

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

1. กลไกการออกฤทธิ์ของยา angiotensin converting enzyme inhibitors และยา angiotensin II receptor antagonists
2. ผลของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีต่อการจัดของเสียและน้ำในการล้างไตทางช่องท้องทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร
3. ผลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือด (hemodialysis)
4. ข้อมูลเกี่ยวกับยา candesartan cilexetil ซึ่งเป็นยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่ใช้ในการศึกษานี้
5. ความสำคัญของระดับ serum albumin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists เป็นยาที่มีการใช้กันได้ไม่นาน ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นในหัวข้อการปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องนี้ ทางผู้วิจัยจึงได้เลือกบททวนรายงานการวิจัยของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีผู้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง และในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ยา กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ renin – angiotensin – aldosterone system เหมือนยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists แต่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยาของกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป ยังได้มีการทบทวนรายงานการวิจัยของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือด ซึ่งการฟอกเลือดเป็นการรักษาทดแทนการทำงานของไตที่สูญเสียไปในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย เจกเช่นเดียวกับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร นอกจากนี้ในช่วงท้ายของบทนี้จะแสดงข้อมูลเกี่ยวกับยา candesartan cilexetil ซึ่งเป็นยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่ใช้ในการศึกษานี้ และความสำคัญของระดับ serum albumin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร รวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อระดับ serum albumin

กลไกการออกฤทธิ์ของยา angiotensin converting enzyme inhibitors และยา angiotensin II receptor antagonists⁶

ระบบ renin-angiotensin system (RAS) มีส่วนสำคัญต่อร่างกายโดยออกฤทธิ์ endocrine, paracrine, juxtacrine รวมถึง autocrine ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของร่างกายในภาวะปกติรวมถึงปรับเปลี่ยนการทำงานของร่างกายในขณะที่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้น ระบบ renin-angiotensin system ทำหน้าที่ควบคุมความดันโลหิต สมดุลเกลือแร่และน้ำในร่างกาย การเจริญ และ remodeling ของเนื้อเยื่อในไต หัวใจและระบบหลอดเลือด ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งสารที่ออกฤทธิ์สำคัญในระบบ renin-angiotensin system คือ angiotensin II (Ang II) โดยมีขบวนการสร้างดังแสดงในรูปที่ 2 จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยน angiotensin I เป็น angiotensin II สามารถเกิดได้โดยอาศัยเอนไซม์หลายชนิด เช่น angiotensin converting enzyme (ACE) , chymase, chymostatin – sensitive angiotensin-generating enzyme (CAGE) และ cathepsins G เป็นต้น

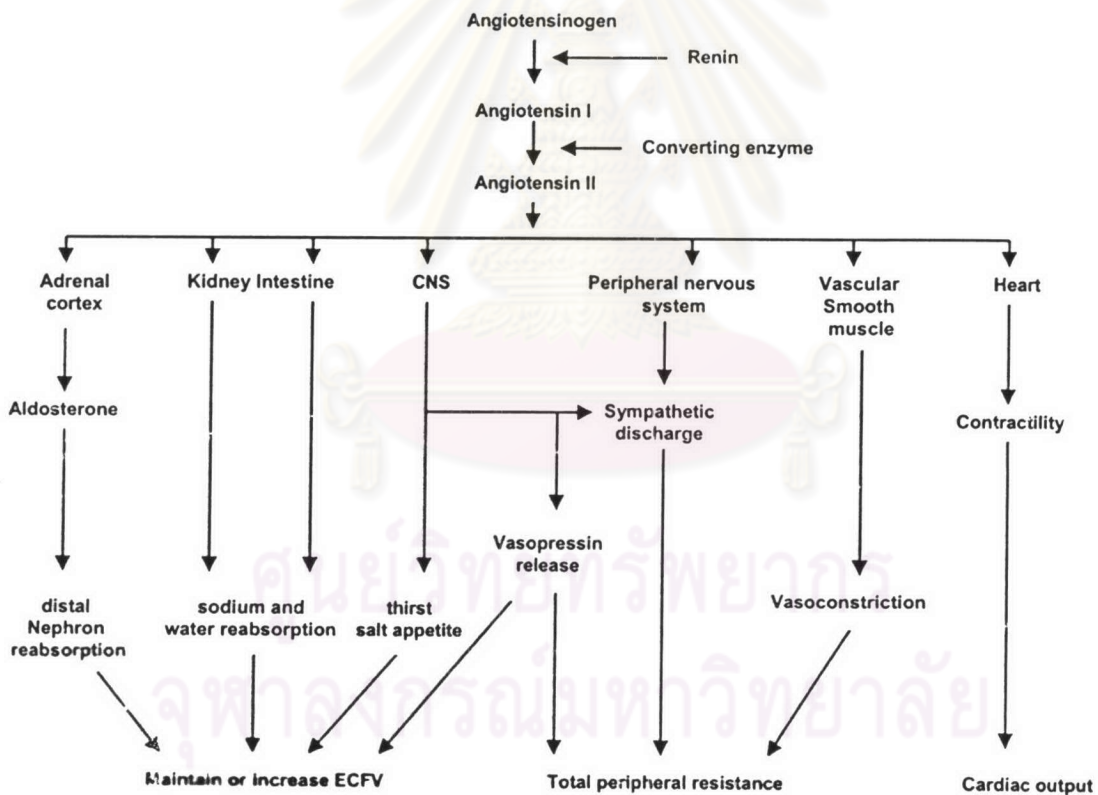
ในขณะที่ angiotensin receptor มีการค้นพบอยู่ 4 ชนิด ได้แก่ angiotensin II receptor type I (AT1) และ angiotensin II receptor type II (AT2) ซึ่งมีการศึกษาอย่างกว้างขวาง ส่วน receptor อีก 2 ชนิด คือ receptor ที่ตอบสนองต่อ Ang IV และ Ang – (1-7) การออกฤทธิ์ของ angiotensin II (Ang II) จะอาศัย angiotensin II receptor type I (AT1) และ angiotensin II receptor type II (AT2) เป็นสำคัญ ได้แสดงตำแหน่งที่พบ receptor และผลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้น receptor เหล่านี้ในตารางที่ 2

ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ renin – angiotensin – aldosterone system เหมือนกัน แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน โดยยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors จะยับยั้งการทำงานของ angiotensin converting enzyme ทำให้ angiotensin I (Ang I) ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin II (Ang II) ได้ ในขณะที่ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists จะออกฤทธิ์ยับยั้งที่ระดับ angiotensin II receptor type I (AT1) ดังแสดงในรูปที่ 3

จะเห็นได้ว่ายากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists สามารถยับยั้งระบบ renin – angiotensin – aldosterone system ได้อย่างจำเพาะเจาะจงและสมบูรณ์กว่ายากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors เนื่องจากยา angiotensin converting enzyme inhibitor ขัดขวางการสร้าง angiotensin II เฉพาะที่ถูกสังเคราะห์จาก angiotensin converting enzyme เท่านั้น จึงยังมีการสร้าง angiotensin II ได้ผ่านทาง alternative pathways อื่น เช่น chymase ในขณะที่ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ขัดขวางการออกฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ระดับ angiotensin II receptor ดังนั้นไม่ว่า angiotensin II จะถูกสร้างผ่านทาง angiotensin converting enzyme หรือทาง alternative pathways อื่น ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists สามารถยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ได้ทั้งสิ้น และเมื่อยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists จับกับ angiotensin II receptor type I จะทำให้ระดับของ angiotensin II เพิ่มขึ้นเนื่องจากมีการลดลงของ negative feedback การเพิ่มขึ้นของ

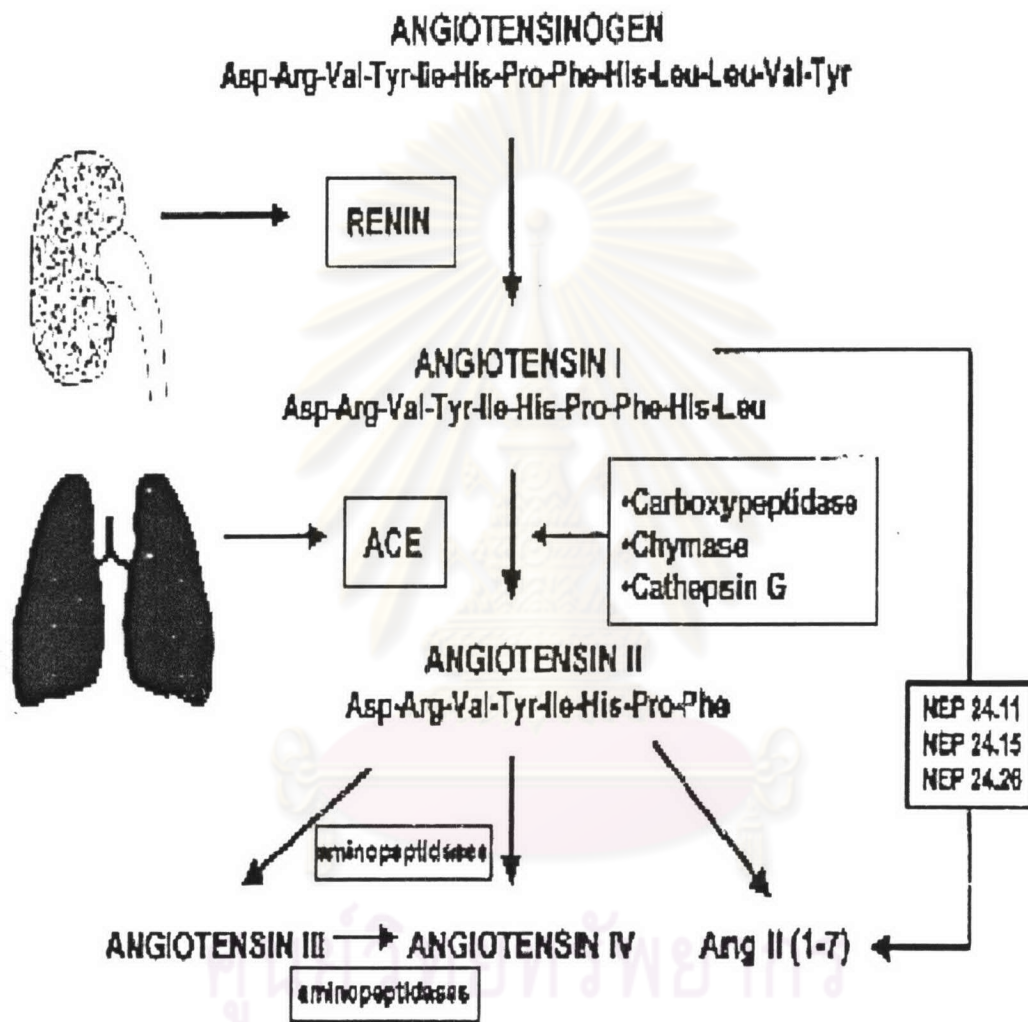
angiotensin II ในขณะที่มีการขัดขวางการจับกับ angiotensin II receptor type I ทำให้ angiotensin II จับกับ angiotensin II receptor type II (AT2) มากขึ้น นอกจากนั้นยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors จะมีผลต่อระบบ bradykinin ด้วยทำให้มี bradykinin เพิ่มขึ้นในขณะที่ยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ไม่มีผลต่อระบบ bradykinin

ดังนั้นถึงแม้ว่ายากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists จะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ renin – angiotensin – aldosterone system เหมือนกันแต่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจจะทำให้ผลของการให้ยาทั้งสองชนิดนี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีความแตกต่างกัน



รูปที่ 1 แสดงผลของระบบ renin-angiotensin system (RAS) ที่มีต่อร่างกาย

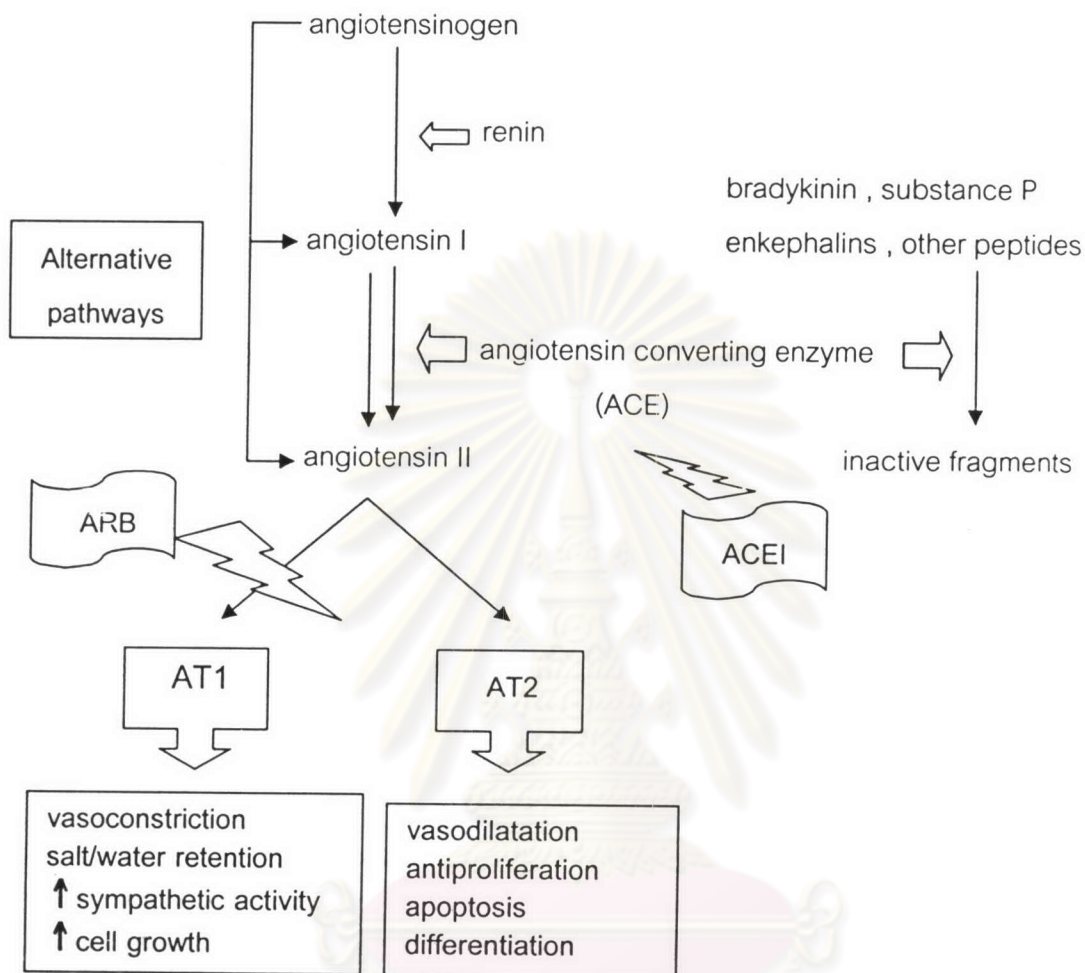
คำย่อ CNS = central nervous system; ECFV = extracellular fluid volume



รูปที่ 2 : แสดงขบวนการสร้าง angiotensin

ตารางที่ 2 : แสดงตำแหน่งที่พบ angiotensin II receptor type I (AT1) และ angiotensin II receptor type II (AT2) และผลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้น receptor

	angiotensin II receptor type I (AT1)	angiotensin II receptor type II (AT2)
ตำแหน่งที่พบ	เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ปอด ตับ ไต สมอง หัวใจ	เนื้อเยื่อของ fetus ในผู้ใหญ่พบในปริมาณน้อย เช่น ต่อมหมวกไต ไต สมอง มดลูก รังไข่ หัวใจ
ผลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการกระตุ้น receptor	Vasoconstriction Salt and water retention ↑ sympathetic activity ↑ cell growth Increase arterial pressure Mesangial cell contraction Stimulate endothelin , thromboxane , reactive oxygen species	Vasodilatation Pressure natriuresis Anti-growth Antiproliferation Antiapoptosis Stimulate nitric oxide synthase



รูปที่ 3 : แสดงการสังเคราะห์ angiotensin II และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) และยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists (ARB)

ผลของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีต่อการล้างไตทางช่องท้อง

มีรายงานการวิจัยผลของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีต่อการล้างไตทางช่องท้องทั้งที่ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องและในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรดังต่อไปนี้

Lal และคณะ⁷ ศึกษาผลของยา captopril ที่มีต่อค่าการขจัดของสารต่างๆ ผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในหนูพันธุ์ Sprague-Dawley ซึ่งมีหน้าที่การทำงานของไตปกติ โดยการใส่ยา captopril ขนาดต่างๆ ได้แก่ 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม, 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม, 75

มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม, 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และ 75 มิลลิกรัมต่อการล้างท้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง) หรือเทียบเท่ากับ 263 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าไปในช่องท้องร่วมไปกับการทำการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเด็กโตรส (dextrose) เท่ากับร้อยละ 1.5 จำนวน 15 มิลลิลิตรเป็นเวลา 30 นาที ในการศึกษานี้ได้ทำการล้างช่องท้องจำนวน 9 ครั้ง โดยครั้งที่ 1 -3 จะเป็นการล้างช่องท้องโดยใช้น้ำยาปกติที่ยังไม่ได้ผสมยา captopril เรียกการล้างช่องท้องในช่วงนี้ว่า pre-drug exchanges การล้างช่องท้องครั้งที่ 4 - 6 จะเป็นการล้างช่องท้องโดยใช้น้ำยาที่ผสมยา captopril ในขนาดต่างๆ เรียกการล้างช่องท้องในช่วงนี้ว่า drug exchanges การล้างช่องท้องครั้งที่ 7 - 9 เป็นการล้างช่องท้องโดยใช้น้ำยาปกติที่ไม่ได้ผสมยา captopril เรียกการล้างช่องท้องในช่วงนี้ว่า postdrug exchanges ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 20 -100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตและค่าการขจัดของสารต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อการล้างท้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง) หรือเทียบเท่ากับ 263 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญดังแสดงในตารางที่ 2 , 3 และ 4

ตารางที่ 3 : ค่าระดับความดันโลหิต mean arterial pressure ในกลุ่มควบคุม (control) และกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อการล้างท้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง)

Period	I	II	III
Exchanges	(Ex 1 -3) (predrug)	(Ex 4 - 6) (drug)	(Ex 7 - 9) (postdrug)
Control rats	120 ± 4	118 ± 3	112 ± 2
Study rats	118 ± 9	69 ± 10*	64 ± 4*

คำย่อ : * = $p < 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบกับระยะ predrug

แสดงค่าข้อมูลเป็น mean ± SEM

ตารางที่ 4 : ค่าการขจัดของสารต่างๆ ผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในกลุ่มควบคุม (control)

Period Exchanges	I (Ex 1 – 3)	II (Ex 4 – 6) All exchanges drug free	III (Ex 7 – 9)
D/P urea	0.86 ± 0.01	0.75 ± 0.02*	0.70 ± 0.01**
Curea (ml/min)	0.45 ± 0.01	0.47 ± 0.03	0.40 ± 0.01
Dialysate protein (mg/dl)	37 ± 4	28 ± 8	39 ± 14
Dialysate glucose (mg/dl)	1173 ± 81	1166 ± 22	1167 ± 45
Glucose absorption (gms/ex)	0.02 ± 0.01	-0.01 ± 0.004	0.001 ± 0.01
VD (ml/ex)	16.4 ± 0.6	18.9 ± 0.8	17.7 ± 0.3***
UF (ml/ex)	1.4 ± 0.6	3.9 ± 0.7	2.7 ± 0.3****

คำย่อ : D/P urea = dialysate/plasma urea ratio, Curea = urea clearance,

VD = drainage volume, UF = ultrafiltration

แสดงค่าข้อมูลเป็น mean ± SEM

* = p<0.001, ** = p<0.001, *** = p<0.005, **** = p<0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับระยะ I

ตารางที่ 5 : ค่าการขจัดของสารต่างๆ ผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อการล้างท้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง)

Period Exchanges	I (Ex 1 – 3) (pre-drug)	II (Ex 4 – 6) (drug)	III (Ex 7 – 9) (post-drug)
D/P Urea	0.57 ± 0.07	0.64 ± 0.06	0.74 ± 0.04*
Curea (ml/min)	0.31 ± 0.03	0.35 ± 0.04	0.37 ± 0.02
Dialysate protein (mg/dl)	28 ± 4	104 ± 23	108 ± 17**
Dialysate glucose (mg/dl)	1246 ± 24	930 ± 74*	914 ± 104*
Glucose absorption (gms/ex)	0.002 ± 0.008	-0.06 ± 0.01*	0.06 ± 0.01***
VD (ml/ex)	16.5 ± 0.3	17.1 ± 0.6	15.6 ± 0.3
UF (ml/ex)	1.5 ± 0.3	2.1 ± 0.6	0.6 ± 0.3

คำย่อ : D/P Urea = dialysate/plasma urea ratio, Curea = urea clearance,

VD = drainage volume, UF = ultrafiltration

ข้อมูลแสดงค่าเป็น Mean ± SEM

* = p<0.05, ** = p<0.025, *** = p<0.02 เมื่อเปรียบเทียบกับระยะ I

จากตารางที่ 5 จะเห็นได้ว่าในหนูกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อการล้างห้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง) จะมีค่า D/P urea เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะ postdrug exchanges ในขณะที่ค่า dialysate protein loss เพิ่มขึ้นในระหว่างการล้างห้องด้วยยา captopril แต่จะมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระยะ postdrug exchanges ส่วนค่า glucose absorption จะมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในระหว่างการล้างห้องด้วยยา captopril และในระยะ postdrug exchanges

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าการกำจัดของสารต่างๆผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในระหว่างการล้างห้องด้วยยา captopril และในระยะ postdrug exchanges กับช่วงก่อนที่จะได้รับยา captopril พบว่าในระยะ postdrug exchanges จะมีค่า D/P urea เพิ่มขึ้นร้อยละ 30 , ค่า dialysate protein concentration เพิ่มขึ้นร้อยละ 286 และค่า dialysate glucose concentration ลดลงร้อยละ 27 ดังแสดงในตารางที่ 6 จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่ายา captopril ทำให้การดูดซึม glucose จากน้ำยา dialysate เพิ่มขึ้น และมีการสูญเสียโปรตีนออกจากร่างกายทางเยื่อผนังช่องท้องเพิ่มมากขึ้นด้วย

ตารางที่ 6 : การเปลี่ยนแปลงค่าการกำจัดของสารต่างๆผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในกลุ่มควบคุม (control) และกลุ่มที่ได้รับยา captopril ในขนาด 75 มิลลิกรัมต่อการล้างห้อง 1 ครั้ง (75 มิลลิกรัม/ครั้ง) โดยแสดงเป็นค่าร้อยละเมื่อเทียบกับช่วงระยะ pre-drug

Control Rats			
Periods Exchange	I (Ex 1 – 3)	II (Ex 4 – 6) All exchanges drug free	III (Ex 7 – 9)
Urea D/P ratio (% of I)	100	87	81
Dialysate protein (% of I)	100	76	105
Dialysate glucose (% of I)	100	99	99
Ultrafiltration (% of I)	100	167	125
Study Rats (Captopril 75 mg/ex)			
Periods Exchange	I (Ex 1 – 3) (pre-drug)	II (Ex 4 – 6) (drug)	III (Ex 7 – 9) (post-drug)
Urea D/P ratio (% of I)	100	112	130
Dialysate protein (% of I)	100	371	386
Dialysate glucose (% of I)	100	75	73
Ultrafiltration (% of I)	100	140	40

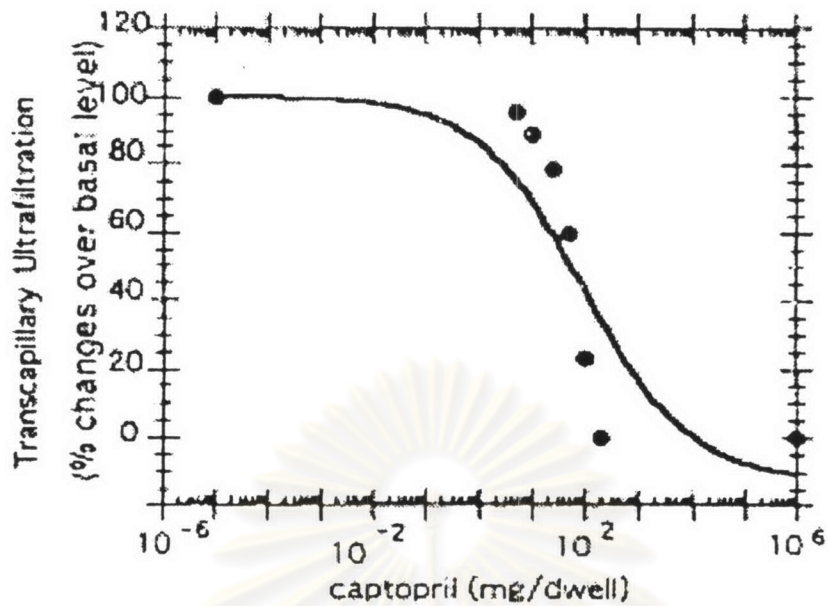
Kumano และคณะ⁸ ศึกษาผลของยาลดความดันโลหิตที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อบุผนังช่องท้องในหนูพันธุ์ Sprague-Dawley ซึ่งมีหน้าที่การทำงานของไตปกติโดยการใส่ยาลดความดันโลหิตเข้าไปในช่องท้อง ร่วมไปกับการทำการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้น้ำยาที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเด็กโตรส (dextrose) ร้อยละ 3.86 จำนวน 30 มิลลิลิตรเป็นเวลา 240 นาที โดยการศึกษาใช้ยาลดความดันโลหิตดังนี้

- 1) captopril ในขนาด 5, 10, 25, 50, 100 และ 200 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างท้อง 30 มิลลิลิตร
- 2) diltiazem ในขนาด 1, 5, 10 และ 20 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างท้อง 30 มิลลิลิตร
- 3) nifedipine ในขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างท้อง 30 มิลลิลิตร
- 4) verapamil ในขนาด 2.5, 5, 10 และ 25 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างท้อง 30 มิลลิลิตร
- 5) moxisylyte ในขนาด 2, 10, 25 และ 50 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างท้อง 30 มิลลิลิตร

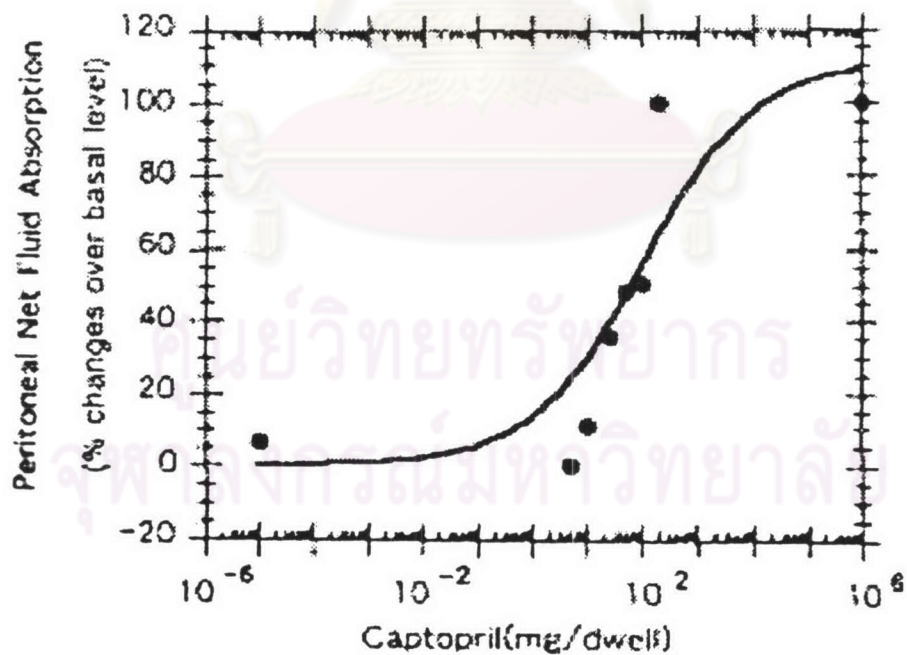
ได้แสดงผลการศึกษาในตารางที่ 7

จากตารางที่ 7 จะเห็นได้ว่ายา captopril ทำให้การขจัดของสารผ่านผนังเยื่อบุช่องท้องได้มากขึ้นโดยดูได้จากค่า D/P-urea, D-glu และ D-prot ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณของยาที่ได้รับ ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของค่า PNFAR ซึ่งแสดงถึงปริมาณของน้ำที่มีการดูดซึมกลับจากช่องท้องเข้าสู่ร่างกาย ในขณะที่ค่า TCUFR ซึ่งแสดงถึงปริมาณของน้ำที่ออกจากร่างกายเข้าสู่ช่องท้องนั้นมีค่าลดลงเมื่อได้รับยา captopril มากขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5 ส่วนค่า urea clearance กลับมีค่าลดลงทั้งๆที่ค่าการขจัดของสาร urea ผ่านผนังเยื่อบุช่องท้องได้มากขึ้นดังแสดงจากค่า D/P-urea เนื่องจากมีการลดลงของการขจัดของน้ำออกจากร่างกายในปริมาณที่มากกว่าค่าการขจัดของสาร urea ผ่านผนังเยื่อบุช่องท้องที่มากขึ้นจึงทำให้ค่า urea clearance มีค่าลดลง จากการศึกษาวิจัยได้สรุปผลของยาลดความดันโลหิตที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อบุผนังช่องท้องไว้ดังแสดงในตารางที่ 8

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 4 : แสดง dose response curve ของยา captopril ที่มีต่อค่า transcapillary ultrafiltration โดยแสดงค่าเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับค่าในกลุ่ม control



รูปที่ 5 : แสดง dose response curve ของยา captopril ที่มีต่อค่า peritoneal net fluid absorption โดยแสดงค่าเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับค่าในกลุ่ม control

ตารางที่ 7 : การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตและค่า peritoneal transport ที่เกิดจากยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ

	Dose	No	MAP	UFR	TCUFR	PNFAR	D-glu	D/P-urea	Cl-urea	D-prot
Control	0	11	94±12	14.6±0.8	23.6±3.6	5.4±1.2	923=96	0.72±0.07	0.13±0.01	31±11
Captopril	5	3	80±8	14.2±3.5	20.0±2.4	4.5±1.0	870=130	0.88±0.26	0.16±0.03	25±15
	10	3	73±4 ^a	11.2±4.3	18.3±2.8	5.5±1.5	738=208	0.81±0.09	0.14±0.01	31±14
	25	3	65±15	5.4±3.4 ^a	15.7±1.8 ^a	8.2±4.0	527=20 ^a	0.84±0.01	0.12±0.01	47±6
	50	3	52±17 ^a	0.5±2.3 ^a	17.8±10.8	12.4±5.9	402=197 ^a	0.95±0.01 ^a	0.11±0.01	67±30
	100	3	54±4 ^a	8.6±2.5 ^a	1.3±2.9 ^a	9.7±2.4 ^a	262=27 ^a	0.98±0.04 ^a	0.08±0.01 ^a	150±26 ^a
	200	3	50±14 ^a	18.5±2.1 ^a	4.6±3.9 ^a	14.9±1.8 ^a	318=13 ^a	1.06±0.05 ^a	0.05±0.01 ^a	321±64 ^a
Diltiazem	1	3	86±14	13.7±0.4	20.5±0.4	5.2±0.6	682=405	0.78±0.02	0.15±0.02	49±43
	5	5	69±17	10.7±0.6 ^a	19.8±0.4	7.0±0.5	805=14	0.77±0.02	0.13±0.02	23±4
	10	3	68±7 ^a	9.5±1.6 ^a	18.7±1.0	7.2±0.7	876=80	0.78±0.12	0.13±0.01	20±6
	20	3	65±10 ^a	9.8±2.9 ^a	19.9±0.7	7.8±0.4 ^a	847=42	0.82±0.13	0.13±0.01	24±5
Nicardipine	2.5	3	73±3	12.0±1.0	22.0±9.0	7.3±5.3	627=103 ^a	0.80±0.08	0.14±0.01	30±5
	5	3	74±9	7.0±2.2 ^a	19.1±17.2	14.8±9.4	526=97 ^a	0.87±0.07	0.13±0.01	43±2
	10	3	61±4 ^a	5.8±0.8 ^a	20.0±6.3	16.1±6.0 ^a	776=267	0.88±0.04 ^a	0.13±0.01	35±8
Verapamil	2.5	3	102±2	6.2±2.0 ^a	15.0±0.8 ^a	7.2±2.1	646=27 ^a	0.87±0.02 ^a	0.13±0.03	45±5
	5	3	77±18	6.4±3.6 ^a	15.7±1.1	7.6±2.1	564=30 ^a	0.86±0.02	0.13±0.01	45±3
	10	3	70±4 ^a	5.8±0.9 ^a	17.5±0.2	9.4±1.2 ^a	513=38 ^a	0.85±0.03	0.13±0.01	40±3
	25	3	53±4 ^a	1.3±0.3 ^a	13.1±2.4 ^a	9.5±2.0 ^a	440=266 ^a	0.89±0.03 ^a	0.12±0.05	46±10
Moxisylyte	2	3	100±17	12.7±3.0	21.0±1.3	7.0±3.8	897=90	0.68±0.03	0.13±0.01	20±7
	10	3	97±20	15.0±0.5	20.4±0.5	4.2±0.6	966=33	0.68±0.14	0.11±0.02	18±2
	25	3	86±18	15.1±0.6	20.1±0.8	3.8±0.5	905=70	0.67±0.01	0.13±0.01	19±1
	50	3	78±4 ^a	12.3±1.5	21.3±1.9	6.8±2.2	884=47	0.69±0.03	0.12±0.01	23±8

คำย่อ : MAP = mean arterial pressure, UFR = measured net ultrafiltration rate,

TCUFR = transcapillary ultrafiltration rate, PNFAR = peritoneal net fluid

absorption rate, D-glu = glucose concentration in spent dialysate,

D/P-urea = ratio of urea N concentration in dialysate and plasma,

Cl-urea = urea clearance, D-prot = protein concentration in spent dialysate

แสดงข้อมูลเป็นค่า mean ± SD.

a แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าในกลุ่ม control

โดยมีค่า $p < 0.05$

ตารางที่ 8 : ผลของยาลดความดันโลหิตที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้อง

	MAP	UFR	TCUFR	PNFAR	Perm-urea	Perm-glu	Perm-prot
Captopril	D	D	D	I	I	I	I
Diltiazem	D	D	N	I	N	N	N
Nicardipine	D	D	N	I	I	I	N
Verapamil	D	D	D	I	I	I	N
Moxisylyte	D	N	N	N	N	N	N

คำย่อ : MAP = mean arterial pressure,

UFR = measured net ultrafiltration rate,

TCUFR = transcapillary ultrafiltration rate,

PNFAR = peritoneal net fluid absorption rate,

Perm-urea = peritoneal permeability to urea,

Perm-glu = peritoneal permeability to glucose,

Perm-prot = peritoneal permeability to proteins.

D = decreased, N = unchanged, I = increased

Favazza และคณะ⁹ ศึกษาผลของยาลดความดันโลหิต 3 ชนิดได้แก่ ยา clonidine, ยา enalapril และยา nifedipine ที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 9 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 64 ปี (พิสัย 57 – 73 ปี) และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเฉลี่ย 11 เดือน (พิสัย 2 – 32 เดือน) ผู้ป่วยจะหยุดยาลดความดันโลหิตที่ทานอยู่เดิมเป็นเวลา 8 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดใดชนิดหนึ่งจากยาลดความดันโลหิตที่อยู่ในการศึกษาทดลอง 3 ชนิดดังกล่าวข้างต้นโดยวิธีสุ่มขนาดของยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ ยา clonidine รับประทานครั้งละ 0.15 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง, ยา enalapril รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และยา nifedipine รับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ผู้ป่วยได้รับยาลดความดันโลหิตนาน 14 วันแล้วจะหยุดยาลดความดันโลหิตที่ได้รับเป็นเวลา 8 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาลดความดันโลหิตที่อยู่ในการศึกษาทดลองอีก 2 ชนิดที่ยังไม่เคยได้รับเป็นเวลา 14 วันโดยวิธีสุ่มแล้วจะหยุดยาลดความดันโลหิตที่ได้รับนั้นเป็นเวลา 8 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับยาลดความดันโลหิตที่อยู่ในการศึกษาทดลองชนิดที่สามต่อเป็นเวลา 14 วัน โดยมีการทำการทดสอบคุณสมบัติของผนังหน้าท้องที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำในช่วงก่อนเริ่มทานยาและหลังจากทานยาลดความดันโลหิตแต่ละชนิดเป็นเวลา 14 วัน ได้แสดงผลการทดลองในตารางที่ 9 และ 10

ตารางที่ 9 : ระดับความดันโลหิตและค่าการขจัดของสารผ่านทางผนังน้ำท้องในช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ

	AW	CLO		EN		NIF	
			% ⁱ		% ⁱ		% ⁱ
MAP ^a (mmHg)	123.8 ± 4.4	109.8 ± 6.6	-11.3 ^e	113.4 ± 7.1	-8.4 ^e	111.2 ± 7.8	-10.2 ^e
GLD/D0 ^b (x100) ^f	35.8 ± 5.6	38.2 ± 6.2	6.7	29.8 ± 7.9	-16.8 ^e	31.7 ± 9.7	-11.4 ^h
UF ^c (ml/4 hr) ^a	500 ± 200	511 ± 154	2.2	300 ± 206	-40	389 ± 326	-22.2
CrCl ^d (ml/min) ^f	6.48 ± 1.0	6.57 ± 1.1	1.4	7.29 ± 0.9	12.5 ^h	7.33 ± 1.5	13.1 ^h
Beta-2Cl ^e (ml/min) ^f	1.079 ± 0.34	1.072 ± 0.46	-0.6	1.316 ± 0.46	22 ^h	1.362 ± 0.49	26.2 ^h

คำย่อ : MAP = mean arterial pressure,

GLD/D0 = ratio of glucose concentration in the drain fluid to glucose concentration at the end of the instillation period,

UF = net ultrafiltration, CrCl = creatinine clearance,

Beta-2Cl = β 2-microglobulin clearance

AW = after withdrawal, CLO = clonidine, EN = enalapril, NIF = nifedipine

^ep<0.01 (treatment vs AW), ^hp<0.05; ⁱ% = the percentage variations vs AW

ตารางที่ 10 : ค่าการขจัดของสารผ่านทางผนังน้ำท้องในช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ

	AW	CLO		EN		NIF	
			% ⁱ		% ⁱ		% ⁱ
BUN Cl ^a (ml/min) ^b	8.2 ± 0.8	8.44 ± 1.1	2.9	7.96 ± 1.1	-2.9	8.17 ± 1.6	-0.4
K Cl ^b (ml/min) ^b	7.69 ± 0.6	7.5 ± 1.0	-2.5	7.44 ± 1.3	-3.2	7.55 ± 1.6	-1.8
P Cl ^c (ml/min) ^b	5.7 ± 1.4	6.26 ± 0.8	9.8	6.05 ± 1.0	6.1	6.38 ± 1.4	11.9
PR Cl ^d (ml/min) ^b	0.111 ± 0.03	0.124 ± 0.07	11.7	0.122 ± 0.06	9.9	0.117 ± 0.04	5.4
Beta-2/CrCl ^e	0.164 ± 0.04	0.158 ± 0.05	-3.7	0.178 ± 0.05	8.5	0.183 ± 0.05	11.6
RR CrCl ^f (ml/min)	3.9 ± 0.85	4.12 ± 1.2	5.6	3.63 ± 1.12	-6.9	3.74 ± 1.07	-4.1
RR Beta-2Cl ^f (ml/min)	1.31 ± 0.89	1.44 ± 1.00	9.9	1.19 ± 0.91	-9.2	1.35 ± 0.75	3.1

คำย่อ : BUN Cl = BUN clearance, K Cl = potassium clearance,

P Cl = phosphate clearance, PR Cl = total protein clearance,

RR CrCl = residual renal creatinine clearance,

Beta-2/CrCl = ratio between beta-2 microglobulin and creatinine clearance,

RR Beta-2 Cl = residual renal beta-2 microglobulin clearance

ⁱPercentage variations versus after withdrawal

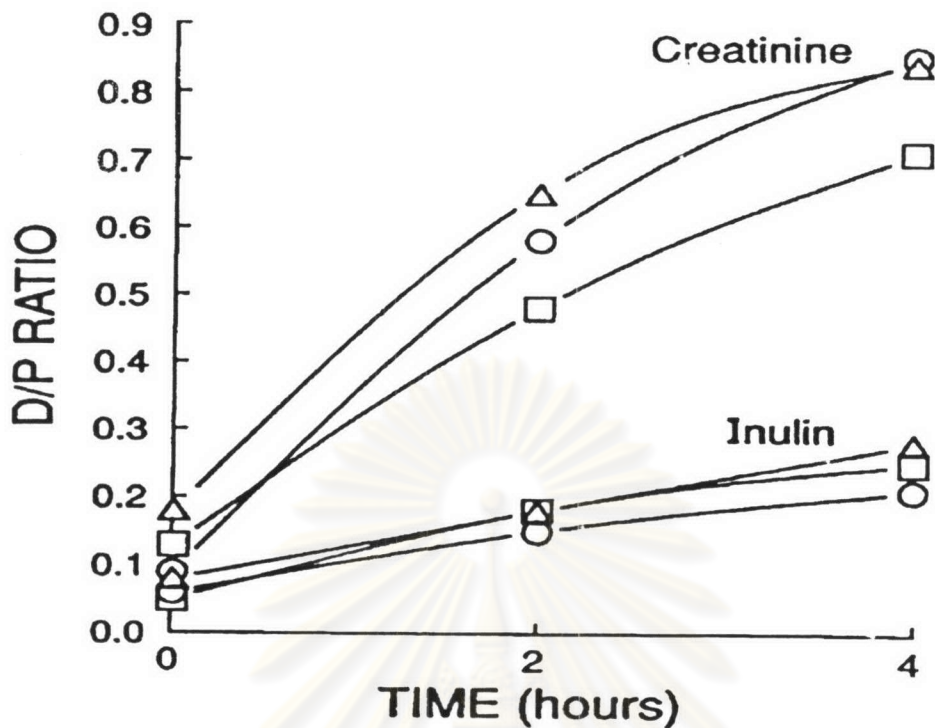
จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า ยา enalapril ทำให้การดูดซึม glucose ผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องได้มากขึ้น ร่วมไปกับการเพิ่มขึ้นของการกำจัดของสาร creatinine และ beta-2 microglobulin ผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องได้มากขึ้นด้วยเช่นกัน โดยที่ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการกำจัดของสารชนิดอื่นรวมทั้งน้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยา enalapril

Ripley และคณะศึกษาผลของยา¹⁰ enalapril ที่มีต่อค่าการกำจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 6 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 37.8 ± 6.7 ปี และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเฉลี่ย 19.9 ± 22.9 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับยา enalaprilat ซึ่งเป็น active metabolite ของยา enalapril ในขนาด 2.5 มิลลิกรัมผสมในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเดกโตรส (dextrose) เท่ากับร้อยละ 2.5 หลังจากนั้นในวันรุ่งขึ้นผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril ทานต่อในขนาดวันละ 5 - 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 7 วัน ศึกษาค่าการกำจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในช่วงก่อนเริ่มใช้ยา, ได้ยา enalaprilat ทางช่องท้อง และหลังได้ยา enalapril ทาน 7 วัน ได้แสดงผลการศึกษาในตารางที่ 11 และ รูปที่ 6

ตารางที่ 11 : ค่าการกำจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องจากการได้รับยา enalaprilat ทางช่องท้อง และหลังได้ยา enalapril ทาน 7 วัน

	Control (n = 6)	IP - EN (n = 6)	PO - EN (n = 5)
Drain vol (L)	2.36 ± 0.2	2.43 ± 0.09	2.23 ± 0.32
CI BUN (ml/min)	9.2 ± 2.1	8.9 ± 1.9	8.4 ± 2.4
CI Cr (ml/min)	7.8 ± 1.7	8.6 ± 1.9	8.6 ± 3.7
CI In (ml/min)	2.8 ± 1.0	2.3 ± 0.7	2.5 ± 1.2
Glucose Abs (g)	28.2 ± 5.1	28.8 ± 8.5	33.1 ± 3.8

คำย่อ : CI BUN = BUN clearance, CI Cr = Creatinine clearance, CI In = Inulin clearance
IP - EN = intraperitoneal enalaprilat, PO - EN = oral enalapril

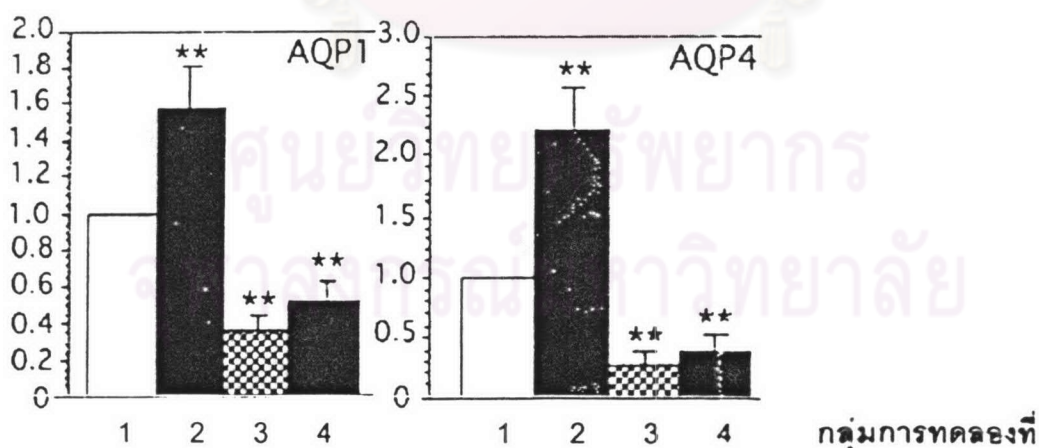


รูปที่ 6 : ค่า mean dialysate/plasma (D/P) creatinine และ inulin ratios ที่ได้จากการทดสอบเยื่อผนังช่องท้องในระยะ control (□) , ระยะที่ได้ยา enalaprilat ทางช่องท้อง (○) และหลังได้ยา enalapril ทาน 7 วัน (△)

จากผลการศึกษาทั้งจากตารางที่ 11 และรูปที่ 6 จะเห็นได้ว่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้อง ซึ่งแสดงโดยค่า drain volume, glucose absorption, BUN clearance, creatinine clearance และ inulin clearance ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน ไม่ว่าจะให้ยา enalaprilat ทางช่องท้องหรือรับประทานยา enalapril Coronel และคณะ¹¹ ศึกษาผลของยาลดความดันโลหิต captopril ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายร่วมกับภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 12 รายโดยผู้ป่วยจะได้รับยา captopril เป็นเวลา 4 สัปดาห์ในขนาดเฉลี่ยวันละ 50 มิลลิกรัม พบว่าหลังได้ยา captopril ปริมาณการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องจะลดลงจากวันละ 7.6 ± 3.0 กรัมเหลือวันละ 4.0 ± 1.7 กรัม ($p < 0.05$) โดยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตเพียงเล็กน้อย

จากรายงานการศึกษาดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่ายังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลของยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีต่อการขจัดของสารต่างๆ ผ่านทางผนังหน้าท้องจากการล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากผลที่ได้จากการศึกษาต่างๆ ข้างต้นมีความแตกต่างกันออกไป ส่วนข้อมูลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในขณะนี้มีเฉพาะในสัตว์ทดลองซึ่งได้แก่ รายงานการศึกษาของ Imai และคณะ ดังมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

Imai และคณะ¹² ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ aquaporin - 1 mRNA และ aquaporin - 4 mRNA ที่เกิดจากการให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ทางช่องท้องในหนูทดลอง Wistar Kyoto เปรียบเทียบการทำ peritoneal dialysis โดยใช้สารดังต่อไปนี้ กลุ่มที่ 1 ใช้ saline กลุ่มที่ 2 ใช้น้ำยา glucose ความเข้มข้นร้อยละ 10 กลุ่มที่ 3 ใช้น้ำยา glucose ความเข้มข้นร้อยละ 10 ร่วมกับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor ชนิด benazepril ในขนาดวันละ 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และ กลุ่มที่ 4 ใช้น้ำยา glucose ความเข้มข้นร้อยละ 10 ร่วมกับยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ชนิด valsartan ในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยทำ peritoneal dialysis เป็นเวลา 7 วัน พบว่า ในกลุ่มที่ทำ peritoneal dialysis โดยใช้น้ำยา glucose ความเข้มข้นร้อยละ 10 อย่างเดียวมีการแสดงออกของ aquaporin- 1 mRNA และ aquaporins - 4 mRNA เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ทำ peritoneal dialysis โดยใช้ saline ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา benazepril และ valsartan จะมีการแสดงออกของ aquaporin - 1 mRNA และ aquaporin - 4 mRNA ลดลง และเมื่อทำการทดสอบ peritoneal equilibration test พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา benazepril และ valsartan จะมีการลดลงของ ultrafiltration volume โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา benazepril กับกลุ่มที่ได้รับยา valsartan ไม่พบความแตกต่างของการแสดงออกของ aquaporin - 1 mRNA และ aquaporin - 4 mRNA ดังแสดงในรูปที่ 7 แสดงให้เห็นว่า การให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor antagonists ทำให้ระดับ aquaporin- 1 mRNA และ aquaporin - 4 mRNA ลดลง รวมทั้งทำให้การขจัดน้ำลดน้อยลงด้วย



รูปที่ 7 : การเปลี่ยนแปลงของ aquaporin-1 (AQP1) และ aquaporin-4 (AQP4) mRNA

แสดงค่าเป็น mean ± SE

** p < 0.01 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ normal saline

ผลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือด (hemodialysis)

การรักษาทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด (hemodialysis) เป็นการรักษาภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเช่นเดียวกับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร จึงได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือดแต่เนื่องจากยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ยังเป็นยาที่มีการเริ่มใช้มาไม่นาน จึงมีการศึกษาการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการฟอกเลือดอยู่ไม่ค่อนมาก มีทั้งที่แสดงให้เห็นถึงผลดีและผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยาในกลุ่มนี้

ผลดีของการใช้ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ได้แก่

1. ผลในการลดความดันโลหิต
2. ผลทางด้าน cardiovascular system

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ได้แก่

1. การเกิด anaphylactoid reaction โดยเฉพาะเมื่อใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane

ในการทำการฟอกเลือด

2. การเกิดภาวะ erythropoietin resistance
3. การเกิดภาวะ insulin resistance และผลต่อ Beta-cell function
4. ผลข้างเคียงด้านอื่นๆ

1. ผลดีของการใช้ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists

1.1 ผลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในการลดความดันโลหิต

Saracho และคณะ¹³ ทำการศึกษา The Evaluation of the Losartan in Hemodialysis Study (ELHE study) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง คือ predialysis BP สูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท จำนวน 406 รายจากศูนย์ไตเทียม 66 แห่ง ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือดมานานกว่า 1 เดือนและได้รับระดับความดันโลหิตชนิดต่างๆ จนสามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ คณะผู้วิจัยต้องการศึกษาประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตและผลข้างเคียงของยา losartan โดยเริ่มเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตจากชนิดเดิมที่รับประทานอยู่มาเป็นยา losartan โดยเริ่มยาในขนาดวันละ 25 มิลลิกรัม และเพิ่มขนาดยาเป็นวันละ 50 มิลลิกรัมในอีก 1 สัปดาห์ต่อมา ผู้ป่วยจะได้รับยาในขนาดนี้จนกระทั่งจบการศึกษาคือ 6 เดือน ถ้าหลังจากใช้ยา losartan เป็นเวลา 4 สัปดาห์แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ จะมีการเพิ่มยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ซึ่งไม่ใช่ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 82 รายคิดเป็นร้อยละ 20.2 ที่ออกจากการศึกษา โดยมีสาเหตุดังแสดงในตารางที่ 12 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 55.5 ± 15 ปี (18 – 85 ปี) เมื่อเริ่มการศึกษา พบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้โดยใช้ยา losartan ชนิดเดี่ยว และเมื่อสิ้นสุดการศึกษา พบว่า ร้อยละ 55

ของผู้ป่วยยังสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้โดยใช้ยา losartan ชนิดเดี่ยว ผลของยา losartan ในการลดระดับความดันโลหิตนั้น สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ทั้งในระยะก่อนและหลังการทำการฟอกเลือดทั้งที่ 3 เดือนและ 6 เดือนหลังได้รับยา losartan ดังแสดงในตารางที่ 13 และ รูปที่ 8

ตารางที่ 12 : แสดงสาเหตุที่ผู้ป่วยออกจากการศึกษา ELHE Study

	จำนวนผู้ป่วย
ผลข้างเคียงจากยา losartan	15
ผลข้างเคียงที่ไม่เกี่ยวข้องกับยา losartan (ยกเว้นการเสียชีวิต)	9
ผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับยา losartan	4
ได้รับการปลูกถ่ายไต	17
ผู้ป่วยตัดสินใจออกจากการศึกษา	18
หยุดการฟอกเลือด	2
ขาดการติดตามการรักษา	2
ระดับความดันโลหิตลดลงมาเป็นปกติ	10
ควบคุมระดับความดันโลหิตไม่ได้	5

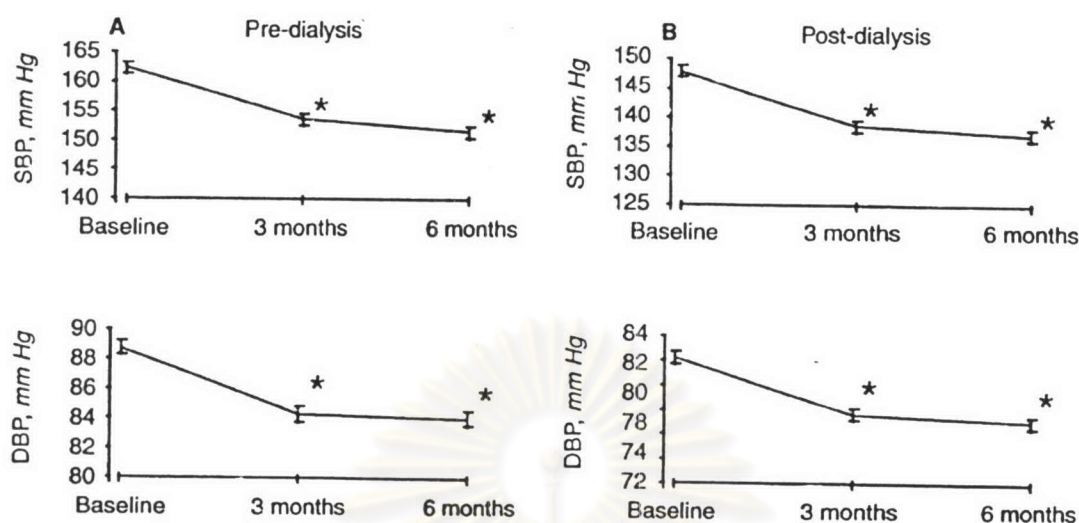
ตารางที่ 13 : แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตลอดการศึกษา ELHE Study

	Baseline	3 months	6 months
SBP pre-dialysis (มิลลิเมตรปรอท)	163 ± 16	155 ± 15 ^a	152 ± 16 ^{ab}
DBP pre-dialysis (มิลลิเมตรปรอท)	88 ± 10	84 ± 9 ^a	83 ± 9 ^a
SBP post-dialysis (มิลลิเมตรปรอท)	148 ± 18	140 ± 19 ^a	139 ± 18 ^{ab}
DBP post-dialysis (มิลลิเมตรปรอท)	82 ± 9	78 ± 10 ^a	77 ± 9 ^{ab}
% BP < 140/90 มิลลิเมตรปรอท	4	14 ^a	22 ^a
% BP < 160/90 มิลลิเมตรปรอท	31	56 ^a	60 ^a
Plasma K ⁺ (mEq/ลิตร)	5.46 ± 0.84	5.71 ± 0.77 ^a	5.74 ± 0.84 ^a
Hemoglobin (กรัม/เดซิลิตร)	10.17 ± 1.64	10.52 ± 1.54 ^a	10.67 ± 1.64 ^a
Hematocrit (%)	30.69 ± 4.95	31.95 ± 4.48 ^a	32.31 ± 4.62 ^a
EPO dose (IU/กิโลกรัม/สัปดาห์)	101 ± 58	94 ± 59	94 ± 64
Ferritin (นาโนกรัม/เดซิลิตร)	205 ± 227	259 ± 290	300 ± 374

^a p < 0.05 เทียบกับค่าเริ่มต้น, ^b p < 0.05 เทียบกับค่าที่เวลา 3 เดือน

คำย่อ : SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

EPO = erythropoietin



รูปที่ 8 : แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดการศึกษา ELHE Study

* $p < 0.05$ เปรียบเทียบกับค่า baseline.

จากผลการศึกษาี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา losartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในการลดระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด นอกจากนี้ผลที่ได้จากการศึกษาี้ยังแสดงให้เห็นถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากยา losartan ด้วยซึ่งจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

1.2 ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

Shibasaki และคณะ¹⁴ ทำการศึกษา double-blind, randomized controlled trial เปรียบเทียบผลของการใช้ยาลดความดันโลหิต 3 กลุ่ม ได้แก่ ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists คือ ยา losartan ในขนาดวันละ 50 มิลลิกรัม, ยาในกลุ่ม calcium antagonists คือ ยา amlodipine ในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม และยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor คือ ยา enalapril ในขนาดวันละ 5 มิลลิกรัม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือดจำนวน 30 ราย ระยะเวลาการศึกษา 6 เดือน ใช้ echocardiography เพื่อวัดค่า left ventricular posterior wall thickness, interventricular septum thickness, left ventricular mass และ คำนวณค่า left ventricular mass index ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกันทั้งในด้านอายุ เพศ สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย อัตราการเต้นของหัวใจ และระดับความดันโลหิต หลังจากที่ได้รับยาลดความดันโลหิต พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับความดันโลหิตในทั้งสามกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 14 ส่วนผลของการศึกษาี้ ได้แสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 14 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาลดความดันโลหิตในการศึกษาของ Shibasaki และคณะ

	angiotensin II receptor antagonists		ACEI		Calcium antagonist	
	baseline	6 เดือน	baseline	6 เดือน	baseline	6 เดือน
จำนวนผู้ป่วย	10		10		10	
เพศหญิง	4		3		4	
เบาหวาน	4		4		4	
อายุ (ปี)	54.2 ± 5.2		53.9 ± 4.1		56.4 ± 5.1	
HR (bpm)	66.1 ± 2.3	64.4 ± 2.7	65.6 ± 1.5	67.3 ± 1.7	68.6 ± 1.2	68.4 ± 1.9
MBP (มิลลิเมตรปรอท)	101.5 ± 4.0	90.8 ± 2.5*	101.2 ± 3.3	90.1 ± 0.9*	99.3 ± 2.2	88.3 ± 1.7*
BUN (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)	71.4 ± 6.4	63.8 ± 3.3	83.9 ± 8.0	77.4 ± 3.5	78.5 ± 7.4	79.2 ± 3.6
CRTN (มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)	9.0 ± 0.4	9.2 ± 0.5	9.9 ± 0.7	10.2 ± 0.5	8.7 ± 0.5	9.4 ± 0.9
Hb (กรัม/เดซิลิตร)	7.8 ± 0.3	10.0 ± 0.8*	8.5 ± 0.5	10.3 ± 0.3*	7.4 ± 0.5	10.4 ± 0.3*
i-PTH (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	239.1 ± 37.5	221.9 ± 31.4	235.2 ± 44.1	215.3 ± 35.6	229.8 ± 43.9	213.5 ± 34.4

ข้อมูลแสดงเป็นค่า means ± SE.

คำย่อ : HR = heart rate, MBP = mean blood pressure,

BUN = blood urea nitrogen, CRTN = serum creatinine,

Hb = concentrations of hemoglobin,

i-PTH = plasma parathyroid hormone

* p < 0.05 เมื่อเทียบกับค่า baseline

ตารางที่ 15 : ผลการตรวจ echocardiography ที่ก่อนและหลังได้รับยาลดความดันโลหิตในการศึกษาของ Shibasaki และคณะ

	angiotensin II receptor antagonists		ACEI		Calcium antagonist	
	baseline	6 เดือน	baseline	6 เดือน	baseline	6 เดือน
IVS+PW (มม.)	23.9 ± 1.5	20.5 ± 1.0*	25.5 ± 1.4	24.5 ± 1.5	24.4 ± 1.4	23.6 ± 1.2
LVMI (ก/ม ²)	154.5 ± 9.9	114.6 ± 5.8*	155.6 ± 14.3	135.3 ± 10.4*	156.6 ± 7.3	137.2 ± 4.1
EDVI (มล/ม ²)	65.0 ± 5.1	46.4 ± 3.8*	59.9 ± 7.3	48.8 ± 5.1*	66.5 ± 9.6	49.1 ± 3.3*
CI	0.49 ± 0.02	0.48 ± 0.06	0.62 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.49 ± 0.06	0.49 ± 0.04
EF (%)	71.3 ± 2.2	72.0 ± 3.2	69.0 ± 2.5	68.7 ± 3.3	70.4 ± 3.4	73.6 ± 2.4

แสดงข้อมูลเป็นค่า means ± SE.

คำย่อ : IVS = Interventricular septum, PW = left ventricular posterior wall,

LVMI = left ventricular mass index, EDVI = end-diastolic volume index,

CI = collapsibility index of inferior vena cava,

EF = left ventricular ejection fraction.

* p < 0.05 เมื่อเทียบกับค่า baseline

หลังจากการให้ยาทั้งสามกลุ่มเป็นเวลา 6 เดือน ค่า left ventricular mass index จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา losartan และ enalapril ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา amlodipine นั้น ค่า left ventricular mass index ไม่แตกต่างจากค่าก่อนเริ่มใช้ยานอกจากนั้นยังพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา losartan จะมีค่า left ventricular mass index ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา enalapril ในขณะที่เมื่อพิจารณาค่า left ventricular posterior wall thickness และ interventricular septum thickness จะพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา losartan เท่านั้นที่จะมีการลดลงของค่าเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษานี้ได้ทำการวัดระดับพลาสมา angiotensin II (Ang II) ด้วย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา losartan จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา Ang II เป็น 5 เท่าของระดับก่อนเริ่มใช้ยา ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา Ang II เป็น 2 เท่าของระดับก่อนเริ่มใช้ยา ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา enalapril นั้นจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมา angiotensin II

การให้ยา losartan สามารถลดค่า left ventricular mass index ได้มากกว่ายา enalapril เนื่องจาก Ang II จะทำให้เกิดภาวะ left ventricular hypertrophy โดยผ่านทาง angiotensin II receptor type I ดังนั้นการให้ยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists สามารถที่จะยับยั้งผลของ Ang II ที่มีต่อ angiotensin II receptor type I ได้อย่างสมบูรณ์ ในขณะที่การให้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors จะมีการสร้าง Ang II จาก non-ACE-dependent pathway (chymase-dependent) ทำให้ยา angiotensin converting enzyme inhibitors ไม่สามารถยับยั้งผลของ Ang II ที่มีต่อ angiotensin II receptor type I ได้อย่างเต็มที่ นอกจากนี้ยังพบว่าผลของ Ang II ที่มีต่อหัวใจ ส่วนใหญ่มาจาก non-ACE-dependent pathway มีเพียงร้อยละ 11 ของปริมาณ Ang II เท่านั้นที่มาจาก ACE-dependent pathway

ต่อมากลุ่มผู้ศึกษาวิจัยเดียวกันนี้ ได้รายงานผลของการให้ยาลดความดันโลหิตทั้งสามกลุ่มในผู้ป่วยกลุ่มเดิม¹⁵ โดยศึกษาผลของยาเหล่านี้ต่อการเกิดภาวะ fibrosis ของ left ventricle โดยใช้วิธี Ultrasonography – integrated backscatter (IBS) ซึ่งจะแสดงถึงปริมาณของ collagen ในผนังกล้ามเนื้อหัวใจ ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา losartan เท่านั้นที่จะมีการลดลงของค่า IBS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ลดลงจาก 34.2 ± 1.8 เหลือ 30.2 ± 2.4 dB ($p = 0.0094$) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา enalapril จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่า IBS จาก 30.8 ± 1.5 เป็น 31.7 ± 1.4 dB ($p = 0.3268$) และ กลุ่มที่ได้รับยา amlodipine จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่า IBS จาก 31.6 ± 1.6 เป็น 33.6 ± 1.9 dB ($p = 0.4632$)

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น ได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อระบบหัวใจ โดยการลดลงของภาวะ left ventricular hypertrophy รวมทั้งลดการเกิดภาวะ fibrosis ในผนังกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งภาวะทั้งสองเป็นเสมือนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular event ที่เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด ดังนั้นผลของการให้ยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists น่าจะช่วยลดการเกิด cardiovascular event ที่

ลดอัตราการเกิดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำการฟอกเลือดลงได้

2. ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists

2.1 การเกิด anaphylactoid reaction

มีรายงานการเกิด anaphylactoid reaction ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ร่วมไปกับการทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane จึงทำให้เกิดความสนใจว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ร่วมไปกับการทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาเช่นเดียวกับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors หรือไม่

ในผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane โดยที่ไม่ได้รับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors นั้นจะพบการเกิด anaphylactoid reaction ได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.4 – 3.2 แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ร่วมไปกับการทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane พบการเกิด anaphylactoid reaction ได้ตั้งแต่ร้อยละ 7.2 – 57 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors แต่ทำการฟอกเลือดโดยใช้ synthetic membrane ชนิดอื่นจะพบการเกิด anaphylactoid reaction ได้ประมาณร้อยละ 1.6

กลไกการเกิด anaphylactoid reaction นั้น เกิดจาก AN 69 membrane ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น strong electronegative charge สามารถกระตุ้น Hageman factor ทำให้เกิดการสร้าง bradykinin มากขึ้น เมื่อใช้ร่วมกับยา angiotensin converting enzyme inhibitors ซึ่งจะยับยั้งเอนไซม์ kininase ที่ทำหน้าที่ย่อยสลาย bradykinin ทำให้ระดับ bradykinin สูงขึ้นอย่างมากภายในเวลา 2-3 นาทีหลังจากที่เลือดสัมผัสกับ AN 69 membrane ส่งผลให้เกิด anaphylactoid reaction ตามมา

แม้จะดูเหมือนว่ายาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists จะไม่มีผลต่อระบบ bradykinin ดังนั้นจึงไม่ควรที่จะทำให้เกิด anaphylactoid reaction เพิ่มมากขึ้นเหมือนอย่างยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors แต่มีรายงานการเกิด anaphylactoid reaction จากการให้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ร่วมไปกับการทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane โดย John B. และคณะ¹⁶ ซึ่งรายงาน ผู้ป่วยชายอายุ 43 ปี เกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจาก Anti-GBM disease ได้รับการทำการฟอกเลือดสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ครั้งละ 4 ชั่วโมงโดยใช้ Haemophan^R membrane (COBE 400) dialyzer ยาที่รับประทานเป็นประจำได้แก่ nifedipine วันละ 30 มิลลิกรัม, losartan วันละ 25 มิลลิกรัม, azathioprine วันละ 50 มิลลิกรัม, prednisolone วันละ 12.5 มิลลิกรัม, ranitidine วันละ 300 มิลลิกรัม, aluminium hydroxide, calcium carbonate, rHu-EPO และ iron saccharide ต่อมาได้เปลี่ยนชนิดของ dialyzer จาก Haemophan^R membrane มาเป็น AN 69 membrane (Filtral^R 2800)

เนื่องจากปัญหา inadequate dialysis โดยมีค่า urea reduction ratio (URR) เท่ากับร้อยละ 46.79 ในขณะที่ dialysis parameters ชนิดอื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลง พบว่าหลังจากที่เริ่ม hemodialysis โดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane ได้ประมาณ 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยเกิดอาการหายใจไม่สะดวก กระสับกระส่าย เหงื่อออกมาก แต่ไม่มีอาการแน่นหน้าอก ตรวจร่างกายพบความดันโลหิต 202/108 มิลลิเมตรปรอท, ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที, basal crepitation ที่ปอดทั้งสองข้าง การรักษาที่ได้รับ คือ หยุดการทำการฟอกเลือดทันที, hydrocortisone 200 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดและ chlorpheniramine 4 มิลลิกรัมทางหลอดเลือด อาการของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะลองทำการฟอกเลือดโดยใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane ซ้ำโดยที่หยุดยา losartan ก่อน ดังนั้นจึงกลับไปใช้ dialyzer ชนิด Haemophan HG^R membrane ซึ่งมี surface area เพิ่มขึ้น (COBE 600) หลังจากนั้นผู้ป่วยก็ไม่มีอาการผิดปกติอีกเลย ผู้รายงานเชื่อว่าอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็น anaphylactoid reaction

เมื่อลองพิจารณาอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นรวมทั้งช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการในผู้ป่วยข้างต้น จะเห็นได้ว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นน่าจะเป็นจาก First – use syndrome มากกว่าที่จะเป็น anaphylactoid reaction เนื่องจากการเกิด anaphylactoid reaction นั้นควรที่จะพบ hypotension มากกว่าที่จะเป็น hypertension และระยะเวลาที่เกิดส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 10 นาทีแรกหลังเริ่มทำการฟอกเลือด ดังนั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยข้างต้นจึงน่าจะเป็นจาก First – use syndrome มากกว่าที่จะเป็น anaphylactoid reaction ซึ่งไม่เกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists

ใน ELHE study ซึ่งได้กล่าวถึงไปบ้างแล้วในตอนต้นนั้น มีผู้ป่วยจำนวน 96 รายที่ใช้ AN 69 membrane ร่วมกับยา losartan และพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดอาการคล้าย anaphylactoid reaction โดย 1 รายเกิดอาการมากจนต้องหยุดการทำการฟอกเลือด ในขณะที่อีก 1 รายเกิดอาการเพียงเล็กน้อย สามารถทำการฟอกเลือดต่อได้และไม่พบอาการผิดปกติอีกเลยในการทำการฟอกเลือดครั้งต่อไปทั้งที่ยังใช้ AN 69 membrane ร่วมกับยา losartan อยู่ จากผลการศึกษาี้แสดงว่า อัตราการเกิด anaphylactoid reaction ในผู้ป่วยที่ใช้ AN 69 membrane ร่วมกับยา losartan ประมาณร้อยละ 2.08 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราการเกิด anaphylactoid reaction ในผู้ป่วยที่ใช้ AN 69 membrane โดยที่ไม่ได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitors ดังนั้นการเกิด anaphylactoid reaction จึงไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับการใช้ยา losartan นอกจากนั้นในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่เคยเกิด anaphylactoid reaction จากการใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane ร่วมกับยา angiotensin converting enzyme inhibitors และให้เปลี่ยนไปใช้ยา losartan แทน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อใช้ dialyzer ชนิด AN 69 membrane ร่วมกับยา losartan กลับไม่พบการเกิด anaphylactoid reaction เลย

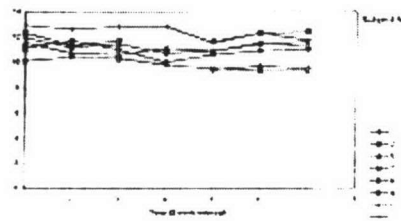
ดังนั้น ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ไม่ได้ทำให้เกิด anaphylactoid reaction เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ dialyzer ชนิด AN 69 membrane เหมือนดังที่พบในกรณีของยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors

2.2 การเกิดภาวะ erythropoietin resistance

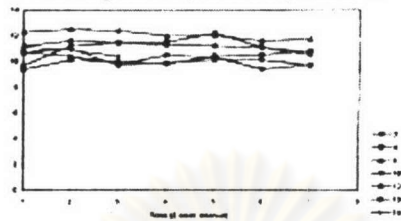
recombinant human erythropoietin (rHuEPO) ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะโลหิตจาง โดยพบว่าในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นต้องใช้อายา rHuEPO ในขนาดที่แตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยหลายประการ มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับผลของยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อ rHuEPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด โดยผลการศึกษาที่มีทั้งที่สนับสนุนและคัดค้านต่อข้อสรุปที่ว่า ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ทำให้การตอบสนองต่อ rHuEPO ลดน้อยลง ส่งผลให้ต้องใช้อายา rHuEPO ในขนาดที่สูงขึ้นเพื่อให้ได้ระดับ hemoglobin ตามเกณฑ์ที่ต้องการ ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษานิต retrospective ดังแสดงในตารางที่ 16¹⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่นำยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists มาใช้รักษาภาวะ posttransplant erythrocytosis ทำให้ระดับของ hemoglobin ลดลงได้ จึงทำให้เกิดคำถามถึงผลของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อการตอบสนองต่อ rHuEPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด

Chew และคณะ¹⁸ ศึกษาผลของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อการตอบสนองต่อ rHuEPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด จำนวน 14 รายที่มีระดับ hemoglobin ค่อนข้างคงที่ และใช้อายา rHuEPO ในขนาดที่คงที่ด้วยเช่นกัน เป็นการศึกษานิต double blind, placebo controlled, prospective, cross-over study ผู้ป่วยจะได้รับยา losartan วันละ 25 มิลลิกรัม หรือ placebo เป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาอีกชนิดหนึ่งในอีก 3 เดือนต่อมา ติดตามวัดระดับ hemoglobin และระดับ serum erythropoietin โดยจะได้รับยา rHuEPO ในขนาดคงที่ตลอดการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า ไม่พบความแตกต่างของระดับ hemoglobin และระดับ serum erythropoietin ระหว่างการได้รับยา losartan และได้รับ placebo ดังแสดงในรูปที่ 9 และตารางที่ 17 สรุปการศึกษานี้ได้ว่า ยา losartan ไม่ได้มีผลต่อการตอบสนองต่อยา rHuEPO ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการทำการฟอกเลือด

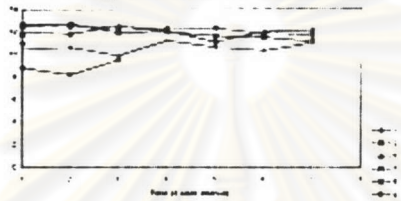
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Hemoglobin : placebo-phase 1.



Hemoglobin : losartan-phase 1.



Hemoglobin : losartan-phase 2.



Hemoglobin : placebo-phase 2.

รูปที่ 9 : ระดับ Hemoglobin ในช่วงการศึกษาต่างๆ ในการศึกษาของ Chew และคณะ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16 : การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลของยากลุ่ม ACEI ต่อ erythropoietin action

For	No. of patients	Study design	Drug/dose	Results
Walter (1993)	43 (20 on captopril , 23 not on ACE-I)	Retrospective	Not stated	Hb significantly lower in captopril-treated patients (6.2 ± 0.2 vs 7.1 ± 0.2 mmol/l ; p<0.01)
Hess et al. (1996)	40 (20 on ACE-I , 20 not on ACE-I)	Retrospective	Captopril 12.5 – 75 mg/day Enalapril 2.5 – 5 mg/day Fosinopril 10 – 20 mg/day	Patients on ACE-I required significantly higher EPO doses at 15 and 18 months
Ertürk et al. (1996)	47 (23 on ACE-I , 24 not on ACE-I)	Retrospective	Captopril 25 – 75 mg/day Enalapril 20 - 40 mg/day	Six responders , 17 non-responders in patients on ACE-I ; 19 responders , 5 non-responders in patients not on ACE-I Mean EPO dose higher in patients on ACE-I (102 ± 52 vs 79 ± 38 U/kg/week ; p<0.05)
Matsumura et al. (1997)	108 (49 on ACE-I , 59 not on ACE-I)	Retrospective	Enalapril (31) Imidapril (10) Captopril (2) Cilazapril (2) Benazepril (2) Temocapril (2)	
Albitar et al. (1998)	60 (20 on enalapril , 20 on nifedipine , 20 controls)	Prospective, non-randomized, controlled (follow-up : 12 months)	Enalapril 5 - 20 mg/day	Higher dose of EPO required in patients receiving enalapril , compared with nifedipine and control groups
Ertürk et al. (1999)	15 on ACE-I	Prospective, uncontrolled (follow-up : 3 years)	Captopril 25 – 75 mg/day Enalapril 10 - 40 mg/day Pirindopril 2 mg/day	Withdrawal of ACE-I in patients on EPO caused an increase in Hct and a decrease in EPO dose
Avanhal Conlon et al. (1994)	14 (8 on captopril , 6 on enalapril)	Retrospective, pre- and post-ACE-I	Captopril (mean 35 mg/day) Enalapril (mean 7.85 mg/day)	No difference in Hb or EPO dose pre- and post- ACE-I
Sanchez (1997)	252 (48 on ACE-I , 204 not on ACE-I)	Retrospective	Not stated	No difference in Hb or EPO dose between the two groups
Cruz et al. (1996)	48 (24 on ACE-I , 24 not on ACE-I)	Retrospective	Lisinopril 5 – 40 mg/day Enalapril 2.5 – 40 mg/day Fosinopril 10 – 20 mg/day	No difference in Hb or EPO dose between the two groups

ตารางที่ 17 : ระดับ serum erythropoietin (มิลลียูนิต/มิลลิลิตร)

Subject no.	Baseline	Phase 1 (placebo)	Phase 2 (losartan)
1	17.2	*	*
2	*	12	13.9
5	17.2	4.4	9.7
7	16	23.6	22.4
8	10.3	10.6	8
9	12	16.6	44.4
11	31.6	54	37.9
	Baseline	Phase 1 (losartan)	Phase 2 (placebo)
3	10.3	8.3	9.4
4	12	16.5	9.4
6	12.7	24.2	3.1
10	1.4	62.2	*
12	1.9	10.2	10.3
13	17.6	32	45.9
14	*	*	*

* ไม่ได้ตรวจเนื่องจากไม่ได้รับอนุญาตหรือผู้ป่วยขาดการติดต่อ

แต่การศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับยา losartan ในขนาดต่ำ ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ผลของยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่มีต่อการตอบสนองต่อยา rHuEPO ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ การที่ไม่พบความแตกต่างของระดับ hemoglobin และระดับ serum erythropoietin ระหว่างการได้รับยา losartan และได้รับ placebo อาจเป็นจากผู้ป่วยได้ยาในขนาดที่น้อยไป

Schiffli H. และคณะ¹⁹ ศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำการฟอกเลือด ร่วมไปกับมีภาวะโลหิตจางที่เกิดจากไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและมีภาวะความดันโลหิตสูง จำนวน 24 รายจากศูนย์ไตเทียม 4 แห่ง ผู้ป่วยจะได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม calcium channel blocker ร่วมกับ captopril ในขนาดวันละ 37.5 – 150 มิลลิกรัม หรือ losartan ในขนาดวันละ 25 – 50 มิลลิกรัม เพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท การศึกษาประกอบด้วย 3 ช่วง คือ ช่วงแรก (ช่วง study A) ผู้ป่วยจะได้รับ

ยาลดความดันโลหิตโดยที่ไม่ได้รับยา rHuEPO เป็นเวลา 3 เดือน ช่วงต่อมาเป็นช่วง wash out คือผู้ป่วยจะไม่ได้รับทั้งยาลดความดันโลหิต และยา rHuEPO เป็นเวลา 3 เดือน ช่วงที่สาม (ช่วง study B) ผู้ป่วยจะได้รับทั้งยาลดความดันโลหิตและยา rHuEPO เป็นเวลา 6 เดือน โดยเริ่มให้ยา rHuEPO ในขนาด 50 ยูนิตต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับ predialysis hemoglobin 10 กรัมต่อเดซิลิตร ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ซึ่งไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 18 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

	กลุ่ม captopril	กลุ่ม losartan
จำนวนผู้ป่วย	12	12
อายุ (ปี)	56 ± 12	58 ± 13
เพศชาย/เพศหญิง	7/5	6/6
สาเหตุของไตวาย		
Chronic glomerulonephritis	7	6
Chronic interstitial nephritis	4	5
Hypertensive nephropathy	1	1
ระยะเวลาของการฟอกเลือด (เดือน)	34 ± 22	36 ± 27
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	65 ± 15	66 ± 14
ความดันโลหิต (มิลลิเมตรปรอท)		
Systolic	142 ± 12	138 ± 14
Diastolic	84 ± 8	85 ± 10
ยาลดความดันโลหิต		
Calcium channel blocker	8	7
Beta antagonists	7	7
Parathyroid hormone (พิโคกรัม/มิลลิลิตร)	85 ± 45	98 ± 35
Serum aluminum (ไมโครกรัม/ลิตร)	25 ± 25	20 ± 10
KtV _{urea}	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3

ผลการศึกษาพบว่า ในช่วง study A กลุ่มที่ได้ captopril จะมีการลดลงของระดับ circulating endogenous erythropoietin และระดับ hematocrit ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ losartan จะไม่พบการลดลงของระดับ circulating endogenous erythropoietin และระดับ hematocrit ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วง study B พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา captopril ต้องใช้ยา rHuEPO ในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ losartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเพื่อให้ได้ระดับ hematocrit

มากกว่าร้อยละ 30 ดังแสดงในตารางที่ 19 นอกจากนี้ ผลการศึกษาจาก ELHE study พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา losartan กลับมีการเพิ่มขึ้นของระดับ hematocrit โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา rHuEPO เลย

ตารางที่ 19 : ผลของยา captopril หรือ losartan ต่อระดับ endogenous EPO และการตอบสนองต่อการให้ rHuEPO (mean \pm SD)

	Study A		Study B	
	EPO concentration (พิโคกรัม/ มิลลิลิตร)	Hct (%)	EPO dose/ 6 months (ยูนิต/การฟอก เลือด)	Hct (%)
Captopril				
ก่อนการรักษา	17.4 \pm 2.5	27 \pm 1	-	27 \pm 2
หลังการรักษา	11.3 \pm 1.5*	24 \pm 1*	2,413 \pm 157	32 \pm 1*
Losartan				
ก่อนการรักษา	18.4 \pm 2.5	28 \pm 1	-	28 \pm 2
หลังการรักษา	17.9 \pm 1.4	29 \pm 1	1,685 \pm 212*	33 \pm 2*

* p < 0.05 เทียบกับก่อนการรักษา หรือกลุ่มที่ได้ยา captopril

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists นั้นไม่ได้ทำให้ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำการฟอกเลือดลดลง ไม่ได้ทำให้การสร้างหรือการออกฤทธิ์ของ endogenous erythropoietin ลดน้อยลง และไม่ได้ทำให้การตอบสนองต่อยา rHuEPO ลดน้อยลง จึงทำให้ได้ข้อสรุปว่า ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ไม่มีผลต่อขบวนการ erythropoiesis

2.3 การเกิดภาวะ insulin resistance และผลต่อ beta-cell function

ภาวะ insulin resistance และ hyperinsulinemia มีความสำคัญต่อการเกิด atherosclerosis ซึ่งทำให้เกิดการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย Fishman S. และคณะ²⁰ ทำการศึกษาผลของยา losartan ต่อภาวะ insulin resistance และ beta-cell function ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำการฟอกเลือดที่มีความดันโลหิตสูงแต่ไม่มีโรคเบาหวานจำนวน 5 ราย โดยผู้ป่วยได้รับยา losartan ในขนาดวันละ 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ติดตามวัดระดับ fasting blood glucose และระดับ insulin ทั้งก่อนและหลังได้รับยา losartan คำนวณค่า insulin resistance และ beta-cell function ได้โดย

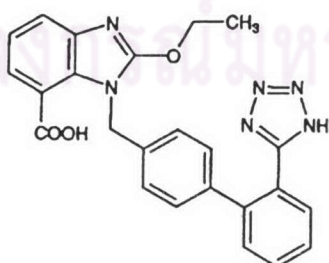
ใช้ homeostasis model assessment ผลการศึกษาพบว่า ระดับ fasting blood glucose เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 76 ± 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็น 89 ± 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.01$) แต่ระดับ insulin ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อคำนวณค่า insulin resistance และ beta-cell function พบว่า ค่า insulin resistance ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ในขณะที่ค่า beta-cell function ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับยา losartan โดยลดลงจากร้อยละ 291 ± 50 เป็นร้อยละ 146 ± 10 ($p < 0.016$) แสดงว่า การใช้ยา losartan อาจมีผลต่อการทำงานของ beta-cell ซึ่งจะมีผลต่อ glucose homeostasis แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย การที่จะสรุปว่ายาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists มีผลต่อ beta-cell function หรือไม่ คงต้องรอการศึกษาที่ได้ข้อมูลมากกว่านี้

2.4 ผลข้างเคียงด้านอื่นๆ

จาก ELHE Study พบว่าหลังการใช้ยา losartan จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมา potassium อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 13 แต่ระดับที่เพิ่มขึ้นนี้ค่อนข้างน้อย ไม่มีผลทางด้านคลินิก และไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา losartan อันเนื่องมาจากภาวะ hyperkalemia จากข้อมูลทั้งหมดที่ได้กล่าวถึงไปแล้วนั้น จะเห็นได้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำการฟอกเลือด จะได้รับประโยชน์จากการลดการเกิดภาวะ left ventricular hypertrophy, myocardial fibrosis และลดระดับความดันโลหิต ในขณะที่ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors เช่น anaphylactoid reaction เมื่อใช้ร่วมกับ dialyzer ชนิด AN 69 membrane และ การเกิดภาวะ erythropoietin resistance กลับพบได้น้อยเมื่อใช้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ส่วนผลข้างเคียงอย่างอื่นยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ

ข้อมูลของยา candesartan cilexetil²¹

ยา candesartan เป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ซึ่งมีโครงสร้างเคมีดังรูปที่ 10 และมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังในตารางที่ 20



รูปที่ 10 :โครงสร้างเคมีของยา candesartan

ตารางที่ 20 : คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา candesartan

	candesartan
Bioavailability (%)	15
Prodrug	candesartan cilexetil
Time to peak plasma concentration (ชั่วโมง)	2-4
Volume of distribution (ลิตร/กก.)	0.13
Protein binding (%)	>99
Metabolism	intestinal wall cells
Active metabolite	candesartan
Elimination: Fecal (%)	67
Elimination: Urinary (%)	33
Hemodializable	No
Elimination half-life (ชั่วโมง)	9

ยา candesartan cilexetil เป็น prodrug ซึ่งไม่มีฤทธิ์หรือออกฤทธิ์ค่อนข้างน้อย เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น candesartan ที่บริเวณลำไส้เล็ก จึงไม่ต้องอาศัยขบวนการ hepatic activation และ candesartan จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น CV15959 ซึ่งเป็น inactive metabolite พบว่า recovery rate ของยาและ metabolite ในอุจจาระและปัสสาวะเท่ากับร้อยละ 67 และ 33 ตามลำดับ

ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดของยา candesartan ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเนื่องจากยา candesartan จะถูกขจัดออกจากร่างกายทางตับเป็นส่วนใหญ่ ส่วนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการฟอกเลือด พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีผลน้อยมากต่อการขจัดยา candesartan ออกจากร่างกายของผู้ป่วย ในขณะที่ยังไม่มีข้อมูลถึงผลของการฟอกไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) ที่มีต่อการขจัดยา candesartan ออกจากร่างกาย ได้แสดงข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา candesartan ดังในตารางที่ 21

ตารางที่ 21 : แสดงข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา candesartan

	Candesartan
Initial dosage (มิลลิกรัม/วัน)	8-16
Maintenance dosage (มิลลิกรัม/วัน)	8-32
Maximum dosage (มิลลิกรัม/วัน)	32
Dosing frequency (ครั้ง/วัน)	1
Dosage adjustment: CrCl < 30มล./นาที	No
Dosage adjustment: hepatic failure	Decrease initial dose 50%
Equivalent dose (มก.)	8
Available dosage (มก.)	8, 16
Trade name	Blopress

ผลข้างเคียงที่เกิดจากยา candesartan สามารถแบ่งตามระบบอวัยวะได้ดังนี้

1. ระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ อาการ flushing, tachycardia, palpitations, angina, myocardial infarction
2. ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ อาการ dizziness, lightheadedness, drowsiness, headache, vertigo, anxiety, depression, somnolence, fever
3. ระบบผิวหนัง ได้แก่ อาการ angioedema, rash
4. ระบบต่อมไร้ท่อและความผิดปกติทางเมตาบอลิก ได้แก่ ภาวะ hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia
5. ระบบกล้ามเนื้อ ได้แก่ อาการ back pain, increased CPK, weakness
6. อื่นๆ ซึ่งพบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ได้แก่ abnormal hepatic function, agranulocytosis, arthralgia, cough, chest pain, diarrhea, dyspepsia, dyspnea, epistaxis, fatigue, gastroenteritis, hepatitis, leukopenia, myalgia, nausea, neutropenia, paresthesias, peripheral edema, pharyngitis, pruritus, rhinitis, sinusitis, urticaria, vomiting

ความสำคัญของระดับ serum albumin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

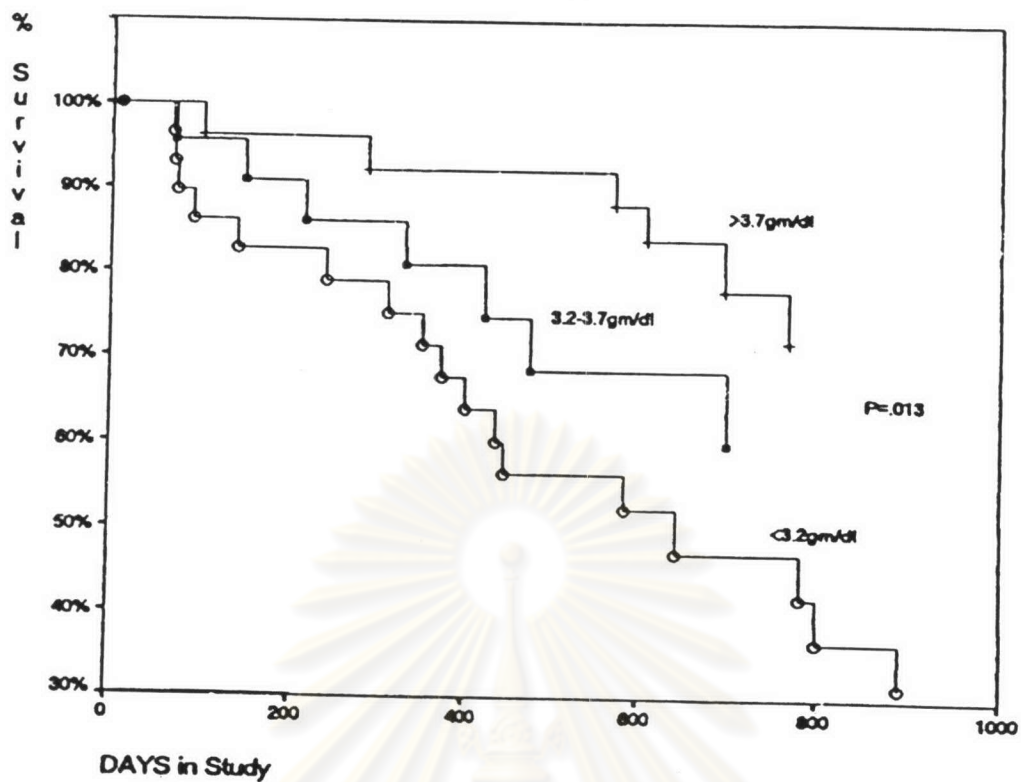
สาร albumin เป็นสารโปรตีนชนิดหนึ่งที่เป็นส่วนประกอบในเลือด มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ albumin ในเลือดกับอัตราการตาย, อัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องท้อง ตัวอย่างเช่น

Gamba G. และคณะ²² รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 206 ราย ระยะเวลาการศึกษาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2528 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2533 พบว่าระดับ albumin ในเลือดที่ต่ำจะสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3 กรัม/เดซิลิตรจะมีอัตราการตายร้อยละ 44.28 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดสูงกว่า 3 กรัม/เดซิลิตรจะมีอัตราการตายร้อยละ 29

Avram M.M. และคณะ²³ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 80 ราย ติดตามการรักษาเฉลี่ย 19 เดือน (มากที่สุด คือ 33 เดือน) ผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 29 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีระดับ albumin ในเลือด 3.1 ± 0.5 กรัม/เดซิลิตร ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ โดยมีระดับ albumin ในเลือด 3.6 ± 0.5 กรัม/เดซิลิตร ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ albumin ในเลือดกับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรดังในรูปที่ 11

Spiegel D.M. และคณะ²⁴ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 69 ราย ติดตามการรักษา 2 ปี พบว่าระดับ albumin ในเลือดสัมพันธ์กับอัตราการตาย โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตรจะมีอัตราการตายร้อยละ 22.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ในเลือดมากกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร โดยมีอัตราการตายร้อยละ 2.6

Cueto-Manzano AM และคณะ²⁵ รายงานการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 627 ราย ระยะเวลาการศึกษาตั้งแต่พ.ศ. 2528 ถึง 2540 พบว่าภาวะ hypoalbuminemia สัมพันธ์กับอัตราการตาย โดยมีค่า relative risk 0.77 ($p = 0.04$) และสัมพันธ์กับการเกิด technique failure โดยมีค่า relative risk 0.80 ($p = 0.06$)

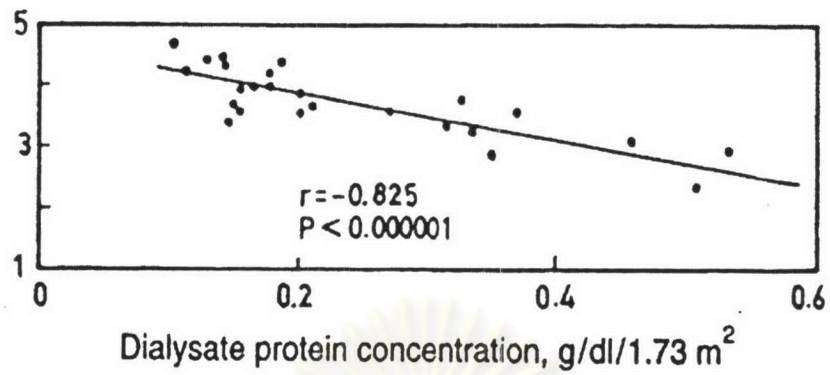


รูปที่ 11 : แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรโดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามระดับของ albumin ในเลือด ได้แก่ 1) ระดับ albumin ในเลือดต่ำกว่า 3.2 กรัม/เดซิลิตร จำนวน 28 ราย 2) ระดับ albumin ในเลือด 3.2 – 3.7 กรัม/เดซิลิตร จำนวน 31 ราย และ 3) ระดับ albumin ในเลือดสูงกว่า 3.7 กรัม/เดซิลิตร จำนวน 21 ราย

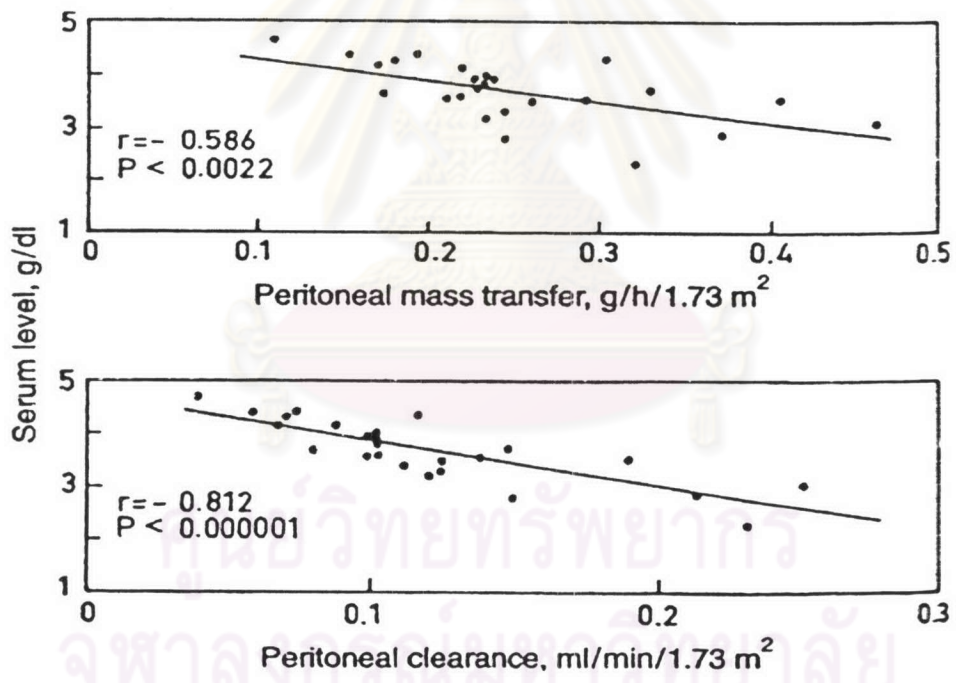
ปัจจัยที่มีผลต่อระดับ albumin ในเลือด²⁶ ได้แก่ อัตราการสร้าง (synthesis) , อัตราการสลาย (catabolism), การสูญเสียออกจากร่างกาย และการเคลื่อนที่ของ albumin จากในเลือดออกสู่ interstitial compartment พบว่า ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีภาวะ hypoalbuminemia จะมีอัตราการสร้าง albumin เพิ่มมากขึ้น และลดอัตราการสลายลง ดังนั้นการสูญเสีย albumin ออกจากร่างกาย โดยเฉพาะทางผนังหน้าท้องที่เกิดจากการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจึงมีความสำคัญต่อระดับ albumin ในเลือด ดังตัวอย่างรายงานการศึกษาต่อไปนี้

Kagan A. และคณะ²⁷ ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 25 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณความเข้มข้นของโปรตีนในน้ำยา dialysate ที่ค้างไว้ในช่องท้องนาน 8 ชั่วโมง, ค่า peritoneal mass transfer และค่า peritoneal clearance ของ albumin ดังแสดงในรูปที่ 12 และ 13

Serum albumin (g/dl)

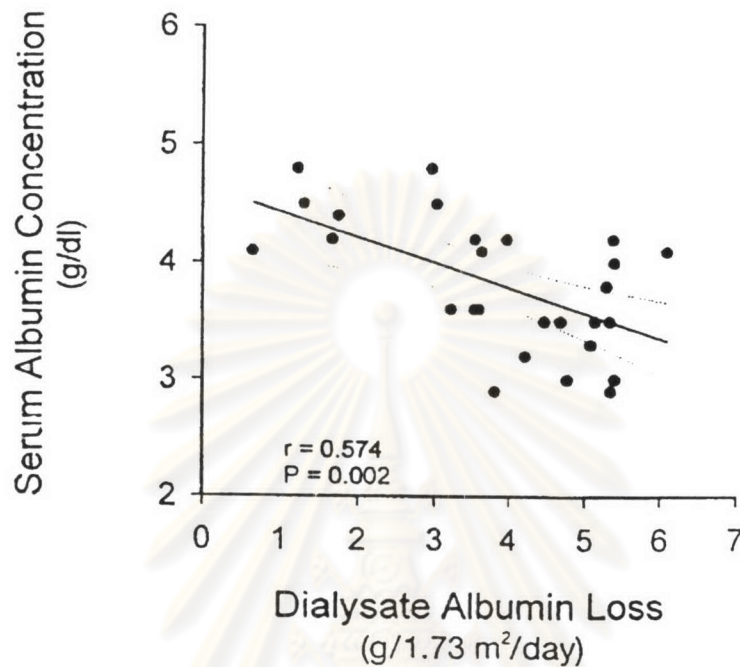


รูปที่ 12 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณความเข้มข้นของโปรตีนในน้ำยา dialysate ที่ค้างไว้ในช่องท้องนาน 8 ชั่วโมง



รูปที่ 13 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับค่า peritoneal mass transfer และค่า peritoneal clearance ของ albumin

Yeun J.Y. และคณะ²⁸ ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 27 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้อง ดังแสดงในรูปที่ 14



รูปที่ 14 : แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ albumin ในเลือดกับปริมาณการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้อง (transperitoneal albumin loss)

ผลยาลดความดันโลหิตที่มีต่อการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้อง

ยาลดความดันโลหิตที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้องเท่าที่มีรายงานการศึกษาในขณะนี้ ได้แก่

- 1) ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ซึ่งได้กล่าวถึงไปก่อนหน้านี้แล้ว
- 2) ยา nitroprusside ทำให้การสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้องเพิ่มมากขึ้นเมื่อให้ยานี้ทาง intraperitoneal^{29 30} แต่จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางผนังหน้าท้องเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ³¹
- 3) ยาในกลุ่ม calcium channel blockers ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้องไม่ว่าจะบริหารยาทาง intraperitoneal หรือทางการรับประทานยา
- 4) ยังไม่มีข้อมูลของยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงการสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าท้อง