

ผลของยาอินนาลาพิลและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้อง
ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

นางสาววรรษวรรณี วรรณทวาทศ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFECT OF ENALAPRIL AND LOSARTAN ON PERITONEAL MEMBRANE
IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS



Miss Wassawon Wontanatawatot

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Faculty of Medicine
Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของยาอินนาลาฟิลและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อม
ของผนังเยื่อหุ้มของห้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

โดย

นางสาว วรชวรรณ วรธนทวาทศ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

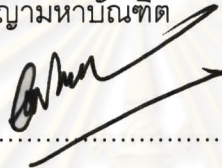
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ สุขชาย ศรีทิพย์วรรณ)

วรรณวรรณี วรรณทวาทศ: ผลของยาอีนาลาพิลและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของ
 ผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง. (THE EFFECT OF ENALAPRIL AND LOSARTAN ON
 PERITONEAL MEMBRANE IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS)
 อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ.เดลินศักดิ์ กาญจนบุษย์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม นายแพทย์
 พิสุทธิ กตเวทิน, 97 หน้า

ที่มา การกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซินซิสเต็มเฉพาะที่ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดการเสื่อมสภาพของเยื่อผนังช่องท้อง ปัจจุบันยังไม่มียาของการใช้ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินซิสเต็มต่อการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องที่ชัดเจน

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเองจำนวน 93 รายที่มีความดันโลหิตสูง ได้ถูกสุ่มแบ่งให้รับยาอีนาลาพิล 24 ราย, อีนาลาพิล ร่วมกับยาโลซาทาน 23 ราย และกลุ่มควบคุม 22 ราย ติดตามการศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน โดยมีเป้าหมายในการควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษาและสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทดสอบประสิทธิภาพเยื่อผนังช่องท้อง, ตรวจความพอเพียงของการล้างไตและตรวจระดับซีเอ 125 ในน้ำยาล้างไตที่ค้างท้องไว้ช่วงกลางคืน

ผลการศึกษา ผู้ป่วย 69 รายเข้าร่วมการศึกษาจนครบ 6 เดือน ไม่พบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานและค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดระยะเวลาการศึกษาระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของค่าอัตราส่วนน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตที่เวลา 4 ชั่วโมงต่อน้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตที่เวลาเริ่มต้นของการทดสอบ ($0.33 \pm 0.1 / 0.46 \pm 0.2$, $p < 0.01$), มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณสารน้ำที่ถูกขจัดทางผนังช่องท้องต่อวัน ($839.4 \pm 64.3 / 995.3 \pm 64.3$ มิลลิลิตรต่อวัน, $p = 0.03$) และมีการเพิ่มขึ้นของระดับอัลบูมินในซีรัม ($3.52 \pm 0.1 / 3.75 \pm 0.1$ กรัมต่อเดซิลิตร, $p < 0.01$) ร่วมกับมีการลดลงของปริมาณโปรตีนในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ($5.11 \pm 0.3 / 3.9 \pm 0.3$ กรัมต่อวัน, $p < 0.01$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผลจากการใช้ยาอีนาลาพิลร่วมกับยาโลซาทานเทียบกับการใช้ยาอีนาลาพิลเพียงอย่างเดียวพบว่า สามารถเพิ่มปริมาณสารน้ำที่ถูกขจัดทางผนังช่องท้องต่อวัน, เพิ่มระดับอัลบูมินในซีรัมและเพิ่มค่าการปรากฏของระดับซีเอ 125 ในน้ำยาล้างไตที่ค้างท้องไว้ช่วงกลางคืน โดยไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาดังกล่าวตลอดระยะเวลาการศึกษา

สรุปผลการศึกษา การใช้ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินซิสเต็มสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

ภาควิชา อายุรศาสตร์
 สาขาวิชา อายุรศาสตร์
 ปีการศึกษา 2552

ลายมือชื่อนิสิต วรรณวรรณี วรรณทวาทศ
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก [ลายมือ]
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม [ลายมือ]

5174822230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: PERITONEAL TRANSPORT, ACE INHIBITORS, AII BLOCKERS

WASSAWON WONTANATAWATOT: THE EFFECT OF ENALAPRIL AND LOSARTAN ON PERITONEAL MEMBRANE IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASST.PROF. TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., CO-ADVISOR : PISUT KATAVETIN, M.D., 97 pp

Background: Long term exposure with PD solution causes local renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation and peritoneal membrane failure. Therefore, the protective effect of RAAS blockades over peritoneal membrane dysfunction were investigated in 93 patients.

Methods: A randomized controlled study was conducted in 93 adult hypertensive and naïve PD patients. There were three patients groups who received one of the followings: enalapril 40 mg/day (N=24), enalapril 40 mg+losartan 50 mg/day (N=23), and placebo (N=22) for 6 months. Hydralazine was added if the target blood pressure (BP) was not achieved below 130/80 mmHg. Modified peritoneal equilibration test, adequacy, and dialysate CA125 were examined at the beginning and 6-month periods.

Results: Sixty-nine patients had completed the study. Half of the patients in all groups had diabetes. No statistically significant differences were observed regarding to baseline characteristics. The mean arterial BP were not different among groups and throughout the study period. There were significant increases in net ultrafiltration (839.4 ± 64.3 vs. 995.3 ± 64.3 mL/day, $p=0.03$), serum albumin (3.52 ± 0.1 vs. 3.75 ± 0.1 gm/dl, $p<0.01$), and D/D₀ glucose (0.33 ± 0.1 vs. 0.46 ± 0.2 , $p<0.01$), together with significant reductions in 24-hour dialysate protein loss (5.11 ± 0.3 vs. 3.9 ± 0.3 g/day, $p<0.01$) between baseline and 6 months in RAAS blockades. Adding losartan to enalapril showed significant increments in net ultrafiltration, dialysate CA125 appearance rate, serum albumin, but less 24-hour dialysate protein loss compared to treatment with enalapril alone. Treatment with RAAS blockades did not yield in serious adverse effects.

Conclusions: Blocking of RAAS significantly increased ultrafiltration and preserved peritoneal membrane function in CAPD patients.

Department : Medicine

Field of Study : Medicine

Academic Year : 2009

Student's signature Wassawon Wontanatawatot

Advisor's signature Talerngsak Kanjanabuch

Co-advisor's signature Pisut Katavetin

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ์ กตเวทิน และอาจารย์ แพทย์หญิง ปิยะธิดา จึงสมาน ผู้เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ได้เป็นผู้ให้คำแนะนำในการทำงานวิจัยที่เหมาะสม ตลอดจนให้ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องและให้ความช่วยเหลือมาโดยตลอด

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ ขจร ตีรณธนากุล ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ ทรงเกียรติ หลิวสุวรรณ ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไตรนาชัย ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ นายแพทย์ นพดล พุฒิพิทยาธร ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในการทำงานมาโดยตลอด

ขอขอบคุณ พยาบาลหน่วยไตและเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลบ้านแพ้วพร้อมมิตรทุกท่านที่มีจิตใจเอื้อเฟื้อและช่วยเหลือในการทำงานวิจัยตลอดมาโดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนใดๆ

ขอขอบคุณ นายพงศ์ศักดิ์ พันธุ์สินและเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ได้ให้การช่วยเหลือในการทำงานวิจัยตลอดมา โดยมิได้คำนึงถึงสิ่งตอบแทนจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ทุกคนในครอบครัวผู้วิจัยและนายแพทย์พรทิว อริยานนท์ ผู้เป็นกำลังใจในการทำงานเสมอมา

ขอขอบคุณ ทูสนับสนุนจากมูลนิธิโรคไตและทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในท้ายที่สุดและสำคัญที่สุด ขอขอบคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านที่ยอมสละเวลาและให้ความร่วมมือจนส่งผลให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	5
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
1.8 ขอบเขตการวิจัย.....	7

	หน้า
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	45
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	45
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	45
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	46
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	47
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	48
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	50
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	51
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	52
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	72
รายการอ้างอิง.....	76
ภาคผนวก.....	86
ภาคผนวก ก. ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	87
ภาคผนวก ข. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	89
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	97

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 องค์ประกอบของน้ำยาล้างไตที่มีผลต่อเยื่อผนังช่องท้อง.....	17
ตารางที่ 2 ผลของกลูโคส glucose degradation products (GDPs) และ advanced glycation-end products (AGEs) ต่อเยื่อผนังช่องท้อง.....	18
ตารางที่ 3 ตัวอย่าง GDPs ที่พบในในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง.....	20
ตารางที่ 4 ผลของการออกฤทธิ์ของ angiotensin II ผ่าน AT1 receptor และ AT2 receptor...	23
ตารางที่ 5 ผลของ angiotensin II ต่อความเสื่อมของไต.....	26
ตารางที่ 6 แสดงผลสรุปจากการตอบสนองของ Ang II ของเส้นเลือดในแง่ของสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา.....	28
ตารางที่ 7 ตารางแสดงวิธีการต่างๆในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง.....	36
ตารางที่ 8 แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผลการทดสอบ PET.....	38
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	54-56
ตารางที่ 10 แสดงผลการรักษาความดันโลหิตสูง.....	57
ตารางที่ 11 แสดงขนาดความดันโลหิตที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	58
ตารางที่ 12 แสดงค่าความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง Kt/v.....	63
ตารางที่ 13 แสดงค่าความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง Weekly CCr.....	64
ตารางที่ 14 แสดงค่าฮีมาโตคริต ขนาดยา erythropoietin และค่า electrolyte.....	70
ตารางที่ 15 แสดงผลข้างเคียง.....	71

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้อง.....	9
รูปที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบเยื่อผนังหน้าท้องระหว่างคนปกติและผู้ป่วยที่ทำการล้างไต ทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 9 ปี.....	10
รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้อง.....	12
รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าD/P creatinine และ D/D0 glucose ตามระยะเวลาที่ล้างไต..	13
รูปที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย.....	14
รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ UF volume หลังเกิดการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง.....	15
รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของ RCOs และ AGEs กับการเปลี่ยนแปลงทาง โมเลกุลโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้อง.....	19
รูปที่ 8 แสดงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง.....	21
รูปที่ 9 ระบบ renin-angiotensin system	22
รูปที่ 10 กลไกการเกิด vascular growth ของ Ang II.....	24
รูปที่ 11 แสดงภาพรวมของการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ vascular smooth muscle cell..	25
รูปที่ 12 แสดงแบบจำลอง mesothelial cell.....	29
รูปที่ 13 แสดงบทบาทของ Ang II ที่มีต่อ inflammatory response.....	30
รูปที่ 14 แสดงถึงบทบาทของ TGF- β ต่อการเกิดพังผืด.....	31

รูปที่ 15 แสดงการประสานงานระหว่าง TGF- β และ Smad protein.....	31
รูปที่ 16 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET.....	39
รูปที่ 17 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD.....	43
รูปที่ 18 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันเส้นเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ตลอดระยะเวลา เวลาที่เข้าการศึกษา.....	56
รูปที่ 19 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ D/P creatinine ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา.....	59
รูปที่ 20 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ D/Do glucose ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา.....	59
รูปที่ 21 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ sodium dipping ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา.....	60
รูปที่ 22 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 appearance rate ก่อนและ หลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม.....	61
รูปที่ 23 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ultrafiltration ก่อนและหลังเข้าร่วม การศึกษา.....	65
รูปที่ 24 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ 24 hours dialysate protein loss ก่อน และหลังเข้าร่วมการศึกษา.....	66
รูปที่ 25 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ serum albumin ก่อนและหลังเข้าร่วม การศึกษาในแต่ละกลุ่ม.....	67

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

RAAS	Renin-angiotensin-aldosterone system
HT	Hypertension
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
UF Failure	Ultrafiltration Failure
Na	Sodium
K	Potassium
Ca	Calcium
Mg	Magnesium
P	Phosphorus
CCr	Total Creatinine Clearance
mPET	Modified Peritoneal Equilibration test
TGF- β	Transforming growth factor beta

ศูนย์เวชศาสตร์พยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย (Background and rationale)^[1-3]

โรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย พบว่ามีอัตราการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ต่อปี เมื่อเกิดโรคไตวายเรื้อรังซึ่งเป็นภาวะที่ไตเสื่อมสมรรถภาพในการทำหน้าที่ ผู้ป่วยจะเกิดการคั่งของสารน้ำ กลีโกล์ กรดต่าง สารพิษ และของเสียภายในร่างกายของผู้ป่วย ส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ ทั้งร่างกาย นำมาซึ่งอาการ อาการแสดงทางคลินิกที่เกิดจากการคั่งของของเสีย (uremic toxin) อาทิเช่น หอบเหนื่อย บวม คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ซึมลงจนถึงเสียชีวิตได้ในท้ายที่สุด การดูแลรักษาผู้ป่วย CKD คือการพยายามชะลอการดำเนินโรคไม่ให้เข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางส่วนที่มีการดำเนินโรคต่อไปจนเกิด ESRD การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องให้การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) โดยปัจจุบันมีการรักษาอยู่ 3 วิธี ได้แก่ การฟอกเลือด (hemodialysis), การล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) แม้การปลูกถ่ายไตจะเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดแต่มีข้อจำกัดหลายด้านทั้งในด้านบุคคลากรและทรัพยากร ทำให้มีผู้ป่วยที่ต้องรอรับการเปลี่ยนไตต่อปีหลายพันรายและมีความจำเป็นต้องใช้ bridging dialysis (HD หรือ PD) สำหรับการทำการ hemodialysis ผู้ป่วยต้องเดินทางมารับบริการฟอกเลือดในสถานที่ที่มีเครื่องไตเทียมและอายุรแพทย์โรคไตสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง โดยใช้เวลาในการทำครั้งละ 4-5 ชั่วโมง มีค่าใช้จ่ายในส่วนของผู้ป่วยเองและค่าบริการการรักษาพยาบาล ทั้งยังมีข้อจำกัดในการจัดหาเครื่องไตเทียมให้เพียงพอ, การกระจายของหน่วยบริการและการพัฒนาบุคคลากร ทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ประสบกับข้อจำกัดดังกล่าว มีปัญหาความไม่เพียงพอในการฟอกไต (adequacy) เกิดขึ้น ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่แย่ง

การล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) เป็นหนึ่งในการบำบัดทดแทนไตที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและได้ถูกบรรจุไว้ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าตามที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขและประธานคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเสนอเมื่อวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.

2550¹ โดยได้กำหนดให้ การล้างไตทางช่องท้องอย่างถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) เป็นบริการทดแทนไตลำดับแรกสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เนื่องจากข้อมูลที่ผ่านมาเมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับการทำ CAPD กับการทำ hemodialysis แม้ความสามารถในการกำจัดของเสียและน้ำส่วนเกินด้วยวิธี CAPD จะไม่ดีทัดเทียมกับการฟอกเลือดทดแทนเมื่อใช้การฟอกที่เท่ากันก็ตาม แต่ CAPD เป็นการรักษาทดแทนไตที่ทำอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ คล้ายกับสภาวะการทำงานจริงของไตในคนปกติต่างจากการทำ HD ที่เป็นการรักษาทดแทนไตเพียงช่วงใดช่วงหนึ่งของเวลา ซึ่งโดยเฉลี่ยผู้ป่วยไทยจะได้รับการรักษาเพียง 8 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ ด้วยเหตุนี้การทำ HD จึงมีการเปลี่ยนแปลงของสารน้ำและของเสียอย่างรวดเร็ว ไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดจำกัด นอกจากนี้ CAPD ยังช่วยชะลอความเสื่อมของไตที่ยังเหลืออยู่ (residual renal function) แม้ว่าไตจะทำงานเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วย ESRD แต่กลับพบว่าการทำงานที่เหลืออยู่นั้นมีความสำคัญต่อผู้ป่วยอย่างมาก เนื่องจากมีส่วนช่วยในการขจัดของเสียและน้ำส่วนเกินตลอดจนการทำงานของต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมต่างๆ อาทิ การสร้างเม็ดเลือดแดงและวิตามินดี เป็นเหตุให้ผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องมีอัตราการตายที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ฟอกไตทางเส้นเลือดในระยะเวลา 2-3 ปีแรกที่ยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ทำ CAPD ยังมีความสะดวกในการบริหารเวลา สามารถใช้เวลาในการทำงานเดินทางได้สะดวกกว่า สามารถทำกิจกรรมหน้าที่ต่างๆ ได้ตามปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่อยู่นอกเขตเมืองหรือชนบทสามารถเข้าถึงบริการ CAPD ได้ดีกว่า ทำให้โดยรวมผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

การล้างไตทางช่องท้องอย่างถาวร^[4-10] (continuous ambulatory peritoneal dialysis: CAPD) อาศัยหลักการแพร่ผ่าน (diffusion) ในการขจัดเกลือแร่ส่วนเกิน กรดต่าง และของเสียต่างๆ ออกจากร่างกายผ่านทางเยื่อผนังช่องท้อง (peritoneal membrane) โดยของเสียที่มีความเข้มข้นสูงภายในเลือดของผู้ป่วยจะแพร่ผ่าน peritoneal membrane ออกมายังน้ำยาฟอกไตที่บริสุทธิ์ (dialysis solution) ปรากฏของเสีย และอาศัยแรงดึงน้ำที่เกิดจากน้ำตาลกลูโคสซึ่งเป็นสาร osmotic agent หลักของน้ำยาฟอกไตช่วยกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายของผู้ป่วย (ultrafiltration: UF) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการล้างไตทางช่องท้องไประยะเวลาหนึ่งพบว่าเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสื่อมสมรรถภาพในการขับน้ำ (UF failure) ลง กล่าวคือร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ทำ CAPD มานานกว่า 6 ปี จะเกิดการคั่งของน้ำส่วนเกิน (volume overload) และ UF

failure เชื่อว่าสาเหตุของการเสื่อมดังกล่าวเกิดจากการที่เยื่อผนังช่องท้องสัมผัสกับน้ำยาฟอกไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูงเป็นเวลานาน (เฉลี่ย 13, 22 และ 38 เท่าของระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด เมื่อทำการฟอกช่องท้องด้วยน้ำยาฟอกไตที่มีน้ำตาลกลูโคสเข้มข้น 1.36%, 2.26%, และ 3.86% ตามลำดับ) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำการล้างช่องท้องสัตว์เป็นเวลาต่อเนื่องกว่า 12 สัปดาห์จะพบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อผนังช่องท้อง โดยพบการหนาตัวของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้เซลล์บุผนังช่องท้อง (sub-mesothelial compact zone) เกิดเนื้อเยื่อพังผืด รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นและการลดขนาดของหลอดเลือดฝอย เชื่อว่าเป็นผลทางอ้อมที่เกิดจากการกระตุ้นของสารอนุพันธ์ angiotensin (Ang) II ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก mesothelial cells หลังสัมผัสน้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงเป็นเวลานาน

เชื่อว่า Ang II มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องทั้งการเกิดพังผืดโดยผ่านตัวกลางที่สำคัญคือ transforming growth factor (TGF)- β และการเกิดลักษณะ neovascularization โดยผ่านตัวกลางคือ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ angiopoietin อันนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้องดังกล่าวมาได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและในเซลล์เพาะเลี้ยงมากมายยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา ยับยั้งการสร้าง (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI) และยาต้านการออกฤทธิ์ของ ATII (angiotensin receptor type1 antagonist: ARB) ในการป้องกันและชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องจากน้ำยาล้างช่องท้อง Yao และคณะ^[11] พบว่า losartan (ARB) สามารถยับยั้งการสร้าง TGF- β และ Smad2 ของ human peritoneal mesothelium cell จากการศึกษาด้วยน้ำตาลความเข้มข้นสูง Duman และคณะ^[12] ได้ศึกษาผลของ ACEI และ ARB ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงและพบว่า AT II เป็นตัวการสำคัญของการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังหน้าท้องสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานและการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ด้วยการกินหรือผสมร่วมกับน้ำยาล้างช่องท้องสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องดังกล่าวโดยยับยั้งการสร้าง TGF- β และ VEGF^[13]

แม้จะมีข้อสรุปค่อนข้างแน่ชัดถึงประสิทธิผลของยา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ angiotensin-receptor blockers (ARB) ในการชะลอการเสื่อมของเยื่อผนัง

ช่องท้องจากการล้างช่องท้องในสัตว์ทดลองอย่างไรก็ตามประโยชน์ของยาดังกล่าวในผู้ป่วย CAPD ยังไม่มีความชัดเจน Coronel และคณะ^[14,15] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องรวม 17 ราย ที่มีความดันโลหิตสูงและเบาหวานร่วมด้วยโดยให้ captopril (ACEI) หรือ irbesartan (ARB) เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าสามารถลดการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องได้ ในขณะที่ Ripley และคณะ^[16] ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการขจัดของเสียของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 6 ราย ที่ได้รับ ACEI ทั้งการกิน enalapril และ enalaprilat (ACEI) ทางช่องท้องแม้ว่าระดับพลาสมา ACE activity จะถูกยับยั้งแล้ว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Agraharkar และคณะ^[17] ที่ไม่พบว่า ARB สามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องได้ การศึกษาโดยทีมของคณะผู้วิจัยเมื่อหลายปีก่อน พบว่า candesartan (ARB) ขนาด 8-16 มก.ต่อวันในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 7 รายนาน 12 อาทิตย์พบว่าการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องลดลงและกลับเพิ่มสู่ระดับเดิมภายหลังการหยุดยาโดย ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต การขจัดน้ำและของเสียชนิดต่างๆ ทางช่องท้อง^[18] ล่าสุด Krediet และคณะ^[19] ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องอย่างน้อย 2 ปีทั้งหมด 36 ราย ที่ได้รับยากุ่ม ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยากุ่มดังกล่าวจำนวน 30 รายไม่พบว่าผู้ที่ได้รับยามีการขจัดน้ำทางช่องท้องเพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามการศึกษาไปข้างหน้าที่ได้กล่าวมาข้างต้นมีข้อจำกัดหลายประการทำให้การแปลผลทำได้ยาก กล่าวคือ 1) มีขนาดตัวอย่างน้อย ไม่เกินกลุ่มละ 20 ราย และมีการคละกันของผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยเก่าที่ทำ CAPD มานานแล้วและผู้ป่วยใหม่ทำให้การแปลผลการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องทำได้ยาก 2) มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสั้นกว่า 3 เดือน ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าการจะสังเกตพบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องต้องใช้ระยะเวลาติดตามยาวนานกว่า 6 เดือน 3) ส่วนใหญ่ใช้การสูญเสียของโปรตีนในช่องท้องเป็นดัชนีทางอ้อมแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องซึ่งเป็นดัชนีที่ไม่ไวพอ 4) ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB เพื่อยับยั้งทั้งการผลิตและการออกฤทธิ์ของ ATII ด้วยเหตุนี้คณะผู้วิจัยจึงพิจารณาออกแบบการศึกษาเพื่อแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวโดยการบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB เทียบกับ ACEI และ ยาหลอก โดยมีขนาดของกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ 30 ราย ติดตามเป็นเวลายาวนานกว่า 6 เดือน และใช้ดัชนีที่ไวในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องคือ dialysate cancer antigen (CA) 125 ร่วมกับการติดตามการทำหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องทางสรีรวิทยา ในผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด คณะผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่าการบริหารยาในกลุ่ม ACEI

ร่วมกับยา ARB อย่างต่อเนื่องจะช่วยชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วย CAPD ได้ และเนื่องจากยังไม่เคยมีผู้ศึกษาผลของการบริหารยาร่วม ACEI และ ARB ต่อ peritoneal membrane survival มาก่อน อีกทั้งโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเป็นโรคที่มีความสำคัญของประเทศ คณะผู้วิจัยจึงเห็นว่าการวิจัยนี้จะนำซึ่งประโยชน์อย่างมากสู่วงการแพทย์ไทย

1.2 คำถามการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก : การบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB สามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่เพิ่งทำการล้างไตทางหน้าท้องหรือไม่

คำถามรอง

- 1) การบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB สามารถชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตที่เหลืออยู่ และเพิ่มความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้องได้หรือไม่
- 2) การบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB สามารถลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเกิดการติดเชื้อของผนังเยื่อช่องท้องได้หรือไม่
- 3) การบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงอันตรายต่อผู้ใช้ได้หรือไม่

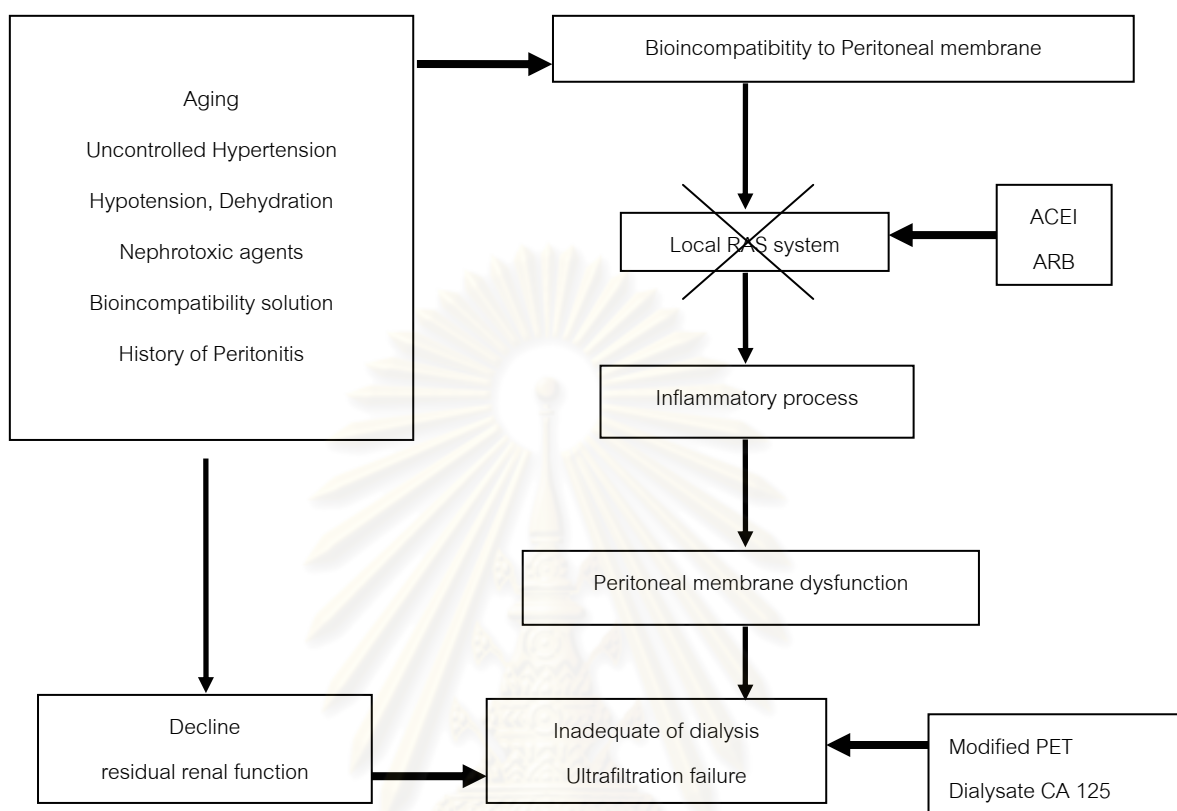
1.3 วัตถุประสงค์ (Objective)

- 1) เพื่อศึกษาผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็มต่อการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง
- 2) เพื่อศึกษาผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็มต่อการชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่
- 3) เพื่อศึกษาผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็มต่อการลดอัตราเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และการเกิดการติดเชื้อของผนังเยื่อช่องท้อง
- 4) เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการใช้ยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซิน

1.4 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

การยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็มสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ (Intervention)

ก. ประชากรตัวอย่าง : สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ณ แผนกโรคไตโรงพยาบาลบ้านแพ้วพร้อมมิตร ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี ด้วยวิธี systematic random sampling

ข. ขอความยินยอมจากอาสาสมัครและ inform consent ก่อนเริ่มงานวิจัย

ค. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการทดสอบประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibration test , dialysate CA-125

ง. ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้รับยา enalapril หรือรับยา enalapril ร่วมกับ losartan หรือกลุ่ม control

หลังจากนั้นทำการปรับขนาดยาให้ได้ขนาดสูงสุด โดยขนาดยาสูงสุดสำหรับยา Enalapril คือ 40 mg ต่อวัน ขนาดของยาสูงสุดสำหรับยา Losartan คือ 50 mg ต่อวัน โดยมีเป้าหมายให้ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาได้ขนาดสูงสุดแล้วจะทานยา

ในขนาดเดิมต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลา 6 เดือน จากนั้นจะทำการทดสอบประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test, dialysate CA-125 ซ้ำเพื่อประเมินผลการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการ วิจัยโดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้อง พอเพียง ไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจจะเกิดในระหว่างการวิจัย ให้ข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำกลับไปอ่าน หรือปรึกษาญาติ หรือผู้ที่ไว้วางใจ ก่อนตัดสินใจ ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยอามิสสินจ้าง และมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้ จะให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการ วิจัยโดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุนถึงผลดีของการรักษาประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องโดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรงแก่ผู้ป่วย และคาดว่าจะเกิดประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของผนังหน้าท้องรวมถึงเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการสุ่มเพื่อเข้ากลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุมโดยทุกกลุ่มจะมีเป้าหมายของการควบคุมความดันให้ได้น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทเช่นเดียวกัน เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียมกันในทุกกลุ่ม

1.8 ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และได้รับการตรวจติดตามการรักษาในแผนกโรคไตในโรงพยาบาลพร้อมมิตร

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง

การล้างไตทางช่องท้องจะประสบความสำเร็จด้วยดีต้องอาศัยหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องในการแลกเปลี่ยนของเสียและน้ำ ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลาที่ยาวนานสามารถพบการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านโครงสร้างและหน้าที่ที่ผิดปกติของเยื่อผนังช่องท้อง

ก. การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง

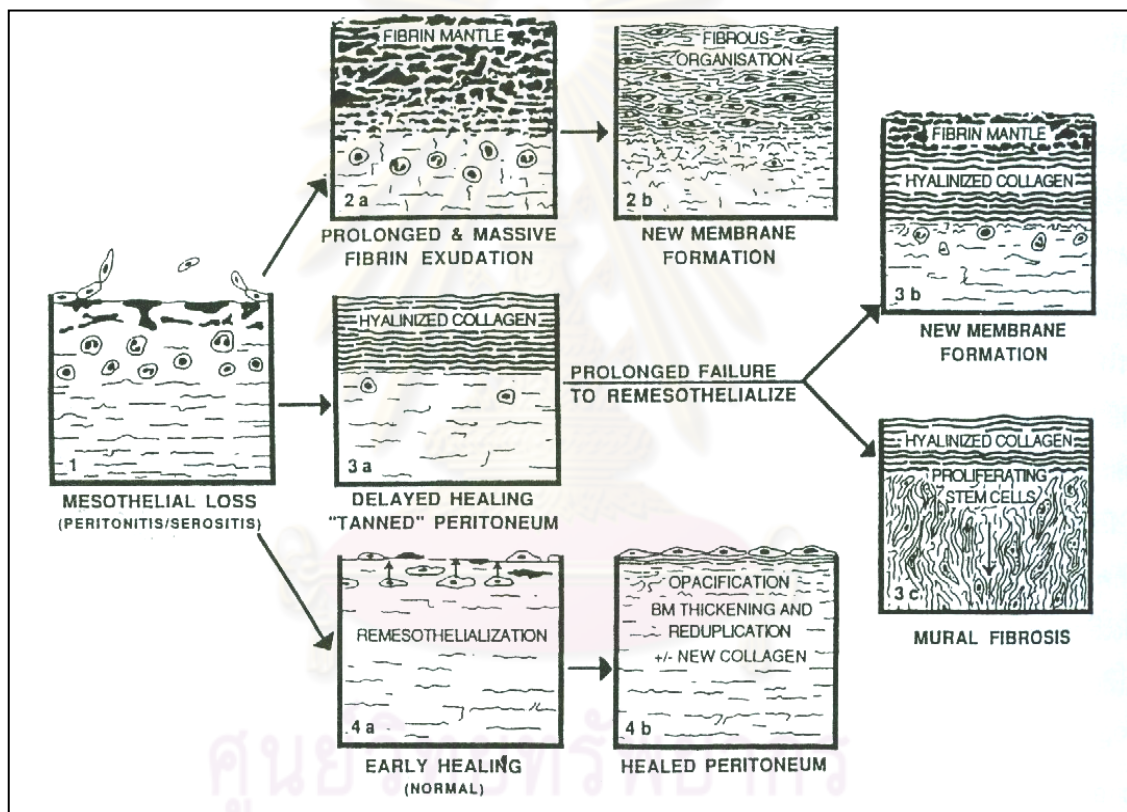
โครงสร้างที่สำคัญของเยื่อช่องท้องประกอบด้วย 4 ระบบที่สำคัญ คือ

1. เซลล์เยื่อช่องท้อง (mesothelial cell)
2. เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (interstitial tissue)
3. ระบบหลอดเลือดฝอย (capillary system)
4. ระบบน้ำเหลือง (lymphatic system)

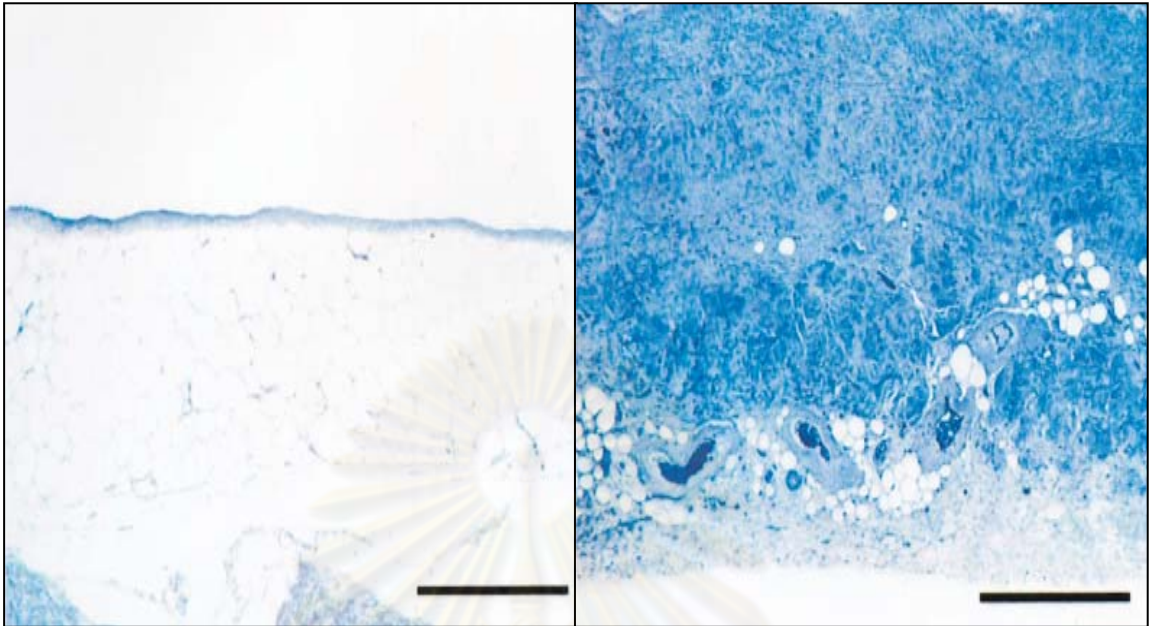
เมื่อองค์ประกอบต่างๆ เหล่านี้สัมผัสกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จะมีการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเยื่อช่องท้องเกิดขึ้น เริ่มตั้งแต่การหลุดลอกของชั้น mesothelium ซึ่งในระยะแรกนี้ร่างกายจะมีการซ่อมแซมโดยการสร้างเซลล์ mesothelium ทดแทนที่หลุดลอกไปเรียกขบวนการดังกล่าวว่า remesothelization อย่างไรก็ตามถ้าการหลุดลอกนั้นเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและมีความรุนแรงมากขึ้นเป็นเวลานาน เช่นจากการติดเชื้อในช่องท้อง การใช้น้ำยาล้างไตที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงเป็นเวลานาน ร่างกายจะสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซมดังกล่าวและจำเป็นต้องสร้างเนื้อเยื่อพังผืดขึ้นทดแทน (รูปที่ 1)^[20] ในท้ายที่สุดแล้วเยื่อผนังหน้าท้องของผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องทุกรายจะมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะเดียวกันคือ มีการหลุดลอกของเซลล์ mesothelium มีการแทรกตัวของเซลล์ชนิดต่างๆ จากปฏิกิริยาอักเสบที่เกิดขึ้น (inflammatory response) มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) รวมทั้งการเกิดพังผืดในชั้นใต้เยื่อผนัง (submesothelial fibrosis) (รูปที่ 2)^[21]

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์จากการหลุดลอกของ mesothelial cell แล้ว ลักษณะของ mesothelial cell จะมีการเปลี่ยนแปลงโดยมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จากเซลล์ที่มีรูปร่างแบน (flat cell) กลายเป็นที่รูปร่างคล้ายสี่เหลี่ยม (cuboidal cell) ที่มีคุณสมบัติของ

mesenchymal cell ซึ่งเรียกว่าเกิด epithelial mesenchymal transition(EMT) ทำหน้าที่คล้ายกับ secretory cell และแสดงคุณสมบัติต่างๆของ myofibroblast ซึ่งจะมีเยื่อไฟเบอร์ที่คล้ายกับที่พบใน เซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งสามารถหดตัว(contractile fiber) และ ยึดติดระหว่างเซลล์กับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibronexi) โดยมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุม extracellular matrix และสัมพันธ์โดยตรงต่อการเกิดพังพืดของเยื่อช่องท้อง นอกจากนี้ ยังพบว่ามีการเพิ่มของเซลล์ที่ตายก่อนกำหนดที่เรียกว่า apoptotic cell ทั้ง mesothelial cell และเซลล์อื่นๆในรายที่ล้างไตทางช่องท้องอีกด้วย



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้อง^[20] เมื่อเซลล์ mesothelium หลุดออกจากเยื่อผนังหน้าท้อง รูป 4a และ 4b แสดงการเกิด remesothelialization ทันทีหลังการหลุดลอก รูป 3a, 3b และ 3c แสดงการเกิด remesothelialization ช้าหรือไม่เกิด ทำให้มีการสร้างพังพืดปกคลุมเยื่อช่องท้องกลายเป็น tanned peritoneum (3b) และ mural fibrosis (3c) รูป 2a และ 2b แสดงร่องรอยการอักเสบอย่างรุนแรงและเรื้อรังก่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อพังพืดทดแทนเยื่อช่องท้องเดิมและนำไปสู่การหดตัวของอวัยวะภายในช่องท้อง



รูปที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบเยื่อผนังหน้าท้องระหว่างคนปกติและผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 9 ปี^[21] รูปซ้ายแสดงถึงเยื่อผนังหน้าท้องของคนปกติ ในขณะที่รูปภาพแสดงถึงเยื่อผนังหน้าท้องที่ผ่านการล้างไตเป็นระยะเวลานานซึ่งมีการหนาตัวอย่างมากของชั้น submesothelium และประกอบไปด้วยพังผืดตลอดจนเส้นเลือดปริมาณมาก

เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในคุณสมบัติอื่นๆของเซลล์ เช่น สารคัดหลั่งต่างๆของเซลล์ และการอยู่รอดของเซลล์โดยสามารถศึกษาได้โดยอาศัยสารต่างๆที่หลั่งออกมาจาก mesothelial cell (peritoneal biomarker) ต่างๆเช่น phosphatidylcholine, cancer antigen 125 (CA125), hyaluronan, coagulation, fibrinolytic factor รวมทั้ง pro และ anti-inflammatory agents ต่างๆทั้ง cytokines และ chemokines รวมไปถึง matrix metalloproteinase (MMP-2 (gelatinase A), MMP-3 (stromelysin), MMP-9) และ tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงต่างๆขององค์ประกอบของ basement membrane^[22] รวมถึง การตอบสนองของเซลล์ต่อปฏิกิริยาต่างๆ เช่น การกระตุ้นการหลั่งสาร interleukin-6, MCP-1 เป็นต้น ซึ่งสามารถอาศัยการตรวจวัดสารต่างๆเหล่านี้ในการทำนายการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องโดยเฉพาะ dialysate CA-125 ดังกล่าวต่อไปในหัวข้อการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้อง

ในรายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องนานขึ้น (มากกว่า 4 เดือน) พบมีการหนาตัว และ diabetic reduplication ของ basement membrane โดยพบได้ทั้งในรายที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน (basement membrane reduplication) ถึงแม้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้น่าจะมีผลต่อการแลกเปลี่ยนของสาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังพบร่วมกับ pericyte debris ที่ผนังของเส้นเลือด ซึ่งบ่งบอกถึงการเพิ่มการตายและการหมุนเวียน (turn over) ของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เหมือนกับลักษณะเฉพาะของการเปลี่ยนแปลงหลอดเลือดที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (diabetic angiopathy) ซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้บ่อยในรายที่เป็น peritonitis ช้ำๆ หรือ รุนแรงทั้งในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็น ในรายที่รุนแรงอาจมีการเปลี่ยนแปลงจนเป็น calcification ของผนังหลอดเลือด ร่วมกับมีการเพิ่มของชั้น adventitia และ smooth muscle จนทำให้มีการอุดตันของหลอดเลือดตามมา แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและทำ CAPD อาจไม่พบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ โดยเฉพาะในรายที่ไม่เคยมีการอักเสบเยื่อช่องท้องหรือมีการอักเสบเพียง 1-3 ครั้ง

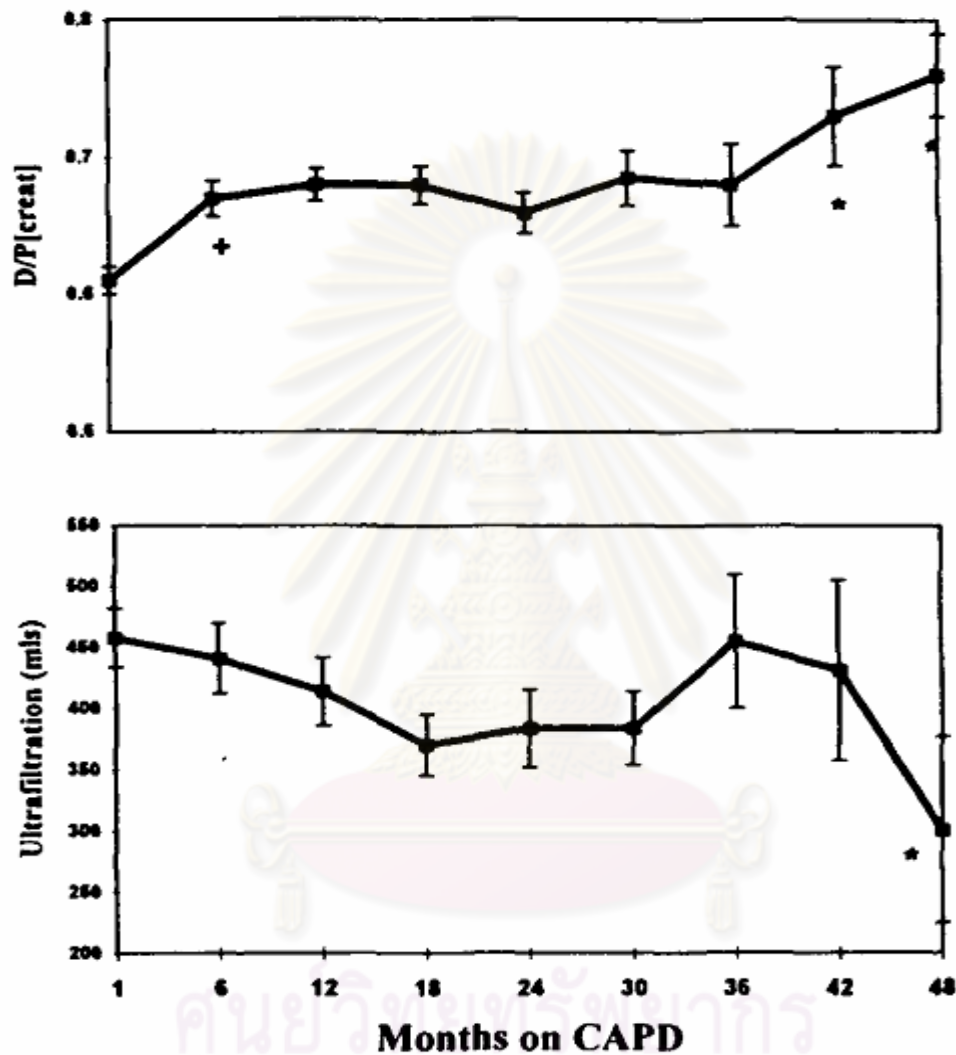
ข. การเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง^[23-27]

การเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ (function changes) ของเยื่อผนังช่องท้องมีตั้งแต่การแลกเปลี่ยนของสารต่างๆไวมากขึ้น (peritoneal hyperpermeability) ทั้งของเสีย (uremic toxins) และกลูโคสนำไปสู่การลดลงของความพอเพียงของล้างไต (dialysis inadequacy) และการที่การความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำยาฟอกไตลดลงทำให้การขจัดน้ำผ่านเยื่อผนังช่องท้องลดลง (UF failure) เกิดสารน้ำคั่งในร่างกาย (volume overload) และท้ายที่สุดนำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วยหรือต้องเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือด (hemodialysis)

การประเมินประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องในผู้ป่วย CAPD ในทางคลินิกมักใช้วิธี modified PET เนื่องจากทำได้ง่าย ให้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนของ low molecular weight solute (solute transport) ประเมินความสามารถในการขจัดน้ำ (ultrafiltration capacity) และการขจัดน้ำผ่าน water channel (aquaporin)

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญมี 2 ประการคือ ประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสารจะเพิ่มขึ้นและความสามารถในการขจัดน้ำลดลงโดยพบความสัมพันธ์ระหว่างค่า solute transport และ

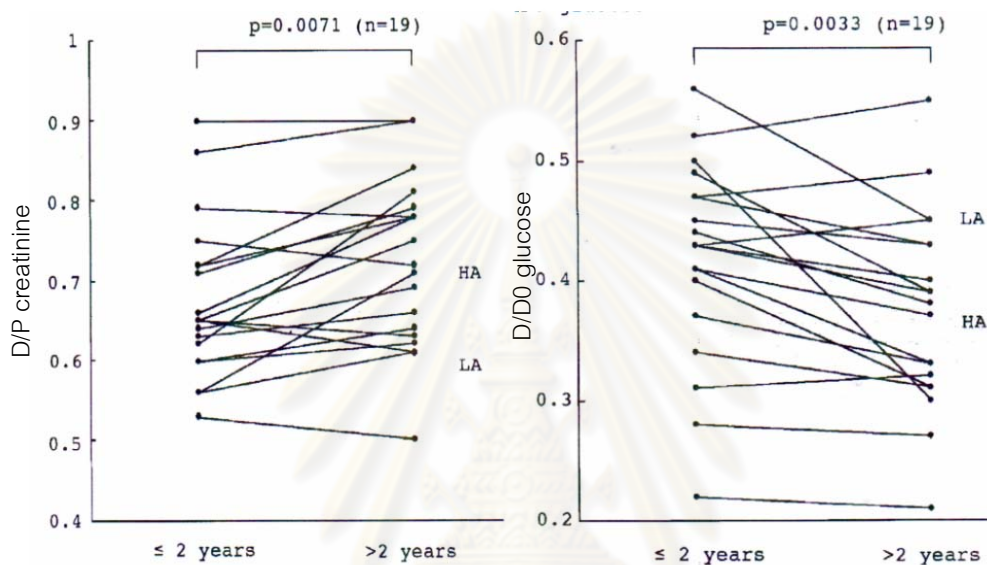
ultrafiltration capacity ว่ามีความสัมพันธ์เป็นแบบลักษณะผกผัน คือ solute transport ที่เพิ่มขึ้นจะเกิดร่วมกับ ultrafiltration capacity ที่ลดลง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ (functional changes) ของเยื่อผนังช่องท้อง ภาพบน: แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของการแลกเปลี่ยนสาร creatinine ของเยื่อผนังช่องท้อง ภาพล่าง: แสดงถึงการลดลงของการขจัดน้ำผ่านเยื่อผนังช่องท้อง^[28]

การเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากสาเหตุสำคัญ 2 ประการ คือคุณสมบัติของน้ำยาล้างไตที่เป็นแบบ bioincompatibility และภาวะอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง โดยเฉพาะคุณสมบัติของน้ำยาล้างไต การศึกษาของ Atsunori yoshino และคณะ^[29]

คัดเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่ล้างไตเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 6-85 เดือน ไม่มีประวัติการติดเชื้อในช่องท้องและได้รับการทดสอบ PET ทุก 6 เดือน พบว่าค่า solute transport (D/P creatinine และ D/D0 glucose) มีความแตกต่างจากผลการทดสอบ PET ขณะเริ่มต้นการรักษา เมื่อล้างไตเป็นระยะเวลานานมากกว่า 24 เดือน (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า D/P creatinine และ D/D0 glucose ตามระยะเวลาที่ล้างไต

การเปลี่ยนแปลงผลการทดสอบ PET ดังกล่าวมักจะพบร่วมกับความล้มเหลวในการทำ CAPD และผู้ป่วยที่มีค่าการทดสอบที่อยู่ในกลุ่ม high หรือ high average จะมีอัตราการตายสูงกว่ากลุ่ม low และ low average อย่างมีนัยสำคัญ^[30]

ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อช่องท้องในตำแหน่งใดเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดการเสื่อมสภาพในการแลกเปลี่ยนสารและน้ำ เช่น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ endothelial lining peritoneal capillaries^[31,32] หรือการเปลี่ยนแปลงของ mesothelial cells ที่เป็นเหตุทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องเป็นลักษณะ fibrosis และ neoangiogenesis

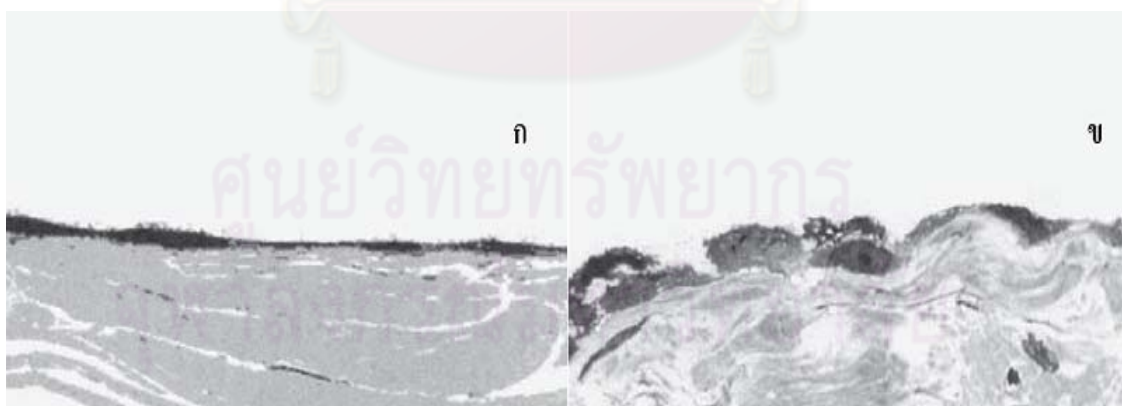
2.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้อง

การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องมีปัจจัยสำคัญต่างๆมากมาย เช่นภาวะของเสียคั่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (uremia) การติดเชื้อของเยื่อผนังช่องท้อง (peritonitis) และ

โดยเฉพาะการที่เยื่อผนังช่องท้องสัมผัสกับน้ำยาล้างไตเป็นระยะเวลายาวนาน เป็นต้น การศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นการเปลี่ยนแปลงจะคงที่ และจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญอีกครั้งหนึ่งหลังจากทำการล้างไตต่อไปอีก 42-48 เดือน^[28]

2.2.1 ภาวะของเสียคั่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (Uremia)

จนถึงปัจจุบันมีความรู้เกี่ยวกับภาวะ uremia ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องมีค่อนข้างน้อยโดย พบว่าในภาวะ uremia จะพบสารต่างๆ เช่น nitric oxide, AGEs, VEGF, และ cytokines ต่างๆ เช่น TNF, IL-1B เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยยะสำคัญ^[33] กลไกที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแท้จริงว่าเกิดจากอะไรแต่มีสมมุติฐานว่าหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องที่เปลี่ยนไปมีความสัมพันธ์เป็นอย่างมากกับการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างจากการศึกษาของ Williams และคณะ^[34,35] โดยทำการตัดชิ้นเนื้อของเยื่อผนังช่องท้องในคนไข้ uremia มาตรวจดูพบว่าภาวะ uremia ทำให้เกิดการหนาตัวของชั้นใต้ต่อ mesothelial cells (submesothelial fibrosis) โดยมีความหนาเป็น 3 เท่าของคนปกติ และมีความผิดปกติของหลอดเลือดเป็นจำนวนมาก (neovascularization) (รูปที่ 5)



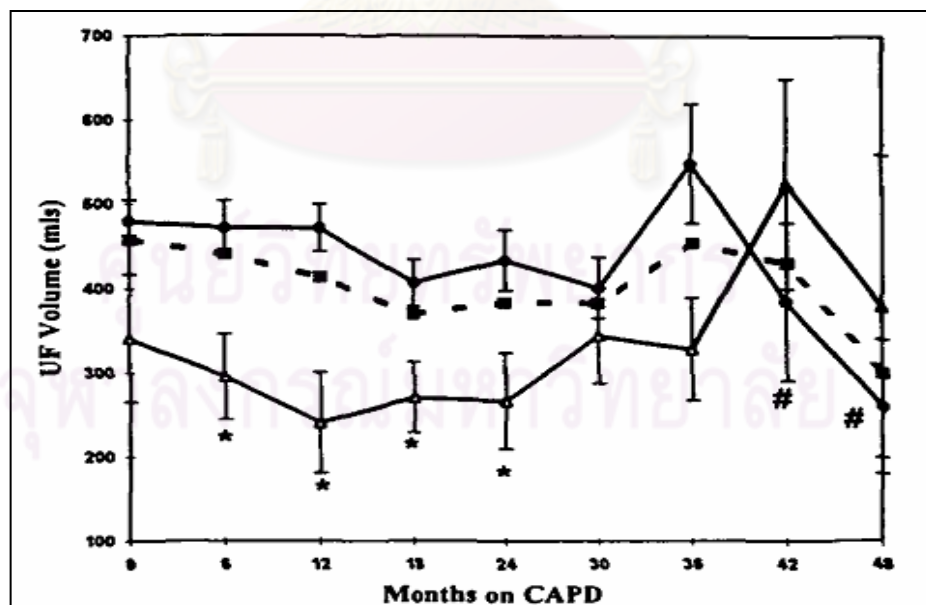
รูปที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะของเสียคั่ง ก. ภาพแสดงเยื่อผนังช่องท้องของคนปกติจะพบว่าเซลล์ mesotheliums แบนราบ มี microvilli ที่สมบูรณ์ ข. ภาพแสดงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะของเสียคั่งพบว่าเซลล์ mesotheliums มีลักษณะ reactive changes เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น

2.2.2 ภาวะการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง (Peritonitis)

ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบทำให้มีการหลั่งออกของเซลล์เยื่อผนังช่องท้องและปลดปล่อยสารอักเสบต่างๆ (inflammatory cytokines) ออกมาอย่างมากมาย^[35] โดยพบว่าสารที่มีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง คือ NO, proinflammatory cytokines (IL-1, TNF, IL-6) และ prostaglandins^[36] ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องทำให้มีการแลกเปลี่ยนของสารต่างๆ ทั้งของเสียและกลูโคสโดยเยื่อผนังช่องท้องรวดเร็วมากขึ้นทำให้ความสามารถในการดูดน้ำโดยกลูโคสที่เหลืออยู่เพียงเล็กน้อยในช่องท้องลดลงนำไปสู่สภาวะการคั่งของน้ำในร่างกาย

จากการศึกษาของ Davies และคณะ^[37] พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องภายหลังจากการเกิดภาวะอักเสบของเยื่อผนังช่องท้องเป็นไปในทิศทางที่เพิ่มขึ้นไปในทิศทางเดียวกับจำนวนครั้งของการเกิดการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง

มีบางศึกษาพบว่า การติดเชื้อเพียงแต่ครั้งเดียวไม่ได้มีผลต่อการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะกรณีที่พบเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตน้อยกว่า 2,000 cells/ml



รูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ UF volume หลังเกิดการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง

2.2.3 Bioincompatibility ของน้ำยาฟอกไตทางช่องท้อง

นิยามของคำว่า bioincompatibility นั้นหมายถึง การที่ร่างกายเกิดปฏิกิริยาการอักเสบต่อสสารทางชีวภาพที่เป็นสิ่งแปลกปลอมสำหรับร่างกายของมนุษย์ ในการล้างไตทางช่องท้องนั้น ปัจจัยที่มีส่วนสำคัญที่สุดในการเกิด bioincompatibility คือ น้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อระบบต่างๆของร่างกายดังนี้คือ

- ก. ผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆภายในช่องท้อง อาทิเช่น การทำงานของลำไส้ การปวดท้องเมื่อใส่น้ำยาเข้าสู่ช่องท้อง
- ข. ผลต่อการทำงานของผนังเยื่อพุงหน้าท้องซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการล้างไตโดยตรง เช่นการเปลี่ยนแปลงการขจัดน้ำและของเสีย
- ค. ผลต่อร่างกายโดยรวม อาทิเช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การทำงานของไตที่เหลืออยู่

สำหรับองค์ประกอบต่างๆของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อภาวะ bioincompatibility นั้นจะกล่าวต่อไปดังนี้

2.2.3.1 องค์ประกอบของน้ำยาฟอกไตทางช่องท้อง

คนปกติจะมีน้ำอยู่ภายในช่องท้องน้อยมากและองค์ประกอบของน้ำดังกล่าวมีลักษณะคล้ายพลาสมา แต่ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องนั้นต้องใส่น้ำยาฟอกไตที่มีคุณสมบัติหลายประการที่แตกต่างจากองค์ประกอบของพลาสมา (ตารางที่ 3) กล่าวคือ^[38,39]

- 1) มีความเป็น hypertonicity โดย osmolarity ประมาณ 358-510 mOsm/gk.
- 2) มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงโดยมีกลูโคส 15-42.5 กรัมต่อลิตร เพื่อให้เกิดการขจัดน้ำทางช่องท้อง
- 3) มีแลคเตสสูงประมาณ 35-40 มิลลิโมลต่อลิตรเพื่อรักษาระดับ pH ประมาณ 5.3 เนื่องจากจะป้องกันไม่ให้เกิดขบวนการ caramelization ระหว่างขั้นตอนการผลิตอบฆ่าเชื้อ

ก. น้ำตาลกลูโคส

ปัจจุบันน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมีน้ำตาลกลูโคสเป็นองค์ประกอบหลักของ osmotic agent ซึ่งเยื่อพุงหน้าท้องจะดูดซึมน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 75 ในระยะเวลา 6 ชั่วโมง^[40] ที่ทิ้งน้ำยาค้างท้อง

ดังนั้นเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีลักษณะพยาธิสภาพคล้ายผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะของ neovascularization มีการศึกษาพบว่า น้ำตาลกลูโคสสามารถกระตุ้นการสร้าง VEGF และ TGF- β 1^[41] ซึ่ง VEGF เป็น growth factor ที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเกิด neoangiogenesis ในผู้ป่วยเบาหวาน ขณะที่ TGF- β 1 มีบทบาทสำคัญต่อการสะสม extracellular matrix และกระบวนการเกิดพังผืดนอกจากนี้ น้ำตาลกลูโคสยังเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของ matrix metalloproteinase และ tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) ซึ่งเป็นตัวควบคุมการสร้างและย่อยสลาย matrix ในเนื้อเยื่อต่างๆโดยน้ำตาลกลูโคสจะกระตุ้นการสร้าง TIMP เพิ่มขึ้นด้วย เหตุผลดังกล่าวเยื่อผนังหน้าท้องของผู้ป่วยจึงมีลักษณะ high transporter และมีการรั่วของโปรตีนทางช่องท้องเนื่องจากมี vascular surface area และ permeability^[42] เพิ่มขึ้นนอกจากนี้ยังมีผลต่อเซลล์ต่างๆดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งจากการศึกษาของ Davies และคณะ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานมีค่าคงที่ในผู้ป่วยที่ใช้สาร Icodextrin ซึ่งตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่ใช้กลูโคส

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของน้ำยาล้างไตที่มีผลต่อเยื่อผนังช่องท้อง^[39]

1. High concentrations of glucose yielding glycosylation products
2. Hyperosmolarity
3. Lower pH
4. Presence of additives, for example, lactate, bicarbonate, calcium drugs
5. Impurity: glucose breakdown products, plastic derivative materials, ions
6. Oxidative stress

ข. Glucose Degradation Products (GDPs)

GDPs คืออนุพันธ์ที่เกิดจากการสลายตัวของน้ำตาลกลูโคสโดยทั่วไปในภาวะปกติน้ำตาลกลูโคสจะสลายตัวช้ามากแต่เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น อาทิเช่น ในกระบวนการฆ่าเชื้อของการผลิตน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจะมีการสลายตัวดังกล่าวเป็นจำนวนมาก (ตารางที่ 2) พบว่า GDPs มีผลยับยั้งการแบ่งตัวและเร่งการตายของเซลล์ต่างๆในห้องปฏิบัติการ อาทิเช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว fibroblast และ mesothelium^[43] ตลอดจนยังยับยั้งการหลั่งสารต่างๆของเซลล์ mesothelium และเพิ่มการแสดงออก

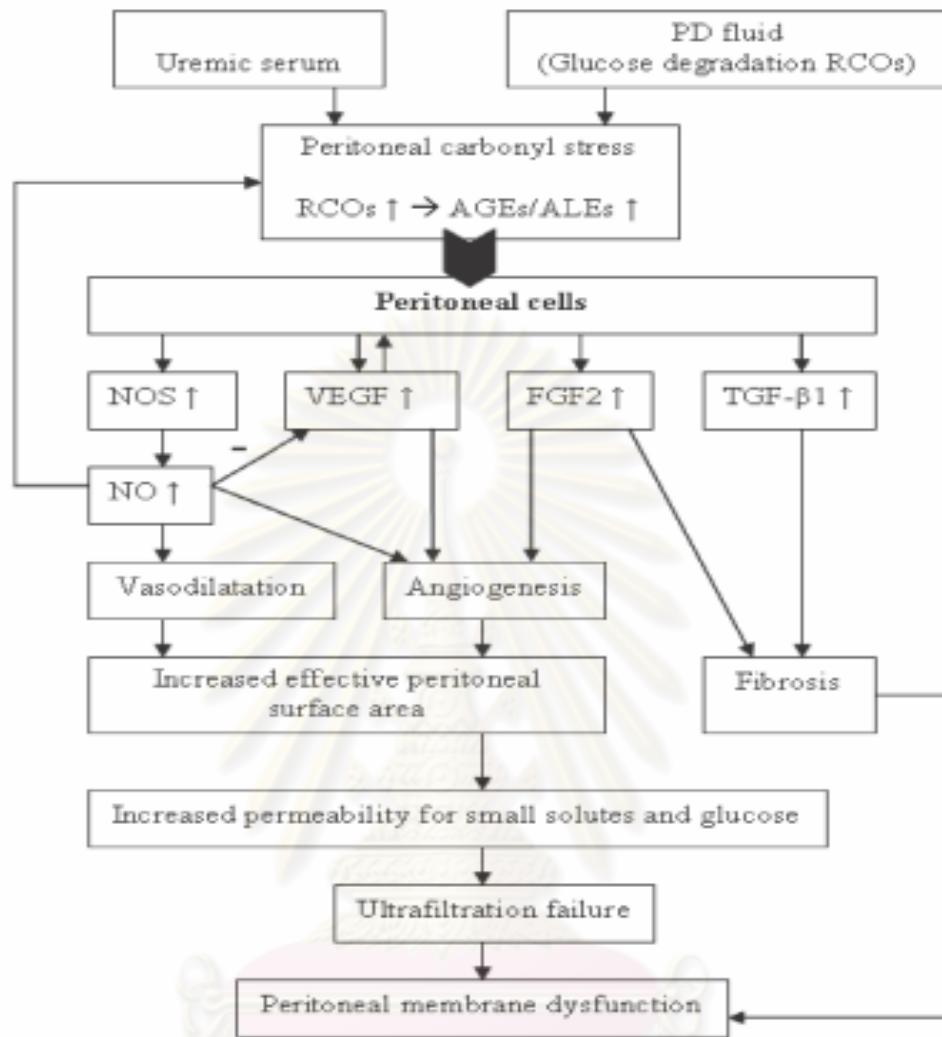
ของ VEGF รวมถึง vasoactive properties ต่างๆเป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ microcirculation ภายในเยื่อผนังช่องท้องซึ่งนำไปสู่การขจัดน้ำทางช่องท้องลดลงและเกิดพังผืดในที่สุด นอกจากนี้ยังเป็นสารตั้งต้นของการเกิด AGEs ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ค. Advanced Glycation End-Products (AGEs)

น้ำตาลกลูโคสสลายตัวเป็น GDPs จำนวนมากระหว่างกระบวนการผลิตน้ำตาลข้างไตทางช่องท้องโดย GDPs เหล่านี้ประกอบด้วย reactive carbonyl compounds (RCO) ชนิดต่างๆซึ่งมีความสามารถจับกับกรดอะมิโนอิสระโดยไม่ใช้เอนไซม์และเกิดเป็น AGEs นอกจากนี้ต้นกำเนิดของ RCO อาจมาจากภาวะของเสียคั่งในเลือดหรือจากไขมันและกลายเป็น advanced lipoxidation end-products (ALEs) มีการศึกษาพบว่า^[44-46] AGEs/ALEs เหล่านี้เป็นตัวก่อให้เกิดปฏิกิริยา oxidative stress ตลอดจนกระตุ้น monocyte chemotaxis ขบวนการ apoptosis การหลั่ง inflammatory cytokines ต่างๆจากเซลล์ macrophages การแบ่งตัวของเซลล์ smooth muscles กระตุ้น platelet aggregation รวมถึงกระตุ้นเซลล์ mesothelium ให้สร้าง VEGF และ TGF- β 1 เป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

ตารางที่ 2 ผลของกลูโคส glucose degradation products (GDPs) และ advanced glycation-endproducts (AGEs) ต่อเยื่อผนังช่องท้อง^[44]

Agents	Affected cells	Effect on peritoneal membrane
Glucose	Mesothelial cells	Inflammation and fibrosis, mesothelial disintegration and membrane permeability
	Fibroblast	Peritoneal fibrosis
	Leukocytes	Impaired peritoneal host defense
GDPs	Mesothelial cells	Impaired cell growth, inflammation, mesothelial denudation
	Fibroblast	Impaired wound healing
	Leukocytes	Inflammation
AGEs	Mesothelial cells	Inflammation and fibrosis



รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของ RCOs และ AGEs กับการเปลี่ยนแปลงทางโมเลกุล

โครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้อง

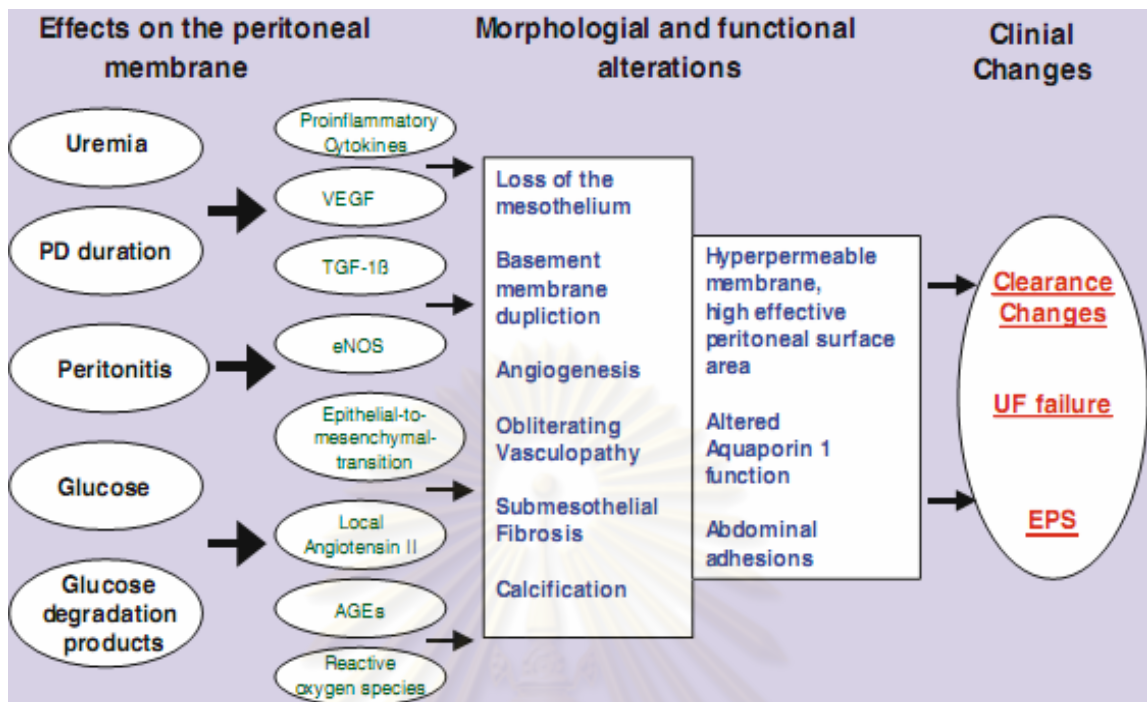
โดยมีการแสดงให้เห็นถึงการสะสมของ AGEs ที่เซลล์ mesothelium, interstitium และผนังของหลอดเลือดภายในเยื่อผนังช่องท้องซึ่งพบว่าปริมาณของการสะสมของ AGEs สัมพันธ์กับระยะเวลาและความเข้มข้นของน้ำตาลที่เพิ่มขึ้น^[47] ตลอดจนเกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดของเยื่อผนังช่องท้องและหลอดเลือด^[48] (progression of peritoneal fibrosis and vascular sclerosis)

ง. แลกเตท (lactate) และภาวะความเป็นกรด

แม้ว่าไบคาร์บอเนตจะเป็นบัฟเฟอร์ที่สำคัญในร่างกายแต่ไม่สามารถไหลลงไปในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องได้ในทันทีเนื่องจากจะทำปฏิกิริยากับแคลเซียมในน้ำยาและกระตุ้นให้แคลเซียมตกตะกอนกลายเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตดังนั้นขั้นตอนการผลิตน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจึงต้องใช้แลกเตทเป็นบัฟเฟอร์แทน ด้วยความเป็นกรดในน้ำยาล้างไตแลกเตทจะเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมและเพิ่มความเป็นกรดภายในเซลล์ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ mesothelium cells รวมถึงกระตุ้นให้มีการสร้าง TGF- β 1 และ MCP-1 เพิ่มขึ้นในขณะที่เมื่อมีสภาวะเป็นด่างมากขึ้นแลกเตทจะเปลี่ยนเป็นไพรูเวท (pyruvate) และขบวนการดังกล่าวจะถูกยับยั้งนอกจากนี้พบว่าแลกเตทสามารถลดการทำงานของ neutrophils และการสร้าง cytokines ต่างๆของเม็ดเลือดขาวตลอดจน phagocytic activity อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษายืนยันถึงผลของความเป็นกรดต่อการเกิดพังผืดของผนังช่องท้อง

ตารางที่ 3 ตัวอย่าง GDPs ที่พบในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง^[45]

GDPs	Concentration ($\mu\text{mol/L}$)
Acetaldehyde	120-420
3-Deoxyglucosone	118-154
Formaldehyde	6-15
2-Furaldehyde	0.05-2
Glyoxal	3-14
5-Hydroxymethylfuraldehyde	6-30



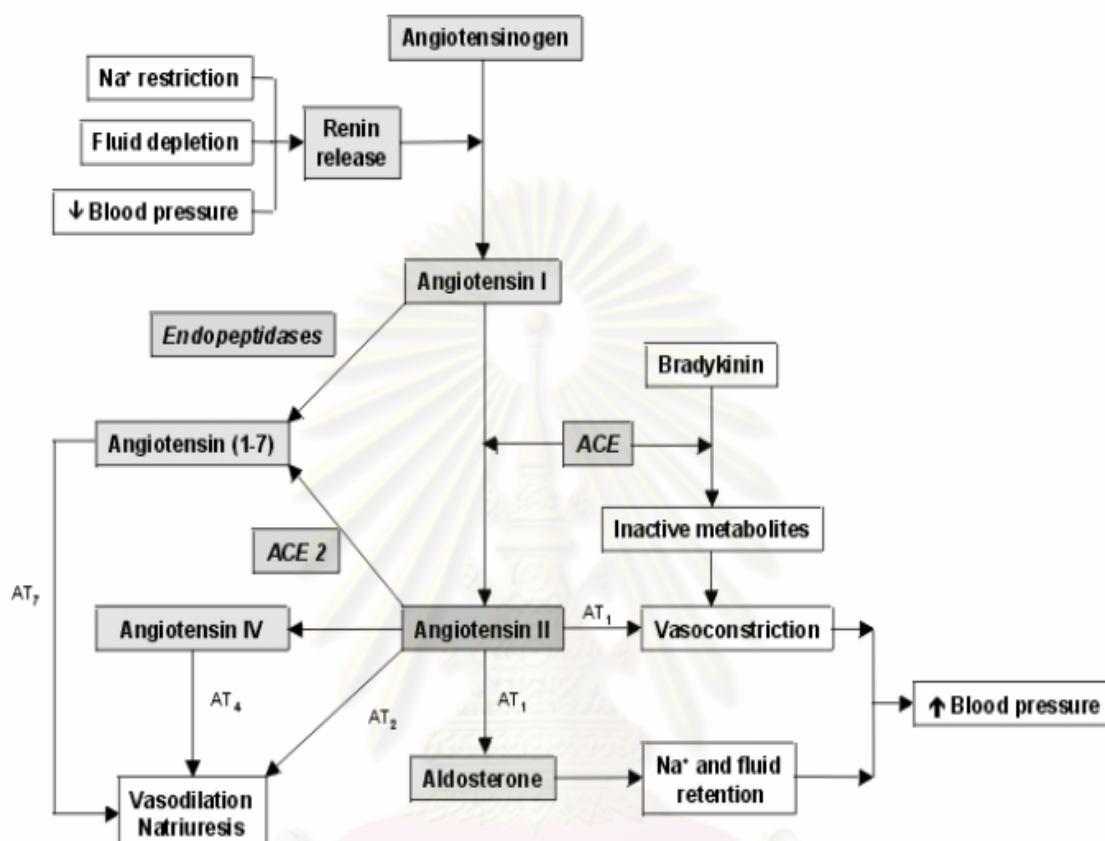
รูปที่ 8 แสดงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง^[49]

2.3 Renin-angiotensin-aldosterone system ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^[50-53]

ระบบ systemic “Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS)” ประกอบด้วย vasoactive protein และ vasoactive peptide ซึ่งทำหน้าที่พื้นฐานหลักในการควบคุมสมดุลของ extracellular fluid volume (ECFV) ของร่างกายให้อยู่ในระดับพอเหมาะและยังมีบทบาทด้าน hemodynamics ในการควบคุมความต้านทานของหลอดเลือดทั้ง systemic vascular resistance และ local vascular resistance ของอวัยวะต่างๆ Ang II ยังมีผลทาง non hemodynamics เช่น มีผลต่อการเจริญเติบโต (growth) และการซ่อมแซม (repair) ของเซลล์และเนื้อเยื่อร่วมด้วย

Angiotensin II (Ang II) ถูกสร้างโดยผ่านการเพิ่มขึ้นของ renin ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญในการสร้าง renin โดยกระตุ้นผ่านทางการลดลงของ renal perfusion เช่น ภาวะ volume depletion เมื่อ renin ถูกปล่อยออกมาจะออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยน angiotensinogen ให้กลายเป็น angiotensin I (Ang I) หลังจากนั้น Ang I จะถูกเปลี่ยนให้กลายเป็น Ang II โดยอาศัย angiotensin converting

enzyme (ACE) เป็นส่วนมาก และส่วนน้อยโดยอาศัย chymase, cathepsin G และ serine protease อื่น (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ระบบ renin-angiotensin system.^[50] ACE = angiotensin-converting enzyme; Ang = angiotensin; ARB = angiotensin receptor blocker; NEP = neutral endopeptidase; AT2R = Ang II receptor subtype 2; AT1R = Ang II receptor subtype 1

2.3.1 ผลของ systemic renin angiotensin aldosterone system (systemic RAAS)

Ang II ออกฤทธิ์ผ่าน Ang II receptor ซึ่งมี 2 subtype ได้แก่ Ang II receptor type1 (AT1) และ Ang II receptor type 2 (AT2) โดยผลเสียต่างๆของ Ang II ต่อร่างกายโดยส่วนมากเป็นผลที่เกิดจากการออกฤทธิ์ผ่าน AT1 receptor มี AT1 receptor กระจายอยู่ทั่วร่างกาย เมื่อมีการกระตุ้นจะทำให้เกิด vasoconstriction, เพิ่มการหลั่ง aldosterone จาก adrenal gland, เกิดภาวะคั่งของเกลือและน้ำ (salt and water retention)และรวมถึงการเกิด vascular remodeling นอกจากนี้

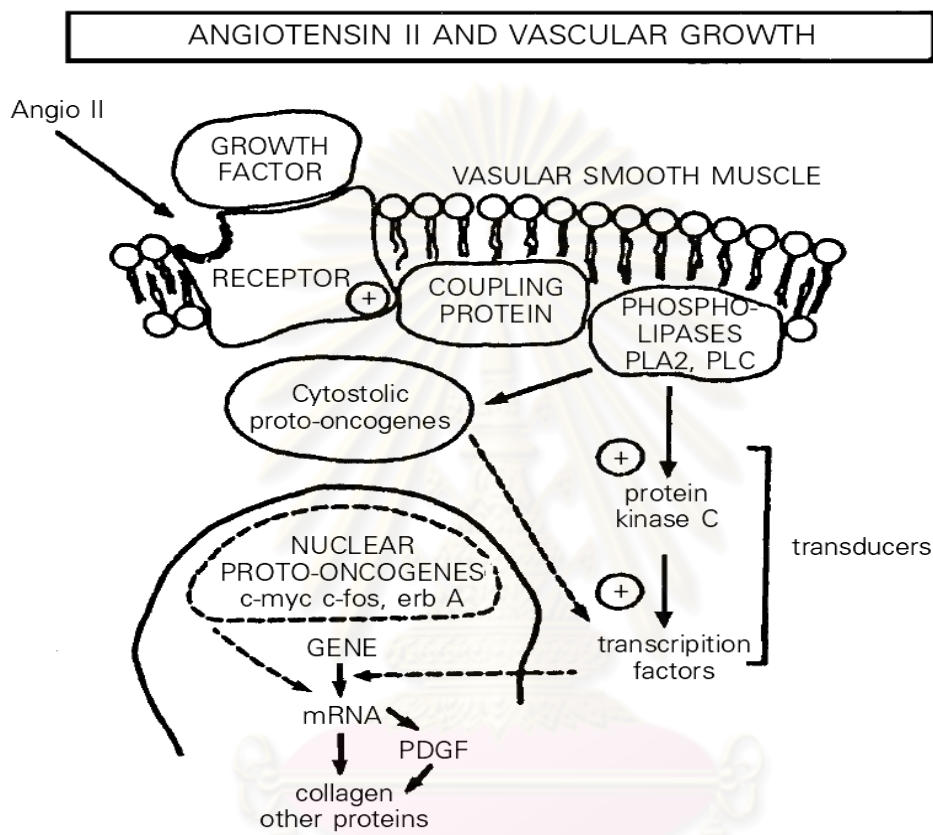
ยังออกฤทธิ์ผ่านกลไกในระดับอื่นทำให้เกิดการกระตุ้น transcription factor ต่างๆ ได้แก่ nuclear factor kappa B, activator protein 1 รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ oxidative stress และ transforming growth factor β ผลเหล่านี้ทำให้เกิด proinflammation, atherogenic และ prothrombotic (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลของการออกฤทธิ์ของ angiotensin II ผ่าน AT1 receptor และ AT2 receptor^[50]

AT1 receptor-mediated effects	AT2 receptor-mediated effects
Vasoconstriction	Vasodilation
Inflammation	Inflammation
Cell growth and proliferation	Apoptosis Growth inhibition (fibroblasts, endothelium, cardiomyocytes and cardiac fibroblasts) Fetal tissue development Vascular cell differentiation Extracellular matrix composition
Cardiovascular effects: increased atherogenicity, increased myocardial contractility, increased arrhythmogenicity, decreased renal blood flow, increase sympathetic activity	Improvement in cardiac function, decreased chronotropic effect

ผลจาก RAAS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดทั่วร่างกายโดย Ang II ออกฤทธิ์กระตุ้นการขยายตัวของ VSM โดยทำให้ VSM เกิด hypertrophy มากกว่าเกิด proliferation นอกจากนี้ Ang II ยังกระตุ้น mRNA ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนของ VSM เพิ่มขึ้น โดยมีผลน้อยกว่าการสร้าง DNA โปรตีนสำคัญที่สร้างเพิ่มขึ้นโดยการกระตุ้นของ Ang II ได้แก่ platelet derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (b-FGF) และ transforming growth factor β (TGF- β) จากกลไกการเกิดผ่านการกระตุ้น proto-oncogenes คือ FOS,

JUN , JUNB และ myc (รูปที่ 10) นอกจากนั้น Ang II ยังออกฤทธิ์กระตุ้น IL-6 , endothelin และ platelet activating factor (PAF)

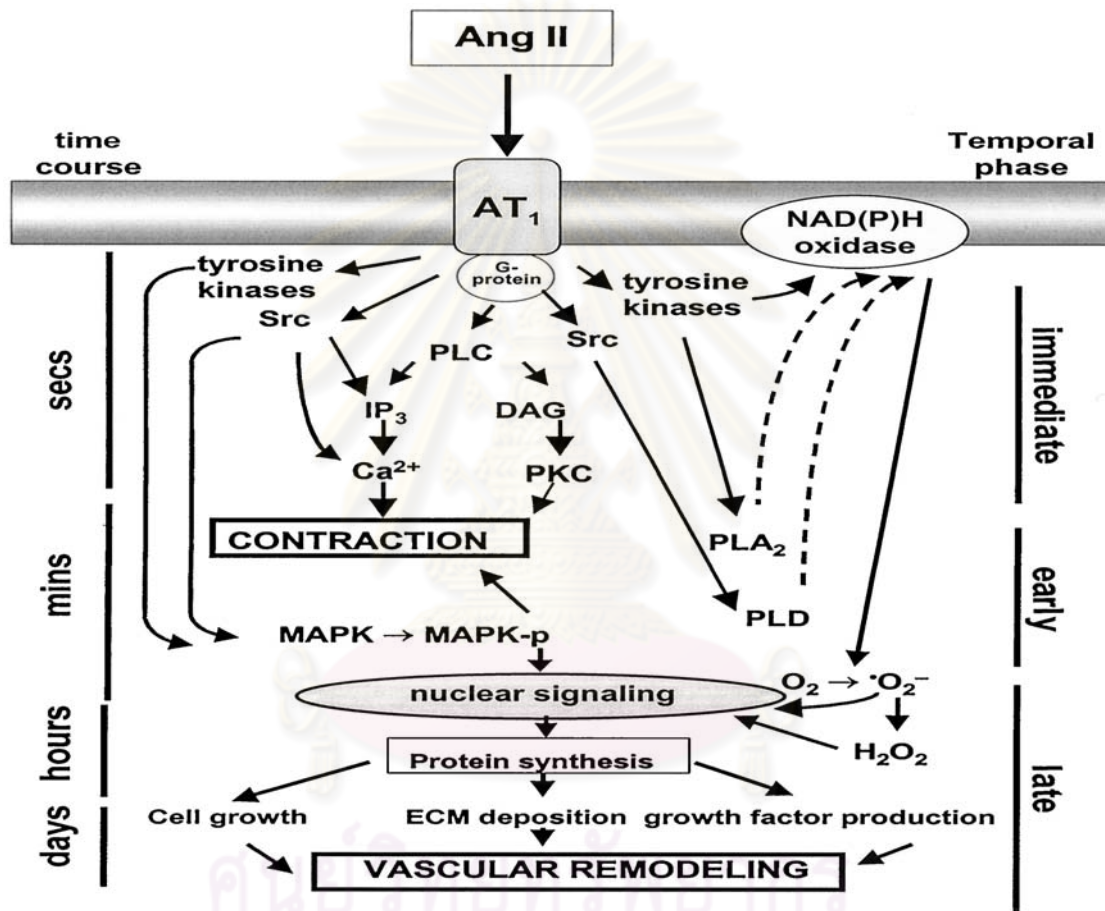


รูปที่ 10 กลไกการเกิด vascular growth ของ Ang II

นอกจาก PDGF และ b-FGF กระตุ้นให้เกิด hypertrophy ของเซลล์แล้วยังกระตุ้นให้เกิด proliferation ของ VSM ขณะที่ TGF- β ออกฤทธิ์เป็น antiproliferation กล่าวอีกนัยหนึ่ง Ang II ออกฤทธิ์ให้ VSM เกิดการแบ่งตัวผ่าน b-FGF และยับยั้งไม่ให้ VSM แบ่งตัวผ่าน TGF- β ในภาวะปกติระดับ Ang II ที่พอเหมาะจะกระตุ้นให้เกิดความสมดุลของ VSM แต่ในบางภาวะ เช่น ภาวะที่เกิดการกระตุ้น Ang II มากเกินไป จะเกิด growth และ proliferation ของ VSM ที่ผิดปกติ นำไปสู่ภาวะ vasculopathy

Ang II ออกฤทธิ์ต่อเส้นเลือดผ่าน AT receptor ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์โดยตรงหรือผ่านการกระตุ้นสารอื่นๆที่ vasoactive peptide, growth factor หน้าที่หลักของ Ang II คือการ

กระตุ้นการหดตัวของเส้นเลือดโดยเกิดการหดตัวของ smooth muscle cell นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ในการสร้างเส้นเลือดและ vascular remodeling อีกด้วย smooth muscle cell เป็นแหล่งของ extracellular matrix component ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ vascular media ที่สำคัญ Ang II มีผลต่อ vascular smooth muscle cell ทำให้มีผลต่อ matrix ทำให้เกิด remodeling (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 แสดงภาพรวมของการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ vascular smooth muscle cell ภายหลังจากการกระตุ้นของ Ang II ต่อ AT₁ receptor โดยแสดงลำดับขั้นในการส่งสัญญาณตามระยะเวลา โดยการกระตุ้น PLC และ Src เกิดขึ้นเร็วสุดในเวลาเป็นวินาที ส่งผลให้เกิด immediate signaling events ส่วนการกระตุ้น PLA₂, PLD, tyrosine kinases และ MAP kinase เกิดในเวลาเป็นนาที ส่งผลให้เกิด early signaling processes สุดท้ายคือ การสร้าง reactive oxygen species, proto-oncogene expression และ protein synthesis เกิดในเวลาเป็นชั่วโมงส่งผลให้เกิด late signaling events

สำหรับผลของ Ang II ที่ไตโดยตรงนอกจากทำให้เกิด vasoconstriction แล้วยังส่งผลเสียต่อ glomerulus และ tubulointerstitium ทำให้ไตเสื่อมสภาพเร็วขึ้น ดังนั้นเมื่อระยะเวลาผ่านไปผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจะมีการทำงานของไตลดลงจนกระทั่งการขจัดน้ำและของเสียทั้งทางไตและทางช่องท้องไม่เพียงพอ กลไกการเสื่อมของไตนั้นเป็นผลจากทั้งการเกิดความดันโลหิตสูง, มีการเพิ่มขึ้นของการสร้าง extracellular matrix และการมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (proteinuria) เป็นต้น (ตารางที่ 5,6) การให้ยาเพื่อยับยั้งการทำงานของ Ang II ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัวโดยเฉพาะที่ไตมีการขยายหลอดเลือด efferent arteriole เป็นส่วนใหญ่ จึงทำให้ filtration pressure ลดลงและมี proteinuria ลดลง นอกจากนี้ Ang II ทำให้เกิดการหดตัวของ mesangial cells ทำให้พื้นที่ผิวการกรองของ nephron ลดน้อยลง การยับยั้ง Ang II จึงช่วยเพิ่มพื้นที่ของการกรองของเสียให้เพิ่มขึ้นแต่เนื่องจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นทำให้ glomerular filtration rate (GFR)

ตารางที่ 5 ผลของ angiotensin II ต่อความเสื่อมของไต (progression of renal disease)

1. Hypertension <ul style="list-style-type: none"> a. Systemic hypertension b. Glomerular hypertension
2. Renal growth
3. Alterations in extracellular matrix production
4. Induction of cytokines leading to tubulointerstitial monocyte/macrophage infiltration
5. Ammonia production <ul style="list-style-type: none"> a. Growth b. Complement activation
6. Mesangial trafficking of macromolecules
7. Increased sodium reabsorption
8. Increased proteinuria
9. Decreased medullary blood flow and ischemia secondary to constriction of vasa recta

อาจคงที่ เพิ่มขึ้น หรือลดลงก็ได้ขึ้นอยู่กับปัจจัยด้านใดเด่นกว่ากัน ผลของการลดลงของ filtration pressure ทำให้ proteinuria ลดลง แต่การลดลงของ filtration pressure ก็มีข้อเสียคือ ทำให้ GFR ลดลงโดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hypovolemia อยู่ด้วย โดยปกติร่างกายอาศัย RAS ในการควบคุม autoregulation เมื่อเกิดภาวะ low renal perfusion pressure การยับยั้ง Ang II จึงอาจทำให้ GFR ลดลงอย่างมากได้

การกระตุ้นของ Ang II ผ่าน AT2 receptor ส่งผลในทางตรงข้ามกับ AT1 receptor ซึ่งอาจส่งผลดี ได้แก่ การป้องกัน perivascular fibrosis, การป้องกัน cardiac fibrosis, ทำให้มีการลดลงของ vascular remodeling เชื่อว่าจะพบผลดีต่างๆเหล่านี้ได้เมื่อให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยา angiotensin receptor blocker (ARB) โดยยาจะมีผลในการยับยั้งการจับกันของ Ang II กับ AT1 receptor ทำให้ Ang II จับกับ AT2 receptor ได้มากขึ้นและส่งผลดีดังที่ได้กล่าวมา

2.3.2 ผลของ local renin angiotensin aldosterone system (local RAAS)

นอกจาก systemic RAAS ผลิต Ang II ในกระแสเลือดและมีบทบาทต่อเส้นเลือดของร่างกายแล้ว พบว่า tissue RAAS (local RAAS) ก็มีบทบาทสำคัญต่อเส้นเลือดเฉพาะของอวัยวะต่างๆ การศึกษาแสดงให้เห็นว่า ในภาวะ *in vitro* สามารถกระตุ้นให้เส้นเลือดสร้าง Ang II โดยไม่จำเป็นต้องอาศัย renin, angiotensinogen และ ACE ในพลาสมา การศึกษาโดยใช้เทคนิค immunocytochemistry และ *in situ* hybridization สามารถพบ prorenin และ renin ได้ในกระแสเลือดของผู้ป่วย ซึ่งไม่มี JGA เนื่องจากการตัดไตทิ้งทั้ง 2 ข้าง แสดงให้เห็นว่ามีการสร้าง renin ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ นอกเหนือจากไต เชื่อว่าเนื้อเยื่อของเส้นเลือดเป็นแหล่งสร้าง renin ที่สำคัญ นอกจากนั้นยังพบ mRNA ของ angiotensinogen และ mRNA ของ ACE ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการสร้าง Ang II โดยระบบ tissue RAAS ที่เส้นเลือดเองโดยตรง

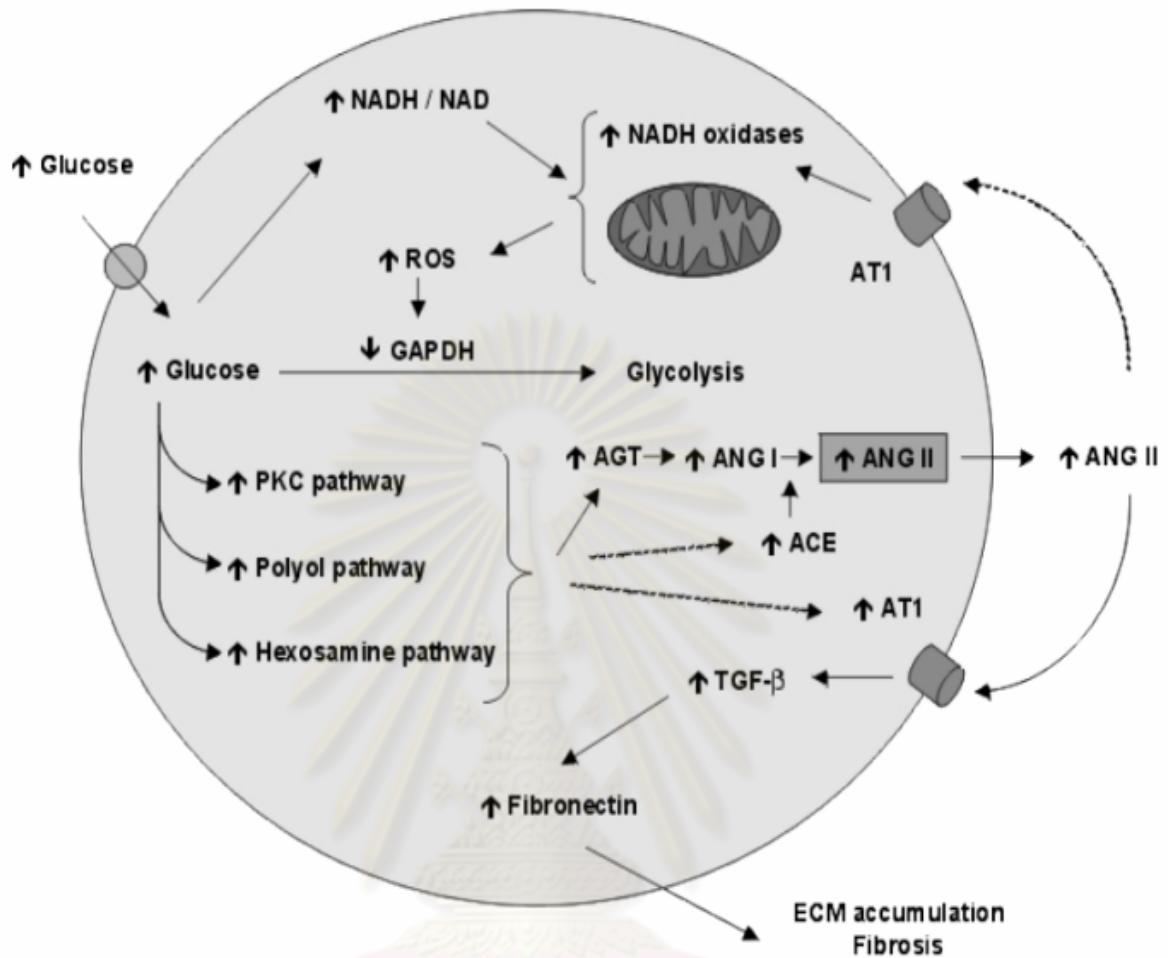
ผลจาก local RAAS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อเฉพาะที่โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (neoangiogenesis) และการเกิดพังผืด (fibrosis) การศึกษาในปัจจุบันพบว่า การเปลี่ยนแปลงผนังเยื่อบุหน้าห้อง มีสาเหตุจากองค์ประกอบที่อยู่ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องซึ่งมีลักษณะเป็น “bio-incompatibility” ดังที่กล่าวมา ทั้งจากส่วนประกอบที่เป็น

plasticizer, advanced glycosylation end-products (AGEs),ภาวะ hypertonicity จากการใช้น้ำยาเกลือที่มีความเข้มข้นสูง และความเป็นกรดตลอดจนการติดเชื้อทางช่องท้องซ้ำซ้อน^[10,53]

ตารางที่ 6 แสดงผลสรุปจากการตอบสนองของ Ang II ของเส้นเลือดในแง่ของสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา

Physiologic Response	Pathophysiologic Response
Contraction	↑ Contraction → ↑ peripheral resistance → ↑ BP
Cell growth	↑ Growth → ↑ media width → ↑ vascular remodeling → ↑ BP
Apoptosis	↓ Apoptosis → ↑ growth → ↑ vascular remodeling → ↑ BP
Production of collagen, fibronectin, etc	↑ Extracellular matrix deposition → ↑ vascular remodeling → ↑ BP
Inflammatory response	Atherosclerosis
Cell migration	Vascular remodeling Atherosclerosis

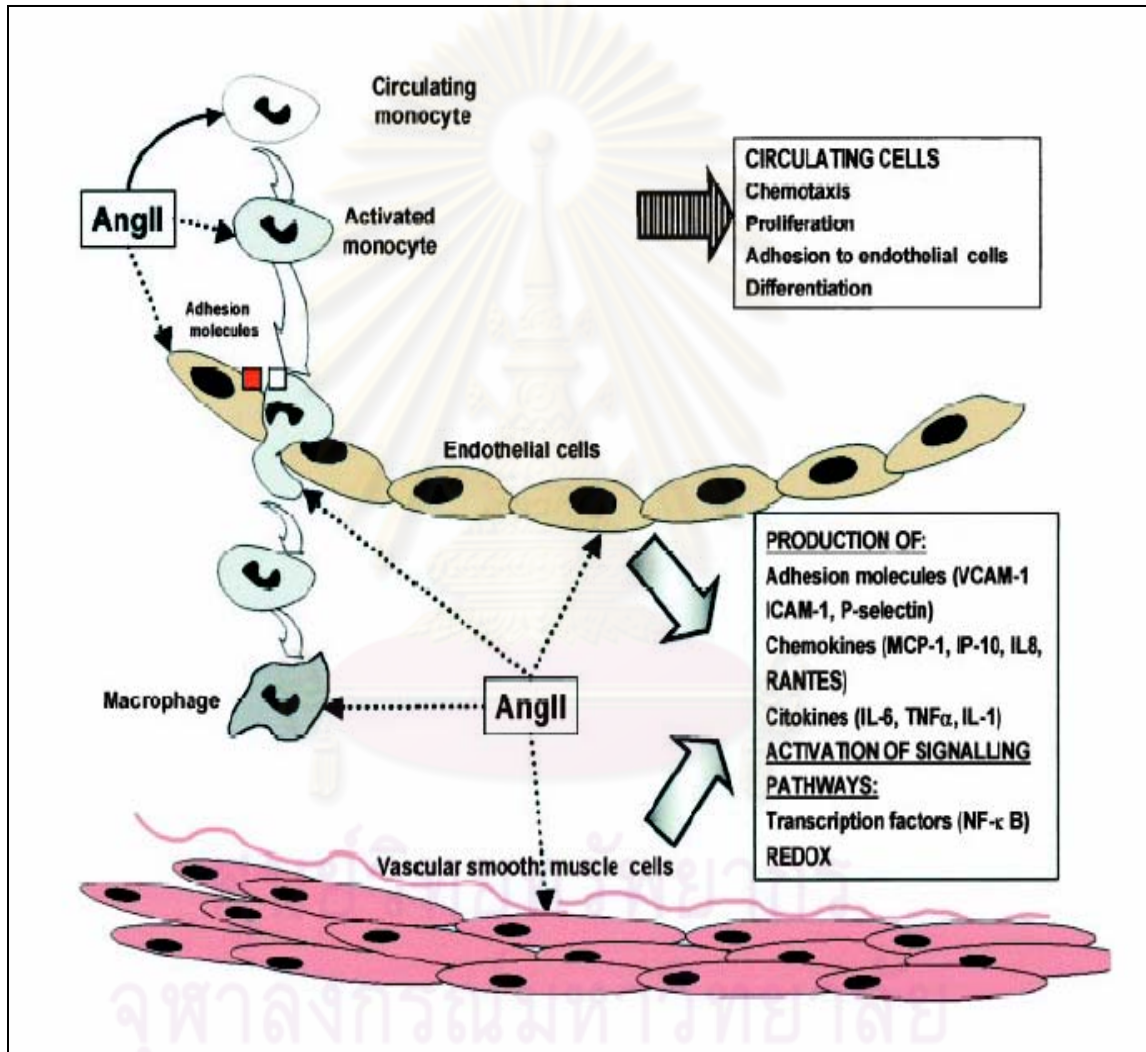
โดยมีหลายการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่าองค์ประกอบต่างๆในขบวนการล้างไตทางช่องท้องดังกล่าว ทำให้เซลล์ mesothelium เกิดการบาดเจ็บ และเกิดการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) บริเวณนั้น (local RAS) ให้มีการทำงานเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะ Ang II และ aldosterone เป็นเหตุให้ macrophage และเซลล์ในกลุ่ม fibroblast เกิดการสร้าง TGF- β ^[6,7] และเกิด fibrosis ตามมา (รูปที่ 12,13)



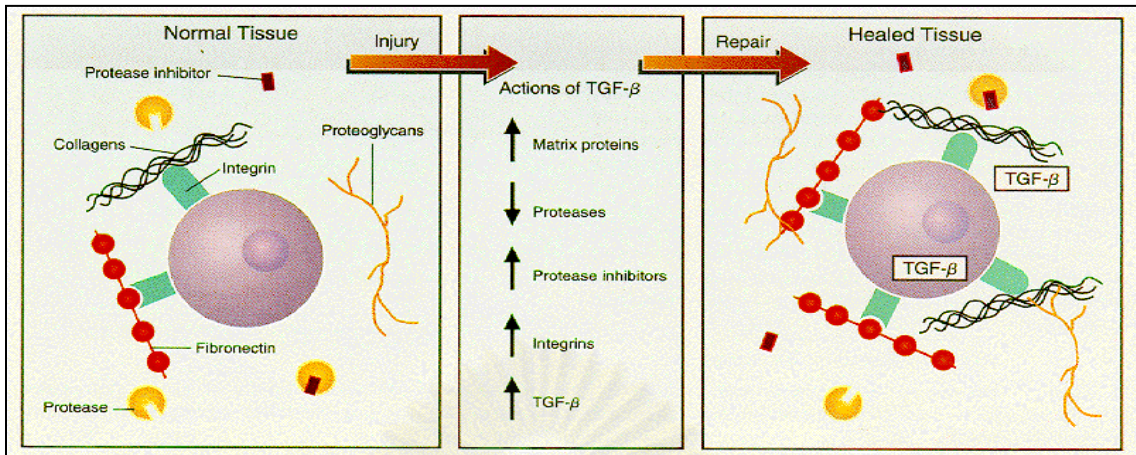
รูปที่ 12 แสดงแบบจำลอง mesothelial cell เมื่อต้องสัมผัสกับน้ำตาลสูง ไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นกลูโคสสูง กลูโคสที่เข้าสู่เซลล์จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ NADH/NAD นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ ROS ซึ่งจะไปยับยั้ง GAPDH ทำให้เมตาบอลิซึมของกลูโคสภายในเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ alternative pathway ทำให้มีการกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ angiotensinogen มากขึ้น เข้าสู่ pathway ของการกระตุ้น local RAAS และเกิดการกระตุ้นการแสดงออกของ TGF- β ทำให้เกิดการสังเคราะห์ fibronectin และเกิดการสะสมของ ECM และเกิดพังผืดตามมา

Cytokines และ growth factors หลายชนิดเกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดของเยื่อเมซothelial ท้องดังที่กล่าวมา อาทิเช่น collagen, fibronectin, laminin, proteoglycans, interleukin-1 และ transforming growth factor beta 1 (TGF- β) โดยตัวแปรที่มีความสำคัญที่สุดคือ TGF- β ซึ่งมี

คุณสมบัติหลายประการที่เป็นสาเหตุของการเกิดพังผืด ดังแสดงในรูปที่ 14 นอกจากนี้ TGF- β ยังกระตุ้นเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บให้สร้าง TGF- β ในปริมาณที่มากขึ้นเพื่อขยายผลการทำงานต่อไป และยังเกี่ยวข้องกับขบวนการ cell proliferation, differentiation, adhesion และ apoptosis โดยอาศัยการประสานงานระหว่าง TGF- β receptor และ Smad protein^[54] (รูปที่ 15)

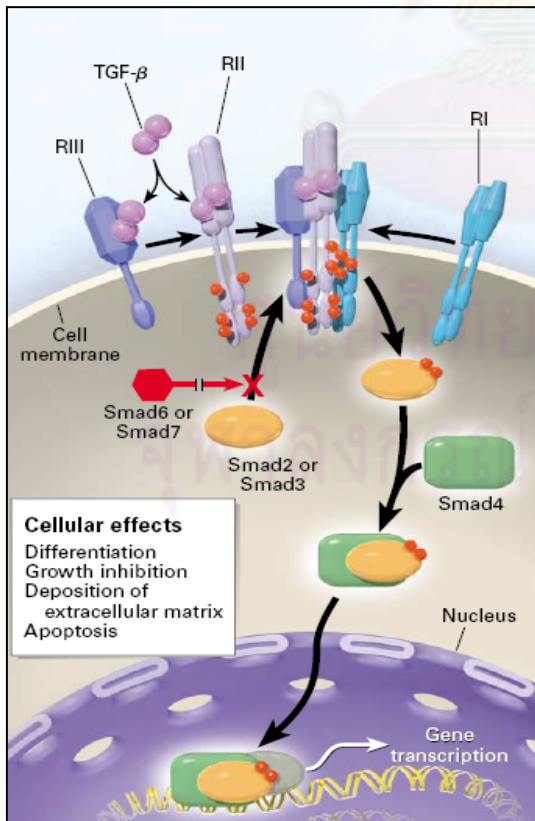


รูปที่ 13 แสดงบทบาทของ Ang II ที่มีต่อ inflammatory response ในการเกิด vascular injury Ang II กระตุ้นการทำงานของ mononuclear cell ทั้งการหลั่งสารและการแบ่งตัวของเซลล์ กระตุ้น resident และ infiltrating cells ผ่านทาง NF- κ B pathway ทำให้มีการหลั่ง proinflammatory mediator อาทิ adhesion molecules, chemokines, cytokines



รูปที่ 14 แสดงถึงบทบาทของ TGF-β ต่อการเกิดพังผืด^[53]

- (1) เพิ่มการสร้าง matrix protein ชนิดต่างๆ อาทิ collagen, fibronectin และ proteoglycan
- (2) ลดการสลาย matrix protein โดยยับยั้งการทำงานของ matrix metalloproteinase และเพิ่มการสร้าง protease inhibitor อาทิ tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)
- (3) เพิ่มการสร้าง integrin



รูปที่15 แสดงการประสานงานระหว่าง TGF-β และ Smad protein โดย TGF- β จับกับreceptor ชนิดที่3 (RIII) ซึ่งต้องนำเสนอต่อ receptor ชนิดที่ 2 (RII) หรือจับกับ RII ที่ผิวเซลล์โดยตรง จากนั้นจะรวมตัวกับ receptor ชนิดที่1 (RI) และเหนี่ยวนำให้ Smad2 หรือ Smad3 protein เกิด phosphorylation ซึ่ง Smad2 หรือ Smad3 protein ที่ผ่านขบวนการดังกล่าวแล้วจะรวมตัวกับ Smad4 protein และเคลื่อนเข้าสู่นิวเคลียสเพื่อก่อให้เกิดการทำงานระดับเซลล์ต่อไป ในขณะที่ Smad6 และ Smad7 proteinซึ่งขาดส่วนที่ทำให้เกิดขบวนการphosphorylation จะทำหน้าที่ขัดขวาง Smad2และ Smad3 protein ในการเกิดขบวนการดังกล่าว

2.4 ACEI และ ARB กับการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้อง

จากหลักฐานต่างๆจะพบว่า Ang II มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องทั้งการเกิดพังผืดโดยผ่านตัวกลางที่สำคัญคือ TGF- β และการเกิดลักษณะ neovascularization โดยผ่านตัวกลางคือ VEGF และ angiopoietin อันนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง (รูปที่ 15) และการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้อง ดังนั้นจึงมีผู้ทำการศึกษาผลของระบบ renin-angiotensin ต่อเยื่อผนังหน้าท้องโดยการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB และศึกษาถึงผลต่างๆที่เกิดขึ้น โดย Rizkalla และคณะแสดงให้เห็นว่า Ang II กระตุ้นขบวนการ angiogenesis และการให้ ARB สามารถยับยั้งการทำงานของ Ang II รวมถึงลดการแสดงออกของ VEGF และ angiopoietin ด้วย^[8]

- Yao และคณะ^[11] ได้ศึกษาผลของน้ำตาลความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อการเกิดพังผืดของผนังหน้าท้องในหลอดทดลองโดยใช้ human peritoneal mesothelial cell (HPMC) จากผู้ป่วยที่ได้รับการทำ elective abdominal surgery พบว่า
 - น้ำตาลความเข้มข้นสูงกระตุ้นการแสดงออกของ Smad 2 protein และ TGF beta 1
 - Losartan สามารถยับยั้งผลการสร้าง TGF- β และ Smad2 ของ HPMC *in vitro*
 - การศึกษานี้จึงสรุปว่าการใช้ ARB อาจป้องกันและรักษาการเกิดพังผืดสำหรับผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานได้
- Noh และคณะ^[55] ทำการศึกษาผลของ ACEI โดยใช้ imidapril ต่อการยับยั้งการสร้าง fibronectin ของ HPMC *in vitro* จากการกระตุ้นด้วยน้ำตาลความเข้มข้นสูงและได้ข้อสรุปว่าการใช้ imidapril อาจได้ประโยชน์สำหรับการล้างไตทางช่องท้องในระยะยาว
- Sauter และคณะ^[13] ได้ศึกษาผลของ captopril, enalapril, losartan ต่อการสร้าง VEGF ของ HPMC *in vitro* พบว่ายาทั้งสามชนิดสามารถลดการสร้าง VEGF โดยลด TNF $-\alpha$, IL-1 α ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลของยาทั้งสองกลุ่มที่มีต่อ mesothelial cell
- สำหรับข้อมูลในสัตว์ทดลอง Duman และคณะได้ศึกษาผลของ ACEI และ ARB ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงและพบว่า (1) หนูที่ได้รับ ACEI (enalapril) โดยการกินมีการรักษาปริมาณการขจัดน้ำออกทางช่องท้อง (ultrafiltration; UF) ดีกว่า มีการหนาตัวของเยื่อผนังหน้าท้องและการ

สูญเสียโปรตีนทางช่องท้องน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^[56] (2) หนูที่ได้รับ ACEI (lisinopril) โดยการกินมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังหน้าท้องไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ ARB (valsartan)^[57] (3) การให้ ACEI (quinapril) ร่วมกับ ARB (valsartan) ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมสำหรับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ตัวใดตัวหนึ่ง ทั้งในเรื่องของการวัดระดับ TGF- β และ VEGF รวมถึงปริมาณการขจัดน้ำออกทางช่องท้อง การสูญเสียโปรตีนหรือการทดสอบประสิทธิภาพของเยื่อผนังหน้าท้อง (PET)^[58] ดังนั้น Duman จึงสรุปว่า Ang II เป็นตัวการสำคัญของการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังหน้าท้องสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานและการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องดังกล่าวโดยยับยั้งการสร้าง TGF- β และ VEGF^[59] นอกจากนี้ Duman และคณะยังทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการให้ enalapril ทางช่องท้อง (intraperitoneal route) แก่หนูที่ล้างไตทางช่องท้องซึ่งพบว่าสามารถชะลอการเปลี่ยนแปลงทั้งทางโครงสร้างและการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้องได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามมีข้อมูลที่ขัดแย้งกับการศึกษาดังกล่าวข้างต้นถึงผลเสียของยาในกลุ่ม ACEI และ ARB ต่อเยื่อผนังหน้าท้องอาทิ การศึกษาของ Kumano และคณะ^[60] พบว่าหนูทดลองที่ได้รับ captopril (ซึ่งให้ทางช่องท้อง) จะมีการขจัดยูเรียและสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องเพิ่มขึ้นในขณะที่อัตราการขจัดน้ำ (net UF) ลดลง ขณะที่ Imai และคณะ^[61] พบว่าเยื่อผนังหน้าท้องของหนูที่ได้รับ ACEI (benazapril) หรือ ARB (valsartan) ทางช่องท้องจะมีการแสดงออกของ aquaporins (AQPs) และอัตราการขจัดน้ำทางช่องท้องลดลงและแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวแก่ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องด้วยความระมัดระวัง

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ของยากกลุ่มนี้ โดยจะกล่าวถึงการศึกษาในส่วนของ ACEI และ ARB ตามลำดับ

การศึกษาในส่วนของยา ACEI มีข้อมูลดังนี้

- Favazza และคณะ^[62] พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 9 รายที่ได้รับ enalapril 40 มก.ต่อวันเป็นระยะเวลา 2 อาทิตย์จะมีความดันโลหิตลดลงและเยื่อผนังหน้าท้องจะมีการขจัดของเสียเพิ่มมากขึ้น
- Coronel และคณะ^[14] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 12 รายที่มีความดันโลหิตสูงและเบาหวานร่วมด้วยโดยให้ captopril 50 มก.ต่อวันเป็นระยะเวลา 1 เดือนพบว่า

- ผู้ป่วยที่ได้รับ captopril มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องลดลงได้โดยไม่มีผลต่อความดันโลหิตและระดับ serum creatinine
- การศึกษานี้จึงสรุปว่า captopril มีผลต่อการทำงานของผนังหน้าท้องผ่านการเปลี่ยนแปลงของ capillary permeability โดยตรงและทางอ้อมจากการยับยั้งระบบ RAAS system
- Ripley และคณะ^[16] ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการขจัดของเสียของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 6 รายที่ได้รับ ACEI ทั้งการกิน enalapril และ enalaprilat ทางช่องท้องแม้ว่าระดับพลาสมา ACE activity จะถูกยับยั้งแล้ว

ล่าสุด Krediet และคณะ^[19] ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องอย่างน้อย 2 ปีทั้งหมด 36 รายที่ได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยากลุ่มดังกล่าวจำนวน 30 รายพบว่าผู้ที่ได้รับยาที่มีการขจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งวัดเป็น mass transfer area coefficient (MTAC) ของยูเรียและครีอะตินินลดลงในขณะกลุ่มที่ไม่ได้รับยา มี MTAC ของสารดังกล่าวเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นลักษณะของ high transporter ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานแต่ไม่มีความแตกต่างของการขจัดน้ำทางช่องท้องระหว่างทั้งสองกลุ่ม

การศึกษาในมนุษย์ในส่วนของ ARB มีข้อมูลดังนี้
- Coronel และคณะ^[15] ได้ศึกษาผลของ irbesartan ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 15 รายที่ได้รับ irbesartan เป็นเวลา 30 วันพบว่า
 - ในกลุ่มที่ได้รับยา มีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้อง รวมถึงมีการเพิ่มขึ้นของระดับ albumin, prealbumin, transferrin ในเลือด นอกจากนี้ยังมีการขจัดครีอะตินินทางช่องท้อง (peritoneal CCr) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
- วีระศักดิ์และคณะ^[18] ทำการศึกษาโดยใช้ candesartan ขนาด 8-16 มก.ต่อวันในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 7 รายนาน 12 อาทิตย์พบว่า การสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้องลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาและเพิ่มกลับสู่ปกติหลังจากหยุดยา โดยไม่มีความแตกต่างในการขนส่งสารอื่นๆ และไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยาแต่ในขณะเดียวกัน Agraharkar และคณะ^[17] กลับพบว่า ARB ไม่ลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้อง

กล่าวโดยสรุป Ang II มีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าห้องแต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแท้จริง และเชื่อว่าตัวกลางที่สำคัญคือ TGF- β และ VEGF มีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ขณะเดียวกันในระดับคลินิกยังไม่มีข้อสรุปการใช้ยาในกลุ่ม ACEI และ ARB ที่ชัดเจนเกี่ยวกับการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าห้องทั้งการลดการเกิดพังผืด การขจัดน้ำและของเสียชนิดต่างๆแต่อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่ายาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะ ARB อาจช่วยลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องห้อง นอกจากนี้จะเห็นว่าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นข้อมูลของการใช้ ACEI หรือ ARB โดยยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective trial ที่ศึกษาถึงผลของการใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB ในการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องห้องซึ่งน่าจะทำให้การยับยั้งระบบ RAAS สมบูรณ์ขึ้น

2.5 ACEI และ ARB กับการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

การทำงานของไตที่เหลืออยู่มีความสำคัญอย่างมากในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเนื่องจาก (1) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสถึงเป้าหมายของความเพียงพอในการล้างไตได้ง่ายกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีรูปร่างใหญ่ (2) สามารถลดปริมาณน้ำยาล้างไตที่จำเป็นต้องใช้โดยมีการศึกษา^[64] พบว่าการรักษา glomerular filtration rate (GFR) ไว้ 1 มล./นาทีจะสามารถลดปริมาณน้ำยาล้างไตทางช่องท้องได้ 2 ลิตรต่อวันซึ่งทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดการสัมผัสกับองค์ประกอบของน้ำยาล้างไตซึ่งมีลักษณะเป็น bio-incompatibility ตลอดจนเกิดความสะดวกสบายในการใช้ชีวิตประจำวันมากยิ่งขึ้น และ (3) การทำงานของไตที่เหลืออยู่มีค่ามากกว่าการขจัดน้ำและเกลือแร่ส่วนเกินทางช่องท้องเนื่องจากการสร้างฮอร์โมนต่างๆ อาทิ erythropoietin และวิตามินดี ตลอดจนการขจัดสารโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นการล้างไตทางช่องท้องไม่สามารถทดแทนการทำงานของไตได้ มีหลักฐานต่างๆเป็นจำนวนมากยืนยันว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีการทำงานของไตเหลืออยู่จะมีอัตราการตายที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตหลงเหลือโดย Bargman และคณะ^[65] พบว่า weekly GFR ที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ลิตรต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตรจะลดอัตราการตายร้อยละ 12 และปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นทุก 250 มล.จะลดอัตราการตายร้อยละ 36 นอกจากนี้การทำงานของไตที่เหลืออยู่ยังสัมพันธ์กับภาวะโภชนาการที่ดี^[66-68] ตลอดจนขบวนการอักเสบและภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่น้อยกว่า^[68,69] (malnutrition, inflammation, atherosclerosis; MIA syndrome)

เนื่องจากการทำงานของไตที่เหลืออยู่มีความสำคัญดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นจึงมีการศึกษาต่างๆที่พยายามชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ตารางแสดงวิธีการต่างๆในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^[68]

1. หลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อไต อาทิเช่น aminoglycosides, NSAIDs
2. ใช้ radiocontrast อย่างระมัดระวัง
3. ควบคุมความดันโลหิตให้เหมาะสม
4. หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ hypotension และ dehydration
5. การใช้ ACEI หรือ ARB
6. การใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีคุณสมบัติเป็น bio-compatibility
7. ป้องกันการติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis)

อย่างไรก็ตามมีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ ACEI และ ARB ในการชะลอความเสื่อมของไตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มากนัก โดย Moist และคณะ^[63] ทำการศึกษาผู้ป่วยใหม่ที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือทางช่องท้องจำนวนทั้งหมด 1,843 รายพบว่าเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม ACEI จะมีอัตราความเสี่ยงของการสูญเสียการทำงานของไตเป็น 0.68 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้ยาดังกล่าว ต่อมา Li และคณะ^[69] ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง 30 รายซึ่งได้รับ ACEI โดยใช้ ramipril ขนาด 5 มก.ต่อวันและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าว 30 ราย เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 1 ปีโดยทั้งสองกลุ่มควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 135/85 มม.ปรอท พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม ramipril สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ดีกว่าและมีผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะไม่มีการทำงานของไต (anuria) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยมีอัตราความเสี่ยงของการสูญเสียการทำงานของไตเป็น 0.578 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้ ramipril ซึ่ง Li สรุปว่าผลการชะลอความเสื่อมของไตไม่ได้เกิดจากการลดความดันโลหิตและการลดลงของ proteinuria เนื่องจากทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของภาวะ proteinuria เมื่อจบการศึกษา ในปีถัดมา Suzuki และคณะ^[70] ทำการศึกษาผลของ ARB โดยใช้ valsartan 40-80 มก.ต่อวันในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง 18 รายเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา 16 รายและติดตามไปเป็นระยะเวลา 2 ปีโดยควบคุม

ความดันโลหิตทั้งสองกลุ่มไม่เกิน 130/80 มม.ปรอท พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ valsartan มีการลดการทำงานของไต ปริมาณปัสสาวะและการขจัดของเสียโดยรวม (total clearance) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเรื่องความดันโลหิตและภาวะ proteinuria เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ดังนั้น Li และคณะ^[71] ได้แนะนำว่าผู้ป่วยใหม่ที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องควรได้รับ ACEI หรือ ARB เพื่อป้องกันการเสื่อมของไตโดยเชื่อว่าผลดังกล่าวไม่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตและการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ รวมถึงไม่ได้เพิ่มภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงเนื่องจากการล้างไตทางช่องท้องทุกวัน นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า ACEI สามารถลดระดับ TNF- β และ CRP โดยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัดตลอดจนการใช้ยาดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับความชุกของภาวะทุโภชนาการที่ต่ำ^[72] ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

โดยสรุปจากหลักฐานต่างๆที่กล่าวมา ระบบ renin-angiotensin โดยเฉพาะ Ang II มีบทบาทสำคัญต่อการล้างไตทางช่องท้องทั้งเรื่องการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องซึ่งถูกกระตุ้นโดยองค์ประกอบต่างๆที่อยู่ในน้ำยาล้างไตโดยเฉพาะน้ำตาลความเข้มข้นสูงและอนุพันธ์ (AGEs) ตลอดจนถึงเกี่ยวข้องกับการทำงานของไตที่เสื่อมและภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดซึ่งการศึกษาในปัจจุบันยังไม่ได้ข้อสรุปเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม ACEI และ ARB ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง แต่อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มว่ายากลุ่มดังกล่าวจะช่วยชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้อง โดยเฉพาะลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องและชะลอการทำงานของไตที่ลดลงขณะที่การลดการเกิดพังผืดและการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้องยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

2.6 การติดตามการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

2.6.1 การติดตามการเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ของผนังช่องท้อง

Peritoneal Equilibration Test (PET)^[73-76]

การทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องมีหลายวิธี เช่น peritoneal equilibrium test (PET), standard permeability analysis (SPA), peritoneal dialysis capacity test (PDC) หรือ peritoneal function test (PFT) โดยที่นิยมใช้มากทางคลินิกคือ PET เนื่องจากเป็นวิธีทดสอบมาตรฐาน มีความเที่ยงตรงเมื่อทำการทดสอบซ้ำ ง่ายต่อความเข้าใจ

สามารถอธิบายผ่านรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้อง และสามารถนำมาปรับคำสั่งการรักษาและติดตามการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย CAPD ได้

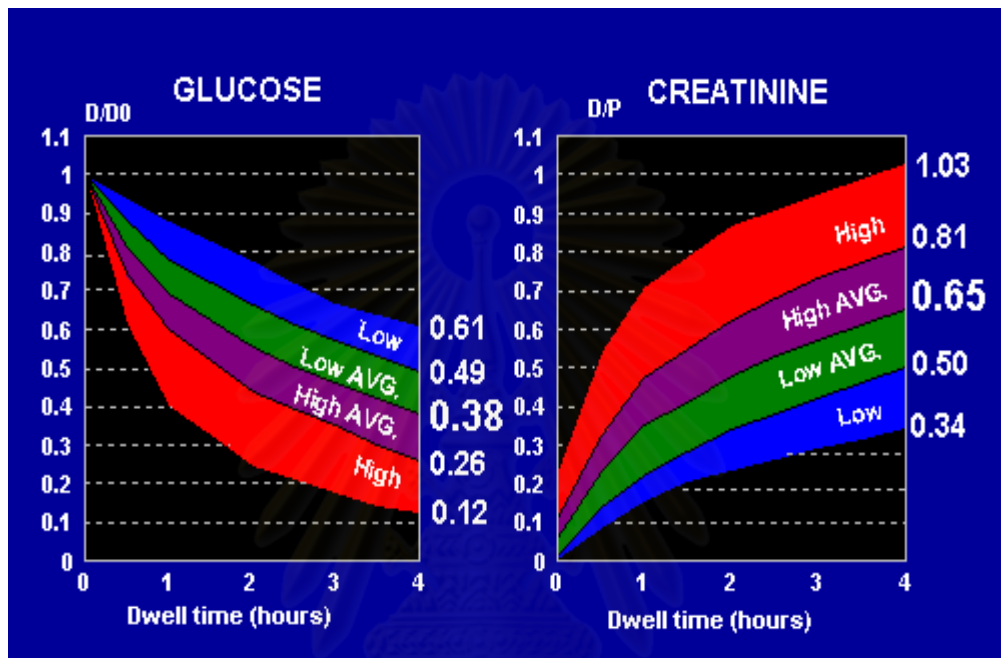
หลักการทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องวิธี PET จะประเมินการแลกเปลี่ยนของน้ำตาลกลูโคส, creatinine, ultrafiltration volume โดยการทดสอบนี้จะใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ปริมาตร 2 ลิตรในช่องท้องของผู้ป่วยและค้างไว้เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ในระหว่างที่ทดสอบจะถ่ายตัวอย่างน้ำยาล้างไตส่งตรวจดูปริมาณน้ำตาลกลูโคส creatinine ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง และเก็บตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำมาคำนวณหาสัดส่วนความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่างน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่างน้ำยาล้างไตที่เวลา 0 ชั่วโมง (D/D0 glucose) และสัดส่วนความเข้มข้นของ creatinine ในตัวอย่างน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2 ชั่วโมง (D/P creatinine) จากนั้นนำค่าดังกล่าว และมาจุดลงบนกราฟเพื่อแบ่งประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องออกเป็น 5 ชนิดเรียงลำดับจากน้อยไปมากดังนี้คือ low (L), low average (LA), average, high average (HA) และ high transport (H) (ตารางที่ 8, รูปที่ 16)

ตารางที่ 8 แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผลการทดสอบ PET

Transport classification	D/P creatinine	D/D0 glucose
High	0.82-1.03	0.12-0.26
High Average	0.66-0.81	0.27-0.37
Average	0.65	0.38
Low Average	0.50-0.64	0.39-0.48
Low	0.34-0.49	0.49-0.61

ค่าที่ได้จากการทดสอบนี้จะเป็นผลรวมของอัตราการขจัด solute ทั้ง convection และ diffusion ปัจจุบันได้มีการดัดแปลงการทดสอบนี้โดยใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 แทนเรียกวิธีการทดสอบนี้ว่า modified peritoneal equilibration test (MPET)

เพื่อปรับให้สามารถนำค่าตัวแปรที่ได้จากการทดสอบคำนวณหาค่า Na^+ dipping ซึ่งใช้ในการวินิจฉัยภาวะ ultrapore failure นอกจากนี้ MPET ยังแก้ปัญหาที่เกิดจากการทดสอบด้วยน้ำยาความเข้มข้น 2.36 อันได้แก่



รูปที่ 16 แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET ออกโดยใช้ D/D0 glucose และ D/P creatinine ณ เวลาคั่งน้ำยาในช่องท้อง 0, 2 และ 4 ชั่วโมง

1) ปริมาตร ultrafiltration ที่ใช้วินิจฉัยภาวะ UF failure ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 น้อยกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ถึง 4 เท่า หรือเท่ากับ 100 มิลลิลิตร เทียบกับ 400 มิลลิลิตร ตามลำดับ ดังนั้นความผิดพลาดเพียงเล็กน้อยของปริมาตรน้ำยาที่ถ่ายออกหรือการเพิ่มปริมาตรเพียงเล็กน้อยของ residual peritoneal volume จาก catheter malfunction อาจทำให้ค่า ultrafiltration ที่น้อยของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ผิดพลาดได้มากกว่าค่า ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86

2) ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ aquaporin deficiency โดยการตรวจ Na^+ dipping จะเห็นความเข้มข้นของโซเดียมที่ลดลงในน้ำยาล้างไต ได้ชัดยิ่งขึ้นหาก crystalloid osmotic pressure gradient (ΔP) ระหว่างน้ำยาล้างไตและเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่ให้ ΔP มากกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 จึงเห็นการลดลงของโซเดียมได้ชัดเจนกว่า

3) เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะ UF failure ถูกต้อง ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 เปลี่ยนถ่ายก่อนทำการทดสอบ standard PET เนื่องจากจะทำให้ residual peritoneal volume ก่อนการทำ standard PET ลดต่ำลง ยังผลให้ ultrafiltration ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ทดสอบ PET ผิดพลาด แต่เหตุการณ์เช่นนี้จะไม่เกิดหากใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทำการทดสอบแทน

หลายการศึกษาพบว่า D/P creatinine ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ไม่มีความแตกต่างกัน แม้ในทางทฤษฎีการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทดสอบจะได้ solute convection เพิ่มขึ้นในน้ำยาล้างไต มากกว่าการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ก็ตาม

ขั้นตอนในการทดสอบ modified PET จะเหมือนการทดสอบ PET เว้นแต่ เปลี่ยนใช้ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตจากความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 เป็น 3.86 วัดความเข้มข้นของโซเดียมทั้งในน้ำยาล้างไตและพลาสมาเพิ่มขึ้น เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างไตเพิ่มขึ้นอีก 1 ครั้ง คือเวลาที่ 1 ชั่วโมง เพื่อใช้คำนวณ Na^+ dipping

การแปลผลการทดสอบ modified peritoneal equilibrium test

1. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม high transporter หรือ D/P creatinine มากกว่า 0.81 (type 1 UF failure) สาเหตุของ UF failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากน้ำตาลกลูโคสที่ใช้เป็น osmotic agent ถูกดูดซึมกลับเข้าหลอดเลือดเร็วเกิน ทำให้ crystalloid osmotic pressure gradient ระหว่าง 2 ฝ่ายของเยื่อช่องท้องหมดไปเมื่อกำลังน้ำยาล้างไตในช่องท้องนานเกิน 4-6 ชั่วโมง เรียกผู้ป่วยที่มี UF

failure จากการเพิ่มอัตราการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสกลับว่า type 1 UF failure แบ่งสาเหตุออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

ก) กลุ่มผู้ป่วยที่ทำ CAPD ต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลาานเฉลี่ยมากกว่า 2 ปี พบความสัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อภายในช่องท้อง, การได้รับน้ำยาล้างไตที่มี acetate เป็นสารละลาย buffer และการใช้สารละลายกลูโคสความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง เชื่อว่ากลไกเกิดจากปฏิกิริยา glycosylation ระหว่างโปรตีนของเยื่อช่องท้องและอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคส ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดใหม่บริเวณเยื่อช่องท้องจำนวนมาก (angiogenesis) ทำให้ effective peritoneal vascular surface area เพิ่มขึ้น ดังนั้นบางรายของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงพบร่วมกับ aquaporin dysfunction จากการ glycosylation ของ aquaporin 1

ข) กลุ่มผู้ป่วยขณะมีการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้องพบว่าภาวะการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้องจะทำให้ effective vascular surface area และ membrane permeability เพิ่มขึ้นชั่วคราว ส่งผลให้ทั้ง small solute transport และ protein loss เพิ่มขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็จะเกิดภาวะ UF failure การเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องดังกล่าวส่วนใหญ่จะกลับมาปกติหลังการติดเชื้อภายในช่องท้องหายไปเฉลี่ยไม่เกิน 1 เดือน

ค) กลุ่มผู้ป่วยใหม่ พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย CAPD มี type 1 UF failure ตั้งแต่เริ่มแรก ไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด มักพบในผู้ป่วยที่มีโรคดั้งเดิมเป็นเบาหวาน

2. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low transporter หรือ D/P Cr น้อยกว่า 0.50 (type 2 UF failure) พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่บ่อย สาเหตุส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดอย่างรุนแรงภายในช่องท้อง (sclerosing encapsulated peritonitis) ส่วนที่เหลือเกิดจากภาวะ catheter entrapment ซึ่งถ้าได้ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยก็สามารถแยกสาเหตุ catheter entrapment ได้ตั้งแต่แรก ก่อนทำ PET

3. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low average และ high average (type 3 UF failure) หรือผลการทดสอบไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

ก) ภาวะ aquaporin deficiency สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วย aquaporin deficiency เกิดภาวะ UF failure เนื่องจากร้อยละ 40 ของน้ำที่ขจัดออกทางช่องท้อง รับผิดชอบโดย aquaporin ที่เหลือร้อยละ

60 รับผิดชอบโดย small pore ดังนั้นหากมีความผิดปกติในแง่ปริมาณหรือคุณภาพของ aquaporin จะทำให้ปริมาณ UF ที่ร่างกายกำจัดออกทางช่องท้องลดต่ำลง สามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติของ aquaporin โดย

- ตรวจดูปริมาณ Na^+ dipping ณ เวลา 60 นาที หลังจากเริ่มทดสอบ modified PET เหตุที่น้ำยาล้างไตมีความเข้มข้นของโซเดียมลดต่ำลงได้โดย aquaporin ยอมให้โมเลกุลของน้ำผ่านเท่านั้น ต่างจาก small pore ที่ยอมให้ทั้งโมเลกุลของน้ำและโซเดียมผ่านออกพร้อมกัน ดังนั้นถ้า aquaporin มีปริมาณและคุณภาพปกติ ณ เวลา 30 ถึง 60 นาที แรกของการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไต โซเดียมในน้ำยาล้างไตจะลดต่ำลงจากการเจือจางด้วย hypotonic solution ที่ผ่านออกทาง aquaporin เฉลี่ยความเข้มข้นของโซเดียมจะลดลง 3-5 mEq ต่อลิตร

- ดูแนวโน้มของผลต่างระหว่าง ultrafiltration ที่เกิดจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และ 1.36 ถ้าแนวโน้มของผลต่างลดลงให้สงสัยภาวะ aquaporin deficiency เนื่องจากน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 1.36 มีแรงดัน crystalloid osmosis ต่ำ ไม่สามารถดึงน้ำผ่าน AQP ได้มาก ultrafiltration ส่วนใหญ่จึงได้จาก small pore ต่างจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่มีแรงดัน crystalloid osmosis สูง จึงสามารถดึงน้ำผ่านทั้ง small pore และ aquaporin ดังนั้นเมื่อมีภาวะ aquaporin deficiency ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 1.36 จึงได้รับผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่างจาก ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่จะได้รับผลกระทบมาก ทำให้ผลต่างของ ultrafiltration ที่เกิดจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และ 1.36 ในผู้ป่วย aquaporin deficiency ลดต่ำกว่าผู้ป่วยปกติ

ข) ภาวะการเพิ่มการดูดกลับน้ำ ผ่านทาง lymphatic system และ post capillary venule

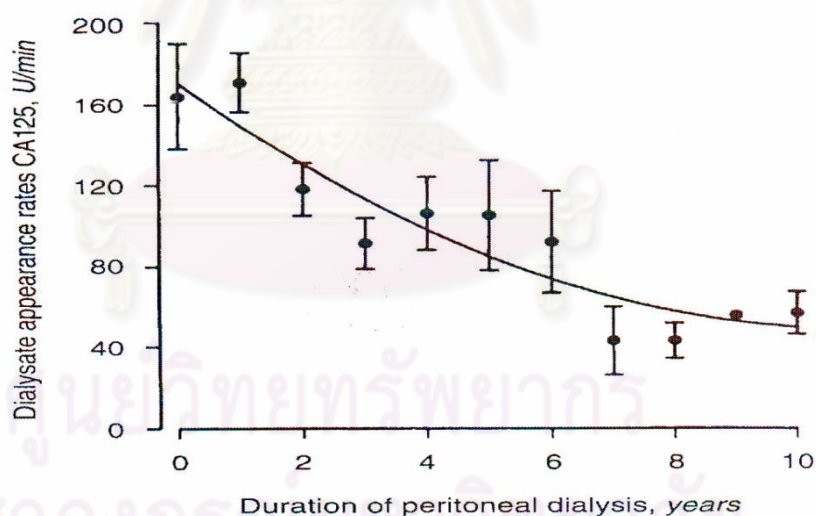
ค) ภาวะอื่นๆ เช่น catheter dysfunction, peritoneal leak, การทำงานของไตที่ลดลง และการเพิ่มปริมาณ fluid intake

2.6.2 การติดตามการเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้าง

Dialysate CA-125 appearance rate

CA-125 เป็น glycoprotein มีมวลโมเลกุล 220 kDa พบได้ในเซลล์ที่พัฒนามาจาก coelomic epithelium เช่น mesothelial cells ซึ่งเป็นเซลล์เดียวในเยื่อพุงช่องท้องที่สามารถสร้างสาร CA-125 ได้ ซึ่งปริมาณสาร CA 125 ปกติที่วัดได้ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องค้ำคั้นอยู่ในช่วงระหว่าง 5.2-76 U/ml สาร CA 125 จึงถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ (bulk marker) ของปริมาณ mesothelial cells ในคนไข้ที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

ความเข้มข้นของสาร CA-125 ที่สูงมากในน้ำยาล้างไตทางช่องแต่ในเลือดพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติอาจเนื่องมาจากขนาดของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่จึงไม่สามารถแพร่ผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้บ่งชี้ว่าเป็นการผลิตเฉพาะที่ (locally production) โดยพบ positive correlation ระหว่างจำนวนของ mesothelial cells และความเข้มข้นของ CA-125 ($P=0.03$)^[77] รวมทั้งมีการศึกษาพบว่า CA-125 ลดลงตามระยะเวลาการทำ CAPD^[78] (รูปที่ 17) การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า dialysate CA-125 มีความสัมพันธ์กับ solute transport



รูปที่ 17 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD

การติดตามการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 อาศัยการตรวจค่า dialysate CA-125 จากน้ำยาค้างช่องท้องช่วงกลางคืนเป็นเวลา 8 ชม. (overnight dialysate CA-125) เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีระยะเวลาการค้ำน้ำยาช่วงกลางคืนแตกต่างกันและมีปริมาณน้ำยาที่ใส่ในช่องท้องไม่เท่ากัน ดังนั้นเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงนิยมใช้ค่า dialysate CA-125 appearance rate ซึ่งเป็น

ค่าที่ได้จากการคำนวณโดยนำปริมาณ dialysate CA-125 ที่วัดได้มาแก้ไขด้วยระยะเวลาที่ค้าง
น้ำยาในช่องท้องและปริมาณน้ำยาที่ค้างท้องดังสูตร

$$\text{dialysate CA-125 appearance rate (U/min)} = \frac{\text{dialysate CA-125 (u/ml)} * \text{dialysate volume (ml)}}{\text{dwell time (min)}}$$

และอาศัยการติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าดังกล่าวเมื่อเวลาผ่านไปเป็นตัวบอกถึง mesothelial
mass เช่นเดียวกับ dialysate CA-125



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Prospective, randomizes, open-label, single-center clinical trial

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ณ แผนกโรคไตโรงพยาบาลบ้านแพ้วพร้อมมิตร ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา

1. ผู้ป่วยที่เริ่มรับการรักษาด้วยล้างไตทางหน้าท้องเป็นระยะเวลาน้อยกว่า 1 ปี
2. ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีอายุมากกว่า 20 ปี
3. มีประวัติโรคความดันโลหิตสูง

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา

1. มีประวัติได้รับยา ACEI หรือ ARB หรือ Aldosterone ภายในระยะเวลา 2 เดือน ก่อนเข้าการศึกษา
2. มีระดับ serum potassium มากกว่าเท่ากับ 5.5 mEq/L
3. มีประวัติเยื่อปุน้ำหน้าท้องอักเสบภายใน 2 เดือน
4. มีความรุนแรงหรือกำเริบของโรคหัวใจและหลอดเลือด
5. มีประวัติเป็นโรคเส้นเลือดที่ไตตีบ
6. มีความดันโลหิตสูงที่คุมไม่ได้และก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย
7. มีโรคตับรุนแรง
8. มีโรคปอดรุนแรง
9. มีภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 2 ปี เช่นโรคมะเร็งระยะท้าย

10. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์อินฮิบิเตอร์ของอินฮิบิเตอร์
11. มีปัญหาทางจิตเวชหรือติดยาเสพติด
12. หญิงตั้งครรภ์
13. มีภาวะไตวายฉับพลันรุนแรง
14. มีภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง มีค่าความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท

3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) หมายถึง การล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง

UF Failure (Ultrafiltration Failure) หมายถึง ภาวะคั่งของน้ำในร่างกายที่มีการจำกัดปริมาณน้ำดื่มแล้วเกิดจากความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องซึ่งสามารถทดสอบได้จากการทำ PET

Technical Failure หมายถึง ภาวะล้มเหลวของการฟอกไตทางช่องท้อง เช่น การติดเชื้อในช่องท้อง การเอาสาย Tenckhoff catheter ออกและการเสียชีวิตของผู้ป่วย

Na Dipping หมายถึง การลดลงของปริมาณโซเดียมในน้ำยาล้างไตที่เวลา 1 ชั่วโมงจากการทดสอบ modified PET

Kt/V Urea หมายถึง อัตราส่วนที่แสดงถึงค่าความพอเพียงของการล้างไตคำนวณได้จากค่าการขจัดยูเรียจากพลาสมาหารด้วยค่าการกระจายตัวของยูเรียในร่างกาย

Total Creatinine Clearance (CCr) หมายถึง ค่าที่แสดงถึงความพอเพียงของการขจัด creatinine คำนวณได้จากผลรวมของค่าการขจัด creatinine ทางไตกับค่าการขจัด creatinine ทางเยื่อผนังช่องท้อง **Modified Peritoneal Equilibration test (PET)** หมายถึง วิธีการทดสอบมาตรฐานเพื่อแบ่งชนิดของเยื่อผนังช่องท้องตามค่าการขนส่งสาร creatinine, กลูโคส, และน้ำ คำนวณจากสมการ

$$D/P \text{ creatinine} = \frac{\text{Dialysate concentration of creatinine}}{\text{Plasma concentration of creatinine}}$$

$$D/D_0 \text{ glucose} = \frac{\text{Dialysate concentration of glucose at 2,4 hrs}}{\text{Dialysate concentration of glucose at 0 hrs}}$$

แบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือ

Classification	D/P Creatinine	D/D0 glucose	Net ultrafiltration
High transporter	0.82-1.03	0.12-0.26	(-470) –(35)
High average transporter	0.66-0.81	0.27-0.37	(35)-(320)
Average transporter	0.65	0.38	320
Low average transporter	0.50-0.64	0.39-0.48	(320)-(600)
Low transporter	0.34-0.49	0.49-0.61	(600)-(1,276)

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size)

- หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปรสองตัวที่เป็นอิสระต่อกัน

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $\beta = 0.2$, $Z_{\beta} = 0.84$, $r = 0.7$

$$\text{จากสูตร } \sigma^2 = Sp^2 = \frac{[(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2]}{n_1+n_2-2}$$

$$\text{และ } N = \frac{[2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 Sp^2 (1-r^2)]}{(X_1 + X_2)^2}$$

จากการทบทวนการศึกษาที่ใกล้เคียงกันก่อนหน้านี้โดย Coronel และวีระศักดิ์ทำให้ได้ค่า pool variance 1.7 และจากการศึกษาโดย Coronel และวีระศักดิ์มีค่าสัมประสิทธิ์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 1.04 จะได้ N per group = 21 คน เนื่องจากกำหนด drop out rate 10% จึงเพิ่มตัวอย่างเป็น 25 คน

3.5 การดำเนินการวิจัย

3.5.1 วิธีการวิจัย

- 1) ขอความยินยอมจากอาสาสมัครและ inform consent ก่อนเริ่มงานวิจัย
- 2) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการทดสอบประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibration test , dialysate CA 125
- 3) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้รับยา enalapril หรือรับยา enalapril ร่วมกับ losartan หรือกลุ่ม control (กลุ่ม control คือกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ ACEI, ARB, aldosterone)โดยวิธี block randomization ตามการเป็นหรือไม่เป็นเบาหวาน
- 4) หลังจากนั้นทำการปรับขนาดยาให้ได้ขนาดสูงสุด โดยขนาดยาสูงสุดสำหรับยา enalapril คือ 40 mg ต่อวัน ขนาดของยาสูงสุดสำหรับยา losartan คือ 25 mg ต่อวัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจได้รับขนาดยาน้อยกว่าที่กำหนดไว้แต่เป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถ tolerate ได้ โดยมีเป้าหมายให้ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท
- 5) ขั้นตอนการปรับขนาดยาเป็นดังนี้
 - ก. ยา enalapril เริ่มต้นที่ขนาด 10 mg ต่อวัน
 - ข. หลังจากเริ่มยาจะนัดผู้ป่วยมาประเมินระดับความดันโลหิต อาการข้างเคียงระดับ serum creatinine, serum potassium ทุกสัปดาห์ จากนั้นจะทำการปรับขนาดยา
 - ค. ยา enalapril ทำการปรับเพิ่มขึ้นสัปดาห์ละ 10 mg จนได้ขนาดสูงสุดคือ 40 mg ต่อวัน
- 6) ในกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับยา losartan หลังจากปรับยา enalapril จนได้ขนาดสูงสุดแล้วจะเริ่มยา losartan ที่ 25 mg ต่อวัน โดยคงขนาดยาดังกล่าวไว้จนจบการศึกษา
- 7) ผู้ป่วยที่ปรับขนาดยาได้ขนาดสูงสุดแล้วจะทานยาในขนาดเดิมต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลา 6 เดือนจากนั้นจะทำการทดสอบประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test, dialysate CA 125 ซ้ำเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา
- 8) การติดตามและเฝ้าระวังระหว่างการวิจัย
 - ก. ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นหญิงจะต้องคุมกำเนิด และในการตรวจติดตามผลจะต้องมีการตรวจการตั้งครรภ์ในแต่ละเดือนที่มาในผู้ป่วยที่คุมกำเนิดโดยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การทำหมัน เนื่องจากยา enalapril และ losartan มี teratogenic effect

- ข. หากขณะติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมีภาวะความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือค่าความดันไดแอสโตลิกต่ำกว่า 60 มิลลิเมตรปรอทจะหยุดการปรับระดับยา และคงขนาดยาขณะนั้นไว้เป็นขนาดยาสูงสุดสำหรับผู้ป่วย
- ค. หากขณะติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมีระดับ serum potassium มากกว่า 5.5 mEq/L จะหยุดการปรับระดับยาและทำการแก้ไขระดับ serum potassium ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และหากระดับ serum potassium ที่สูงขึ้นนั้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่นนอกจากเป็นผลจากการเพิ่มขนาดยา จะหยุดทำการปรับระดับยาและคงขนาดยาสูงสุดที่ไม่ทำให้ระดับ serum potassium มากกว่า 5.5 mEq/L ไว้ตลอดการศึกษา
- ง. ติดตามผลข้างเคียงอื่นๆ อันได้แก่
- Enalapril อาจมีผลให้เกิดอาการไอ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน ผื่นผิวหนัง ภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน (บวมบริเวณใบหน้า จมูก คอ ริมฝีปาก ลิ้น และระบบทางเดินหายใจส่วนบน) มักเกิดขึ้นภายใน 2-3 ชั่วโมงแรกของการได้รับยาครั้งแรก ภาวะอื่นๆที่พบได้น้อยมากได้แก่ สูญเสียการรับรส เม็ดเลือดขาวต่ำ พิษต่อตับ
 - Losartan อาจมีผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน สำหรับผลข้างเคียงด้านอาการไอและภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนพบได้น้อย
 - ติดตามผลข้างเคียงและความไม่สบายอื่นที่ยังไม่ถูกรายงาน
- 9) หลังจากได้ระดับยาสูงสุด จะนัดผู้ป่วยเพื่อตรวจประเมินระดับความดันโลหิต อาการข้างเคียงระดับ serum creatinine, serum potassium ทุกเดือนจนครบหกเดือนและทำการตรวจ modified PET, dialysate CA 125 ซ้ำเพื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา
- 10) เกณฑ์ในการสิ้นสุดการศึกษา
- ก. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
 - ข. ผู้ป่วยรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
 - ค. ตั้งครรหระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- ง. เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงอันได้แก่ angioedema, anaphylaxis หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ severe hyperkalemia ที่ไม่สามารถแก้ไขได้นอกจากการหยุดยา
- จ. ผู้ป่วยต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้
- ฉ. มีการติดเชื้อของผนังหน้าท้องเกิดขึ้น
- ช. มีภาวะชุกเฉินที่ทำให้ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วย hemodialysis แทนการล้างไตทางช่องท้อง

3.5.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

- ก. เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล
- ข. วัดผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้ตัวอย่างเลือดและปัสสาวะเพื่อตรวจค่า blood urea nitrogen, serum creatinine, electrolyte, liver function test, fasting blood sugar, lipid profile, complete blood count , platelet, และ protein ในปัสสาวะ
- ค. ตรวจประสิทธิภาพผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test โดยใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86
- ง. วัดความเข้มข้นของ dialysate CA 125 จากน้ำยาค้างท้องช่วงกลางคืนด้วยวิธี microparticle enzyme chemiluminescent immunoassay (Roche Diagnostic, IN) โดยใช้ monoclonal antibody against CA-125 ซึ่งวัดค่าได้ต่ำสุดที่ 0.61 U/ml และสูงสุดที่ 5,000 U/ml และมี intraassay coefficient <10% และคำนวณค่า dialysate CA-125 appearance rate (U/min)
- จ. คำนวณค่าความพอเพียงของการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้ program PD Adequest 2.0 kinetic model software (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, U.S.A)

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

- ก. เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไต โรงพยาบาลพร้อมมิตร
- ข. ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

3.7.1 การสรุปข้อมูล: ข้อมูลเชิงปริมาณและวัดผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

3.7.2 การนำเสนอข้อมูล: ตารางและกราฟเปรียบเทียบ

3.7.3 การทดสอบสมมติฐาน: ใช้ข้อมูลในรูปแบบ per-protocol analysis

ก. สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายปกติ

: เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล 3 ชุด ใช้ oneway ANOVA

: เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล 2 ชุด ใช้ Paired และ unpaired t-test

ข. สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายไม่ปกติ

: เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล 3 ชุด ใช้ Kruskal-Wallis H

: เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล 2 ชุด ใช้ Wilcoxon และ Mann-Whitney U test

ค. กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

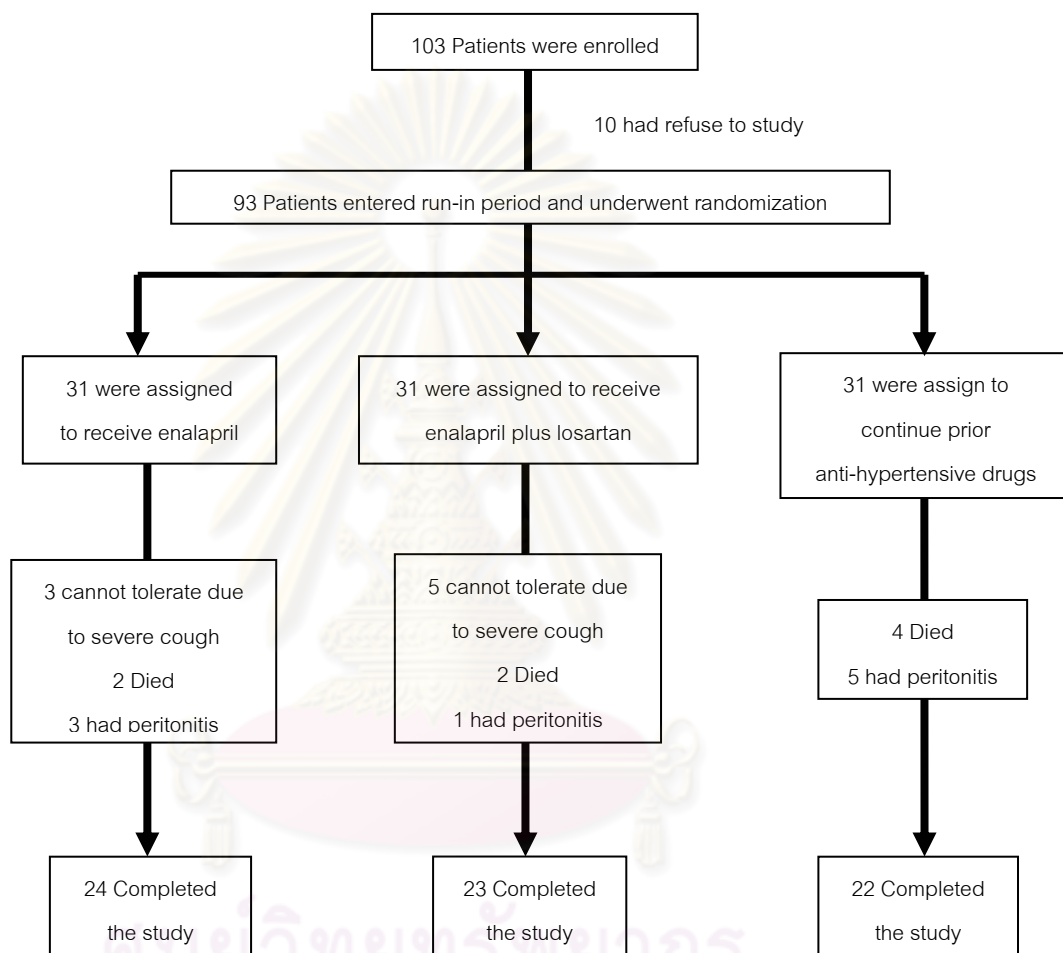
ง. การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 11.5



ศูนย์วิทยุพยาบาล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนสิ้นสุดการศึกษา



ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจากโรงพยาบาลพร้อมมิตร 103 รายเข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา ผู้ป่วย 10 รายปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษาเหลือผู้ป่วย 93 รายเข้าร่วมการศึกษา แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 31 ราย, กลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan 31 รายและเป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 31 ราย หลังจากเข้าสู่ run-in period มีผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และ 5 รายในกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีอาการไอมากโดยไม่มีสาเหตุอื่นนอกจากเป็นผลจากยาและผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลดังกล่าวได้จึงต้องคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยที่เหลือเข้าร่วมการศึกษาต่อจนสิ้นสุดที่ระยะเวลา 6 เดือนโดยในระหว่างนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril 2 รายเสียชีวิต, 3 รายเกิด peritonitis, ผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan 2 รายเสียชีวิต, 1

รายเกิด peritonitis สำหรับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเสียชีวิต 4 รายและ 5 รายเกิด peritonitis โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของการรักษา เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 24 ราย, กลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan 23 รายและกลุ่มควบคุมจำนวน 22 ราย

4.2 ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 93 ราย (ตารางที่ 9) สุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril 24 ราย, กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan 23 รายและกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 22 รายโดยไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 8 ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ยในช่วง 40-50 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องอยู่ที่ 7-8 เดือน โดยสาเหตุหลักของไตวายเรื้อรังเกิดจากเบาหวานซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยร้อยละ 50 ในแต่ละกลุ่ม สาเหตุรองลงมาคือความดันโลหิตสูงและไม่ทราบสาเหตุ นอกจากความดันโลหิตสูงแล้วโรคที่พบร่วมด้วยส่วนใหญ่เป็น ไชมันในเลือดสูงและเบาหวาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาลดความดันโลหิตจำนวน 3 ชนิดขึ้นไปโดยเป็นกลุ่ม calcium channel blocker และ hydralazine เป็นหลัก โดยค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (MAP) อยู่ที่ 98.69-105.56 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้ค่าฮีมาโตคริต (Hct) เฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 27.50-29.13 และมีการใช้ยา erythropoietin ในขนาดเฉลี่ย 3652.17-4333.33 ยูนิตต่อสัปดาห์

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

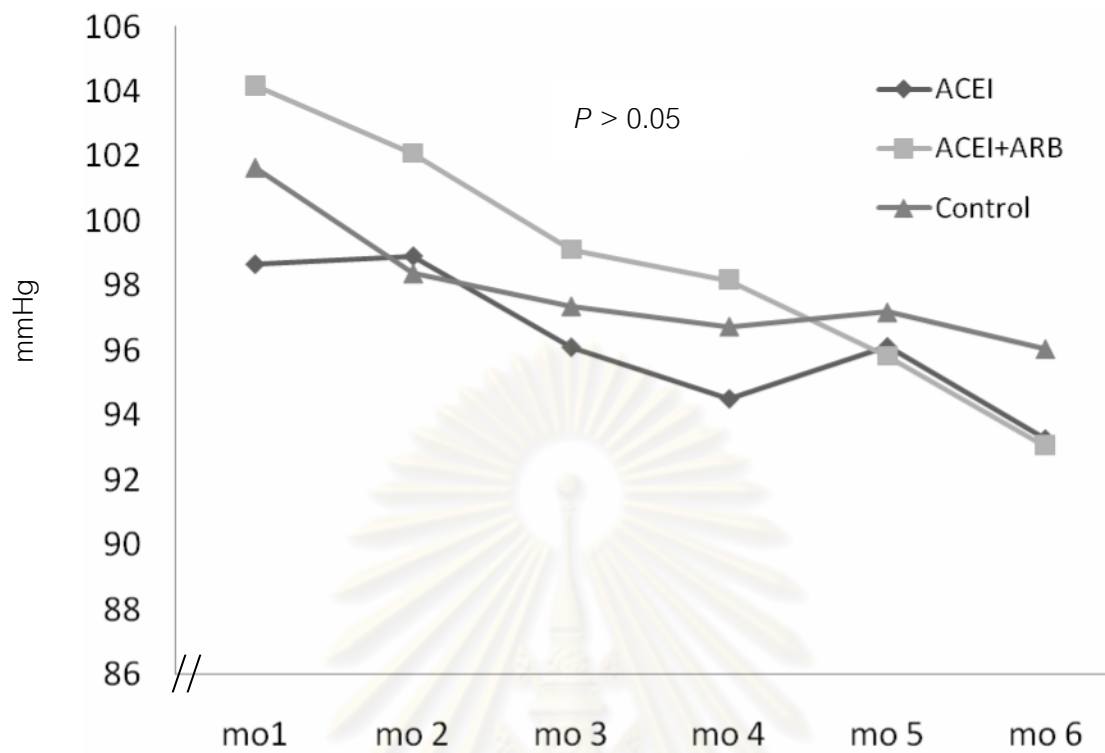
ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	ACEI	ACEI+ARB	Placebo	P
N	24	23	22	
Age --years	45.5 (13.27)	47.43 (12.80)	50.68 (10.56)	NS
Sex (M:F %)	13:11 (54.2:45.8)	12:11 (52.2:47.8)	8:14 (36.4:63.6)	
Duration of PD (mo)	7.6 (1.39)	8.0 (1.44)	7.2 (1.71)	NS
Cause of ESRD – no.(%)				
● DN	12	12	11	NS
● HTN	4	4	7	NS
● CGN	-	1	-	NS
● Obstructive uropathy	1	-	-	NS
● Other/unknown	7	6	4	NS
Comorbid_– no.(%)				
● DM	12	12	11	NS
● Dyslipid	18	16	16	NS
● HT	24	23	22	NS
● Cardiovascular	2	3	2	NS
● Cerebrovascular	1	2	1	NS
● Other	-	-	-	-
Number of anti-HT* -no.(%)				
● 1	2 (8.3)	3 (13)	2 (9.1)	
● 2	6 (25)	7 (30.43)	9 (40.9)	
● ≥ 3	16 (66.7)	13 (56.52)	11 (50)	

Characteristics	ACEI	ACEI+ARB	Placebo	P value
Type of anti-HT- no.				
● Ca channel blocker	18	20	18	
● Beta blocker	11	10	10	
● Alpha blocker	12	7	7	
● Hydralazine	20	17	15	
● Centrally acting agent	1	2	2	
Diuretics-no.	6	9	6	
SBP-mmHg	145.17 (24.07)	154.78 (20.24)	148.55 (14.56)	NS
DBP-mmHg	75.46 (7.79)	80.96 (10.55)	78.68 (8.81)	NS
MAP-mmHg	98.69 (11.79)	105.56 (9.93)	101.97 (6.44)	NS
Hct-%	27.50 (0.80)	28.02 (0.70)	29.13 (1.20)	NS
Epo dose (U/wk)	4333.33 (230.52)	3652.17 (204.77)	3954.55 (311.94)	NS

4.2.1 ผลการรักษาความดันโลหิต

เมื่อสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยทุกรายมีระดับความดันเส้นเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (รูปที่ 18, ตารางที่ 10) ไม่พบความแตกต่างในค่าเฉลี่ยของ MAP ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มตลอดระยะเวลาการศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ได้รับขนาดยาเฉลี่ย 31.7±7.2 มก.ต่อวัน, กลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan ได้รับขนาดยา enalapril เฉลี่ย 31.3±7.6 มก.ต่อวันและได้รับขนาดยา losartan เฉลี่ย 38.0±18.1 มก.ต่อวัน สำหรับกลุ่มควบคุมได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blocker และ hydralazine เป็นหลัก (ตารางที่ 11) มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้น้อยกว่า 130/80 มล.ปรอท ตามเกณฑ์ที่กำหนดจำนวน 41 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 15 ราย (ร้อยละ62.5), กลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan 15 ราย (ร้อยละ65.2) และเป็นกลุ่มควบคุมจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 50)



รูปที่ 18: แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันเส้นเลือดแดงเฉลี่ย (MAP) ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษา

ตารางที่ 10 แสดงผลการรักษาความดันโลหิตสูง

Parameters	ACEI (N=24)				ACEI+ARB (N=23)				Placebo (N=22)				P
	Pre	Post	Mean difference	P*	Pre	Post	Mean difference	P*	Pre	Post	Mean difference	P*	
SBP – mmHg	145.17 (24.07)	138.29 (19.37)	-6.88 (17.47)	0.07	154.78 (20.24)	146.43 (14.06)	-8.35 (19.38)	<0.01	148.55 (14.56)	142.86 (13.57)	-5.68 (5.91)	<0.01	0.84** 0.76† 0.54‡ 0.79¶ 0.63∥
DBP- mmHg	75.46 (7.79)	70.75 (6.12)	-4.71 (6.90)	0.051	80.96 (10.55)	70.17 (8.12)	-10.78 (9.71)	<0.01	78.68 (8.81)	72.64 (7.63)	-6.05 (8.75)	<0.01	0.04** 0.56† 0.09‡ 0.02¶ 0.48∥
MAP-mmHg	98.69 (11.79)	93.26 (8.78)	-5.43 (8.28)	<0.01	105.56 (9.93)	95.59 (7.91)	-9.97 (7.63)	<0.01	101.97 (6.44)	96.05 (5.56)	-5.92 (6.28)	<0.01	0.08** 0.282† 0.06‡ 0.06¶ 0.39∥

Data were expressed as mean (SD)

* P value for compare pre and post treatment, ** P values of mean difference among 3 groups, † P value for ACEI compare to placebo group,

‡ P value for ACEI plus ARB compare to placebo group, ¶ P value for ACEI compare to ACEI plus ARB group, ∥ P value for treatment group compare to placebo.

†† Number of anti-HT was not included diuretics.

ตารางที่ 11 แสดงยอดความดันโลหิตที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

Parameters	ACEI (N=24)		ACEI+ARB (N=23)		Placebo (N=22)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Number of anti-HT †† -no.(%)						
● 1	2 (8.3)	7 (62.5)	3 (13)	0 (0)	2 (9.1)	0 (0)
● 2	6 (25)	8 (20.8)	7 (30.43)	10 (91.3)	9 (40.9)	5 (36.4)
● ≥ 3	16 (66.7)	9 (16.7)	13 (56.52)	13 (8.7)	11 (50)	17 (50)
Type of anti-HT- no.						
● Ca channel	18	0	20	0	18	20
● Beta blocker	11	3	10	2	10	12
● Alpha blocker	12	5	7	1	7	9
● Hydralazine	20	16	17	10	15	19
● Centrally acting agent	1	0	2	1	2	2
● Diuretic	6	17	9	20	6	17

4.3 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

4.3.1 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องทางด้านหน้าที่

Modified peritoneal equilibration test

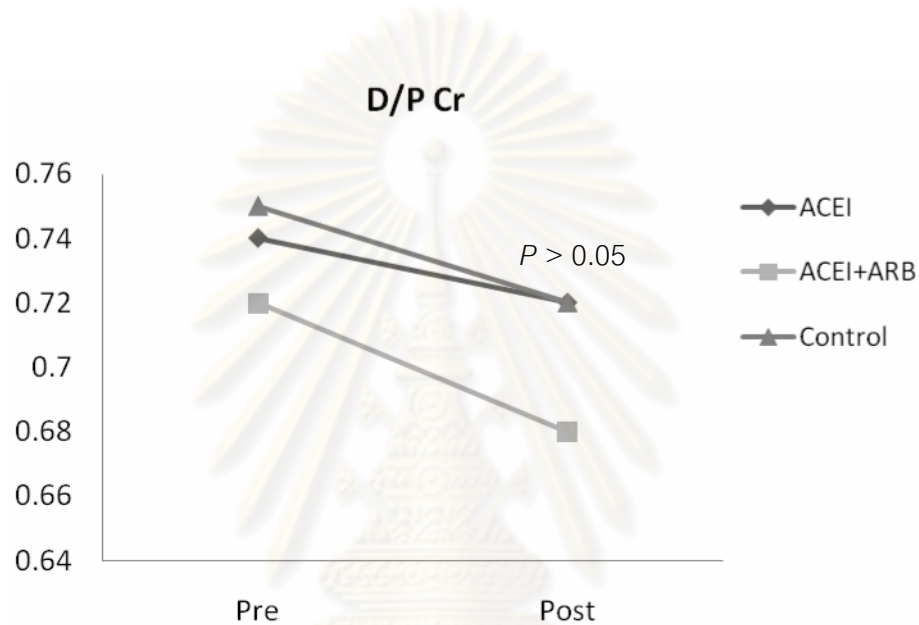
ก. ค่า D/P creatinine

ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีการลดลงของค่า D/P creatinine เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา ยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการลดลงของค่า D/P creatinine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.72 ± 0.12 vs 0.68 ± 0.11 ; $P=0.02$) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade (กลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan) กับกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของการลดลงของค่า D/P creatinine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.04 ± 0.10 vs -0.03 ± 0.10 ; $P=0.75$) (รูปที่ 19)

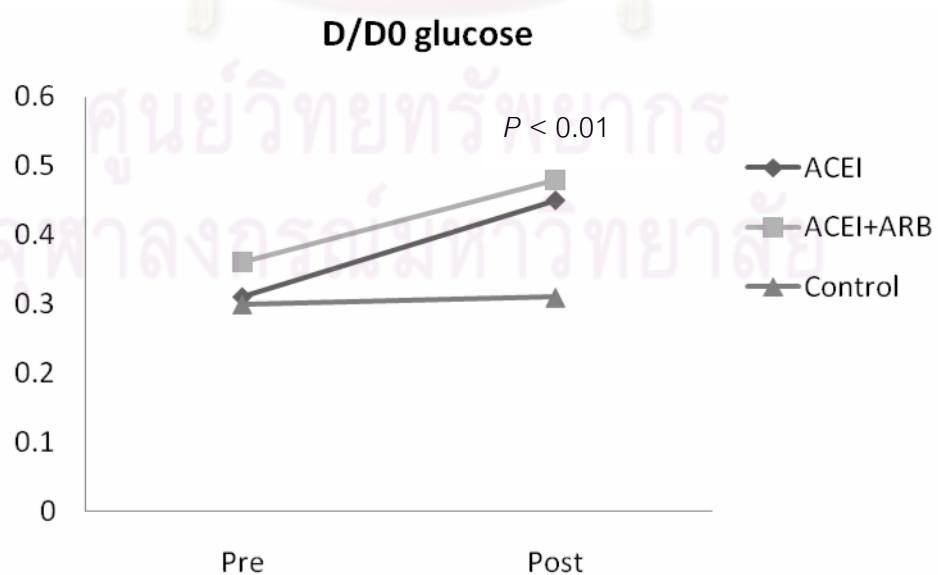
ข. ค่า D/D₀ glucose

ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีการเพิ่มขึ้นของค่า D/D₀ glucose เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า D/D₀

glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.31 ± 0.08 vs 0.45 ± 0.23 ; $P < 0.01$ และ 0.36 ± 0.13 vs 0.48 ± 0.23 ; $P = 0.02$ ตามลำดับ) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุม พบความแตกต่างของการเพิ่มขึ้นของค่า D/D₀ glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.13 ± 0.22 vs 0.01 ± 0.17 ; $P = 0.03$) (รูปที่ 20)



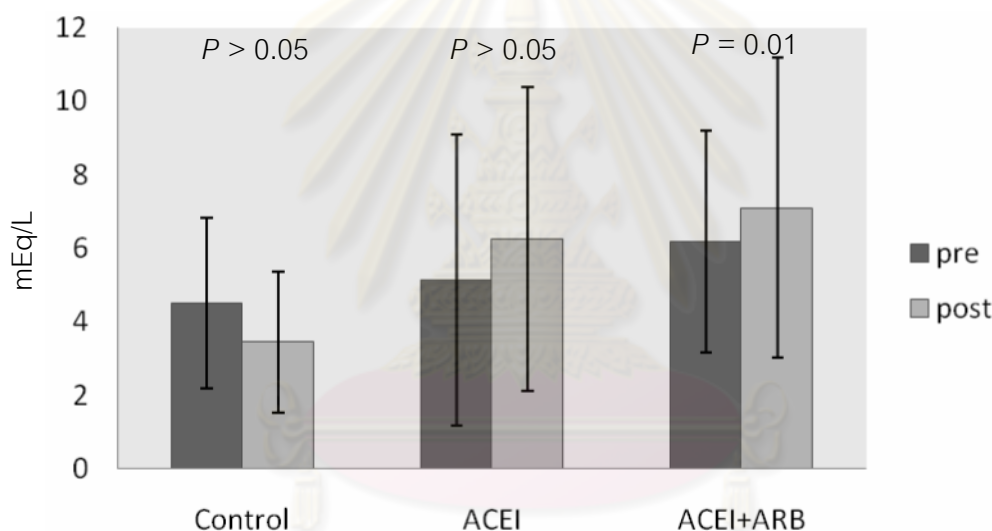
รูปที่ 19 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ D/P creatinine ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา



รูปที่ 20 แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ D/D₀ glucose ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษา

ค. ค่า Sodium dipping

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า sodium dipping แต่ไม่พบ $P > 0.05$ ังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.13±3.96 vs 6.25±4.12; P=0.08 และ 6.18±3.03 vs 7.09±4.08; P=0.28 ตามลำดับ) พบการลดลงของค่า sodium dipping ในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.50±2.32 vs 3.45±1.92; P=0.01) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า sodium dipping ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.26±3.74 vs -1.09±1.82; P<0.01)(รูปที่ 21)



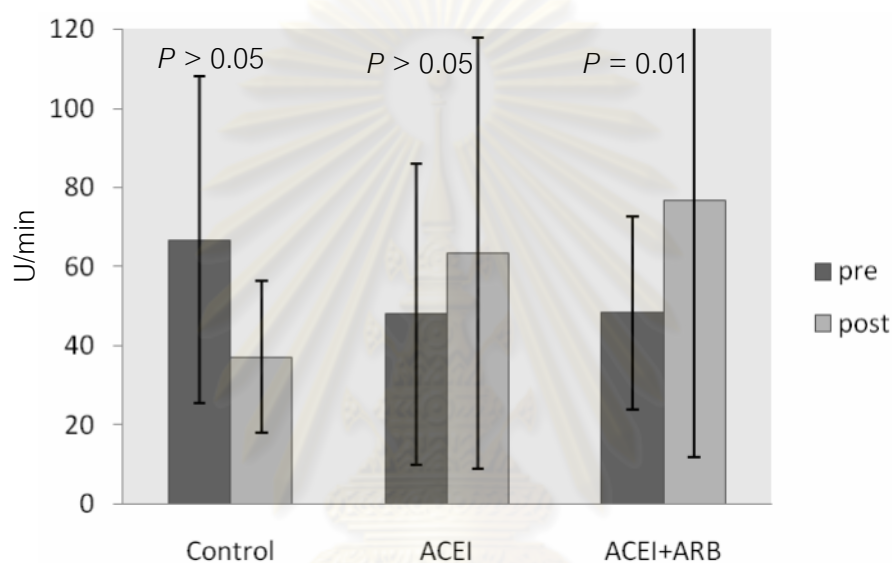
รูปที่ 21: แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ sodium dipping ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

4.3.2 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องทางด้านกายภาพ

Dialysate CA-125 appearance rate

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า dialysate CA-125 appearance rate โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan เท่านั้นที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (48.09±38.0 vs 63.50±54.49; P=0.09 และ 48.31±24.32 vs 76.72±64.88; P=0.01 ตามลำดับ) พบการลดลงของค่า

dialysate CA-125 appearance rate ในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (66.77 ± 41.31 vs 37.13 ± 19.18 ; $P < 0.01$) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า dialysate CA-125 appearance rate ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.29 ± 45.80 vs 29.65 ± 43.10 ; $P < 0.01$) (รูปที่ 22)



รูปที่ 22: แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA-125 appearance rate ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

4.4 ผลการศึกษาความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง

ก. ค่า Kt/V

พบการเปลี่ยนแปลงของค่า Kt/V ทั้ง total Kt/V, Kt/V renal, Kt/V PD ไปในทิศทางเดียวกันสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า Kt/V ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มควบคุมมีการลดลงของค่า Kt/V แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่ม นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า Kt/V ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 12)

ข. ค่า Weekly CCr

พบการเปลี่ยนแปลงของค่า weekly CCr ทั้ง weekly CCr total, weekly CCr renal, weekly CCr ไปในทิศทางเดียวกันสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า weekly CCr ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มควบคุมมีการลดลงของค่า



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 :แสดงค่าความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง Kt/v

Parameters	ACEI (N=24)				ACEI+ARB (N=23)				Placebo (N=22)				P-Value
	Pre	Post	diff	P-value*	Pre	Post	diff	P-value*	Pre	Post	Diff	P-value*	
KT/V total	2.05	1.85	-0.17	0.04	2.17	2.32	0.38	0.51	2.10	1.99	-0.11	0.50	0.35**
	(0.55)	(0.08)	(0.38)		(0.46)	(0.94)	(0.38)		(0.60)	(0.82)	(0.74)		0.73†
													0.36‡
													0.18¶
													0.64∥
KT/V PD	1.74	1.65	-0.09	0.22	1.64	1.75	0.11	0.57	1.72	1.76	0.04	0.79	0.58**
	(0.48)	(0.33)	(0.36)		(0.40)	(0.58)	(0.88)		(0.37)	(0.65)	(0.71)		0.42†
													0.78‡
													0.30¶
													0.81∥
KT/V Kr	0.28	0.23	-0.05	0.24	0.54	0.59	0.07	0.40	0.38	0.30	-0.08	0.27	0.24**
	(0.27)	(0.23)	(0.19)		(0.39)	(0.55)	(0.38)		(0.46)	(0.51)	(0.33)		0.68†
													0.17‡
													0.19¶
													0.27∥

Data were expressed as mean (SD)

* P value for compare pre and post treatment, ** P values of mean difference among 3 groups, † P value for ACEI compare to placebo group,

‡ P value for ACEI plus ARB compare to placebo group, ¶ P value for ACEI compare to ACEI plus ARB group, ∥ P value for treatment group compare to placebo.

†† Number of anti-HT are not include diuretics.

ตารางที่ 13 :แสดงค่าความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้อง weekly CCr

Parameters	ACEI (N=24)				ACEI+ARB (N=23)				Placebo (N=22)				P
	Pre	Post	diff	P*	Pre	Post	diff	P*	Pre	Post	Diff	P*	
Weekly CCr total—L/week	63.36 (19.74)	59.86 (12.38)	-3.50 (14.14)	0.24	71.31 (16.25)	76.81 (40.20)	5.50 (43.73)	0.55	64.48 (24.94)	63.34 (19.47)	-1.13 (22.42)	0.81	0.56** 0.67† 0.53‡ 0.34¶ 0.79
Weekly CCr PD—L/week	49.18 (15.20)	51.17 (9.53)	1.99 (12.31)	0.44	46.03 (12.04)	52.35 (19.80)	6.32 (27.96)	0.13	48.21 (11.99)	52.29 (10.31)	4.08 (12.71)	0.15	0.74** 0.57† 0.73‡ 0.49¶ 0.99
Weekly CCr Kr—L/week	12.50 (12.70)	8.85 (9.20)	-3.65 (9.33)	0.07	25.28 (17.03)	25.17 (26.58)	-0.62 (22.93)	0.90	17.26 (22.04)	13.06 (21.28)	-4.20 (13.31)	0.15	0.53** 0.94† 0.40‡ 0.37¶ 0.55

Data were expressed as mean (SD)

* P value for compare pre and post treatment, ** P values of mean difference among 3 groups, † P value for ACEI compare to placebo group,

‡ P value for ACEI plus ARB compare to placebo group, ¶ P value for ACEI compare to ACEI plus ARB group, || P value for treatment group compare to placebo.

†† Number of anti-HT are not include diuretics.

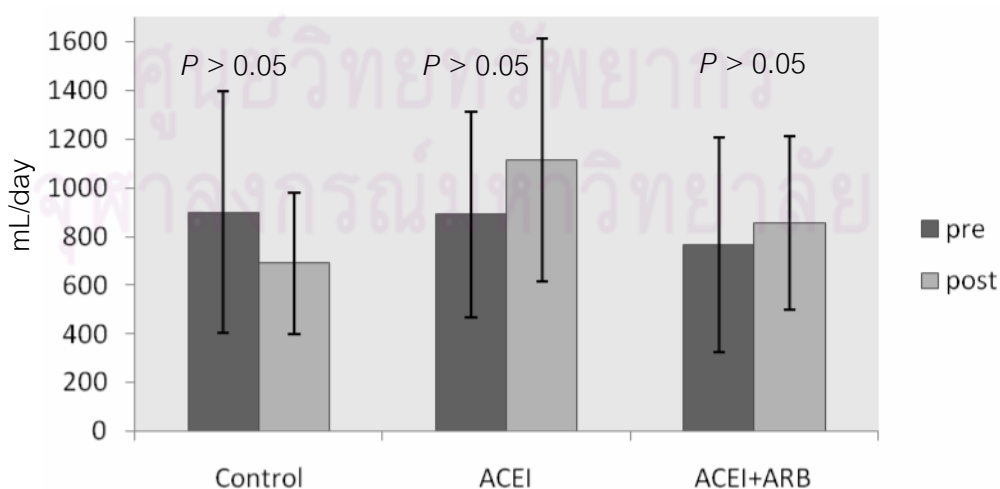
แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่ม นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า weekly CCr ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 13)

ค. ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่

เมื่อพิจารณาจากค่า weekly CCr renal พบว่ามีการลดลงของค่า weekly CCr renal ในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่ม (12.50 ± 12.70 vs 8.85 ± 9.20 ; $P=0.07$ และ 25.28 ± 17.03 vs 25.17 ± 26.58 ; $P=0.90$ และ 17.26 ± 22.04 vs 13.06 ± 21.28 ; $P=0.15$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 13)

4.5 ผลการศึกษาด้านการควบคุมสารน้ำ (Ultrafiltration)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ ultrafiltration แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (889.58 ± 420.14 vs 1114.58 ± 497.71 ; $P=0.06$ และ 765.22 ± 441.70 vs 855.65 ± 357.02 ; $P=0.26$ ตามลำดับ) พบการลดลงของปริมาณ ultrafiltration ในกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (900.0 ± 495.95 vs 690.0 ± 289.43 ; $P=0.053$) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ultrafiltration ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (159.15 ± 473.19 vs -210.0 ± 480.73 ; $P < 0.01$) (รูปที่ 23)

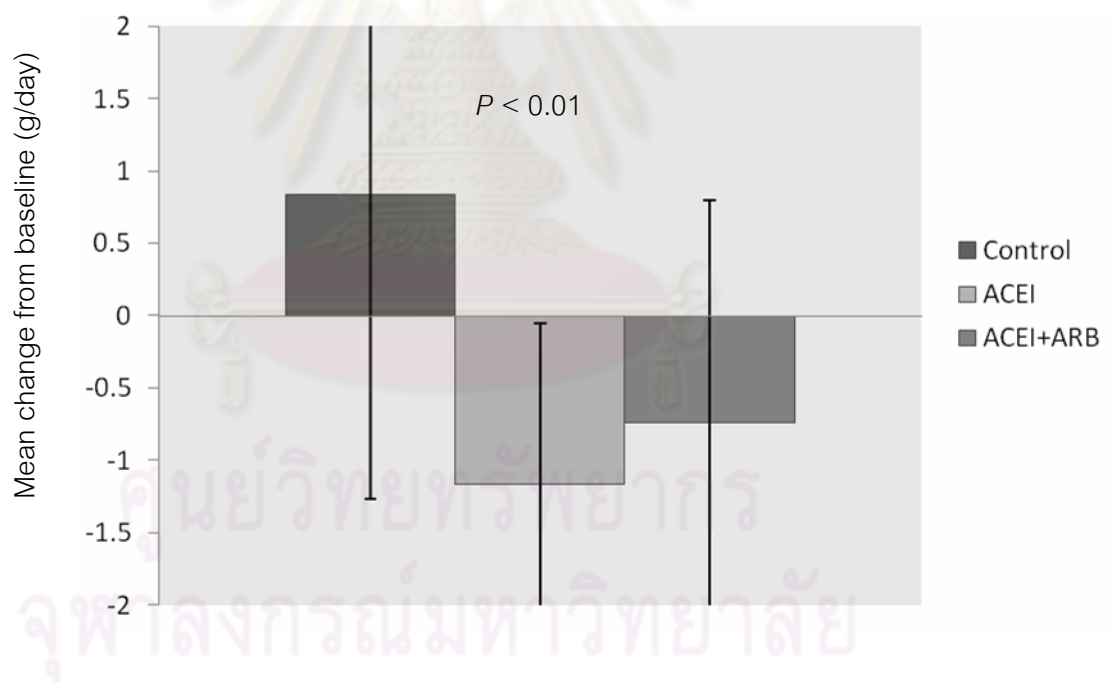


รูปที่ 23: แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ ultrafiltration ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

4.6 ผลการศึกษาด้านการโภชนาการ

ก. ค่า 24 hours dialysate protein loss

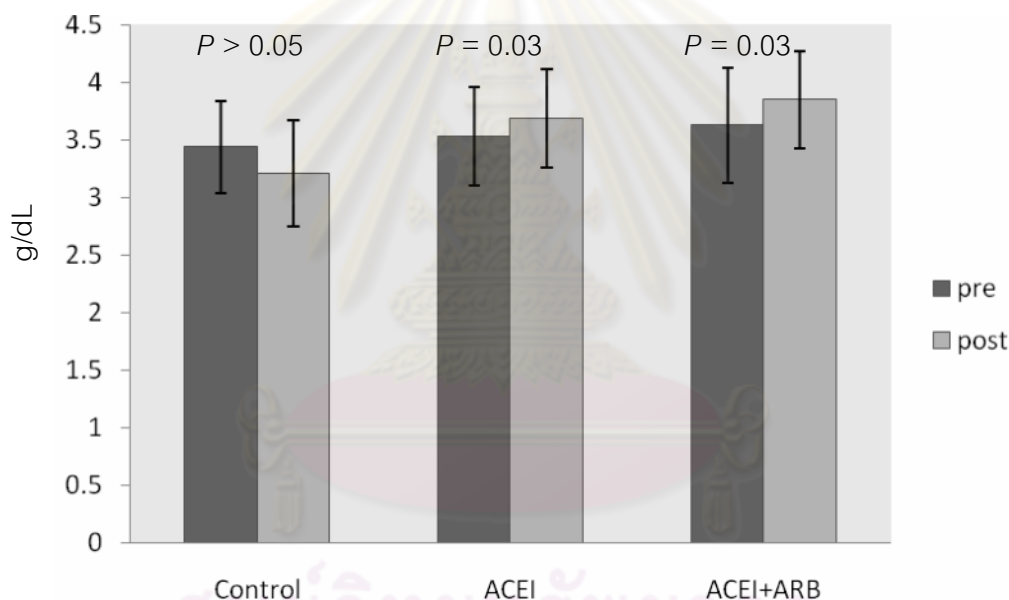
ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการลดลงของค่า 24 hours dialysate protein loss อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.83 ± 2.27 vs 3.67 ± 1.74 ; $P < 0.01$ และ 5.48 ± 2.60 vs 4.74 ± 2.28 ; $P = 0.03$ ตามลำดับ) พบการเพิ่มขึ้นของค่า 24 hours dialysate protein loss ในกลุ่มควบคุมแต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.04 ± 1.41 vs 4.88 ± 1.90 ; $P = 0.77$) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า 24 hours dialysate protein loss ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.96 ± 1.34 vs 0.84 ± 2.11 ; $P < 0.01$) (รูปที่ 24)



รูปที่ 24: แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ 24 hours dialysate protein loss ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

ข. ค่า serum albumin

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum albumin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.53 ± 0.43 vs 3.69 ± 0.43 ; $P=0.03$ และ 3.63 ± 0.50 vs 3.85 ± 0.42 ; $P=0.03$ ตามลำดับ) พบการลดลงของค่า serum albumin ในกลุ่มควบคุมแต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.44 ± 0.40 vs 3.21 ± 0.46 ; $P=0.051$) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมพบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า 24 hours dialysate protein loss ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.19 ± 0.40 vs -0.23 ± 0.52 ; $P < 0.01$) (รูปที่ 25)



รูปที่ 25: แสดงผลการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ serum albumin ก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม

ค. ค่า dietary protein index

ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีการเพิ่มขึ้นของค่า dietary protein index แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.94 ± 0.27 vs 0.95 ± 0.22 ; $P=0.92$ และ 0.90 ± 0.33 vs 0.95 ± 0.22 ; $P=0.22$ และ 0.88 ± 0.24 vs 0.93 ± 0.22 ; $P=0.39$ ตามลำดับ) นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของ

การเปลี่ยนแปลงของค่า dietary protein index ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.45 ± 0.28 vs 0.45 ± 0.26 ; $P=0.98$)

4.7 ผลการศึกษาด้านอื่น ๆ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ก. ค่าฮีมาโตคริตและขนาดยา erythropoietin

ผู้ป่วยทุกกลุ่มมีค่าฮีมาโตคริตและมีการใช้ขนาดยา erythropoietin มากขึ้น โดยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ RAAS blockade กับกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่าฮีมาโตคริตและขนาดยา erythropoietin ระหว่างทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 14)

ข. ค่า electrolyte

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum sodium และ serum potassium โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum sodium อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (137.22 ± 1.78 vs 138.83 ± 2.14 ; $P=0.01$) (ตารางที่ 14) สำหรับกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของค่า serum sodium และมีการลดลงของค่า serum potassium แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ไม่พบที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า serum calcium, serum phosphorus, serum magnesium อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทุกกลุ่ม

4.7 ผลข้างเคียง

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา enalapril และกลุ่มที่ได้รับยา enalapril ร่วมกับ losartan มีอาการไอหลังจากได้รับยา 16 และ 18 รายตามลำดับ (ตารางที่ 15) โดยไม่พบอาการไอในกลุ่มควบคุม ผลข้างเคียงดังกล่าวมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา RAAS blockade และกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ไม่พบความแตกต่างของการเกิด hyperkalemia, hypokalemia, hyponatremia, hypernatremia รวมถึงอัตราการเสียชีวิตและการเกิด peritonitis ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด 8 รายมีสาเหตุจาก sepsis 4 ราย, acute coronary syndrome 3 ราย, epidural hematoma จากอุบัติเหตุ 1 ราย โดยผู้ป่วยที่เกิด sepsis มีสาเหตุจาก bacterial peritonitis 2 ราย (เชื้อ E.coli ทั้ง 2 ราย) เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 1 รายและเป็นกลุ่มควบคุม 1 ราย สำหรับผู้ป่วยอีก 2 รายที่เกิด sepsis มีสาเหตุจาก acute bacterial pneumonia นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เกิด acute coronary syndrome 3 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 1 รายและอีก 2 รายอยู่ในกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยที่เกิด peritonitis ทั้งหมด 9 รายมีสาเหตุจากเชื้อ E.coli 4 ราย, Klebsiella pneumoniae 3 ราย, Staphylococcus aureus 1 ราย, เชื้อรา 1 ราย นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เสียชีวิตและเกิด peritonitis แล้วไม่พบผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่นๆ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 แสดงค่าฮีมาโตคริต ขนาดยา erythropoietin และค่าelectrolyte

Parameters	ACEI (N=24)				ACEI+ARB (N=23)				Placebo (N=22)				P-Value
	Pre	Post	diff	P-value*	Pre	Post	diff	P-value*	Pre	Post	diff	P-value*	
Hct -%	27.50 (3.91)	29.93 (3.37)	2.43 (3.72)	0.004	28.02 (3.35)	30.37 (3.93)	2.35 (4.84)	0.03	29.21 (5.64)	30.29 (4.78)	1.16 (3.52)	0.14	0.51** 0.24† 0.35‡ 0.95¶ 0.24
Epo dose – Unit/wk	4333.33 (1129.31)	5625.00 (2299.58)	1291.67 (2773.78)	0.03	3636.36 (1002.16)	5181.82 (2872.47)	1739.13 (2649.48)	0.009	3954.55 (1463.11)	4818.18 (2938.03)	863.64 (2356.26)	0.10	0.53** 0.58† 0.25‡ 0.57¶ 0.34
Na - mEq/L	136.70 (2.94)	137.04 (3.59)	0.33 (3.47)	0.24	137.22 (1.78)	138.83 (2.14)	1.61 (2.73)	0.01	135.55 (4.13)	137.00 (3.42)	1.45 (4.84)	0.17	0.45** 0.37† 0.90‡ 0.17¶ 0.61
K – mEq/L	3.64 (0.63)	3.95 (0.89)	0.31 (0.95)	0.12	3.66 (0.55)	3.73 (0.78)	0.07 (0.81)	0.67	3.50 (0.65)	3.46 (0.52)	-0.05 (0.93)	0.74	0.32* 0.14† 0.59‡ 0.36¶ 0.26

Data were expressed as mean (SD)

* P value for compare pre and post treatment, ** P values of mean difference among 3 groups, † P value for ACEI compare to placebo group,

‡ P value for ACEI plus ARB compare to placebo group, ¶ P value for ACEI compare to ACEI plus ARB group, || P value for treatment group compare to placebo.

†† Number of anti-HT are not include diuretics.

ตารางที่ 15: แสดงผลข้างเคียง

Adverse event	ACEI	ACEI plus ARB	Placebo	P
Cough	16/31 (51.6%)	18/31 (58.1%)	0/31 (0%)	<0.01
Hyperkalemia	2 /24 (8.3%)	1/23 (4.3%)	0	0.38
Hypokalemia	8/24 (33.33%)	10/23 (43.5%)	11/22 (50%)	0.51
Hypernatremia	0	0	0	0
Hyponatremia	3/24 (12.5%)	0/23	2/22 (9.1%)	0.24
Peritonitis	3/31 (9.7%)	1/31 (3.2%)	5/31 (16.1%)	0.23
Death	2 (6.5%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	0.72



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การบริหารยา ACEI หรือ ACEI ร่วมกับ ARB สามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อบุผนังหน้าห้องในผู้ป่วยที่เพิ่งทำการล้างไตทางหน้าห้องทั้งทางด้านหน้าที่และกายภาพ โดยผลการทดสอบ MPET พบว่าค่า D/D₀ glucose เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ค่า D/P creatinine มีแนวโน้มลดลงและค่า dialysate CA-125 appearance rate เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผลการทดสอบดังกล่าวมีแนวโน้มได้ดีในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ACEI เพียงอย่างเดียว

ถึงแม้การบริหารยา ACEI หรือ ACEI ร่วมกับ ARB ไม่สามารถชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตที่เหลืออยู่เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุมแต่พบว่าการบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB มีแนวโน้มเพิ่มความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้องโดยมีค่า total Kt/v และ total weekly CCr เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาและการบริหารยา ACEI หรือ ACEI ร่วมกับ ARB สามารถส่งเสริมภาวะโภชนาการของผู้ป่วยให้ดีขึ้นได้จากผลการลดการสูญเสียโปรตีนทางน้ำยาล้างไตและเพิ่มค่า serum albumin ในกระแสเลือด

การบริหารยา ACEI หรือ ACEI ร่วมกับ ARB ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงอันตรายต่อผู้ใช้ โดยมีเพียงอาการไอที่มากขึ้นและมีแนวโน้มในการใช้ขนาดยา erythropoietin ที่มากขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับระดับฮีมาโตคริตที่เพิ่มขึ้นด้วย

5.2 อภิปรายผล

การล้างไตทางช่องท้องอย่างถาวร (CAPD) เป็นบริการทดแทนไตลำดับแรกในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า โดย CAPD เป็นการรักษาที่ทำอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอและยังช่วยชะลอความเสื่อมของไตที่ยังเหลืออยู่ อย่างไรก็ตามเมื่อทำการล้างไตทางช่องท้องไประยะเวลาหนึ่งพบว่าเยื่อบุผนังช่องท้องของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสื่อมสภาพลง โดยมีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ภาวะ high transporter ทำให้เกิด UF failure และความไม่เพียงพอของการฟอกไต เชื่อว่ากลไกดังกล่าวเกิดขึ้นผ่านการกระตุ้น local RAAS เกิด neovascularization และ fibrosis การศึกษานี้

ได้ทำการศึกษาผลของยา ACEI และ ARB ต่อการชะลอความเสื่อมของผนังห้องโดยแก้ไขข้อบกพร่องของการศึกษาก่อนหน้า โดยทำการบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB เทียบกับ ACEI และ ยาหลอก, มีขนาดของกลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้น, เพิ่มระยะเวลาการศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน และใช้ดัชนีที่ไวในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องคือ dialysate CA-125 ร่วมกับการติดตามการทำหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องด้วยวิธี MPET ในผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด จึงสามารถเห็นผลของ RAAS blockade ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องได้ชัดเจนกว่า

การศึกษานี้เลือกใช้ยา enalapril เป็นตัวแทนของยาในกลุ่ม ACEI เนื่องจากตัวยามี bioavailability สูงทำให้ไม่ถูกรบกวนโดยการล้างไตทางช่องท้อง แม้ในปัจจุบันไม่มีข้อมูลของการขจัดยาในกลุ่ม ACEI ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องอย่างชัดเจนแต่พบว่ายาที่มีค่า bioavailability สูงจะถูกขจัดออกได้น้อย สำหรับตัวแทนของยาในกลุ่ม ARB ได้เลือกใช้ยา losartan เนื่องจากเป็นยาตัวเดียวในกลุ่มที่มีข้อมูลว่าไม่ถูกขจัดออกทางการล้างไตทางช่องท้อง และเนื่องจากการศึกษานี้มีเป้าหมายในการควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาจึงอ้างอิงตามขนาดยามาตรฐานในการรักษาความดันโลหิตสูงประกอบกับเหตุผลดังกล่าวมาถึงยาทั้งสองชนิดที่ไม่ถูกรบกวนโดยการล้างไตทางช่องท้องทำให้ผลของการยับยั้ง RAAS เกิดขึ้นจริงตามขนาดยาที่สามารถใช้ลดความดันโลหิตดังกล่าว นอกจากนี้เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าระดับความดัน MAP เฉลี่ยไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มดังนั้นผลของการเปลี่ยนแปลงค่า parameters ต่างๆในการติดตามความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องจึงสามารถอธิบายจากผลของการยับยั้ง RAAS มากกว่าที่จะเป็นผลจากการลดความดันโลหิตเป็นหลัก

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้เป็นผลการวิเคราะห์ในรูปแบบของ per-protocol analysis เนื่องจากปัจจัยกวนอื่นได้แก่ การเกิด peritonitis จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องได้ในความรุนแรงที่แตกต่างกันจึงต้องคัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไป นอกจากนี้ตลอดการศึกษามีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ ดังที่กล่าวมาแล้วจึงไม่สามารถทำการวิเคราะห์ในรูปแบบของ intention-to-treat analysis ได้ อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดต้องออกจากการศึกษาอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยาเลย

ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องจากการศึกษาก่อนหน้าในปีค.ศ. 2004 โดย Coronel และคณะ^[15] ซึ่งใช้ irbesartan ขนาด 145±72 มก.ต่อวันเป็นเวลา 30 วันในผู้ป่วย 15 รายที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลาานเฉลี่ย 1-3 ปี พบว่าสามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องและเพิ่มค่าการขจัดครีอะตินินทางผนังหน้าท้อง (peritoneal CCr) แต่กลับให้ผลลดค่า peritoneal Kt/v urea ทำให้ไม่สามารถสรุปผลของ irbesartan ในแง่ solute transport ได้ ขณะที่ผลการศึกษาต่อมาในปีค.ศ. 2006 โดยวีระศักดิ์และคณะ^[18] ซึ่งใช้ cardesartan ขนาด 8-16 มก.ต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย 7 รายที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลาานเฉลี่ย 6 เดือนถึง 3 ปี พบว่าสามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้อง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ solute transport และ ultrafiltration นอกจากนี้จากการศึกษาของ Coronel และคณะตั้งแต่ปีค.ศ. 1989^[14] ได้ทำการศึกษาโดยให้ captopril 50 มก.ต่อวันเป็นระยะเวลา 1 เดือนในผู้ป่วย 12 รายที่ทำ CAPD พบว่ามีการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องลดลงโดยไม่มีผลต่อระดับ serum creatinine จะเห็นว่าจากการศึกษาที่มีการติดตามเป็นระยะสั้นเป็นเวลาน้อยกว่า 3 เดือนพบว่าการใช้ยาที่ยับยั้งระบบ RAAS สามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องแต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงด้านการแลกเปลี่ยนสาร

สำหรับการศึกษาถึงผลของยาที่ยับยั้งระบบ RAAS ในระยะเวลานานขึ้นส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ดังเช่นการศึกษาในปีค.ศ. 2007 โดย Krediet^[19] และคณะทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ทำ CAPD อย่างน้อย 2 ปีทั้งหมด 36 รายที่ได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นเวลาต่อเนื่อง 2 ปีจำนวน 30 ราย พบว่ามีการขจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งวัดเป็น mass transfer area coefficient (MTAC) ของยูเรียและครีอะตินินลดลง ขณะที่ผลการศึกษาในปีค.ศ. 2009 โดย Kolesnyk^[79] และคณะทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ทำ CAPD อย่างน้อย 2 ปี จำนวน 120 รายที่ได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีอัตราการเกิด high transport ที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยาโดยผู้ป่วยที่ได้รับยานานที่สุดอยู่ที่ 4 ปี จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นว่าเมื่อมีการใช้ยาที่ยับยั้งระบบ RAAS เป็นระยะเวลาที่นานขึ้นจะส่งผลต่อ solute transport โดยสามารถลดค่า D/P creatinine และลดอัตราการเกิด high transport ได้

ข้อสรุปจากการศึกษาข้างต้นเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาของผู้วิจัยครั้งนี้จะเห็นว่าด้วยการติดตามการรักษาที่นานขึ้นเป็นระยะเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยใหม่ que เริ่มทำการฟอกไตทางช่องท้อง เพื่อลดปัจจัยกวนจากการเกิดภาวะ high transport ซึ่งสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ทำการฟอกไตทางช่องท้อง พบว่าสามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum albumin ในกระแสเลือดและเพิ่ม ultrafiltration ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในแง่ solute transport พบว่าค่า D/Do glucose เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและค่า D/P creatinine มีแนวโน้มลดลงรวมถึงความเพียงพอของการล้างไตทางช่องท้องมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ถึงแม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา ACEI ร่วมกับ ARB ดังนั้นหากทำการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลาที่นานขึ้นน่าจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของ solute transport ที่ชัดเจนขึ้นและเห็นผลจากการใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB เมื่อเทียบกับการใช้ยา ACEI เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้จะเห็นผลระยะยาวในแง่ของภาวะโภชนาการซึ่งสัมพันธ์กับการลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องเช่นกัน

สำหรับผลการเปลี่ยนแปลงของค่า dialysate CA-125 appearance rate ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการบริหารยา ACEI ร่วมกับ ARB นั้นสามารถอธิบายได้จากผลของการยับยั้งระบบ RAAS ทำให้การเกิด neoangiogenesis ลดลงร่วมกับมีการฟื้นตัวของ mesothelial cell หลังการบาดเจ็บ (remesothelialization) ทำสามารถผลิต CA-125 ได้และทำให้ค่าที่ตรวจพบมีมากขึ้น ต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาซึ่งผลจากการเกิด neoangiogenesis ร่วมกับการเกิดการบาดเจ็บของ mesothelial cell ซ้ำๆโดยไม่มี การยับยั้ง local RAAS ทำให้กลไก remesothelialization นั้นเสียไปเกิดเป็นพังผืดตามมา จึงไม่สามารถผลิต CA-125 ได้ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยในการใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB ในผู้ป่วย CAPD

5.3 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากระยะเวลาในการได้รับยาเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งต่อผลการรักษา ดังนั้นควรทำการติดตามการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น นอกจากนี้ควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยขึ้นเนื่องจาก drop out rate ที่สำคัญคือการเกิด peritonitis สำหรับการศึกษาระยะยาวในแง่ของภาวะโภชนาการนั้นควรทำการเก็บข้อมูลในส่วน of subjective และ objective assessment

เช่น SGA (subjective global assessment), anthropometry เป็นต้น รวมถึงประเมินความสัมพันธ์ในแง่ของการใช้ยาขับยั้งระบบ RAAS กับภาวะโภชนาการและอัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีการกระตุ้นขบวนการอักเสบในร่างกายจากภาวะต่างๆ เช่น uremia หรือ bioincompatibility ของน้ำยาล้างไต เป็นต้น ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่มากกว่าคนปกตินำไปสู่การเกิด MIA syndrome (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) และอัตราการทุพพลภาพมากขึ้น

ในการยืนยันผลที่เกิดจากการยับยั้ง RAAS ว่าเกิดขึ้นจริงอย่างมีประสิทธิภาพอาจทำการส่งระดับ plasma renin activity, plasma aldosterone นอกจากนี้ในปัจจุบันมี commercial kit สำหรับใช้ตรวจ cytokine marker ต่างๆ และเนื่องจาก TGF- β เป็น marker ที่สำคัญในกระบวนการเกิด fibrosis จึงอาจใช้วิธีตรวจติดตามจากการเปลี่ยนแปลงของค่าดังกล่าวร่วมด้วย

สำหรับการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงในด้านกายภาพนั้นอาจเพิ่มการตรวจดูปริมาณ exfoliated mesothelial cell ที่หลุดลอกออกมาควบคู่ไปกับการตรวจค่า dialysate CA-125 เพื่อบอกถึง mesothelial cell mass อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากนี้ในขั้นตอนของการตรวจ dialysate CA-125 สามารถทำการตรวจโดยใช้น้ำยาจากการทำ MPET ได้และนำมาคำนวณ dialysate CA-125 appearance rate ซึ่งจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการบันทึกระยะเวลาล้างน้ำยาในช่องท้องในผู้ป่วยบางรายได้

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] ทวี ศิริวงศ์และคณะ. แนวปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง. ม.ป.ท., 2550
- [2] Candido R, Burrell LM, Karin A, Jandeleit D, Copper ME. Vasoactive peptides and the kidney. Chapter 16 in The Kidney Brenner BM (editors), Seventh edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia USA 2004:663-726.
- [3] Ardaillou R, Chansel D. Synthesis and effects of active fragment of angiotensin II. Kidney Int 1998;52:1458-68.
- [4] ศุภชัย จิตติอาชากุล. การล้างไตทางช่องท้อง. กรุงเทพฯ: บั๊คเน็ต, 2544
- [5] Gibbons GH, Pratt RE, Dzan VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia Autocrine transforming growth factor- β , expression determines growth response to angiotensin II, J Clin Invest 1992;90:456-61.
- [6] Border WA, Noble NA. TGF β in kidney fibrosis: a target for gene therapy. Kidney Int 1997;51:1388-96.
- [7] Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF β overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. Kidney Int 1998;54: 1570-80.
- [8] Rizkalla B, Forbes JM, Cooper ME, Cao Z. Increased renal vascular endothelial growth factor and angiopoietins by angiotensin II infusion is mediated by both AT1 and AT2 receptors. J Am Soc Nephrol 2003;14:3061-71.
- [9] Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. Am J Kidney Dis 1999;33:105-10.
- [10] Honda K, Nitta K, Horita S, Yamura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal fibrosis patients with low ultra-filtration. Nephrol Dial

Transplant 1999;14:1541-9.

- [11] Yao Q, Lindholm B, Qian J. Inhibition of the effect of high glucose (HG) on the expression of Smad in human peritoneal mesothelial cells [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2003;14:215A.
- [12] Duman S, Wieczorowska TK, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. Adv Perit Dial 2004;20:32-6.
- [13] Suater M, Cohen CD, Wörnle M, Mussack T, Ladurner R, Sitter T. ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells. Perit Dial Int 2007; 27:167-72
- [14] Coronel F, Hortal L, Naranjo P, Cruceyra A, Barrientos A. Captopril, proteinuria and peritoneal leakage in diabetic patients. Nephron 1989;51:443.
- [15] Coronel F, Berni A, Cigarrán S, Calvo N, Herrero JA. Effects of angiotensin II receptor blocker (Irbesartan) on peritoneal membrane functions. Adv Perit Dial 2004;20:27-30.
- [16] Ripley EB, Gehr TW, Kish CW, Sica DA. Hormonal, blood pressure, and peritoneal transport response to short-term ACE inhibition. Perit Dial Int 1994;14:378-83.
- [17] Agraharkar M, Du Y, Man WC, Henry S, Kuo TF, Ahuja T. Angiotensin II receptor blockade (ARB) and peritoneal protein loss in peritoneal dialysis patients [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2003;14:858A.
- [18] Jearnsujitwimol V, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T, Wathanavaha A, Pansin P. The effect of angiotensin II receptor blocker on peritoneal membrane transports in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. J Am Assoc Thai 2006;89(Suppl 2):S188-95.
- [19] Krediet RT, Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, Cessie SL. Impact of ACE inhibitors

- and All receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2007;27:446-53.
- [20] เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, สมชาย เขียมอ่อน. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. ใน กึ่งเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ เกรียง ตั้งสง่า สมชาย เขียมอ่อน บรรณาธิการ. Practical dialysis, หน้า 591-767. กรุงเทพฯ: Text and Journal Publication, 2545.
- [21] Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. Am J Kidney Dis 1999;33:105-10.
- [22] Ma LJ, Yang H, Gaspert A, Carlesso G, Barty MM, Davidson JM, et al. Transforming growth factor –beta-dependent and –independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in beta6(-/-) mice. Am J Pathol 2003;163:1261-73.
- [23] Davies SJ. Monitoring of long-term peritoneal membrane function. Perit Dial Int 2001;21: 225-30.
- [24] Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? Kidney Int 1998;54(6):2207-17.
- [25] Heimbürger O, Wang T, Lindholm B. Alterations in water and solute transport with time on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1999;19(Suppl 2):S83-90.
- [26] Dobbie JW. Morphology of the peritoneum in CAPD. Blood Purif 1989;7:74-85.
- [27] Lo WK, Brendolan A, Prowant BF, Moore HL, Khanna R, Twardowski ZJ, et al. Changes in the peritoneal equilibration test in selected chronic peritoneal dialysis patients. J Am Soc Nephrol 1994;4:1466-74.
- [28] Davies SJ, Bryan L, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 498-506.

- [29] Yoshino A, Honda M, Fukuda M, Araki Y, Hataya H, Sakazume S, et al. Changes in peritoneal equilibration test values during long-term peritoneal dialysis in peritonitis-free children. Perit Dial Int 2001;21:180-5.
- [30] Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2001;12:1046-51.
- [31] Churchill DN, Thorpe KE, Nolph KD, Keshaviah PR, Oreopoulos DG, Page D. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients. The Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. J Am Soc Nephrol 1998;9:1285-92.
- [32] Devuyst O. New insights in the molecular mechanisms regulating peritoneal permeability. Nephrol Dial Transplant 2002;17:548-51.
- [33] Mortier S, DeVriese AS, Lameire N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane implications for more biocompatible dialysis solutions. Blood Purif 2003;21:14-23.
- [34] Williams GT. Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:470-9.
- [35] Williams JD, Craig KJ, Ruhland C, Topley N, Williams G. The Biopsy Registry Study Group. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. Kidney Int 2003;64(Suppl 88):S43-9.
- [36] Albrektsen GE, Wideroe TE, Nilsen TI, Romundstad P, Radtke M, Hallan S, et al. Transperitoneal Water transport before, during, and after episodes with infectious Peritonitis in patients treated with CAPD. Am J Kidney Dis 2004;43:485-91.
- [37] Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. Impact of

- peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 1999;19(Suppl2): S91-4.
- [38] Breborowicz A, Oreopoulos DG. Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1995;15(Suppl 7):S76-85.
- [39] Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int 1992;41:1320-32.
- [40] Tzamaloukas AH. Peritoneal toxicities of hypertonic dextrose dialysate. Adv Perit Dial 1999;15:217-21.
- [41] Mortier S, Lameire N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane implications for more biocompatibility dialysis solutions. Blood Purif 2003;21:14-23.
- [42] Jorres A, Bender TO, Witowski J. Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium. Perit Dial Int 2000;20(Suppl 5):S19-22.
- [43] Chan TM, Yung S. Studying the effects of new peritoneal dialysis solutions on the peritoneum. Perit Dial Int 2007; 27(Suppl 2):S87-93.
- [44] Mortier S, Lameire N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane implications for more biocompatibility dialysis solutions. Blood Purif 2003;21:14-23.
- [45] Jorres A, Bender TO, Witowski J. Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium. Perit Dial Int 2000;20(Suppl 5):S19-22.
- [46] Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasekawa T, Takazoe K, Katoh N, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. Kidney Int 1997; 51:182-6.
- [47] Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal

- mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. Adv Perit Dial 1990;6:3-12.
- [48] Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultrafiltration. Nephrol Dial Transplant 1999;14:1541-9.
- [49] Andreas Fusshoeller. Histomorphological and functional changes of the peritoneal membrane during longterm peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 2008;23:19–25.
- [50] Candido R, Burrell LM, Karin A, Jandeleit D, Copper ME. Vasoactive peptides and the kidney. Chapter 16 in The Kidney Brenner BM (editors) ,Seventh edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia USA 2004 :663-726.
- [51] Ardaillou R, Chansel D. Synthesis and effects of active fragment of angiotensin II. Kidney Int 1998; 52:1458-68.
- [52] Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. Pharm Rev 2000 ;52:639-72.
- [53] Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. Am J Kidney Dis 1999;33:105-10.
- [54] Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor β in human disease. N Engl J Med 2000;342:1350-8.
- [55] Noh H, Kim HJ, Yu MR, Ha H, Lee HB. Renin angiotensin system in human peritoneal mesothelial cells [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2003;14:218A.
- [56] Duman S, Gunal AI, Sen S, Asci G, Ozkahya M, Terzioglu E, et al. Does enalapril

- prevent peritoneal fibrosis induced by hypertonic (3.86%) peritoneal dialysis solution?. Peri Dial Int 2001;21:219-24.
- [57] Duman S, Sen S, Asci G, Basci A, Akcicek F. Effect of valsartan versus lisinopril on peritoneal alterations in rats [Abstract]. Perit Dial Int 2002;22:112.
- [58] Duman S, Sen S, Duman C, Asci G, Basci A, Akcicek F. Improvement of peritoneal alterations induced by hypertonic PD solutions by ACE inhibitors and by AR blockers [Abstract]. Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 4): S474.
- [59] Duman S. The renin-angiotensin system and peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2004; 24:5-9.
- [60] Kumano K, Go M, Ning H, Sakai T. Effect of vasodilators on peritoneal solute and fluid transport in rat peritoneal dialysis. Adv Perit Dial 1996;12:27-32.
- [61] Imai H, Nakamoto H, Ishida Y, Yamanouchi Y, Inoue T, Okada H, et al. Renin-angiotensin system plays an important role in the regulation of water transport in the peritoneum. Adv Perit Dial 2001;17:20-4.
- [62] Favazza A, Motanaro D, Messa P, Antonucci F, Gropuzzo M, Mioni G. Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril, and nifedipine. Perit Dial Int 1992;12:287-91.
- [63] Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2000;11:556-64.
- [64] Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. J Am Soc Nephrol 2001;12:2158-62.
- [65] Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 2002; 62:639-47.

- [66] Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2001;12:2450-7.
- [67] Szeto CC, Wong TYH, Chow KM, Leung CB, Li PK. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. Nephrol Dial Transplant 2003;18:977-82.
- [68] Li PK, Cheng YL. Therapeutic options for preservation of residual renal function in patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2007;27(Suppl 2):S158-63.
- [69] Li PK, Chow KM, Wong TYH, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. Ann Intern Med 2003;139:105-12.
- [70] Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effect of an angiotensin II receptor blocker, valsartan , on residual renal function in patients on CAPD. Am J Kidney Dis 2004;43:1056-64.
- [71] Li PK, Chow KM. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world-an Asian perspective. Perit Dial Int 2001;21(Suppl 3):S307-13.
- [72] Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, Lindholm B, Bergström J, Palmblad J, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumor necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure?. J Intern Med 1999;246:503-7.
- [73] Davies SJ, Brown B, Bryan J, Russell GI. Clinical evaluation of the peritoneal equilibration test: a population-based study. Nephrol Dial Transplant 1993;8:64-70.
- [74] Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, et al.

The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. Kidney Int 1995;48:866-75.

- [75] Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. Kidney Int 1995; 47:1187-98.
- [76] Davies SJ. Peritoneal solute transport--we know it is important, but what is it?. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1120-3.
- [77] Pannekeet MM. Peritoneal fluid markers of mesothelial cells. Adv Renal Replace Ther 1998;5:205-11.
- [78] Visser CE, Brouwer JJ, Betjes MG, Kooman GC, Beelen RH, et al. Cancer Antigen-125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 1995;10:64-9.
- [79] Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. A positive effect of ACE inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patient. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:272-7.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก: ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง

“ผลของยาอินนาลาพิลและโลซาทาน

ต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อบุช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง”

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับ
วันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการ
ทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์
ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาส
เพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วย
ความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ
ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่
ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและ
ประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มี
การตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงใน เอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัยตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ข. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

ผลของยาอินนาลาพิลและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อปอดในผู้ป่วยที่ล้างไต ทางช่องท้อง

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงวรรณวรรณ วรรณทวาทศ

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬา

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 202 ในเวลาราชการ

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารฉบับนี้

คำชี้แจงเกี่ยวกับการเสื่อมของผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีที่ได้ผลดีและสะดวก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนหลังฟอกไตทางช่องท้องไประยะหนึ่งจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้วิธีการล้างไตทางเส้นเลือด เนื่องจากเกิดความเสื่อมของผนังหน้าท้องจนไม่สามารถดื่มน้ำและของเสียได้เพียงพอ ปัจจุบันมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็ม(สำหรับยากุ่มดังกล่าว ด้วยยาที่นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ได้แก่ยาอินนาลาพิลและยาโลซาทาน)สามารถชะลอความเสื่อมของผนังหน้าท้อง รวมถึงชะลอความเสื่อมของหน้าที่การทำงานของไตที่เหลืออยู่ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การศึกษา

เพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยากลุ่มดังกล่าวจึงก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า อีนาลาพิล และ โลซาทาน

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาผลของยาอีนาลาพิลและโลซาทานว่าสามารถการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้องหรือไม่
จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ในประเทศไทย) คือ 90 คน

แหล่งทุนวิจัย : ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อตรวจสุขภาพร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกการรับและคืนยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย แพทย์จะอธิบายถึงผลดี, ผลเสียของการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และได้รับการตรวจประสิทธิภาพผนังหน้าท้อง รวมถึงเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับการทำงานของไต ระดับเกลือแร่ และตรวจปัสสาวะ จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้เข้าสู่กลุ่มที่หนึ่งคือได้รับยาลดความดันโลหิตอีนาลาพิล หรือกลุ่มที่สองคือได้รับยาอีนาลาพิลและโลซาทาน หรือเข้าสู่กลุ่มที่สามคือกลุ่มควบคุม ซึ่งจะได้รับยาลดความดันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มที่มีผลยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซิลแอลโดสเตอโรน จากนั้นจะมีการตรวจติดตามอาการข้างเคียง ระดับความดันโลหิต ระดับเกลือแร่เป็นระยะจนปรับยาได้ขนาดสูงสุด ซึ่งหากผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอีนาลาพิลหรือโลซาทานมีการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นอยู่เดิมจะมีการปรับลดยาดังกล่าวลง เมื่อปรับระดับ

ยาที่ใช้ในการวิจัยได้ขนาดสูงสุดแล้วผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดดังกล่าวต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลา 6 เดือน จากนั้นจะทำการตรวจประสิทธิภาพผนังหน้าท้องซ้ำเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยา ซึ่งในระหว่างที่ได้รับยาข้างต้นจะมีการนัดตรวจติดตามเช่นเดิมเป็นระยะ

รายละเอียดของการติดตาม

- นัดตรวจติดตามครั้งแรกหลังทำการตรวจผนังหน้าท้องและปรับยาแล้วเป็นเวลา 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการตรวจติดตามทุกสัปดาห์เพื่อปรับยาจนครบ 4 สัปดาห์ จากนั้นจะนัดติดตามทุก

1 เดือน จนครบ 6 เดือนโดยในแต่ละครั้งที่นัดติดตามจะต้องมีการเจาะเลือดผู้ป่วยครั้งละ 5 มล. เพื่อทำการตรวจค่าการทำงานของไตและระดับโปแทสเซียม ยกเว้นการนัดที่ 6 เดือนจะมีการเจาะเลือด 10 มล. เพื่อทำการตรวจค่าการทำงานของไตและระดับโปแทสเซียม ตรวจผนังหน้าท้องและความพอเพียงของการฟอกไต

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยา อื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์หรือซื้อยาจากร้านขายยา หากไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีนหรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาที่ท่านได้รับ ดังนั้นไม่ว่ากรณีใดก็ตาม ท่านควรแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การรับประทานยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาทั้งหมด ดังนี้

ยาอีนาลาพิลมีข้อมูลที่แสดงว่าอาจมีผลให้เกิดอาการไอ ความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน ผื่นผิวหนัง ภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อน(บวมบริเวณใบหน้า จมูก คอ ริมฝีปาก ลิ้น และระบบทางเดินหายใจส่วนบน)มักเกิดขึ้นภายใน 2-3 ชั่วโมงแรกของ

การได้รับยาครั้งแรก ภาวะอื่นๆที่พบได้น้อยมากได้แก่ สูญเสียการรับรส เม็ดเลือดขาวต่ำ พิษต่อตับ

ยาโลซาทาน มีข้อมูลที่แสดงว่าอาจมีผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน สำหรับผลข้างเคียงด้านอาการไอและภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนพบได้น้อย นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดอาจพบอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่ถูกรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด ศึกษารายงานแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยของท่านในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ท่านต้องรายงานให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที

นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดสามารถมีผลต่อการตั้งครรภ์ได้ ดังนั้นผู้ป่วยหญิงทุกรายจะต้องคุมกำเนิดและมีการตรวจการตั้งครรภ์ในทุกเดือนที่มาตรวจในผู้ป่วยที่คุมกำเนิดโดยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การทำหมัน

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืดและโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัยแพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

เหตุผลที่เชิญเข้าร่วมโครงการนั้นคาดหวังว่าการเข้าร่วมงานวิจัยนี้อาจจะลดความเสี่ยงของผนังห้องท่อนของผู้ป่วย ทำให้ยังคงประสิทธิภาพของผนังห้องท่อนในการแลกเปลี่ยนสารและน้ำไว้และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้ผลที่ได้จากการวิจัยนี้จะสามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆต่อไปในอนาคต เพื่อการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยไตวายและพัฒนาวงการแพทย์ไทยต่อไป

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์
- ขอให้ท่านแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา หรือการซื้อยาจากใบสั่งแพทย์ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย

- ขอให้ท่านแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมนักวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงวรรณวรรณ วรรณทวาทศ ที่เบอร์ 086-9150008 ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านจะได้รับยาอีนาลาพิล หรือ โลซาทาน ตามโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย รวมถึงหากเกิดอาการข้างเคียงใดๆผู้วิจัยจะให้การรักษาโดยไม่ต้องรอการพิสูจน์ว่าเป็นผลจากการรักษา (ค่าใช้จ่ายในการรักษา และค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากกรวิจัยครั้งนี้
- มีการติดเชื้อของผนังหน้าท้องเกิดขึ้น เนื่องจากการติดเชื้อเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผนังหน้าท้องเสื่อม และจะไม่สามารถประเมินผลของการให้ยาได้ในช่วงเวลาดังกล่าว

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬา (หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก)

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้

2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพล บังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 02-2564455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาว วรราชวรรณี วรรณทวาทศ
 วัน เดือน ปีเกิด 20 สิงหาคม พ.ศ. 2522
 ภูมิลำเนา กรุงเทพฯ

ประวัติการศึกษา

ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนอัสสัมชัญศึกษา (พ.ศ.2528 -2534)
 ชั้นมัธยมศึกษา โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา (พ.ศ.2535 – 2537)
 แพทย์ศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (พ.ศ.2538 - 2543)
 วุฒิบัณฑิตสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (พ.ศ.2547 – 2550)
 (พ.ศ.2551 - ปัจจุบัน)

ประวัติการปฏิบัติงาน

แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ พ.ศ. 2547-2550
 กำลังศึกษาอายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาวิชาโรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิทยพัชกร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย