

การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสูญเสียสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดชนิดถาวร
ระหว่างการลีดสายด้วย 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตกับเฮปาริน ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการ
ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Comparison the permanent catheter loss rate between 7.5% sodium bicarbonate and
heparin lock in chronic hemodialysis patients



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสูญเสียสายสวนหลอด เลือดดำสำหรับฟอกเลือดชนิดถาวรระหว่างการลิ้นคสาย ด้วย 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตกับเฮปาริน ในผู้ป่วย ไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
โดย	นายวรรณสิทธิ์ วรรณนาคิน
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร.พญ.ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	
.....	ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเดิมชัย คงคำ)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร.พญ.ปวีณา สุสันฐิตพงษ์)	
.....	กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ไอศวรรย์ เพชรล่อเหลียน)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์พิชฎ ตันติยวงค์)	

วรรณสิทธิ์ วรรณวาทิน : การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการสูญเสียสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดชนิดถาวรระหว่างการลีดสายด้วย 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตกับเฮปาริน ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม. (Comparison the permanent catheter loss rate between 7.5% sodium bicarbonate and heparin lock in chronic hemodialysis patients) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.พญ.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

ที่มา การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างโซเดียมไบคาร์บอเนตและเฮปารินในการลดอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการอุดตันของสายหรือการติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

กระบวนการและระเบียบวิธีวิจัย เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมในศูนย์ไตเทียม 7 แห่ง ในจังหวัดกรุงเทพมหานคร ประเทศไทย โดยการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผ่านสายฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์แบบสุ่มทั้งหมด 118 ราย เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนต (57 ราย) และกลุ่มที่ได้รับเฮปาริน (61 ราย) ในการลีดสายหลังฟอกเลือดทุกครั้ง และติดตามผลลัพธ์ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ วัตถุประสงค์หลักคือ อัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด วัตถุประสงค์รองคือ ผลลัพธ์รวมของอัตราการเกิดสายอุดตัน การติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และ การติดเชื่อบริเวณทางออกหรืออุโมงค์ของสายฟอกเลือด

ผลการศึกษา พบว่าไม่มีการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา แต่ในกลุ่มโซเดียมไบคาร์บอเนตมีผลลัพธ์รวมของอัตราการเกิดสายอุดตัน การติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และ การติดเชื่อบริเวณทางออกหรืออุโมงค์ของสายฟอกเลือดมากกว่ากลุ่มเฮปารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (13.8 เทียบกับ 0.8 ต่อ 1,000 วันของการใช้สายฟอกเลือด) ($P=0.004$) โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดสายอุดตัน 23.6 วัน อย่างไรก็ตามทุกการเกิดสายอุดตันสามารถแก้ไขได้ด้วยการลีดสายด้วยยา recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) เพียง 1 โดสและไม่พบความแตกต่างในด้านค่าใช้จ่ายรวมของทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มโซเดียมไบคาร์บอเนตมีแนวโน้มที่จะเกิดอัตราการติดเชื่อในกระแสเลือดและการติดเชื่อบริเวณทางออกและอุโมงค์ของสายสวนที่น้อยกว่ากลุ่มเฮปาริน (0 เทียบกับ 0.8 ต่อ 1,000 วันของการใช้สายฟอกเลือด) ($P=0.56$)

สรุปผล การใช้เฮปารินซึ่งเป็นสารลีดสายฟอกเลือดมาตรฐานสามารถป้องกันสายอุดตันได้ดีกว่าโซเดียมไบคาร์บอเนตในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตามการใช้มาตรฐานการลีดสายวิธีใหม่ กล่าวคือ การใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับ rt-PA ทุก 3 สัปดาห์ในการลีดสายฟอกเลือด อาจนำมาใช้เป็นวิธีทางเลือก โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยมีข้อห้ามต่อการใช้เฮปาริน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ นิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270057030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: catheter locking solution, heparin, sodium bicarbonate, hemodialysis, catheter related thrombosis, catheter related blood stream infection

Wannasit Wathanavasin : Comparison the permanent catheter loss rate between 7.5% sodium bicarbonate and heparin lock in chronic hemodialysis patients. Advisor: Assoc. Prof. Paweena Susantitaphong, Ph.D.

Background: This study was conducted to compare the effectiveness in lowering rate of catheter loss due to catheter related thrombosis (CRT) or catheter related blood stream infection (CRBSI) between sodium bicarbonate, which has antithrombotic as well as antimicrobial properties, and heparin lock in chronic hemodialysis (HD) patients.

Methods: The present prospective multicenter randomized controlled trial was conducted in 7 HD centers in Bangkok, Thailand. We randomly assigned 118 patients undergoing long term twice- or thrice-a-week HD with tunneled central venous catheter to receive a catheter locking solution of 7.5% sodium bicarbonate (n=57) or heparin 2,500 U per milliliter (n= 61) at the end of every HD session during the 6-week treatment period. The primary outcome was a catheter loss rate due to CRT or CRBSI, while the secondary outcome was a composite outcome of CRT, CRBSI, or exit site/tunnel infection (ESI/TI) rate.

Results: There were no catheter losses due to CRT or CRBSI in both groups. The sodium bicarbonate group had a significantly higher rate of the secondary composite outcomes (13.8/1,000 VS 0.8/1,000 catheter days in sodium bicarbonate and heparin group, respectively P= 0.004) and this was entirely caused by CRT with the median time to thrombosis of 23.6 days. Every CRT event could be successfully rescued by using a single dose of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). The treatment costs of both groups were not different. The sodium bicarbonate group tended to yield lower incidences of CRBSI and ESI/TI (0 VS 0.8/1,000 catheter days in sodium bicarbonate and heparin group, respectively P=0.56).

Conclusion: In HD patients, heparin, a standard locking solution, is superior to sodium bicarbonate for prevention of CRT. However, a novel locking solution protocol, comprising sodium bicarbonate every HD session and rt-PA once every 3 weeks, as the rescue therapy for CRT event, might be utilized as an alternative catheter locking solution, particularly when heparin use is contraindicated.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสังข์ฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
วิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษาและ
ข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ พยาบาล ผู้ปฏิบัติงาน และเจ้าหน้าที่ ศูนย์ฟอกเลือด ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 1
ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 2 ศูนย์ไตเทียมราชพฤกษ์ ศูนย์ไตเทียมชัยสวัสดิ์ รพ.มเหล็กซ์ รพ. บุญญาเวช
และรพ.สวนเบญจกิติเฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือ
เรื่องการตรวจวัดระดับสารต่างๆ ในเลือดผู้ป่วย

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน ที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงไปด้วยดี

วรรณสิทธิ์ วรรณวศิน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ	ฎ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)	2
1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)	2
1.2.2 คำถามรอง (Secondary research question).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	3
1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก.....	3
1.3.2 วัตถุประสงค์รอง.....	3
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
รูปแบบการวิจัย (Research design).....	4
ประชากรเป้าหมาย (Target population).....	4

ประชากรตัวอย่าง (Sample population)	4
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	4
1. การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด.....	4
(Catheter related blood stream infection)	4
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)	5
1.7.1 หลักเคารพในตัวบุคคล (Autonomy).....	5
1.7.2 หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)	5
1.7.3 หลักความยุติธรรม (Justice).....	6
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)	6
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefit and Application)	6
บทที่ 2	7
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures).....	7
2.1 กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด	8
2.1.1 ภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ	8
2.1.1.1 การติดเชื้อเฉพาะที่บริเวณทางออกของสาย (Exit site infection).....	8
2.1.1.2 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection)	8
2.1.1.3 การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด (Catheter related blood stream infection)	9
2.1.2 ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อจากสายฟอกเลือดอุดตัน.....	10
(Catheter related thrombosis)	10
2.2 แนวทางการดูแลสายสวนหลอดเลือดดำ	10
2.2.1 การดูแลทำความสะอาดสายสวนหลอดเลือดดำ	10
2.2.2 การใช้สารลึอกสายฟอกเลือด	11

2.2.2.1 เฮปพาริน	11
2.2.2.2 ซิเตรต	12
บทที่ 3	14
วิธีการดำเนินวิจัย.....	14
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	14
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	14
3.2.1 ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)	14
ประชากรเป้าหมาย (Target population).....	14
ประชากรตัวอย่าง (Sample population).....	14
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)	14
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	14
3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)	15
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)	15
3.3.1 การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด (Catheter related blood stream infection)	15
3.3.2 การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน (Exit site infection)	16
3.3.3 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection).....	16
3.3.4 สายฟอกเลือดอุดตัน (Catheter related thrombosis)	16
3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	16
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย การสังเกตและการวัด	17
3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	17
3.5.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement).....	20
1. การสูญเสียสายฟอกเลือดจากการติดเชื้อ	20

1.2.1 การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน (Exit site infection)	21
1.2.2 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection).....	21
2. การสูญเสียสายฟอกเลือดโดยไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ	21
2.1 สายฟอกเลือดอุดตัน (Catheter related thrombosis).....	21
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)	22
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	23
บทที่ 4.....	25
ผลการวิจัย.....	25
4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data).....	25
4.2 ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง (ตารางที่ 2).....	28
4.3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	31
4.4 ความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (ตารางที่ 5).....	31
บทที่ 5.....	33
อภิปรายผลการวิจัย.....	33
บทที่ 6.....	38
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	38
6.1 สรุปผลการวิจัย	38
6.2 ข้อเสนอแนะ	38
บรรณานุกรม	39
ประวัติผู้เขียน.....	44

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	27
ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของการศึกษา	29
ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด ผลลัพธ์รองของการศึกษา.....	30
ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันทั้งการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis	32
ตารางที่ 5 แสดงค่าใช้จ่ายรวมจากสารลึอกสายฟอกเลือดและค่ารักษาภาวะที่เกิดจากสายฟอกเลือด อุดตันและการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด	32

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
รูปภาพที่ 2 แสดงสัดส่วนของ vascular access ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003-2017	7
รูปภาพที่ 3 แสดงข้อมูลจาก USRDS 2018 ตั้งแต่ 1 มค. 2557 ถึง 30 พค. 2560 ถึงสัดส่วนของ vascular access เทียบกับช่วงเวลาต่างๆ หลังการฟอกเลือด.....	8
รูปภาพที่ 4 แสดงถึงอาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับ สายสวนหลอดเลือด ⁽¹⁶⁾	9
รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา.....	26
รูปภาพที่ 6 แสดงระยะเวลาในการเกิดผลลัพธ์รองในลักษณะของ Kaplan-Meier plot	29

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease, ESRD) โดยใช้หลอดเลือดของผู้ป่วยเอง (arteriovenous fistula, AVF) จัดเป็นวิธีที่มีความเหมาะสมที่สุด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางกลุ่มก็มีความจำเป็นที่จะต้องฟอกเลือดผ่านสายฟอกเลือด (tunneled central venous catheter) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมาก ไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไม่เหมาะสำหรับการฟอกเลือด เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการฟอกเลือดผ่านสายฟอกเลือดในเวชปฏิบัติ ได้แก่ การติดเชื้อ การเลื่อนตำแหน่งของสาย และการอุดตันของสายฟอกเลือด (thrombosis)

การติดเชื้อและอุดตันของสายฟอกเลือดถือเป็นภาวะที่สำคัญต่อการสูญเสียสายฟอกเลือด นอกจากนี้ยังส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดผ่านสายฟอกเลือดมีอุบัติการณ์การติดเชื้อสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดผ่านหลอดเลือด AVF ถึง 5 เท่า⁽¹⁾ และ มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการติดเชื้อในกระแสเลือดตามมา (catheter-related blood stream infection, CRBSI) ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนรักษาใน โรงพยาบาลเฉลี่ย 10 - 40 วันและมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 14 - 28⁽²⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 42 ของการเสียชีวิตจากการทำงานของสายฟอกเลือด เกิดมาจากสายฟอกเลือดอุดตัน⁽³⁾

การใช้สารลึอกสายฟอกเลือดเป็นวิธีการอย่างหนึ่งในการป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือด โดยสารที่นำมาใช้ลึอกสายฟอกเลือดควรมีคุณสมบัติในด้านการต่อต้านการอุดตัน (anti-thrombotic) และต่อต้านการติดเชื้อ (anti-microbial) เฮปารินเป็นสารชนิดหนึ่งที่ใช้บ่อยและถือเป็นมาตรฐานในทางเวชปฏิบัติสากลในการป้องกันสายฟอกเลือดอุดตัน⁽⁴⁾ แต่มีข้อจำกัดในคนไข้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกง่าย และก่อให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากเฮปาริน (heparin induced thrombocytopenia) ได้ และยังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนด้านคุณสมบัติในการป้องกันการติดเชื้อ ส่วนการใช้ซีเตรตนั้นถึงแม้จะมีคุณสมบัติในการป้องกันการอุดตันของสายฟอกเลือดเทียบเท่ากับเฮปาริน แต่เคยมีรายงานจาก องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration, FDA) ปีค.ศ. 2000 คนไข้เสียชีวิตหลังจากได้รับ 46.7% citrate solution 5 มิลลิลิตรทางสายฟอกเลือด ซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับการได้รับซีเตรตปริมาณมากในระยะเวลาด้านสั้น ทำให้เกิดผลข้างเคียงเรื่อง หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงได้⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีราคาที่สูงกว่าเฮปาริน

โซเดียม ไบคาร์บอเนตเป็นสารชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการแบ่งตัวของแบคทีเรีย โดยการลดการเกาะติดของแบคทีเรียที่สายฟอกเลือดและป้องกันการสร้างไบโอฟิล์ม (biofilm)⁽⁶⁾ ซึ่งถือเป็นเป้าหมายสำคัญในการลดการเกิดภาวะติดเชื้อจากสายฟอกเลือด และยังมีคุณสมบัติในการต่อต้านการแข็งตัวของเลือดโดยการจับกับประจุบวกของแคลเซียม ซึ่งเป็นโคแฟกเตอร์ในการกระบวนการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย⁽⁷⁾ และยังสามารถยับยั้งการเปลี่ยนจากไฟบริโนเจนเป็นไฟบริน⁽⁸⁾ ทำให้ลดการแข็งตัวของเลือด ด้วยคุณสมบัติดังที่กล่าวมา ประกอบกับราคาถูกปลอดภัย และมีประสิทธิภาพที่ดี

นอกจากนี้ได้เริ่มมีการศึกษาขนาดใหญ่ของ El-Hennawy⁽⁹⁾ และคณะในประเทศสหรัฐอเมริกา ศึกษาในผู้ป่วยฟอกไตจำนวน 452 ราย โดยใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนต เป็นสารลือกสายฟอกเลือด เทียบกับการใช้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์เป็นสารลือกสายฟอกเลือด และพบว่าการใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนต เป็นสารลือกสายฟอกเลือด สามารถลดอุบัติการณ์ของอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้ถึงการนำ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตมาใช้เป็นสารลือกสายฟอกเลือด โดยเทียบกับเฮปารินถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)

การใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตลือกสายฟอกเลือด มีอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ต่างจากการใช้เฮปารินใช่หรือไม่

1.2.2 คำถามรอง (Secondary research question)

การใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตลือกสายฟอกเลือด มีอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกและทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ต่างจากการใช้เฮปารินใช่หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

ศึกษาผลของการใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตล็อกสายฟอกเลือด ถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่ 3 เดือนหลังการติดตาม เปรียบเทียบกับการใช้เฮปารินในกลุ่มควบคุม

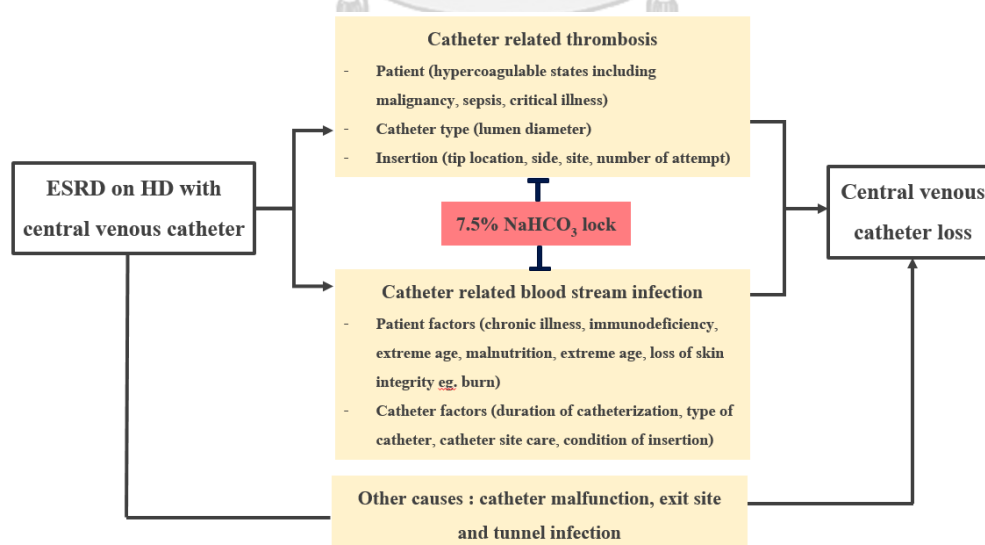
1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

ศึกษาผลของการใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตล็อกสายฟอกเลือด ถึงอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกและทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ที่ 3 เดือนหลังการติดตาม เปรียบเทียบกับการใช้เฮปารินในกลุ่มควบคุม

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

การใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตล็อกสายฟอกเลือด สามารถลดอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังได้ดีกว่าการใช้เฮปาริน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัย (Research design)

: การวิจัยเชิงทดลองลักษณะ Open Label, Prospective, Multi-center Randomized Controlled Trial

ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ป่วยไตเรื้อรังอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) : ผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร ณ ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 1 ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 2 ศูนย์ไตเทียมราชพฤกษ์ ศูนย์ไตเทียมชัยสวัสดิ์ รพ.มเหล็ก รพ. บุญญาเวช และ รพ.สวนเบญจกิติเฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

1. การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด (Catheter related blood stream infection)

หมายถึง การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ที่มีไข้และหรือความดันโลหิตต่ำโดยไม่มีสาเหตุจากแหล่งติดเชื้ออื่น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและจากปลายสายสวนหลอดเลือดดำ 5 เซนติเมตร กรณีที่นำสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดออกโดยขึ้นเชื้อมากกว่า 15 CFU/catheter segment ด้วยวิธี semi quantitative หรือ มากกว่า 10^3 CFU/catheter segment ด้วยวิธี quantitative
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยจำนวนเชื้อที่ขึ้นจากสายสวนหลอดเลือดดำมากกว่าอย่างน้อย 3 เท่า
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยเชื้อที่ขึ้นจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรง ขึ้นเร็วกว่าอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

โดยใช้ปริมาณเลือดที่ส่งเพาะเชื้อจากสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดและจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงอย่างละ 10 มิลลิลิตร สำหรับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดจะใช้เลือด 5 มิลลิลิตรจากสายสีแดงและ 5 มิลลิลิตรจากสายสีน้ำเงิน

2. การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน (Exit site infection)

หมายถึง การอักเสบ กดเจ็บ แผลบวม แดง ร้อน มีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหลหรือตกสะเก็ดที่บริเวณปากแผลทางออกสายสวน โดยตำแหน่งห่างจากปากแผลไม่เกิน 2 เซนติเมตรและไม่ลุกลามไปที่อุโมงค์สายสวน

3. การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection)

หมายถึง การติดเชื้อตามแนวอุโมงค์สายใต้ผิวหนังตั้งแต่บริเวณ cuff ไปยังปากแผล venotomy ของหลอดเลือดดำ โดยจะมีอาการปวด บวม แดง ร้อน กดเจ็บ ตามแนวสายสวน อาจมีน้ำเหลืองน้ำหนองไหลออกมาจากปากแผลทางออกสายสวน

4. สายฟอกเลือดอุดตัน (Catheter related thrombosis)

หมายถึง การที่ไม่สามารถดูดเลือดหรือใส่สารเข้าไปในสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดได้ แม้ทำ repositioning maneuver แล้ว รวมถึงการที่เครื่องไตเทียมไม่สามารถเปิด blood flow ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ได้มากกว่า 300 ml/min หรือ prepump arterial pressure สูงกว่า -250 mmHg ช่วงก่อนหรือระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)

1.7.1 หลักการในส่วนบุคคล (Autonomy)

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมวิจัยและญาติ/ผู้ปกครองโดยชอบธรรมของผู้ที่เข้าร่วมวิจัย จะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการวิจัยอย่างชัดเจนจากการอธิบายโดยผู้ทำวิจัย และจากเอกสารชี้แจงรายละเอียดโครงการวิจัย เพื่อให้ผู้ป่วยได้พิจารณาอย่างถี่ถ้วน และหากมีข้อสงสัยประการใด สามารถซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยได้โดยตรง นอกจากนี้ยังสามารถติดต่อได้โดยการโทรศัพท์หรืออีเมลล์ ทั้งนี้ผู้ป่วยสามารถตัดสินใจยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยได้อย่างอิสระ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตัดสินใจเองได้ แพทย์ผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้ให้ข้อมูลและคำอธิบาย รวมถึงเอกสารรายละเอียดโครงการวิจัยแก่ญาติผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรม

1.7.2 หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับทราบถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างการดำเนินโครงการวิจัย และผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับทราบข้อมูลความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย คือ ผลข้างเคียงของ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตหลังได้รับยา ได้แก่ ภาวะเลือดเป็นด่าง, ระดับ

โพแทสเซียมและแคลเซียมต่ำในเลือด เป็นต้น และทราบถึงแนวทางการป้องกันและรักษาผลข้างเคียง

1.7.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

โครงการวิจัยนี้มีการกำหนดเกณฑ์การคัดเข้าและออกที่ชัดเจน ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าเกณฑ์จะได้รับเชิญเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และมีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา และได้รับการดูแลตามแนวทางมาตรฐานการฟอกเลือดอย่างเท่าเทียมกันทุกราย

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้ เป็นการศึกษาถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการใช้ยาโซเดียมไบคาร์บอเนตในการลือกสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และวัดผลการศึกษาที่ 3 เดือน ทำให้อาจไม่สามารถบอกถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดในระยะยาวได้ชัดเจน

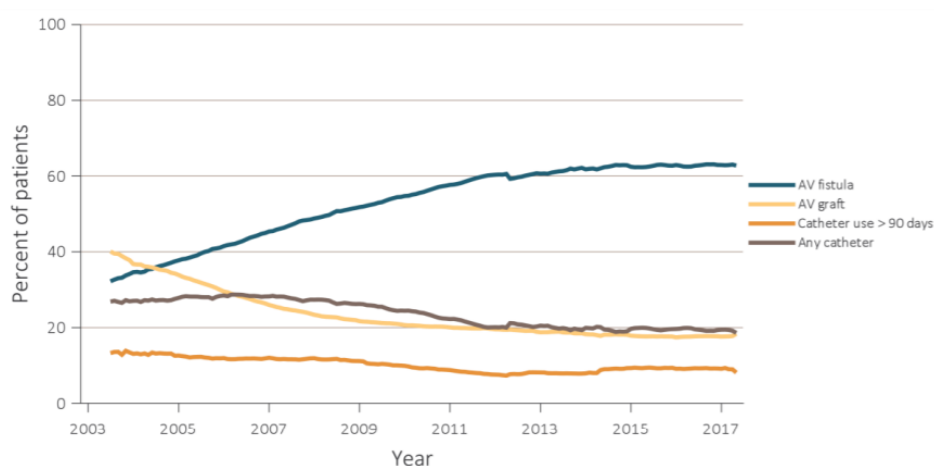
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected Benefit and Application)

หากการใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตสำหรับลือกสายฟอกเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม สามารถลดอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและติดเชื่อได้ จะสามารถลดความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้เฮปาริน เช่น ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกง่าย ผิดปกติ, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการใช้เฮปาริน และลดค่าใช้จ่ายจากการใช้เฮปารินในระยะยาวได้

บทที่ 2

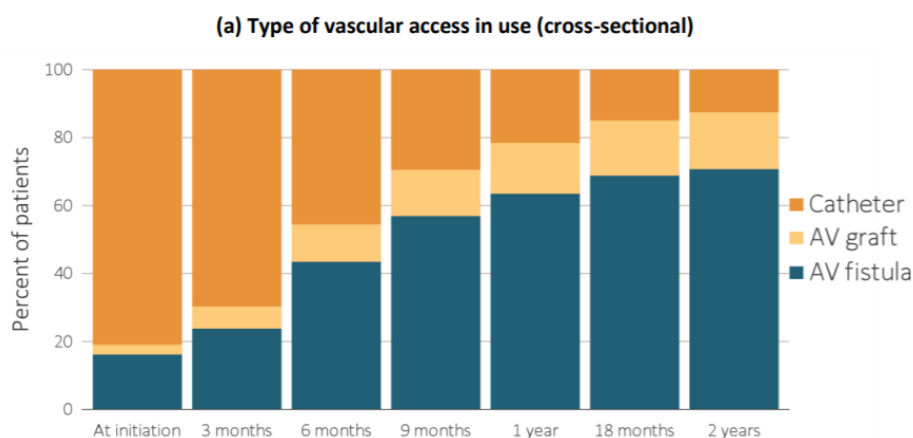
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

ปัจจุบันมีผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้นในทุกปี โดยมีผู้ป่วยปริมาณไม่น้อยที่ไม่สามารถใช้หลอดเลือดของผู้ป่วยเองได้ เนื่องจากข้อจำกัดด้านโรคประจำตัวร่วม, อายุมากหรือการคาดการณ์อายุขัยที่สั้น ทำให้มีความจำเป็นต้องใช้สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด (central venous catheters) จากข้อมูลของ USRDS ANNUAL DATA REPORT 2018⁽¹⁰⁾ พบว่า ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003 ถึง 2017 จำนวนการใช้สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดมีแนวโน้มลดลงจากร้อยละ 27 เหลือ 18.6 ของคนไข้ทั้งหมดที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ดังแสดงในรูปภาพที่ 2 เนื่องด้วยนโยบาย Fistula first



รูปภาพที่ 2 แสดงสัดส่วนของ vascular access ในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003-2017

อย่างไรก็ตามสัดส่วนการใช้สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดยังคงมีสัดส่วนที่สูงที่สุดในระยะเริ่มแรกของการฟอกเลือด ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดทุพพลภาพและการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น⁽¹¹⁻¹⁴⁾ เมื่อเทียบกับการใช้ arteriovenous fistula (AVF) และ arteriovenous graft (AVG) โดยสาเหตุส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้สายสวนหลอดเลือดดำ ทั้งจากการติดเชื้อและอุดตันของสายฟอกเลือด



รูปภาพที่ 3 แสดงข้อมูลจาก USRDS 2018 ตั้งแต่ 1 มค. 2557 ถึง 30 พค. 2560 ถึงสัดส่วนของ vascular access เทียบกับช่วงเวลาต่างๆ หลังการฟอกเลือด

2.1 กลไกการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด

2.1.1 ภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการสูญเสียสายสวนหลอดเลือดและเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย รวมถึงอัตราการเสียชีวิต โดยการติดเชื้อมักเกิดจากการเคลื่อน(migration) ของแบคทีเรียประจำถิ่นของผิวหนัง ผู้ป่วยเอง เข้าไปในตำแหน่งที่แทงสายสวนหลอดเลือดและเข้าไปอยู่ที่ผิวนอกของสาย นอกจากนี้อาจเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อบริเวณข้อต่อของสายสวนหลอดเลือด หรือเชื้อเข้าไปในรูของสายสวนหลอดเลือดขณะที่ฟอกเลือดหรือจากสารละลายที่ให้ทางสายสวนหลอดเลือด และอาจพบการ colonization ของเชื้อบริเวณสายสวนหลอดเลือด เนื่องมาจากการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดจากการติดเชื้อบริเวณอื่น เชื้อที่พบเป็นสาเหตุมากที่สุด ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียย้อมติดสีแกรมบวก(โดยเฉพาะกลุ่ม Staphylococcus species ได้แก่ Staphylococcus aureus และ coagulase negative staphylococci) ประมาณ 40-80%⁽¹⁵⁾ ส่วนเชื้อแบคทีเรียย้อมติดสีแกรมลบ พบรองลงมา ประมาณ 20-40% ในขณะที่พบเชื้อแบคทีเรียมากกว่า 1 ชนิดและเชื้อราพบได้น้อยกว่า 5% โดยแบ่งการติดเชื้อเป็น 3 ลักษณะ ได้แก่

2.1.1.1 การติดเชื้อเฉพาะที่บริเวณทางออกของสาย (Exit site infection)

คือ การอักเสบ กดเจ็บ แผลบวม แดง ร้อน มีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหลหรือตกสะเก็ดที่บริเวณปากแผลทางออกสายสวน โดยตำแหน่งห่างจากปากแผลไม่เกิน 2 เซนติเมตรและไม่ลุกลามไปที่อุโมงค์สายสวน

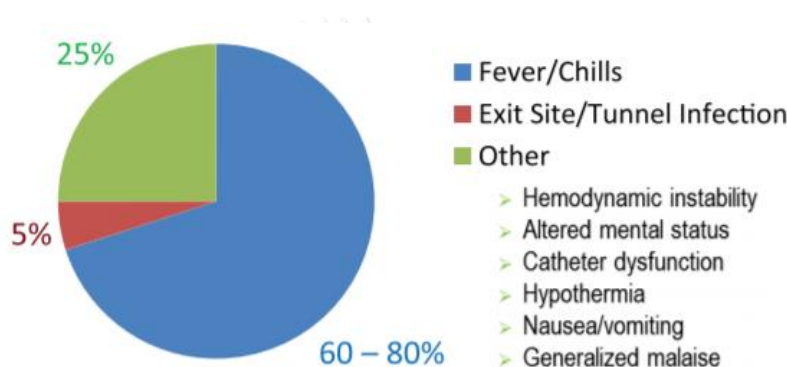
2.1.1.2 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection)

คือ การติดเชื้อตามแนวอุโมงค์สายใต้ผิวหนังตั้งแต่บริเวณ cuff ไปยังปากแผล venotomy ของ

หลอดเลือดดำ โดยจะมีอาการปวด บวม แดง ร้อน กดเจ็บ ตามแนวสายสวน อาจมีน้ำเหลืองน้ำหนองไหล ออกจากปากแผลทางออกสายสวน

2.1.1.3 การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด (Catheter related blood stream infection)

อาการไข้หรือหนาวสั่นเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด อาการอื่นๆ ที่พบได้ เช่น สัญญาณชีพไม่คงที่, ระดับความรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไป, สายสวนหลอดเลือดทำงานผิดปกติ, อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่าปกติ, คลื่นไส้อาเจียน, ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4



รูปภาพที่ 4 แสดงถึงอาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือด⁽¹⁶⁾

โดยเกณฑ์การวินิจฉัยตาม Infectious Disease Society of America ปีคศ.2009⁽¹⁷⁾

หมายถึง การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ที่มีไข้และหรือความดันโลหิตต่ำโดยไม่มีสาเหตุจากแหล่งติดเชื้ออื่น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและจากปลายสายสวนหลอดเลือดดำ 5 เซนติเมตร กรณีที่นำสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดออก โดยขึ้นเชื้อมากกว่า 15 CFU/catheter segment ด้วยวิธี semi quantitative หรือ มากกว่า 10^3 CFU/catheter segment ด้วยวิธี quantitative
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยจำนวนเชื้อที่ขึ้นจากสายสวนหลอดเลือดดำมากกว่าอย่างน้อย 3 เท่า
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยเชื้อที่ขึ้นจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรง ขึ้นเร็วกว่าอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

นอกจากนี้อาจพบอาการแทรกซ้อนของสายสวนหลอดเลือดติดเชื้อหากได้รับการรักษาช้าหรือพยายามที่จะเก็บสายสวนหลอดเลือดที่ติดเชื้อเอาไว้ นานเกินไป เช่น ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ

(endocarditis), ติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis), หลอดเลือดดำอักเสบ และมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) และการเกิดฝีในโพรงเยื่อหุ้มสมองบริเวณกระดูกสันหลัง (spinal epidural abscess)

2.1.2 ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อจากสายฟอกเลือดอุดตัน

(Catheter related thrombosis)

หมายถึง การที่ไม่สามารถดูดเลือดหรือใส่สารเข้าไปในสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดได้ แม้ทำ repositioning maneuver รวมถึงการที่เครื่องไตเทียมไม่สามารถเปิด blood flow ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ได้มากกว่า 300 ml/min หรือ prepump arterial pressure สูงกว่า -250 mmHg ช่วงก่อนหรือระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากคำนิยาม The National Kidney Foundation Dialysis Outcome and Quality Initiative ปี 2006 ก่อให้เกิดความไม่เพียงพอในการฟอกเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุถึง 1 ใน 3 ของการสูญเสียสายฟอกเลือด⁽¹⁷⁾

2.2 แนวทางการดูแลสายสวนหลอดเลือดดำ

เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน ดังกล่าวในข้างต้น ประกอบไปด้วย 2 อย่าง ได้แก่

2.2.1 การดูแลทำความสะอาดสายสวนหลอดเลือดดำ

บุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ให้บริการ ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ยึดหลักมาตรฐานในการป้องกัน การติดเชื้อ (standard precaution) ทั้งศูนย์ฟอกเลือดของโรงพยาบาลทุรพาลงกรณ์ และศูนย์อื่นที่เกี่ยวข้องทั้งหมด โดยยึดหลักการปฏิบัติตามข้อแนะนำเวชปฏิบัติ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมของประเทศไทย พศ. 2557 ระหว่างการเชื่อมต่อและปลดสายสวนหลอดเลือดดำจากเครื่องไตเทียม บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยควรสวมหน้ากากตลอดเวลาเพื่อป้องกันลมหายใจของบุคลากรทางการแพทย์และผู้สัมผัสโดยตรงกับสายสวนหลอดเลือด รู ควรจะปิด cap ปลาสายสวนหลอดเลือดดำตลอดเวลา ใช้หลักปลอดเชื้อในการดูแลสายสวนหลอดเลือดเสมอ เพื่อลดการสัมผัสอากาศของปลาสายสวน งดการให้สารน้ำผ่านสายสวนช่วงเวลาที่ไม่ได้ฟอกเลือด หลังการฟอกเลือดแต่ละครั้งสายสวนตำแหน่งที่ติดกับตัวคนไข้ (catheter hub) หรือตัวเชื่อมต่อสายส่งเลือด (blood line connector) ควรเช็ดด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อจนเปียกชุ่มนานประมาณ 3-5 นาที แล้วรอให้แห้งก่อนปลดสายออก น้ำยาฆ่าเชื้อแนะนำ chlorhexidine มากกว่า povidone-iodine^(18, 19) เนื่องจากกำจัดเชื้อได้ดีกว่า หลังจากถอดสายส่งเลือดออกจากสายสวนหลอดเลือดแต่ละด้านแล้ว ควรทำความสะอาดตำแหน่งเชื่อมต่อสายสวนหลอดเลือดกับสายส่งเลือดด้วย chlorhexidine จากนั้นปิดแผลด้วยผ้าปิดแผลปลอดเชื้อที่แห้ง (sterile dry dressing) และสุดท้ายควรหลีกเลี่ยงการปิดแผลด้วยแผ่นฟิล์มใสที่ไม่มีรูระบายอากาศ เนื่องจากเพิ่มอัตราการติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน

2.2.2 การใช้สารลึอกสายฟอกเลือด

2.2.2.1 เฮปาริน

เป็นสารที่ใช้ลึอกสายสวนหลอดเลือดดำที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและถือเป็นมาตรฐานที่ใช้ในเวชปฏิบัติ⁽²⁰⁾ เพื่อป้องกันการสูญเสียการทำงานของสายสวน เนื่องจากมีความสะดวก ราคาถูก และง่ายต่อการใช้งาน โดยจะใช้ขนาด 1,000-5,000 ยูนิตต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดของการใช้เฮปาริน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ และเกิด heparin induced thrombocytopenia

Gaurav J และคณะ⁽²¹⁾ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้เฮปารินเทียบกับน้ำเกลือในการลึอกสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ถึงอัตราการติดเชื้อและอายุการใช้งานของสายสวนหลอดเลือด เป็นการศึกษาแบบ retrospective analysis study ในผู้ป่วยไตเรื้อรังจำนวน 175 ราย ผลการศึกษาพบว่า การใช้เฮปารินสามารถลดอัตราการเกิด catheter related bacteremia ที่ 180 วันได้ (34% vs 60%, p-value <0.001) แต่ไม่สามารถลดโอกาสการเกิด catheter malfunction ได้เทียบกับการใช้น้ำเกลือ (HR, 0.87; 95% CI 0.55-1.36; p-value 0.53)

Thomas CM และคณะ⁽²²⁾ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้เฮปารินความเข้มข้นสูง (10,000 U/ml) กับความเข้มข้นต่ำ (1,000 U/ml) ในการป้องกันการเกิดสายสวนหลอดเลือดดำสูญเสียการทำงานเป็นการศึกษาแบบ observational study ในผู้ป่วยไตเรื้อรังจำนวน 139 และ 134 ราย ที่ได้รับเฮปาริน 10,000 U/ml และ 1,000 U/ml ตามลำดับ โดยแบ่งการศึกษาเป็น 2 ช่วงเวลา ได้แก่ ช่วงเวลา 6 เดือนแรกสำหรับการใช้เฮปารินความเข้มข้นสูงและช่วงเวลา 3 เดือนหลังสำหรับการใช้เฮปารินความเข้มข้นต่ำ พบว่า การเกิดสายสวนหลอดเลือดดำสูญเสียการทำงาน (catheter malfunction) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม โดยมีอัตราการเกิด catheter malfunction เท่ากับ 7.6(95% CI 5.3-10.8) vs 6.7(95% CI 4.3-10.3) per 1,000 hemodialysis session (p-value 0.76) ตามลำดับ

Ivan D และคณะ⁽²³⁾ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเฮปารินความเข้มข้น 1,000 units/ml กับ 5,000 units/ml ในการลึอกสายสวนสำหรับฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ retrospective/prospective observational study พบว่า การใช้เฮปารินความเข้มข้นสูงและต่ำไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการอยู่รอดของสายสวนสำหรับฟอกเลือดที่ 120 วัน (71% vs 73%, HR of catheter failure 0.97; 95% CI 0.45-2.09; p-value 0.95) แต่กลุ่มที่ใช้เฮปารินขนาดต่ำต้องการ thrombolytic drug use ที่มากกว่าถึง 2 เท่า

Lei Zhong และคณะ⁽²⁴⁾ ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้เฮปารินเทียบกับน้ำเกลือในการคงสภาพการทำงานของ central venous catheters (CVCs) เป็นการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis รวบรวม 10 randomized controlled trials จำนวนผู้ป่วย 7,875 ราย พบว่าการใช้เฮปารินไม่เหนือไปกว่าการใช้น้ำเกลือในการลดการเกิดการอุดตันของสายสวนหลอดเลือดดำใน

ระยะยาว (มากกว่า 30 วัน) โดยมีค่า RR 0.97 (n = 6,589; 95%CI 0.76 – 1.23; p-value 0.796) แต่เหนือกว่ากรณีในการลดการเกิดการอุดตันของสายสวนหลอดเลือดดำในระยะสั้น (น้อยกว่า 30 วัน) โดยมีค่า RR 1.52 (n = 1,286; 95%CI 1.02 – 2.27; p-value 0.041)

2.2.2.2 ซิเตรต

ปัจจุบันซิเตรตจัดเป็นทางเลือกของการนำมาใช้เป็นสารลือคสายสวน เนื่องจากคุณสมบัติในการมีฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียและต่อต้านการเกิด biofilm เมื่อใช้ความเข้มข้นที่เหมาะสม (>0.5%) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต่อต้านการแข็งตัวของเลือดได้ อย่างไรก็ตาม มีรายงานถึงความปลอดภัยในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ จากรายงานของ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and drug administration, FDA) ปีคศ. 2000 ในคนไข้ที่ได้รับ 46.7% citrate solution 5 มิลลิลิตร ทางสายฟอกเลือด

Macrae JM และคณะ⁽²⁵⁾ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใส่ 4% citrate กับเฮปาริน (5,000unit/ml) ต่อการเกิดสายฟอกสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดสูญเสียการทำงานและการเกิดแบคทีเรียในกระแสเลือดจากสายสวนฟอกเลือด ในผู้ป่วยไตเรื้อรังทั้งหมด 61 ราย โดยเป็นการศึกษาแบบ prospective, randomized, non-blinded study พบว่าอัตราการเกิดการสูญเสียการทำงานและแบคทีเรียในกระแสเลือดจากสายสวนฟอกเลือด ไม่มีความแตกต่างกันใน 2 กลุ่ม

Hongxia M และคณะ⁽²⁶⁾ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใส่ซิเตรตกับเฮปาริน ในการใช้เป็นสารลือคสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ถึงอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis พบว่า การใช้ซิเตรตคู่กับยาฆ่าเชื้อในการลือคสายสามารถลดอัตราการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำได้ดีกว่าเฮปาริน (RR 0.34, 95% CI 0.24-0.49, I²=0%; p-value < 0.00001) พบว่าได้ประโยชน์ในกลุ่มที่เป็นสายฟอกเลือดชนิดใช้ถาวรมากกว่าชนิดใช้ชั่วคราว ส่วนการใช้ซิเตรตอย่างเดียวนั้นสามารถลดการเกิด การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวนได้ในกลุ่มสายฟอกเลือดชนิดใช้ชั่วคราว และลดการเกิดภาวะเลือดออกในกลุ่มสายฟอกเลือดชนิดใช้ถาวรได้

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีสารลือคสายฟอกเลือดที่มีคุณสมบัติอุดมคติ สามารถป้องกันการเกิด CRBSI และ CRT ได้ โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน ประกอบกับข้อจำกัดจากการใช้เฮปาริน ได้แก่ ภาวะเลือดออกจากฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดและภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากเฮปาริน (heparin induced thrombocytopenia) จึงมีความพยายามในการพัฒนาและหาสารที่จะนำมาใช้ในการลือคสายฟอกเลือด จนกระทั่งมีการศึกษานำ โซเดียมไบคาร์บอเนตมาใช้ในการลือคสายฟอกเลือด เนื่องด้วยคุณสมบัติทั้งยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียและต่อต้านการแข็งตัวของเลือด อีกทั้งยังมีราคาถูก ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพที่ดี จากการศึกษาของ El-Hennawy⁽⁹⁾ และคณะ เปรียบเทียบระหว่างการใส่ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตกับน้ำเกลือในการลือคสายฟอกเลือด ในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 452 ราย ถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจาก CRT และ CRBSI โดยเป็น

การศึกษาแบบ prospective cohort พบว่า การใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตสามารถลดการเกิดการสูญเสียสายฟอกเลือดได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับน้ำเกลือ (3% vs 19.4% ,OR 7.5 95% CI 3.31-17.12, p-value < 0.0001) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Chen และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่า การนำ 10% โซเดียมคลอไรด์มาใช้เป็นสารลือกสายฟอกเลือด ซึ่งมีความเข้มข้นที่มากกว่าและประสิทธิภาพที่ดีกว่า 0.9% โซเดียมคลอไรด์ เกิดภาวะสายอุดตันและต้องใช้ urokinase ในการรักษาภาวะสายอุดตันที่มากกว่าเฮปารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการใช้เฮปารินเป็นกลุ่มควบคุมแทนการใช้ 0.9% โซเดียมคลอไรด์อาจมีความเหมาะสมที่มากกว่า จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้

การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของการใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตเทียบกับเฮปารินในการลือกสายฟอกเลือด ถึงอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื่อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม



บทที่ 3

วิธีการดำเนินวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ open label, prospective, multi-center randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ป่วยไตเรื้อรังอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) : ผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร ณ ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 1 ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 2 ศูนย์ไตเทียมราชพฤกษ์ ศูนย์ไตเทียมชัยสวัสดิ์ รพ.มเหล็ก รพ. บุญญาเวช และรพ.สวนเบญจกิติเฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์
3. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดโดยใช้สายสวนหลอดเลือดดำ (tunneled central venous catheter)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีปัญหาสายสวนหลอดเลือดดำสูญเสียการทำงานตั้งแต่ตั้งต้น
2. ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดอยู่
3. มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดหรือ hemophilia
4. เป็นโรคตับแข็งในระยะ Child-Pugh B หรือ C
5. มีปริมาณเกล็ดเลือดในเลือดน้อยกว่า 100,000 ยูนิตต่อลิตร
6. เคยมีประวัติหลอดเลือดดำใหญ่ตีบหรือ vena cava syndrome

7. เคยมีประวัติ heparin induced thrombocytopenia
8. มีอาการทางคลินิกที่ไม่คงที่ในช่วง 1 เดือนก่อนการเข้าร่วมศึกษา (ไม่มีอาการเจ็บป่วยจนต้องนอนโรงพยาบาล, ไม่มีปัญหาสายสวนหลอดเลือดดำติดเชื้อและไม่มีประวัติการเปลี่ยนแปลงของอัตราความเร็วของเลือดของฟอกเลือดอันเนื่องมาจากปัญหาสายสวนหลอดเลือดสูญเสียการทำงาน)
9. คาดว่ามีอายุขัยไม่เกิน 6 เดือน หลังเข้าร่วมงานวิจัย

3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร ณ ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 1 ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 2 ศูนย์ไตเทียมราชพฤกษ์ ศูนย์ไตเทียมชัยสวัสดิ์ รพ.มเหล็กข์ รพ. บุญญาเวช และรพ.สวนเบญจกิติเฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ด้วยวิธีการเลือกสุ่มตัวอย่างแบบบล็อก (block randomization)

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

3.3.1 การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด (Catheter related blood stream infection)

หมายถึง การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ที่มีไข้และหรือความดันโลหิตต่ำโดยไม่มีสาเหตุจากแหล่งติดเชื้ออื่น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและจากปลายสายสวนหลอดเลือดดำ 5 เซนติเมตร กรณีที่นำสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดออกโดยขึ้นเชื้อมากกว่า 15 CFU/catheter segment ด้วยวิธี semi quantitative หรือ มากกว่า 10^3 CFU/catheter segment ด้วยวิธี quantitative
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยจำนวนเชื้อที่ขึ้นจากสายสวนหลอดเลือดดำมากกว่าอย่างน้อย 3 เท่า
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยเชื้อที่ขึ้นจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรง ขึ้นเร็วกว่าอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

โดยใช้ปริมาณเลือดที่ส่งเพาะเชื้อจากสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดและจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียมโดยตรงอย่างละ 10 มิลลิลิตร สำหรับสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดจะใช้เลือด 5 มิลลิลิตรจากสายสีแดงและ 5 มิลลิลิตรจากสายสีน้ำเงิน

3.3.2 การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน (Exit site infection) หมายถึง การอักเสบ กดเจ็บ แผล บวม แดง ร้อน มีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหลหรือตกสะเก็ดที่บริเวณปากแผลทางออกสายสวน โดย ตำแหน่งห่างจากปากแผลไม่เกิน 2 เซนติเมตรและไม่ลุกลามไปที่อุโมงค์สายสวน

3.3.3 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection) หมายถึง การติดเชื้อตามแนว อุโมงค์สายใต้ผิวหนังตั้งแต่บริเวณ cuff ไปยังปากแผล venotomy ของหลอดเลือดดำ โดยจะมีอาการปวด บวม แดง ร้อน กดเจ็บ ตามแนวสายสวน อาจมีน้ำเหลืองน้ำหนองไหลออกมาจากปากแผลทางออกสาย สวน

3.3.4 สายฟอกเลือดอุดตัน (Catheter related thrombosis) หมายถึง การที่ไม่สามารถดูดเลือดหรือใส่ สารเข้าไปในสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดได้ แม้ทำ repositioning maneuver แล้ว รวมถึงการ ที่เครื่องไตเทียมไม่สามารถเปิด blood flow ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด ได้มากกว่า 300 ml/min หรือ prepump arterial pressure สูงกว่า -250 mmHg ช่วงก่อนหรือระหว่างการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม

3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ อัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อใน กระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรัง (กลุ่มได้รับยา, กลุ่มควบคุม) โดยกำหนด type I error (α) = 0.05, power ($1-\beta$) = 80% และ matching ratio = 1

คำนวณโดยใช้สูตรดังนี้ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

$$n_{trt} = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(\text{outcome}|\text{treatment}), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(\text{outcome}|\text{control}), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}$$

$K = nA/nB$ is the matching ratio = 1

p_1 = proportion of treatment outcome

p_2 = proportion of control outcome

α is Type I error

β is Type II error, meaning $1-\beta$ is power

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้ที่มีรูปแบบการศึกษาใกล้เคียงกัน การศึกษาของ Dennis G และคณะ⁽²⁸⁾ พบว่าการใช้เฮปารินลือคสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดชนิดถาวร เกิดอุบัติการณ์ของการสูญเสียสายร้อยละ 11 ในระยะเวลา 6 เดือน และจากการศึกษาของ El-Hennawy และคณะ⁽⁹⁾ เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort เทียบระหว่างการใส่ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตกับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในการลือคสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือด พบว่ากลุ่มที่ได้รับ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตมีอุบัติการณ์การสูญเสียสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดประมาณร้อยละ 1 ในระยะเวลา 6 เดือน จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 88 คน และถ้ากำหนด dropout rate เท่ากับ 10% ต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 194 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 97 คนและกลุ่มควบคุม 97 คน

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย การสังเกตและการวัด

3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. แพทย์ผู้ทำวิจัยคัดเลือกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยใช้สายฟอกเลือด ที่ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 1 ศูนย์ไตเทียมเจริญกรุง 2 ศูนย์ไตเทียมราชพฤกษ์ ศูนย์ไตเทียมชัยสวัสดิ์ รพ.มเหล็ก รพ. บุญญาเวช และรพ.สวนเบญจกิติเฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา โดยประสานงานกับทีมผู้ดูแลในแต่ละศูนย์ เพื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) รวมถึงเกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) จากนั้นทำการชี้แจงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และคำชี้แจงประกอบเอกสารยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย
2. แพทย์ผู้ทำวิจัยและทีมผู้ดูแลในแต่ละศูนย์ไตเทียม อธิบายข้อมูลให้กับผู้ป่วย และญาติ รวมถึงตอบข้อสงสัยต่างๆ และแจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมให้ผู้ป่วย หรือญาติ/ผู้ปกครอง โดยชอบธรรม เพื่อพิจารณาและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระก่อนการตัดสินใจลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
3. ทำการสุ่มแบบมีชั้นภูมิ (stratified sampling) โดยใช้ปัจจัยจำนวนครั้งของการฟอกเลือดต่อสัปดาห์ (2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์) เนื่องจากเป็นปัจจัยที่คาดว่าจะส่งผลกระทบต่อผลของงานวิจัย กล่าวคือ ผู้ที่ได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ จะได้รับปริมาณสารที่ลือคสายฟอกเลือดและมีจำนวนครั้งในการฟอกเลือดมากกว่าเมื่อเทียบกับฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ จากนั้นจะใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างประชากรเพื่อรับการรักษา โดยทีมวิจัยจะใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบบล็อก

โดยมีขนาดบล็อกเท่ากับ 4 และอัตราส่วนการจัดกลุ่มเป็น 1:1 (Computerized randomization, 1:1, block of 4) เพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ได้แก่

1. **กลุ่มรักษา** จะได้รับ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตลือคสายฟอกเลือด

- หลังจากฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทุกครั้ง จะใช้ NSS 10 ml ใส่เข้าไปที่สายฟอกเลือดทั้งฝั่งสีแดงและน้ำเงิน เพื่อไล่เลือดออกจากสายฟอกเลือด ซึ่งเป็นมาตรฐานตามปกติทั่วไป หลังจากนั้นใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตในปริมาณ 5 มิลลิกรัม ใส่เข้าไปที่สายฟอกเลือดทั้งฝั่งสีแดงและน้ำเงินด้วยวิธีปราศจากเชื้อตามลำดับ

2. **กลุ่มควบคุม** จะได้รับเฮปารินขนาดต่ำลือคสายฟอกเลือด

- หลังจากฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทุกครั้ง จะใช้ NSS 10 ml ใส่เข้าไปที่สายฟอกเลือดทั้งฝั่งสีแดงและน้ำเงิน เพื่อไล่เลือดออกจากสายฟอกเลือด ซึ่งเป็นมาตรฐานตามปกติทั่วไป จากนั้นใช้ เฮปาริน(5,000 U/ml) ผสมกับ NSS ในอัตราส่วน 1:1 ในปริมาณตามที่ระบุในสายฟอกเลือดแล้วแต่ยี่ห้อสาย ใส่เข้าไปที่สายฟอกเลือดทั้งฝั่งสีแดงและน้ำเงินด้วยวิธีปราศจากเชื้อตามลำดับ ซึ่งเป็นมาตรฐานตามปกติทั่วไป

เทคนิค Block randomization : block of 4 กำหนดให้กลุ่มทดลองแต่ละกลุ่มเป็น 1 : 1

กำหนดให้กลุ่มทดลองแต่ละกลุ่มเป็น 1 : 1

$$\text{คำนวณจำนวนวิธีการเรียงลำดับ} = N! / [T! * (N - T)!]$$

$$N = \text{ขนาดของกลุ่มย่อย} = 4$$

$$T = \text{จำนวนกลุ่มที่จะทำการทดสอบ} = 2$$

$$\text{จำนวนวิธีการเรียงลำดับ} = (4 \times 3 \times 2 \times 1) / (2 \times 1)(2 \times 1) = 6 \text{ วิธี}$$

A = กลุ่มที่ได้รับ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตลือคสายฟอกเลือด

B = กลุ่มที่ได้รับเฮปารินขนาดต่ำลือคสายฟอกเลือด

สามารถเรียงลำดับในกลุ่มย่อยที่มีขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 4 คน ได้ 6 วิธี ได้แก่

Block 1 = AABB

Block 2 = BBAA

Block 3 = ABAB

Block 4 = BABA

Block 5 = ABBA

Block 6 = BAAB

และใช้ตารางลุ่มตัวอย่าง กำหนดว่าจะเริ่มจาก แถวและสดมภ์ที่เท่าไร ไปทางขวา
มือ จะได้ตัวเลขเรียงลำดับออกมา ทำโดยผู้ช่วยวิจัยและทำการปิดผนึกซอง โดยแพทย์ผู้ทำ
การรักษาและผู้เข้าร่วมจะไม่ทราบลำดับการรักษา

4. เก็บข้อมูลพื้นฐานจากข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลจากเวชระเบียน
 - ชักประวัติ อายุ เพศ ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ยาต้านเกล็ดเลือด การสูบบุหรี่
 - ประวัติโรคไตเรื้อรัง ประวัติการบำบัดการทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด ระยะเวลาที่ได้รับ
การฟอกเลือด ระยะเวลาการใช้สายสวนฟอกเลือดและความเพียงพอของการฟอกเลือด(dialysis
adequacy)
 - วัดความดันโลหิต ซีฟจร ส่วนสูง น้ำหนักและดัชนีมวลกาย
 - วัด blood pump flow rate, prepump arterial pressure และ venous pressure
 - เจาะ complete blood count, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, calcium, phosphate,
albumin, PT, PTT, INR ก่อนเริ่มการศึกษา, ที่ 6 และ 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มการศึกษา โดยจะ
เจาะในวันที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือด ซึ่งจะเจาะครั้งละ 20 มิลลิลิตร หรือประมาณ 1.3 ซ่อน
โต๊ะ ตลอดโครงการจะเจาะทั้งหมด 60 มิลลิลิตร หรือ 4 ซ่อนโต๊ะ
5. ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน blood pump flow rate, prepump arterial pressure และ venous
pressure จากการดูดเลือดจากสายฟอกเลือดทุกครั้งที่ทำการฟอกเลือด และประเมิน Kt/V อย่าง
น้อยเดือนละ 1 ครั้ง ตามมาตรฐานการฟอกเลือด เพื่อเฝ้าระวังการเกิด CVC malfunction

โดยระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน
และได้รับการดูแลรักษาด้วยวิธีมาตรฐานการฟอกเลือด และเมื่อพยาบาลที่ศูนย์ไตเทียมจะเป็นผู้ติดตาม
การใช้งานของสายฟอกเลือด เมื่อเริ่มมีการเกิดลิ่มเลือดที่ปลายสาย หรือการเปลี่ยนแปลงของ blood
pump flow rate, prepump arterial pressure และ venous pressure จะรายงานผู้วิจัยทันที เพื่อให้มีการให้ยา
rt-PAหรือAlteplase (Actilyse) ซึ่งเป็นยาชนิดละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ขนาด 2 มิลลิกรัม ลีอก
สายฟอกเลือดทั้งฝั่ง A และฝั่ง V แทนการให้ยา 7.5 % โซเดียมไบคาร์บอเนตหรือเฮปารินขนาดต่ำลีด
สายฟอกเลือดเฉพาะครั้งนั้นเกิดปัญหาสายอุดตัน และจะทำการทดสอบในการฟอกเลือดครั้งถัดไปว่ายังมี
ปัญหาเรื่อง สายอุดตันตามคำนิยามหรือไม่ โดยหากยังไม่สามารถแก้ไขปัญหาคด้วยยา thrombolytic agent
ก็จะพิจารณาถอดและเปลี่ยนสายฟอกเลือดใหม่ตามข้อบ่งชี้

3.5.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ในระหว่างการวิจัย หากผู้ป่วยเกิดภาวะการสูญเสียสายฟอกเลือดด้วยสาเหตุดังต่อไปนี้ ทางศูนย์ไตเทียมที่เกี่ยวข้องจะประสานกับทางผู้วิจัย เพื่อตรวจสอบผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกิดขึ้นและลงบันทึกข้อมูลการวิจัย

1. การสูญเสียสายฟอกเลือดจากการติดเชื้อ

1.1 การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด (Catheter related blood stream infection) จะถูกบันทึกเมื่อผู้ป่วยที่ใส่สายฟอกเลือด มีไข้ (อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส) และหรือความดันโลหิตต่ำโดยไม่มีสาเหตุจากแหล่งติดเชื้ออื่น ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียม โดยตรงและจากปลายสายสวนหลอดเลือดดำ 5 เซนติเมตร กรณีที่นำสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดออก โดยขึ้นเชื้อมากกว่า 15 CFU/catheter segment ด้วยวิธี semi quantitative หรือ มากกว่า 10³ CFU/catheter segment ด้วยวิธี quantitative
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียม โดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยจำนวนเชื้อที่ขึ้นจากสายสวนหลอดเลือดดำมากกว่าอย่างน้อย 3 เท่า
- ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันทั้งเลือดในระบบเครื่องไตเทียม โดยตรงและสายสวนหลอดเลือดดำ โดยเชื้อที่ขึ้นจากเลือดในระบบเครื่องไตเทียม โดยตรง ขึ้นเร็วกว่าอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หรือ
- ไข้ลดลงหลังได้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ โดยได้รับการถอดหรือไม่ได้รับการถอดสายสวนหลอดเลือดดำ และมีผลเพาะเชื้อจากเลือดยืนยันการติดเชื้อจากตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง (สายสวนหลอดเลือดดำหรือจากระบบเครื่องไตเทียม โดยตรง) โดยไม่มีตำแหน่งของการเชื้ออื่นที่ระบุได้

วิธีการเก็บเลือดสำหรับตรวจเพาะเชื้อ เมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อ

1. คูดเลือดจากสายฟอกเลือดทั้งฝั่งสีแดงและสีน้ำเงินอย่างละ 5 มิลลิลิตร
2. คูดเลือดจากระบบเครื่องไตเทียมปริมาณ 10 มิลลิลิตร

จากนั้นนำเลือดจากข้อ 1 และ 2 ไปลงขวดเพาะเชื้อสำหรับแบคทีเรียอย่างละ 1 ขวด ตามลำดับ โดยวิธีปราศจากเชื้อ โดยเลือดทั้งหมดจะถูกเจาะตรวจในเวลาเดียวกัน และนำส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ และรายงานแพทย์ผู้ทำวิจัย เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย

1.2 การติดเชื้อของช่องทางออกและอุโมงค์ของสายฟอกเลือด (Exit site and tunnel infection)

จะถูกบันทึกเมื่อมีการอักเสบ กดเจ็บ แผลบวม แดง ร้อน มีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหล หรือตกสะเก็ดที่บริเวณปากแผลทางออกสายสวน ให้รายงานแพทย์ผู้ทำวิจัย เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย

1.2.1 การติดเชื้อบริเวณทางออกของสายสวน (Exit site infection)

จะถูกบันทึกเมื่อมีการอักเสบ กดเจ็บ แผลบวม แดง ร้อน มีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหล หรือตกสะเก็ดที่บริเวณปากแผลทางออกสายสวน โดยตำแหน่งห่างจากปากแผลไม่เกิน 2 เซนติเมตรและไม่ลุกลามไปที่อุโมงค์สายสวน และให้รายงานแพทย์ผู้ทำวิจัย เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย

1.2.2 การติดเชื้อทางอุโมงค์สายสวนหลอดเลือด (Tunnel infection)

จะถูกบันทึกเมื่อมีการติดเชื้อตามแนวอุโมงค์สายใต้ผิวหนังตั้งแต่บริเวณ cuff ไปยังปากแผล venotomy ของหลอดเลือดดำ โดยถ้ามีอาการปวด บวม แดง ร้อน กดเจ็บ ตามแนวสายสวน หรือมีน้ำเหลืองหรือน้ำหนองไหลออกมาจากปากแผลทางออกสายสวน และรายงานแพทย์ผู้ทำวิจัย เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย

2. การสูญเสียสายฟอกเลือดโดยไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

2.1 สายฟอกเลือดอุดตัน (Catheter related thrombosis) จะถูกบันทึกเมื่อไม่สามารถดูดเลือดหรือใส่สาร เช่น NSS เข้าไปในสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดได้ และแม้ทำ repositioning maneuver รวมถึงการที่เครื่องไตเทียมไม่สามารถเปิด blood flow ผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำสำหรับฟอกเลือดได้มากกว่า 300 ml/min หรือ prepump arterial pressure สูงกว่า -250 mmHg ช่วงก่อนหรือระหว่างการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและรายงานแพทย์ผู้ทำวิจัย เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย อาทิเช่นการใส่ยา rt-PA หรือ Alteplase (Actilyse) ซึ่งเป็นยาฉีดละลายลิ่มเลือด (thrombolytic agent) ล็อกสายฟอกเลือด แทนการให้ยา 7.5 % โซเดียมไบคาร์บอเนตหรือเฮปารินขนาดต่ำล็อกสายฟอกเลือดแทน จนกว่าจะไม่มีลิ่มเลือดที่ปลายสายและ blood pump flow rate, prepump arterial pressure และ venous pressure อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การฟอกเลือดและยามาตรฐานในศูนย์ฟอกเลือด

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน โดยใช้ตัวกรองชนิดไฮฟลักซ์ (high flux

dialyzer) โดยเปิดความเร็วการไหลของเลือดอย่างน้อย 300 มิลลิลิตรต่อนาที ความถี่ของการฟอกเลือดคือ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาการฟอกเลือด 4 ชั่วโมงต่อครั้ง ความเข้มข้นแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดอยู่ระหว่าง 2.5-3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร (meq/L) และใช้เฮปารินเป็นสารต้านการแข็งตัวของเลือดระหว่างการฟอกเลือด โดยเริ่มที่ขนาด 2,000 ยูนิตก่อนการฟอกเลือด และตามด้วย 1,000 ยูนิตต่อชั่วโมง จนถึงชั่วโมงที่ 3 ของการฟอกเลือด โดยการเลือกยี่ห้อตัวกรอง ความถี่ของการฟอกเลือด ความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดขึ้นอยู่กับอายุรแพทย์โรคไตที่ได้ดูแลผู้ป่วยมาก่อนหน้านี้ ความพอเพียงของการฟอกเลือดต้องมีค่า spKt/V มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 กรณีได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และมากกว่าหรือเท่ากับ 2.1 กรณีได้รับการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์

บุคลากรที่ปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ให้บริการ ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ยึดหลักมาตรฐานในการป้องกัน การติดเชื้อ (standard precaution) ทั้งศูนย์ฟอกเลือดของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และศูนย์อื่นที่เกี่ยวข้องทั้งหมด โดยยึดหลักการปฏิบัติตามข้อแนะนำเวชปฏิบัติ การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมของประเทศไทย พศ. 2557 ดังต่อไปนี้

- 1) ล้างมือให้สะอาดทุกครั้งก่อนและหลังให้การรักษากับผู้ป่วย แต่ละราย
- 2) ใช้เครื่องป้องกันร่างกายที่เหมาะสม (ถุงมือ หน้ากาก ผ้าปิด จมูก หรือเสื้อคลุม แล้วแต่กรณี)
- 3) ทำความสะอาดเครื่องมือเครื่องใช้ และกำจัดสิ่งปนเปื้อนอย่าง ถูกต้อง โดยเฉพาะเครื่องไตเทียมและอุปกรณ์ในการฟอกเลือด เมื่อเสร็จ สิ้นการใช้งานในแต่ละวัน ต้องมีการฆ่าเชื้อภายในเครื่องไตเทียม
- 4) ควบคุมดูแลสิ่งแวดล้อมให้สะอาดและปราศจากเชื้อ โดยเฉพาะ เก้าอี้หรือเตียงและบริเวณใกล้เคียง หลังการฟอกเลือดในแต่ละรอบ ถ้าเปื้อนเลือดหรือสารคัดหลั่ง ให้ราดทำลายเชื้อด้วยน้ำยา 0.5% sodium hypochlorite ทิ้งไว้ 10 นาที แล้วค่อยเช็ดทำความสะอาด ตามปกติ
- 5) งคใช้ของส่วนตัวหรืออุปกรณ์การรับประทานอาหารร่วมกัน
- 6) ป้องกันการติดเชื้อจากเลือดและสารคัดหลั่งที่อาจปนเปื้อนใน ของมีคมและขยะติดเชื้อ ไม่สวมเสื้อที่ใช้แล้วกลับเข้าไปล็อกเข็มโดยใช้ มือจับ แต่ให้ทิ้งในกล่องบรรจุของมีคมทุกครั้งหลังการใช้งาน
- 7) รายงาน และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมเมื่อเกิดการสัมผัส สิ่งปนเปื้อน

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลโดยสร้างแบบฟอร์มในการกรอกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานต่างๆ, ชนิด,ตำแหน่งและระยะเวลาการใส่ของสายฟอกเลือด รวมถึงการตรวจเลือดดังนี้ สัปดาห์ 0, สัปดาห์ 6 และสัปดาห์ที่ 12 ตรวจเลือดหาค่า CBC, PT, aPTT, INR, Ca, Pi, alb, Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- ในเลือดก่อนฟอกเลือด โดยในแต่ละเดือนจะมีการวัดและบันทึกค่า KT/V ความเพียงพอของการฟอกเลือด และบันทึกรายงานถ้าเกิดเหตุที่ต้องถอดสายสวนออกในทุกกรณี

การประสานงานระหว่างสถาบัน

เนื่องจากผลลัพธ์ของงานวิจัยต้องอาศัยความร่วมมือจากศูนย์ไตเทียมที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 7 แห่ง ในการรายงานผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นและจำเป็นต้องประสานมาทางทีมผู้วิจัยเพื่อตรวจสอบความถูกต้องในการรายงานผล รวมถึงการแจ้งถึงผลข้างเคียงอาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาทดลอง ทางทีมผู้วิจัย จึงประสานได้กับหัวหน้าพยาบาลในแต่ละศูนย์ถึงการแจ้งผลลัพธ์หรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในทุกกรณีแก่ผู้วิจัย ได้โดยตรง เช่น เพื่อพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย อาทิเช่นการใส่ยา ยา rt-PA หรือ Alteplase (Actilyse) ซึ่งเป็นยาชนิดละลายลิ่มเลือด (Thrombolytic agent) ลีอกสายฟอกเลือด แทนการให้ยา 7.5 % โซเดียมไบคาร์บอเนตหรือเฮปารินขนาดต่ำลีดสายฟอกเลือดแทน จนกว่าจะไม่มีลิ่มเลือดที่ปลายสายและ blood pump flow rate, prepump arterial pressure และ venous pressure อยู่ในเกณฑ์ปกติ รวมถึงการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในกรณีมีการติดเชื้อ กรณีการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันจนไม่สามารถใช้งานได้ ทางทีมวิจัยจะบันทึกข้อมูลและดำเนินการเปลี่ยนสายฟอกเลือดให้กับผู้เข้าร่วมในทุกราย

นอกจากนี้ผู้วิจัยจะติดต่อประสานไปทางหัวหน้าพยาบาลผู้ดูแลในแต่ละศูนย์อย่างน้อยทุก 2-4 สัปดาห์ เพื่อสอบถามปัญหาหรือความขัดข้องที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัย และเมื่อมีปัญหาใดๆสามารถประสานมาทางผู้วิจัยได้ตลอดเวลา

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลจะถูกนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือในรูปแบบของสัดส่วนหรือเปอร์เซ็นต์ แล้วแต่ลักษณะของข้อมูล ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในสองกลุ่มเปรียบเทียบจะถูกวิเคราะห์ด้วย Student's T-test ในกรณีข้อมูลไม่เป็นลักษณะ normal distribution จะถูกวิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U-Test และ Wilcoxon signed-rank test ส่วนข้อมูลที่เป็นแบบ categorical variables จะถูกเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test

ผลการศึกษาหลักและผลการศึกษารอง ได้แก่ อัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันหรือการติดเชื้อและอัตรารวมของการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกหรือทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือด แสดงเป็น survival curves โดยใช้วิธี Kaplan-Meier method และเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มโดย two sided log-rank test และ ใช้ Cox proportional-hazards models ในการเปรียบเทียบ event-free survival ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดย stratified ตามศูนย์ไตเทียมแต่ละแห่ง และวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์รองของการศึกษาโดยใช้ Cox proportional hazards regression model กำหนดให้ 95% confidence interval โดย p-value ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05 ถือเป็น

ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้มีการเปรียบเทียบด้านค่าใช้จ่ายของ 2 กลุ่มการศึกษา โดยคิดจากผลรวมของค่าใช้จ่ายจากสารลือคสายฟอกเลือดและค่าใช้จ่ายจากการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากสายอุดต้นและการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด ในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ของการศึกษา โดยใช้โปรแกรมสถิติ Stata version 16.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด



บทที่ 4

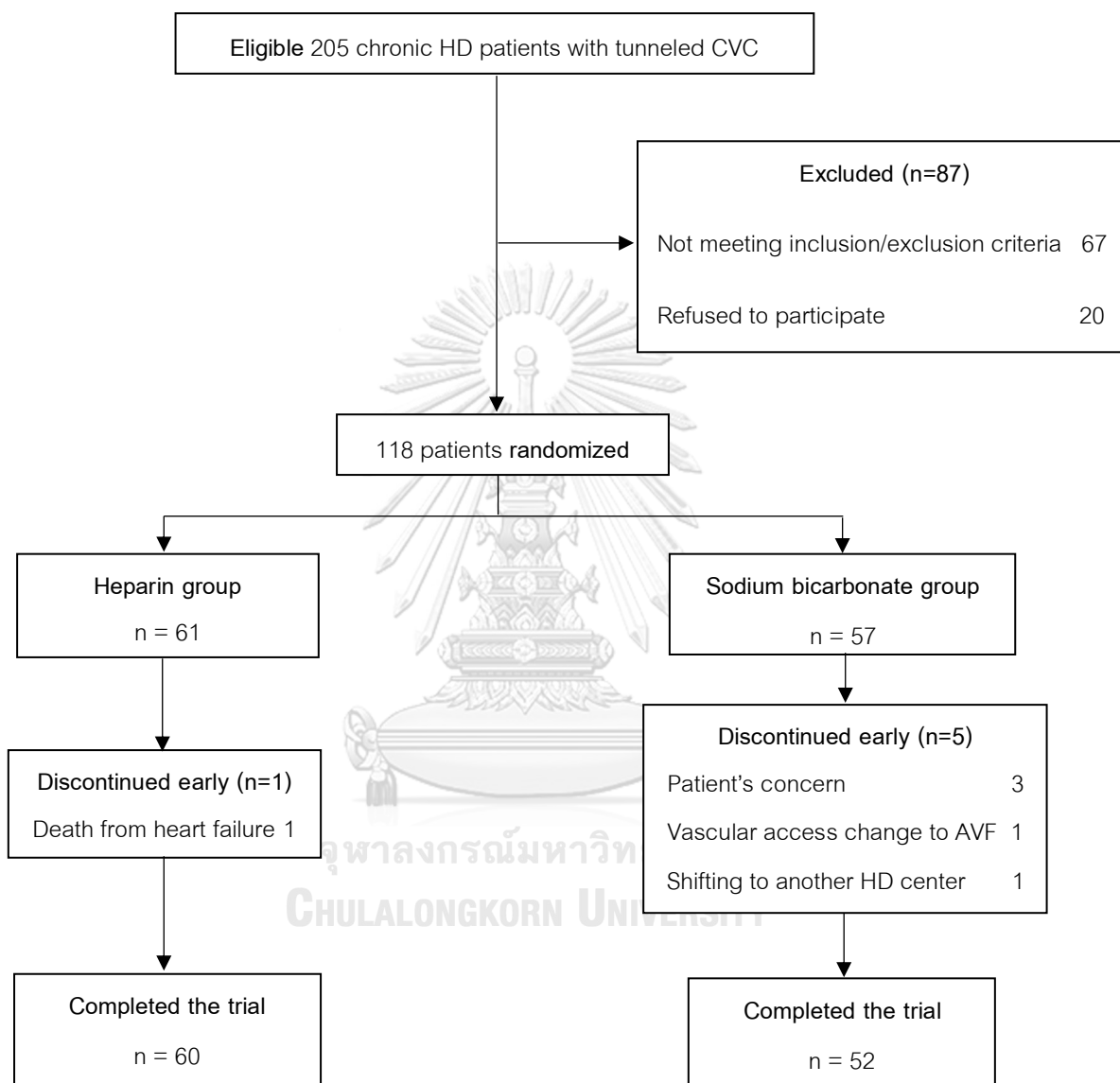
ผลการวิจัย

4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data)

ประชากรที่ถูกคัดเลือกจำนวน 205 ราย ได้รับการประเมินตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและออก เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย ในจำนวนนี้ มีผู้ป่วยถูกคัดออก 87 ราย เนื่องจากไม่เข้าตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและไม่สนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยเหลือประชากรทั้งหมด 118 ราย ถูกคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยและทำการสุ่มแบบบล็อก (block randomization) และแบบมีชั้นภูมิ (stratified sampling) ตามจำนวนครั้งของการฟอกเลือดต่อสัปดาห์ (2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์) เพื่อจัดผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มทดลองที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนต จำนวน 57 ราย และกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฮปาริน จำนวน 61 ราย ดังแสดงในรูปภาพที่ 1 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายในกลุ่มทดลอง ถอนตัวจากการศึกษา เนื่องจากความกังวลถึงประสิทธิภาพของยาจำนวน 3 ราย เปลี่ยนชนิดของสายฟอกเลือดจำนวน 1 ราย และเปลี่ยนศูนย์ไตเทียมอีกจำนวน 1 ราย และมีผู้ป่วยจำนวน 1 รายในกลุ่มควบคุมที่ถอนตัวจากการศึกษา เนื่องจากเสียชีวิตจากภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน (รูปภาพที่ 5)

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1 ไม่พบว่ามี ความแตกต่างของข้อมูลประชากรพื้นฐาน โรคประจำตัว ระยะเวลาของการสายฟอกเลือด ระยะเวลาในการฟอกเลือด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ความถี่ในการฟอกเลือดและการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด ยกเว้น ปัจจัยด้านโรคประจำตัวเบาหวาน พบว่ามีสัดส่วนที่มากกว่าในกลุ่มทดลองเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนสัดส่วนผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่มีค่าค่อนข้างมากกว่าในกลุ่มทดลองเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปภาพที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristic	Heparin (n=61)	Sodium bicarbonate (n=57)
Age (years), mean (SD)	58.7 (14.0)	62.5 (14.9)
Male, n (%)	26 (42.6%)	22 (38.6%)
Weight (kg), mean (SD)	59.2 (12.5)	56.2 (12.8)
Height (cm), median (IQR)	160 (12.5)	160 (11.0)
BMI (kg/m ²), median (IQR)	22.75 (5.65)	21.40 (4.84)
DM, n (%)	26 (42.6%)	38 (66.7%)*
HT, n (%)	58 (95.1%)	52 (91.2%)
Previous smoking, n (%)		
Yes	6 (9.8%)	12 (21.0%)
No	55 (90.2%)	45 (79.0%)
HD vintage (month), median (IQR)	32 (39)	28.5 (53)
Duration of tunneled CVC (month), median (IQR)	21 (20)	17 (19)
Site of CVC, n (%)		
Right	55 (90.2%)	48 (84.2%)
Left	6 (9.8%)	9 (15.8%)
IJV	61 (100%)	56 (98.2%)
FV	0 (0%)	1 (1.8%)
Serum albumin (g/dL), mean (SD)	3.93 (0.38)	3.87 (0.35)
Serum calcium (mg/dL), median (IQR)	9.0 (1.2)	8.8 (0.8)
Serum phosphate (mg/dL), median (IQR)	5.0 (2.9)	4.4 (2.0)
Serum bicarbonate (mEq/L), mean (SD)	20.8 (2.9)	21.5 (2.7)
Hemoglobin (g/dL), mean (SD)	9.4 (1.7)	9.5 (1.4)
PT, median (IQR)	12.9 (1.2)	12.8 (1.3)
INR, median (IQR)	1.14 (0.12)	1.13 (0.13)
PTT, median (IQR)	40.2 (13.2)	38.3 (9.3)
Frequency of HD, n (%)		
Twice-a-week	19 (31.2%)	16 (28.1%)
Thrice-a-week	42 (68.9%)	41 (71.9%)
Antiplatelet use, n (%)	19 (31.6%)	24 (43.6%)
Dialysate calcium, n (%)		
2 mEq/L	4 (6.6%)	6 (10.9%)
2.5 mEq/L	39 (63.9%)	26 (47.3%)
3 mEq/L	4 (6.6%)	2 (3.6%)
3.5 mEq/L	14 (22.95%)	21 (38.2%)

*p = 0.01 when compared with heparin

Abbreviations: BMI, body mass index; DM, diabetic mellitus; HT, hypertension; HD, hemodialysis; CVC, central venous catheter; IJV, internal jugular vein; FV, femoral vein; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; PTT, partial thromboplastin time

4.2 ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง (ตารางที่ 2)

หลังการศึกษาที่ 6 สัปดาห์ ไม่พบการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตันและการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา (ตารางที่ 2) แต่พบว่า ผลลัพธ์รองกล่าวคือ อัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน การติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกและทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือดในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio 15.1; 95% CI 2.39 – 95.47, $p=0.004$) (รูปภาพที่ 6) แม้ว่า จะปรับแต่งตามศูนย์ไตเทียมและความถี่ของการฟอกเลือด โดยในกลุ่มทดลอง พบว่าผลลัพธ์รองที่เกิดขึ้นทั้งหมดมาจากการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน ซึ่งพบมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (40.4% เทียบกับ 0%, $p<0.001$) (ตารางที่ 2) และมีระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดสายอุดตันที่ 23.6 วัน ซึ่งเป็นเหตุให้ต้องยุติการศึกษาก่อนกำหนด อย่างไรก็ตามในทุกการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันนั้น สามารถแก้ไขได้ด้วยการลื้อสายฟอกเลือดด้วย rt-PA 2 มิลลิกรัมต่อฟองของสาย เพียง 1 ครั้ง ในทางตรงข้ามกลับ ไม่พบอัตราการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกและทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือด ในกลุ่มทดลอง แต่พบในกลุ่มควบคุม 2 ราย

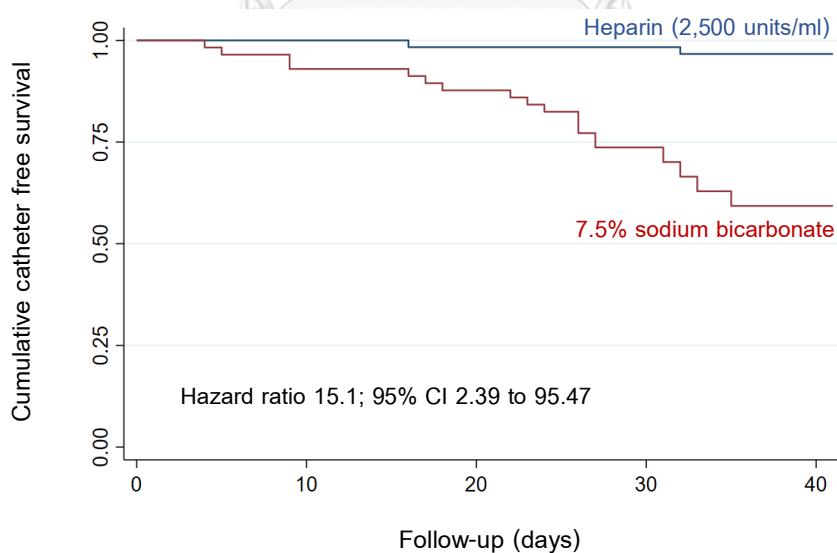
เมื่อพิจารณาถึงการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อย กลุ่มทดลองมีอัตราการเกิดผลลัพธ์รองที่มากกว่ากลุ่มควบคุมในทุกกลุ่มย่อยโดยไม่มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 3) และเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ univariate และ multivariate analysis พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ ฮีโมโกลบินทุก 1 กรัมต่อเดซิลิตรในกลุ่มทดลอง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน 1.23 เท่า (Hazard ratio 1.23; 95% CI 1.02-1.48; $p=0.03$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของการศึกษา

Outcomes	Heparin lock n = 61		Sodium bicarbonate lock n = 57		Hazard ratio* (95%CI)	P value
	No. (%)	Rate/1000 catheter-day	No. (%)	Rate/1000 catheter-day		
Primary outcome						
Catheter loss	0	0	0	0	-	-
Secondary outcome						
Composite of CRT, CRBSI, ESI/TI	2 (3.3%)	0.8	23 (40.4%)	13.8	15.10 (2.39-95.47)	0.004
CRT	0	0	23 (40.4%)	13.8	-	< 0.001
CRBSI	1 (1.6%)	0.4	0	0	-	0.56
ESI/TI	1 (1.6%)	0.4	0	0	-	0.56

* Adjusted for 7 clusters for HD centers

Abbreviations: CRT, catheter related thrombosis; CRBSI, catheter related blood stream infection; ESI, exit site infection; TI, tunnel infection



รูปภาพที่ 6 แสดงระยะเวลาในการเกิดผลลัพธ์รองในลักษณะของ Kaplan-Meier plot

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิด
ผลลัพธ์รองของการศึกษา

Subgroup	Heparin lock (n = 61)	Sodium bicarbonate lock (n = 57)	Hazard ratio (95%CI)	P value	P value for interaction
	no. of participants/ total no.				
Diabetes mellitus					0.43
- Yes	1/26	16/38	12.86 (2.05-80.75)	0.006	
- No	1/35	7/19	15.89 (2.78-90.63)	0.002	
Smoking					0.26
- Previous smoking	0/6	6/12	-	-	
- Non smoker	2/55	17/45	12.40 (1.90 – 80.95)	0.009	
Antiplatelet drug use					0.95
- Yes	1/41	10/26	9.12 (0.95 – 87.21)	0.06	
- No	1/20	13/31	21.02 (4.52 – 97.80)	< 0.001	
Statin use					0.49
- Yes	1/35	11/30	15.75 (2.31-107.36)	0.005	
- No	1/25	11/27	13.45 (2.31 – 78.15)	0.004	
ESA dose/week					0.09
- ≤ 8000 IU	2/45	11/34	8.42 (1.42-49.7)	0.02	
- > 8000 IU	0/16	12/23	-		
HD vintage					0.09
- < 3 years	1/34	11/30	14.58 (3.15 -67.49)	0.001	
- ≥ 3years	1/27	12/27	14.80 (1.53-142.81)	0.02	
CVC duration					0.14
- < 24 month	1/34	11/33	13.22 (3.33-52.43)	< 0.001	
- ≥ 24 month	1/27	12/24	17.63 (1.58-196.51)	0.02	
Serum phosphate					0.57
- < 5.0 mg/dL	1/34	14/38	14.65 (1.80-119.49)	0.01	
- ≥ 5.0 mg/dL	1/27	9/19	16.95 (3.98-72.24)	< 0.001	
Serum albumin					0.79
- < 3.5 g/dL	1/56	2/6	1.88 (0.54-6.54)	0.32	
- ≥ 3.5 g/dL	1/5	21/51	28.23 (4.11-.193.71)	0.001	
HD frequency					0.95
- Twice a week	2/19	5/16	3.37 (2.01-5.63)	< 0.001	
- Thrice a week	0/42	18/41	-	-	

Abbreviation: ESA, erythropoiesis stimulating agents; HD, hemodialysis; CVC, central venous catheter

4.3 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากการศึกษา ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงจากสารลึอกสายฟอกเลือดทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงในกลุ่มทดลองในผู้ป่วย 4 ราย ได้แก่ อาการชาบริเวณรอบปาก และรู้สึกขมคอ โดยทุกรายมีอาการทันทีหลังได้รับ โขเดียมไบคาร์บอเนต แต่อาการเหล่านี้สามารถหายได้เองภายใน 1 นาที นอกจากนี้ภาวะเลือดเป็นด่างและอาการผิดปกติจากระดับแคลเซียมในเลือดต่ำที่คาดว่าอาจเกิดขึ้นจากการได้รับ โขเดียมไบคาร์บอเนต พบว่าไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฮปารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4 ความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (ตารางที่ 5)

จากการศึกษาครั้งนี้ มีการใช้สารลึอกสายฟอกเลือด 3 ชนิด ได้แก่ เฮปาริน โขเดียม (heparin LEO® pharmaceutical product ; 5,000 ยูนิตต่อมิลลิตร) ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อขวด (ราคาขวดละ 175 บาท) 7.5% โขเดียมไบคาร์บอเนต ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อขวด (ราคาขวดละ 12.4 บาท และ Alteplase® (tissue plasminogen activator, rt-PA) ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อขวด (ราคาขวดละ 1,711 บาท)

ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับเฮปาริน ผู้ป่วย 61 ราย ได้รับการฟอกเลือดรวม 972 ครั้ง ในระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าใช้จ่ายรวมคิดเป็น 93,502 บาท (96.20 บาทต่อครั้ง) ประกอบไปด้วยค่าของเฮปาริน (85,050 บาท) และค่ายาปฏิชีวนะในการรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้อบริเวณทางออกและทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือด (8,452 บาท) ในกลุ่มทดลองที่ได้รับ โขเดียมไบคาร์บอเนต ผู้ป่วย 57 ราย ได้รับการฟอกเลือดรวม 898 ครั้ง ในระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ค่าใช้จ่ายรวมคิดเป็น 89,841.20 บาท (100 บาทต่อครั้ง) ประกอบไปด้วยค่าของ 7.5% โขเดียมไบคาร์บอเนต (11,135.20 บาท) และค่าของ Alteplase® กรณีเกิดปัญหาสายฟอกเลือดอุดตัน (78,706 บาท)

กล่าวโดยสรุป คือ ค่าใช้จ่ายต่อครั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ คิดเป็น 96.2 บาท และ 100 บาท ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันทั้งการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis

Catheter related thrombosis	Univariate analysis		Multivariate analysis			
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Model 1*		Model 2**	
			Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Hb (1g/dl increment)	1.23 (1.02-1.48)	0.03	1.37 (1.21-1.55)	<0.001	1.40 (1.22-1.60)	0.001
Diabetes mellitus	2.03 (0.92-4.48)	0.08	1.54 (0.71-3.40)	0.28	1.56 (0.78-3.12)	0.21
Antiplatelet drug use	1.07 (0.51-2.27)	0.86	-	-	0.63 (0.32-1.23)	0.17
Statin use	0.75 (0.48-1.17)	0.21	0.72 (0.37-1.40)	0.33	1.00 (0.45-2.24)	0.98
ESA dose > 8,000 units/week	2.08 (1.03-4.19)	0.04	1.55 (0.83-2.91)	0.17	1.82 (1.10-3.00)	0.02
HD vintage \geq 3 year	1.38 (0.92-2.07)	0.12	1.04 (0.46-2.36)	0.92	1.06 (0.48-2.35)	0.88
CVC duration \geq 2 year	1.49 (0.75-2.93)	0.25	1.17 (0.65-5.31)	0.24	2.00 (0.73-5.45)	0.18

Abbreviation: Hb, hemoglobin; ESA, Erythropoietin stimulating agent; HD, hemoglobin; CVC, central venous catheter

* Adjusted by group, hemoglobin, diabetes mellitus, statin use, ESA dose > 8,000 units/week, HD vintage \geq 3 years and CVC duration \geq 2 years

** Adjusted by model 1 and antiplatelet use

ตารางที่ 5 แสดงค่าใช้จ่ายรวมจากสารลือกสายฟอกเลือดและค่ารักษาภาวะที่เกิดจากสายฟอกเลือดอุดตันและการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด

Cost (Bath)	Heparin group (972 treatments)	Sodium bicarbonate group (898 treatments)
Locking solution	85,050	11,135.20
rT-PA managing thrombotic complication	0	78,706
Antibiotics managing infectious complications	8,452	0
Total	93,502	89,841.20
Total /treatment	96.20	100

Abbreviation: CVC, Central venous catheter; USD, United States Dollar; rTPA, recombinant tissue plasminogen activator

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ 7.5% โขเดียมไบคาร์บอเนตสำหรับลึอกสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเพิ่มอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันมากกว่าการใช้เฮปาริน ซึ่งถือเป็นสารลึอกสายฟอกเลือดที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2, รูปภาพที่ 6) อย่างไรก็ตามการใช้ Alteplase® (tissue plasminogen activator, rt-PA) ลึอกสายกรณีเกิดปัญหาสายฟอกเลือดอุดตัน สามารถคงอายุการใช้งานของสายฟอกเลือด (catheter patency) ทำให้ไม่เกิดการสูญเสียสายฟอกเลือด ดังแสดงในผลลัพธ์หลัก (ตารางที่ 2) ในแง่ของผลลัพธ์รอง แม้ว่าอัตราการรวมของการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน การติดเชื้ในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด และการติดเชื้บริเวณทางออกหรือทางอุโมงค์ของสายฟอกเลือด จะมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) แต่เมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์ด้านการติดเชื้ที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดพบว่า กลุ่มที่ได้รับเฮปารินมีแนวโน้มที่จะพบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนต (ตารางที่ 2)

ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น การใช้เฮปารินลึอกสายฟอกเลือดหลังครบรอบของการฟอกเลือดทุกครั้ง เป็นสิ่งที่ปฏิบัติเป็นมาตรฐานในทางเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามปัญหาที่พบได้ คือ การเกิดภาวะเลือดออกง่ายจากฤทธิ์ของการต้านการแข็งตัวของเลือด มีการศึกษาในหลอดทดลอง⁽²⁹⁾ และในสิ่งมีชีวิต⁽³⁰⁾ พบว่า แม้จะลึอกสายฟอกเลือดด้วยเฮปารินเท่ากับปริมาณที่ระบุข้างสาย สามารถเกิดการรั่วไหลเข้าสู่ร่างกายทั้งในระยะแรก (10 นาทีหลังการลึอกสาย) และระยะท้าย (ก่อนการเริ่มฟอกเลือดครั้งถัดไป) Markota และคณะ⁽³⁰⁾ แสดงให้เห็นว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณการรั่วไหลของเฮปารินเข้าสู่ร่างกายในระยะแรก ในสายฟอกเลือดถาวรยี่ห้อ Ash Split คือ 0.54 +/- 0.1 มิลลิลิตร คิดเป็นร้อยละ 13.8 ของปริมาณทั้งหมดในการลึอกสายฟอกเลือด ยิ่งไปกว่านั้นค่าเฉลี่ยของการรั่วไหลจะเพิ่มขึ้นในช่วงเวลาระหว่างรอบของการฟอกเลือด (inter-dialytic period) คือ 0.96 +/- 0.11 มิลลิลิตร หรือคิดเป็นร้อยละ 24.6 ของปริมาณทั้งหมดในการลึอกสายฟอกเลือด มีหลักฐานจากหลายการศึกษา⁽³¹⁻³³⁾ สนับสนุนว่าการรั่วไหลของเฮปารินนี้ ก่อให้เกิดภาวะเลือดออกในร่างกายที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเฮปารินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากการใช้เฮปาริน (heparin induced thrombocytopenia) ถือเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่พบได้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ลึอกสายฟอกเลือดด้วยเฮปาริน มักก่อให้เกิดการอุดตันของตัวกรองที่บ่อยขึ้นและเกล็ดเลือดต่ำกว่าระดับปกติ จากที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีข้อจำกัดจากการใช้เฮปาริน และจำเป็นต้องใช้สารชนิดอื่นทดแทนสำหรับการลึอกสายฟอกเลือด เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการใช้เฮปาริน

โซเดียมไบคาร์บอเนตถือเป็นหนึ่งในสารลึกลับสายฟอกเลือดชนิดใหม่ที่มีความปลอดภัยสูง และมีคุณสมบัติที่ดีในการต่อต้านการอุดตันและการติดเชื้อ (anti-thrombotic and anti-microbial effect) อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาถึงประสิทธิผลในทางคลินิกของสารชนิดนี้ในบทบาทของการลึกลับสายฟอกเลือดไม่มากนัก เริ่มการศึกษาแรกของ EI-Hennawy และคณะ⁽³⁴⁾ เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบอัตราการคงอยู่ของสายฟอกเลือด (catheter retention rate) ระหว่างการลึกลับสายด้วย 8.4% โซเดียมไบคาร์บอเนต กับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 100 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับ 8.4% โซเดียมไบคาร์บอเนตมีอัตราการคงอยู่ของสายฟอกเลือดที่ 6 เดือนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (98% เทียบกับ 78.72%, $p=0.003$) จากนั้น EI-Hennawy และคณะ⁽⁹⁾ ยังได้ศึกษาเพิ่มเติมแบบ prospective cohort ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฟอกเลือดทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง โดยใช้สายฟอกเลือดชนิดชั่วคราวหรือถาวร จำนวน 452 ราย พบว่า 8.4% โซเดียมไบคาร์บอเนตสามารถป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือดได้ดีกว่า 0.9% โซเดียมคลอไรด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งด้านการป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือดจากสายอุดตัน (0.17 เทียบกับ 4.16 ต่อ 1,000 วันของการใช้สายฟอกเลือด, $p<0.0001$) และจากการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือด (0.17 เทียบกับ 2.6 ต่อ 1,000 วันของการใช้สายฟอกเลือด, $p=0.0004$) อย่างไรก็ตามจากทั้ง 2 การศึกษาข้างต้น ใช้กลุ่มควบคุมเป็น 0.9% โซเดียมคลอไรด์แทนการใช้เฮปาริน ซึ่งไม่ถือเป็นสารที่เป็นมาตรฐานสากลในการลึกลับสายฟอกเลือด นอกจากนี้อัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันในกลุ่มที่ได้รับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์จากการศึกษานี้ นั้น มีอัตราค่อนข้างต่ำเพียง 4.16 ต่อ 1,000 วันของการใช้สายฟอกเลือด โดยเทียบเท่ากับการใช้เฮปารินจากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้^(20, 35, 36)

การใช้โซเดียมคลอไรด์ในความเข้มข้นสูง กล่าวคือ 10% โซเดียมคลอไรด์ ซึ่งมีความเข้มข้นมากกว่า 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ถึง 11 เท่า ถูกนำมาใช้ทดสอบประสิทธิภาพในการลึกลับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีปัญหาความเสี่ยงสูงจากการเลือดออก⁽²⁷⁾ โดยมีสมมติฐานว่าความดันออสโมซิสที่สูงจะทำให้เกล็ดเลือดและโปรตีนที่สร้างการแข็งตัวของเลือดนั้นทำงานผิดปกติส่งผลให้ลดการอุดตันจากลิ่มเลือดในสายฟอกเลือด และลดการติดเชื้อจากการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียได้ ซึ่งคาดว่าจะได้ผลที่ดีกว่า 0.9% โซเดียมคลอไรด์ แต่จากการศึกษาของ Chen และคณะ⁽²⁷⁾ กลับพบผลในทิศทางตรงกันข้าม กล่าวคือ ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมผ่านสายฟอกเลือดชนิดถาวร 72 ราย พบว่าการใช้ 10% โซเดียมคลอไรด์มีอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันและการใช้ urokinase เพื่อสลายลิ่มเลือดที่มากกว่าเฮปาริน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เป็นบทสรุปที่ว่า การใช้ 0.9%

โซเดียมคลอไรด์เป็นกลุ่มควบคุมจากการศึกษาของ El-Hennawy และคณะ⁽⁹⁾ อาจไม่ใช่ตัวเปรียบเทียบที่เหมาะสม เนื่องจากมีฤทธิ์ในการต่อต้านการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันที่ด้อยกว่าเฮปารินซึ่งเป็นสารลีดคสายฟอกเลือดที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักในการทดสอบประสิทธิภาพในการลดอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการอุดตันและการติดเชื้อของสายระหว่างโซเดียมไบคาร์บอเนตกับเฮปาริน พบว่าโซเดียมไบคาร์บอเนตด้อยกว่าเฮปารินในแง่การป้องกันสายอุดตันอย่างชัดเจน (ตาราง 2, รูปภาพที่ 6) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ El-Hennawy และคณะ⁽⁹⁾ พบว่าการศึกษาครั้งนี้มีอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนต (40% เทียบกับ 0.4%) โดยสาเหตุของผลลัพธ์ที่แตกต่างกันอย่างมากระหว่างนี้ยังไม่พบทฤษฎีที่ชัดเจนแต่อาจเกิดจากลักษณะประชากรในการศึกษาและรูปแบบวิธีการศึกษาที่แตกต่างกันในหลายด้าน ได้แก่ ประการแรก ระยะเวลาการใช้งานของสายฟอกเลือดก่อนเข้าร่วมการศึกษา พบว่าในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 70 ที่มีระยะเวลาการใช้งานของสายฟอกเลือดที่มากกว่า 1 ปี ซึ่งบ่งชี้ได้บ่งชี้ในเวชปฏิบัติของประเทศไทย จากการศึกษาของ Fry และคณะ⁽³⁷⁾ พบว่า ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 812 ราย อัตราการอยู่รอดของสายฟอกเลือด (catheter survival) ที่ 1 ปีและ 3 ปี อยู่ที่ 61% และ 22% ตามลำดับ โดยสาเหตุหลักที่ลดอัตราการอยู่รอดของสาย คือ การมีลิ่มเลือดและสายไฟเบอร์อุดตันที่สายฟอกเลือด ดังนั้น การมีระยะเวลาการใช้งานของสายฟอกเลือดที่มากกว่า 1 ปี อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันตั้งแต่ตั้งต้น ประการที่ 2 กลุ่มที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนตมีสัดส่วนประชากรที่มีเบาหวานเป็นโรคประจำตัวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเฮปาริน (66.7% เทียบกับ 42.6%, $p=0.01$) (ตารางที่ 1) จากการศึกษาของ Wójtowicz และคณะ⁽³⁸⁾ แสดงให้เห็นว่า เบาหวานเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ถึงอัตราการอยู่รอดของสายฟอกเลือดที่แย่งลง (hazard ratio 0.31, 95%CI 0.11-0.92, $p=0.03$) เนื่องจากเบาหวานถือเป็นหนึ่งในภาวะเร่งการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันจากลิ่มเลือด (pro-thrombotic state) อธิบายได้จากการมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ทำให้ระดับไฟบริโนเจนในเลือดสูงและเกิดความไวต่อสิ่งกระตุ้นของเกล็ดเลือด (platelet hyperreactivity) ที่เพิ่มขึ้นในที่สุด อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าปัจจัยด้านโรคประจำตัว เบาหวานมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 2.03, 95%CI 0.92-4.48, $p=0.08$) ประการสุดท้าย การใช้ความเข้มข้นของโซเดียมไบคาร์บอเนตที่น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า (7.5% เทียบกับ 8.4%) โดยการมีไอออนิกแคลเซียมที่ต่ำลงอาจส่งผลต่อคุณสมบัติด้านการอุดตันของสายฟอกเลือดก็เป็นได้

เนื่องจากประชากรในการศึกษาครั้งนี้มีทั้งผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 2 ครั้ง และ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งความถี่ในการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์นั้นจะมีช่วงเวลาระหว่างรอบของการฟอกเลือด (inter-dialytic period) ที่ยาวกว่า ทำให้คุณสมบัติด้านไอออนิกแฟกเตอร์และค่า pH ที่เป็นค่าเฉลี่ยไประหว่างรอบของการฟอกเลือด ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อยแบบวางแผนล่วงหน้า (pre-specified subgroup analysis) พบว่า ไม่มีความแตกต่างของผลลัพธ์การศึกษาในทั้ง 2 กลุ่ม (p value for interaction=0.946)(ตารางที่ 3)

ในปัจจุบันการลือคสายฟอกเลือดด้วยยาทีละละลายลิ้มเลือด tissue plasminogen activator (rt-PA) นอกจากจะเป็นคำแนะนำในการแก้ไขปัญหาลือคสายฟอกเลือดอุดตันแล้ว ยังสามารถนำมาลือคสายฟอกเลือดสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เพื่อป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ ในการศึกษานี้ได้มีการนำ rt-PA มาใช้ลือคสายฟอกเลือดชั่วคราว กรณีที่เกิดปัญหาลือคสายฟอกเลือดอุดตัน ซึ่งยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพที่ดีมาก เนื่องจากสามารถแก้ไขทุกการอุดตันของสายฟอกเลือดได้ เพียงการลือคสายด้วย rt-PA 2 มิลลิกรัมต่อข้างของสาย เพียง 1 โคนเท่านั้น นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดสายอุดตันอยู่ที่ประมาณ 23.6 วัน ซึ่งอาจนำมาประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามของการใช้เฮปาริน โดยการเลือกใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับ rt-PA ทุก 3 สัปดาห์ เป็นสารลือคสายฟอกเลือดทางเลือก ในการป้องกันการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน

เมื่อพิจารณาถึงความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ในช่วง 6 สัปดาห์ของการศึกษา พบว่าค่าใช้จ่ายจากสารที่ใช้ลือคสาย คิดเป็น 87.5 บาทและ 100 บาทต่อครั้งของการฟอกเลือด ในกลุ่มเฮปารินและโซเดียมไบคาร์บอเนต ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณารวมกับค่าใช้จ่ายจากการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อของสายฟอกเลือด พบว่า ค่าใช้จ่ายรวมต่อครั้งของการฟอกเลือด ในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน (96.2 เทียบกับ 100 บาทต่อครั้งของการฟอกเลือด ในกลุ่มที่ได้รับเฮปารินและโซเดียมไบคาร์บอเนต ตามลำดับ)

จากตารางที่ 5 แสดงให้เห็นว่าปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน คือ การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินทุก 1 กรัมต่อเดซิลิตร โดยจะเพิ่มความเสี่ยงคิดเป็น 1.23 เท่า (Hazard ratio 1.23; 95% CI 1.02-1.48; p=0.03) ในกลุ่มที่ได้รับโซเดียมไบคาร์บอเนต แต่เนื่องจากจำนวนประชากรในการศึกษาครั้งนี้ยังค่อนข้างน้อย ปัจจัยด้านการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของสายฟอกเลือดอุดตันอาจต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป อย่างไรก็ตามปัจจัยด้าน

อื่นๆ เช่น ระยะเวลาของการฟอกเลือด การใช้ยาต้านเกล็ดเลือด และการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่ม statin ไม่พบความสัมพันธ์ต่อการเกิดสายฟอกเลือดอุดตัน

จุดเด่นของการศึกษาครั้งนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีความควบคุม ชนิดพหุสถาบันครั้งแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการลีดสายฟอกเลือดด้วยโซเดียมไบคาร์บอเนตและเฮปาริน ในการลดอัตราการสูญเสียสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่เนื่องด้วยการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันที่มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ โซเดียมไบคาร์บอเนตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้ต้องยุติและวิเคราะห์ผลการศึกษาที่ 6 สัปดาห์ และอาจส่งผลกระทบต่อ power ของผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของการศึกษา นอกจากนี้ในแง่ของอายุการใช้งานในระยะยาวของสายฟอกเลือดจากการใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตลีดสายฟอกเลือด อาจยังไม่ได้คำตอบจากการศึกษาในครั้งนี้เนื่องจากการติดตามเพียงระยะเวลาสั้น อาจต้องอาศัยการศึกษาในอนาคตที่มีประชากรของการศึกษาที่เพิ่มขึ้นและติดตามการรักษาไปในระยะเวลายาวขึ้น เพื่อให้ได้คำตอบที่แน่ชัดถึงประสิทธิภาพของโซเดียมไบคาร์บอเนตในการลีดสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตในการลือคสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เพิ่มอัตราการเกิดสายฟอกเลือดอุดตันมากกว่าการใช้เฮปารินซึ่งเป็นสารที่ใช้ลือคสายฟอกเลือดที่เป็นมาตรฐานสากลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ 7.5% โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับ rt-PA เมื่อเกิดปัญหาสายฟอกเลือดอุดตันสามารถป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการอุดตันและการติดเชื่อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดได้ไม่แตกต่างจากเฮปาริน ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามจากการใช้เฮปาริน การใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับrt-PA ทุก 3 สัปดาห์ อาจเป็นทางเลือกในการใช้ลือคสายฟอกเลือดเพื่อป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการอุดตันและการติดเชื่อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดได้

6.2 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในครั้งนี้อาจยังไม่ตอบคำถามในแง่ของอายุการใช้งานในระยะยาวของสายฟอกเลือดจากการใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตลือคสายฟอกเลือด เนื่องจากการติดตามเพียงระยะเวลาสั้น อาจต้องอาศัยการศึกษาในอนาคตที่มีประชากรของการศึกษาที่เพิ่มขึ้นและติดตามการรักษาไปในระยะเวลาที่ยาวขึ้น เพื่อให้ได้คำตอบที่แน่ชัดถึงประสิทธิภาพของโซเดียมไบคาร์บอเนตในการลือคสายฟอกเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามจากการใช้เฮปาริน การใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตร่วมกับrt-PA ทุก 3 สัปดาห์ อาจเป็นทางเลือกในการใช้ลือคสายฟอกเลือดเพื่อป้องกันการสูญเสียสายฟอกเลือดจากการอุดตันและการติดเชื่อที่สัมพันธ์กับสายฟอกเลือดได้ โดยมีความปลอดภัยสูงและไม่เกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรง

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. Rayner HC, Besarab A, Brown WW, Disney A, Saito A, Pisoni RL. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):22-6.
2. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1994;271(20):1598-601.
3. Niyyar VD, Chan MR. Interventional nephrology: Catheter dysfunction-- prevention and troubleshooting. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1234-43.
4. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):S1-S164.
5. US Food and Drug Administration. Warning on trictrasol dialysis catheter anticoagulant [Internet]. 2000 [cited 2021 March 3]. Available from: <http://www.hdcn.com/00/004fdci.htm>.
6. Farha MA, French S, Stokes JM, Brown ED. Bicarbonate Alters Bacterial Susceptibility to Antibiotics by Targeting the Proton Motive Force. *ACS Infect Dis.* 2018;4(3):382-90.
7. Wong DW, Mishkin FS, Tanaka TT. The effects of bicarbonate on blood coagulation. *JAMA.* 1980;244(1):61-2.
8. Wong DW. Effect of sodium bicarbonate on in vitro conversion of fibrinogen to fibrin. *J Pharm Sci.* 1980;69(8):978-80.
9. El-Hennawy AS, Frolova E, Romney WA. Sodium bicarbonate catheter lock solution reduces hemodialysis catheter loss due to catheter-related thrombosis and blood stream infection: an open-label clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(10):1739-45.
10. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States [cited 2021 April 22]. Available from: <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>.

11. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):469-77.
12. Lacson E, Jr., Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):912-21.
13. Polkinghorne KR, McDonald SP, Atkins RC, Kerr PG. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):477-86.
14. Xue JL, Dahl D, Ebben JP, Collins AJ. The association of initial hemodialysis access type with mortality outcomes in elderly Medicare ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1013-9.
15. Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011;79(6):587-98.
16. Miller LM, Clark E, Dipchand C, Hiremath S, Kappel J, Kiaii M, et al. Hemodialysis Tunneled Catheter-Related Infections. *Can J Kidney Health Dis.* 2016;3:2054358116669129.
17. Vascular Access Work G. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
18. Mimos O, Villeminey S, Ragot S, Dahyot-Fizelier C, Laksiri L, Petitpas F, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med.* 2007;167(19):2066-72.
19. Onder AM, Chandar J, Billings A, Diaz R, Francoeur D, Abitbol C, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solutions effectively reduce catheter-related bacteremia. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(9):1741-7.
20. Moran JE, Ash SR, Committee ACP. Locking solutions for hemodialysis catheters; heparin and citrate--a position paper by ASDIN. *Semin Dial.* 2008;21(5):490-2.
21. Jain G, Allon M, Saddekni S, Barker JF, Maya ID. Does heparin coating improve patency or reduce infection of tunneled dialysis catheters? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1787-90.

22. Thomas CM, Zhang J, Lim TH, Scott-Douglas N, Hons RB, Hemmelgarn BR, et al. Concentration of heparin-locking solution and risk of central venous hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J.* 2007;53(4):485-8.
23. Ivan DM, Smith T, Allon M. Does the heparin lock concentration affect hemodialysis catheter patency? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1458-62.
24. Zhong L, Wang HL, Xu B, Yuan Y, Wang X, Zhang YY, et al. Normal saline versus heparin for patency of central venous catheters in adult patients - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21(1):5.
25. Macrae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, Jung B, Shalansky S, Levin A, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis study (CHARTS). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):369-74.
26. Mai H, Zhao Y, Salerno S, Li Y, Feng Y, Ma L, et al. Citrate versus heparin lock for prevention of hemodialysis catheter-related complications: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(6):1019-33.
27. Chen FK, Li JJ, Song Y, Zhang YY, Chen P, Zhao CZ, et al. Concentrated sodium chloride catheter lock solution--a new effective alternative method for hemodialysis patients with high bleeding risk. *Ren Fail.* 2014;36(1):17-22.
28. Maki DG, Ash SR, Winger RK, Lavin P, Investigators AT. A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: a multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39(4):613-20.
29. Agharazii M, Plamondon I, Lebel M, Douville P, Desmeules S. Estimation of heparin leak into the systemic circulation after central venous catheter heparin lock. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1238-40.
30. Markota I, Markota D, Tomic M. Measuring of the heparin leakage into the circulation from central venous catheters--an in vivo study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1550-3.

31. Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, Lagarde C, Rince M, Leroux-Robert C. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):2072-4.
32. Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, ter Wee PM, van Geelen JA, Groeneveld JO, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2769-77.
33. Yevzlin AS, Sanchez RJ, Hiatt JG, Washington MH, Wakeen M, Hofmann RM, et al. Concentrated heparin lock is associated with major bleeding complications after tunneled hemodialysis catheter placement. *Semin Dial*. 2007;20(4):351-4.
34. El-Hennawy AS FE, Pollock S. First time sodium bicarbonate catheter lock solution is found to be a safe and effective lock method in preventing hemodialysis catheter loss due to lumen clot formation. *Nephrol Renal Dis*. 2017;2:1-4.
35. Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters--an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):471-6.
36. Lok CE, Appleton D, Bhole C, Khoo B, Richardson RM. Trisodium citrate 4%--an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):477-83.
37. Fry AC, Stratton J, Farrington K, Mahna K, Selvakumar S, Thompson H, et al. Factors affecting long-term survival of tunnelled haemodialysis catheters--a prospective audit of 812 tunnelled catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):275-81.
38. Wojtowicz D, Cholewa D, Faba AM, Domanska B, Kokoszka J, Kopacz K, et al. Diabetes decreases patency of tunneled catheters in hemodialysis patients after first effective thrombolysis with urokinase. *Ren Fail*. 2018;40(1):384-9.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วรรณสิทธิ์ วรรณวสิน
วัน เดือน ปี เกิด	15 กันยายน 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	1/155 อาคารสีลมแกรนด์ทอเวส ถ.ศาลาแดง ซ.ศาลาแดง 2 เขต บางรัก แขวง สีลม กทม 10500



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY