

ผลของโซเดียมไฮโอซัลเฟตต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect Of Sodium Thiosulfate On Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients
Undergoing Chronic Hemodialysis

Mr. Donlawat Saengpanit



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 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของโซเดียมไอโอซัลเฟตต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด
โดย	นายดลวัฒน์ แสงพานิชย์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ วรฤทธิ์ เลิศสุวรรณเสรี)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ อติศวี ทัศนรงค์)

ดลวัฒน์ แสงพานิชย์ : ผลของโซเดียมไธโอซัลเฟตต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด (Effect Of Sodium Thiosulfate On Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Chronic Hemodialysis) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ดร. พญ. ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์, 42 หน้า.

ที่มาและวัตถุประสงค์: ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นตัวพยากรณ์การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด และมีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตถูกนำมาใช้ชะลอภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาผลของยาต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาดังกล่าวต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง วัดโดย Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) รับผิดชอบเข้ามา รูปแบบการศึกษาเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม สุ่มเป็นสองกลุ่ม แบ่งเป็น กลุ่มรักษา คือได้รับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือด ขนาด 12.5 กรัม ในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 24 สัปดาห์ จำนวนผู้ป่วย 24 ราย และ กลุ่มควบคุม จำนวนผู้ป่วย 26 ราย ผู้ป่วยได้รับการตรวจ CAVI พลศาสตร์การไหลเวียนโลหิต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ณ เวลาก่อนรักษา, 12 และ 24 สัปดาห์

ผลการศึกษา: ข้อมูลพื้นฐานทั้งหมดรวมทั้งภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (CAVI กลุ่มรักษา, 9.38 ± 0.94 เทียบกับ กลุ่มควบคุม, 9.44 ± 0.97) ไม่มีความแตกต่างในสองกลุ่ม ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตสามารถลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ พบการลดลงของ CAVI -0.53 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ $-1.07, 0.02$ วิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน ($P < 0.05$)

สรุปผล: การให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตที่ได้รับการฟอกเลือดนาน 24 สัปดาห์มีแนวโน้มทำให้ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งดีขึ้น ผลของยาที่สามารถลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้อย่างมีนัยสำคัญคือ การให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

5874034730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ARTERIAL STIFFNESS / CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX / END-STAGE RENAL DISEASE / HEMODIALYSIS

DONLAWAT SAENGPANIT: Effect Of Sodium Thiosulfate On Arterial Stiffness in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. ADVISOR: ASSOC. PROF. PAWEENA SUSANTITAPHONG, 42 pp.

Background and objectives: Arterial stiffness (AS), a strong independent predictor of survival in hemodialysis (HD) patients, is related to vascular calcification (VC). Intravenous (IV) sodium thiosulfate (STS) can delay progression of VC in HD patients. The effect of STS on AS has not been assessed in this patient population. This study is the first to evaluate the efficacy of STS on AS in HD patients.

Methods: We enrolled 50 HD patients with AS measured by Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI \geq 8) into an open-label, randomized controlled trial. Patients were allocated to receive IV STS 12.5 gram during the last hour of HD twice weekly for 24 weeks (n=24) or control group (n=26). CAVI, hemodynamics, and biochemical parameters were determined at baseline, 12 and after 24 weeks.

Results: All baseline parameters including CAVI (IV STS, 9.38 \pm 0.94 vs. control, 9.44 \pm 0.97) were comparable. IV STS slightly lowered AS but insignificantly when compared with the control group (mean difference of the change of CAVI between STS and control was -0.53; 95% CI -1.07, 0.02). Significant improvement of AS was observed in those without diabetes mellitus (DM) (P<0.05).

Conclusion: IV STS treatment has a trend toward improvement in AS measured by CAVI in HD patients. The subgroup results which demonstrated that ESRD patients without DM are affected differently by STS treatment are interesting and require further study for confirmation.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2016

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษา
หลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้
คำปรึกษาและข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ พยาบาล ผู้ปฏิบัติงาน และเจ้าหน้าที่ ศูนย์ฟอกเลือด มูลนิธิศร
รัตนโกสินทร์ กรุงเทพมหานคร ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้ความ
ช่วยเหลือเรื่องการตรวจวัดระดับสารต่างๆ ในเลือดผู้ป่วย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือตลอด
ระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน ที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็น
อย่างดี ทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงไปด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions).....	2
1.2.1 คำถามหลัก (Primary Research Question).....	2
1.2.2 คำถามรอง (Secondary Research Questions).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)	2
1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก:.....	2
1.3.2 วัตถุประสงค์รอง:.....	3
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis).....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations).....	4
1.7.1 หลักการเคารพในบุคคล (Autonomy).....	4
1.7.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) .	4
1.7.3 หลักความยุติธรรม (Justice).....	5

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application).....	5
บทที่ 2	6
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	6
2.1 ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด	6
2.2 การรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด.....	9
บทที่ 3	12
วิธีดำเนินการวิจัย	12
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	12
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	12
3.2.1 ประชากร (POPULATION) และกลุ่มตัวอย่าง (SAMPLE).....	12
3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques).....	13
3.3.การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION).....	13
3.4 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)	13
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย การสังเกตและการวัด.....	14
3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	14
3.5.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)	15
3.5.3 การฟอกเลือดและยามาตรฐานในศูนย์ฟอกเลือด	16
3.6 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	16
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	17
บทที่ 4	18
ผลการวิจัย	18

4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data)	18
4.2 การรักษาด้วยโซเดียมไธโอซัลเฟต (Treatment with Sodium Thiosulfate).....	21
4.3 ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและการรักษาด้วยโซเดียมไธโอซัลเฟต (Drug effects on CAVI).....	22
4.4 การเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด (Hemodynamic Parameters)	25
4.5 การเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-MBD Parameters)	26
4.6 การเปลี่ยนแปลงภาวะอักเสบของร่างกาย (Inflammatory Marker)	27
บทที่ 5	28
อภิปรายผลการวิจัย.....	28
บทที่ 6	31
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	31
6.1 สรุปผลการวิจัย.....	31
6.2 ข้อเสนอแนะ	31
รายการอ้างอิง	32
ภาคผนวก.....	37
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	42

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	20
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย	21
ตารางที่ 3 แสดงผลเลือด กลีโบลี และค่าแอนไอออนแก็ป ก่อนและระหว่างการรักษาที่ 12 สัปดาห์.....	22
ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดโดย CAVI สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม.....	24
ตารางที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดในผู้ป่วยกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24	25
ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-MBD parameters) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์	26
ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะอักเสบของร่างกาย วัดจากค่าไฮเซนซีทีฟซีอาร์พีในเลือด ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มทดลอง.....	27

สารบัญรูปร่าง

รูปร่างที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย	3
รูปร่างที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา	19
รูปร่างที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่า CAVI ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24	23
รูปร่างที่ 4 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบที่เวลา 0 กับ 12 สัปดาห์ และเปรียบเทียบที่เวลา 0 กับ 24 สัปดาห์	23



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด¹ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) เป็นตัวพยากรณ์ความเสี่ยงต่อการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด²⁻⁸ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดก่อนที่จะมี Plaque เกิดขึ้นในหลอดเลือดชั้นใน (tunica intima) และหลอดเลือดชั้นกลาง (tunica media)⁹ การเพิ่มขึ้นของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมักพบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ภาวะความดันโลหิตสูง¹⁰ เบาหวาน¹¹ ไขมันในโลหิตสูง¹² เป็นต้น ดังนั้นการประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยการประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยเหล่านี้ย่อมมีประโยชน์เพื่อป้องกันและรักษาก่อนที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) เกิดจากการที่มีแคลเซียมสะสมที่หลอดเลือดชั้นใน และ/หรือชั้นกลาง¹³ ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างส่งผลต่อภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดชั้นใน ได้แก่ อายุมาก ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ซึ่งลักษณะของแคลเซียมที่เกาะมักมีลักษณะเป็นหย่อม หรือกระจายทั่วตามผนังหลอดเลือด และหากเกิดการสะสมของแคลเซียมของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดการอุดตันภายในหลอดเลือดชั้นในเพิ่มมากขึ้น ทำให้หลอดเลือดตามอวัยวะต่างๆ เกิดการตีบตันและอวัยวะขาดเลือด นำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะไตเสื่อมมากขึ้น และเสียชีวิตในที่สุด¹⁴ แต่สำหรับภาวะไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ซึ่งมีความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และวิตามินดี ทำให้เกิดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังชั้นกลางของหลอดเลือดมากขึ้น จะเห็นความผิดปกติจากภาพเอกซเรย์เป็นลักษณะแคลเซียมเกาะกันเป็นเส้นตรงและต่อเนื่อง (continuous, linear vascular calcification)¹⁵ ซึ่งจากภาวะดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) นำมาซึ่งภาวะความดันโลหิตสูง หัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy)

นอกจากผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดมีความเสี่ยงทั่วไปของโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแล้วนั้น ระดับซีรั่มฟอสเฟต ผลคูณของซีรั่มแคลเซียม-ฟอสเฟต และปริมาณแคลเซียมที่ผู้ป่วยรับประทาน ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือดยังเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแคลเซียม

เกาะที่ผนังหลอดเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง¹⁶ ดังนั้นการรักษาเพื่อที่จะลดภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด นอกจากการควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วนั้น การรักษาอื่นๆ ทำได้โดยการใช้ non-calcium based phosphate binder การใช้ active vitamin D supplement และการใช้ calcium mimetic agent¹⁷ เป็นต้น การใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตซึ่งเป็น chelating และ reducing agent ซึ่งสามารถ chelate cations โดยเฉพาะแคลเซียมจากผนังหลอดเลือดแดงให้ออกมาในรูปของแคลเซียมไธโอซัลเฟต และเชื่อว่าโซเดียมไธโอซัลเฟตยังมีฤทธิ์เป็นสารต่อต้านอนุมูลอิสระ (anti-oxidant) ซึ่งทำให้การทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial function) ดีขึ้น¹⁸ มีรายงานการใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตรักษาภาวะ calcific uremic arteriopathy (CUA หรือ calciphylaxis)^{19, 20} และมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตสามารถชะลอภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcification) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดได้^{21, 22} จึงเป็นที่มาของการศึกษาผลของโซเดียมไธโอซัลเฟตต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary Research Question)

การใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งสามารถชะลอหรือลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้หรือไม่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.2.2 คำถามรอง (Secondary Research Questions)

การใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอะไรบ้าง รวมถึงภาวะอัมพาตของร่างกาย ซึ่งวัดโดย High sensitive C-reactive protein (hsCRP) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ก่อน และหลังการรักษา

การใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีผลข้างเคียงหรือไม่ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก:

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในการชะลอหรือลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา โดยวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยเทคนิค Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง:

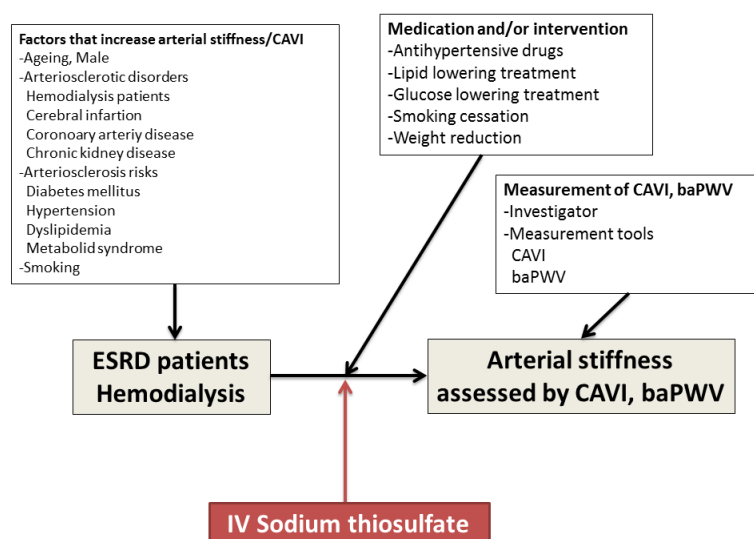
เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภาวะอึกเสบของร่างกาย ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ที่ได้รับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ก่อน ระหว่าง และ หลังการรักษา

เพื่อศึกษาผลข้างเคียงและความปลอดภัยของยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตสามารถชะลอหรือลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดเมื่อได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัย (research design): การวิจัยเชิงทดลองลักษณะ Open Label, Randomized Controlled Trial

ประชากรเป้าหมาย (target population): ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีอายุมาก

กว่า 18 ปี ได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 6 เดือน โดยได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งผิดปกติ

ประชากรตัวอย่าง (sample population): ผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือด ณ ศูนย์ฟอกเลือด มูลนิธิศรีรัตนโกสินทร์ กรุงเทพมหานคร และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งวัดด้วยเครื่องมือ Cardio-Ankle Vascular Index หรือ CAVI

จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size): 48 ราย (กลุ่มละ 24 ราย)

การสังเกตและการวัด (observation and measurement): ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง วัดด้วยเครื่องมือ CAVI

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

1.7.1 หลักการเคารพในบุคคล (Autonomy)

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องอ่านเอกสารชี้แจง รายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบถึงเหตุผล ที่มาและรายละเอียดของการวิจัย หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับงานวิจัยเพิ่มเติม สามารถซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ นอกจากนี้ยังสามารถติดต่อแพทย์และทีมงานได้โดยการติดต่อทางโทรศัพท์และอีเมล

ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัย

1.7.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับทราบถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างการดำเนินโครงการวิจัย และผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับทราบข้อมูลความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย คือ ผลข้างเคียงของยาโซเดียมไบโอซัลเฟต ทางหลอดเลือด ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะเลือดเป็นกรด และภาวะความดันต่ำ ระหว่างให้ยา และทราบถึงแนวทางการป้องกันและรักษาผลข้างเคียง ได้แก่ การให้ยาลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน การให้ยาทางหลอดเลือดอย่างช้าๆ เป็นต้น

1.7.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

โครงการวิจัยนี้มีการคัดผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าและออกที่ชัดเจน มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นอย่างเท่าเทียมกัน

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้ เป็นการศึกษาการใช้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด จึงต้องมีการจัดระบบการติดตาม ตรวจสอบในเรื่องของ compliance อย่างใกล้ชิดรวมถึงตรวจสอบในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงขนาดยา เพิ่มยาอื่นๆ ระหว่างการเข้าร่วมวิจัย

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

หากการใช้โซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด สามารถลดหรือชะลอภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ การรักษาด้วยยาดังกล่าวอาจเป็นมาตรฐานในการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งต่อไปในอนาคต และอาจนำไปใช้ในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด หรือที่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้อง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือด นำมาซึ่งการเสียคุณสมบัติในการยืดหยุ่นของหลอดเลือด (vascular compliance)²³ โดยปกติแล้วหลอดเลือดแดง (Arteries) มีบทบาทนำเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างของร่างกายและรับแรงดันเลือดจากหัวใจมายังเนื้อเยื่อและอวัยวะ โดยระหว่างที่หัวใจบีบตัว จะมีกระแสเลือด (blood flow) ไหลจากหัวใจมายังหลอดเลือดเกิดเป็นคลื่นของแรงดันเลือด (pressure wave or pulse wave) โดยเคลื่อนที่ในอัตราเร็ว 5-15 เมตรต่อวินาที ซึ่งเร็วกว่าความเร็วของกระแสเลือด (blood flow) หลังจากคลื่นของแรงดันเลือดเคลื่อนที่มายังตำแหน่งหลอดเลือดที่แตกเป็นสาขา คลื่นแรงดันเลือดจะสะท้อนและกลับมายังหัวใจ ลักษณะของคลื่นของแรงดันเลือดจะขึ้นอยู่กับการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย และความยืดหยุ่นของระบบหลอดเลือด²⁴ โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อความยืดหยุ่นของระบบหลอดเลือด เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในโลหิตสูง อายุมาก นำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติความยืดหยุ่นของหลอดเลือด ภาวะดังกล่าวทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือเรียกว่า มีการลดลงของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดง (arterial elasticity or compliance) ซึ่งภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้งยังเป็นตัวพยากรณ์การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด นอกจากจะมีปัจจัยเสี่ยงทั่วไปต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง เช่น อายุมาก ภาวะความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในโลหิตสูง แล้วนั้น ผู้ป่วยเหล่านี้ยังมีความเสี่ยงจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือด (vascular calcification) ซึ่งมีการศึกษารายงานถึงความสัมพันธ์ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดไว้ดังนี้

การศึกษาของ Mhairi K. Sigrist และคณะ²⁵ ศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและอัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด และฟอกไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis) รูปแบบการศึกษา prospective cohort study มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 จำนวนทั้งหมด 101 คน ติดตามไป 24 เดือน พบว่ามีภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดมากขึ้นในผู้ป่วย 58 คน จากทั้งหมด 101 คน และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกเลือดมีการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดมากกว่ากลุ่มผู้ป่วย

โรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้องและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 และพบว่าภาวะแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดมีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตประมาณ 1.03 เท่า

โดยเทคนิคการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีหลายวิธี โดยวิธีที่นิยมใช้ทั่วไป ได้แก่ การวัด pulse wave velocity (PWV) เช่น carotid-femoral PWV (cfPWV), brachial-ankle PWV (baPWV) ส่วน cardio-ankle vascular index (CAVI) เป็นตัววัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โดยการวัดด้วยวิธีนี้จะแสดงถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่จุดเริ่มต้นของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (aorta) จนไปถึงหลอดเลือดบริเวณข้อเท้า ซึ่งอ้างอิงตามทฤษฎีของ Stiffness parameter beta โดย CAVI ได้รับผลกระทบน้อยจากความดันโลหิตของผู้ถูกวัดเมื่อเทียบกับการวัดด้วย PWV²³ มีการศึกษาความสัมพันธ์ของการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยเทคนิคต่างๆ กับการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนี้

Chen SC และคณะ²⁶ ศึกษาความสัมพันธ์ของ baPWV ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและอัตราการลดลงของการทำงานไต รวมถึงอัตราการเสียชีวิต เป็นการศึกษาแบบ longitudinal study ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึงระยะที่ 5 ผลการศึกษาพบว่า baPWV ที่มากกว่า 19.4 เมตรต่อวินาที มีความสัมพันธ์กับอัตราการทำงานไตที่แย่งลงและการเสียชีวิต โดยมี hazard ratio เท่ากับ 5.107 (95%CI 1.527-17.086; P < 0.008)

Kitahara T และคณะ² ศึกษาเปรียบเทียบผลของการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยวิธี PWV กับ Ankle-brachial blood pressure index (ABI) ต่อการทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ retrospective analysis study ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 785 คน ผลการศึกษาพบว่า baPWV ที่มากกว่า 23.8 เมตรต่อวินาทีที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ และพบว่าผู้ป่วยที่มี ABI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.9 และมีค่า baPWV ที่มากกว่าปกติมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

Morimoto S และคณะ³ ศึกษาหาปัจจัยที่สามารถทำนายอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยไตที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort study ในผู้ป่วยเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 199 คน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีค่า baPWV มากกว่าหรือเท่ากับ 18.0 เมตรต่อวินาทีสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แม้ว่าจะมีค่า ABI ปกติตาม

Kato A และคณะ⁵ ศึกษาเปรียบเทียบผลของการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยวิธี baPWV ABI และ CAVI ต่อการทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort study ผลการศึกษาพบว่า ABI ที่มากกว่า 1.1 มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ มี hazard ratio 3.5 (95% confidence interval 1.20-10.20; P = 0.02) ส่วน baPWV

และ CAVI ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้หาความสัมพันธ์ของการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งกับการเสียชีวิตโดยเฉพาะจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

Kato A และคณะ⁷ ศึกษาเปรียบเทียบผลของการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยวิธี baPWV และ CAVI ต่อการทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด อายุระหว่าง 55-70 ปี และมีค่า ABI ที่ปกติ คืออยู่ระหว่าง 0.90-1.30 เป็นการศึกษาแบบ prospective cohort study ในประเทศญี่ปุ่น มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 135 คน ผลการศึกษาพบว่า baPWV ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 16.61 เมตรต่อวินาที มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมี hazard ratio 16.9 (95% confidence interval 1.1-251.8; $P < 0.05$) ส่วนการวัดภาวะหลอดเลือดแข็งตัวด้วยวิธี CAVI นั้นไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด

Washida N และคณะ²⁷ ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างโรคสมองและหลอดเลือด (cerebrovascular disease) โดยการทำ MRI MRA และปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 5 ที่ยังไม่ได้รับการฟอกไตทางช่องท้องหรือฟอกเลือด เป็นการศึกษา cross-sectional study ในประเทศญี่ปุ่น มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 44 คน ผลการศึกษาพบว่า baPWV และระดับ iPTH (intact parathyroid hormone) มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหลอดเลือดคาโรติดและหลอดเลือดในสมองตีบ (carotid/intracranial artery stenosis)

Munakata M และคณะ²⁸ ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ซึ่งวัดด้วยวิธี baPWV และ ภาวะหลอดเลือดคาโรติดตีบตัน (carotid atherosclerosis) วัดด้วยวิธีอัลตราซาวด์หลอดเลือดคาโรติดและประเมิน plaque score และ maximum intimal-medial thickness ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ในประเทศญี่ปุ่น มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 68 คน ผลการศึกษาพบว่า ค่า baPWV ที่สูง มีความสัมพันธ์กับ plaque score และ maximum intimal-medial thickness แต่ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับภาวะหัวใจห้องซ้ายล่างโต

Takenaka T และคณะ⁸ ศึกษาการใช้ CAVI ในการคัดกรองโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ในประเทศญี่ปุ่น มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 68 คน ผลการศึกษาพบว่า CAVI ที่มากกว่า 7.55 มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคหัวใจและหลอดเลือดเท่ากับ 0.79

จากการศึกษาต่างๆที่กล่าวมาข้างต้น พบว่าการตรวจวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว มีความสัมพันธ์กับการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวัดด้วยวิธี baPWV และ ABI ส่วน CAVI มีความสัมพันธ์ในประชากรทั่วไป แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่ชัดเจน

2.2 การรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด

การรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด นอกจากการควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั่วไปของโรคหัวใจและหลอดเลือด การรักษาอื่นๆทำได้โดยการใช้ non-calcium based phosphate binder การใช้ active vitamin D supplement และการใช้ calcium mimetic agent เพื่อลดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นความผิดปกติที่เกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด¹⁷ และมีความสัมพันธ์กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง แม้ว่าจะมีการใช้การรักษาดังกล่าวข้างต้นแล้วก็ตาม ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดงยังเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด การใช้โซเดียมไฮโอซัลเฟตซึ่งเป็น chelating และ reducing agent สามารถ chelate cations โดยเฉพาะแคลเซียมจากผนังหลอดเลือดแดงให้ออกมาในรูปของแคลเซียมไฮโอซัลเฟต และมีรายงานการใช้รักษาภาวะ calcific uremic arteriopathy (CUA หรือ calciphylaxis)^{19, 20} รวมถึงการใช้โซเดียมไฮโอซัลเฟตสามารถชะลอภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcification) ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดได้ โดยมีการศึกษาดังนี้

Adirekkit S. และคณะ²¹ ศึกษาผลของการใช้โซเดียมไฮโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด เพื่อชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดโคโรนารี วัด coronary artery calcification score โดยใช้ multi-slide CT scan เป็นการศึกษา non-randomized controlled trial ศึกษาในประเทศไทย มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 87 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับโซเดียมไฮโอซัลเฟต โดยกลุ่มที่ได้รับโซเดียมไฮโอซัลเฟตทางหลอดเลือด จะได้รับโซเดียมไฮโอซัลเฟตทางหลอดเลือดขนาด 12.5 มิลลิกรัม หลังการฟอกเลือดทุกครั้ง เป็นระยะเวลาทั้งหมด 16 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยโซเดียมไฮโอซัลเฟต มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดโคโรนารี น้อยกว่าในกลุ่มควบคุม ร้อยละ 25 และ ร้อยละ 63 ตามลำดับ ($P = 0.03$) โดยพบว่ามีผลข้างเคียงที่พบหลังได้ยาโซเดียมไฮโอซัลเฟต คือภาวะเบื่ออาหารและภาวะเลือดเป็นกรด ซึ่งไม่รุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้แสดงการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness)

Mathews J. S. และคณะ²² ศึกษาผลของการใช้โซเดียมไฮโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด เพื่อชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดโคโรนารี วัด coronary artery calcification score โดยใช้ multi-slide CT เป็นการศึกษา clinical trial ศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 22 คน ได้รับโซเดียมไฮโอซัลเฟตทางหลอดเลือดทุกคน ในขนาด 12.5-25 มิลลิกรัม ทุกครั้งหลังฟอกเลือด เป็นระยะเวลาทั้งหมด 20 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ไม่มีการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดทั้งหมด 8 คน ใน 22 คน และมีการ

เพิ่มขึ้นใน 14 คน เมื่อคิดรวมผู้เข้าร่วมทั้งหมด ประเมินค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดพบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดจากการวัด coronary artery calcium score โดย multi-slide CT โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้โซเดียมไรโอซัลเฟต ซึ่งในการศึกษานี้มีการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) ด้วยวิธี PWV ในผู้เข้าร่วม 20 ราย พบว่า ก่อนให้โซเดียมไรโอซัลเฟต PWV เฉลี่ยเท่ากับ 12 ± 5 เมตรต่อวินาที หลังให้ยา มี PWV เฉลี่ยเท่ากับ 13 ± 7 เมตรต่อวินาที ซึ่งก่อนให้และหลังให้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และไม่แสดงปัจจัยตัวกวนที่อาจส่งผลกระทบต่อการตรวจวัด PWV เช่นความดันโลหิตขณะตรวจวัด จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยาดังกล่าว ช่วยชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้หรือไม่

นอกจากความสามารถในการ chelate และ reducing agent ของยาโซเดียมไรโอซัลเฟตแล้ว พบว่ายังมีความสามารถเป็นสารต้านการอักเสบ และสารต่อต้านอนุมูลอิสระ หรือ antioxidant ด้วยซึ่งทำให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดทำงานดีขึ้น (endothelial function) มีการศึกษาในหนูทดลองซึ่งมีภาวะ hyperoxaluria และมีภาวะ renal injury¹⁸ โดยให้หนูทดลองได้รับสาร ethylene glycol เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และให้การรักษาด้วยโซเดียมไรโอซัลเฟต พบว่าในหนูทดลองที่ได้รับสาร ethylene glycol จะเกิดภาวะ hyperoxaluria มี calcium oxalate crystalluria และการสะสมของ calcium oxalate crystal ในเนื้อเยื่อไต และมีภาวะ oxidative stress สูงขึ้นจากการวัด tissue superoxide dismutase activity และ urine 8-isoprostaglandin level ซึ่งเกิดจาก oxalate-induced reactive oxygen species (ROS) พบว่าภายหลังการให้ยาโซเดียมไรโอซัลเฟต ภาวะ oxidative stress มีค่าลดลง และช่วยให้การทำงานไตไม่แย่ลงหลังได้รับสาร ethylene glycol อย่างไรก็ตามการศึกษารักษาให้ยาโซเดียมไรโอซัลเฟตในมนุษย์ยังไม่มีการศึกษาใดวัดผลลัพธ์เกี่ยวกับ oxidative stress ซึ่งเกี่ยวข้องกับ endothelial function และ arterial stiffness^{29, 30} (มีการศึกษาภาวะ oxidative stress ในมนุษย์ ซึ่งวัดสาร plasma malondialdehyde (MDA) ซึ่งเป็น end product ของ lipid peroxidation ซึ่งพบว่ามีค่าสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ การสูบบุหรี่ เป็นต้น^{31, 32})

ยาโซเดียมไรโอซัลเฟตได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยา หรือ FDA ในการรักษาภาวะ cyanide poisoning และระบุโดย FDA ว่า “generally recognized as safe” โดยผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาโซเดียมไรโอซัลเฟต ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ในระหว่างที่ได้รับยา ซึ่งสามารถทุเลาโดยการให้ยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนก่อนการให้ยาดังกล่าว และอาจเกิดภาวะความดันต่ำ ในขณะที่ให้ยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้ยาทางหลอดเลือดอย่างรวดเร็ว แก้ไขให้ยาเข้าทางหลอดเลือดซ้ำๆ ใน 30-60 นาที (ข้อมูลจาก FDA.GOV) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Adirekkit S. และคณะ²¹ พบว่า

เกิดภาวะผู้ป่วยที่ได้รับยาโซเดียมไฮโอซัลเฟต 10% จำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน และพบว่าภายหลังการให้ยามีการเพิ่มขึ้นของ anion gap จาก 13.9 เป็น 18.1 หรือเรียกว่ามีภาวะ widened anion gap metabolic acidosis ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการสะสมของ thiosulfuric acid^{33, 34} ซึ่งโดยส่วนใหญ่ไม่มีอาการทางคลินิกและไม่เป็นเหตุให้หยุดยาในการศึกษาข้างต้น อย่างไรก็ตามจากการสืบค้นข้อมูลเพิ่มเติม มีการรายงานผลข้างเคียง คือ ภาวะ widened anion gap metabolic acidosis ที่เป็นรุนแรงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ยังไม่ได้รับการฟอกเลือด 1 คน รายงานโดย Mao M และคณะ³⁵ ในรายงานนี้พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ระดับครีเอตินินในเลือดเท่ากับ 1.8 mg/dl และยังไม่ได้รับการฟอกเลือด ได้รับการรักษาภาวะ calciophylaxis ด้วยยาโซเดียมไฮโอซัลเฟตทางหลอดเลือด ขนาด 25 mg ต่อวัน ทุกวัน และเกิดภาวะ widened anion gap metabolic acidosis ที่รุนแรงหลังได้รับยา 8 วัน ติดต่อกัน มี anion gap เท่ากับ 34 และเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้น ซึ่งสอดคล้องกับเภสัชจลศาสตร์ของยาโซเดียมไฮโอซัลเฟตจะขับทางไตเป็นหลัก โดยปกติค่าครึ่งชีวิตของยาในภาวะการทำงานของไตปกติจะอยู่ที่ 15 นาที และเมื่อการทำงานของไตแยลงจะมีค่าของชีวิตที่นานขึ้น ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดจะมีค่าครึ่งชีวิตของยาสูงถึง 478 นาที และยาโซเดียมไฮโอซัลเฟตสามารถขับออกทางการฟอกเลือดได้^{33, 36}

แม้ว่าภาวะ severe anion gap metabolic acidosis ดังกล่าวยังไม่พบรายงานในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างสม่ำเสมอ การตรวจติดตามผลเลือดได้แก่ แกลือแร่ และ การคำนวณ anion gap ในระหว่างการให้ยาโซเดียมไฮโอซัลเฟตยังเป็นสิ่งที่ควรปฏิบัติในผู้ป่วยที่ได้รับยาโซเดียมไฮโอซัลเฟต การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของการใช้โซเดียมไฮโอซัลเฟตทางหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง วัดโดยเทคนิค CAVI

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ open label, randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (POPULATION) และกลุ่มตัวอย่าง (SAMPLE)

ประชากรเป้าหมาย (target population): ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ได้รับการฟอกเลือดมาอย่างน้อย 6 เดือน โดยได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งผิดปกติ

ประชากรตัวอย่าง (sample population): ผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือด ณ ศูนย์ฟอกเลือด มูลนิธิศิริราชโกสินทร์ กรุงเทพมหานคร และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งวัดด้วยเครื่องมือ Cardio-Ankle Vascular Index หรือ CAVI

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการฟอกเลือดมาอย่างน้อย 6 เดือน โดยได้รับการฟอกเลือด 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์
- 2) ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งผิดปกติ วัดค่าจาก CAVI ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 8
- 3) ผู้ป่วยปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถตรวจติดตามได้ต่อเนื่องตามนัด
- 4) ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) มีภาวะความเจ็บป่วยหรือโรคประจำตัวที่คาดการณ์ว่าจะมีชีวิตอยู่ไม่เกิน 6 เดือน
- 2) ผู้ป่วยที่ฟอกเลือดไม่สม่ำเสมอ คือ ขาดการฟอกเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งต่อเดือน
- 3) มีภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันหรือเป็นมะเร็งที่ยังไม่หายขาด
- 4) มีภาวะตั้งครรรภ์

- 5) ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยวิธีรับประทานหรือฉีดในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา
- 6) อยู่ในโครงการวิจัยอื่นๆ ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา
- 7) ก่อนเข้าร่วมงานวิจัยมีค่า intact PTH มากกว่า 9 เท่าของค่าปกติ (585 pg/ml)
- 8) มีปัญหาของระบบทางเดินอาหาร เช่น ตัดแขน หรือขา หรือมีภาวะหลอดเลือดบริเวณระบบทางเดินอาหารที่หนักจนทำให้ไม่สามารถตรวจวัดค่า CAVI ได้

3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยไตเรื้อรังชาวไทยที่ได้รับการฟอกเลือด ณ ศูนย์ฟอกเลือด มุลินศิริรัตน์โกสินทร์ กรุงเทพมหานคร ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ด้วยวิธีการเลือกสุ่มตัวอย่างแบบบล็อก (block randomization)

3.3. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือ arterial stiffness ประเมินจากการวัดค่าด้วย CAVI โดย CAVI ที่มากกว่า หรือเท่ากับ 9 หมายถึงการมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การประเมินวัดค่า CAVI และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ จะวัดค่าก่อนการฟอกเลือด และถ้าเป็นไปได้ควรเป็นวันกลางสัปดาห์ (mid-week predialysis) เพื่อให้ผลตรวจที่ความเที่ยงตรงในการศึกษา

3.4 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณโดยใช้สูตร

$$n_T = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\beta_3^2} \cdot \frac{1 + (T - 1)\rho}{T}$$

เมื่อกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $\beta = 0.20$ ดังนั้น $Z_{\beta} = 0.84$, $\rho =$ within group correlation = 0.8 และ $T = 3$

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้มีรูปแบบการศึกษาใกล้เคียงกัน ยังไม่มีการใช้ CAVI ในการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด ที่ได้รับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตเทียบกับการไม่ให้ยา แต่มีการศึกษาวัดค่า CAVI ในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งได้รับการรักษาโดยให้ยา Pioglitazone เทียบกับยา Glimpiride เปรียบเทียบ CAVI ก่อนและหลังการรักษา³⁷ โดยผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ CAVI เท่ากับ 9.59 ก่อนการรักษา เพื่อที่จะวัดความแตกต่างของ CAVI ในสองกลุ่มที่ได้รับ Pioglitazone และ Glimpiride กำหนดว่าความแตกต่างกันของ CAVI ที่สำคัญในสองกลุ่มเท่ากับ 0.4 ($\beta_3 =$ minimal clinical difference = 0.4) โดยมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.50 ($\sigma =$ standard

deviation=0.5) และ จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 22 คน และถ้ากำหนด dropout rate เท่ากับ 5% ต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 48 คน แบ่งเป็นกลุ่มได้รับยา 24 คนและกลุ่มควบคุม 24 คน

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย การสังเกตและการวัด

3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

- 1) ชี้แจงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยซักถาม และตอบข้อสงสัยจนผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
- 2) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ณ ศูนย์ฟอกเลือด มุลินิธีร์รัตนโกสินทร์ กรุงเทพมหานคร
 - ซักประวัติ อายุ เพศ ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ยาที่ใช้ปัจจุบัน การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์
 - ประวัติโรคไตเรื้อรัง ประวัติการบำบัดการทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด ระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือด ความเพียงพอของการฟอกเลือด (dialysis adequacy) การส่งการรักษา ระหว่างการฟอกเลือด เช่น ยาที่ให้ระหว่างการฟอกเลือด ระดับแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือด เป็นต้น
 - วัดความดันโลหิต ซีพजर ส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว
 - เจาะเลือด BUN, plasma glucose, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, hsCRP, calcium, phosphate, vitamin D, iPTH, hemoglobin, cholesterol, triglyceride, albumin, uric acid โดยวัดก่อน(ที่ 0 สัปดาห์) ระหว่าง(ที่ 12 สัปดาห์) และหลังการรักษา(ที่ 24 สัปดาห์) ทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม
- 3) ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial compliance or stiffness) ด้วยการวัด CAVI ทำโดยให้ผู้ป่วนอนหงาย เครื่องมือจะทำการวัดความดันโลหิต ตรวจคลื่นหัวใจและเสียงการเต้นของหัวใจ และเครื่องจะคำนวณผลออกมา (เกณฑ์การวินิจฉัยสำหรับ CAVI ภาวะปกติ ค่าที่ได้น้อยกว่า 8 หากมากกว่า 8 แต่น้อยกว่า 9 อยู่ในภาวะก้ำกึ่งหรือผิดปกติ และหากมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ถือว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง) โดยวัดก่อนและหลังการรักษา ทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม ก่อนและหลังการรักษาทั้งสองกลุ่ม
- 4) ผู้เข้าร่วมที่มี CAVI มากกว่าหรือเท่ากับ 8 จะถูกเลือกมาเข้าร่วมงานวิจัย และทำการ block randomization โดยแบ่งเป็นกลุ่มรักษา และกลุ่มควบคุม โดยกลุ่มรักษาจะได้รับยาไซเตียม

ไรโอซัลเฟต ทางหลอดเลือดในขนาด 12.5 กรัม ในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด โดยให้ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ให้เป็นระยะเวลาทั้งหมด 24 สัปดาห์ โดยขนาดของโซเดียมไรโอซัลเฟตอ้างอิงตามการศึกษาก่อนหน้านี้^{21, 22} ซึ่งในการศึกษานี้ได้ขยายเวลาการให้ยาโซเดียมไรโอซัลเฟตจาก 16 หรือ 20 สัปดาห์ จากการศึกษาเดิม เนื่องจากในการศึกษาเดิมผลการศึกษาพบว่าภาวะ vascular calcification ก่อนและหลังให้ไม่แตกต่างกัน การขยายระยะเวลาในการให้อยู่บนพื้นฐานที่ว่า การให้ยาที่นานขึ้นจะทำให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า ในกรณีที่มีผลข้างเคียง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหารเป็นติดต่อกัน 24-48 ชั่วโมง จะได้รับการพิจารณาให้ยาเพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียน ได้แก่ Metoclopramide 5-10 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด หรือ Ondansetron 4-8 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดเมื่อมีอาการขณะได้รับยาโซเดียมไรโอซัลเฟต หรือให้ Domperidone 10 มิลลิกรัมตามเวลากรณีมีอาการเมื่อกลับบ้าน กรณีมีอาการไม่ทุเลาหลังได้รับยาบรรเทาอาการดังกล่าวแล้ว จะได้รับการลดยาโซเดียมไรโอซัลเฟตทางหลอดเลือดเหลือขนาด 6.25 กรัม โดยก่อนและหลังให้ยาครบผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตามข้อ 2 และ 3 และผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามภาวะ anion gap metabolic acidosis ทุกเดือนหลังเริ่มให้ยา สำหรับที่มาของยาโซเดียมไรโอซัลเฟตแบบฉีดทางหลอดเลือด ผู้ผลิตยา คือ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ซึ่งเป็นผู้ผลิตยาโซเดียมไรโอซัลเฟตแบบฉีดรายเดียวในประเทศไทย

3.5.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

การวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยการวัด CAVI โดยใช้เครื่องที่มาตรฐาน VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi) จะวัดก่อนเพื่อคัดกรองผู้เข้าร่วมที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ยึดตาม CAVI ที่ผิดปกติคือ มากกว่าหรือเท่ากับ 8 โดยการวัดจะทำโดยเจ้าหน้าที่ที่ผ่านการอบรมการวัด CAVI เพื่อให้ได้ค่าที่เที่ยงตรงมากที่สุด โดยจะวัดวันก่อนฟอกเลือด 1 วัน เมื่อคัดผู้ป่วยเข้าการวิจัยและทำการ randomization (กลุ่มให้ยาและกลุ่มไม่ให้ยา) โดยใช้ block randomization ก่อนให้ยาโซเดียมไรโอซัลเฟตผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ biochemistry ต่างๆ ได้แก่ ยูเรียไนโตรเจน (blood urea nitrogen ; BUN) ครีเอตินีน (creatinine ;Cr) ระดับน้ำตาล (plasma glucose), โซเดียม (sodium), โพแทสเซียม (potassium) คลอไรด์ (chloride), ไบคาร์บอเนต (bicarbonate), ไฮเซนซีทีฟซีอาร์พี (hsCRP), แคลเซียม (calcium), ฟอสเฟต (phosphate), วิตามินดี (vitamin D), ระดับฮอริโมนพาราไธรอยด์ (intact parathyroid hormone ; iPTH), ความเข้มข้น (hemoglobin ; Hb), เลือด ไขมัน โคเลสเตอรอล (cholesterol), ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride), อัลบูมิน (albumin), กรดยูริก (uric acid) รวมทั้งเจาะเลือดดังกล่าวข้างต้น ระหว่างการให้ยา (ที่ 12 สัปดาห์) และหลังให้ยาครบ (ที่ 24 สัปดาห์) CAVI จะวัดก่อนให้ยาและหลังการได้รับยาที่ 12 และ 24 สัปดาห์

CAVI บ่งบอกถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่หลอดเลือดแดงเอออร์ตา (aorta) หลอดเลือดแดงฟีโมรอล (femoral artery) และหลอดเลือดแดงทีเบียล (tibial artery) โดยค่า CAVI นี้ถูกวิเคราะห์มาจากค่า stiffness parameter beta ซึ่งนำเสนอโดย Hayashi และคณะ และถูกนำมาวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยพัฒนาเป็นสมการ Modified Bramwell-Hill equation⁹

$$CAVI = a[(2\rho/\Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2] + b$$

โดยที่ Ps คือ systolic blood pressure, Pd คือ diastolic blood pressure, PWV คือ ความยาวของหลอดเลือดเอออร์ตาและแขนงหารด้วยเวลาที่คลื่นชีพจรเดินทาง, ΔP คือ Ps-Pd หรือ pulse pressure ส่วน ρ คือ blood density และ a กับ b เป็นค่าคงที่หนึ่งๆ

3.5.3 การฟอกเลือดและยามาตรฐานในศูนย์ฟอกเลือด

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐาน โดยใช้ตัวกรองชนิดไฮฟลักซ์ (high flux dialyzer) โดยเปิดความเร็วการไหลของเลือดที่ 250-400 มิลลิลิตรต่อนาที และเปิดความเร็วการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่ 500 มิลลิลิตรต่อนาที ความถี่ของการฟอกเลือดคือ 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาการฟอกเลือด 4 ชั่วโมงต่อครั้ง ความเข้มข้นแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดอยู่ระหว่าง 2.5-3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร (meq/L) โดยการเลือกยี่ห้อตัวกรอง ความถี่ของการฟอกเลือด ความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดขึ้นอยู่กับอายุรแพทย์โรคไตที่ได้ดูแลผู้ป่วยมาก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยจะได้รับยาจับฟอสเฟตในทางเดินอาหารชนิดมีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบเท่านั้น เนื่องจากยาจับฟอสเฟตในทางเดินอาหารชนิดที่ไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบไม่สามารถเบิกจ่ายได้ตามสิทธิการรักษาในประเทศไทย ยาวิตามินดี calcitriol ถูกนำมาใช้เพื่อควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ให้มีระดับระหว่าง 130-585 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัมความพอเพียงของการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ต้องมีค่า spKt/V มากกว่าหรือเท่ากับ 2.1 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 กรณีได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในช่วง 12 สัปดาห์แรก จะไม่มีการปรับยาและน้ำหนักแห้งของผู้ป่วย ยกเว้นกรณีมีอาการผิดปกติหรือผลเลือดผิดปกติที่จำเป็นต้องได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับคำปรึกษาเกี่ยวกับการรับประทานอาหารที่เหมาะสมในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด เช่น การจำกัดอาหารฟอสเฟตสูงและอาหารที่มีเกลือโซเดียมสูง เป็นต้น

3.6 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

รวบรวมข้อมูลโดยสร้างแบบฟอร์มในการกรอกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และการวัด CAVI ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษาที่ 12 สัปดาห์ และหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ส่วนผลข้างเคียงของการได้รับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือดจะได้รับการบันทึกทุกครั้งที่ผู้ป่วยได้รับยา

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

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

ความแตกต่างระหว่างภาวะหลอดเลือดแข็งในสองกลุ่มวิจัยก่อนและภายหลังการรักษาจะถูกเปรียบเทียบและวิเคราะห์ด้วยสถิติ Student's t-test และ general linear model with repeated measure นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) เพื่อสร้างสมมติฐานว่าปัจจัยอะไรบ้างที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาโซเดียมไธโอซัลเฟต สำหรับการวิเคราะห์นี้ ผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ โรคเบาหวาน ระยะเวลาฟอกเลือด และการผ่าตัดต่อมพาราไธรอยด์ โดยความแตกต่างระหว่างกลุ่มวิจัย (between-group difference) วิเคราะห์ในแต่ละกลุ่มย่อย (within subgroup) ด้วย Student's t-test และวิเคราะห์ระหว่างกลุ่มย่อย (between-subgroup comparison) ด้วย fixed effect model สถิติ general linear model with repeated measure

ในการวิเคราะห์ ค่า P-value ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือน้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลข้างต้นจะใช้โปรแกรม SPSS version 17 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4

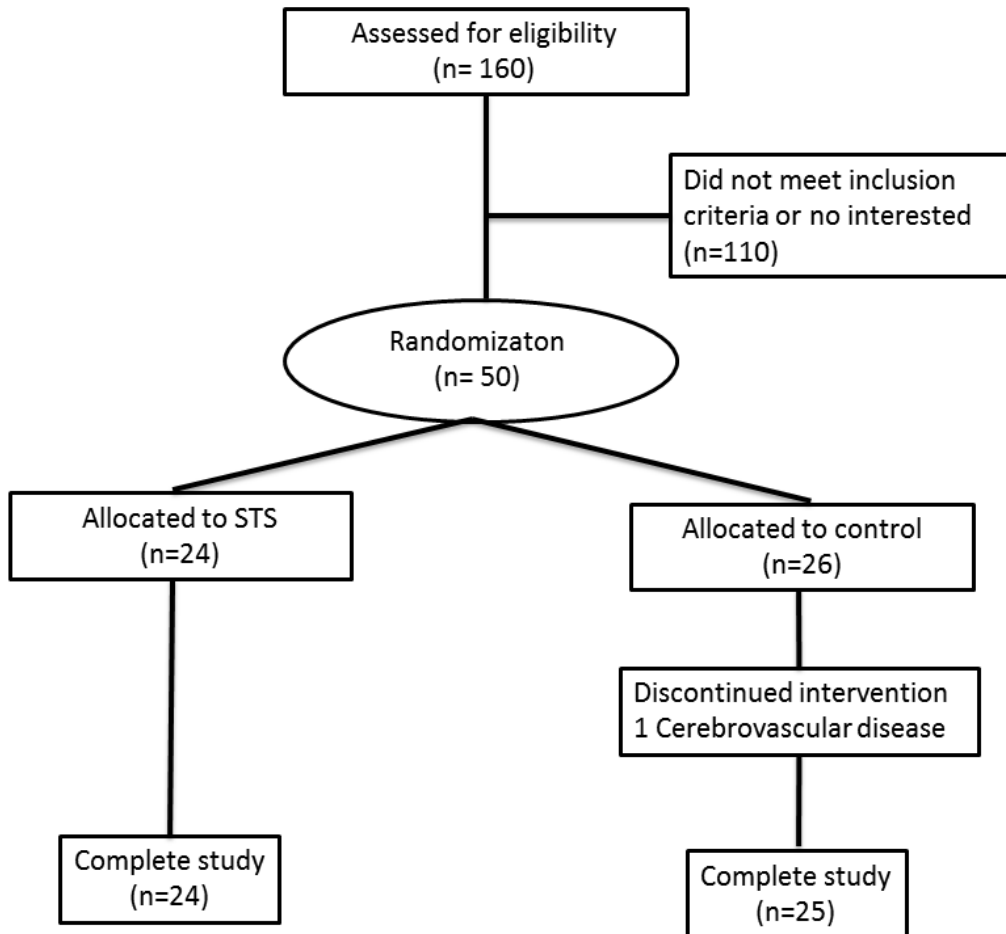
ผลการวิจัย

4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data)

ประชากรเป้าหมายจำนวน 160 คน ได้รับการประเมินตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและออก เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยถูกคัดออก 110 คน เนื่องจากไม่เข้าตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและไม่สนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยจำนวนประชากรที่เหลือ 50 คน ถูกคัดเลือกเข้าโครงการวิจัย และทำการสุ่มแบบบล็อกเพื่อจัดผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาโซเดียมไฮดรอกไซด์จำนวน 24 คน และกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยาโซเดียมไฮดรอกไซด์) จำนวน 26 คน ดังแสดงในรูปภาพที่ 2 โดยมีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 1 คน ถูกถอนออกจากการศึกษา เนื่องจากมีภาวะหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันในระหว่างการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ไม่พบความแตกต่างของข้อมูลประชากรพื้นฐาน โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย น้ำหนักตัว ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ยา ความถี่ของการฟอกเลือด และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถึงแม้ว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการฟอกเลือด สัดส่วนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ และสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ จะมีค่าค่อนข้างมากในกลุ่มรักษามากกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลเลือดฮอริโมนพาราไทรอยด์ ระดับ hsCRP มีค่าสูงมากกว่าในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มรักษาเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับวิตามินดีในเลือด พบว่ามีค่าสูงมากกว่าในกลุ่มควบคุม ซึ่งมากกว่ากลุ่มรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	Total (n=50)	Treatment(n=24)	Control (n=26)	P-value
Male (n/%)	28 (56)	12 (50)	16 (61.5)	0.56
Age (years)	52.5 ± 10.2	50.4 ± 9.5	54.4 ± 10.7	0.17
Body Weight (kg)	57.0 ± 8.1	56.3 ± 9.1	57.5 ± 7.3	0.60
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.0	22.8 ± 2.9	22.5 ± 3.0	0.66
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	161 ± 26	158 ± 23	164 ± 23	0.47
Diastolic	87 ± 14	87 ± 14	86 ± 14	0.81
Cause of ESRD (n/%)				0.57
Diabetic nephropathy	26 (52.0)	11 (45.8)	15 (57.7)	
Hypertension	4 (8.0)	2 (8.3)	2 (8.0)	
Glomerulonephritis	3 (6.0)	2 (8.3)	1 (4.0)	
Others	8 (16.0)	6 (25)	2 (8.0)	
Unknown cause	9 (18)	3 (12.5)	6 (24.0)	
CAD (n/%)	7 (14.0)	2 (8.3)	5 (19.2)	0.25
Dialysis vintage* (months)	59 (35, 101)	69 (38, 110)	55 (30, 101)	0.35
Dialysis frequency 3/wk. (n/%)	39 (78)	21 (87.5)	18(69.2)	0.10
Dialysate calcium (meq/L)	2.8 ± 0.5	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.4	0.02
Elemental calcium(mg/day)	954 ± 984	967 ± 1236	943 ± 700	0.93
Active vitamin D (mcg/wk.)	2.1 ± 3.8	2.3 ± 4.8	1.9 ± 2.6	0.68
Anti-HT drug number(/day)	2.2 ± 1.6	2.0 ± 1.5	2.3 ± 1.8	0.56
Lipid lowering drug (n/%)	21 (42.0)	9 (37.5)	12 (46.2)	0.57
AV access e.g. AVF, AVG (n/%)	43 (86)	21 (87.5)	22 (84.6)	0.58
Current/Past smoking (n/%)	17 (34)	10 (41.7)	7 (26.9)	0.34
S/P parathyroidectomy (n/%)	12 (24)	8 (33.3)	4 (15.4)	0.19

*Range (IQR1, IQR3), AV = arteriovenous; AVG = arteriovenous graft; AVF arteriovenous fistula; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; HT = hypertension, IQR = interquartile range

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

	Total (n=50)	Treatment (n=24)	Control (n=26)	P-value
Total cholesterol (mg/dl)	170.3 ± 29.7	179.4 ± 33.3	162.0 ± 23.7	0.03
Albumin (g/L)	4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2	0.48
Ca ²⁺ (mg/dL)	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	0.76
PO ₄ ³⁻ (mg/dL)	5.5 ± 1.3	5.2 ± 1.4	5.6 ± 1.1	0.22
Ca ²⁺ xPO ₄ ³⁻ (mg2/dL2)	48.0 ± 10.4	45.9 ± 11.6	49.9 ± 8.8	0.18
iPTH* (pg/mL)	144.9 (54.9, 366.8)	120.2 (22.9, 342.3)	174.2 (73.2, 432.8)	0.26
25-OH vitamin D* (ng/mL)	21.0 (15.5, 25.3)	19.5 (12.9, 22.3)	25.1 (17.3, 28.7)	0.03
hsCRP* (mg/L)	2.2 (1.0, 7.1)	1.7 (1.0, 5.0)	3.0 (1.1, 8.9)	0.44

*Range (IQR1, IQR3)

25-OH vitamin D = 25-Hydroxy vitamin D; Ca²⁺ = Calcium; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; iPTH = intact parathyroid hormone; PO₄³⁻ = Phosphate

4.2 การรักษาด้วยโซเดียมไธโอซัลเฟต (Treatment with Sodium Thiosulfate)

ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตให้ในผู้ป่วยในขนาด 12.5 กรัมต่อครั้งในช่วงโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดแระ และแอนไอออนแก็บในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียม โพแทสเซียม และค่าแอนไอออนแก็บในเลือด โดยค่าแอนไอออนแก็บสูงขึ้นจาก 19.2 ± 2.2 เป็น 21.5 ± 2.7 (P-value = 0.009) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม พบว่าค่าแอนไอออนแก็บจะสูงขึ้นเฉพาะในกลุ่มรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.01) เท่านั้น ส่วนระดับโซเดียม และ โพแทสเซียมไม่แตกต่างในระหว่างสองกลุ่ม สำหรับผลข้างเคียงจากการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟต โดยรวมพบว่าพบอาการคลื่นไส้ เบื่ออาหารทั้งหมด 3 รายในจำนวน 24 ราย คิดเป็น 12.5% โดยในจำนวนนี้ 1 ราย มีอาการคลื่นไส้ และเบื่ออาหารที่มาก ภายหลังให้ยาไป 24-48 ชั่วโมง ทำให้ต้องลดยาโซเดียมไธโอซัลเฟตลงครึ่งหนึ่งเหลือ 6.25 กรัมในช่วย 16 สัปดาห์สุดท้าย ซึ่งอาการของผู้ป่วยดีขึ้นจนสามารถให้ยาได้จนครบ ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ พบว่ามีอาการร้อนวูบวาบในผู้ป่วย 2 ราย คิดเป็น 4.2% และพบว่ามีภาวะความดันต่ำในระหว่างที่ให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟต จำนวน 3 ครั้งในผู้ป่วย 2 ราย ซึ่งไม่มีอาการหรือจำเป็นต้องหยุดให้ยา

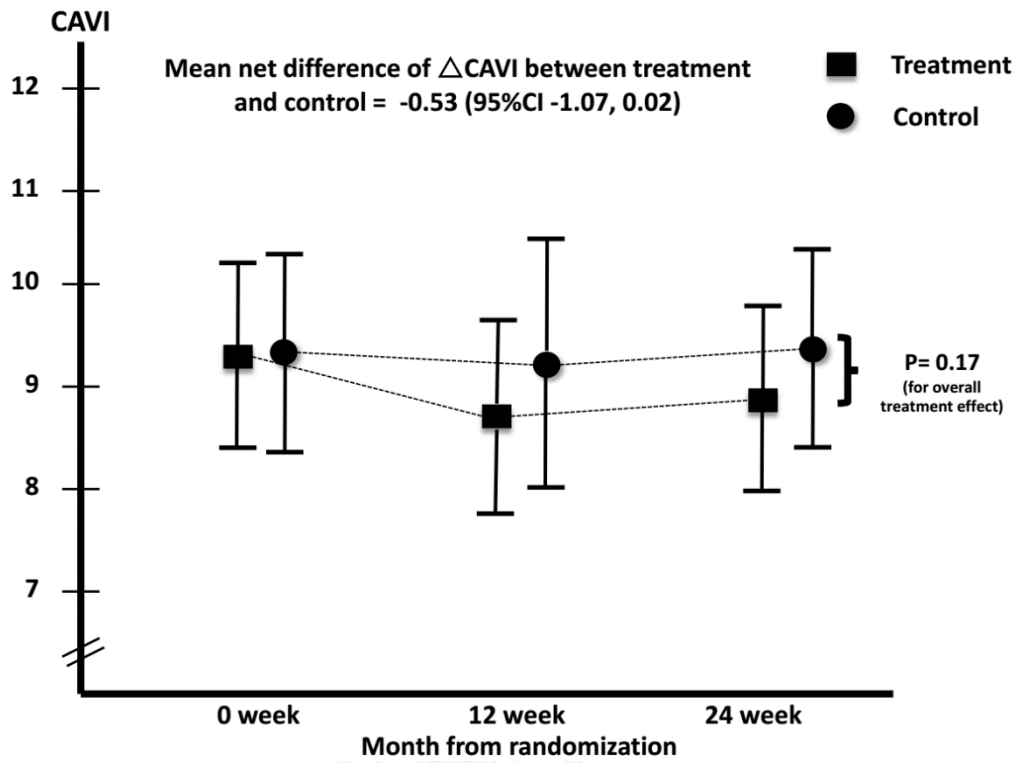
ตารางที่ 3 แสดงผลเลือด เกลือแร่ และค่าแอนไอออนแก็ป ก่อนและระหว่างการรักษาที่ 12 สัปดาห์

	Treatment		P-value	Control		P-value	P-value between groups
	0 week Pre-STS	12 th weeks During STS		0 week	12 th weeks		
Na (mmoL/L)	135.9 ± 2.9	137.7 ± 3.3	0.02	136.6 ± 3.0	137.6 ± 3.0	0.07	0.58
K (mmoL/L)	5.2 ± 1.0	5.7 ± 0.9	0.02	5.3 ± 0.7	5.5 ± 0.9	0.11	0.44
Cl (mmoL/L)	96.9 ± 2.3	96.3 ± 3.8	0.39	98.0 ± 5.2	98.2 ± 4.4	0.59	0.36
HCO ₃ (mmoL/L)	19.8 ± 1.3	20.0 ± 0.7	0.37	20.2 ± 1.5	20.1 ± 0.7	0.80	0.44
AGAP(mmoL/L)	19.2 ± 2.2	21.5 ± 2.7	0.009	18.7 ± 4.5	18.5 ± 4.2	0.56	0.01

4.3 ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและการรักษาด้วยโซเดียมไธโอซัลเฟต (Drug effects on CAVI)

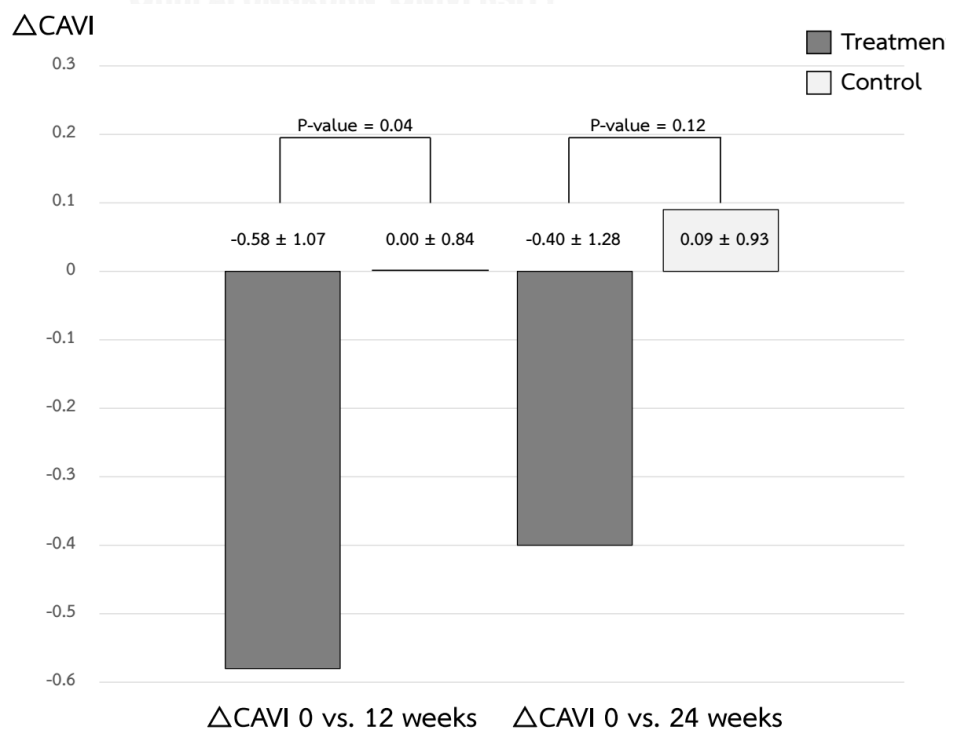
การให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในช่วงสูงสุดท้ายของการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ติดต่อกัน ลดค่าเฉลี่ยของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดด้วย CAVI จาก 9.33 ± 0.88 เป็น 8.75 ± 0.89 และ 8.93 ± 0.89 ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ตามลำดับ ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มควบคุม (CAVI จาก 9.38 ± 0.94 เป็น 9.31 ± 1.27 และ 9.44 ± 0.97 ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ตามลำดับ) โดยความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบที่เวลา 0 กับ 12 สัปดาห์ เท่ากับ -0.58 (95% CI $-1.13, -0.27$; P-value = 0.04) และเปรียบเทียบที่เวลา 0 สัปดาห์กับ 24 สัปดาห์ เท่ากับ -0.50 (95% $-1.14, 0.14$; P-value = 0.12) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ unadjusted general linear model with repeated measure พบว่าค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ เท่ากับ -0.53 (95% CI $-1.07, 0.02$; P-value = 0.17) ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 และรูปภาพที่ 4

รูปภาพที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงค่า CAVI ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24



*CON = Control group, STS = Sodium thiosulfate group, vs. = versus

รูปภาพที่ 4 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบที่เวลา 0 กับ 12 สัปดาห์ และเปรียบเทียบที่เวลา 0 กับ 24 สัปดาห์



ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดโดย CAVI สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) สำหรับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดโดย CAVI สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม

Subgroup	Between-group difference in change in CAVI from baseline, mean (95% CI)	P-value	Comparison between subgroups, P-value
Age			
< 50 years	-0.36 (-1.48, 0.76)	0.50	0.64
≥ 50 years	-0.72 (-1.57, 0.12)	0.09	
Sex			
Female	-0.88 (-1.99, 0.21)	0.10	0.77
Male	-0.02 (-0.74, 0.68)	0.93	
Presence of DM			
DM	0.35 (-0.43, 1.14)	0.36	0.008
No DM	-1.40 (-2.33,-0.47)	0.005	
Dialysis vintage			
< 36 months	-0.15 (-1.49, 1.19)	0.80	0.77
≥ 36 months	-0.66 (-1.46, 0.12)	0.09	
Parathyroidectomy			
No	-0.28 (-1.00, 0.42)	0.42	0.63
Yes	-0.93 (-2.70, 0.83)	0.26	

4.4 การเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด (Hemodynamic Parameters)

จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างของความดันหลอดเลือดแดงที่แขน ความดันหลอดเลือดส่วนกลาง ความแตกต่างของความดันตัวบนและตัวล่าง และอัตราเร็วชีพจร ระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดในผู้ป่วยกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24

	Treatment			Control			P-value between groups
	0 week	12 week	24 week	0 week	12 week	24 week	
Brachial BP (mmHg)							
SBP	158 ± 23	166 ± 23	161 ± 21	164 ± 28	158±20	150 ± 19	NS
DBP	87 ± 14	91 ± 14	87 ± 14	86 ± 14	83±10	81 ± 11	
PP	71 ± 20	75 ± 22	74 ± 18	77 ± 22	75±19	70 ± 20	
Aortic BP (mmHg)							
SBP	142 ± 22	148 ± 21	145 ± 19	145 ± 24	139±18	134 ± 17	NS
DBP	89 ± 15	93 ± 15	89 ± 14	88 ± 14	85±11	82 ± 11	
PP	53 ± 17	55 ± 19	56 ± 16	57 ± 17	55±15	52 ± 16	
Heart rate (bpm)	78 ± 11	82 ± 14	77 ± 15	75 ± 10	76±11	73 ± 16	NS

NS= non-significant; BP = blood pressure; bpm= beats per minute; DBP= diastolic blood pressure; PP= pulse pressure; SBP= systolic blood pressure

4.5 การเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-MBD Parameters)

ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาแคลเซียม ฟอสเฟส ผลคูณของแคลเซียมและฟอสเฟต ระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ฮอร์โมน และระดับวิตามินดีในรูป 25-Hydroxy พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ในระหว่างสองกลุ่มทดลอง

ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง (CKD-MBD parameters) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์

	Treatment			P-value	Control			P-value	P-value between groups
	0 week	12 weeks	24 weeks		0 week	12 weeks	24 weeks		
Ca ²⁺ (mg/dL)	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.1	NS	8.8 ± 0.3	8.8 ± 0.1	8.8 ± 0.1	NS	NS
PO ₄ ³⁻ (mg/dL)	5.2 ± 1.4	5.5 ± 0.8	5.7 ± 1.2	NS	5.7 ± 1.1	5.5 ± 0.8	5.8 ± 1.3	NS	NS
Ca ²⁺ xPO ₄ ³⁻ (mg ² /dL ²)	45.9 ± 11.6	49.7 ± 6.5	50.5 ± 9.9	NS	49.9 ± 8.9	48.3 ± 6.5	51.8 ± 11.8	NS	NS
iPTH* (pg/ml)	120.2 (22.9, 342.3)	108.9 (50.5, 323.5)	145.0 (48.3, 433.2)	NS	174.2 (73.2, 432.8)	147.6 (69.2, 376.2)	215.3 (114.6, 380.9)	NS	NS
25-OH vitamin D* (ng/ml)	19.5 (12.9, 22.3)	19.4 (17.9, 22.6)	19.4 (15.8, 23.5)	NS	25.1 (17.3, 28.7)	25.7 (20.2, 31.5)	24.1 (17.8, 27.8)	NS	NS

*Range (IQR1, IQR3); NS= non-significant

4.6 การเปลี่ยนแปลงภาวะอักเสบของร่างกาย (Inflammatory Marker)

การให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดลระดับค่ามัธยฐานของไฮเซนซิทิวฟซีอาร์พี (ค่าพิสัยควอไทล์ที่ 1 และ 3) จาก 1.65 (0.98, 4.99) เป็น 1.56 (0.74, 3.91) และ 1.23 (0.70,6.59) ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ ตามลำดับ ในขณะที่ในกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นจาก 2.96 (1.10, 8.91) เป็น 3.19 (0.81, 13.94) และ 3.30 (1.11, 8.78) ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ตามลำดับ แต่ความแตกต่างในสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงภาวะอักเสบของร่างกาย วัดจากค่าไฮเซนซิทิวฟซีอาร์พีในเลือด ที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มทดลอง

	Treatment			Control			P-value between groups
	0 week	12 week	24 week	0 week	12 week	24 week	
hsCRP (mg/L) median (IQR)	1.65 (0.95,4.99)	1.56 (0.74,3.91)	1.23 (0.70,6.59)	2.95 (1.10,8.91)	3.19 (0.81,13.94)	3.30 (1.11,8.78)	NS

hsCRP= high-sensitivity CRP, IQR= interquartile range, NS= non-significant

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมการศึกษาแรก ที่แสดงให้เห็นผลของโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด การให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดสองครั้งต่อสัปดาห์ทางหลอดเลือดเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ มีแนวโน้มทำให้ภาวะหลอดเลือดแดงดีขึ้น กล่าวคือทำให้ CAVI มีการลดลง และพบว่าในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย ผลของการให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดต่อหลอดเลือดจะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน และไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของพลศาสตร์การไหลเวียนโลหิต การเปลี่ยนแปลงภาวะสมดุลแร่ธาตุและกระดูกจากโรคไตเรื้อรัง และการเปลี่ยนแปลงภาวะออสโมลาลิตีของร่างกายที่ 0, 12 และ 24 สัปดาห์ ระหว่างสองกลุ่มทดลอง

ถึงแม้ว่าก่อนหน้านี้จะไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดต่อการลดลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง มีการศึกษาวิจัยในมนุษย์ 3 การศึกษาการศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดต่อภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด^{21, 22, 38} (vascular calcification) การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดในการชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดมีคุณสมบัติในการขจัดสารแคลเซียมออกจากผนังหลอดเลือดและตามเนื้อเยื่อต่างๆ ซึ่งมักถูกนำมาใช้ในภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมสะสมในร่างกายผิดปกติ เช่น ภาวะ calcific uremic arteriopathy หรือเรียกว่า ภาวะ calciphylaxis และภาวะ soft tissue calcification ซึ่งอาจพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรังและไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง ในสัตว์ทดลองการให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดทำให้หนูทดลองที่มีโรคไตเรื้อรังมีการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะมากขึ้น และพบว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดในหนูทดลองได้²⁰ ดังนั้นผลของยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดต่อการชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดน่าจะเป็นฤทธิ์ของยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดในการขจัดแคลเซียมจากหลอดเลือดและถูกขับออกในขณะที่ฟอกเลือดทางน้ำยาฟอกเลือด ส่วนภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือด เป็นตัวพยากรณ์การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด การทำให้ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งลดลงในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้³⁹ โดยกลไกที่เกี่ยวข้องที่ทำให้ยาโซเดียมไฮดรอกไซด์เฟดสามารถลดภาวะหลอดเลือด

เลือดแดงแข็งได้คือ การลดหรือชะลอภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดโดยคุณสมบัติของยาในการจัดแคลเซียมออกจากหลอดเลือดและเนื้อเยื่อ โดยกลไกอื่นๆที่เกี่ยวข้อง เช่น ฤทธิ์ของยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในการต้านภาวะออกซิเดชัน^{18, 40} (antioxidant property) ของร่างกายซึ่งภาวะออกซิเดชันพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้า ซึ่งเป็นการศึกษาที่ไม่ใช่แบบสุ่มแสดงให้เห็นถึงการลดลงของภาวะออกซิเดชันของร่างกายโดยวัดค่าไฮเซนซิทีวิตี ซีอาร์พีในเลือด³⁸ สำหรับการศึกษาพบว่าทำให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตนั้น ระดับไฮเซนซิทีวิตี ซีอาร์พีในเลือดไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งอาจเป็นเพราะปริมาณยาโซเดียมไธโอซัลเฟตที่ได้รับจากการศึกษานี้ น้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากการให้ยาในชั่วโมงสุดท้ายระหว่างฟอกเลือดจะมีการฟอกเอายาโซเดียมไธโอซัลเฟตออกไปในระดับหนึ่ง ซึ่งยังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์

สำหรับผลของการวิเคราะห์กลุ่มย่อยที่แสดงให้เห็นถึงผลของการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตต่อการลดลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น จากผลดังกล่าวสนับสนุนว่าการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและสรีรวิทยาของหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีความผิดปกติที่รุนแรง มีกระบวนการการเกิดภาวะ atherosclerosis ที่มากกว่า มีภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดแบบ medial calcification และมีภาวะ endothelial dysfunction ที่มากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน⁴⁰⁻⁴³ เหล่านี้เองทำให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตไม่มีผลต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดและมีโรคเบาหวาน

สำหรับรูปแบบการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือดในการศึกษาก่อนหน้านี้ คือการให้ยาทางหลอดเลือดภายหลังฟอกเลือดเสร็จสิ้น สองหรือสามครั้งต่อสัปดาห์ โดยให้ในขนาด 12.5-25 กรัมต่อครั้ง หรือ 0.18 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 3-5 เดือน^{21, 22, 38} สำหรับการศึกษาในรูปแบบการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า กล่าวคือ เป็นการให้ยาทางหลอดเลือดในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด ในขนาด 12.5 กรัมต่อครั้ง สองครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดที่มีภาวะ calcific uremic arteriopathy หรือ CUA การให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือดสามารถรักษาภาวะดังกล่าวและพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมากกว่าวิธีการให้ยาภายหลังการฟอกเลือด⁴⁴ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาในรูปแบบย้อนหลังและพหุสถาบัน (retrospective and multicenter studies) ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวอาจเป็นจากผลของแต่ละสถาบันที่เข้าร่วมวิจัย สำหรับเภสัชจลศาสตร์ของยาโซเดียมไธโอซัลเฟต ในภาวะการทำงานไตปกติ ยาสามารถขับออกโดยไต โดยมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 15 นาที⁴⁵ ค่าครึ่งชีวิตของยาโซเดียมไธโอซัลเฟตจะยาวนานขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด โดยอาจนานถึง 8 ชั่วโมง³⁶ การศึกษาเภสัชจลศาสตร์สำหรับการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด มีการศึกษาเพียงในรูปแบบการให้ยาภายหลังการฟอกเลือดเสร็จสิ้น ยังไม่มีการศึกษาในรูปแบบการให้ยาในชั่วโมงสุดท้ายของการ

พอกเลือด ซึ่งการให้ยาในชั่วโมงสุดท้ายของการพอกเลือดในกรณีสารโมเลกุลเล็ก เช่น ยาโซเดียมไธโอซัลเฟต จะมีการขับออกในระหว่างพอกตอนชั่วโมงสุดท้ายไปด้วย ทำให้ระดับยาโซเดียมไธโอซัลเฟต ภายหลังการพอกมีค่าต่ำกว่าในกรณีที่ให้ภายหลังพอกเสร็จสิ้น ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงระดับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตโดยตรง แต่แสดงทางอ้อมในรูปแบบของการเพิ่มขึ้นของค่าแอนไอออนแก็ปในช่วงระหว่างการศึกษา โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของค่าแอนไอออนแก็ปแต่เพิ่มขึ้นในระดับที่ต่ำกว่าในการศึกษาก่อนหน้าที่ให้ยาภายหลังการพอกเลือดเสร็จสิ้น^{21, 22, 46} (ค่าเฉลี่ยของการเพิ่มขึ้นของแอนไอออนแก็ปคือ 2.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ 2.5-6.6 mmol/L) จึงควรที่จะมีการศึกษาเภสัชจลศาสตร์เพิ่มเติมของการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในชั่วโมงสุดท้ายของการพอกเลือดต่อไปในอนาคต

ผลข้างเคียงของการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในการศึกษานี้ เช่น ภาวะเบื่ออาหาร และอาการคลื่นไส้ พบได้ในผู้ป่วยประมาณ 12.5% ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้า²¹ พบอาการดังกล่าวสูงถึง 75% ซึ่งอาจเป็นผลมาจากระดับยาโซเดียมไธโอซัลเฟตในระหว่างวันพอกเลือดภายหลังให้ยา (interdialytic blood level) มีระดับต่ำกว่าตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ดังนั้นการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือดในชั่วโมงสุดท้ายของการพอกเลือดน่าจะเป็นวิธีการให้ยาที่สามารถนำไปใช้ได้และผลข้างเคียงต่ำกว่ารูปแบบการให้ภายหลังการพอกเลือดเสร็จสิ้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ระยะเวลาการศึกษาค่อนข้างสั้น คือ 24 สัปดาห์ ทำให้ไม่ทราบถึงผลในระยะยาวของยาโซเดียมไธโอซัลเฟต นอกจากนี้ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเป็นเพียงแค่ผลลัพธ์ surrogate มิใช่ผลลัพธ์ทางคลินิกหรือ clinical/hard outcome เช่น การเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้รูปแบบการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟตทางหลอดเลือดชั่วโมงสุดท้ายของการพอกเลือดนั้นยังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์ ทำให้ไม่ทราบปริมาณยาที่เข้าสู่ตัวผู้ป่วย มีเพียงแค่การเปลี่ยนแปลงของค่าแอนไอออนแก็ป ซึ่งบอกได้เพียงคร่าวๆ ว่ามียาโซเดียมไธโอซัลเฟตอยู่ในกระแสเลือด ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมทั้งในแง่ผลระยะยาวของการให้ยาโซเดียมไธโอซัลเฟต โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลลัพธ์ทางคลินิก และควรมีการศึกษาเภสัชจลศาสตร์ของยาในรูปแบบการให้ในชั่วโมงสุดท้ายของการพอกเลือด

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การให้ยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด สองครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด มีแนวโน้มที่จะช่วยทำให้ภาวะหลอดเลือดแข็งซึ่งวัดโดย CAVI ตีขึ้น โดยผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวาน การให้ยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตจะช่วยให้ภาวะหลอดเลือดแข็งตีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตน่าจะเป็นยาที่สามารถนำมาใช้เพื่อรักษาและป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด โดยควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ในแง่ผลลัพธ์ทางคลินิกและผลของยาในระยะยาว ต่อไป

6.2 ข้อเสนอแนะ

ตามที่ได้กล่าวมา การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงผลลัพธ์ surrogate มิใช่ผลลัพธ์ทางคลินิก ดังนั้นการที่จะนำยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตไปใช้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในแง่ผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด นอกจากนี้ควรมีการศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์ของยาเพิ่มเติม เนื่องจากยาไซโตเดมไรโอซัลเฟต มีผลข้างเคียงในเรื่อง อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ ค่อนข้างมาก และการให้ยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือดด้วยขนาดเดียว อาจไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก เนื่องจากยามีการกำจัดไปในขณะฟอกเลือดด้วย การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ต่อยอดความรู้จากเดิมที่ว่า ยาไซโตเดมไรโอซัลเฟตสามารถชะลอการเพิ่มขึ้นของภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือด ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหลอดเลือด การศึกษานี้เพิ่มเติมต่อยอดในส่วนของการเปลี่ยนแปลงการทำงานหรือสรีรวิทยาของหลอดเลือดภายหลังการให้ยาไซโตเดมไรโอซัลเฟต

รายการอ้างอิง

1. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(1 Suppl 1):S1-420, a6-7.
2. Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Shinohara M, Ishii Y, et al. Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):688-96.
3. Morimoto S, Yurugi T, Aota Y, Sakuma T, Jo F, Nishikawa M, et al. Prognostic significance of ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, flow-mediated dilation, and nitroglycerin-mediated dilation in end-stage renal disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(1):55-63.
4. Tanaka M, Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Toriyama T, Kasuga H, et al. Ankle brachial pressure index but not brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor of systemic atherosclerotic morbidity and mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):643-7.
5. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Kumagai H, Hishida A. A small reduction in the ankle-brachial index is associated with increased mortality in patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(1):c29-37.
6. Kuwahara M, Hasumi S, Mandai S, Tanaka T, Shikuma S, Akita W, et al. Rate of ankle-brachial index decline predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014;18(1):9-18.
7. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Miyajima H, Kumagai H. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012;16(3):232-41.
8. Takenaka T, Hoshi H, Kato N, Kobayashi K, Takane H, Shoda J, et al. Cardio-ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(6):339-44.

9. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38.
10. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426-44.
11. Koizumi M, Shimizu H, Shimomura K, Oh IS, Tomita Y, Kudo T, et al. Relationship between hyperinsulinemia and pulse wave velocity in moderately hyperglycemic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;62(1):17-21.
12. ter Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, van Tits LJ, Stalenhoef AF, de Graaf J. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):263-9.
13. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30(2):97-107.
14. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(7):1606-15.
15. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1453-64.
16. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478-83.
17. Disthabanchong S. Lowering vascular calcification burden in chronic kidney disease: Is it possible? *World J Nephrol*. 2013;2(3):49-55.
18. Bijarnia RK, Bachtler M, Chandak PG, van Goor H, Pasch A. Sodium thiosulfate ameliorates oxidative stress and preserves renal function in hyperoxaluric rats. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124881.
19. Schlieper G, Brandenburg V, Ketteler M, Floege J. Sodium thiosulfate in the treatment of calcific uremic arteriopathy. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(9):539-43.
20. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;74(11):1444-53.

21. Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(6):1923-9.
22. Mathews SJ, de Las Fuentes L, Podaralla P, Cabellon A, Zheng S, Bierhals A, et al. Effects of sodium thiosulfate on vascular calcification in end-stage renal disease: a pilot study of feasibility, safety and efficacy. *Am J Nephrol*. 2011;33(2):131-8.
23. Kato A. Arterial Stiffening and Clinical Outcomes in Dialysis Patients. *Pulse (Basel)*. 2015;3(2):89-97.
24. Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *Int Urol Nephrol*. 2010;42(3):741-52.
25. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1241-8.
26. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Tsai YC, Tsai JC, Hsu PC, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):724-32.
27. Washida N, Wakino S, Hayashi K, Kuwahara T, Itoh H. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts silent cerebrovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(2):165-72.
28. Munakata M, Sakuraba J, Tayama J, Furuta T, Yusa A, Nunokawa T, et al. Higher brachial-ankle pulse wave velocity is associated with more advanced carotid atherosclerosis in end-stage renal disease. *Hypertens Res*. 2005;28(1):9-14.
29. Anderson TJ. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *Can J Cardiol*. 2006;22 Suppl B:72b-80b.
30. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455-69.
31. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997;43(7):1209-14.

32. Gerritsen WB, van Boven WJ, Boss DS, Haas FJ, van Dongen EP, Aarts LP. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5(1):27-31.
33. Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial.* 2005;18(5):431-4.
34. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(6):1104-8.
35. Mao M, Lee S, Kashani K, Albright R, Qian Q. Severe anion gap acidosis associated with intravenous sodium thiosulfate administration. *J Med Toxicol.* 2013;9(3):274-7.
36. Farese S, Stauffer E, Kalicki R, Hildebrandt T, Frey BM, Frey FJ, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1447-55.
37. Ohira M, Yamaguchi T, Saiki A, Ban N, Kawana H, Nagumo A, et al. Pioglitazone improves the cardio-ankle vascular index in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:313-9.
38. Yu. Y. Sodium Thiosulfate Intervenes Coronary Artery Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:603.
39. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001;103(7):987-92.
40. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosulfate. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:4.
41. Stehouwer CD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(4):778-81.
42. Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1621-7.

- 43.Rasic S, Hadzovic-Dzuvo A, Rebic D, Valjevac A, Uncanin S. Endothelial dysfunction in uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(3):153-7.
- 44.Zitt E, Konig M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1232-40.
- 45.Baskin SI, Horowitz AM, Nealley EW. The antidotal action of sodium nitrite and sodium thiosulfate against cyanide poisoning. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(4):368-75.
- 46.Hundemer GL, Fenves AZ, Phillips KM, Emmett M. Sodium Thiosulfate and the Anion Gap in Patients Treated by Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):499-500.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Enrollment Sheet

Subject No.....

Date Month Year

Inclusion Criteria

- Age \geq 18 years old
- Dialysis vintage at least 6 months' duration
- Hemodialysis frequency 3 times per week
- Presence of arterial stiffness measured by CAVI (CAVI \geq 8)
- Informed consent
- Can follow the research methodology and follow up regularly

Exclusion Criteria

- Life expectancy less than 6 months
- Missing a dialysis session more than twice per month
- Active malignancy or infection
- Pregnancy
- Recently use of oral or IV corticosteroid therapy within 1 month
- Intact PTH more than 9 times of upper normal limit (using second Generation intact PTH more than 585 pg/ml)
- Abnormal limb that cannot be measured by CAVI e.g. amputation, severe peripheral vascular insufficiency etc.

Patient's data worksheet

Subject No.....

Date collection data.....

Age..... Sex..... Date of BirthOccupation.....

Comorbidities DM HT DLP CAD CVA PAD CHF

Other:

ESRD cause Duration.....Dialysis vintage

Frequency.....times/week Day of HD.....Place of HD

Vascular access..... Residual renal functionml/day Dry weight.....kg

Dialysate calciummeq/L Latest Kt/V..... (Date))

Smoking: never previous currentpack-year Alcohol useCurrent medication: Calcium based binder Dose elemental Calcium.....mg/dNon-Calcium based binder Dose Statin DoseAntihypertensive agent: Active vitamin D dosemcg/week

Other medications and dosages

.....

.....

BW Kg HT m BMIkg/m² Waist circumferencecm

V/S BP mm Hg HR /min (regular/irregular)

Arterial pulse carotid bruit (Rt/Lt/Both/N), brachial Rt ... Lt, radial Rt . Lt, femoral

Rt Lt, dorsalis pedis Rt Lt, posterior tibial Rt Lt

Clinical and Laboratory data

Date	Month 0	Month 3	Month 6
BP (mmHg)			
MAP (mmHg)			
HBPM (mmHg)			
HR (bmp)			
BW (kg)			
Waist circumference (cm)			
Hb/Hct			
Platelet			
WBC			
FPG			
Predialysis BUN/Cr			
Na/K			
Cl/HCO ₃			
AGAP			
Calcium/Phosphate			
CaxPO ₄ product			
Albumin			
iPTH			
25-OH Vitamin D			
TC/LDL/HDL/TG			
Uric			
P-MDA			
hsCRP			
AST/ALT			
TB/DB/AP			
CAVI			
ABI			
CACS			

Sodium thiosulfate therapy protocol

Subject No

ชื่อยา 25% Sodium thiosulfate 18 ml (4.5 g/vial)

ขนาดที่ใช้ 12.5 g IV drip in 60 minutes during last hour of hemodialysis (2/week)

วิธีผสม ผสมยา 50 ml ลงใน 0.9% NaCl ปริมาตร 100 ml

Week	Date	ADR	Date	ADR
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				

Monitor ADR: hypotension, nausea/vomiting, diarrhea, arthralgia, blurred vision, tinnitus

Note.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

Name: Donlawat Saengpanit

Telephone: 0897899852

E-mail: donlawats@hotmail.com

EDUCATION AND PROFESSION EXPERIENCES

2008 M.D. (First Class Honors), Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

2015 Certificate Thai Board of Internal Medicine, Royal College of Physician of Thailand

2016-present Clinical Fellow in Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand



