AV 600 ^a b	Polysulfone	1.4			90	220/35
HF	Fresenius	F5 ^{b,c}	Polysulfone	0.9	4.2	556	63	200/40
HF	Fresenius	F6 ^{a,b,c}	Polysulfone	1.2	5.5	660	63	200/40
HF	Fresenius	F8 ^{a,b,c}	Polysulfone	1.8	7.5	800	120	200/40
HF	Fresenius	F40 ^{a,b,c}	Polysulfone	0.7	20	483	44	200/40
HF	Hospal	Multiflow 60 ^{a,b}	AN69	0.6	15 ^d		47	
PP	Hospal	Hemospal ^{a,b}	AN69	0.4	13 ^d	214	60	
HF	Gambro	FH66 ^a	Polyamide	0.6	14		43	
HF	Gambro	FH88 ^a	Polyamide	2.0			137	
PP	Gambro	Lundia 1C-5H ^b	Cuprophane	1.1	7.4	560	120	
HF	Baxter	CA210 ^{a,b,c}	Cellulose acetate	2.1	10.1	911	133	
HF	Asahi	PAN-06 ^{a,b,c}	Polyacrylonitrile	0.6	25		63	250/35
HF	Amicon	D10	Polysulfone	0.2			15	
HF	Amicon	D20	Polysulfone	0.3	7.2		38	
HF	Amicon	D30	Polysulfone	0.6	8.5		58	

a: เหมาะสำหรับการทำ continuous hemofiltration (โดยเฉพาะแบบที่ใช้ blood pump)

b: เหมาะสำหรับการทำ continuous hemodialysis

c: มีจำหน่ายในประเทศไทย

d: In vitro, blood, TMP 25-100 mmHg

คำย่อ: HF = hollow fiber, PP = parallel plate, K_{UF} = water permeability coefficient,

KoA = mass transfer coefficient

2. เครื่องทำ CRRT

สามารถแบ่งระบบการทำ CRRT แบบที่ใช้ทางเข้าและออกที่เส้นเลือดดำ (Continuous venovenous Hemofiltration) เป็น 2 รูปแบบ คือ

1. Separated system คือ blood pump, fluid pump ต่างๆใน fluid balancing system และ อุปกรณ์อื่นๆแยกเป็นอิสระจากกัน (รูปที่ 5)

2. Integrated system คือ blood pump, fluid balancing system และ อุปกรณ์อื่นๆ รวมเป็นระบบเดียวกันอยู่ในเครื่องทำ CRRT



รูปที่ 5 การทำ CVVH แบบ predilution ในระบบ separated system โดยใช้ blood pump (เครื่อง 7401 Blood Pump), fluid pump (เครื่อง Flo-Gard 6301) และ อุปกรณ์อื่นๆ แยกเป็นอิสระจากกัน

ตารางที่ 5 ตารางการเปรียบเทียบระหว่าง separated system และ integrated system

	Separated system	Integrated system
Blood pump	Roller pump ^a	Roller pump
Fluid pump	Infusion pump ^{a, b}	Roller pump
การควบคุมสมดุลของปริมาณน้ำ	ไม่ค่อยมีความเที่ยงตรง ใช้การวัดและการคำนวณโดยบุคลากร	มีความเที่ยงตรง ใช้ระบบ weighing หรือ volumetric control
Heparin syringe pump	Separate	Integrate
ระบบรักษาความปลอดภัย	separate ^c	Integrate
Pressure monitor	separate ^c	Integrate
ระบบสัญญาณเตือน	separate ^c	Integrate
การวิเคราะห์สาเหตุของปัญหาและแนวทางการแก้ไข	โดยบุคลากร	โดยเครื่องช่วยทำการวิเคราะห์ร่วมกับบุคลากร
Heater	separate ^d	Integrate
การบันทึกข้อมูลของการรักษา	โดยบุคลากร	โดยเครื่อง
ภาระงานของบุคลากร	มากกว่า ^e	น้อยกว่า
บุคลากรต้องมีการเรียนรู้เทคโนโลยีแบบใหม่	น้อยกว่า	มากกว่า
ค่าใช้จ่าย	ประหยัดกว่า	แพงกว่า

a: เนื่องจาก blood pump และ fluid pump แยกเป็นอิสระจากกัน ดังนั้นในกรณีที่ pump ใดๆ เกิดขัดข้องขึ้น และ pump อื่นๆ ยังคงทำงานต่อไป เช่น ถ้า blood pump หยุดทำงาน แต่ effluent pump ยังคงทำการดึง UF ต่อไป ก็จะทำให้เกิดภาวะ hemoconcentration ขึ้นใน hemofilter/dialyzer ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดการแข็งตัวของเลือดใน hemofilter/dialyzer ต่อไป หรือ ถ้า effluent pump หยุดทำงาน แต่ replacement fluid (RF) pump หรือ dialysate input (D in) pump ยังคงทำงานต่อไป หรือ ในทางกลับกันถ้า RF pump หรือ D in pump หยุดทำงาน แต่ effluent pump ยังคงทำงานต่อไป ก็จะทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน หรือ ขาดน้ำขึ้นในผู้ป่วยตามลำดับ ซึ่งทำให้ต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา ในขณะที่เหตุการณ์ดังกล่าวจะไม่เกิดขึ้นใน integrated system เนื่องจากเครื่องทำ CRRT จะควบคุมการทำงานของ pump ต่างๆ แบบเชื่อมโยงกัน ทำให้ในกรณีที่ pump ใดๆ เกิดขัดข้องขึ้น pump อื่นๆ ก็จะหยุดทำงานตามความเหมาะสมโดยอัตโนมัติพร้อมกับมีสัญญาณเตือน

b: การนำ infusion pump มาใช้เป็น fluid pump สำหรับการทำให้ CRRT นั้นไม่ค่อยมีความเที่ยงตรงในการควบคุม fluid balance เนื่องจาก infusion pump ไม่ได้ถูกออกแบบมาให้ใช้กับระบบที่มีความดันในลักษณะนี้ ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจสอบโดยการเปรียบเทียบปริมาณของ fluid ที่วัดได้

จริงกับค่าที่ได้ตั้งไว้ที่ infusion pump เป็นประจำอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง และ นำค่าความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้นมาพิจารณาเพื่อปรับเปลี่ยนการตั้งค่าที่ infusion pump ใหม่ มิฉะนั้นอาจทำให้เกิดภาวะน้ำเกินหรือขาดน้ำอย่างรวดเร็วและรุนแรงขึ้นในผู้ป่วยได้

c: ถ้าไม่ได้มีการติดตั้งจะต้องมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดตลอดเวลาโดยบุคลากรที่มีความรู้และความชำนาญ

d: ถ้าไม่ได้มีการติดตั้งอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ hypothermia ขึ้นได้

e: ตัวอย่างเช่น ที่ รพ.จุฬาลงกรณ์ จะจัดให้พยาบาล 1 คนทำหน้าที่ดูแลรับผิดชอบเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CRRT เพียง 1 รายเท่านั้น

3. Blood pump และ fluid balancing system

Blood pump ใช้สำหรับการทำ CRRT แบบที่ใช้ VV access blood pump ควรมีความสมบัติดังต่อไปนี้

- เป็น roller pump
- มีปุ่มสำหรับเปิด-ปิดเครื่อง และ ปรับอัตราเร็วในตัวเดียวกัน
- มีระบบควบคุมอัตราเร็วแบบ electronic ซึ่งให้ค่าการหมุนของหัว pump ที่คงที่ โดยไม่มีผลกระทบจากการกระชากของไฟฟ้า
- มีระบบรักษาความปลอดภัยในขณะที่ใช้งาน โดยเครื่องจะหยุดการทำงานทันทีเมื่อฝาครอบหัว pump ถูกเปิด, เมื่อ pump มีแรงบิดเกินค่าที่ตั้งไว้ หรือ เมื่อ air detector ตรวจพบว่ามีอากาศในวงจรรอกว่างกาย
- สามารถทำงานโดยใช้มือหมุนได้ในกรณีฉุกเฉินที่ไม่มีไฟฟ้า
- สามารถแสดงอัตราการไหลของเลือด มีหน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาที ได้
- มีความแข็งแรงทนทาน

Blood pump บางชนิดสามารถใช้กับ blood line ได้หลายขนาด และ บางชนิดสามารถปรับแต่งการกดรีด (occlusion) ได้โดยใช้ระบบ dual element spring ซึ่งจะทำให้การกดรีด blood line มีความเที่ยงตรง แม้ว่า blood line ที่ใช้จะมีความผิดพลาดในด้านขนาดไปบ้างก็ตาม ไม่ควรนำ blood pump ในเครื่องฟอกเลือดแบบธรรมดามาประยุกต์ใช้สำหรับการทำ CRRT เนื่องจาก blood pump แบบนี้ถูกออกแบบมาให้ใช้สำหรับการทำงานที่เป็นพัคๆ (3-5 ชั่วโมง) ถ้านำมาใช้แบบต่อเนื่องในการทำ CRRT อาจจะทำให้ความเที่ยงตรงของอัตราการไหลของเลือดลดลงเมื่อเวลาผ่านไป

4. Fluid balancing system

ประกอบด้วย 1) replacement fluid pump 2) effluent (UF หรือ dialysate output) pump รูปแบบของการทำ CRRT จะเป็นตัวกำหนดลักษณะของ fluid balancing system CH ใช้ replacement fluid pump และ UF pump

Fluid pump เหล่านี้มีทั้งแบบที่เป็น infusion pump เครื่องเดียวแยกต่างหาก เช่น เครื่อง Flo-Gard 6301 (Baxter) (รูปที่ 6) หรือ แบบที่เป็น roller pump ซึ่งเป็นส่วนประกอบอยู่ในเครื่องทำ CRRT เครื่อง Flo-Gard 6301 ประกอบด้วย infusion pump 2 ช่องทาง (dual-channel volumetric infusion pump) ซึ่งทำงานแยกเป็นอิสระจากกัน infusion pump แต่ละช่องทางสามารถตั้งอัตราเร็วสูงสุดได้ 1,999 มล./ชั่วโมง



รูปที่ 6 เครื่อง Flo-Gard 6301

ประโยชน์ของการทำ CRRT

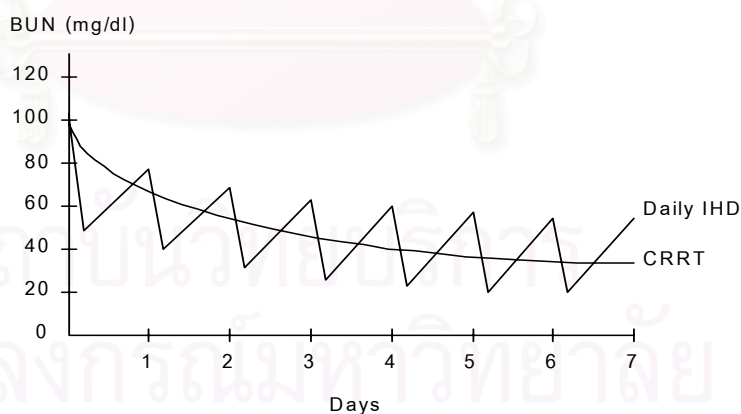
การทำ CRRT มีข้อดีดังต่อไปนี้

1.1 มีการขจัดน้ำ และ ของเสียออกจากผู้ป่วยอย่างช้าๆ และ ต่อเนื่อง

- ก. เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ hemodynamic instability ซึ่งจะเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้บ่อยถ้าได้รับการทำ IHD

- ข. ทำให้ระดับออสโมลาลิตีในเลือดเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยหรือไม่เปลี่ยนแปลง จึงไม่ทำให้มีการเคลื่อนที่ของน้ำนอกเซลล์เข้าสู่ในเซลล์ซึ่งทำให้เกิดภาวะสมองบวม และภาวะ dialysis dysequilibrium
- ค. ช่วยทำให้ปริมาณน้ำ เกล็ดแร่ ของเสีย และ ภาวะกรด-ด่างไม่เปลี่ยนแปลงขึ้นลงเหมือนกับการทำ IHD จึงมีความคล้ายคลึงกับการทำงานของไตมากกว่า Keshaviah และคณะ (24) ได้ตั้งสมมุติฐานว่า ระดับสูงสุด (peak) ของสาร urea น่าจะเป็นตัวบ่งชี้การเกิดภาวะเป็นพิษที่เกิดจากการขับสารของเสียต่างๆ ออกไม่ได้ ถ้าสมมุติฐานนี้เป็นจริงการทำ CRRT ก็น่าจะมีข้อดีเหนือกว่าการทำ IHD เนื่องจากที่ค่า Kt/V เดียวกัน การทำ CRRT จะทำให้ระดับ urea อยู่ในสภาวะคงที่ และต่ำกว่า peak ที่เกิดขึ้นในช่วงก่อนการฟอกเลือดครั้งต่อไปของการทำ IHD (25)

1.2 แม้ว่า การทำ CRRT จะขจัดของเสียได้ช้ากว่าการทำ IHD แต่เนื่องจากมีการขจัดของเสียอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นเมื่อมองในระยะยาวแล้ว (เช่น การขจัดของเสียต่อ 24 ชั่วโมง หรือ ต่อ สัปดาห์) พบว่าการทำ CRRT สามารถให้ประสิทธิภาพในการขจัดของเสียได้เทียบเท่าหรือมากกว่า การทำ IHD



รูปที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของระดับ BUN ระหว่างการทำ Daily IHD และ CRRT

1.3 มีความยืดหยุ่นสูง สามารถเลือก เปลี่ยนแปลงการรักษาได้ เช่น ต้องการขจัดน้ำเป็นหลัก หรือ ขจัดของเสียเป็นหลัก หรือ ทั้งสองอย่าง สามารถเลือกกลไกในการขจัดของเสียได้ เช่น เลือกรักษาการแพร่โดยใช้วิธี hemodialysis หรือ การพาโดยใช้วิธี hemofiltration หรือ ทั้งสองกลไกโดยใช้วิธี hemodiafiltration ซึ่งจะทำให้ได้ประสิทธิภาพของการรักษาหลายๆระดับเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายไป

1.4 มีประสิทธิภาพในการขจัดของเสียที่เป็นสาร middle หรือ large molecule (เช่น endotoxin และ mediators) มากกว่าวิธี IHD โดยใช้กลไกการพา และการดูดซับ (adsorb) ที่ membrane ซึ่งอาจเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis แม้ว่าผลดีประการนี้จะไม่เป็นที่แน่ชัด (26)

1.5 สามารถปรับอัตราการขจัดน้ำออกจากผู้ป่วยให้เหมาะสมได้ตลอดเวลา มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงสภาวะน้ำในร่างกายอย่างรวดเร็ว

1.6 สามารถขจัดน้ำได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้ไม่มีข้อจำกัดในการให้สารน้ำ เช่น การ total parenteral nutrition, blood products หรือ ยาที่ต้องฉีดเข้าหลอดเลือดดำอื่นๆ

1.7 ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิควิธีการทำ CRRT ให้มีความสะดวกต่อผู้ปฏิบัติ และปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยมากขึ้น

ข้อมูลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการทำ CRRT มีข้อดีเหนือกว่าการทำ IHD

Van Bommel (27) ได้ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 92 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ IHD และการทำ CRRT แบบ CAV-HDF โดยเก็บข้อมูลทั้งในส่วนของคุณลักษณะทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการประเมินความรุนแรงของโรคโดย APACHE II Score เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่าผู้ที่ได้รับการทำ CAV-HDF แม้จะมีความดันโลหิตต่ำมากกว่า มีความรุนแรงของโรคมากกว่า อวัยวะที่ทำงานล้มเหลวมีมากกว่า แต่กลับมีการอัตราการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตน้อยกว่า มีการแก้ไขภาวะความเป็นกรดในเลือดและ ความไม่สมดุลของเกลือแร่ต่างๆ ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการทำ IHD (28)

Clark (29) พบว่า การทำ IHD 5.9 ครั้งต่อสัปดาห์ ($K_{urea} = 160$ มิลลิลิตรต่อนาที) มีประสิทธิภาพการควบคุมภาวะความสมดุลของระบบเกลือแร่เทียบเท่ากับการทำ CVH ในปริมาณอัลตราฟิวเตรชั่นที่ไม่มาก ประมาณ 941 มิลลิลิตร ต่อชั่วโมง ($K_{urea} = 160$ มิลลิลิตรต่อนาที)

พบว่าการทำ CRRT มีการควบคุมการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตได้ดี ทำให้มีผลต่อระบบการแลกเปลี่ยนก๊าซไม่มากนัก เนื่องจากการที่สามารถควบคุมดึงน้ำได้อย่างต่อเนื่องคงที่ตลอดเวลา ทำให้มี ventricular filling pressure ดีขึ้นทำให้แก้ไขภาวะน้ำเกินในปอดได้ดีขึ้น การนำออกซิเจนไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับการทำ IHD มีข้อสังเกตว่าการที่นำเนื้อเยื่อตัวกรองชนิดที่มีสารประกอบเซลลูโลสที่เป็น Bioincompatibility มาใช้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นตัวกรองที่ใช้กับการทำ IHD อาจเป็นสาเหตุกระตุ้นให้มีปฏิกิริยาต้านสาร ทำให้เกิดความดันโลหิตที่ไม่คงที่ได้ (30)

มีการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาของการมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งศึกษาจากระยะเวลาที่ต้องทำการฟอกเลือดกับช่วงระยะเวลาที่ไม่มีปัสสาวะ (Oliguria) พบว่าการทำ CRRT มีระยะเวลาที่ไม่มีปัสสาวะสั้นกว่าการทำ IHD ที่ใช้ตัวกรองที่มีเซลลูโลสเป็นส่วนประกอบ (31) นอกจากนี้ยังพบว่าการทำ CRRT ที่ใช้ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ ชนิด Polyacrylonitrile มีระยะเวลาการฟื้นตัวของไตเร็วกว่า และมีระดับครีเอตินินในเลือดเมื่อออกจากโรงพยาบาลน้อยกว่าการทำ IHD ที่ใช้ตัวกรองชนิดเซลลูโลส Cellulose acetate base

Schiffli (32) ได้ทำการศึกษา ผู้ป่วยในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติจำนวน 72 รายที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ได้รับการฟอกเลือด IHD พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดแบบทุกวันมีอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ IHD แบบวันเว้นวัน

มีการศึกษา Randomized Controlled Trial ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลที่ได้จากการรักษาในแต่ละวิธี พบว่าการรักษาด้วยวิธีการทำ IHD หรือการทำ CRRT ไม่มีความแตกต่างในด้านอัตราการอยู่รอดหรือการฟื้นตัวของไต การศึกษาของ Tonelli (33) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 600 ราย ไม่พบความแตกต่างของอัตราการตายระหว่างการฟอกไตแบบเป็นครั้งคราวหรือการฟอกไตแบบต่อเนื่อง การศึกษาของ Canadian study (34) พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วย ที่ได้รับการทำการฟอกไตอย่างต่อเนื่องสูงกว่าการฟอกไตเป็นครั้งคราวอย่างมีนัยสำคัญ (CRRT 71.9% VS IHD 42.2 , P = 0.001) แต่การศึกษาของ Metha (35) พบว่าไม่สามารถที่จะทำการเปรียบเทียบผลที่ได้หรืออัตราการตายจากการรักษาของทั้งสองกระบวนการ เนื่องจากมีความแตกต่างกันมากในแต่ละตัวแปร ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยจากตัวผู้ป่วยหรือปัจจัยด้านโรคที่เป็นภาวะต่างๆที่เกี่ยวข้อง รวมถึงวิธีการศึกษา ดังนั้นการเลือกวิธีการรักษาไม่ว่าจะเป็นวิธีใดควรพิจารณาตามความเหมาะสมโดยยึดลักษณะอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ รวมถึงความสามารถในการให้การรักษาของแต่ละสถาบัน สิ่งสำคัญน่าจะอยู่ที่การเพิ่มศักยภาพของสถาบันนั้นให้สามารถให้การรักษาได้ทั้งสองรูปแบบนั่นเอง

ภาวะที่ได้รับประโยชน์จากการทำ CRRT

แม้ว่าข้อบ่งชี้ในการเริ่มการรักษาด้วยการฟอกไตอย่างต่อเนื่องยังไม่ชัดเจน แต่พบว่า การฟอกเลือดอย่างต่อเนื่อง มีความเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับภาวะดังต่อไปนี้ (36)

1. ปัญหาด้านหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular failure) ที่เกิดจากหัวใจมีความผิดปกติโดยตรง หรือเกิดจากภาวะอื่นๆ ที่กระตุ้นให้หัวใจทำงานผิดปกติ เช่น ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด ระหว่างการทำ CRRT นั้น จะมีการดึงสารน้ำและของเสียออกจากร่างกายผ่านทางอัลตราฟิลเตรท เป็นกระบวนการที่เกิดอย่างต่อเนื่องไปซ้ำๆ ทั้งวันทั้งคืนทำให้น้ำที่อยู่ในบริเวณนอกหลอดเลือดไหลกลับเข้ามาทดแทนน้ำที่โดนดึงออกจากหลอดเลือดได้ทัน (Refilling) ทำให้ความดันในหลอดเลือดมีค่าคงที่ (Hemodynamic Tolerance) ร่างกายไม่มีภาวะการสูญเสียน้ำเกินภาวะสมดุลปกติ (Hypovolemia) เนื่องจากมีการเติมสารน้ำกลับมาจากส่วนของสารน้ำทดแทน (Replacement Fluid) สามารถทำการเปลี่ยนแปลงอัตราการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ ได้ตลอดเวลา ในขณะที่การทำ IHD มีข้อจำกัดในเรื่องของระยะเวลาการทำในผู้ป่วยที่มีปัญหาน้ำเกิน (Volume overload) อาจไม่สามารถทนต่อการดึงน้ำปริมาณมากออกจากร่างกายในระยะเวลาอันรวดเร็วได้ อาจมีผลทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงได้ ในภาวะปกติร่างกายจะปรับตัวชดเชยมีการขาดสารน้ำภายในหลอดเลือด โดยการเพิ่ม Cardiac output และมีหลอดเลือดหดตัว เพื่อเพิ่ม Preload และเพิ่มความดันโลหิตขึ้น แต่ในการทำ IHD จะมีการสูญเสียกลไกดังกล่าวไป รวมถึงผู้ป่วยอาจมีกระบวนการอักเสบ (Inflammation Process) เกิดขึ้นในร่างกาย มีการหลั่งสารตัวกลาง (Mediators) ต่างๆ ออกมาในกระแสเลือด ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจทำงานลดลง ทำให้กลไกการชดเชยดังกล่าวยิ่งลดลง แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอาจไม่สามารถทนต่อการเปลี่ยนแปลงสารน้ำในหลอดเลือดที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วได้ การลดลงของความดันโลหิตที่เกิดจากขบวนการฟอกเลือด อาจส่งผลต่อผลการฟื้นตัวของไตภายหลังการรักษาได้ ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การทำ CRRT จึงมีความเหมาะสมมากกว่า แม้ผู้ป่วยจะมีปัญหาน้ำเกินในปริมาณมากหรือมีภาวะช็อกเกิดขึ้นก็ตาม
2. ภาวะเมตาบอลิซึมสูง (Hypercatabolism) ผู้ป่วยที่มีภาวะเมตาบอลิซึมที่สูง ย่อมมีความต้องการพลังงานมากกว่าคนปกติ มีความต้องการแคลอรีสูงขึ้น เพื่อให้ร่างกายนำไปใช้เพื่อรักษาสภาพสมดุลของพลังงานที่สูญเสียไป การทำ CRRT จะทำให้สามารถควบคุม

ปริมาณน้ำที่เข้าออกให้สมดุลมากกว่า มีความปลอดภัยกว่า ทำให้การได้รับสารอาหารเพียงพอต่อความต้องการมากกว่า การทำ IHD ที่อาจมีความเสี่ยงในการดึงสารน้ำออกจากร่างกายจนทำให้เกิดการไหลเวียนของโลหิตที่ไม่คงที่

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ความเพียงพอจากการฟอกเลือดอาจมีผลต่อผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้ (37) พบว่า Kt/V ของการทำ CRRT สามารถควบคุมการเปลี่ยนแปลงของภาวะเมตาบอลิซึม ได้ดีกว่า การทำ IHD ซึ่งมีสาเหตุมาจากการมีภาวะสมดุลของการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องระหว่างส่วนต่างๆในร่างกาย

3. ผู้ป่วยที่มีสมองบวม (Cerebral edema) ภาวะความไม่สมดุลจากการฟอกเลือด (Dialysis Equilibrium) เป็นลักษณะความผิดปกติทางระบบประสาท ที่มีความรุนแรงน้อย เช่น อาการปวดศีรษะ อาการชัก ไปจนถึงทำให้หมดสติ หรือตาย ที่มีสาเหตุจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในสมอง จากการลดระดับออสโมลาลิตีในเลือดระหว่างขบวนการฟอกเลือด ซึ่ง Ronco (38) และคณะ พบว่า การทำ CRRT ทำให้มีการไหลเวียนของน้ำระหว่างเซลล์ในสมองน้อยกว่าการทำ IHD อย่างชัดเจน ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะ อาทิ การมีภาวะสมองบวมที่เกิดจากการขาดเลือดในสมอง หรือ การได้รับอุบัติเหตุทางสมอง การทำ CRRT จะมีการเปลี่ยนแปลงระดับออสโมลาลิตีในเลือดด้วยอัตราคงที่ต่อเนื่อง ทำให้ลดการเกิดภาวะความไม่สมดุลจากการฟอกเลือด

ส่วนภาวะอื่นๆ ที่มีหลักฐานพบว่าการทำ CRRT อาจมีประโยชน์ได้แก่

1. ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด

มีการวิพากษ์วิจารณ์กันอย่างกว้างขวาง ในเรื่องการทำ CRRT ว่าจะสามารถกำจัดสารตัวกลาง (mediators) ที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบในร่างกายได้หรือไม่ ซึ่งนำมาสู่ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ดีขึ้น (39) การตั้งสมมุติฐานการกำจัดสาร mediators ต่างๆ ในภาวะที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสิ่งที่มีความน่าสนใจ มีทั้งการศึกษาที่เห็นด้วยกับที่ไม่เห็นด้วย มีความเห็นว่าขบวนการฟอกเลือดไม่น่าจะมีผลต่อกลไกของร่างกายในส่วนของ Autocrine หรือ Paracrine ที่หลั่งสาร mediators ที่มีผลต่อขบวนการการอักเสบหรือไม่น่าจะมีผลในการกระตุ้น adhesive molecule ต่างในร่างกาย อีกทั้ง พบว่าสาร Tumor Necrotic Factor (TNF) ที่เป็นสารที่มีความสำคัญในขบวนการอักเสบ เป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ มี Molecular weight 54000 Daltons ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่า cut-off ขนาดหน้าตัดของตัวกรอง ซึ่งไม่น่าจะถูกกำจัดออกไปได้ นอกจากนี้คุณสมบัติการดูดซับ

สารต่างๆ ของตัวกรอง (membrane adsorption) อาจถึงจุดอิ่มตัวทำให้ลดความสามารถดังกล่าว ในขณะที่เดียวกันการกำจัดสารต่างๆ อาจกำจัด mediators ตัวที่ดีที่ช่วยลดกระบวนการอักเสบออกไปด้วยก็ได้ ดังนั้น ขบวนการ การทำ CRRT จึงให้ทั้งผลดีและผลเสียได้

2. ภาวะการหายใจผิดปกติ Adult respiratory distress syndrome

มีการศึกษาพบว่าการทำ CRRT สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เมื่อเทียบกับการรักษา แบบ supportive โดยทำให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซได้ดีขึ้น รวมถึงการกำจัดน้ำที่เกินจากหลอดเลือดที่อยู่นอกระบบการไหลเวียนของปอดด้วยการดึงน้ำผ่านขบวนการอัลตราฟิลเตรชัน พบว่ามีส่วนช่วย

3. Cardiopulmonary bypass การทำ CRRT มีจุดประสงค์ ที่จะช่วยกำจัดปาราน้ำ ที่เกินจากการให้น้ำผู้ป่วยเกินปกติเพื่อการเตรียมตัวก่อนการผ่าตัด และลดความจำเป็นในการให้ส่วนประกอบต่างๆ ของเลือด ในขณะที่มีการลดลงของความดันโลหิต

4. การได้รับอุบัติเหตุจากแรงกดกระแทก (Crush syndrome) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารไมโอโกลบิน ซึ่งเป็นสารที่พบในกล้ามเนื้อ มีขนาดโมเลกุลใหญ่ประมาณ 17800 ดาลตัน พบว่าการทำ CRRT มีส่วนในการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากภาวะดังกล่าวได้ (40)

5. ภาวะเลือดเป็นกรด Lactic acidosis

มีการศึกษารายงานการว่า การทำ CRRT สามารถลดระดับ กรดแลคติกได้ โดยพบว่าการลดระดับกรดแลคติก จะช่วยทำให้ระบบเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติกลับเข้าสู่ภาวะสมดุลได้เร็วขึ้น ค่าระดับกรด Lactic ที่ปกติจะช่วยทำให้ระบบการไหลเวียนเลือดและระบบการหายใจดีขึ้น (41)

6. Chronic heart failure

ในขณะที่ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการให้ยาขับปัสสาวะร่วมกับการให้สารที่ช่วยขยายหลอดเลือด จากการที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรัง การทำ CRRT จะช่วยดึงน้ำอัลตราฟิลเตรชันเพื่อควบคุมปริมาณน้ำในร่างกาย (42)

ภาวะแทรกซ้อนของการทำ CRRT

ได้แสดงภาวะแทรกซ้อนของการทำ CRRT ไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ภาวะแทรกซ้อนของการทำ CRRT (8)

Clinical	Technical
Bleeding	Vascular access malfunction
Hematoma	Circuit clotting
Thrombosis	Circuit explosion
Infection and sepsis	Catheter and circuit kinking
Allergic reactions	Insufficient blood flow
Hypothermia	Line-catheter disconnection
Nutrient losses	Air embolism
Insufficient blood purification	Fluid balance errors
Hypotension, arrhythmias	Loss of efficiency

ผลกระทบของการฟอกเลือดต่อผลการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

ปัจจุบัน แม้ว่าการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจะดีขึ้นตามลำดับ มีการพัฒนากระบวนการฟอกเลือดให้มีประสิทธิภาพขึ้น แต่อัตราการตายจากผู้ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ต้องได้รับการฟอกเลือดไม่ได้ลดลงตาม มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการช่วยระดับประคองภาวะไตวายเฉียบพลันไตวายเฉียบพลันด้วยวิธีการฟอกเลือดอาจมีผลเสียต่อผลการรักษาหรือเพิ่มอัตราการตายได้ (43,44) โดยอาจมีผลต่อระยะการดำเนินโรค นอกเหนือไปจากโรคที่เป็นอยู่ดั้งเดิมหรือภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดขึ้นจากตัวผู้ป่วยเอง มีรายงานว่าอุปกรณ์ที่เป็นส่วนประกอบในวงจรการฟอกไตซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย อาจเป็นสาเหตุให้ร่างกายมีขบวนการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมจนเกิดปฏิกิริยาการอักเสบเพิ่มมากขึ้นได้ ส่งผลให้การฟื้นตัวของการทำงานของไตช้าลงได้

แม้จะยังหาสรุปได้ไม่ชัดเจนนักในเรื่องกระบวนการฟอกเลือดกับผลการรักษา มีการศึกษาพบว่าการทำการฟอกเลือดแบบ IHD อาจทำให้ภาวะไตวายเป็นอยู่นาน ซึ่งสามารถตรวจยืนยันได้จากการตรวจพยาธิสภาพการเกิดการตายของท่อไต (focal areas of fresh tubular

necrosis) (45) และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ามีหลายปัจจัยที่อาจทำให้ชบวนการการฟอกเลือดมีผลกระทบต่อผลการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ปัจจัยที่ทำให้ชบวนการการฟอกเลือดมีผลกระทบต่อผลการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

Dialysis modality
Intermittent hemodialysis
Continuous renal replacement therapies:
Continuous arteriovenous hemofiltration/hemodialysis
Continuous venovenous hemofiltration/hemodialysis
Peritoneal dialysis
Dialyzer biocompatibility
Dialyzer performance
Efficiency
Flux
Dialysis delivery
Timing of initiation
Intensity of dialysis
Adequacy of dialysis

ชนิดของตัวกรอง

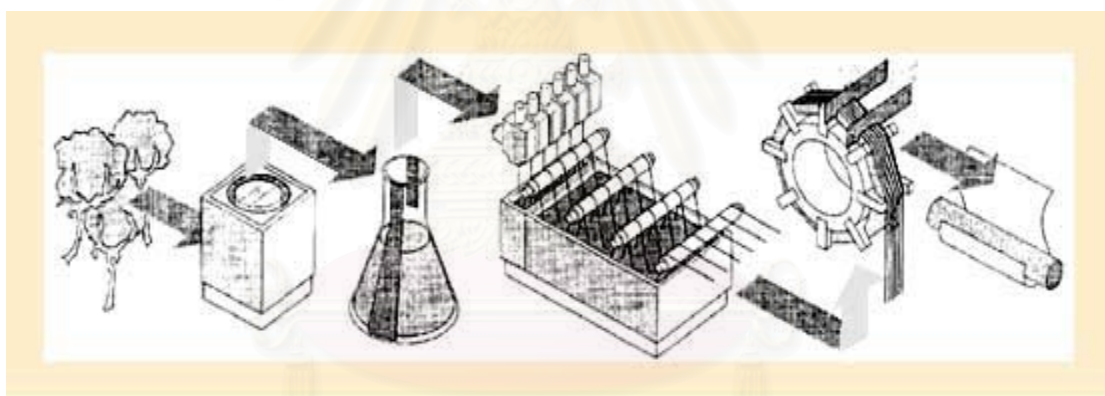
ตัวกรอง (Dialyzer / Hemofilter) เป็นส่วนประกอบหนึ่งที่มีความสำคัญในวงจรการฟอกเลือด เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการรักษา ตัวกรองผลิตมาจากสารชีวภาพหลายประเภทสามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภท ดังนี้

1. Unsubstituted Cellulose

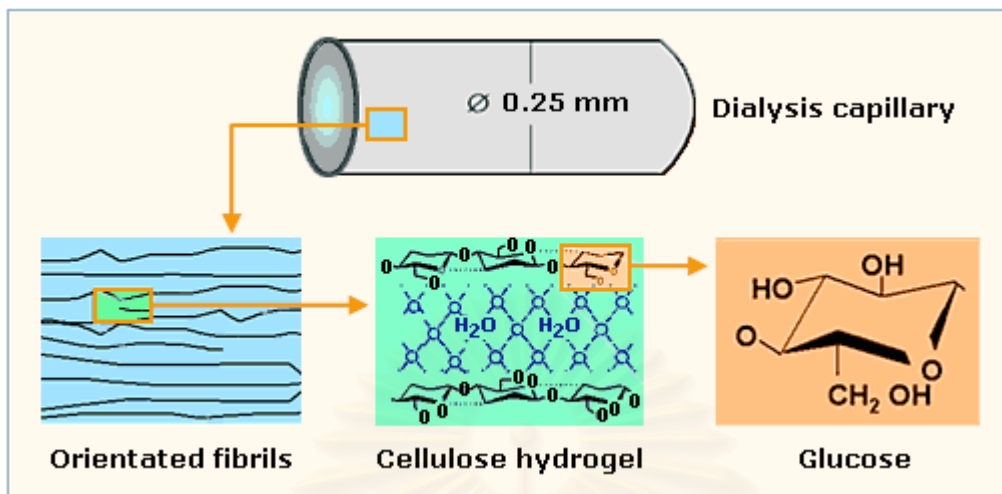
เป็น เยื่อกรอง (membrane) ชนิดแรกที้นำมาใช้ในชบวนการการฟอกไต เซลลูโลสเป็นโครงสร้างของผนังเซลล์ของพืช เป็นสารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติอยู่ในรูปของ Polysaccharide(46) มีส่วนประกอบพื้นฐานเป็นวง glucosan เรียงตัวกันเป็นเส้นตรง เมื่อนำเอา

เซลลูโลสไปผ่านขบวนการทำให้บริสุทธิ์และทำให้เป็นแผ่นหรือ fiber ก็จะทำให้เรียกว่า Regenerated cellulose สารเหล่านี้มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic polymer รวมกับน้ำได้ดีในระดับโมเลกุล (รูปที่ 8) สารนี้ยังประกอบไปด้วยรูกรอง (pore) เล็กๆ จำนวนมากทำให้มีคุณสมบัติในการให้สารต่างๆ ซึมผ่านได้ดี โดยที่สารโมเลกุลใหญ่ เช่น albumin ไม่สามารถซึมผ่านไปได้ ลดการสูญเสียโปรตีนในเลือด มีความทนทานแข็งแรง ทำให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมในการทำเป็น semipermeable membrane สามารถสร้างให้มีรูปร่างตามต้องการได้

เนื่องจากโครงสร้างของเยื่อกรองชนิดเซลลูโลสจะคล้ายคลึงกับ lipopolysaccharide ของผนังเซลล์บนเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา จึงก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์และระบบภูมิคุ้มกันต้านทานได้ ต่อมาพบว่ามียากลุ่มไฮดรอกซี (hydroxyl) อยู่อิสระบนผิวของเยื่อกรองชนิดนี้เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายได้ เรียกว่า ภาวะนี้ว่า ภาวะ Bioincompatibility แต่เนื่องจาก membrane ชนิดนี้มีราคาถูกจึงยังคงมีที่ใช้อยู่บ้าง



รูปที่ 8 การผลิต cellulose membrane cellulose ที่ได้มาจากธรรมชาติจะถูกทำให้บริสุทธิ์และนำมาละลาย สารที่ได้จะถูกรีดผ่าน spinnerets และทิ้งไว้ให้ precipitate หลังจากนั้นจะนำไปทำความสะอาดแล้วนำไปปั่นและตัดออกเป็นมัด



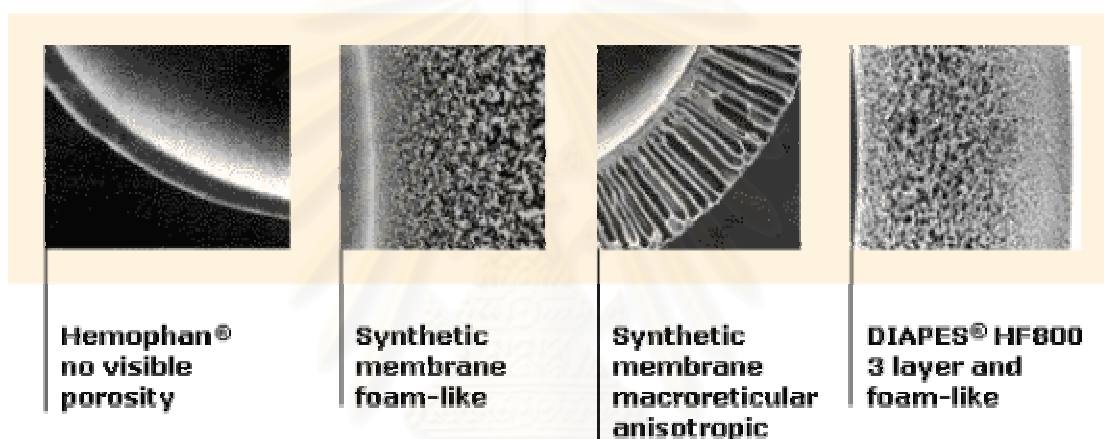
รูปที่ 9 แสดงส่วนประกอบของ Cellulose membrane

2. Substituted (Modified) Cellulose

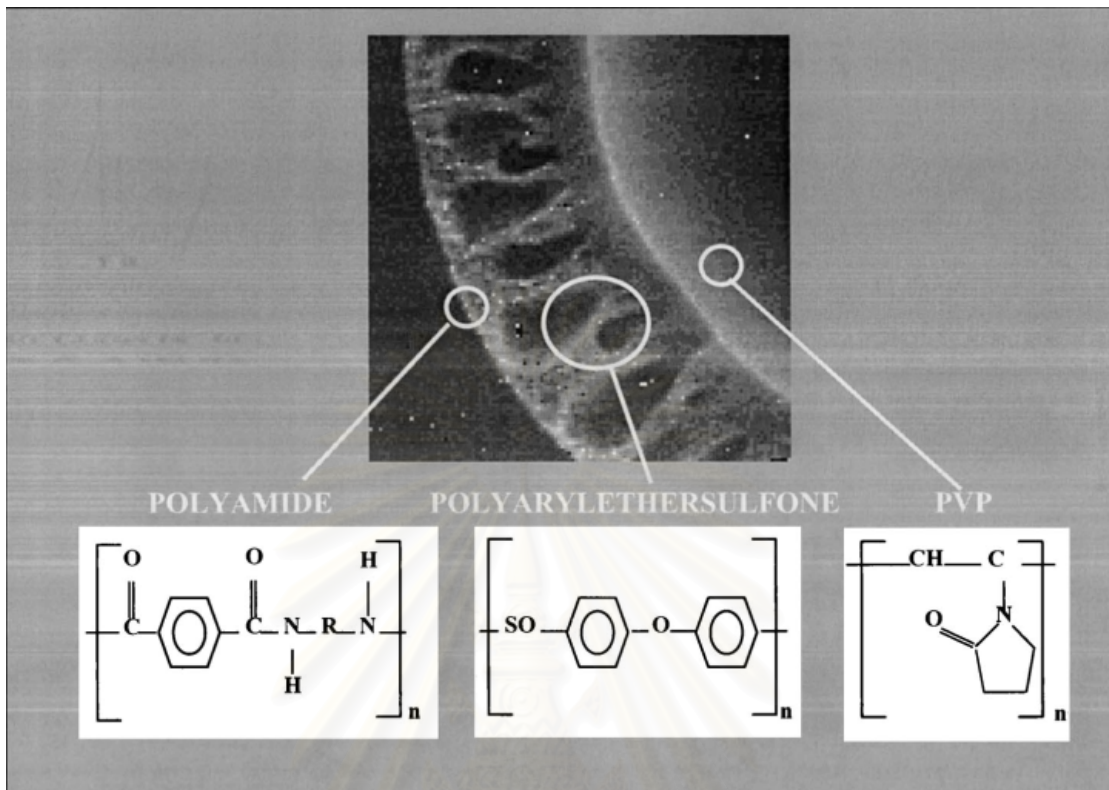
ส่วนประกอบสำคัญของเซลลูโลส คือ cellobiose มีโครงสร้างเป็นรูปวงแหวนซึ่งมีไฮดรอกซี 3 กลุ่ม (รูปที่ 9) ซึ่งไฮดรอกซีเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ เซลลูโลสมีคุณสมบัติ hydrophilic กลุ่มไฮดรอกซีเหล่านี้สามารถกระตุ้น biochemical reactivity ได้ระหว่างการฟอกเลือด ทำให้มีลักษณะเป็น bioincompatibility membrane ดังนั้นจึงมีการปรับปรุงโครงสร้างของ cellulose โดยการนำเอาโมเลกุลอื่นเข้าไปแทนที่ hydroxy group เหล่านี้ โดยการนำกลุ่ม acetyl แทนที่กลุ่ม hydroxyl บนเยื่อกรองเซลลูโลส ซึ่งไม่มีคุณสมบัติการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดเยื่อกรองชนิด cellulose acetate (CA), cellulose diacetate (CD) มีการแทนที่กลุ่ม hydroxyl ประมาณ 70-80%, และ cellulose triacetate (CTA) มีการแทนที่ กลุ่ม hydroxyl เกือบ 100% เยื่อกรองนี้มีคุณสมบัติ hydrophobic มากกว่าเยื่อกรองแบบเซลลูโลสปกติ จึงมีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์น้อยกว่าในกลุ่มเซลลูโลส นอกจากนี้การแทนที่ด้วย กลุ่ม acetyl ยังทำให้ pore size มีขนาดใหญ่ขึ้น สารต่างๆจึงผ่าน membrane ได้ดีขึ้น มีความสามารถในการกรองดีขึ้นเมื่อเทียบกับ unsubstite cellulose (47)

3. Synthetics membrane

เป็นเยื่อกรองที่ใช้สารที่สังเคราะห์ขึ้นโดยไม่มีส่วนประกอบของเซลลูโลส เยื่อกรองชนิดนี้สังเคราะห์มาจาก polymer มีคุณสมบัติที่ทำให้น้ำผ่านได้ดีเนื่องจากมี Pore size ขนาดใหญ่ มีการกระตุ้น Bioincompatibility ต่ำ แต่มีความแข็งแรงน้อยกว่าเซลลูโลสจึงต้องสร้างให้มีความหนาเพื่อให้ทนต่อแรงดันสูงๆได้ สารเหล่านี้ ได้แก่ polyacrylonitrile (PAN), polysulfone, polycarbonate, polyamide และ polymethylmethacrylate (PMMA) โดยเยื่อกรองสังเคราะห์จะมีการกระตุ้นระบบ complement และเกิดเซลล์อักเสบน้อยกว่าเยื่อกรองชนิดเซลลูโลส

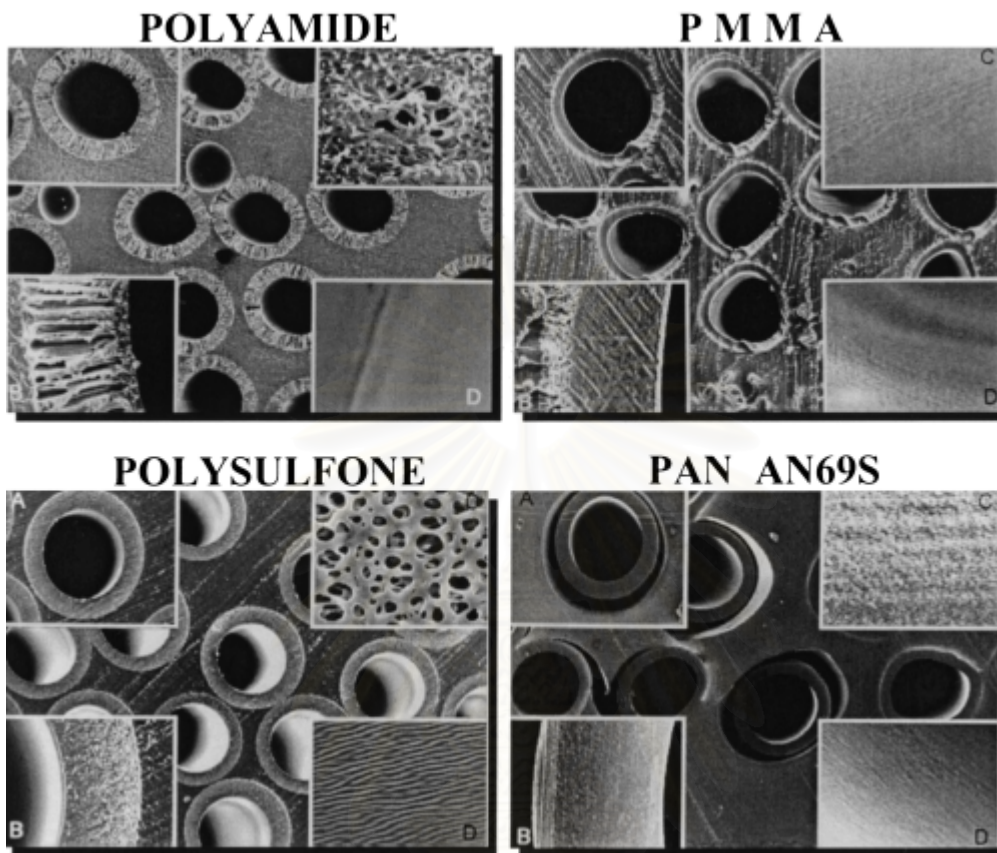


รูปที่ 10 รูปแสดงถึงผิวของตัวกรองชนิดต่างๆ



รูปที่ 11 แสดงถึงผิวของตัวกรองชนิดสังเคราะห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 12 ภาพหน้าตัดของตัวกรองชนิดสังเคราะห์ชนิดต่างๆ :

A – ภาพหน้าตัด , B:- ภาพหน้าตัด (ขยาย) C:- ผิวภายนอก, D:- ผิวภายใน

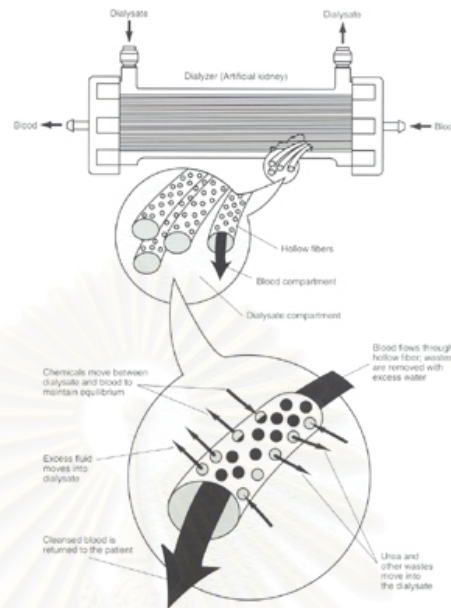
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 การจำแนกประเภทของเยื่อตัวกรอง

Group	Membrane	Structure
Cellulose	Cellulose Cuprophane	Glucosan rings with free hydroxyl (OH ⁻) groups. Dissolution of purified cellulose in ammonia solution of cupric oxide.
Substituted cellulose	Cellulose acetate (CA) Cellulose diacetate (CDA) Cellulose triacetate (CTA) Hemophane Excebrane	Substitution of increasing proportion of OH ⁻ with acetate results in CA, CDA, and CTA, respectively. Substitution of OH ⁻ with diethylaminoethyl Synthetic block polymers covalently bound to OH ⁻ . Additional synthetic surface containing oleyl alcohol and vitamin E.
Synthetic	Polyacrylonitrile (PAN) Polysulfone (PS) Polyamide (PA) Polymethylmethacrylate (PMMA) Polycarbonate	

ตารางที่ 9 ตารางเปรียบเทียบระหว่าง cellulosic membrane กับ synthetic membrane (48)

Chemical composition	Cellulosic	Synthetic
Structure	Homogeneous	Asymmetrical
Porosity	Hydrogel	Microporous
Interaction with water	Hydrophilic	Hydrophobic
Thickness	Small	Large
Biocompatibility	Low	High
Electrical charges	Mixed	Negative
Hydraulic permeability	Low flux	High flux



รูปที่ 13 ลักษณะ Hollow fiber dialyzer

Biocompatibility

มีรายงานว่าอุปกรณ์ที่เป็นส่วนประกอบในวงจรการฟอกไต ซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย อาจเป็นสาเหตุให้ร่างกายมีขบวนการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเพิ่มมากขึ้นได้ เรียกว่าภาวะดังกล่าวว่า **Bioincompatibility** (49)

Biocompatibility เป็นภาวะที่ร่างกายไม่เกิดปฏิกิริยาการอักเสบต่อสารชีวภาพซึ่งเป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย แต่เมื่อสารเหล่านี้สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบเกิดขึ้น จะเรียกว่าภาวะ Bioincompatibility

ตัวกรองชนิด Cuprophane มีความสามารถในการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ เลือดที่ผ่านตัวกรองออกมาจะมีชิ้นส่วนของระบบคอมพลีเมนต์เพิ่มขึ้น (50) ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ก็มีความสามารถในการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์เช่นกัน ตัวกรอง PAN แต่กลับไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของชิ้นส่วนของระบบคอมพลีเมนต์ จากเลือดที่ไหลผ่านตัวกรอง อันมีผลมาจากคุณสมบัติการดูดซับชิ้นส่วนดังกล่าวได้

มีการศึกษาที่เป็น Randomized Study พบว่าการใช้ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ PAN, PMMA, Polysulfone ได้ผลของการรักษาดีกว่าการใช้ตัวกรองชนิดเซลลูโลส (51, 52, 53)

พบว่าการศึกษาในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบ Uni variate พบว่า การใช้ตัวกรองที่มี Biocompatibility ในการฟอกไตอย่างเฉียบพลัน IHD มีผลกระทบต่อผลการรักษา โดยไม่ขึ้นค้ำึงถึงความรุนแรงของโรค (54)

กลไกในกระบวนการกระตุ้นการอักเสบจากการสัมผัสพื้นผิวตัวกรอง

ในขณะที่เลือดสัมผัสกับเนื้อเยื่อตัวกรอง หรือไม่ว่าจะเป็นสารประกอบหรือสารเคมีต่างๆ ในวงจรที่ใช้ในกระบวนการฟอกเลือด ล้วนแล้วแต่ถือเป็นสารแปลกปลอมต่อร่างกาย สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสารแปลกปลอมต่างๆ ได้ ทั้งในส่วนของระบบ humoral pathways ได้แก่ระบบ complement, ระบบ coagulation, และระบบ kallikrein และยังกระตุ้น cellular pathways ได้แก่ neutrophils, monocytes, lymphocytes และเกร็ดเลือด ระบบที่ได้รับการศึกษามากที่สุดได้แก่ระบบ complement พบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนหลายชนิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ bioincompatibility

ตารางที่ 10 ระบบที่ถูกกระตุ้นในระหว่างการฟอกเลือด

Pathways	Products of activation
Humoral <ul style="list-style-type: none"> • Complement • Coagulation • Contact 	<ul style="list-style-type: none"> • C3a, C5a, C5b-9, CD11/CD18 • Thrombin, fibrin split products • Kinins
Cellular <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophils • Monocytes • Lymphocytes • Platelets 	

1. Complement Activation

ในปี ค.ศ.1980 เริ่มมีการตรวจหาภาวะ biocompatibility โดยตรวจการกระตุ้นระบบ complement การพบผลิตภัณฑ์ของ common pathway (ได้แก่ C3a, C5a เป็นต้น) โดยไม่พบผลิตภัณฑ์ของ classical pathway (ได้แก่ C4a) เป็นการบ่งชี้ว่าน่าจะมีการกระตุ้นระบบ complement ผ่านทาง alternate pathway เป็นหลัก (55)

เยื่อกรองแต่ละชนิดมีความสามารถในการกระตุ้นระบบ complement ไม่เท่ากัน พบว่าเยื่อกรองแบบ cellulose acetate และ cuprophane กระตุ้นระบบ complement รุนแรงที่สุด โดยพบว่าระดับ C3a_{desArg} ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ C3a ในพลาสมาสูงสุดภายใน 15 (10-20) นาที หลังจากเริ่มฟอกเลือด แล้วจะค่อยๆ ลดลงจนถึงระดับปกติเมื่อหยุดฟอกเลือด (56) เยื่อกรองชนิด cellulose triacetate, hemophan และเยื่อกรองสังเคราะห์สามารถกระตุ้นระบบ complement ได้น้อยกว่าเยื่อกรองธรรมชาติ cellulose acetate และ cuprophane คุณสมบัติของตัวกรองที่เป็นส่วนกระตุ้น ได้แก่ส่วนของ Polysaccharide ของเซลลูโลส ที่เป็นกลุ่มไฮดรอกซีนั่นเอง

ความสำคัญทางคลินิกของผลิตภัณฑ์จากการกระตุ้นระบบ complement เช่น C5a สามารถทำให้เกิด leukopenia (เม็ดเลือดขาวต่ำ) เนื่องจากกระตุ้น adhesion molecules บนผิวของ neutrophils ร่วมกับ platelet activating factor สาร anaphylatoxin (C3a และ C5a) สามารถทำให้เกิดภาวะการขาดเลือด (Ischemia) ลด cardiac output เกิดมี pulmonary hypertension และทำให้เกิดภาวะ hypoxemia ตามมาได้ จากการกระตุ้น mast cell ให้หลั่ง histamine (57) นอกจากนี้การกระตุ้นระบบ complement อย่างเรื้อรัง ทำให้มีการกระตุ้น neutrophil ก่อให้มีการหลั่ง oxygen radicals, เอนไซม์ proteases ซึ่งทำให้มี catabolism ของโปรตีนเพิ่มขึ้น และอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อ เช่นไต เพิ่มมากขึ้นได้ การกระตุ้น monocyte ทำให้มีการหลั่ง cytokine และสาร β_2 -microglobulin ซึ่งก่อให้เกิดภาวะ amyloidosis ในการฟอกเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังได้

ตารางที่ 11 การกระตุ้นเซลล์และผลกระทบบที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการกระตุ้นระบบ complement

Target cells	Mediator(s)	Actions	Potential clinical consequences
Mast cells Basophils	Histamine Leukotrienes	Increase vascular permeability Smooth muscle contraction	First-use syndrome Pulmonary edema Peripheral edema Hypoxemia
Neutrophils	Leukotrienes Reactive oxygen species Proteases Platelet activating factor	Release of β_2 -microglobulin Polymerization of β_2 -microglobulin Upregulation of adhesion molecules Platelet activation Phagocytic abnormalities Endothelial damage	Neutropenia Altered immunity Tissue damage
Platelets	Thromboxane Prostaglandins	Aggregation Degranulation Adhesion to endothelial cells Coagulation	Thrombocytopenia Bleeding abnormalities Clotting abnormalities
Monocytes	Cytokines	ดูตารางที่ 12	ดูตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การกระตุ้นเซลล์และผลกระทบที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการกระตุ้นระบบ cytokine

Biological actions of interleukin-1	Potential clinical consequences
Fever, sleepiness, anorexia, myalgia, arthralgia, headache, gastrointestinal disturbances, hypotension	Fever, sleepiness, anorexia, myalgia, arthralgia, headache, gastrointestinal disturbances, hypotension
Proliferation of vascular smooth muscle cells Stimulation of platelet-derived growth factor Atherosclerotic plaques	Accelerated atherosclerosis
Synthesis of collagenases Osteoblast activation mRNA for phospholipase A ₂ and cyclo-oxygenase	Bone and joint disease
Suppression of albumin gene expression	Hypoalbuminemia
Muscle proteolysis Negative nitrogen balance	Muscle wasting

ตารางที่ 13 ผลของการกระตุ้น Complement โดยผ่าน Alternative pathway (58)

<p>1. Release of anaphylatoxins (C3a, C5a) leading to</p> <ul style="list-style-type: none"> Smooth muscle cell contraction Increase vascular permeability Release of histamine from mast cell
<p>2. Formation of membrane attack complex (C5b-9)</p> <ul style="list-style-type: none"> Activated of neutrophils Degranulation and release of granulocyte enzymes Production of reactive oxygen species
<p>3. Increase expression of adhesion receptors</p> <ul style="list-style-type: none"> Enhanced arachidonic acid metabolism (LTB₄) Activation of monocytes Increased transcription of IL-1 beta and TNF- alpha

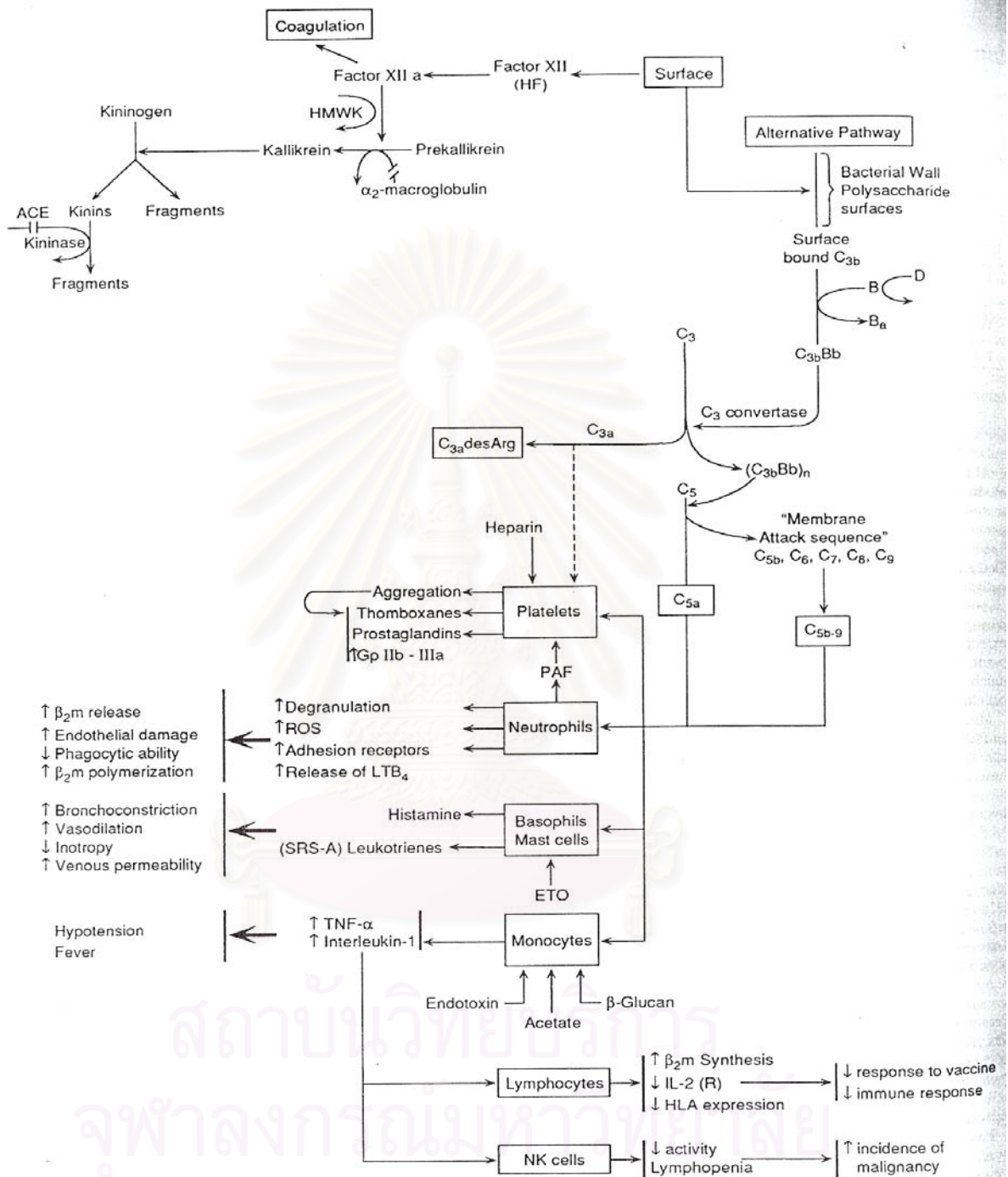


Fig. 1. Schematic diagram of multiple pathways involved in blood-membrane interactions.

รูปที่ 14 รูปแสดงขั้นตอนการสัมผัสระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อตัวกรอง (58)

2. Contact pathway activation

Coagulation และ Kallikrein pathways

มีการศึกษาใน 2 ระบบนี้ไม่มาก มีบางการศึกษาพบว่าเยื่อกรองบางชนิดสามารถกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือด (thrombogenic) ได้มากกว่าเยื่อกรองชนิดอื่น การเปรียบเทียบเยื่อกรองชนิด PAN สามารถกระตุ้น Hageman factor ได้มากกว่าเยื่อกรองชนิดอื่น อาจเนื่องมาจากมีประจุลบปริมาณมากบนผิวของเยื่อกรองชนิดนี้ ซึ่งยังมีผลต่อการกระตุ้น kallikrein และ bradykinin มากกว่าปกติอีกด้วย การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าผลิตภัณฑ์ของการกระตุ้น prostaglandin เช่น thromboxane มากขึ้นเมื่อใช้เยื่อกรองเซลลูโลส ซึ่งก่อให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ตามมาได้

ง. Cellular Pathway

3.1 Neutrophils

เกิดภาวะ neutropenia ได้อย่างรวดเร็วภายใน 2-3 นาที ได้รุนแรงสุดที่ 15 นาทีหลังจากเริ่มฟอกเลือดด้วยเยื่อกรองเซลลูโลสใหม่⁵⁹ เนื่องจากกระตุ้นระบบ complement บนผิวของ neutrophils มีตัวรับสำหรับ C3b, C5a, และ CD11b/CD18 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ cell adhesion ทำให้เกิดการจับกลุ่มของเม็ดเลือดขาวภายในหลอดเลือดในปอด (pulmonary leukocyte sequestration) มีผลให้เกิด leukopenia และ hypoxemia ความผิดปกติเหล่านี้จะค่อยๆ ดีขึ้นหลังดำเนินการฟอกเลือดในระยะหนึ่งและกลับเป็นปกติเมื่อหยุดฟอกเลือด

ผลิตภัณฑ์จากการกระตุ้น neutrophil ที่สำคัญได้แก่ reactive oxygen species (ได้แก่ O_2^- , OH^- , และ H_2O_2) ทำให้เกิดการทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อได้ มีหลักฐานว่าทำให้เกิดพยาธิสภาพในภาวะ myocardial ischemia และ reperfusion, cerebral ischemia, และ pulmonary fibrosis เป็นต้น และอาจมีความสำคัญในผู้ป่วยที่ทำ chronic hemodialysis ด้วยเยื่อกรองชนิด bioincompatible

3.2 Monocytes

การกระตุ้น monocyte ทำให้มีการหลั่ง interleukin-1 (IL-1) ออกมา IL-1 สามารถทำให้เกิดความผิดปกติตามมา เช่น ไข้, เม็ดเลือดขาวลดต่ำลง, มีการสร้าง acute-phase reactants จากตับเพิ่มขึ้น, และมีการหลั่งสาร β_2 -microglobulin มากขึ้น ส่วนกลไกการกระตุ้น monocyte อาจเกิดจาก complement เนื่องจากบนผิวเซลล์มีตัวรับของผลิตภัณฑ์ของ complement ด้วย

3.3 Lymphocytes

การฟกเลือดด้วยเยื่อกรองชนิดเซลลูโลส สามารถกระตุ้นให้ lymphocyte หลังสาร β_2 -microglobulin ได้

ตารางที่ 14 ผลที่เกิดขึ้นเมื่อเกิดการกระตุ้นระบบ complement

Blood components	Biological responses
Humoral components	
Complement system	Alternate pathway activation Anaphylatoxin (C3a, C5a) production
Coagulation system	Factor XII activation Intrinsic pathway activation Increased tissue plasminogen activator
Cytokines	Equivocal increased circulating levels
Cellular components	
Platelets	Platelet activation Increased platelet adhesion Thrombocytopenia Thromboxane A ₂ , adenosine Diphosphate (ADP) and platelet factor 4 release
Erythrocytes	Hemolysis (rare)
Neutrophils	Leukopenia Increased expression of adhesion molecules Degranulation and release of proteolytic enzymes Release of reactive oxygen species "Exhaustion" and decreased responsiveness to subsequent stimuli
Lymphocytes	T-lymphocytes activation Impaired T-lymphocyte proliferative response B-lymphocyte activation
Monocytes	Increased intracellular interleukin-1 mRNA and protein expression "Exhaustion" and decreased responsiveness to subsequent stimuli

ลักษณะทางคลินิกจากผลของการใช้เยื่อตัวกรอง

1. Hemodialysis-induced hypoxemia and pulmonary hypertension

ระดับของ partial pressure ของ arterial O_2 tension (PaO_2) จะลดลงประมาณ 10-15 มม.ปรอท ในระหว่างการฟอกเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้วยเยื่อกรอง cuprophan แต่เกิดขึ้นน้อยเมื่อใช้เยื่อกรองสังเคราะห์ ควรระมัดระวังในการเกิดภาวะ hypoxemia ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและโรคปอดอยู่เดิม มีหลักฐานการศึกษาบ่งชี้ว่าภาวะ bioincompatibility เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ hypoxemia กลไกสำคัญเกิดจากการกระตุ้นระบบ complement และ humoral factor ทำให้เกิดภาวะ pulmonary leukocyte sequestration (thromboembolism) นอกจากนี้ยังพบว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดโดยใช้เยื่อกรองเซลลูโลส แต่ไม่พบในเยื่อกรองสังเคราะห์ ส่วนกลไกของภาวะ pulmonary hypertension พบว่าสาร anaphylatoxin สามารถกระตุ้นให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้โดยตรง และยังกระตุ้นให้มีการสร้าง thromboxane และ leukotrienes ซึ่งกระตุ้นให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดอีกด้วย นอกจากนี้ anaphylatoxin ยังเพิ่ม vascular permeability และทำให้เกิด transient pulmonary interstitial edema ได้

ตารางที่ 15 ปฏิกิริยาการแพ้เยื่อกรอง (Dialyzer reactions)

	Type A – Anaphylactic	Type B – Mild
Incidence	Rare (< 5/100,000 dialyses)	Common (3 – 5/100 dialyses)
Onset	Usually first 5 min, up to 30 min	30 – 60 min
Symptoms	Moderate –severe Anaphylaxis Itching, urticaria, cough, abdominal cramps, dyspnea, burning, collapse, death	Mild Chest pain, back pain
Causes	<ul style="list-style-type: none"> - Ethylene oxide (previously common, now rare; patients often have IgE anti-ethylene oxide antibodies) - ACE inhibitors and AN69 membranes (activation of bradykinin system by membrane amplified by ACE inhibitors) - Bacterial contamination of dialysate in high flux dialysis - Re-used dialyzers (bacterial contamination, endotoxin, unknown causes) - Heparin allergy (rare) - Acetate dialysate 	<ul style="list-style-type: none"> - Unknown - Compliment activation?
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> - Stop dialysis immediately - Clamp lines and discard - Cardiopulmonary resuscitation if necessary - Intravenous antihistamines, steroids and adrenaline (SC or IM) if severe 	<ul style="list-style-type: none"> - Exclude other causes of chest pain - Supportive - O₂ - Continue dialysis
Outcome	Can be fatal	Symptoms usually resolve after 30 – 60 min
Prevention	<ul style="list-style-type: none"> - Seek cause - Avoid ethylene oxide sterilized dialyzers and rinse all dialyzers well, with increased volume - Stop ACE inhibitors, especially using AN69 or PAN membrane - Change membrane type - If occurs with different dialyzers on several occasions, try heparin free dialysis 	<ul style="list-style-type: none"> - Change from cellulose to modified cellulose or synthetic membrane - Re-using dialyzers may help

2. ปฏิกิริยาการแพ้เยื่อกรอง (Dialyzer reactions or hypersensitivity reactions)

แบ่งปฏิกิริยาการแพ้เยื่อกรองออกเป็น 2 ชนิด ชนิดที่ 1 (Type A) มีความรุนแรงจนทำให้เกิด anaphylaxis และ anaphylactic shock ได้ แต่พบได้น้อยมาก อุบัติการณ์น้อยกว่า 5 ครั้งต่อการฟอกเลือด 100,000 ครั้ง ส่วนชนิดที่ 2 (Type B) เป็นการแพ้ไม่รุนแรง พบได้บ่อยกว่าชนิดแรก อุบัติการณ์ประมาณ 3-5 ครั้งต่อการฟอกเลือด 100 ครั้ง

การแพ้เยื่อกรองชนิดรุนแรง (Type A) มักจะเกิดขึ้นภายใน 5 นาทีแรกจนถึง 30 นาทีตั้งแต่เริ่มการฟอกเลือด ผู้ป่วยอาจมีอาการคัน ใจ ปวดท้อง หอบเหนื่อย มีผื่นลมพิษขึ้น ความดันโลหิตอาจจะสูงขึ้นหรือต่ำลงก็ได้ บางรายอาจจะมีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน จุกแน่นหน้าอก รายที่มีอาการรุนแรงมากจะมีภาวะ shock ที่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ ลักษณะอาการเหล่านี้เข้าได้กับ hypersensitivity reaction ในผู้ป่วยบางรายจะเกิดการแพ้เมื่อใช้ตัวกรองชนิดเซลลูโลสเป็นครั้งแรก จึงมีผู้เรียกปฏิกิริยาการแพ้นี้ว่า “first use syndrome” ยังไม่ทราบชัดถึงสารที่เป็นตัวการที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดรุนแรงนี้

ส่วนปฏิกิริยาชนิดไม่รุนแรง (Type B) มักจะพบได้ภายใน 30-60 นาทีหลังจากเริ่มการฟอกเลือด อาการจะไม่รุนแรง เช่น มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือปวดหลัง เป็นต้น ยังไม่ทราบกลไกชัดเจนว่าเกิดจากอะไร ส่วนใหญ่อาการจะหายได้เองภายใน 30-60 นาทีหลังจากให้ O_2

ผลของ Biocompatibility กับภาวะไตวายเฉียบพลัน

มีการศึกษาพบว่าการเลือกใช้เนื้อเยื่อตัวกรองแต่ละชนิด มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน (60 – 64)

ตารางที่ 16 ตารางสรุปผลการศึกษาเรื่อง Biocompatibility กับตัวกรองแต่ละชนิดในด้าน
ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

Author	Year	Country	Publication Type	Trial Type	Patients (n)		Age* (y)		APACHE II Score*	
					BCM	BICM	BCM	BICM	BCM	BICM
Schiffli et al	1994	Germany	OA	RCT	26	26	64	65	24	24
Hakim et al	1994	USA	OA	CT	37	35	50	52	29	29
Schiffli et al	1995	Germany	OA	RCT	38	38	60	63	23	24
Kurtal et al	1995	Germany	OA	CT	25	32	65	64	21	23
Gastaldello et al	1996	Belgium	A	RCT	89†	45	NA	NA	24	23
Assouad et al	1996	USA	A	RCT	26	25	NA	NA	NA	NA
Himmelfarb et al	1998	USA	OA	CT	72	81	57	58	28	26
Jörres et al	1998	Germany	A	RCT	84	76	62	56	24	23
Albright et al	1998	USA	A	RCT	33	33	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: OA, original article; A, abstract; RCT, randomized controlled trial; CT, controlled trial where dialyzer assignment was performed in an alternating order; NA, not available.

*Mean values.

†Patients were randomized to either a low-flux (n = 41) or high-flux (n = 48) polysulfone dialyzer.

การศึกษาที่พบว่าการใช้ตัวกรองที่เป็น Bioincompatibility อาจมีผลกับอัตราการรอดชีวิตหรือผลการรักษา ได้แก่ Schiffli H (60) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดศัลยกรรมที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ IHD 52 ราย เปรียบเทียบการใช้ตัวกรองชนิด biocompatibility ได้แก่ AN69 กับตัวกรองชนิดเซลลูโลส คิวโปรแฟน (Cuprophane – CU) bioincompatibility พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานไม่ว่าจะเป็นเพศ อายุ ความรุนแรงของโรค ไม่แตกต่างกัน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง CU มีอัตราการตายสูงกว่า (35% versus 65%, $P = 0.052$) มีระดับของ C3a และ Leukotriene B₄ สูงกว่า และพบว่าอัตราการตายเกิดจากภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ CU (46% versus 15%, $P = 0.02$) เนื่องจากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ต้องหยุดการศึกษาไปก่อนกำหนด

Hakim et al (61) ได้ทำการศึกษาแบบ Prospective Controlled Trial ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันจำนวน 72 ราย เปรียบเทียบระหว่างการใช้ ตัวกรองแบบ CU และตัวกรองชนิดสังเคราะห์ (PMMA) ที่มีลักษณะเป็น Low flux ที่มีขนาดพื้นที่หน้าตัดใกล้เคียงกัน พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน แต่ในผู้ป่วยที่ใช้ CU พบว่ามีการฟื้นตัวการทำงานของไตน้อยกว่า (40% versus 85%; $P = 0.003$) ในผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกดี (non-oliguric) ดูเหมือนจะได้รับประโยชน์จากการใช้ตัวกรองชนิด PMMA มากกว่า (80% versus 40%; $P = 0.01$) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ใช้ PMMA และมีอัตราการรอดชีวิตนั้นได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 1 ครั้ง จึงอาจมีส่วนทำให้เกิดความไม่เท่าเทียมกันในการเปรียบเทียบการศึกษาได้

Himmelfarb et al (62) ทำการศึกษาผู้ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 153 ราย โดยการใช้ตัวกรอง Low flux ที่เป็น Biocompatibility ได้แก่ PMMA, Polysulfone เทียบกับตัวกรอง Bioincompatibility CU โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกัน พบว่าการใช้ตัวกรองที่มี Biocompatibility มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า (57% versus 46%; $P = 0.03$) และมีอัตราการฟื้นตัวการทำงานของไตดีกว่ากลุ่ม Bioincompatibility (64% versus 43%; $P = 0.001$) เมื่อศึกษารายละเอียดมากขึ้น พบว่าในกลุ่มที่เป็น non-oliguric ที่ใช้ตัวกรอง Biocompatibility มีอัตราการรอดชีวิตและการฟื้นตัวของไตดีกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง Bioincompatibility แต่ไม่กลุ่มที่ไม่มีปัสสาวะหรือมีปัสสาวะออกน้อย (oliguric) พบว่าผลที่ได้ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวอาจที่ความลำเอียง (Bias) เกิดขึ้นจากการแจกจ่ายตัวกรอง เนื่องจากให้แพทย์สาขาโรคไตเป็นผู้กำหนดการเลือกใช้ตัวกรองเอง แต่ยังคงมีความน่าเชื่อถือได้เนื่องจากเป็นการศึกษาโดยการรวบรวมจากหลายสถาบันรวมกัน (Multicenter)

ในขณะที่มีการศึกษาไม่สนับสนุนสมมุติฐานดังกล่าว มีหลายการศึกษาที่พบว่า การใช้ตัวกรองที่เป็น Biocompatibility ไม่มีผลกับอัตราการรอดชีวิต

Kurtal et al (63) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 57 ราย โดยเปรียบเทียบการใช้ตัวกรอง Low flux - Biocompatibility คือ CU กับ High flux - Bioincompatibility คือ PA ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกัน แต่มีสาเหตุการเป็นไตวายแตกต่างกัน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ PA มีสาเหตุการเป็นไตวายจากความดันโลหิตต่ำมากกว่า (40% versus 22%) ส่วนในกลุ่มที่ใช้ตัวกรอง CU มีสาเหตุการเป็นไตวายจากยามากกว่า (22% versus 12%) การศึกษาดังกล่าวพบว่าอัตราการรอดชีวิต และอัตราการฟื้นตัวของไตไม่มีความแตกต่างกัน แต่ดังที่กล่าวมาข้างต้น แม้ว่าการศึกษานี้ผู้ป่วยจะมีความรุนแรงของโรคไม่แตกต่างกัน แต่จะเห็นได้ว่าการพยากรณ์โรคที่ทำให้เกิดมีภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการใช้ยาน่าจะมีการพยากรณ์ของโรคดีกว่าการเป็นไตวายเฉียบพลันจากความดันโลหิตต่ำ

Gastaldello (64) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจำนวน 134 ราย โดยทำเป็น prospective, randomized, controlled study เปรียบเทียบตัวกรองสังเคราะห์ 3 ชนิด ได้แก่ Low flux คือ PS , High Flux คือ PS ซึ่งเป็นตัวกรองที่มี Biocompatibility เช่นเดียวกัน และตัวกรองธรรมชาติชนิดเซลลูโลสไดอะซิเตท ผลการศึกษาพบว่าอัตราการตายที่ 60 วัน ไม่แตกต่างกัน

Assouad (51) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจำนวน 51 ราย โดยทำเป็น prospective, randomized, controlled study เปรียบเทียบตัวกรองสังเคราะห์ 2 ชนิด คือ

เซลลูโลสอะซิเตท (Cellulose Acetate-CA) กับ ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ PMMA พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน (64% versus 58%) การฟื้นตัวของไตไม่แตกต่างกัน (60% versus 42%)

Albright (65) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจำนวน 66 ราย โดยทำเป็น prospective, randomized, controlled study เปรียบเทียบตัวกรองสังเคราะห์ 2 ชนิด คือ Low flux คือ CA กับ High Flux คือ PS พบว่าอัตราการรอดชีวิตและการฟื้นตัวของไตที่ 30 วัน ไม่มีความแตกต่างกัน (76% versus 73% , 57% versus 39% ตามลำดับ)

Jörres (66) ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายจำนวน 66 ราย โดยทำเป็น prospective, randomized, controlled study เปรียบเทียบตัวกรองสังเคราะห์ 2 ชนิด คือ Low flux คือ CU กับ High Flux คือ PMMA พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

มีการศึกษาการศึกษาการไหลเวียนโลหิตและอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่ได้รับการฟอกเลือด โดยเปรียบเทียบการใช้ตัวกรองชนิดสังเคราะห์ สองชนิดได้แก่ ตัวกรอง PAN ซึ่งมีความเป็นประจุลบมากกว่าสามารถกระตุ้นสาร bradykinin ได้มากกว่า และ ตัวกรองชนิด Polysulfone ที่มีประจุเป็นกลาง ไม่กระตุ้น bradykinin ผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้ตัวกรองทั้งสองชนิดจะมีความดันโลหิตโดยเฉลี่ยต่ำลงในช่วง 6 นาทีแรก ประมาณ 1-3 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างตัวกรองทั้งสองชนิด พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม เมื่อใช้การวิเคราะห์ multivariate พบว่าอัตราการรอดชีวิตจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (APACHE II Score) ความต้องการการใส่ยาป้อนกระตุ้นหลอดเลือด ความผิดปกติของการทำงานของตับ (67)

จะเห็นได้ว่า การศึกษาที่แสดงมาจะเห็นได้ว่า แต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันมากในด้านของจำนวนผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การติดตามผลการรักษา ลักษณะประสิทธิภาพของตัวกรอง (Flux Property) จึงอาจไม่สามารถสรุปได้ว่าชนิดของตัวกรองที่เป็น Biocompatibility หรือ Bioincompatibility มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตหรือไม่ ซึ่งการศึกษาทั้งหมดทำในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบ IHD เท่านั้น ไม่มีการศึกษาที่ทำในการฟอกไตแบบ CRRT

ตารางที่ 17 ตารางแสดงลักษณะตัวกรองแต่ละชนิดในการศึกษาเรื่อง Biocompatibility
ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

Author	Year	BCM				BICM				
		Dialyzer	Material	Size (m ²)	Flux Property	Dialyzer	Material	Size (m ²)	Flux Property	
Schiffli et al	1994	Biospal 2400*	AN69	1.0	High-flux	Disscap 140E	CU	1.0	Low-flux	
Hakim et al	1994	B2-1.5H filtryzer	PMMA	1.5	Low-flux	FoCus-120	CU	1.2	Low-flux	
Schiffli et al	1995	Biospal 3000*	AN69	1.0	High-flux	Disscap 140E	CU	1.0	Low-flux	
			PAN150	PAN	1.0	High-flux	Lundia TC4N*	CU	1.0	Low-flux
Kurtal et al	1995	Polyflux 130	PA	1.3	High-flux	Alpha 600*	CU	1.3	Low-flux	
Gastaldello et al	1996	F60	PS	1.2	High-flux	Altraflux	CDA	1.7	High-flux	
		F6	PS	1.2	Low-flux					
Assouad et al	1996	NA	PMMA	NA	NA	CA110	CA	1.1	Low-flux	
Himmelfarb et al	1998	B2-1.5H filtryzer	PMMA	1.5	Low-flux	FoCus-120	CU	1.2	Low-flux	
			F6	PS	1.2	Low-flux	TAF12	CU	1.2	Low-flux
						C121	CU	1.2	Low-flux	
					COBE-300	CU	0.8	Low-flux		
Jörres et al	1998	NA	PMMA	NA	Low-flux	NA	CU	NA	Low-flux	
Albright et al	1998	F80	PS	1.8	High-flux	CA110	CA	1.1	Low-flux	

Abbreviations: PAN, polyacrylonitrile; AN69, acrylonitrile 69; PMMA, polymethylmethacrylate; PA, polyamide; PS, polysulfone; CU, cuprophane; CA, cellulose acetate; CDA, cellulose diacetate.

*Flat plate dialyzer.

ตัวกรองสำหรับการทำ CRRT

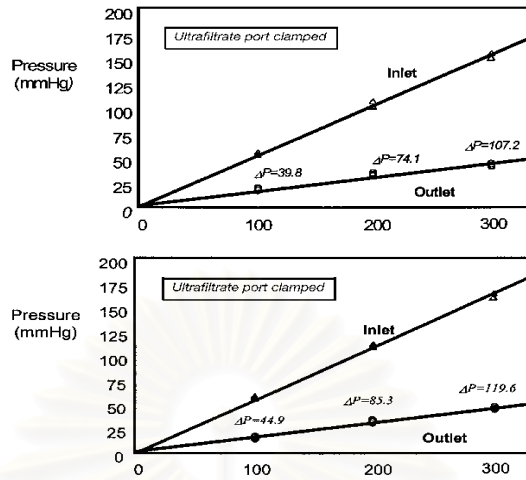
ตัวกรองที่ออกแบบมาเฉพาะสำหรับการทำ CRRT โดยมากมักเป็นตัวกรองชนิดสังเคราะห์ที่มีความทนทาน ทนต่อแรงดันที่สูงเพื่อผลักดันให้โมเลกุลของน้ำผ่านน้ำพาสสารโมเลกุลขนาดกลางและใหญ่ออกไปได้ (High Hydraulic Permeability) ในขณะของการการพา มีความต้านทานการไหลเวียนเลือดต่ำ (low resistant to blood flow) ทำให้สารโมเลกุลขนาดเล็กซึมผ่านได้ดี (การแพร่ Diffusion) มีอายุการใช้งานนาน และใช้ปริมาณเลือดที่ไหลผ่านตัวกรองไม่มาก (low priming volume) มี Biocompatibility ดี ตัวกรองที่ออกแบบมาเฉพาะสำหรับการทำ CRRT จึงมีราคาค่อนข้างสูง

ส่วนตัวกรองที่ผลิตจากเซลลูโลส มีคุณสมบัติเป็น Semipermeable ที่ดี ทำให้เกิดการแพร่ได้ดี มีผนังบาง (ประมาณ 6 – 15 μm) ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ดีมากของตัวกรองจากธรรมชาติ แต่ความบางทำให้ตัวกรองดังกล่าวไม่สามารถทนต่อ transmembrane pressure สูงๆ ได้ซึ่งจำเป็นในการรักษาที่ใช้ขบวนการ convective เป็นหลัก ซึ่ง synthetic membrane จะมีผนังหนากว่า cellulose membrane (มากกว่า 20 μm) จึงมีความแข็งแรง ทนทานกว่ามาก

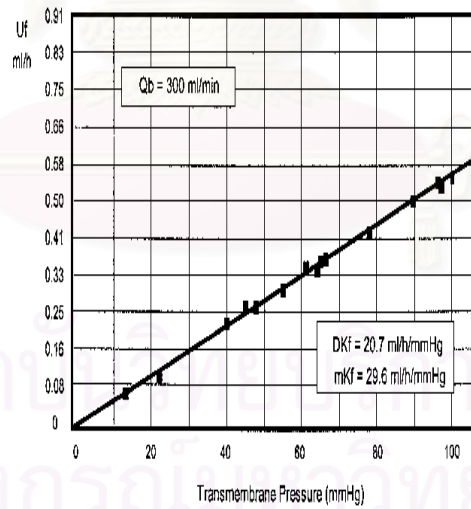
นอกจากนี้ สารจากธรรมชาติเหล่านี้ ยังสามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดปฏิกิริยาตอบสนอง (Biocompatibility) ได้ เมื่อเลือดของผู้ป่วยสัมผัสกับกลุ่มสารไฮดรอกซีที่เป็นส่วนประกอบในตัวกรอง จะทำให้เกิดปฏิกิริยาขบวนการอักเสบที่รุนแรงและพบบ่อยมากกว่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์ (Synthetic membrane) ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาคุณสมบัติของตัวกรองชนิดเซลลูโลสโดยการทดแทนกลุ่ม ไฮดรอกซีด้วยสารอะซิเตท ซึ่งเชื่อว่าเป็นตัวกระตุ้นปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกาย ส่งผลให้ร่างกายมีปฏิกิริยาการตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมน้อยลง ตัวกรองชนิดเซลลูโลส ไตรอะซิเตท เป็นตัวกรองที่มีสารสารอะซิเตทแทนที่กลุ่มไฮดรอกซีทั้งหมด จึงทำให้มีการกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบของร่างกายน้อยกว่า และมีคุณสมบัติ Hydraulic Permeability ที่ดีกว่า

การศึกษาเกี่ยวกับตัวกรองชนิดเซลลูโลสในการทำ CVVH

มีการศึกษาไม่มากที่ทำการศึกษา นำตัวกรองชนิดเซลลูโลสมาใช้ในกระบวนการทำ CRRT Ronco(68) ได้ทำการศึกษาดังกล่าวที่ได้มีการปรับปรุงคุณสมบัติ นำตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตท ชื่อ UT 700 (Nissho – Nipro, Osaka, Japan) ที่มีพื้นที่หน้าตัด 0.7 มิลลิเมตร² มาทำการศึกษาประสิทธิภาพ โดยการทำ CVVH ทั้งในส่วนห้องปฏิบัติการที่ศึกษาในด้าน hydraulic flow resistance, hydraulic permeability และวัดค่า Sieving coefficients ของสารต่างๆ โดยนำตัวอย่างเลือดมาจากบุคคลอาสาสมัคร แล้วนำมาทำให้เจือจางให้ฮีมาโตคริตใกล้เคียงประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ มีความเข้มข้นเฉลี่ยของโปรตีนในเลือด ประมาณ 6 กรัมต่อเดซิลิตร จากนั้นได้นำเลือดมาต่อเข้ากับวงจร CVVH นานประมาณ 3 ชั่วโมง กำหนดให้อัตราการไหลของเลือด เท่ากับ 200 มิลลิิตรต่อนาที ผลการศึกษาพบว่าแรงดัน Hydrostatic ที่ตำแหน่งเข้าตัวกรอง มีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการไหลของเลือดในตัวกรอง ซึ่งอัตราส่วนที่ได้เรียกว่าค่าความต้านทานของการไหลของเลือด (ความดัน / อัตราการไหล = ความต้านทาน) ซึ่งค่าความต้านทานการไหลของเลือดดังกล่าว เป็นค่าที่ยอมรับได้ในการทำ CVVH

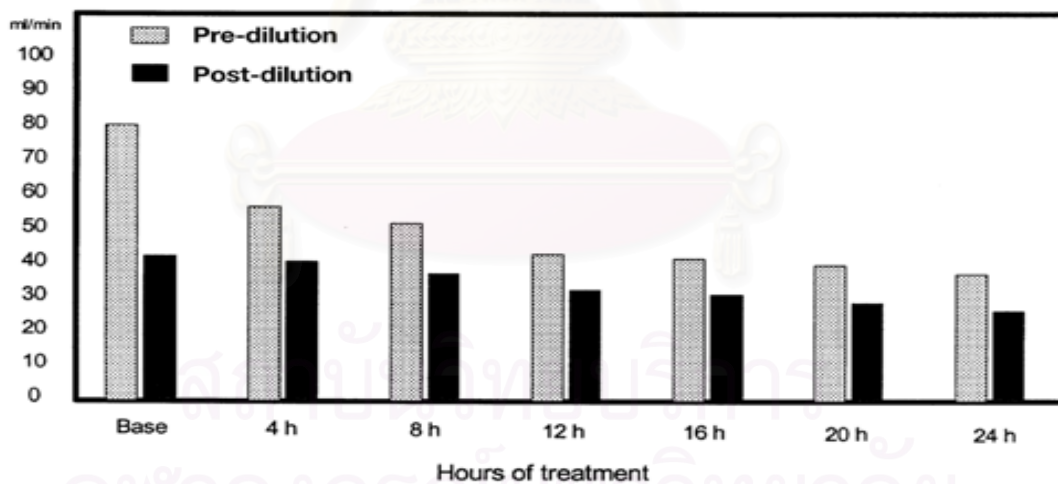


รูปที่ 15 Inlet and outlet hydrostatic pressures (end-to-end pressure drop) at different blood flows with zero net filtration (upper panel) and spontaneous filtration (lower panel)

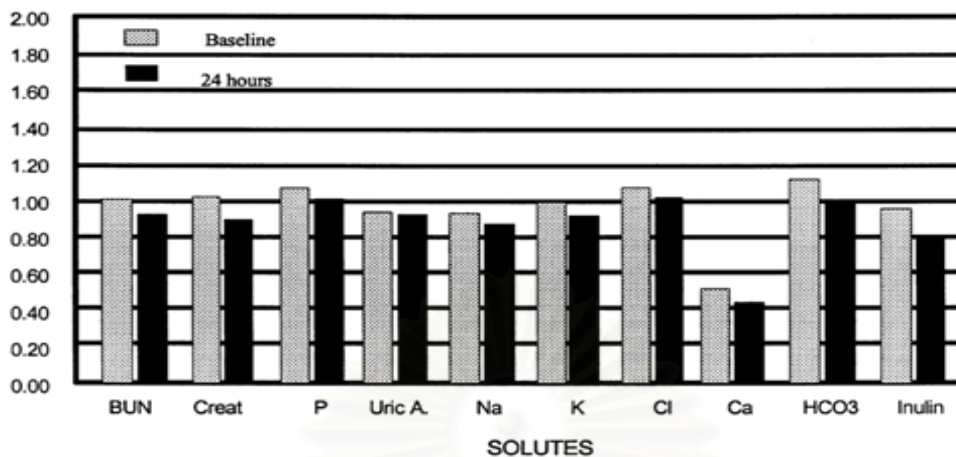


รูปที่ 16 Ultrafiltration rates at different transmembrane pressure gradients. The ratio indicates the hydraulic permeability of the dialyzer.

นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณของ Ultrafiltration มีความสัมพันธ์กับอัตราการไหลของเลือดในตัวกรอง ค่าเฉลี่ยของ Ultrafiltration coefficient ประมาณ 29.6 มิลลิตรต่อชั่วโมง มิลลิเมตรปรอท เมตร² (วัดขณะมีอัตราการไหลเวียนเลือด 300 มิลลิตร ต่อนาที มีค่า transmembrane pressure 20 – 120 มิลลิเมตรปรอท) ค่า Sieving coefficient มีค่าเข้าใกล้ 1 เมื่อเวลาผ่านไป 120 นาที ซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับค่าของตัวกรองชนิด high – flux ส่วนการศึกษาในมนุษย์ที่นำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน กำหนดให้มีอัตราการไหลของเลือด ผ่านตัวกรอง 150 มิลลิตรต่อนาที พบว่าใน 24 ชั่วโมง (ซึ่งเป็นเวลาที่กำหนดให้มีการเปลี่ยนตัวกรองตัวใหม่) ตัวกรองยังสามารถทำงานได้ตามปกติ ไม่มีปัญหาจากการแข็งตัวของเลือด สามารถให้ปริมาณ Ultrafiltration ถึง 65 ลิตรต่อ 24 ชั่วโมง และ 48 ลิตรต่อชั่วโมง ใน pre-dilution และ post-dilution ตามลำดับ แต่การศึกษาดังกล่าวยังไม่มีข้อมูลในด้านของ Bioincompatibility เนื่องจากปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ ข้อสรุปจากการศึกษาดังกล่าวคือ ตัวกรองชนิดเซลลูโลส ไตรอะซิเตท สามารถนำมาใช้ทำ CVH ได้ดี



รูปที่ 17 Ultrafiltration rates in relation to time in continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) with pre-dilution and post-dilution modes.



รูปที่ 18 In vivo sieving coefficients for various solutes at the beginning of continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and after 24 hours of treatment. Sieving values were obtained in post-dilution mode.

ตารางที่ 18 รายละเอียดของตัวกรองทั้งสองชนิด

ตัวกรอง	Sureflux -150 E	AV-400
ชนิดของMembrane	Triacetate /hollow fiber dialyzer	Polysulfone Ultraflux Hemofilter
พื้นที่หน้าตัด (m ²)	1	0.7
Priming Volume(ml.)	90	52
อัตราการไหลของสารอัลตราฟิวเตรท	2050 (mL/hr/ 100 mmHg)	1300 (mL/hr) (QB 150 cc/min, TMP 70 mmHg)
ปฏิกิริยาการตอบสนอง	มีโอกาสเกิดได้มากกว่า	มีโอกาสเกิดได้น้อยกว่า
ราคา	ราคาถูก	ราคาแพง

ตารางที่ 19 ตารางแสดงขนาดโมเลกุลของสารชนิดต่างๆ

Solute	
Plasma urea	60 daltons
creatinine	113 daltons
Uric acid	168 daltons
Inorganic phosphate	31 daltons
protein and albumin	69 kDA

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ในโรงพยาบาลจุกุฬาลงกรณ์ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบประคับประคองโดยวิธีการฟอกเลือด

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria)

1. เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องแบบเฉียบพลัน หรือ มีระดับครีเอตินีนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมากกว่าระดับปกติสองเท่า
2. ต้องเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลเวียนของเลือดดี มีความดันโลหิตเฉลี่ยมากกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion Criteria)

1. ผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ
2. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ
3. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

1. การทำ Pilot study ผู้ป่วยจำนวน 5 ราย
2. นำค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มาคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร

$$N = 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot \sigma^2 / (X_1 - X_2)^2$$

$$\sigma^2 = \text{Pool Variance}$$

$$= (N_1 - 1) S_1^2 + (N_2 - 1) S_2^2 / N_1 + N_2 - 2$$

ผลการคำนวณได้กลุ่มตัวอย่าง กลุ่มละ 8 ราย

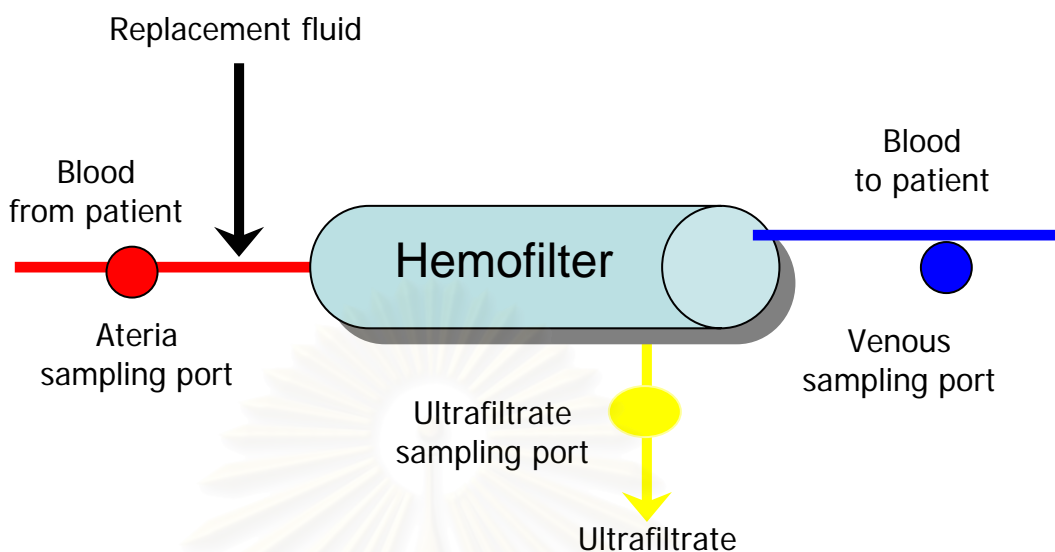
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ได้แก่ การเก็บข้อมูลจากสารน้ำตัวอย่างจากเลือดและน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดโดย

- 1) ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการตรวจเลือดและน้ำที่ได้จากการฟอกเลือด (Ultrafiltrate) เพื่อหาอัตราการขจัดของเสียจากตัวกรองแต่ละชนิด กำหนดให้เก็บสารตัวอย่างน้ำเลือดจากทางเข้าของเลือดก่อนและหลังเข้าตัวกรองปริมาณครั้งละ 5 มิลลิลิตร และเก็บสารน้ำที่ได้จากการฟอกเลือดปริมาณ 10 มิลลิลิตร
- 2) เวลาที่เก็บเลือดและสารน้ำดังกล่าว เริ่มตั้งแต่เวลาชั่วโมงที่ 0, 15 นาที, 2, 8, 16 และ 24 ชั่วโมง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ, อายุ, การวินิจฉัยโรค, การประเมินความรุนแรงของโรคใช้ Apache II Scoring System โดยแพทย์ที่ทำการวิจัย
2. ข้อมูลระหว่างการรักษาด้วยการฟอกเลือด
 - ด้านการไหลเวียนโลหิต บันทึกตามกำหนดเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้น, 15 นาทีหลังเริ่ม, 2 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง, 16 ชั่วโมง, 24 ชั่วโมง ตามลำดับโดยมีการบันทึกอุณหภูมิทางรักแร้, วัดความดันโลหิตที่ต้นแขน, อัตราการเต้นของหัวใจ
3. การเก็บข้อมูลผลที่ได้จากการรักษา
 - 1) ระยะเวลาของการใช้ตัวกรองแต่ละชนิด
 - 2) การรอดชีวิตหลังการรักษา



รูปที่ 19 รูปแสดงวงจรการไหลเวียนโลหิตและตำแหน่งการเก็บตัวอย่างเลือด

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ กำหนดให้มีแสดงค่าอัตราการขาดสารโมเลกุลต่างๆ เป็นค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนสถิติที่ใช้แสดงความแตกต่างจะใช้การคำนวณด้วย ANCOVA, Repeated measurement จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS[®] ซึ่งเป็นการเปรียบเทียบค่าที่วัดในแต่ละช่วงเวลาของแต่ละตัวกรอง กำหนดให้ p -Value < 0.05 เป็นค่าแสดงความมีนัยสำคัญทางสถิติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาแบบประคับประคองด้วยการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคมจนถึงเดือนธันวาคม 2547 มีจำนวน 17 รายเข้าร่วมการศึกษา แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตท Sureflux จำนวน 8 ราย และกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิดสังเคราะห์ Polysulfone AV-400 จำนวน 9 ราย

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุเฉลี่ย ความรุนแรงของโรคที่ประเมินจาก APACHE II Scoring System ระดับยูเรียในเลือด ระดับอัลบูมินในเลือดใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยทุกรายรับการรักษาอยู่ในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤติแผนกอายุรกรรม มีการทำหัตถการการใส่สายสำหรับฟอกเลือดที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำที่ขาหนีบ (Femoral vein) มากกว่าหลอดเลือดที่คอ (Internal jugular vein) ระดับค่าของเสียในเลือด (Blood Urea Nitrogen) และระดับครีเอตินีนในเลือด (Creatinine) ไม่แตกต่างกัน ค่าความดันโลหิตขณะเริ่มทำการศึกษาไม่แตกต่างกันทั้งกลุ่ม (ตารางที่ 20 และ 21)

ตารางที่ 20 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามตัวกรองแต่ละชนิด

	SUREFLUX	AV-400	P-VALUE
เพศ ชาย (คน)	5	2	
หญิง (คน)	3	7	
อายุ (Year)	63.6±15	60.3±23.2	0.73 (NS)
ระดับ APACHE II	21.88± 4.5	20.67±4.2	0.57(NS)
อายุการใช้งานเฉลี่ย (ชั่วโมง)	19.2±5.5	19.0±6.0	0.93(NS)
ระดับยูเรีย (BUN) ก่อนเริ่มทำการฟอกเลือด(มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	70.38±34.4	81.44±38.8	0.55(NS)
ระดับครีเอตินีน (Creatinine) ก่อนเริ่มทำการฟอกเลือด(มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	4±2.1	4.36±0.92	0.65(NS)
ระดับอัลบูมินก่อนการฟอกเลือด(กรัมต่อเดซิลิตร)	3.46±0.88	3.28±0.34	0.59 (NS)
ระดับความดันโลหิตเฉลี่ย(มิลลิเมตรปรอท)	76.7±11.1	86.5±30.3	0.4(NS)
หอผู้ป่วยวิกฤติ แยกตามแผนก (คน)			
อายุรกรรม	4	7	
ศัลยกรรม	3	1	
อายุรกรรม โรคหัวใจ	1	1	
ตำแหน่งการใส่สายฟอกเลือด (คน)			
เส้นเลือดดำบริเวณขาหนีบ(Femoral vein)	7	7	
เส้นเลือดดำบริเวณคอ(Internal jugular vein)	1	2	

ข้อมูลค่าสถิติแสดงเป็นค่าเฉลี่ย± ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือนับเป็นจำนวนคนตามที่มีการระบุไว้

ตารางที่ 21 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยแต่ละราย

ลำดับที่	เพศ	อายุ	ชนิดตัวกรอง	BUN (mg/dl)	ความรุนแรงของ โรคApache II Score	การวินิจฉัย	อายุการใช้งาน(ชั่วโมง)	ผลการรักษา
1	หญิง	65	Sureflux	102	23	Congestive heart failure	14	Death
2	หญิง	50	Sureflux	64	15	Hyperkalemia	9	Death
3	ชาย	47	Sureflux	37	23	Fulminant hepatic failure	17	Death
4	ชาย	46	Sureflux	86	20	Peptic ulcer perforation with septic shock	24	Survived
5	ชาย	74	Sureflux	33	20	Bowel gangrene with septicemia	22	Death
6	ชาย	69	Sureflux	95	22	Ischemic heart disease	24	Death
7	ชาย	89	Sureflux	117	31	Severe pneumonia	24	Death
8	หญิง	69	Sureflux	29	21	Massive lower GI hemorrhage	20	Survived
9	หญิง	90	AV-400	46	25	Coronary artery disease	10	Death
10	หญิง	87	AV-400	62	28	Aspiration pneumonia	19	Death
11	ชาย	31	AV-400	152	17	Nonhodgkin lymphoma with sepsis	24	Survived
12	หญิง	43	AV-400	91	18	Lupus nephritis with septicemia	19	Death
13	หญิง	26	AV-400	86	18	Lupus nephritis with nocardiasis	24	Death
14	ชาย	75	AV-400	54	24	Septicemia	8	Death
15	หญิง	54	AV-400	50	17	Septicemia	23	Death
16	หญิง	66	AV-400	56	17	Chronic arterial occlusion	24	Survived
17	หญิง	71	AV-400	136	22	Severe Pneumonia	20	Survived

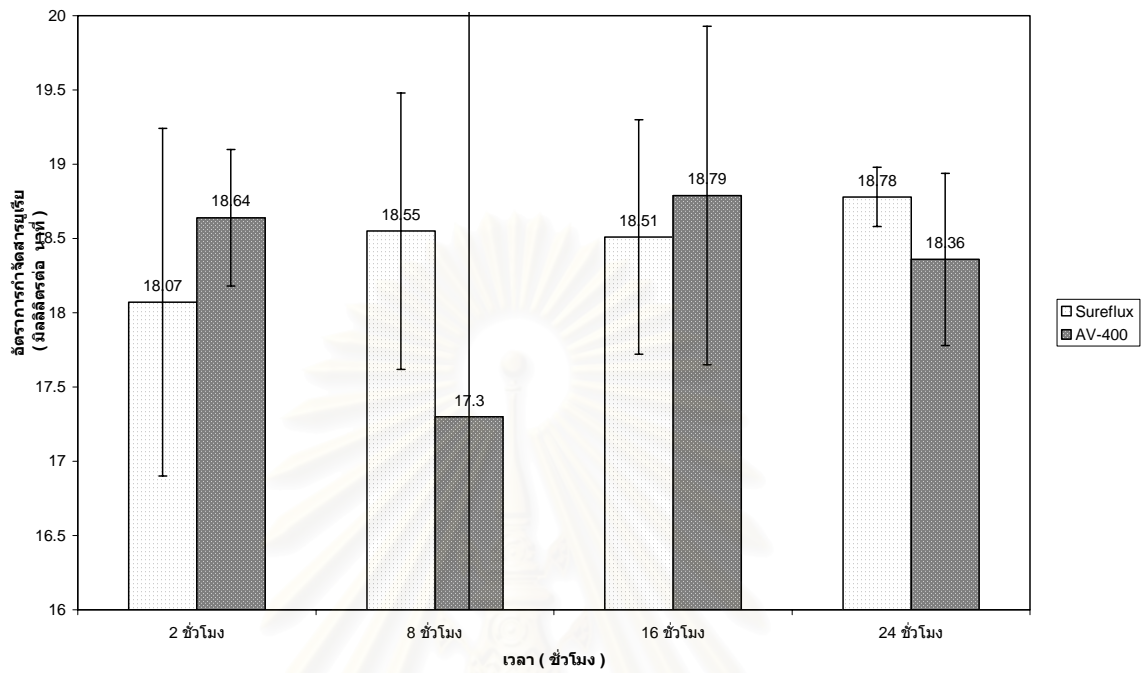
ผลการเปรียบเทียบ

1. ผลการศึกษาด้านความสามารถในการกำจัดของเสีย

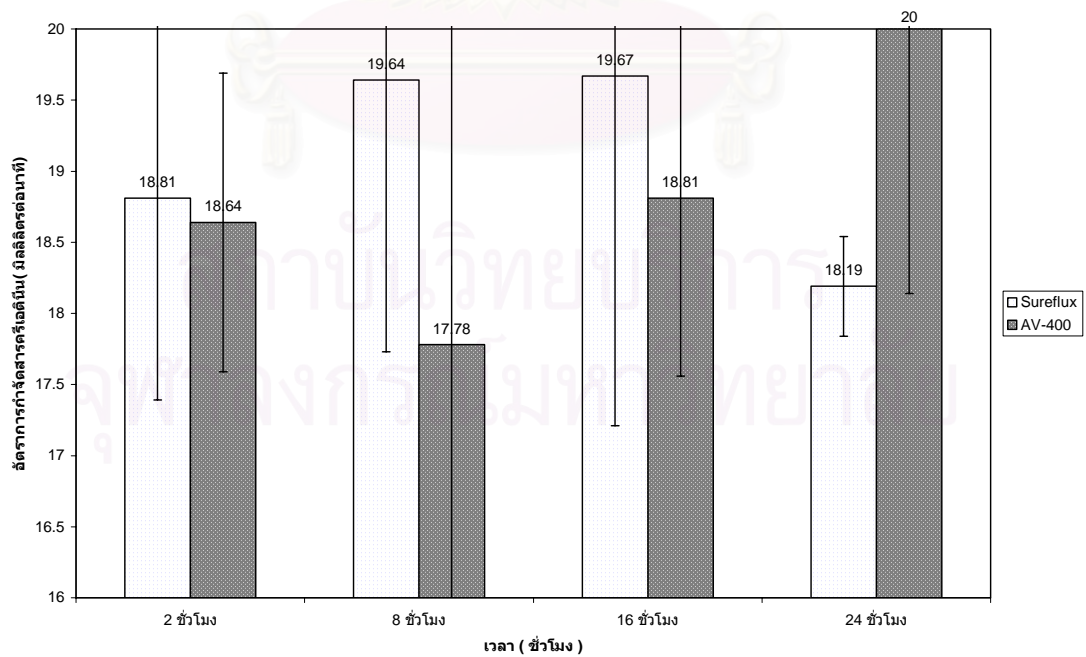
เมื่อแบ่งตามขนาดโมเลกุลต่างๆพบว่า ค่า Sc ของโมเลกุลขนาดเล็กไม่มีความแตกต่างกัน
ดังแสดงในตารางที่ 22 และแผนภูมิกราฟที่ 1-4

ตารางที่ 22 ตารางแสดงค่า Seiving Coefficient ของสารแต่ละชนิด

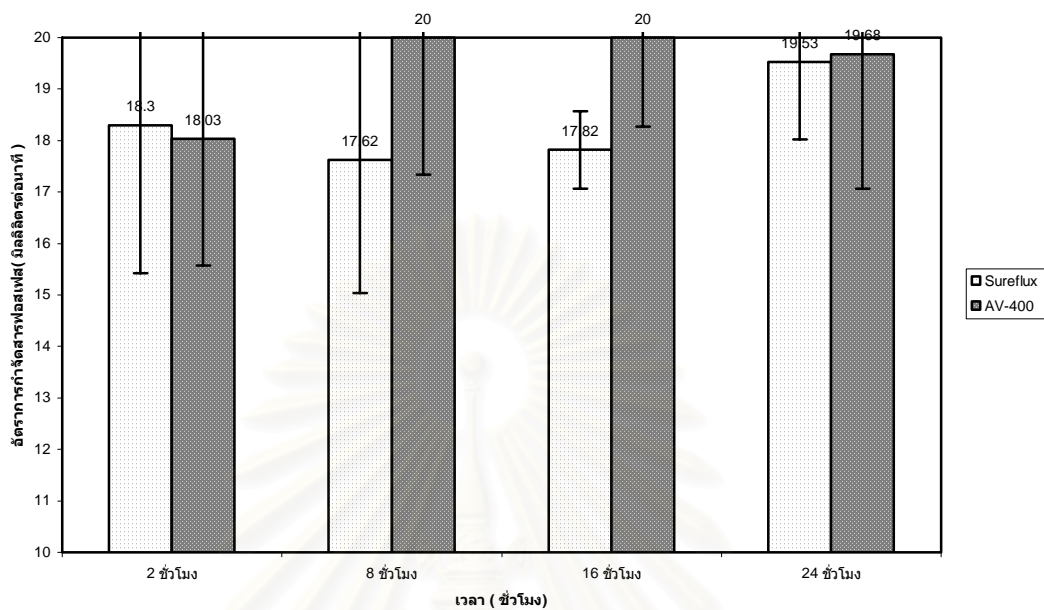
ชื่อสาร	ตัวกรอง	ชั่วโมงที่ 2	ชั่วโมงที่ 8	ชั่วโมงที่ 16	ชั่วโมงที่ 24
BUN	Sureflux	0.9	0.92	0.89	0.98
	AV-400	0.93	0.86	0.91	0.91
Creatinine	Sureflux	0.94	0.98	1.02	0.93
	AV-400	0.93	0.88	0.91	1.0
Uric acid	Sureflux	0.85	0.88	0.99	0.98
	AV-400	1	0.85	0.91	0.99
Phosphorus	Sureflux	0.91	0.88	0.77	0.73
	AV-400	0.9	1.03	0.98	0.97
Calcium	Sureflux	0.63	0.63	0.65	0.61
	AV-400	0.6	0.66	0.63	0.62
Magnesium	Sureflux	0.77	0.8	0.79	0.79
	AV-400	0.68	0.64	0.77	0.73
Sodium	Sureflux	1.01	1.01	1.01	1
	AV-400	1.01	1	0.98	1
Potassium	Sureflux	0.86	0.9	0.88	0.88
	AV-400	0.79	0.82	0.96	0.9
Albumin	Sureflux	0.016	0.014	0.0172	0.0006
	AV-400	0.0002	0.0002	0.0001	0



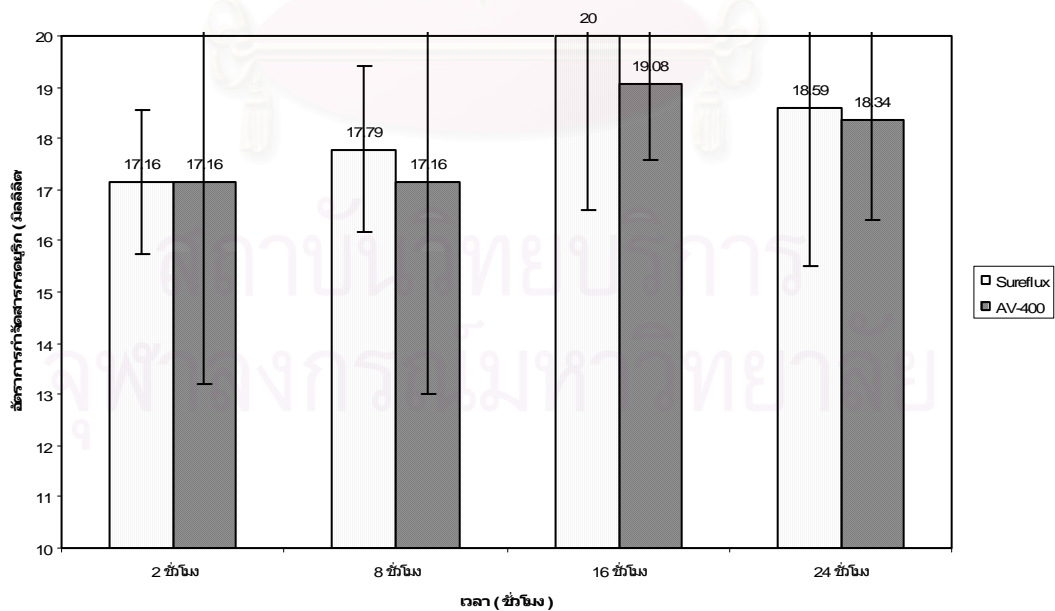
แผนภูมิกราฟที่ 1 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารยูเรีย (มิลลิลิตรต่ออนุาที)



แผนภูมิกราฟที่ 2 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารครีเอตินีน (มิลลิลิตรต่ออนุาที)

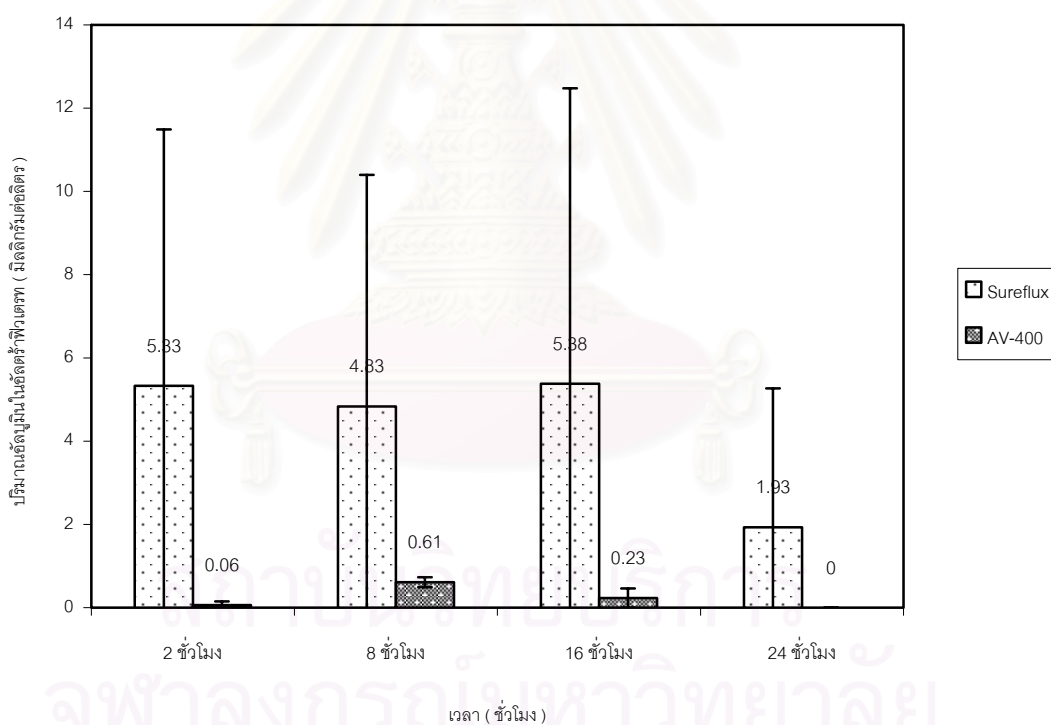


แผนภูมิกราฟที่ 3 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดสารฟอสเฟส (มิลลิลิตรต่อนาที่)



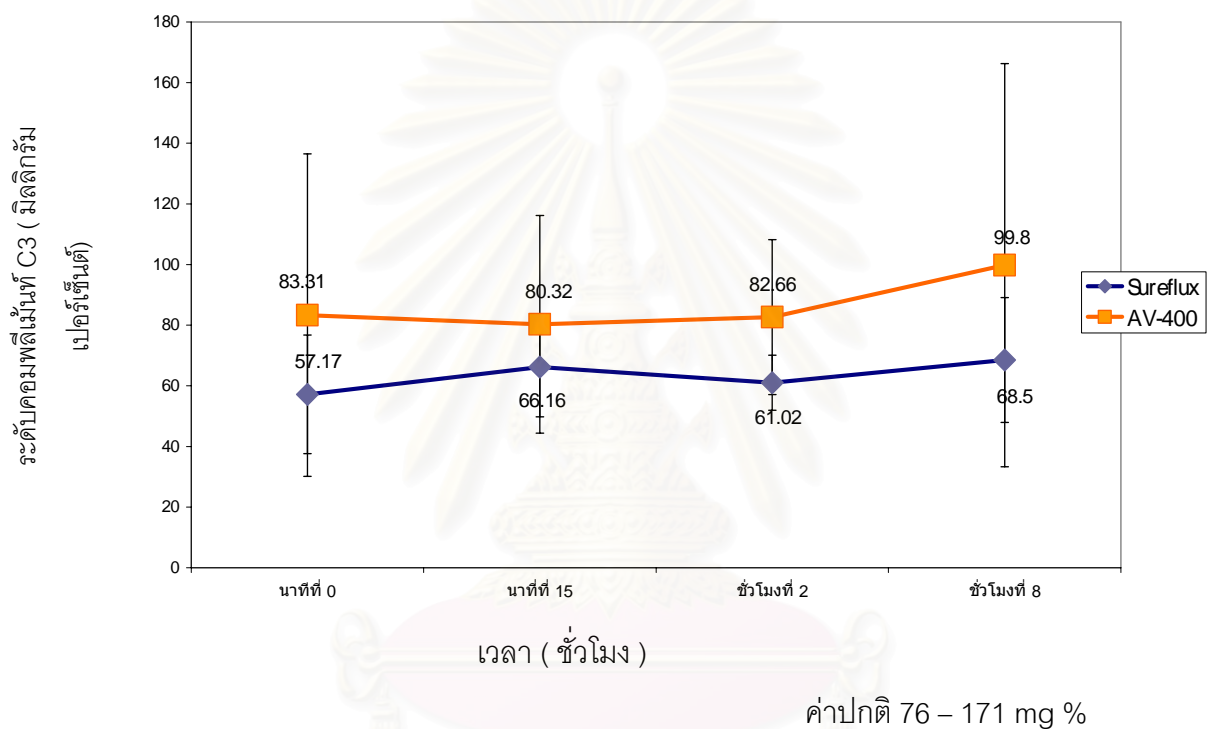
แผนภูมิกราฟที่ 4 แผนภูมิแสดงอัตราการกำจัดกรดยูริก (มิลลิลิตรต่อนาที่)

การศึกษาด้านการสูญเสียโปรตีนโดยวัดปริมาณโปรตีนทั้งหมดและอัลบูมินที่ออกมาในอัลตราฟิวเตรท พบว่าตัวกรอง Sureflux มีการสูญเสียโปรตีนและอัลบูมินมากกว่าตัวกรองชนิด AV-400 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ชั่วโมงที่ 2 และชั่วโมงที่ 8 โดยมีค่า 5.33 ± 6.16 มิลลิกรัมต่อลิตรและ 4.83 ± 5.57 มิลลิกรัมต่อลิตร เทียบกับ 0.60 ± 0.09 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 0.61 ± 0.12 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ (p -Value = 0.029) แต่ชั่วโมงที่ 16 และ 24 ยังมีการสูญเสียอัลบูมินในอัลตราฟิวเตรทจาก SUREFLUX มากกว่า AV-400 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อรวมทั้งหมด 24 ชั่วโมง พบว่าตัวกรอง SUREFLUX และตัวกรอง AV-400 มีการสูญเสียอัลบูมินในอัลตราฟิวเตรทประมาณ 17.47 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 0.9 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ



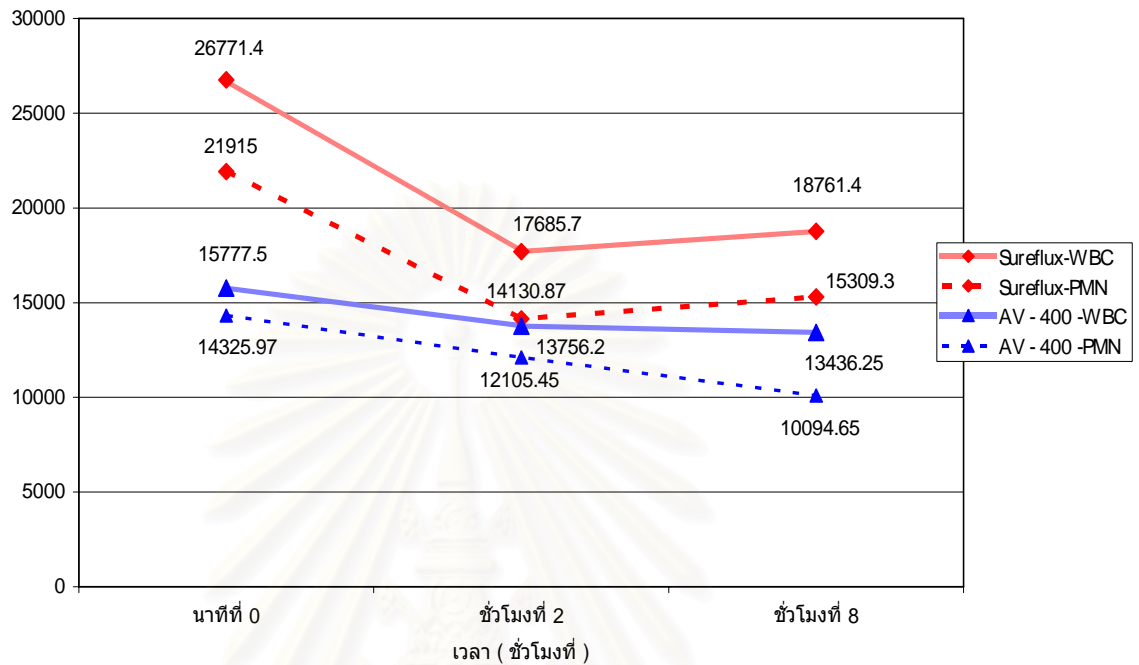
แผนภูมิกราฟที่ 5 ปริมาณอัลบูมินในอัลตราฟิวเตรท (มิลลิกรัมต่อลิตร)

2. ผลการศึกษาด้านการกระตุ้นภาวะการอักเสบในร่างกาย หรือ ภาวะ Biocompatibility ใช้การวัดระดับคอมพลีเมนต์ C3 พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน (แผนภูมิกราฟที่ 6) และจาก แผนภูมิกราฟที่ 7 พบว่าไม่มีการลดลงของระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด



แผนภูมิกราฟที่ 6 กราฟแสดงอัตราการกระตุ้นระดับคอมพลีเมนต์ C3 (มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์)

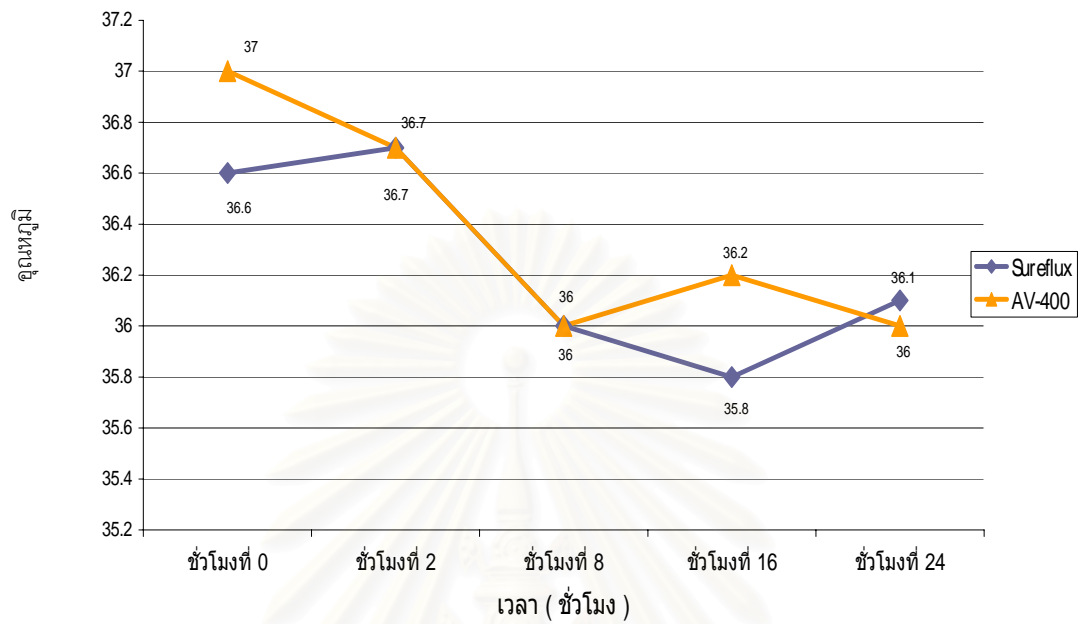
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิกราฟที่ 7 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงเม็ดเลือดขาวและโพลีมอร์ฟอนิวเคลียเซลล์

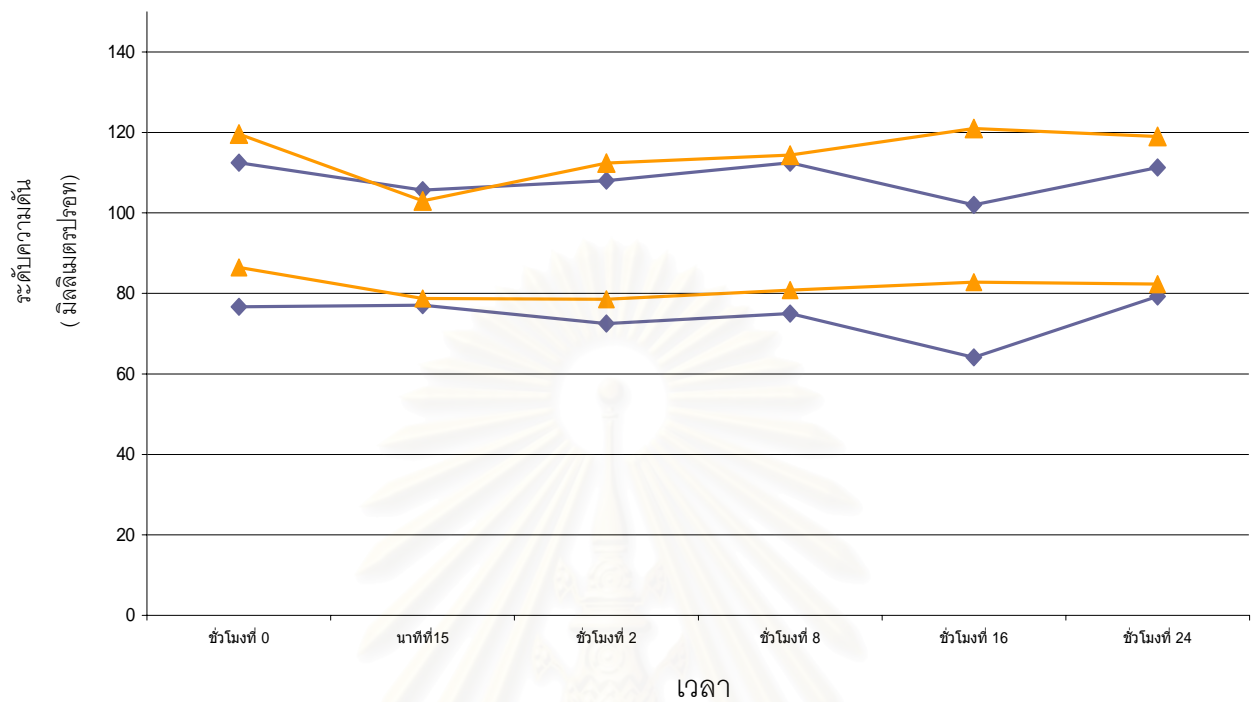
3. การเปลี่ยนแปลงระบบการไหลเวียนโลหิต

หลังเริ่มทำการฟอกเลือด พบว่าการเปลี่ยนแปลงของความดันซิสโตลิก ความดันไดแอสโตลิก และความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดการศึกษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองตัวกรอง ระดับความดันเฉลี่ยต่ำสุดที่พบในการศึกษา คือ 14 มิลลิเมตรปรอท การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิร่างกายของทั้งสองตัวกรองมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกัน คือ มีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิที่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (แผนภูมิกราฟที่ 8-10)



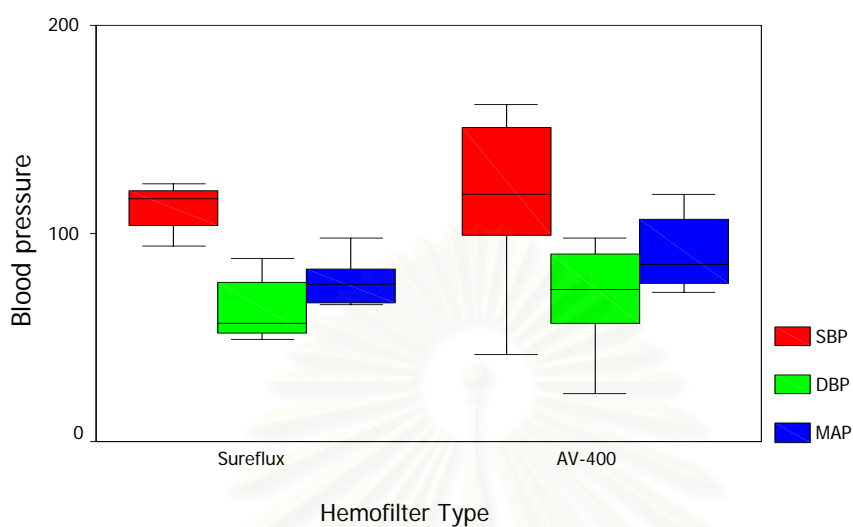
แผนภูมิกราฟที่ 8 กราฟแสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิตามระยะเวลา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิกราฟที่ 9 กราฟแสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตตามระยะเวลา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภูมิกราฟที่ 10 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงระหว่างความดันโลหิตซิสโตลิก ไดแอสโตลิก และ ความดันโลหิตโดยเฉลี่ยของตัวกรองแต่ละชนิดตลอดการรักษา

4. ผลการรักษา

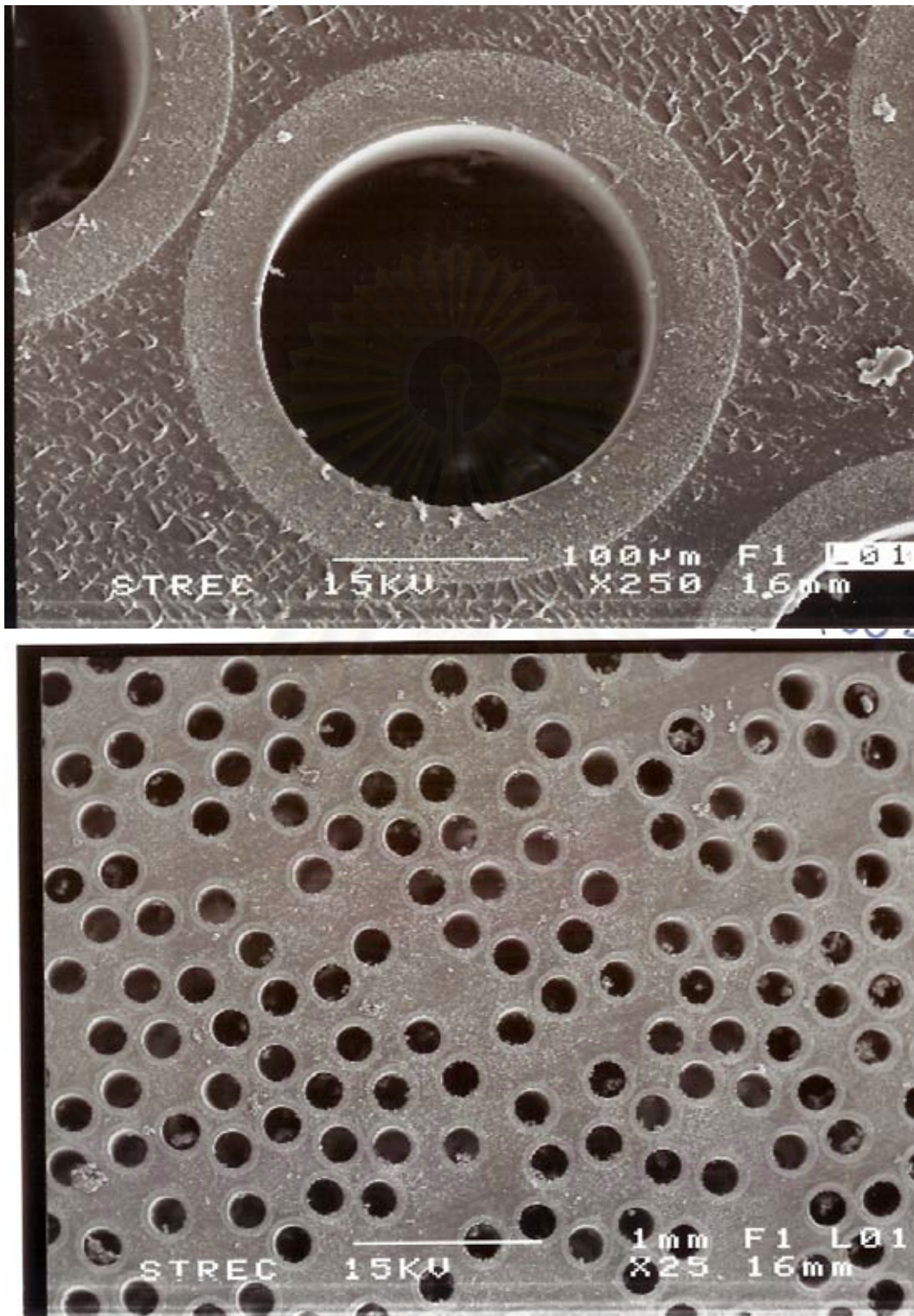
ผลการศึกษาด้านอายุการใช้งานของตัวกรองพบว่า อายุการใช้งานเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน คือมีตัวกรอง SUREFLUX มีอายุการใช้งานเฉลี่ยประมาณ 19.2 ชั่วโมง ส่วนตัวกรอง AV-400 มีอายุการใช้งานเฉลี่ยประมาณ 18.9 ชั่วโมง

สาเหตุการสิ้นสุดการทำงานของตัวกรอง ส่วนใหญ่มีสาเหตุจากภาวะการไหลเวียนของเลือดไม่คงที่ (ตารางที่ 23)

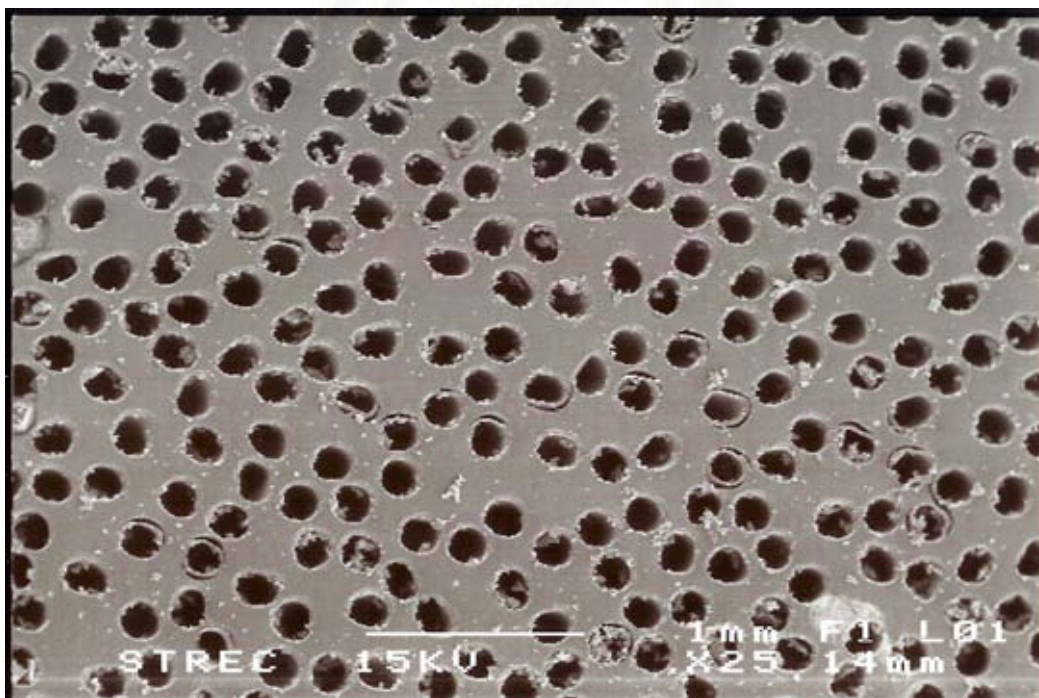
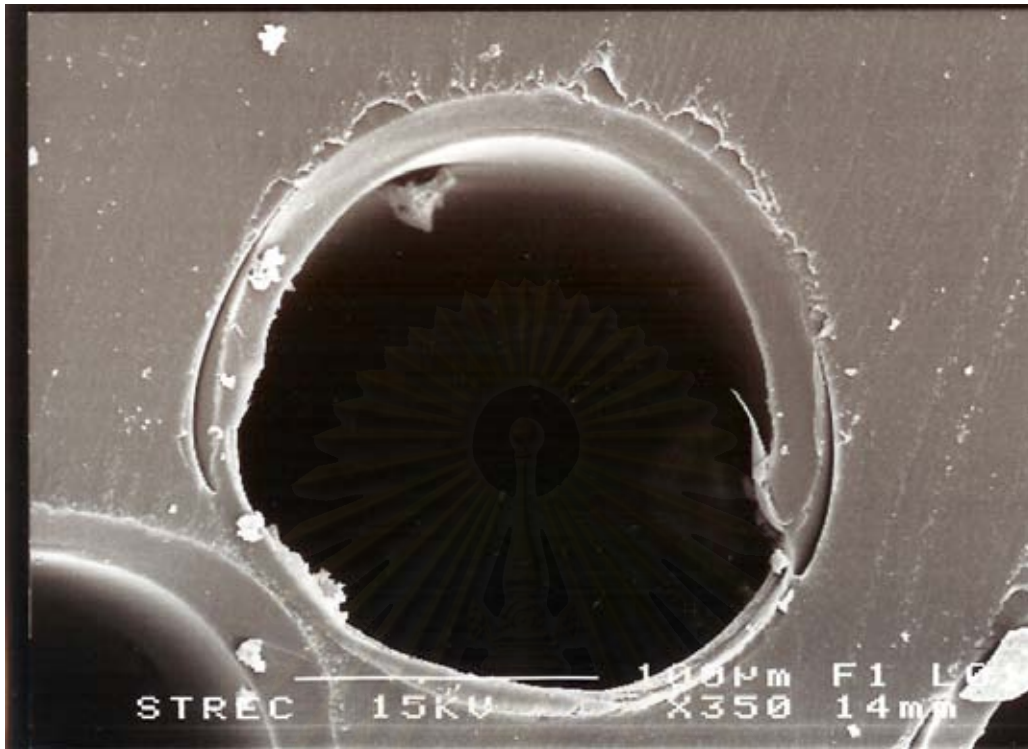
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 23 ตารางแสดงผลการรักษา

	Sureflux	AV-400
สาเหตุการสิ้นสุดการทำงานของตัวกรอง (คน)		
มีภาวะการไหลเวียนของเลือดไม่คงที่ (Hemodynamic unstable)	4	4
มีการสิ้นสุดการทำงานจากสาเหตุตัวกรอง(Spontaneous failure)	1	2
มีเหตุจำเป็นต้องหยุดการทำงานก่อนเวลา(Elective discontinue)	0	1
การฟื้นตัวของไต (Renal Recovery)		
มีการฟื้นตัวการทำงานของไต (Renal Survive)	2	3
ไม่มีการฟื้นตัวของการทำงานของไต (Death)	6	6



รูปที่ 20 รูปแสดงพื้นผิวหน้าตัดของตัวกรอง AV-400 (ภาพถ่ายจากเครื่อง Scanning Electron Microscope)



รูปที่ 21 รูปแสดงพื้นผิวหน้าตัดของตัวกรอง Sureflux (ภาพถ่ายจากเครื่อง Scanning Electron Microscope)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ส่วนประกอบในวงจรการฟอกเลือดด้วยวิธี CRRT ที่มีความสำคัญ ได้แก่ ตัวกรองที่ใช้ในกระบวนการฟอกเลือด ตัวกรองที่ออกแบบมาสำหรับการทำ CRRT มักเป็นตัวกรองชนิดที่สังเคราะห์ มีคุณสมบัติทนทาน สามารถทนต่อแรงดันน้ำที่สูงที่ใช้ในกระบวนการการพา (Convection) ได้ดี มีปฏิกิริยากระตุ้นการอักเสบของร่างกายน้อย มีประสิทธิภาพสูง แต่มีราคาแพงมาก ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการผลิตตัวกรองจากสารเซลลูโลสเพื่อให้ได้มาซึ่งคุณสมบัติที่ใกล้เคียงหรือเทียบเท่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์มากขึ้น เนื่องจากสารประกอบเซลลูโลสมีคุณสมบัติที่ดี คือมีความคงทน สามารถทำให้มีความหนาบางตามต้องการ ทำให้กระบวนการการพาเกิดได้ดี และมีการพัฒนานำสารอะซิเตทมาแทนที่กลุ่มไฮดรอกซี เพื่อลดปฏิกิริยาการต่อต้านสารแปลกปลอม

การศึกษานี้ได้มีการประยุกต์นำตัวกรอง SUREFLUX-150E[®] (NIPRO) ซึ่งเป็นตัวกรองธรรมชาติที่ผลิตจากสารประกอบเซลลูโลสไตรอะซิเตท ที่ใช้ในการทำ IHD มาใช้ในกระบวนการทำ CVH ซึ่งมีราคาประหยัดกว่าตัวกรองชนิดสังเคราะห์มาก เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในด้านการขจัดของเสีย และปฏิกิริยากระตุ้นการอักเสบของร่างกาย (Biocompatibility) ระหว่างตัวกรองชนิดเซลลูโลสไตรอะซิเตท ซึ่งใช้ SUREFLUX-150E[®] (NIPRO) กับตัวกรองชนิดสังเคราะห์โพลีซัลโฟน โดยใช้ AV 400[®] (FRESENIUS) ซึ่งเป็นตัวกรองมาตรฐานในการทำ CVH เป็นตัวแทนตัวกรองแต่ละชนิดตามลำดับ จากการศึกษาแบบ Meta-analysis พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการตายในการฟอกเลือดแบบ Conventional Hemodialysis จากผลของการใช้ตัวกรองชนิด Biocompatibility หรือตัวกรองชนิด Bioincompatibility (45% และ 46% ตามลำดับ) (69)

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่อยู่ในภาวะวิกฤติ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการดูแลรักษาในหอผู้ป่วยหนัก พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอายุ และ ความรุนแรงของโรค ไม่มีความแตกต่างกัน การประเมินภาวะความรุนแรงของโรคโดยการนำ APACHE II Scoring Scale มาประเมินในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย อาจไม่แม่นยำมากนัก (70) แต่พบว่าเป็นระบบที่ได้รับการยอมรับที่สุดในปัจจุบัน ซึ่งการประเมิน APACHE II โดยในการศึกษานี้ไม่นับรวมการประเมิน Glasgow Coma Score เนื่องจากผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะดังกล่าวอาจได้รับยาบางชนิดที่มีผลต่อความรู้สึกตัวได้

ระดับ BUN ในเลือดที่เริ่มทำการฟอกเลือดอยู่ที่ประมาณ 70-80 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีระดับ ครีเอตินีนมีค่าประมาณ 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเป็นค่าที่มีความเหมาะสมในการเริ่มให้การรักษาระดับประคับประคองด้วยการฟอกเลือด จะเห็นว่าไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนในการพิจารณาเริ่มทำการฟอกเลือดผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยการทำ CVH เนื่องจากการทำ CVH หรือการทำ CRRT ไม่ว่าจะป็นรูปแบบใด ล้วนแล้วแต่เป็นการรักษาระดับประคับประคองไต่ทั้งสิ้นมีการศึกษา แสดงให้เห็นถึงความสำคัญในการเริ่มทำให้การรักษาด้วยการฟอกเลือด ตั้งแต่ช่วงแรก ในขณะที่ผู้ป่วยยังมีการไตวายที่ไม่รุนแรงมากนัก เพื่อบรรเทาหรืออาจเป็นการช่วยป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันไม่ให้เกิดขึ้น โดยใช้ระดับ BUN ในเลือด เป็นตัวกำหนด⁷¹ พบว่าหากมีการเริ่มทำการฟอกเลือดด้วยการทำ IHD โดยใช้การดื่ระดับ BUN ยังไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะสามารถลดอัตราการตายลงได้ การศึกษานี้มีการเริ่มการฟอกเลือดผู้ป่วยโดยเฉลี่ยทั้งการศึกษาอยู่ที่ระดับ BUN ที่ 70-80 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งถือว่าเป็นค่าที่เหมาะสม แม้เมื่อพิจารณาในแต่ละกลุ่มแล้วพบว่ากลุ่มที่ใช้ AV-400 เริ่มทำการฟอกเลือดในขณะที่ค่า BUN ต่ำกว่ากลุ่มของ SUREFLUX แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การเริ่มการทำ CVH จึงขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์โรคไตที่ดูแลผู้ป่วยเป็นสำคัญ แต่ก็เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า ยิ่งมีการให้การรักษาระดับประคับประคองไต่ได้เร็วมากเท่าไร น่าจะเกิดประโยชน์สูงสุดจากการฟอกเลือดแบบ CVH มากเท่านั้น (72)

การศึกษ้อัตราการกำจัดสารขนาดโมเลกุลต่างๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของทั้งสองตัวกรอง ในการศึกษานี้ทำการศึกษ้อัตราการกำจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กและขนาดกลาง ส่วนโมเลกุลขนาดใหญ่ไม่ได้ทำการศึกษาเนื่องจากข้อจำกัดในด้านการกำหนดอัตราการไหลของเลือดและอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรทที่ทำได้ไม่สูงมาก อันเนื่องมาจากปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย ไม่ว่าจะป็นขนาดน้ำหนักตัว หรือระดับความดันโลหิตเริ่มต้น แรงดันดังกล่าวอาจไม่พอเพียงที่จะกำจัดสารโมเลกุลขนาดใหญ่ได้ดีมากนัก แม้จะใช้ตัวกรองที่มีประสิทธิภาพสูงก็ตาม

การสูญเสียโปรตีนในอัลตราฟิวเตรทในการศึกษานี้ใช้การตรวจหาปริมาณโปรตีนด้วยวิธีการวัดความขุ่น (Nephelometry) เมื่อรวม 24 ชั่วโมงพบว่าตัวกรอง SUREFLUX มีการสูญเสียอัลบูมินในอัลตราฟิวเตรทมากกว่าตัวกรอง AV 400 โดยมีค่า 17.4 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 0.9 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ ซึ่งเกิดการสูญเสียมากในช่วงเวลา ประมาณ 8 ชั่วโมงแรก แต่เมื่อเวลาผ่านไปพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของค่า Seiving Coefficient ด้วย ซึ่งอาจเป็นผลจากการเริ่มมีการอุดตันของรูตัวกรองนั่นเอง แม้ว่าการใช้ตัวกรองชนิด SUREFLUX

จะมีการสูญเสียโปรตีนในอัลตราฟิวเตรทต่อวันในปริมาณที่มากกว่า แต่เป็นปริมาณที่น้อยมากที่สามารถทดแทนได้จากการดูแลด้านโภชนาการ

การศึกษาด้านปฏิกิริยาที่เกิดจากภาวะ Bioincompatibility ในการศึกษานี้ใช้วัดระดับคอมพลีเมนต์ทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ C3 แม้ว่าการศึกษาเรื่องการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ในร่างกายที่เกิดจากการที่เลือดสัมผัสกับสิ่งแปลกปลอม จะใช้วิธีการตรวจวัด C3a และ C5a ซึ่งเป็นตัวแทนของ Anaphylatoxin ที่เกิดขึ้นขณะมีการกระตุ้นการอักเสบ แต่เนื่องจากในประเทศไทย ยังไม่มีการส่งตรวจ C3a และ C5a ในห้องปฏิบัติการทั่วไป การศึกษานี้จึงหาแนวทางความเป็นไปได้จากการปฏิบัติจริง จึงให้มีการส่งตรวจหาระดับ C3 แทน ซึ่งหากพิจารณาจากรูปที่ 14 จะพบว่า C3 จะเป็นตัวตั้งต้นของกระบวนการดังกล่าว หากมีการลดลงของระดับ C3 ก็จะสามารถแสดงถึงการมีปฏิกิริยาการกระตุ้นในการศึกษานี้ พบว่าระดับ C3 ของทั้งสองกลุ่มอยู่ในช่วงค่าปกติ ไม่มีการลดลงของระดับ C3 ในเวลา 15 นาทีแรกและตลอดการศึกษา เมื่อพิจารณาในแต่ละกลุ่ม จะเห็นว่า กลุ่มที่ใช้ตัวกรองชนิด SUREFLUX จะมีระดับ C3 ต่ำกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง AV-400 (แต่อยู่ในระดับช่วงค่าปกติ) อาจมีสาเหตุจากในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ตัวกรองชนิด SUREFLUX มีการวินิจฉัยในกลุ่มโรค Lupus Nephritis รวมอยู่ด้วยนั่นเอง นอกจากนี้ยังมีการสนับสนุนจากผลของระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านปฏิกิริยาที่เกิดจาก ภาวะ Bioincompatibility นอกจากจะตรวจพบได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการแล้วยังอาจพบว่ามีลักษณะทางคลินิกที่สามารถบ่งชี้ได้ อาทิ เช่น มีอาการบ่งชี้ที่แสดงออกถึง ปฏิกิริยาการแพ้ การมีผื่นคันตามตัว มีอาการอ่อนเพลียไม่มีแรง รู้สึกไม่สบายตัว ขณะหรือหลังการฟอกเลือด อาการหายใจลำบาก เจ็บหน้าอก คลื่นไส้ อาเจียน มีการศึกษาที่เป็น Cross study design ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกไตเรื้อรังระหว่างการใช้อัตว์กรองชนิด คิวโปรแฟน และเซลลูโลสอะซิเตท แล้วทำการสำรวจ โดยพยาบาลห้องไตเทียมหลังการฟอกเลือดเสร็จ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ เซลลูโลสอะซิเตท สามารถทนผลข้างเคียงดีกว่า และมีความรู้สึกไม่สบายตัวจากการสัมผัสสิ่งแปลกปลอมน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ตัวกรอง Cuprophane อย่างชัดเจน ($p < 0.03$) ซึ่งการประเมินดังกล่าวน่าจะมีส่วนช่วยหาความสอดคล้องระหว่างลักษณะทางคลินิกกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จะบ่งชี้ถึงปฏิกิริยาความผิดปกติที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ไม่สามารถทำการศึกษาผลของ Bioincompatibility ในด้านลักษณะทางคลินิกที่เกิดขึ้นได้ เนื่องจากไม่สามารถสื่อสารกับผู้ป่วยในการให้ข้อมูลดังกล่าวได้

อย่างไรก็ตามพบว่าการสัมผัสระหว่างเลือดกับสารแปลกปลอมที่เป็นส่วนประกอบในวงจรการทำ CVVH อาทิ สายที่ใช้ในการฟอกเลือด หรืออุปกรณ์ที่สัมผัสเลือดอื่นๆ ก็มีส่วนในการกระตุ้น

ระบบคอมพลีเมนต์ เช่นเดียวกันนอกเหนือไปจากตัวกรอง จึงเป็นการยากที่จะสรุปว่าหากมีการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ หรือมีระดับ C3 ลดลงจริงจะเกิดจากสาเหตุการสัมผัสของเลือดกับของตัวกรองเพียงอย่างเดียวเท่านั้น

การศึกษาด้านการไหลเวียนและความดันโลหิต การศึกษานี้ แม้จะพบว่ามีการลดลงของความดันซิสโตลิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ในช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มการฟอกเลือดและในช่วงเวลาประมาณ 15 นาทีแรก ซึ่งสาเหตุของความดันที่ลดลงในช่วงนี้อาจมีสาเหตุจากการที่มีเลือดส่วนหนึ่งไหลออกมาจากร่างกายออกมาไหลเวียนในวงจรของการฟอกเลือด แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันเฉลี่ยในเวลาดังกล่าวและในเวลาต่อมาของทั้งสองตัวกรอง ความดันเฉลี่ยต่ำสุดที่มีในการศึกษาคือ 14 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งเป็นค่าความดันเฉลี่ยที่ค่อนข้างต่ำ ซึ่งพบในผู้ป่วยเพียงรายเดียว และเป็นเวลาเดียวกันกับแพทย์ตัดสินใจหยุดการรักษา

อุณหภูมิของร่างกายตลอดการรักษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มลดลงของทั้งสองตัวกรอง โดยพบว่าอุณหภูมิต่ำสุดอยู่ในช่วงชั่วโมงที่ 16 ของตัวกรอง SUREFLUX 35.8 องศาเซลเซียส ซึ่งการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ที่เกิดขึ้นในระหว่างการฟอกเลือด อาจมีสาเหตุส่วนหนึ่งจากกระบวนการการฟอกเลือดเนื่องจากระบบดังกล่าวยังไม่มีเครื่องมือในการควบคุมอุณหภูมิในวงจรที่ฟอกเลือด แต่มีข้อเสียคือทำให้ผู้ป่วยมีอาการหนาวสั่น เป็นตะคริวได้ ซึ่งอาจแก้ไขโดยการให้ความร้อนผ่านทางสารน้ำที่ให้ทดแทน ก่อนที่จะเข้าตัวผู้ป่วย ซึ่งต้องพิจารณาในวิธีการทำต่อไป หรืออาจแก้ไขทางอ้อมโดยการให้ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการฟอกเลือดได้รับความร้อนเพิ่มผ่านทางการใช้ผ้าห่มหรือเครื่องให้ความอบอุ่นไฟฟ้าทุกราย

เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นผู้ที่อยู่ในภาวะวิกฤติ มีโอกาสที่จะมีเลือดออกผิดปกติได้มาก ตำแหน่งในการใส่สายเข้าหลอดเลือดเพื่อทำการฟอกเลือดนั้น ผู้ป่วยส่วนมากจึงมักได้รับการใส่ที่ขาหนีบ อาจเนื่องมาจากตำแหน่งดังกล่าวเป็นตำแหน่งที่สามารถใช้วิธีการกดบริเวณปากแผลได้ง่าย หากมีปัญหาเลือดออกผิดปกติขึ้น และทำได้ง่าย แต่การใส่สายที่ตำแหน่งขาหนีบจะมีโอกาสเกิดภาวะ catheter thrombosis มีการติดเชื้อง่าย และมีเลือดบางส่วนมีการไหลของเลือดวน (recirculation) มากกว่าการใส่ catheter ในตำแหน่งอื่น จึงควรคำนึงถึงผลเสียที่จะเกิดขึ้นดังกล่าว

จากการศึกษาของ Rondo และคณะ (19) ได้ทำการศึกษา Prospective Randomized Trial โดยเปรียบเทียบอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรทกับอัตราการรอดชีวิต โดยการทำ CVVH พบว่าอัตราการไหลของอัลตราฟิวเตรท (Q_{UF}) ที่สูงสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยแนะนำให้กำหนด Q_{UF} ที่ 35 มล./ชั่วโมง/กก. ในการทำ CVVH ที่หน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์ กำหนดอัตราการกำจัดของเสียในรูปของ Q_{UF} โดยที่ 1,200 มล./ชั่วโมง (ประมาณ 29 ลิตร/วัน)

ซึ่งเทียบเท่ากับ Q_{UF} 20 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่า Q_{UF} ระดับนี้สามารถควบคุมระดับของเสียในเลือดของผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ดี ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ hypercatabolic ชั้นรุนแรง เช่น trauma, rhabdomyolysis หรือ sepsis ชั้นรุนแรง ที่อาจต้องมีการเพิ่ม Q_{UF} ขึ้นไปถึง 2,000 มล./ชั่วโมง หรือ มากกว่า ซึ่งจากการศึกษาพบว่าไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะลักษณะดังกล่าว โดยอัตราการกำจัด Urea ของทั้งสองตัวกรองก็มีค่าเข้าใกล้ 20 มิลลิลิตรต่อนาที

การให้สารน้ำทดแทนแก่ผู้ป่วยที่ตำแหน่งก่อนเข้าสู่ตัวกรอง (Pre dilutional) อาจทำให้การกรองเป็นไปได้ดีด้วยดี ช่วยยืดอายุการใช้งานของตัวกรอง ตัวกรองมีการอุดตันน้อยเนื่องจากสารที่ผ่าน อยู่ในเลือดที่มีความเข้มข้นเจือจางลง แต่ประสิทธิภาพการกรองอาจด้อยกว่าการให้สารน้ำทดแทนที่ตำแหน่งหลังจากตัวกรอง จึงไม่มีการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดในการทำ CVVH ในการศึกษาครั้งนี้ แม้ผู้ป่วยบางรายจะไม่มีข้อห้ามในการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดก็ตาม จากการศึกษาของ Shigehiko ที่ทำเป็น prospective observational study (73) เพื่อศึกษาอายุการใช้งานของวงจรการฟอกเลือด จากการใช้และไม่ใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดในการทำ CVVH ในผู้ป่วยจำนวน 48 ราย พบว่าอายุการใช้งานของวงจรการฟอกเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังนั้น ผู้ป่วยที่จะทำการฟอกเลือดด้วยการทำ CVVH แต่มีปัจจัยเสี่ยงของการมีเลือดออกผิดปกติ สามารถลดความเสี่ยงดังกล่าวโดยการหลีกเลี่ยงการใช้สารต้านการแข็งตัวของเลือดได้ โดยไม่มีผลต่ออายุการใช้งานของตัวกรอง รวมถึงการแก้ไขด้วยการให้สารน้ำทดแทนแก่ผู้ป่วยที่ตำแหน่งก่อนเข้าสู่ตัวกรองด้วย ทำให้มีความปลอดภัย และทำให้สะดวกมากขึ้น

การศึกษานี้ ไม่สามารถสรุปผลของการทำการฟอกเลือดแบบ CVVH จากใช้การตัวกรองทั้งสองชนิดที่มีผลต่ออัตราการตายหรืออัตราการรอดชีวิตได้ เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องขนาดตัวอย่างที่ไม่มาก ประกอบกับปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ ที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นตลอดเวลาและมีความแตกต่างกัน จึงไม่สามารถสรุปให้เห็นถึงผลจากอัตราการตายได้

จากการศึกษา ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการทำ CVVH รวมถึงสถิติที่รวบรวมจากหน่วยโรคไตด้วย ซึ่งอาจเกิดจากมีการทำการฟอกเลือดด้วยวิธีนี้เป็นประจำในผู้ป่วยภาวะหอบวิกฤติที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากมีผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทำการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวอยู่มาก รวมถึงความชำนาญของทีมแพทย์และพยาบาลที่ได้รับการฝึกฝนเป็นอย่างดี ในการดูแลผู้ป่วย

ข้อมูลด้านค่าใช้จ่ายอุปกรณ์ในวงจร พบว่าหากมีการนำตัวกรองที่เป็นเซลลูโลส ไตรอะซิเตทมาใช้ในกระบวนการการทำ CVVH จะทำให้สามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากกว่า 5,000 บาท โดยถ้ามีการเปลี่ยนวงจรการฟอกเลือด 1 ครั้ง จะเสียค่าใช้จ่ายเป็นค่าวงจรการฟอกไต Blood line 165 บาทรวมกับค่าใช้จ่ายของตัวกรอง โดยถ้าใช้ตัวกรองชนิด

SUREFLUX (ราคาต่อหนึ่งหน่วย) จะเสียค่าใช้จ่าย 825 บาท แต่ถ้าใช้ตัวกรองชนิด AV-400 (ราคาต่อหนึ่งหน่วย) ต้องเสียค่าใช้จ่ายถึง 5,600 บาท

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่า ประสิทธิภาพด้านการกำจัดสาร ของตัวกรองชนิดเซลลูโลส ไตรอะซิเตท ทำได้ดีเทียบเท่ากับตัวกรองสังเคราะห์ AV-400 ในการทำ CVVH ที่ใช้อัตราการไหลเวียนของเลือด 100 มิลลิลิตรต่อนาที และกำหนดอัลตราฟิวเตรชั่น 1200 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งเป็นค่าที่มีความเหมาะสมในผู้ป่วยคนไทย ไม่พบว่ามีปัญหาแทรกซ้อนจากการกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบของร่างกาย ดังนั้นการนำตัวกรองชนิด เซลลูโลส ไตรอะซิเตท SUREFLUX® มาใช้ พบว่ามีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้ในการทำ CVVH และมีความเหมาะสมในเรื่องค่าใช้จ่าย

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในอนาคต อาจมีแนวทางการศึกษาในส่วนที่การศึกษานี้ยังไม่ได้คำตอบชัดเจน เช่น การศึกษาเปรียบเทียบการกำจัดของสารขนาดโมเลกุลใหญ่จากการใช้ตัวกรองดังกล่าว รวมถึงการกำจัดสารไซโตคายในผู้ที่มีภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด

แนะนำให้มีการปรับอัตราของการกำหนดอัลตราฟิวเตรชั่นให้มากกว่า 20 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ซึ่งอาจทำได้มากถึง 30-35 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุดจากการฟอกเลือด โดยให้พิจารณาเลือกผู้ป่วยเป็นรายๆ ภายใต้อุปกรณ์ของแพทย์โรคไตที่ดูแลผู้ป่วย

รายการอ้างอิง

1. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, et al.: The place of intermittent hemodialysis in the treatment of acute renal failure in the ICU patient. **Kidney Int Suppl** 1998; 66: S110-S119.
2. Ravindra L. Mehta Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. **Kidney Int** 2004 Oct; 66(4): 1613-21.
3. Acute renal failure requiring renal replacement therapy: Incidence and outcome. **Q J M** 2002; 95: 579–83.
4. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al.: Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. **Am J Kidney Dis** 2002; 40: 275-9.
5. Maher E, Robinson K, Scoble J, et al.: Prognosis of critically ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors. **Q J Med** 1989; 72: 857-66.
6. Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F, Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for the treatment over-hydrated patients resistant to diuretics. **Klin Wschr** 1977; 55: 1121-2.
7. Schuenmann H. Reaction of blood pressure 1978
8. Ronco C, Bellomo R. Complications of continuous renal replacement therapies. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Critical care nephrology*. Netherlands: **Kluwer Academic Publishers**, 1998:1351-5.
9. สถิติผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2546
10. Nolan CR, Anderson RJ: Hospital-acquired acute renal failure. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9: 710-8.
11. C H Jones, D Richardson, E Goutcher, C G Newstead, E J Will, A T Cohen, A M Davison. Continuous venovenous high-flux dialysis in multiorgan failure: A 5-

year single-center experience. **American Journal of Kidney Diseases** February 1998; Vol 31: Number 2: 227 - p233.

12. Daugirdas JT, Van Stone JC. Physiologic principles and urea kinetic modeling. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:15-45.
13. Golper TA. Dialysis in acute renal failure : indications and dialysis prescription.
UpToDate
14. Ofsthun NJ, Colton CK, Lysaght MJ: Determinants of fluid and solute removal rate during hemofiltration, in hemofiltration, edited by Henderson L, Quellhorst E, Baldamus C, Lysaght M, Berlin, Springer-Verlag 1986; 17-39.
15. Friedman, Allon N.; Jaber, Bertrand L. Dialysis adequacy in patients with acute renal failure. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**. 1999; 8(6): 695-700.
16. Tominaga GT, Ingegno M, Ceraldi C, Waxman K. Vascular complications of continuous arteriovenous hemofiltration in trauma patients. **J Trauma** 1993; 35: 285-9.
17. Leblanc M, Fedak S, Mokris G, Paganini EP. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. **Clin Nephrol** 1996; 45: 315-9.
18. Sigler MH, Teehan BP, Daugirdas JT, Ing TS. Slow continuous therapies. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS, editors. Handbook of dialysis, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 199-230
19. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. **Lancet** 2000; 356: 26-30.
20. Palevsky PM. Continuous renal replacement therapies. American society of nephrology annual board review course, August 2001. www.hdcn.com
21. Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: evolution in technology and current nomenclature. **Kidney Int** 1998; 53 Suppl. 66:160-4.
22. Manns M, Sigler MH, Teehan BP. Continuous renal replacement therapies: an update. **Am J Kidney Dis** 1998; 32: 185-207.

23. Sigler MH, Manns M. Membranes and devices used in continuous renal replacement therapy. **Semin Dial** 1996; 9: 98-106.
24. Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak concentration hypothesis: a urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis. **Perit Dial Int** 1989; 9: 257-60.
25. Clark WR, Muller BA, Alaka KJ, Macias WL. A comparison of metabolic control by continuous and intermittent therapies in acute renal failure. **J Am Soc Nephrol** 1994; 4: 1413-20.
26. De Vriese AS, Vanholder RC, De Sutter JH, Colardyn FA, Lameire NH. Continuous renal replacement therapies in sepsis: where are the data? **Nephrol Dial Transplant** 1998; 13: 1362-4.
27. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, Zietse R, Vincent HH, Bruining HA, Weimar W. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. **Am J Nephrol**. 1995; 15(3): 192-200.
28. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N: Severe acute renal failure : A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. **Nephron** 1995; 71: 59-64.
29. Clark WR, Murphy MH, Alaka K, Mueller BA, Pastan SO, Macias WL: Urea kinetic in continuous hemofiltration. **ASAIO J** 1992; 38: M664-M667.
30. Colin H. Jones, Eddie Goutcher, Charles G. Newstead. Hemodynamics and Survival of Patients with Acute Renal Failure Treated by Continuous Dialysis with Two Synthetic Membranes. **Artificial Organs**. 1998 August; 22 Issue 8: 638-645
31. steven renal failure 1990; 12: 205-11.
32. Schiffli H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. **N Engl J Med** 2002; 346: 305-10.
33. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal

- recovery. **Am J Kidney Dis** 2002, 40:875-885. A well-performed meta-analysis on the outcome of ARF in the ICU, comparing CRRT and IHD.
34. Manns B, Doig CJ, Lee H, et al.: Cost of acute renal failure requiring dialysis in the intensive care unit: clinical and resource implications of renal recovery. **Crit Care Med** 2003, 31:449-455. This study analyzes in a balanced way outcome and costs of CRRT and IHD in the Canadian setting.
35. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al.: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. **Kidney Int** 2001, 60: 1154-63.
36. Miet R.C.Schetz. Classical and alternative indications for continuous renal replacement therapy. **Kidney Int.**1998; 53 Suppl 66: S129-132.
37. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, Lee JC, Moreno L, Sakai K : Establising a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit dialysis for patient with acute renal failure. **Am J Kidney Dis** 1996; 28: S81-89.
38. Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure in patients with kidney transplant: continuous versus intermittent renal replacement therapy. **Ren Fail.** 1996 May;18(3): 461-70.
39. Van Biesen W, R. Vanholder and N. Lameire. Dialysis strategies in critically ill acute renal failure patient. **Current Opinion in Critical Care** 2003; 9: 491-5.
40. Berns JS, Cohen RM, Rudnuck MR: Removal of myoglobin by CAVH-D in traumatic rhabdomyolysis. **Am J Nephrol** 1991; 11: 73-5.
41. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Lalib Y, Grimaud D, Effect of continuous veno venous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. **Crit Care Med** 1997; 25: 58-62.
42. Agostino P, Marenzi G, Lauri G, Perego G, Schianni M, Scanzerla P, Guazzi MD: Sustained improvement in functionoanal capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency, **Am J MED** 1994; 96: 191-9.

43. Piccinni P Acute renal failure in the intensive care unit. Risk factors. **Contrib Nephrol.** 2004; 144: 12-8.
44. Lien J Risk factors influencing survival in acute renal failure treated by hemodialysis. **Arch Intern Med.** 1985 Nov; 145(11): 2067-9.
45. Linas SL, Whittenburg D, Parsons P, Repine JE: Mild renal ischemia activates primed neutrophils to cause acute renal failure. **Kidney Int** 1992; 42: 610-6.
46. Lysaght MJ. Evolution of hemodialysis membrane. **Contrib Nephrol** 1995, vol 113, 1-10.
47. Keshaviah P, Luehmann D, Ilstrup K, Collins A: Technical requirements for rapid high efficiency therapies. **Artif Organs** 110: 189-94.
48. Ronco C, Ballestri M, Cappelli G. Dialysis membranes in convective treatments. **Nephrol Dial Transplant.** 2000, 15 (suppl 2), 31 – 6.
49. Cheung AK: Biocompatibility of hemodialysis membranes. **J Am Soc Nephrol** 1990; 1: 150-61.
50. Cheung AK, Parker CJ, Wilcox LA, Janatova J. Activation of complement by hemodialysis membranes: Polyacrylonitrile binds more C3a than Cuprophan. **Kidney Int** 1990; 37: 1055-9.
51. Assouad M, Tseng S, Dunn K, Gonzalez J, Brennan S, Suki W. Biocompatibility of dialyzer membranes is important in the outcome of acute renal failure (abstract). **J Am Soc Nephrol** 1996; 7: 1437.
52. Simpson K & Allison MEM. Dialysis and acute renal failure: Can mortality be improved? (abstract). **Nephrol Dial Transplant** 1993; 8: 946.
53. Gastaldello K, Melot C, Vanherweghem JL, Kahn RJ, Tielemans C. Cellulose diacetate does as well as polysulfone for the treatment of acute renal failure in the intensive care unit (abstract). **J Am Soc Nephrol** 1996; 7: 1447.
54. Mehta R, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascaul M, Fowler W, ARF Collaborative Study Group. Continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure (ARF) in the ICU: Results from a randomised multicenter trial (abstract). **J Am Soc Nephrol** 1996; 7: 1457.

55. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. **J Clin Invest.** 1977 May; 59(5): 879-88.
56. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. **Kidney Int.** 1984 Aug; 26(2): 194-200.
57. Wallger JF, Lindsay RM, Peters SD, Sibbalb WJ, Linton AL: A sheep model to examine the cardiopulmonary manifestation of dialyzer interactions. **Am Soc Artif Int Organ** 1983 6: 123-30
58. Raymond M Hakim. Clinical implication of hemodialysis membrane biocompatibility. **Kidney International**, 1993; 44: 484-94.
59. Kaplow L, Goffinet J: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. **JAMA** 1968; 203: 1135-7.
60. Schiffli H, Lang SM, Konig A, Strasser T, Haider MC, Held E: Biocompatible membranes in acute renal failure: A prospective case-controlled study. **Lancet** 1994; 344: 570-2.
61. Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. **N Engl J Med** 1994; 331: 1338-42.
62. Himmelfarb J, Tolkoff Rubin NT, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R: A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. **J Am Soc Nephrol** 1998; 9: 257-66.
63. Kurtal H, von Herrath D, Schaefer K: Is the choice of membrane important for patients with acute renal failure requiring hemodialysis? **Artif Organs** 1995; 19: 391-4.
64. Gastaldello K, Melot C, Vanherweghem JL, Kahn RJ, Tielemans C: Cellulose diacetate does as well as polysulfone for the treatment of acute renal failure in the intensive care unit.. **J Am Soc Nephrol** 7:1447A, 1996 (abstr)
65. Albright RC, Smelser JM, McCarthy JT, Bergstrahl EJ, Larson TS: Patient survival and renal recovery in acute renal failure: Comparison of cellulose acetate vs polysulfone dialysis membranes. **J Am Soc Nephrol** 9:197A, 1998 (abstr)

66. Jörres A, Dobis C, Gahl GM, Polenakovic M, Cakalaroski K, Rutkowski B, Kiselnicka E, Krieter D, Muller GA, Guenther C, Hoegel J, Gaus W, and the Multicenter Study Group: Hemodialysis membrane biocompatibility does not impact on the mortality of patients with acute renal failure: A prospective randomized international multicenter trial. **J Am Soc Nephrol** 9:212A, 1998 (abstr)
67. Jones,C.H.; Goutcher,E.; Newstead,C.G.; Will,E.J.; Dean,S.G.; Davison,A.M. Hemodynamics and survival of patients with acute renal failure treated by continuous dialysis with two synthetic membranes
68. Claudio Ronco. Cellulose triacetate : another membrane for continuous renal replacement therapy. **J Nephrol** 1999; 12: 241-7.
69. Jaber BL, Lau J, Schmid CH, Karsou SA, Levey AS, Pereira BJ. Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on mortality in acute renal failure: a meta-analysis. **Clin Nephrol**. 2002 Apr; 57(4): 274-82.
70. Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M: Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: The introduction of a new model. **Clin Nephrol** 1996; 46: 206–11.
71. Teschan PW, Baxter CR, O'Brien T, Freyhof JN, Hall WH: Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. **Ann Intern Med** 1960; 53: 992-1013.
72. Getting LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is apply early vs. late. **Intensive Care Med** 1999; 25: 805 – 13.
73. Shigehiko Uchino, Nigel Fealy, Ian Baldwin, Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulant
74. Schiffli H, Sitter T, Lang S, König A, Haider M, Held E: Bioincompatible membranes place patients with acute renal failure at increased risk of infection. **ASAIO J** 1995; 41: M709-M712.

