

## สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

### สรุปผลการวิจัย

1. ผลของยา candesartan ที่มีต่อการกำจัดของเสียและน้ำผ่านทางผนังเยื่อช่องท้อง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร พบว่า

1.1 ยา candesartan ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดของเสียที่มีขนาดเล็ก ได้แก่ urea, creatinine และ urate

1.2 ยา candesartan ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดของเสียที่มีโมเลกุลขนาดกลาง ได้แก่  $\beta$ 2-microglobulin

1.3 ยา candesartan ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดของน้ำซึ่งแสดงโดยค่า net ultrafiltration

2. ยา candesartan ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรลดลง ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นเฉพาะในช่วงที่ได้รับยา candesartan เท่านั้นดังจะเห็นได้จากการเปลี่ยนแปลงของค่า albumin clearance และค่า 4-hour albumin loss ในช่วงเวลาต่างๆ

3. ไม่พบผลข้างเคียงที่เกิดจากยา candesartan เช่น ภาวะ hyperkalemia, ภาวะ erythropoietin resistance ดังจะเห็นได้จากการคงตัวของค่า serum potassium และขนาดของยา rHuEPO ตามลำดับ

### อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่า ยา candesartan ไม่มีผลต่ออัตราการกำจัดของเสียและน้ำผ่านทางผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร แต่มีผลทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องลดลง ซึ่งผลดังกล่าวไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตดังแสดงในตารางที่ 37

เมื่อเปรียบเทียบผลของยา candesartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อการกำจัดของเสียผ่านทางผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ในบางรายงานการศึกษาทำให้อัตราการกำจัดของเสียผ่านทางผนัง

เยื่อช่องท้องเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่า การที่ยาทั้งสองกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันเช่น ผลต่อระบบ bradykinin ทำให้การขจัดของเสียผ่านทางผนังเยื่อช่องท้องมีความแตกต่างกัน

จากการศึกษาของ Imai และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาในหนูทดลอง พบว่ายากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor antagonists ทำให้ระดับ aquaporin – 1 mRNA และ aquaporin – 4 mRNA ลดลงรวมทั้งทำให้การขจัดน้ำลดน้อยลง แต่จากการศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการขจัดของน้ำซึ่งแสดงโดยค่า net ultrafiltration

ยา candesartan ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรลดลง ซึ่งแสดงในรูปของค่า albumin clearance และค่า 4-hour albumin loss โดยที่ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance ก่อนเริ่มทานยา candesartan คือ  $0.050 \pm 0.005$  มิลลิลิตรต่อนาที, ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance หลังทานยา candesartan 6 สัปดาห์ คือ  $0.024 \pm 0.008$  มิลลิลิตรต่อนาที, ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance หลังทานยา candesartan 12 สัปดาห์ คือ  $0.019 \pm 0.008$  มิลลิลิตรต่อนาที และ ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss ก่อนเริ่มทานยา candesartan คือ  $0.432 \pm 0.027$  กรัม, ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss หลังทานยา candesartan 6 สัปดาห์ คือ  $0.210 \pm 0.069$  กรัม, ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss หลังทานยา candesartan 12 สัปดาห์ คือ  $0.164 \pm 0.071$  กรัม ผลที่ได้เหมือนยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ดังในรายงานของ Coronel และคณะที่พบว่า ยา captopril ลดปริมาณการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้อง ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร พบว่าหลังได้ยา captopril ปริมาณการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องจะลดลงจากวันละ  $7.6 \pm 3.0$  กรัม เหลือวันละ  $4.0 \pm 1.7$  กรัม ( $p < 0.05$ ) เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีสาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากเบาหวานที่อยู่ในการศึกษานี้ซึ่งมีจำนวน 3 ราย พบว่า ยา candesartan ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $p < 0.05$ ) โดยที่ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance ก่อนเริ่มทานยา candesartan คือ  $0.055 \pm 0.008$  มิลลิลิตรต่อนาที, ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance หลังทานยา candesartan 6 สัปดาห์ คือ  $0.021 \pm 0.015$  มิลลิลิตรต่อนาที, ค่าเฉลี่ยของ albumin clearance หลังทานยา candesartan 12 สัปดาห์ คือ  $0.008 \pm 0.001$  มิลลิลิตรต่อนาที และ ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss ก่อนเริ่มทานยา candesartan คือ  $0.461 \pm 0.048$  กรัม, ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss หลังทานยา candesartan 6 สัปดาห์ คือ  $0.165 \pm 0.107$  กรัม, ค่าเฉลี่ยของ 4-hour albumin loss หลังทานยา candesartan 12 สัปดาห์ คือ  $0.069 \pm 0.009$  กรัม

มีหลักฐานมากมายที่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณที่ลดลงของระดับโปรตีนในเลือดเช่น albumin กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการตาย, อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องท้อง เช่น Gamba G. และคณะ พบว่าระดับ albumin ในเลือดที่ต่ำจะสัมพันธ์ กับอัตราการตายที่สูงขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3 กรัม/เดซิลิตร จะมีอัตราการตายร้อยละ 44.28 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดสูงกว่า 3 กรัม/เดซิลิตรจะมีอัตราการตายร้อยละ 29, Avram M.M. และคณะ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่เสียชีวิตมีระดับ albumin ในเลือด  $3.1 \pm 0.5$  กรัม/เดซิลิตร ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ โดยมีระดับ albumin ในเลือด  $3.6 \pm 0.5$  กรัม/เดซิลิตร, Spiegel D.M. และคณะ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตรจะมีอัตราการตายร้อยละ 22.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดมากกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร โดยมีอัตราการตายร้อยละ 2.6, Cueto-Manzano AM และคณะ พบว่าภาวะ hypoalbuminemia สัมพันธ์กับอัตราการตาย โดยมีค่า relative risk 0.77 ( $p = 0.04$ ) และสัมพันธ์กับการเกิด technique failure โดยมีค่า relative risk 0.80 ( $p = 0.06$ )

ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ albumin ในเลือด ได้แก่ อัตราการสร้าง (synthesis), อัตราการสลาย (catabolism), การสูญเสียออกจากร่างกาย และการเคลื่อนที่ของ albumin จากในเลือดออกสู่ interstitial compartment พบว่า ระดับ albumin ในเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร จะสัมพันธ์กับปริมาณการสูญเสีย albumin ออกจากร่างกายทางผนังหน้าท้องที่เกิดจากการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังตัวอย่างรายงานการศึกษาของ Kagan A. และคณะ ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณความเข้มข้นของโปรตีนในน้ำยา dialysate ที่ค้างไว้ในช่องท้องนาน 8 ชั่วโมง, ค่า peritoneal mass transfer และค่า peritoneal clearance ของ albumin และรายงานการศึกษาของ Yeun J.Y. และคณะ ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้อง ดังนั้นผลของการลดปริมาณ albumin ที่สูญเสียทางผนังหน้าท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทน ด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะมีส่วนทำให้ระดับของ albumin ในเลือดเพิ่มขึ้น ช่วยลดอัตราการตาย, อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร เป็นการทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น

แต่ในการศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum albumin ทั้งที่มีการลดการสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้อง อาจเป็นจากการที่ผู้ป่วยได้รับยา candesartan เพียง 12 สัปดาห์เท่านั้นจึงทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum albumin ชัดเจน นอกจากนั้น

ระดับ serum albumin ยังขึ้นอยู่กับปริมาณการบริโภคและการเผาผลาญสารอาหารในร่างกาย ซึ่งผู้ป่วยแต่ละราย อาจมีการเปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษาจึงทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum albumin ซึ่งในรายงานของ Coronel และคณะ ไม่ได้กล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum albumin หลังได้รับยา captopril ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ไว้

การศึกษานี้ไม่ได้ถูกออกแบบมาเพื่อหากกลไกของยา candesartan ที่ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อปอดของห้องลดลง ดังนั้นจึงไม่สามารถอธิบายได้ว่ายา candesartan ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อปอดของห้องลดลงได้อย่างไร แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นน่าจะเป็นในลักษณะของ functional changes มากกว่าที่จะเป็น structural changes เนื่องจากเมื่อหยุดยา candesartan จะมีการสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อปอดของห้องเพิ่มขึ้นในระดับที่ไม่แตกต่างจากก่อนเริ่มยา candesartan ในทำนองเดียวกัน ยังไม่ทราบกลไกของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่ทำให้การสูญเสียสารโปรตีนทางผนังเยื่อปอดของห้องลดลง

อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยเมื่อใช้ยาที่มีผลยับยั้งระบบ renin-angiotensin-aldosterone เช่น ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ได้แก่ ภาวะ hyperkalemia และภาวะ erythropoietin resistance จากการศึกษานี้ ยา candesartan ไม่ได้ทำให้ระดับ potassium ในเลือดและขนาดของยา recombinant human erythropoietin ที่ใช้เพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติเปลี่ยนแปลง ซึ่งเหมือนกับรายงานการศึกษาผลของยา angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือด และในการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงชนิดอื่นๆที่เกิดจากยา candesartan

ดังนั้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตหรือเพื่อประโยชน์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ลดการเกิดภาวะหัวใจโต หรือลดการเกิด myocardial fibrosis ผลของยากลุ่มนี้ไม่ได้ทำให้อัตราการขาดของเสียและน้ำผ่านทางผนังเยื่อปอดของห้องลดน้อยลง แต่ช่วยลดการสูญเสีย albumin ทางผนังเยื่อปอดของห้อง โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น

### ข้อเสนอแนะ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีเพียง 7 ราย จึงทำให้ได้ข้อสรุปว่า ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ไม่ได้ทำให้อัตราการขาดของเสียและน้ำผ่านทางผนังเยื่อช่องท้องเปลี่ยนแปลง ร่วมกับไม่พบผลข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่มนี้เลย ถ้าจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามากขึ้นอาจจะพบมีการเปลี่ยนแปลงของการขาดของเสียและน้ำผ่านทางผนังเยื่อช่องท้อง รวมทั้งอาจพบผลข้างเคียงที่เกิดจากยากลุ่มนี้ได้
2. ในการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin ในเลือดทั้งที่มีการสูญเสีย albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องลดลงซึ่งอาจเป็นจากการที่ได้รับยาไม่นาน ดังนั้นคงต้องรอผลการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists นานกว่านี้เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin ในเลือด
3. ในการศึกษาไม่สามารถอธิบายได้ว่ายา candesartan ทำให้การสูญเสียสาร albumin ทางผนังเยื่อช่องท้องลดลงได้อย่างไร คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย