

การศึกษาผลของการใช้ยาเอโกแคลซิเฟอร์อลร่วมกับยาแคลซิไตรออลเทียบกับยาหลอกในคนไข้ไต
เรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ



นางสาวสิริวรรณ นาควรรณ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Double-blind, Randomized, Placebo-
controlled Trial of Ergocalciferol with/without Calcitriol in Chronic Kidney Disease
with Proteinuria

Miss Siriwan Nakwan



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 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาผลของการใช้ยาเอโอโกแคลซิเฟอรอลร่วมกับยา
แคลซิไตรออลเทียบกับยาหลอกในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3
ถึง 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ

โดย

นางสาวสิริวรรณ นาควรรณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

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

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

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูศักดิ์ ลิ้มทัญ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิง หทัยกาญจน์ นิमितพงษ์)

สิริวรรณ นาควรรณ : การศึกษาผลของการใช้ยาเอโกแคลซิเฟอร์อลร่วมกับยาแคลซิไทรออลเทียบกับยาหลอกในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Ergocalciferol with/without Calcitriol in Chronic Kidney Disease with Proteinuria) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์
 หลัก: รศ. ดร. พญ. ปวีณา สุสันฐิตพงษ์, 62 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่ง สำหรับการเพิ่มความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง โดยในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ศึกษาสำหรับการใช้วิตามินดีแบบธรรมชาติ(เอโกแคลซิเฟอร์อล)และหรือร่วมกับแคลซิไทรออลในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเรื้อรัง การศึกษานี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของยาแคลซิไทรออลและยาเอโกแคลซิไทรออลต่อระดับปริมาณไข่ขาวที่รั่วในปัสสาวะและค่าการทำงานของไตในคนไข้ไตเรื้อรังที่มีภาวะขาดวิตามินดี

ระเบียบวิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่ม ในคนป่วยจำนวน 68 คน ที่มีค่าการทำงานของไตระหว่าง 15-60 มล/นาที/1.73ม² , ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันและมีภาวะขาดวิตามินดี (25(OH)D < 30 นก/มล) โดยถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม , กลุ่มแรกได้รับยาเอโกแคลซิเฟอร์อลขนาด 20,000 ยูนิต สองครั้งต่อสัปดาห์ร่วมกับยาหลอก (36 คน) และกลุ่มที่สองได้รับยาเอโกแคลซิเฟอร์อลขนาด 20,000 ยูนิต สองครั้งต่อสัปดาห์ร่วมกับแคลซิไทรออลขนาด 0.5 ไมโครกรัม สองครั้งต่อสัปดาห์ (32 คน) เป็นเวลา 12 สัปดาห์

ผลการศึกษา

ค่าเฉลี่ยของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (3.6 ± 3.8 กรัม/กรัมในกลุ่มทดลองและ 3.5±3.0 กรัม/กรัมในกลุ่มควบคุม) เมื่อเริ่มทำการศึกษา แต่พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา (2.3± 2.1 กรัม/กรัมในกลุ่มทดลอง และ 2.4± 2.0 กรัม/กรัมในกลุ่มควบคุม) และพบว่าร้อยละของการลดลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา (ลดลงร้อยละ25.5 ในกลุ่มทดลองและลดลงร้อยละ 23.7 ในกลุ่มควบคุม) แต่มีจำนวนคนไข้มากกว่าร้อยละ 50 ของทั้งสองกลุ่มที่สามารถมีร้อยละของการลดลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อเทียบจากเริ่มการรักษา (ร้อยละ 56.3 ในกลุ่มทดลองและร้อยละ 52.8 ในกลุ่มควบคุม) โดยพบว่ามีการลดลงของไข่ขาวในปัสสาวะได้มากในกลุ่มไตเสื่อมจากเบาหวาน และคนไข้ที่มีปริมาณไข่ขาวรั่วแบบเนโฟติก ถึงแม้ว่าค่าการทำงานของไตและความดันโลหิตจะไม่มี ความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา และก็ไม่มีพบระดับแคลเซียมสูงและผลข้างเคียงที่รุนแรงในทั้งสองกลุ่ม

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงถึงผลต่อการลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะของยาเอโกแคลซิเฟอร์อลทั้งที่ให้ร่วมและไม่ร่วมกับแคลซิไทรออลในคนไข้ไตเรื้อรังที่มีภาวะขาดวิตามินดี โดยเฉพาะในคนไข้ไตเรื้อรังจากเบาหวาน และคนไข้ที่มีปริมาณไข่ขาวรั่วแบบเนโฟติก ซึ่งอาจจะต้องมีการศึกษาที่มีระยะเวลานานกว่านี้เพื่อดูผลต่อค่าการทำงานของไตของยาทั้งสองตัว

5674086130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: VITAMIN D DEFICIENCY / CKD / PROTEINURIA / ERGOCALCIFEROL / CALCITRIOL

SIRIWAN NAKWAN: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Ergocalciferol with/without Calcitriol in Chronic Kidney Disease with Proteinuria. ADVISOR: ASSOC. PROF. PAWEENA SUSANTITAPHONG, 62 pp.

Background : Proteinuria is the one of the most important independent risk factors for progression of chronic kidney disease (CKD). There are no available data regarding the role of natural vitamin D with/without active vitamin D on proteinuria and renal function in CKD patients with vitamin D insufficiency/deficiency. This study was conducted to explore the additional effect of both active vitamin D (calcitriol) and natural vitamin D (ergocalciferol) on proteinuria and kidney function in CKD with vitamin D insufficiency/deficiency

Methods: This is the first double-blind, randomized placebo-controlled trial to answer the question. Sixty eight patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 15 to 60 mL/min/1.73m², urine protein to creatinine ratio (UPCR) greater than 1 g/g, and vitamin D insufficiency/deficiency (25OH-D level < 30 ng/mL) were enrolled. Patients were randomly assigned to receive 12-week treatment with oral ergocalciferol (20,000 unit twice weekly) plus placebo (n=36) or ergocalciferol plus oral calcitriol (0.5 mcg twice weekly)(n=32).

Results: The mean baseline UPCR of both groups were comparable (3.6 ± 3.8 g/g in combined group and 3.5±3.0 g/g in ergocalciferol group). Following 12 -week treatment, there were marked reductions in UPCR of both groups (2.3± 2.1 g/g in combined group and 2.4± 2.0 g/g in ergocalciferol group). The percentage reductions in UPCR of both groups were not significantly different (-25.5% in combined group and -23.7% in ergocalciferol group). More than 50% of patients had 30% reduction on proteinuria in both groups (56.3% in combined group and 52.8% in ergocalciferol group). These effects were more robust in diabetic nephropathy (-29.7%) and nephrotic range proteinuria (-33.4%). The mean eGFR and blood pressure did not differ between baseline and 12-week follow up and between both groups. No severe hypercalcemia or serious side effects were noted in both groups.

Conclusions : This is the first study which illustrates the proteinuria lowering effect of ergocalciferol with or without calcitriol in CKD patients with vitamin D insufficiency/deficiency, particularly in diabetic nephropathy and nephritic range proteinuria. A longer study is required to examine the renal function retardation effect of ergocalciferol with/without calcitriol treatment.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2014

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิง ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำที่มีประโยชน์และเสียสละเวลาในการช่วยเหลือ เพื่อให้งานวิจัยสามารถสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย เอี่ยมอ่อง ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ และ อาจารย์สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่ให้คำแนะนำ ความรู้ และช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ มนต์ชัย ซาลาประวรรค์ ประธานกรรมการสอบ วิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชูศักดิ์ ลิ้มทัฬห อาจารย์ แพทย์หญิง หทัยกาญจน์ นิमितพงษ์ ที่เสียสละเวลาให้คำแนะนำในการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณ ทูรชิตาภิเชกสมโภช ที่ได้สนับสนุนทุนวิจัยทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วง ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ บริษัทแคสป้า ฟาร์มาชูติคอล ประเทศไทย ที่ให้การสนับสนุนยาในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ คุณปานจิตร ไชยะสนิท และ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน

ขอขอบพระคุณ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยและญาติของผู้ร่วมงานวิจัยทุกท่าน

สารบัญ

| | หน้า |
|---|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ฅ |
| สารบัญภาพ | ญ |
| สารบัญแผนภูมิภาพ | ฎ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ | ฏ |
| บทที่ 1 บทนำ | 1 |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale) | 1 |
| 1.2 คำถามการวิจัย (research question) | 5 |
| 1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (objectives)..... | 5 |
| 1.4 สมมติฐาน(hypothesis) | 5 |
| 1.5 กรอบความคิดในการวิจัย..... | 6 |
| 1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย..... | 6 |
| 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethic considerations)..... | 7 |
| 1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)..... | 8 |
| 1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits and application)..... | 8 |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... | 9 |
| บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัยและวิธีการวิจัย | 21 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย(Reserch Design)..... | 21 |
| 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology) | 21 |

| | |
|---|----|
| 3.3 การดำเนินการวิจัย..... | 22 |
| 3.4 การรวบรวมข้อมูล..... | 24 |
| 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)..... | 25 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย..... | 26 |
| 4.1 การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษา..... | 26 |
| 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมการศึกษา | 27 |
| 4.3 ผลการศึกษา | 30 |
| บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ | 39 |
| 5.1 สรุปผลการวิจัย | 39 |
| 5.2 อภิปรายผลการวิจัย | 39 |
| 5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย..... | 42 |
| 5.4 ข้อเสนอแนะ | 42 |
| รายการอ้างอิง | 44 |
| ภาคผนวก..... | 49 |
| ภาคผนวก ก | 50 |
| ภาคผนวก ข | 52 |
| ภาคผนวก ค | 60 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ | 62 |

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|--|------|
| ตารางที่ 1.1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดี..... | 4 |
| ตารางที่ 1.2 แสดงแนวทางการรักษาภาวะขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยไตเสื่อม แบ่งตามระดับวิตามินดีในเลือด..... | 4 |
| ตารางที่ 2.1 แสดง วิตามินดี 2 วิตามินดี 3 และเมตาบอลิซึมของวิตามินทั้ง 2 ชนิด..... | 10 |
| ตารางที่ 2.2 แสดงคำจำกัดความของภาวะเป็นพิษของวิตามินดี..... | 16 |
| ตารางที่ 2.3 แสดงอาการแสดงของภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือดเนื่องจากภาวะเป็นพิษของ วิตามินดี..... | 17 |
| ตารางที่ 4.1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัยแบ่งตามกลุ่มการศึกษา..... | 29 |
| ตารางที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงของระดับไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR) | 31 |
| ตารางที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของ ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะในกลุ่ม ควบคุม และกลุ่ม ทดลอง..... | 31 |
| ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับซีรั่มครีเอตินิน..... | 33 |
| ตารางที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่าซีรั่มครีเอตินิน..... | 33 |
| ตารางที่ 4.6 แสดงถึงระดับ ซีรั่มซิสเตติน ซี | 34 |
| ตารางที่ 4.7 แสดงถึงค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่าซีรั่มซิสเตติน ซี..... | 34 |
| ตารางที่ 4.8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ แคลเซียม, ฟอสเฟต และ แอลบูมินใน เลือด..... | 36 |
| ตารางที่ 4.9 แสดงการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต..... | 37 |
| ตารางที่ 4.10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน..... | 38 |

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการสังเคราะห์และการทำงานของวิตามินดี.....9



สารบัญแผนภูมิภาพ

หน้า

| | | |
|-------------------|---|----|
| แผนภูมิภาพที่ 1 | กรอบความคิดในงานวิจัย..... | 6 |
| แผนภูมิภาพที่ 4.1 | ขั้นตอนการคัดเลือก แบ่งกลุ่มการศึกษา และติดตามผลการรักษาของผู้ร่วม การศึกษา..... | 27 |
| แผนภูมิภาพที่ 4.2 | การเปลี่ยนแปลงของ ปริมาณไขขาวในปัสสาวะ..... | 32 |
| แผนภูมิภาพที่ 4.3 | แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)ในเลือด..... | 35 |



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|-------------------------|---|
| 1-25(OH) ₂ D | 1-25 dihydroxyvitamin D |
| 25(OH)D | 25-hydroxyvitamin D |
| ACEI | Angiotensin-converting enzyme inhibitor |
| ALP | Alkaline phosphatase |
| ARB | Angiotensin II receptor blocker |
| Ca | Calcium |
| CKD | Chronic kidney disease |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate |
| EMT | Epithelial to mesenchymal transition |
| DN | Diabetic nephropathy |
| iPTH | intact parathyroid hormone |
| IL-8 | Interleukin-8 |
| IL-10 | Interleukin-10 |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction |
| LVH | left ventricular hypertrophy |
| MCP-1 | monocyte chemotactic protein-1 |
| NKF KDOQI | National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative |
| PO ₄ | Phosphate |
| RCT | randomized controlled trial |
| RAS | renin angiotensin system |
| RAAS | renin angiotensin aldosterone system |
| SEEK | Study to evaluate Early Kidney Disease |
| TGF -beta | Transforming growth factor beta |
| UPCR | Urine protein to creatinine ratio |

| | |
|------|----------------------------|
| VDI | Vitamin D intoxication |
| VDR | Vitamin D receptor |
| VDRA | Vitamin D receptor agonist |



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

อุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังในประเทศไทยมีมากขึ้นเรื่อยๆ จากการศึกษาของ Thai SEEK study พบว่าอุบัติการณ์ของไตเรื้อรังประมาณร้อยละ 17.5 โดยแบ่งออกเป็นตามไตเรื้อรังระยะต่างๆ คือ ระยะที่ 1,2,3 และ 4 (ร้อยละ 3.3 (95% CI = 2.5%, 4.1%), ร้อยละ 5.6 (95% CI = 4.2%, 7.0%), ร้อยละ 7.5 (95% CI = 6.2%, 8.8%) และร้อยละ 1.1 (95% CI = 0.7%, 1.5%) ตามลำดับ¹ การรักษาภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อันเนื่องมาจากภาวะไตเรื้อรัง ไม่ว่าจะเป็นเรื่องซีด ความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมไปถึงการบำบัดทดแทนไต ต้องใช้จำนวนบุคลากรในการดูแลรักษาและงบประมาณอย่างมาก นอกจากนี้พบว่าโรคไตเรื้อรังเพิ่มความเสี่ยงต่ออัตราการตายทั้งหมด และอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด^{2, 3} การรักษาเพื่อชะลอภาวะไตเสื่อมจึงเป็นอีกทางหนึ่งที่จะเชื่อว่าจะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ รวมถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ การรักษาที่จัดว่าเป็นพื้นฐาน ได้แก่ ควบคุมระดับน้ำตาลในโรคเบาหวาน ควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามระดับที่เหมาะสม การลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ โดย Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) แนะนำให้ใช้ยา ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitor) หรือ ARB (Angiotensin II receptor blockers) ในการลดความดันโลหิตสูง รวมถึง ลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ เพื่อช่วยชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง ระดับการทำงานของไตและปริมาณไข่ขาวรั่วในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการดำเนินโรคไปสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และอัตราการตายทั้งหมด⁴

ซึ่งมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับไข่ขาวในปัสสาวะและผลต่อการทำงานของไต โดยจากการศึกษาของ Branda และคณะ พบว่าอัตราการตายสูงสัมพันธ์กับ ค่าการทำงานของไตที่น้อยหรือมี ไข่ขาวรั่วในปัสสาวะปริมาณที่สูง⁵

ในภาวะปกติ ร่างกายต้องการวิตามินดี จากทั้งอาหารในรูปแบบ Ergocalciferol (vitamin D2) และการสร้างที่ผิวหนังโดยเกิดจากการได้รับแสงแดดในรูปแบบ Cholecalciferol (vitamin D3) หลังจากนั้นไปที่ตับเพื่อเปลี่ยนเป็น 25-hydroxyvitaminD (25-OH vitamin D2, 25-OH vitamin D3) แล้วไปที่ไตเพื่อเปลี่ยนเป็น 1-25 (OH) dihydroxyvitamin D (1-25(OH) dihydroxyvitaminD2 และ D3, active vitamin D) หลังจากนั้น active vitamin D จะไปจับกับ Vitamin D receptor (VDR) ซึ่งมีมากกว่า 30 ตำแหน่ง เช่น ลำไส้ กระดูก ไต ต่อมพาราไทรอยด์ ตับอ่อน และ เซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ ไตยังมีหลายตำแหน่ง เช่น ต่อม้ำเหลือง (immature lymphocyte , macrophage) และผิวหนังที่

มี 1 alpha-hydroxylase และสามารถเปลี่ยน 25 OH hydroxyvitamin D เป็น active vitamin D ได้

Study to evaluate Early Kidney Disease (SEEK) ได้ศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินดีในผู้ป่วยไตเสื่อม โดยใช้เกณฑ์ระดับของภาวะขาดวิตามินดี ($1-25\text{ (OH)}_2\text{D}$) น้อยกว่า 22 pg/ml พบว่า มีการขาดวิตามินดี ร้อยละ 32 ในไตเรื้อรังระยะที่ 3 ($\text{GFR} < 60\text{ mL/min/1.73m}^2$) และพบร้อยละ 60 ในไตเรื้อรังระยะที่ 4 และ 5 ที่ยังไม่ได้ล้างไต⁶

นอกจากนี้มีการศึกษาในประเทศไทยโดย Bancha Satirapoj ศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยดูความสัมพันธ์ ของภาวะขาดวิตามินดีและไตเรื้อรังระยะต่างๆ โดยวัดระดับวิตามินดี (25-OH D) น้อยกว่า 10 ng/ml เป็น vitamin D deficiency และ 10-30 ng /ml เป็น Vitamin D insufficiency โดยจากการศึกษาพบว่า ระดับของ 25-(OH)D น้อยลงตามระดับขั้นของภาวะไตเรื้อรังที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบอุบัติการณ์ของระดับ 25-OHD น้อยกว่า 30 ng/ml ในไตเรื้อรังระยะ 3a พบร้อยละ 66.6, ระยะ 3b พบร้อยละ 70.9 , ระยะ 4 พบร้อยละ 74.6 และระยะที่ 5 พบเป็นร้อยละ 84.7 เพิ่มขึ้นตามระยะของไตเรื้อรังที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ซึ่งจากการศึกษานี้ทำให้เห็นว่าภาวะขาดวิตามินดีพบเป็นจำนวนมากในคนไข้ไตเรื้อรัง และพบมากขึ้นตามระยะของไตเรื้อรังที่มากขึ้น⁷

วิตามินดีจะทำงานร่วมกับพาราไธรอยด์ฮอร์โมน(PTH) และ calcitonin ออกฤทธิ์ในการเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ สลายแคลเซียมออกจากกระดูก และยังมีหน้าที่อื่น ที่นอกเหนือจากการควบคุมสมดุลของแคลเซียม โดยแบ่งเป็น 2 หัวข้อหลักๆ คือ ระบบหัวใจและหลอดเลือดและการทำงานของไต

ผลต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า $1-25\text{ (OH)}_2\text{D}$ สามารถลดระดับ renin , renin mRNA expression และ renin gene promoter activity ดังนั้นในภาวะที่ขาดวิตามินดี จะทำให้มีการเพิ่มระดับ renin และ angiotensin II โดยตรง ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับระดับแคลเซียมในร่างกาย โดยส่งผลให้มีระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น มีภาวะห้องหัวใจซ้ายโตขึ้น(LVH) และอาจจะส่งผลต่ออุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มมากขึ้น⁸

จากการศึกษา meta-analysis ของ Grandi และคณะ⁹ พบว่า ระดับ 25-(OH) D ในเลือด มีความสัมพันธ์กับอัตราความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดในทิศทางตรงกันข้าม

นอกจากนี้ ยังเชื่อว่า $1-25\text{ (OH)}_2\text{D}$ สามารถลดการสร้าง pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factors-alpha , interleukin 6) และเพิ่มการสร้าง anti-inflammatory cytokine (IL-10) ซึ่งจากการศึกษาของ Kalkwarf และคณะ¹⁰ พบว่า ระดับ 25-(OH) D ในเลือด มีความสัมพันธ์

กับระดับ C-reactive และ interleukin 6 ในทางตรงกันข้าม ดังนั้นในคนที่ขาดวิตามินดี ที่มี cytokine เหล่านี้เพิ่มขึ้นสามารถกระตุ้นให้เกิด atherosclerosis มากขึ้นได้

ผลต่อ insulin resistance และ diabetes จากการศึกษ meta-analysis ของ Metri และคณะ¹¹ พบว่าในกลุ่มที่มีระดับ 25-(OH) D ในเลือด (>62 nmol/L) ลดความเสี่ยงในการเป็นเบาหวาน ร้อยละ 43 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับ 25-OH D ในเลือดน้อยกว่า 35 nmol/L) และนอกจากนี้จากการศึกษาของ Lee และคณะ¹² พบว่าระดับ 25-(OH)D ที่ต่ำในเลือดมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ pulse wave velocity และ vascular calcification score ในผู้ป่วยไตเสื่อม

ผลต่อการทำงานของไต พบว่า 1-25(OH)₂D สามารถลดระดับ renin ,renin mRNA expression และ renin gene promoter activity ดังนั้นในภาวะที่ขาดวิตามินดี ส่งผลให้มีระดับ renin และ angiotensin II เพิ่มขึ้นได้โดยตรง ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับระดับแคลเซียมในร่างกาย ผลที่ตามมาคือจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ glomerular capillary blood pressure กระตุ้นการสร้าง profibrotic และ hypertrophy, up-regulation ของ extracellular matrix synthesis และ กระตุ้นกระบวนการ epithelial to mesenchymal transition (EMT) และ TGF -beta ทำให้เกิดการบาดเจ็บของไตเพิ่มขึ้น^{13, 14}

มีการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้ Vitamin D receptor agonist (VDRA) พบว่าสามารถลดปริมาณไข่ขาวที่รั่วในปัสสาวะ และลดการเกิด glomerular sclerosis , glomerulomegaly , glomerular inflammation ซึ่งผลการศึกษาต่อการป้องกันการเกิด tubulointerstitial fibrosis ในสัตว์ทดลองยังไม่ชัดเจน¹⁵

ถึงแม้ว่าภาวะขาดวิตามินดี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ ในขณะที่ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะไตเสื่อม จากการศึกษาในคน พบว่าการให้วิตามิน ดี 3 ในคนไข้ไตเรื้อรังสามารถลดระดับของไข่ขาวที่รั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในขณะที่ได้รับยา ACEI รวมด้วย โดยเฉพาะในคนไข้ diabetic nephropathy

โดยจากทั้งหมดที่กล่าวมานั้นเห็นได้ว่าวิตามินดีมีหน้าที่ที่สำคัญในการควบคุมสมดุลต่างๆในร่างกาย ไม่เพียงแต่สมดุลของแคลเซียม ฟอสเฟตและพาราไธรอยด์ฮอร์โมน แต่ยังมีผลต่อไตผ่านระบบ renin angiotensin aldosterone system ลด proteinuria และอาจช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ ในปัจจุบัน ภาวะขาดวิตามินดี เป็นภาวะที่พบได้บ่อยทั้งในคนปกติและพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามระดับ 25(OH)D ดังแสดงในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดี¹⁶

| | |
|---------------|----------------|
| Definition | 25(OH) D level |
| Normal | 30-80 ng/ml |
| Insufficiency | 20-30 ng/ml |
| Deficiency | <20 ng/ml |
| Toxic | >80 ng/ml |

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative¹⁷ (NKF KDOQI) ได้ออกแนวทางการรักษาภาวะขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยไตเสื่อม แบ่งตามระดับวิตามินดี ในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1.2

ตารางที่ 1.2 : แสดงแนวทางการรักษาภาวะขาดวิตามินดี ในผู้ป่วยไตเสื่อม แบ่งตามระดับวิตามินดี ในเลือด

| Serum 25(OH)D (ng/ml) | Definition | Cholecalciferol (Vitamin D3) or Ergocalciferol (Vitamin D 2) | Duration (months) |
|-----------------------|-----------------------------|---|-------------------|
| <5 | Severe vitamin D deficiency | 50,000 IU/wk orally ×12 wks;then monthly or 500,000 IU as single I.M.dose | 6 |
| 5-15 | Mild vitamin D deficiency | 50,000 IU/wk orally × 4 wks;then 50,000 IU/month orally | 6 |
| 16-30 | Vitamin D insufficiency | 50,000 IU/month orally | 6 |

คัดลอกจาก KDOQI ปี พ.ศ.2546¹⁷

ดังนั้นในการเลือกชนิดของวิตามินที่ควรได้รับในผู้ป่วยโรคไตนั้น จึงควรต้องคำนึงถึงข้อบ่งชี้ในการรักษารวมถึงข้อจำกัดของวิตามินในแต่ละชนิด ซึ่งตาม KDOQI guideline แนะนำให้ใช้ Natural vitamin D (Ergocalciferol,Cholecalciferol) ในการรักษาภาวะขาดวิตามินดี แต่เนื่องจากในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลที่มากนักในแง่ของการให้ natural vitamin D ร่วมกับ active vitamin D ใน

ผู้ป่วยโรคไต ทั้งในแง่ mineral homeostasis, renin angiotensin-aldosterone และ immune system ต่อ ความสามารถในการลดไข่ขาวในปัสสาวะและการชะลอความเสื่อมของไต

การศึกษา meta-analysis ของ Vikas R และคณะ¹⁸ ปี 2002 พบว่า serum cystatin c ประเมิน GFR ได้แม่นยำกว่าระดับครีเอตินินในเลือด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าจากการศึกษาที่ดูผลของวิตามินดีต่อการทำงานของไตนั้นส่วนใหญ่เก็บข้อมูลจาก ระดับของครีเอตินินในเลือด โดยวัดเป็น MDRD-GFR ซึ่งอาจจะไม่ใช่ค่าที่บอกการทำงานของไตที่เหมาะสม เนื่องจากการให้วิตามินดี อาจจะช่วยเพิ่มกล้ามเนื้อ ซึ่งมีผลต่อระดับครีเอตินิน ดังนั้นการวัดค่าการทำงานของไตที่วัดจากระดับ serum cystatin C ซึ่งภาวะโภชนาการ ปริมาณกล้ามเนื้อ ไม่มีผลรบกวนค่าดังกล่าว จึงเชื่อว่าน่าจะ สามารถบอกถึงการทำงานของไตได้ดีกว่า

1.2 คำถามการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

Do both natural vitamin D2 (Ergocalciferol) and active vitamin D3(Calcitriol) decrease proteinuria in CKD stage 3 and 4 with proteinuria more than 1 gram/day

คำถามรอง (Secondary research question)

Can both vitamin D2(Ergocalciferol) and vitamin D3(Calcitriol) change in kidney function in CKD stage 3-4 with proteinuria >1 g/day ?

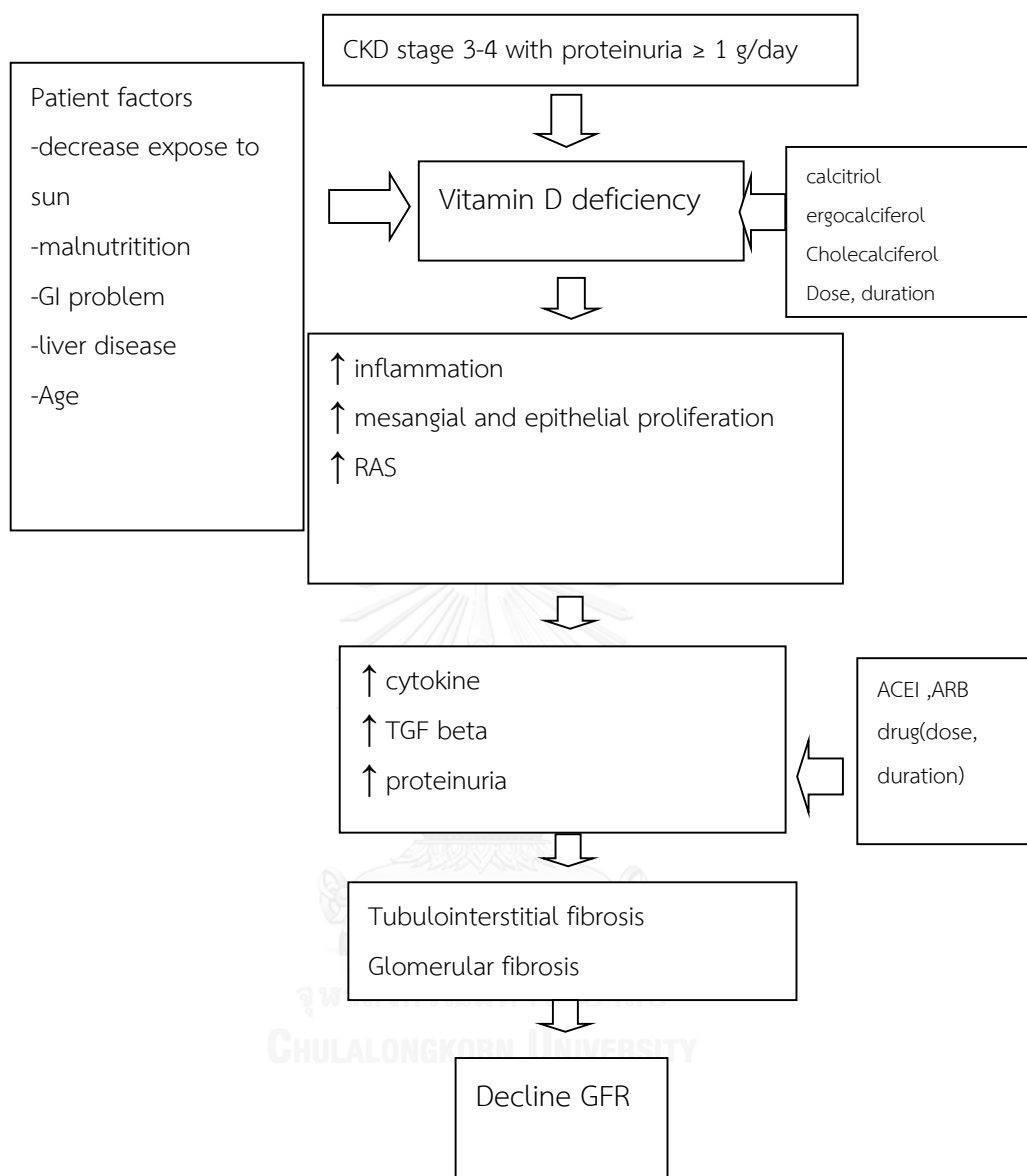
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (objectives)

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของเอโอโกแคลซิเฟอร์อล 40000 ยูนิต ต่อสัปดาห์ และแคลซิไทรออล 0.5 ไมโครกรัม สองครั้งต่อสัปดาห์ ในคนไข้ไตวายเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ต่อการลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะและชะลออัตราเสื่อมของไตเรื้อรัง

1.4 สมมติฐาน(hypothesis)

การให้เอโอโกแคลซิเฟอร์อล 40000 ยูนิต ต่อสัปดาห์ และแคลซิไทรออล 0.5 ไมโครกรัม สองครั้งต่อสัปดาห์ ในคนไข้ไตวายเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันและมีภาวะขาดวิตามินดี สามารถลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะและชะลออัตราเสื่อมของไตวายได้

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย



แผนภูมิภาพที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย

1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

1.6.1 รูปแบบการวิจัย (research Design)

A Double-blind ,randomized ,placebo-controlled trial

1.6.2 วิธีการดำเนินวิจัยโดยย่อ

ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

1. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเป็น CKD stage 3-4 มี proteinuria มากกว่า 1 g/day และ ระดับ วิตามินดี < 30 ng/ml เก็บข้อมูลอายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่รับประทานอยู่ โดยเฉพาะ ยา ACEI , ARB , urine protein to creatinine ration (UPCR) ตรวจระดับของ Ca, PO₄, PTH ,vitamin D level, serum cystatin c, serum creatinine

2. แบ่งผู้เข้าร่วมงานวิจัยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี randomized controlled trial

2.1 กลุ่มควบคุม ได้รับการรักษาภาวะขาดวิตามินดี โดยจะได้รับเออโกลแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) 40000 unit ต่อสัปดาห์ และยา placebo 2 ครั้งต่อสัปดาห์

2.2 กลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาภาวะขาดวิตามินดี โดยจะได้รับเออโกลแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) 40000 unit ต่อสัปดาห์ และแคลซิไทรออล(calcitriol) 0.5 ไมโครกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยมีการนัดติดตามผลทุก 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ โดยยาหลอก(placebo) คือ แคปซูลยาที่มีลักษณะคล้ายกับ ยาแคลซิไทรออล (calcitriol) ซึ่งทำมาจากเจลาตินสีขาว โดยไม่ได้บรรจุยาไว้แคปซูลเปล่า))

3. ดำเนินการวิจัย และติดตามคนไข้ ทุก 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ โดยมีการตรวจวัดผล Urine protein to creatinine ratio(UPCR) , serum creatinine ,Ca,PO₄, Albumin ที่เวลา 6 สัปดาห์ และทำการวัดผล ระดับ 25(OH)D , creatinine , cystatin C , Ca,PO₄, Albumin ,intact PTH และ UPCR ที่เวลา 12 สัปดาห์

4. ตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา ทั้งหมด 12 สัปดาห์ เพื่อประเมินการศึกษาเมื่อสิ้นสุดการศึกษาโดยทุกครั้งที่มาพบแพทย์จะได้รับการตรวจร่างกายและประเมินความร่วมมือในการรับประทานยา

5. นำผลที่ได้มาวิเคราะห์ โดยมีการประเมินระดับไขขาวในปัสสาวะและค่าการทำงานของไตที่ 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ ซึ่งจะนำผลทั้งหมดมาวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethic considerations)

พิจารณาตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน

1. ในด้านหลักความเคารพบุคคล (respect for person) อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา จะต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมดำเนินการโดยตนเองหรือผู้แทนโดยชอบธรรม โดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอิสระในการยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

2.ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลของยา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นโดยละเอียด และมีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้ชี้แจงรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตัวเองต่อผู้เข้าร่วมการศึกษาหรือผู้แทนโดยชอบธรรม ผู้วิจัยจะรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย

3.ในด้านหลักความยุติธรรม (justice) การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัคร เข้าและออกจากการศึกษาที่ชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

1.ปัจจัยอื่นที่อาจเป็นสาเหตุของภาวะขาดวิตามินดี ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่าง ทั้งอาหารและการรับแสงแดด ซึ่งอาจทำให้การแปลผลการรักษาเปลี่ยนไป

2.การตรวจวัดระดับ urine protein to creatinine ratio (UPCR) ซึ่ง เป็นการตรวจปริมาณไข่ขาวจากปัสสาวะ หนึ่งครั้ง อาจไม่ได้แปลผลถึงไข่ขาวที่รั่วในปัสสาวะในเวลา 24 ชั่วโมง

3.ในการให้วิตามินดี ผลของ ความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยก็อาจส่งผลต่อการรักษาได้

1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits and application)

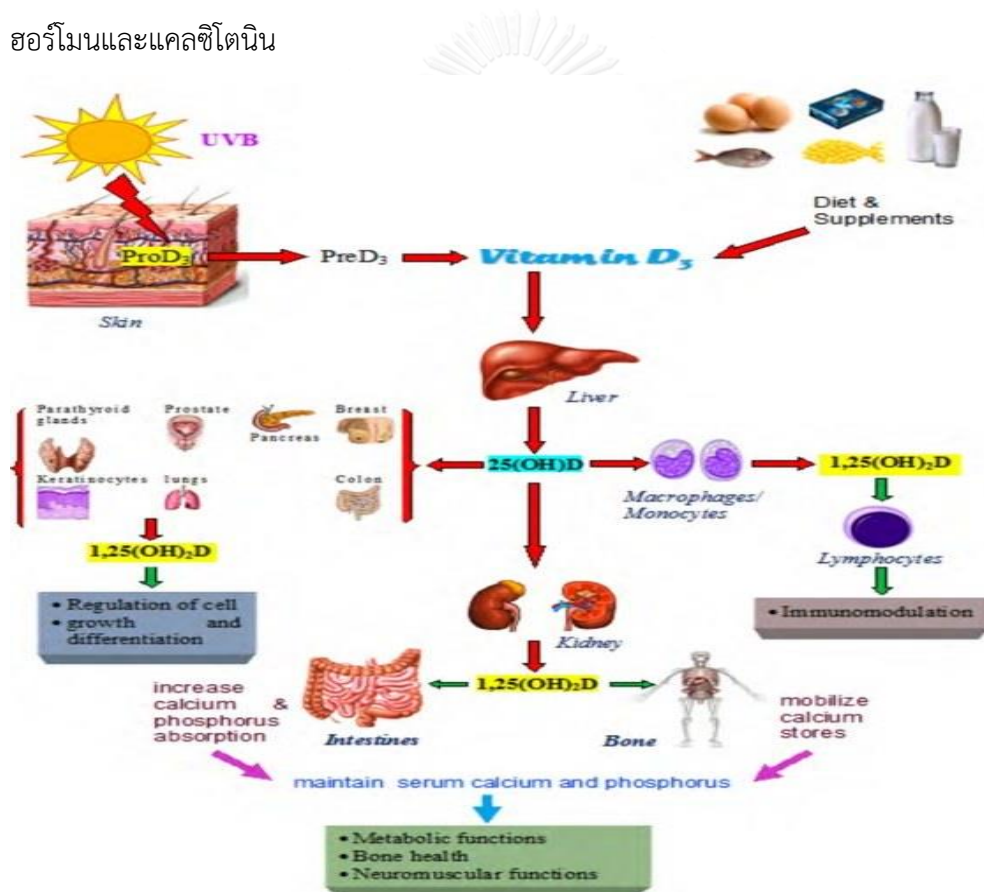
ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า calcitriol สามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้ แต่ยังไม่ผลชัดเจนต่อการชะลอความเสื่อมของไต ซึ่งการศึกษานี้มีการวัดผล serum cystatin C ในการประเมิน GFR อาจทำให้ได้ข้อมูลเพื่อเป็นประโยชน์มากขึ้นต่อการชะลอความเสื่อมของไต

นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาการให้ calcitriol และ ergocalcidiol ร่วมกัน เพื่อดูผลของการลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะ ซึ่งอาจทำให้สามารถช่วยลด Cost ในการรักษาโดยได้ประสิทธิภาพที่ดีเท่ากัน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

วิตามินดี เป็นวิตามินที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย สามารถรับวิตามินได้จาก 2 แหล่ง หลัก คือ จากการรับประทานอาหาร(Ergocalciferol,vitamin D₂) และจากการสังเคราะห์ที่ผิวหนังภายหลังได้รับจากแสงแดด(cholecalciferol,vitamin D₃) หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนให้เป็นวิตามินที่ออกฤทธิ์ได้ โดยการเปลี่ยนเป็น 25-(OH)D ที่ตับซึ่งประกอบด้วย Ergocalcidiol และ Calcidiol และ 1,25(OH)₂ D ที่ไต ไต ซึ่งประกอบด้วย Ergocalcitrinol (1,25(OH)₂D₂) และ Calcitrinol (1,25(OH)₂D₃) หลังจากนั้น วิตามินดีจะทำงานร่วมกับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนและแคลซิโตนิน



ภาพที่ 1 แสดงกระบวนการสังเคราะห์และการทำงานของวิตามินดี¹⁹

ซึ่งยังมีสับสนในชื่อของวิตามินดี เพื่อให้มีความเข้าใจที่ถูกต้องจึงได้แสดง การเรียกชื่อวิตามินดี เพื่อเป็นแนวทาง ดังแสดงตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดง วิตามินดี 2 วิตามินดี 3 และเมตาบอลิซึมของวิตามินทั้ง 2 ชนิด

| | D ₂ and derivatives | D ₃ and derivatives | Collective terminology |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| Parent compound | | | |
| Abbreviation | D ₂ | D ₃ | D |
| Full term | Vitamin D ₂ | Vitamin D ₃ | Vitamin D |
| Synonym | Ergocalciferol | Cholecalciferol | |
| Product of first hydroxylation | | | |
| Abbreviation | 25-(OH) D ₂ | 25-(OH) D ₃ | 25-(OH) D |
| Full term | 25-Hydroxylation D ₂ | 25-Hydroxylation D ₃ | 25-Hydroxylation D |
| Synonym | Ergocalcidiol | Calcidiol | |
| Product of second hydroxylation | | | |
| Abbreviation | 1-25-(OH) ₂ D ₂ | 1-25-(OH) ₂ D ₃ | 1-25-(OH) ₂ D |
| Full term | 1,25-Hydroxylation D ₂ | 1,25-Hydroxylation D ₃ | 1,25-Hydroxylation D |
| Synonym | Ergocalcitril | Calcitriol | |

บทบาทของวิตามินดีนั้นมีมากมายนอกจากการควบคุมสมดุลของแคลเซียมยังมีผลต่อระบบอื่นๆที่สำคัญของร่างกายอีกด้วย

1. ระบบหัวใจและหลอดเลือด

1.1 กลไกการเพิ่มความเสียหายของโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการขาดวิตามิน

1.1.1 Renin-angiotensin aldosterone system (RAAS)

1-25-(OH)₂D สามารถลดระดับ renin, renin mRNA expression และ renin gene promotor activity จากการศึกษ Yan Chun Li และคณะ²⁰ ทำการศึกษาในหนูที่ vitamin D receptor (VDR) หายไปพบว่าหนูมีการเพิ่มขึ้นของ renin และ angiotensin II และทำให้เกิดความดันโลหิตสูง หัวใจโต ดังนั้นเมื่อมีการขาดวิตามินดี จะทำให้มีการเพิ่มระดับ renin และ angiotensin II โดยตรงซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับระดับแคลเซียมในร่างกาย ซึ่งส่งผลให้มีระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น มีภาวะหัวใจห้องซ้ายที่โตขึ้น (left ventricular hypertrophy) และส่งผลต่ออุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น

ซึ่งมีการศึกษาเพื่อดูผลของวิตามินต่อโรคหัวใจข้างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy, LVH) ในคนไข้ไตเรื้อรังทำการศึกษาโดย Ravi Thadhani และคณะ²¹ PRIMO study แบบ Multinational, double-blind, randomized placebo controlled trial ในคนไข้ไตเรื้อรัง 227 คน ที่มีภาวะ mild ถึง moderate left ventricular hypertrophy โดยที่ preserved left ventricular ejection fraction(LVEF) ใน 11 ประเทศ เพื่อดูผลของ active vitamin D ซึ่งคือ paricalcitol ต่อ left ventricular mass เป็นเวลา 48 สัปดาห์ โดยแบ่งคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกได้รับ oral paricalcitol 2 mcg/day จำนวน 115 คน และอีกกลุ่มคือ ได้รับ matching placebo จำนวน 112 คน ผลการศึกษาพบว่าที่ 48 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงของ left ventricular mass ลดลงไม่แตกต่างกัน (paricalcitol group, $0.34 \text{ g/m}^{2.7}$ [95% CI,-0.14 to $0.83 \text{ g/m}^{2.7}$] vs placebo group, $-0.07 \text{ g/m}^{2.7}$ [95% CI,-0.55 to $0.42 \text{ g/m}^{2.7}$]) ระหว่าง กลุ่ม paricalcitol และ placebo ตามลำดับ แต่กลุ่ม paricalcitol สามารถลดระดับ parathyroid hormone ได้ตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 4 และคงระดับให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ตลอดการศึกษา

1.1.2 Inflammation

จากการศึกษาของ Kalkwarf และคณะ¹⁰ ทำการศึกษาในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 2 ถึง 5 ทั้งหมด 182 คนโดยมีทั้งคนไข้เด็กและผู้ใหญ่ พบว่า ระดับ 25(OH)D มีความสัมพันธ์กับ 1,25 (OH)₂D และยังสัมพันธ์กับ C-reactive protein และ interleukin-6 ในทิศทางตรงกันข้าม โดยสรุปคือ วิตามินดี (1,25(OH)₂D) สามารถลดการสร้าง pro-inflammatory cytokines ได้

1.1.3 Insulin resistance and diabetes

มีการศึกษาของ Afsaneh Talae และคณะ²² ทำการศึกษาในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 100 คน โดยให้วิตามินดี(cholecalciferol) vitamin D3 ขนาด 50,000 unit ต่อสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ามีคนไข้ที่มีระดับ 25(OH)D น้อยกว่า 20 ng/ml ร้อยละ 24 และเมื่อเทียบจากจุดเริ่มต้น ถึง 8 สัปดาห์ พบว่าระบบของ Fasting blood glucose ,insulin และ HOMA-IR(insulin resistance) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.1.4 Vascular calcification

การศึกษาของ Barreto DV และคณะ²³ ทำการศึกษาในคนไข้ไตเรื้อรังระยะ 2 ถึง 5D (dialysis) จำนวน 140 คน พบว่ามี vitamin D deficiency ร้อยละ 42 และ vitamin D insufficiency ร้อยละ 34 โดยระดับ 25(OH)D ที่น้อยกว่า 16.7 ng/ml มีความสัมพันธ์กับ การเพิ่ม pulse wave velocity และ vascular calcification

1.1.5 Hyperparathyroidism

จากการศึกษา Meta-analysis ของ Kandula และคณะ²⁴ มีการศึกษาทั้งหมด 22 การศึกษา โดย 17 การศึกษาเป็น observational study และ 5 การศึกษาเป็น Randomized controlled trial study พบว่า สามารถลดระดับ parathyroid hormone ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2 ผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการขาดวิตามินดี

การศึกษา Meta-analysis ของ Grandi และคณะ⁹ พบว่ากลุ่มที่มีระดับ 25(OH)D ในเลือด ปริมาณต่ำ เพิ่มอัตราความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 2-5 เท่า ในบุคคลทั่วไป

นอกจากนี้ยังมี Meta-analysis ล่าสุด ของ Michelle C. Mann และคณะ²⁵ ในปี พ.ศ. 2558 ทำการศึกษาในคนไข้ไตเรื้อรังรวบรวมการศึกษาที่เป็น RCT ทั้งหมด 13 การศึกษาที่ให้ vitamin D supplementation ผลการศึกษา พบว่าไม่มีความแตกต่างในเรื่อง all cause mortality และ cardiovascular mortality

2.การทำงานของไต

2.1 กลไกการทำงานของวิตามินดีต่อไต

วิตามินดีเมื่อได้รับเข้าไปในร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น 25(OH)D ที่ตับ และหลังจากนั้นจะถูกเติมด้วย เอนไซม์ 1- α hydroxylase จากไตหรือจากส่วนอื่นๆเช่นต่อมน้ำเหลือง macrophage หรือ ผิวหนังเปลี่ยนเป็น 1,25(OH)₂D ซึ่งเป็นตัวกระตุ้น vitamin D receptor(VDR) โดยตรง ซึ่งจะไปมีผลกับไตผ่าน VDR ดังนี้คือ²⁶

2.1.1 podocyte²⁶

podocyte มีทั้ง 1- α hydroxylase และ VDR ทำให้สามารถสร้าง 1,25(OH)₂D(calcitriol) และ ตอบสนองต่อ 1,25(OH)₂D แบบ autocrine ได้ โดยสามารถกระตุ้นการ transcription ของ Nephin gene ส่งผลให้ podocyte แข็งแรงและลด proteinuria นอกจากนี้เมื่อนำ renal cell มาวัด inflammatory mediator เช่น interleukin-6(IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) และ IL-8 พบว่ามีปริมาณที่ลดลง เกิด anti-inflammation และลด proteinuria²⁷

2.1.2 renin-angiotensin aldosterone system (RAAS)²⁶

1,25(OH)₂D ลดการสร้าง renin ,renin mRNA expression และ renin gene promotor activity ส่งผลให้ลด glomerular pressure, ลดการกระตุ้นการสร้าง profibrotic และ proinflammatory cytokines, ลดการกระตุ้น cell proliferation และ hypertrophy , ลด upregulation ของ extracellular matrix synthesis ลดการสร้าง epithelial to mesenchymal transition(EMT) และ TGF- β ซึ่งส่งผลให้ลด proteinuria และชะลอความเสื่อมของไต²⁸

ภาวะขาดวิตามินดี เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในคนไข้ที่มีภาวะไตเสื่อม ซึ่งพบว่าพบได้ประมาณร้อยละ 70-80 ในคนไข้ ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และพบได้ประมาณ ร้อยละ 50 ในคนไข้ไตวายระยะ 3 และ 4 โดยในคนไข้ที่มีภาวะไตวายและที่มีภาวะขาดวิตามินดี พบว่าภาวะขาดวิตามินดีสัมพันธ์ กับภาวะไขกระดูกในปัสสาวะ และยังสัมพันธ์กับ โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง การเพิ่มขึ้นของอัตราการตาย²⁹ ซึ่งนอกจากนี้พบว่าปริมาณไข่ขาวที่พบในปัสสาวะสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆตามมา เช่น โรคเส้นเลือดหัวใจ เส้นเลือดสมอง และเพิ่มอัตราการเสื่อมของภาวะไตวาย เนื่องจากความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจในคนไข้ไตวายเรื้อรังสูงกว่าในคนปกติ การให้วิตามินดีกับคนไข้นั้นอาจจะมีประโยชน์ในคนไข้ไตวายเรื้อรังมากกว่าคนทั่วไป โดยทั่วไปในการตรวจเพื่อวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินดีจะวัดระดับของ 25(OH)D โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่น้อยกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยตาม National kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(NKF-KDOQI) guidelines แนะนำให้ วิตามินดีในคนไข้ไตวายระยะ 3 และ 4 ที่มีระดับ 25(OH)D < 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยให้ในรูปแบบของ Ergocalciferol หรือ Cholecalciferol

การศึกษาในประเทศไทยที่ศึกษาถึงภาวะขาดวิตามินดีในประเทศไทยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าจำนวน 2895 คน⁷ ผลการศึกษาพบว่าระดับของวิตามินดีในเลือดจะมีระดับที่ต่ำลงสัมพันธ์กับไตเรื้อรังที่มีระยะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความชุกของภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินสูงขึ้นตามความเสื่อมของไตที่มากขึ้น คือ ไตเรื้อรังระยะที่ 3a พบร้อยละ 66.6, ระยะที่ 3b พบร้อยละ 70.9, ระยะที่ 4 พบร้อยละ 74.6 และระยะที่ 5 ร้อยละ 84.7 โดยพบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าภาวะพร่องวิตามินดีและภาวะขาดวิตามินดีเพิ่มโอกาสในการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งมีค่า Odds ratio คือ 2.14 เท่า และ 16.76 เท่า ตามลำดับ

การรักษาภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีนั้นมีการศึกษาของ W.Y. Qunibi และคณะ³⁰ ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาโดยทำการศึกษาย้อนหลัง ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 5 ร่วมกับมีภาวะพร่องหรือ ขาดวิตามินดี (25-OH D < 30 ng/ml) โดยให้การรักษาด้วย ergocalciferol ตาม KDOQI guidelines จากจำนวนคนไข้ 88 คน ค่าเฉลี่ย GFR 28.3 ± 16.6 ml/min ที่ 6 เดือนหลังการรักษาพบว่า ระดับ 25-OHD เพิ่มขึ้น จาก 15 ± 5.8 เป็น 23.3 ± 11.8 ng/ml และพบเพียงร้อยละ 25 ที่มีระดับ 25 OH D > 30 ng/ml ซึ่งจากการศึกษานี้อาจบอกได้ว่าการให้ ergocalciferol ตาม KDOQI guidelines อาจยังไม่เพียงพอ และอาจต้องเพิ่มขนาด หรือความถี่ในการให้ยาต่อไป

ซึ่งขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดีนั้น ยังไม่มีขนาดที่ชัดเจน ดังนั้นการวิจัยนี้ใช้ ergocalciferol ขนาด 40,000 IU/WK(2 เม็ดต่อสัปดาห์) ในระยะเวลา 3 เดือนเนื่องจากเป็นขนาดเฉลี่ยของปริมาณยาตาม KDOQI guidelines และเพื่อความสะดวกในการบริหารยาเนื่องจากจะสามารถรับประทานขนาดเท่ากับยาแคลซิโตรอลหรือยาควคุม (2 เม็ดต่อสัปดาห์)

มีการศึกษาพบว่า การให้วิตามินดี (Calcitriol) ในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลราชวิถี ประเทศไทย โดย Krairittichai และคณะ³¹ ที่มีค่าการทำงานของไต มากกว่า 15 มล/นาที/1.73ม² และมีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน แบ่งคนไข้ด้วยการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ทำการศึกษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ คนไข้ในการศึกษาทั้งหมด 91 คน โดยให้คนไข้ที่ได้รับ calcitriol ขนาด 0.5 ไมโครกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ สามารถลด ระดับไข่ขาวในปัสสาวะได้ ร้อยละ 18.7 (P<0.01) โดยที่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ calcitriol พบว่า มีไข่ขาวรั่วเพิ่มขึ้น ร้อยละ 9.9 ซึ่งไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงโดยไม่มี ความแตกต่างของความดันโลหิตและการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตซึ่งวัดด้วย estimated GFR

การศึกษาเกี่ยวกับ active vitamin D อีกชนิดหนึ่งคือยาที่กระตุ้น วิตามินดี รีเซปเตอร์ โดยตรง (Paricalcitol, selective vitamin D receptor activation) โดย Rajiv Agarwal และคณะ³² ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 มีภาวะ secondary hyperparathyroidism โดยมี diabetic nephropathy มากกว่าร้อยละ 50 โดยแบ่งออกเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ paricalcitol จำนวน 94 คน และกลุ่มที่ได้ placebo จำนวน 101 คน ติดตามเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าคนไข้ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะมีจำนวน 57 คนในกลุ่ม paricalcitol และ 61 คนในกลุ่ม placebo พบว่า กลุ่ม paricalcitol มีการลดลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.004) และมีค่า Odd reduction ratios ในการลดไข่ขาวในปัสสาวะเท่ากับ 3.2 เท่ามากกว่ากลุ่ม placebo

นอกจากนี้ ได้มีการศึกษาโดยใช้ ยาที่กระตุ้น วิตามินดี รีเซปเตอร์ โดยตรง (Paricalcitol ,selective vitamin D receptor activation) โดย Dick de Zeeuw และคณะ³³ ในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะ และได้รับยา Angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ Angiotensin receptor blocker แบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มควบคุม และโดยให้ยา Paricalcitol (selective vitamin D receptor activation) ขนาด 1 ug/day , 2 ug/day เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวน 281 คน พบว่า สามารถลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะในกลุ่ม ให้ยา Paricalcitol (ทั้ง ขนาด 1 ug/day และ 2 ug/day) ร้อยละ 16 และ ร้อยละ 3 ในกลุ่มควบคุมโดยที่ กลุ่มที่ได้ยา paricalcitol ขนาด 2 ug/day พบว่ามีแนวโน้มในการลดไข่ขาวในปัสสาวะได้มากกว่าคือ ลดลงร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ กลุ่ม placebo (p=0.053) ซึ่งคนไข้ไม่มีภาวะขาดวิตามินดี และ การเพิ่มยา Paricalcitol ในคนไข้ที่ กินยา ACEI , ARB มีความปลอดภัย และลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในคนไข้ IgA nephropathy โดย Liu LJ และคณะ³⁴ ซึ่งดูผลของ calcitriol ในคนไข้กลุ่มนี้ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 0.8 กรัมต่อวัน หลังจากได้ renin-angiotensin system-inhibitor อย่างน้อย 3 เดือน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ calcitriol ขนาด 0.5

microgram 2 ครั้งต่อสัปดาห์ มีโปรตีนในปัสสาวะลดลง ร้อยละ 19 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ calcitriol ซึ่งมีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้นร้อยละ 21 โดยไม่มีความแตกต่างกันในเรื่อง การชะลอการลดลงของการทำงานของไต (estimated GFR) จากระดับ ขอ serum creatinine และ ระดับความดันโลหิต

โดยจากการศึกษาผลของ natural vitamin D ในคนไข้โรคไตเสื่อมเรื้อรัง²⁴ ปี 2011 มีการทำ systemic review และ meta-analysis โดยดูทั้ง observational studies และ randomized controlled trials เป็นการศึกษาการให้ Natural vitamin D (ergocalciferol หรือ Cholecalciferol) ในคนไข้ไตเสื่อมเรื้อรัง ที่มีภาวะขาดวิตามินดี พบว่าสามารถเพิ่มระดับ 25-(OH) D ได้ และสามารถลดระดับ parathyroid hormone ได้ โดยมีอุบัติการณ์เกิด ภาวะ hypercalcemia และ hyperphosphatemia ต่ำ

Natural vitamin D ต่อผลของภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ มีการศึกษาแบบ prospective observational study โดย Kim MJ และคณะ³⁵ ซึ่งได้ทำการศึกษาในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะพร่องและขาดวิตามินดี จำนวน 63 คน โดยให้วิตามินดีชนิด Cholecalciferol ตามระดับการลดลงของวิตามินดี เป็นระยะเวลา 4 เดือน ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถลดระดับ TGF-beta ในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 4 เดือน

วิตามินดี 3 หรือ active vitamin D มีการศึกษา systematic review ปี 2013 โดย Martin H และ คณะ³⁶ ซึ่งรวบรวม randomized controlled trials ที่มีขนาดตัวอย่างมากกว่าหรือเท่ากับ 50 คน พบการศึกษาทั้งหมด 6 การศึกษา โดย 4 การศึกษาเป็นการศึกษาของ paricalcetriol และ 2 การศึกษาเป็น ของ calcitriol มีคนไข้ทั้งหมด 688 คน โดยคนไข้ส่วนใหญ่ ร้อยละ 84 ได้รับยา angiotensin-converting enzyme หรือ angiotensin receptor blocker จาก meta-analysis พบว่า active vitamin D ลด ไข่ขาวในปัสสาวะได้ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะเพิ่มขึ้นร้อยละ 6 และนอกจากนี้พบว่าคนไข้ที่ได้รับ active vitamin D นั้นมีโอกาสที่สามารถลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะได้มากกว่ากลุ่มควบคุม 2.72 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odd Ratio 2.72, $p < 0.001$) แต่ยังไม่แสดงผลชัดเจนในการลดการเสื่อมของค่าการทำงานของไต ซึ่งต้องมีการศึกษาต่อไป

จากการศึกษาที่กล่าวมา แสดงให้เห็นว่า วิตามินดีสามารถลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะและอาจช่วยชะลออัตราการเสื่อมของไตวาย โดยจะศึกษาผลของทั้ง วิตามินดี ในรูปของ calcitriol (active) และวิตามินดีในรูปของ ergocalciferol (natural) ว่าสามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะของคนไข้ไตวาย

เรื้อรัง ระยะ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อ วัน และสามารถชะลออัตราความเสื่อมของไตได้หรือไม่

ถึงแม้ว่าในคำแนะนำของ K-DOQI จะแนะนำให้ วิตามินดี ในรูป ergocalciferol หรือ cholecalciferol ในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดี (25(OH)D น้อยกว่า 30 ng/ml) โดยอ้างอิงหลักฐานข้อมูลจากคนทั่วไป แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยา ergocalciferol หรือ cholecalciferol ต่อการลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ รวมถึงผลของการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต โดยวัดจาก ระดับ cystatin C ในเลือดซึ่งบอกถึงการทำงานของไตได้แม่นยำกว่า estimated GFR และนอกจากนี้ ยังไม่มีการศึกษาการให้ ergocalciferol หรือ cholecalciferol ร่วมกับ calcitriol หรือ ergocalciferol หรือ cholecalciferol อย่างเดียว ในการดูแลต่อการลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะและดูแลต่อการชะลอความเสื่อมในการทำงานของไต

โดยการให้ยา ergocalciferol ร่วมกับยา calcitriol นั้น อาจพบว่ามีความเสี่ยงในการเกิด vitamin D toxication โดยมี ระดับของ 25(OH) D level มากกว่า 80 ng/ml ซึ่งจากการศึกษาถึงภาวะขาดวิตามินดี และ ภาวะเป็นพิษของวิตามินดี^{37, 38} ในเด็กพบว่าที่เป็นโรคไตเรื้อรังนั้นเพื่อดูถึงขนาดยาที่เหมาะสมพบว่าการเกิดภาวะวิตามินดีเป็นพิษแบบเฉียบพลันนั้นเกิดน้อย โดยส่วนใหญ่มีลักษณะแบบเรื้อรังซึ่งจะพบมีภาวะ hypercalcemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, hyperphosphatemia โดยส่วนใหญ่เกิดจากการให้เกินขนาด โดยในคนไข้ไตเรื้อรังนั้นพบว่าระดับ 25(OH)D level ที่มีการแนะนำในการ maintenance คือ 40-80 ng/ml

Vitamin D intoxication(VDI) นั้นจากรวบรวมข้อมูล ของ Behzat Ozkan³⁹ ปี 2012 นั้นพบว่า vitamin d intoxication นั้น แตกต่างจาก hypervitaminosis D โดย hypervitaminosis D นั้น คือภาวะที่มีระดับ 25(OH)D level มากกว่า 100 ng/ml ในขณะที่ VDI มีระดับ 25(OH)D level มากกว่า 150 ng/ml ดังแสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดงค่าจำกัดความของภาวะเป็นพิษของวิตามินดี(vitamin D intoxication,VDI)³⁹

| Vitamin D | 25(OH)D nmol/L | ng/mL |
|-------------------|----------------|-------|
| Severe deficiency | 12.5 | 5 |
| Deficiency | 37.5 | 15 |
| Insufficiency | 37.5-50 | 15-20 |
| Normal | 50-250 | 20-80 |
| Excess | 250 | 100 |
| Intoxiaction | 375 | 150 |

Hypervitaminosis D เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ 25(OH)D ซึ่งสัมพันธ์กับ hypercalcemia และ hypercalciuria โดยภาวะนี้อาจเกิดจาก subcutaneous fat necrosis และ sarcoidosis หรือการได้รับวิตามินดีทั้งทางการกินและทางเลือด โดยยังไม่มีขนาดของ oral vitamin D ที่ได้ข้อสรุปชัดเจนที่นำไปสู่ vitamin D intoxication โดยพบว่ามีการศึกษาทั้งในสัตว์พบว่า toxic dose รายงานว่า 0.5mg/kg(20,000IU/kg)และ lethal dose 88 mg/kg ,ในมนุษย์รายงาน mean lethal dose 21 mg/kg (840,000IU/kg)

ปี 2011 American Medical Institute ได้ประมาณขนาดยาสำหรับ maintenance dose ของวิตามินดี (ergocalciferol) ไว้ในอายุมากกว่า 9 ปีและผู้ใหญ่คือ 4000 IU/day ซึ่งส่วนใหญ่จะพบ subclinical hypervitaminosis D มากกว่า vitamin D intoxication อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างในแต่ละบุคคลโดยอาจมาจาก polymorphism ของ vitamin D receptor ซึ่งการวินิจฉัยตั้งแต่เริ่มต้นและการรักษาที่เหมาะสมมีความสำคัญ โดยอาการแสดงของภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือดเนื่องจากภาวะเป็นพิษของวิตามินดีดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 แสดงอาการแสดงของภาวะระดับแคลเซียมสูงในเลือดเนื่องจากภาวะเป็นพิษของวิตามินดี³⁹

| | |
|------------------------|--|
| Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> -Nausea and vomiting -Anorexia ,abdominal pain -Intestinal decreased motility,constipation -Growth retardation , pancreatitis,peptic ulcer |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> -Polydipsia,polyuria,dehydration and fever -Hematuria, hypernatremia , hypomagnesemia , hypokalemia -Nephrolithiasis, nephrocalcinosis, distal renal tubular acidosis -Nephrogenic diabetic insipidus, chronic interstitial nephritis -Acute and chronic renal failure |
| Central nervous system | <ul style="list-style-type: none"> -Hypotonia, paresthesia |

| | |
|-----------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> -Deep tendon reflex reduction,headache -confusion, seizure, cerebral vasospasm -Mesial temporal sclerosis,apathy, lethargy, stupor, coma -Psychiatric disorder(anxiety, psychosis, hallucination, depression) |
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> -Arrhythmia, bradycardia, -Heart valve, coronary artery and myocardial fiber-accumulation of calcium -Hypertension -Cardiomyopathy -Cardiac arrest |
| Musculoskeletal | <ul style="list-style-type: none"> -Muscle weakness |
| | <ul style="list-style-type: none"> -Bone pain -Osteopenia/osteoporosis -Long bone metastatic calcification |
| Eyes | <ul style="list-style-type: none"> -Band keratopathy -Conjunctival calcification |
| Skin | <ul style="list-style-type: none"> - Metastatic calcification -Itching |

โดยอาการที่พบจากศึกษาในคนไข้ 27 คนมีภาวะ vitamin D intoxication(VDI) พบว่าอาการที่พบมากที่สุดคือ vomiting, loss of appetite, weight loss, thirst, polyuria, constipation ซึ่ง VDI มีผลที่เกิดและส่งผลมากที่สุดคือ hypercalcemia และ hypercalciuria โดยวิตามินดี กระตุ้น osteoclastogenesis และเกิด bone mineralization

อาการของ vitamin D intoxication(VDI) สัมพันธ์กับ อายุของคนไข้,ระดับของแคลเซียมในเลือดและระยะเวลาที่มี hypercalcemia โดย mild hypercalcemia ระดับแคลเซียมน้อยกว่า 12

mg/ml, moderate hypercalcemia ระดับแคลเซียมในเลือด 12-14mg/ml, severe hypercalcemia ระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 14 mg/dl โดยส่วนใหญ่เป็น mild และ moderate hypercalcemia และ ไม่มีอาการ

นอกจากนี้ภาวะ vitamin D intoxication จะพบ normal หรือ high phosphorus level, normal หรือ low level ของ ALP , low PTH, high urine calcium/creatinine โดยการเกิด nephrocalcinosis นั้นในการศึกษานี้พบว่าหลังจากติดตามไป 1 ปี พบว่า long term hypercalciuria ส่งผลเกิด calcification บริเวณ corticomedullary junction ได้

โดยในการวิจัยครั้งนี้มีการใช้ยา ergocalciferol 40000 IU/wk ซึ่งพบว่า CKD ขั้นที่ 3 และ 4 นั้นมีภาวะ vitamin d insufficiency/deficiency รวมประมาณ 80% โดยส่วนใหญ่อยู่ในระดับน้อยกว่า 15ng/ml และจากการศึกษา ของ W.Y. Qunibi ปี 2010 พบว่าภาวะพร่องและขาดวิตามินดีนั้นพบมากในคนไข้ไตเรื้อรังและพบมากขึ้นเมื่อมีการทำงานของไตเสื่อมมากขึ้นตามระดับขั้นของโรคไตเรื้อรัง

25(OH)D level ที่ต่ำลงนั้นนำไปสู่การลดลงของการสร้าง calcitriol หรือ active vitamin D และเกิด secondary hyperparathyroidism และพบว่า parathyroid hormone level จะเพิ่มขึ้นเมื่อ GFR น้อยกว่า 45ml/min/1.73m² โดยในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 พบมี secondary hyperparathyroidism ร้อยละ 40 และ ในไตเรื้อรังระยะที่ 4 พบร้อยละ 80 ซึ่งอาจเกิดจากมีระดับ calcitriol ที่ต่ำซึ่งมีหน้าที่ในการกดการสร้างของ parathyroid hormone

การศึกษาของ W.Y. Qunibi และคณะ ³⁰ปี 2010 นี้เป็นการศึกษา retrospective study เพื่อประเมินประสิทธิภาพ ของ KDIGO guideline ใน vitamin D insufficiency/deficiency ของคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 5 โดยมีระดับ 25(OH)D level น้อยกว่า 30ng/ml ให้ ergocalciferol ตาม KDIGO guideline พบว่าคนไข้ 88 คน อายุเฉลี่ย 56.8 ปีและ mean GFR 28.3±16.6 ml/min ในเวลา 6 เดือนที่ได้รับ ergocalciferol พบว่า mean 25(OH)D level จากเริ่มต้น 15.1±5.8ng/ml เพิ่มขึ้นเป็น 23.3±11.8 ng/ml และพบว่าหลังจากให้ ergocalciferol ตาม KDIGO guideline สามารถทำให้ระดับ 25(OH)D level เพิ่มขึ้นจากเริ่มต้น 5 ng/ml นั้นพบเพียงร้อยละ 54 นอกจากนี้พบว่าทำให้ 25(OH)D level มากกว่า 30ng/ml ร้อยละ 25 และพบว่าระดับแคลเซียมในเลือดก่อนการได้รับ ergocalciferol คือ 9.2±1.1mg/ml และหลังจากได้รับ ergocalciferol นั้น คือ 9.1±0.6mg/dl ซึ่งไม่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง(hypercalcemia), ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง(hyperphosphatemia) และ ภาวะเป็นพิษจากวิตามินดี(vitamin D intoxication)

โดยสรุปจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาตาม KDIGO guideline ในคนไข้ไตเรื้อรังที่มี vitamin D insufficiency/deficiency นั้นอาจยังไม่เพียงพอในการรักษาระดับ 25(OH)D level ให้

เหมาะสมซึ่งควรจะมีการปรับเพิ่มขนาดยาหรือความถี่ในการให้ ergocalciferol เพื่อให้ได้ clinical endpoints

ซึ่งขนาดของ ergocalciferol ใน KDIGO Guideline นั้นอ้างอิงกับ normal population และเป็น maintenance dose ยังไม่มีขนาดยาที่เหมาะสมในคนไข้ไตเรื้อรังและมีโอกาสที่ต้องใช้ขนาดที่สูงกว่าเพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดีหรือคงระดับ 25(OH)D level มากกว่า 30ng/ml ซึ่งพบว่าในการศึกษานี้พบว่ามี 1 การศึกษาในประเทศฝรั่งเศสซึ่งเป็นคนไข้ไตเรื้อรังขั้นสูง พบว่าการให้ vitamin D supplement ด้วย ergocalciferol โดยใช้ ขนาด 10,000 IU/day เป็นเวลา 1 ปี ไม่พบว่ามี vitamin D overload หรือ renal toxicity



บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัยและวิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย(Reserch Design)

A Double-blind,Prospective,randomized ,placebo-controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากรเป้าหมาย(population)

ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะและมีภาวะขาดวิตามินดี ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่ รพ จุฬาลงกรณ์

3.2.2 ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 และ 4 (GFR 15-60 mL/min/1.73m²) ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน มีภาวะขาดวิตามินดี ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่ รพ จุฬาลงกรณ์

3.2.3 วิธีการสุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่มศึกษา

ใช้วิธีการสุ่มแบบบล็อกขนาด 4(block of randomization)

3.2.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา(Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี ที่รับการรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยมี คุณสมบัติทั้งหมดนี้ คือ

1. เป็นไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4(GFR 15-60 mL/min/1.73m²)
2. proteinuria > 1 กรัมต่อวัน (urine protein to creatinine ratio > 1 g/g)
- 3.ระดับ 25-(OH) D น้อยกว่า 30 ng/ml

3.2.5 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา(Exclusion criteria)

- 1.Active glomerulonephritis
- 2.ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ภายใน 3 เดือน
- 3.ปรับระดับยา ACEI/ARB, Phosphate binder หรือ ได้รับวิตามินดี ใน 3 เดือน
4. ระดับ แคลเซียมในเลือด > 10.2 mg/dl

3.2.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่าง(Sample Size Determination)

จากการศึกษา Krairitichai และคณะโดยทำการศึกษาในคนไข้ไตเรื้อรังจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) ที่มีค่าการทำงานของไตมากกว่า 15 มล/นาที/1.73m² และมีปริมาณไข่ขาว

รั้วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันจำนวนคนไข้ทั้งหมด 91 คน แบ่งคนไข่ออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่มทดลองได้รับยา calcitriol 0.5 ไมโครกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และ กลุ่มควบคุมไม่ได้รับยา calcitriol เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ซึ่งกลุ่มทดลองได้สามารถลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะได้ 0.8 กรัมต่อวัน โดยที่กลุ่มควบคุมพบว่ามีปริมาณไข่ขาวรั้วมากขึ้น 0.1 กรัมต่อวัน ได้ค่าความแตกต่างของสองกลุ่มเท่ากับ 0.9 กรัมต่อวัน

โดยมีระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 80%

$$Z\alpha = Z_{0.05/2} = 1.96(\text{two-tail})$$

$$Z\beta = Z_{0.2} = 0.842$$

$$n/\text{group} = 2 \left\{ \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)\sigma}{d} \right\}^2$$

$$\sigma = 2.02$$

$$d = 0.9$$

$$N/\text{group} = 60 \text{ คน}$$

3.3 การดำเนินการวิจัย

3.3.1 วิธีวิจัย

ผู้วิจัยจะทบทวนประวัติ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยและทบทวนยาที่คนไข้ได้รับ เมื่อเข้าเกณฑ์ที่เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยให้ข้อมูล เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัยและอธิบายขั้นตอนและผลที่ได้รับจากงานวิจัย โดยอธิบายถึงผลข้างเคียงที่อาจจะได้รับ เปิดโอกาสให้ผู้ร่วมการวิจัยได้ทำความเข้าใจ ซักถามข้อสงสัย และตัดสินใจโดยอิสระ เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยจึงลงนามหนังสือรับรองเข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นจะทำการประเมินผู้ร่วมวิจัยว่าตรงตามเกณฑ์และผู้ร่วมวิจัยจะถูกสุ่มแบบบล็อกขนาด 4 เพื่อแบ่งผู้ร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มการศึกษาคือ

1.กลุ่มควบคุม ได้รับการรักษาภาวะขาดวิตามินดีโดยจะได้รับเออโกแคลซิเฟอรอล 40000 ยูนิตต่อสัปดาห์ และยาหลอก 2 ครั้งต่อสัปดาห์

2.กลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาภาวะขาดวิตามินดี โดยจะได้รับเออโกแคลซิเฟอรอล 40000 ยูนิตต่อสัปดาห์ และแคลซิไทรออล(calcitriol) 0.5ไมโครกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยมีการนัดติดตามผลทุก 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์

โดยยาหลอก คือ แคปซูลยาที่มีลักษณะคล้ายกับ ยา calcitriol ซึ่งทำมาจากเจลาตินสีขาว โดยไม่ได้บรรจุยาไว้(แคปซูลเปล่า)

ดำเนินการวิจัย และติดตามคนไข้ ทุก 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ โดยมีการตรวจวัดผลไข่ขาวในปัสสาวะ(urine protein to creatinine ration: UPCR) , ระดับครีเอตินิน ที่เวลา 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ และทำการวัดผล ระดับ 25(OH)D ,ระดับครีเอตินิน(creatinine) , ระดับซิสเตตินซี(cystatin C) ,ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ที่เวลา 6 และ 12 สัปดาห์ ตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา ทั้งหมด 12 สัปดาห์ เพื่อประเมินการศึกษาเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

3.3.2 ตัวแปรในการวิจัย

- ระดับ 25(OH)D
- ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับระดับครีเอตินินในปัสสาวะ(urine protein creatinine ration: UPCR)
- ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต แอลบลูมิน และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ,iPTH(intact parathyroid hormone)
- ระดับครีเอตินิน, ซิสเตติน ซี และ ค่าการทำงานของไตโดยครีเอตินิน (estimate glomerular filtration (eGFR),ค่าการทำงานของไตโดยซิสเตติน ซี (eGFR (CKD-epi;cystatin c based)

3.3.3 การวัดผล

หลังจากได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมวิจัยที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจปัสสาวะ, ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio), ตรวจเลือดเพื่อตรวจระดับของ แคลเซียม ,ฟอสฟอรัส, พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี , ซิสเตติน ซี และ ครีเอตินิน (Ca, PO₄, PTH ,vitamin D level, serum cystatin c, serum creatinine) เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า จะทำการนัดให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายเพื่อประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกการรับและคืนยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 12 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้งโดย

ครั้งที่ 1 ก่อนเริ่มต้นเข้าการศึกษาเพื่อตรวจคัดกรอง โดยเจาะเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร ตรวจวัดระดับวิตามินดี (25(OH)D level) ระดับครีเอตินิน แคลเซียม และตรวจปัสสาวะเพื่อดูปริมาณ

ไข่ขาวในปัสสาวะ(Urine creatinine to protein ratio;UPCR) และประเมินว่าคุณสมบัติเหมาะสมกับการเข้าร่วมวิจัยหรือไม่

ครั้งที่ 2 เริ่มต้นการศึกษาเพื่อเจาะเลือดจำนวน 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจระดับเลือดเบื้องต้นคือครีเอตินิน แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แอลบูมิน และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน และ ปั่นเลือดปั่นแยกเก็บส่วน serum เก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อส่งตรวจระดับซิสเตติน ซี (serum cystatin C) หลังจากพบว่ามีความสัมพันธ์เหมาะสมกับการวิจัยจะเริ่มให้ยาตามข้างต้น

ครั้งที่ 3 หลังจากเริ่มการวิจัย 6 สัปดาห์เพื่อมาประเมินผลและตรวจติดตามถึงอาการข้างเคียง โดยเจาะเลือดจำนวน 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตรส่งตรวจ ระดับ ครีเอตินิน แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แอลบูมิน เก็บปริมาณไข่ขาวเทียบกับครีเอตินินในปัสสาวะ(UPCR) เพื่อดูปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ

ครั้งที่ 4 เมื่อสิ้นสุดการวิจัย ที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา เพื่อเจาะเลือด 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตรส่งตรวจ คือครีเอตินิน ซิสเตติน ซี แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แอลบูมิน และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ระดับ 25(OH)D (creatinine,cystain C, calcium, phosphate, albumin,intact parathyroid hormaone, 25(OH)D level) และ เก็บปริมาณไข่ขาวเทียบกับครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR)

3.4 การรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลโดยผู้วิจัยซึ่งประกอบด้วยอายุ เพศ สาเหตุของไตเรื้อรังชั้น 3-4 โดยดูจากระดับ eGFR 15-60 ml/min/1.73m² มี ไข่ขาวในปัสสาวะ มากกว่า 1 กรัมต่อวัน และ ระดับ วิตามินดีในเลือดน้อยกว่า 30 ng/ml รวมทั้งเก็บข้อมูลโรคประจำตัวอื่นๆ ยาที่รับประทานอยู่โดยเฉพาะ ยา ACEI , ARB ขนาดยาที่รับประทาน ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับครีเอตินินในปัสสาวะ(UPCR) , ตรวจระดับของครีเอตินิน ซิสเตติน ซี แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แอลบูมิน และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ระดับ 25(OH)D ตั้งแต่ก่อนเริ่มต้นการวิจัย

หลังจากเริ่มต้นการวิจัยโดยผู้ร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาตามที่ได้ทำการสุ่มเลือก และนัดมาอีกครั้งที่ 6 สัปดาห์ และทำการประเมินปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ปริมาณไข่ขาวเทียบกับปริมาณครีเอตินินในปัสสาวะ ตรวจระดับของ Ca, PO₄, serum cystatin c, serum creatinine

โดยจะได้รับยาเป็นเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์ หลังจากครบ 12 สัปดาห์จะนัดผู้เข้าร่วมการวิจัยมาประเมิน ปริมาณไข่ขาวเทียบกับปริมาณครีเอตินินในปัสสาวะ ตรวจระดับของ ครีเอตินิน ซิสเตติน ซี แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แอลบูมิน และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน ระดับ 25(OH)D โดยในระหว่างที่ทำการวิจัยจะได้รับการติดตามและดูแลอย่างใกล้ชิดโดยประเมินผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสม

หลังจากนั้นข้อมูลทั้งหมดจะบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูล โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม มีการควบคุมและตรวจสอบคุณภาพของข้อมูลโดยการตรวจสอบสองครั้ง

3.4.1 เครื่องมือและวิธีการวัดค่าระดับ 25(OH)D

3.4.1.1 เครื่องมือ

เครื่องทดสอบ : LIAISON 25 OH Vitamin D Total Assay

3.4.1.2 การทดสอบ

ใช้หลักการ chemiluminescent immunoassay (CLTA) technology โดยใช้เลือด EDTA-plasma หรือ lithium heparin plasma ซึ่งเป็น direct competitive chemiluminescent immunoassay (CTLA) เพื่อวัดระดับ Total 25(OH) vit D (D2,D3) ใน serum หรือ plasma

โดยการเก็บเลือดปริมาณ 10 ml ใน clotted blood tube และปั่นแยก serum เก็บที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส และนำไปใส่ในเครื่องทดสอบ LOAISON 25 OH Vitamin D Total assay ซึ่งเครื่องมือนี้มีการ Calibration ทุกครั้งที่ เป็น New reagent หรือ ทุก 7 วัน หรือเมื่อ quality control เกินกว่า acceptable range โดยสามารถวัดระดับ 25 OH vitamin D ได้ในช่วง 4-150 ng/mL

ซึ่งระดับที่วัดได้จะเป็นผล Total 25 OH Vitamin D2(จากอาหาร)และ 25OH VitaminD3 (จากแสงแดด) โดยในการวิจัยนี้ได้ส่งตรวจเครื่อง LIAISON 25 OH Vitamin D Total Assay ตลอดการวิจัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

-Descriptive statistics โดยข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) แสดงในรูปของ mean +/- SD และข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) แสดงในรูปของจำนวนและร้อยละ

- Statistical analysis ใช้โปรแกรม SPSS version 19.0

- Univariate analysis ทำโดยวิธี chi-square test และ Fisher 's exact test สำหรับ categorical outcomes และใช้ Student 's t tests สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ

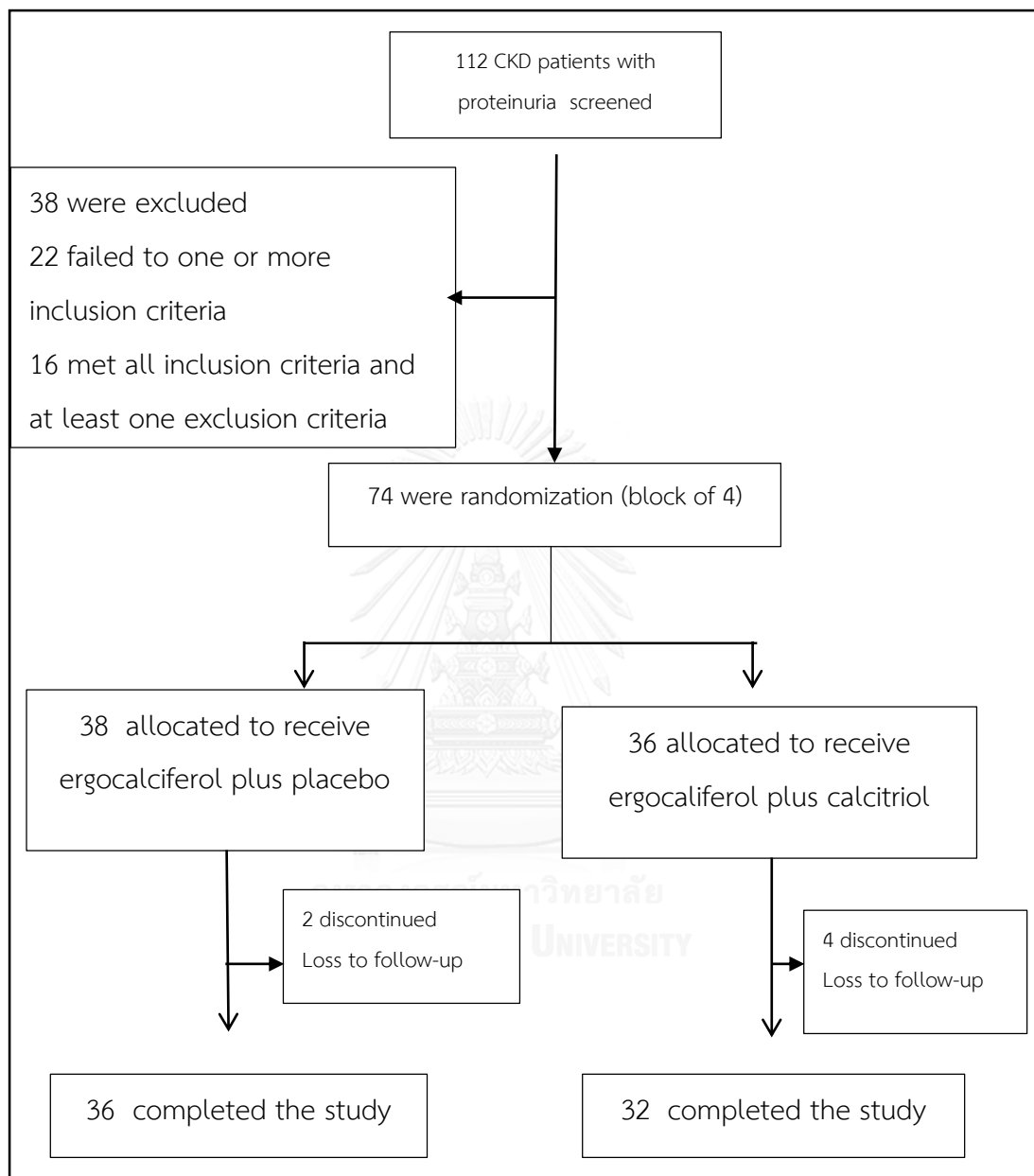
บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่เป็นไตเรื้อรังระยะที่ 3 ถึง 4 โดยมีค่าการทำงานของไต(eGFR) เท่ากับ 15 ถึง 60 มล/นาที่/ม² และมีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน หรือ urine protein creatinine ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัม/กรัมครีเอตินิน จำนวน 112 ราย ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2557 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558 คัดกรองเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการศึกษา มีผู้ที่ถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 38 รายโดยสาเหตุที่ถูกคัดออกเนื่องจากไม่ผ่านเข้าเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 22 ราย มีเกณฑ์คัดออกอย่างน้อย 1 ข้อ จำนวน 16 คน เหลือผู้ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษานจำนวน 74 ราย ซึ่งแบ่งกลุ่มด้วยวิธีการสุ่มแบบ สุ่มบล็อกสมบูรณ์ขนาด 4 (block of 4 randomization) และแบ่งผู้ร่วมการศึกษากเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มควบคุม(control) ได้รับการรักษาภาวะขาดวิตามินดีโดยจะได้รับ เออโกแคลซิเฟอรอล(ergocalciferol) 40000 ยูนิต ต่อสัปดาห์ และยาหลอก(placebo) 2 ครั้งต่อสัปดาห์จำนวน 38 รายและกลุ่มทดลองที่ได้การรักษาภาวะขาดวิตามินดี โดยจะได้รับเออโกแคลซิเฟอรอล (ergocalciferol) 40000 ยูนิตต่อสัปดาห์ และแคลซิไทรออล (calcitriol) 0.5 ไมโครกรัม 2 ครั้งต่อสัปดาห์จำนวน 36 ราย ซึ่งในกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาจำนวน 2 คน และในกลุ่มทดลองมีผู้ออกจากการศึกษาจำนวน 4 คน เนื่องจากขาดการตรวจติดตาม

แผนภูมิภาพที่ 4.1 ขั้นตอนการคัดเลือก แบ่งกลุ่มการศึกษา และติดตามผลการรักษาของผู้ร่วมการศึกษา



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่ม(ตารางที่ 4.1)พบว่าในกลุ่มเอโกแคลซิเฟอร์อลร่วมกับยาหลอก(กลุ่มควบคุม: Ergocalciferol plus placebo) มีค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 62.56 ± 12.91 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มเอโกแคลซิเฟอร์อลร่วมกับแคลซิไทรออล(กลุ่มทดลอง: Ergocalciferol plus calcitriol) เท่ากับ 63.13 ± 11.29 ปีซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.85$)

โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง(ร้อยละ 58.33) และในกลุ่มทดลอง ส่วนใหญ่เป็นผู้ชาย(ร้อยละ 53.13)ซึ่งไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม และสาเหตุของไตเรื้อรังนั้นไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มการศึกษาโดยที่กลุ่มควบคุมสาเหตุส่วนใหญ่คือไตเรื้อรังจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) (ร้อยละ 52.78ในกลุ่มควบคุม และ ร้อยละ 62.5 ในกลุ่มทดลอง) รองลงมาคือ chronic kidney disease (ร้อยละ 22.22 ในกลุ่ม ควบคุม และ ร้อยละ 15.63 ในกลุ่มทดลอง) ในส่วนค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตค่าบนในกลุ่ม ควบคุม เท่ากับ 136.69 ± 14.56 mmHg และกลุ่มทดลอง เท่ากับ 137.75 ± 14.78 mmHg โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่มการศึกษา ค่าเฉลี่ยของระดับความดันโลหิตค่าล่างในกลุ่ม ควบคุม เท่ากับ 75.75 ± 10.46 mmHg และกลุ่มทดลอง เท่ากับ 77.13 ± 11.68 mmHg ซึ่งไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ระดับคลิตินินและค่าการทำงานของไต(eGFR)ไม่มีความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา โดยในกลุ่ม ควบคุม มีค่าครีเอตินินเท่ากับ 2.19 mg/dl, eGFR เท่ากับ 39.29 ml/min/1.73m² และกลุ่มทดลองมีค่าครีเอตินินเท่ากับ 2.43 mg/dl, eGFR เท่ากับ 37.29 ml/min/1.73m² ในส่วนระดับวิตามินดี 25(OH)D พบว่ากลุ่ม ควบคุม เท่ากับ 15.89 ng/ml ซึ่งมีค่าน้อยกว่ากลุ่มทดลองเล็กน้อยซึ่งกลุ่มทดลองมีค่าเท่ากับ 19.26 ng/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.02) นอกจากนี้ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ(urine protein to creatinine ratio;UPCR)พบว่าในกลุ่ม ควบคุม เท่ากับ 3.47 ± 3.01 g/g และกลุ่มทดลองเท่ากับ 3.61 ± 3.75 g/g โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.87) โดยระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส แอลบูมินในเลือด และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ไม่มีความต่างต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่มการศึกษา และการใช้ยา ACEI และ ARB ในกลุ่ม placebo เท่ากับร้อยละ 50.00 และกลุ่มทดลองเท่ากับร้อยละ 59.38 ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่มการศึกษา

ตารางที่ 4.1 ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัยแบ่งตามกลุ่มการศึกษา

| Demographic | Ergocalciferol plus placebo (n=36) | Ergocalciferol plus calcitriol (n=32) | P-value |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Age(years) | 62.56 ± 12.91 | 63.13 ± 11.29 | 0.85 |
| Male sex(%) | 15(41.67) | 17(53.13) | 0.35 |
| Cause of CKD | | | |
| -Diabetic nephropathy | 19(52.78) | 20(62.5) | 0.43 |
| -Chronic glomerulonephritis | 4(11.11) | 4(12.5) | 0.88 |
| -IgA nephropathy | 1(2.78) | 2(6.25) | 0.48 |
| -Focal segmental glomerulosclerosis | 3(8.33) | 1(3.13) | 0.35 |
| -Polycystic kidney disease | 1(11.11) | 0(0) | 0.31 |
| -Chronic kidney disease | 8(22.22) | 5(15.63) | 0.49 |
| Blood pressure(mmHg) | | | |
| -Systolic | 136.69 ± 14.56 | 137.75 ± 14.78 | 0.77 |
| -Diastolic | 75.75 ± 10.46 | 77.13 ± 11.68 | 0.61 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 2.19 ± 0.9 | 2.43 ± 0.9 | 0.29 |
| eGFR(mL/min/1.73m ²) | 39.29 ± 11.26 | 37.29 ± 11.44 | 0.47 |
| Serum cystatin C | 2.07±0.61 | 2.13±0.67 | 0.70 |
| 25-hydroxy vitamin D level(ng/ml) | 15.89 ± 6.59 | 19.26 ± 5.12 | 0.02 |
| Urine protein to creatinine ratio (g/g) | | | |
| -mean ± SD | 3.47 ± 3.01 | 3.61 ± 3.75 | 0.87 |
| Serum calcium(mg/dl) | 9.4 ± 0.49 | 9.27 ± 0.47 | 0.27 |
| Serum phosphorus(mg/dl) | 3.58 ± 0.58 | 3.8 ± 0.78 | 0.17 |
| Serum albumin(g/dl) | 3.83 ± 0.42 | 3.95 ± 0.34 | 0.21 |

| Demographic | Ergocalciferol plus placebo (n=36) | Ergocalciferol plus calcitriol (n=32) | P-value |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| Serum intact parathyroid hormone (pg/mL) | 85.11 ± 47.42 | 88.57 ± 64.49 | 0.80 |
| Serum cystatin c | 2.07±0.61 | 2.13±0.67 | 0.70 |
| Antihypertensive drug | | | |
| -ARB | 8(22.22) | 11(34.38) | 0.27 |
| -ACE inhibitor | 10(27.78) | 8(25) | 0.79 |

eGFR ,estimated glomerular filtration rate; ARB ,angiotensin receptor antagonist;

ACEI, angiotensin- converting enzyme inhibitor

4.3 ผลการศึกษา

4.3.1 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ

จากข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์พบว่าร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะจากเริ่มต้นการศึกษาถึงสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ ในกลุ่มทดลองมีค่าลดลงร้อยละ 25.51 ซึ่งลดลงมากกว่ากลุ่ม ควบคุม ซึ่งมีค่าลดลงร้อยละ 23.73 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.88) ดังแสดงในตารางที่ 4.2 นอกจากนี้จำนวนของคนไข้ที่มีการลดลงของไข่ขาวในปัสสาวะได้มากกว่าร้อยละ 30 ในกลุ่ม placebo มีจำนวนร้อยละ 52.78 และในกลุ่มทดลองมีจำนวนร้อยละ 56.25 ซึ่งกลุ่มทดลองมีจำนวนที่มากกว่าแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(ตารางที่ 4.2) โดยเมื่อเทียบการลดลงของไข่ขาวในปัสสาวะจากจุดเริ่มต้นถึงสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่มพบว่า ในกลุ่ม ควบคุม มีการลดลงของ ระดับไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR) จากเริ่มต้นคือ 3.47 ± 3.01 g/g และที่ 12 สัปดาห์ลดลงมาคือ 2.39 ± 2.01 g/g ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.002) ในกลุ่มทดลองมีการลดลงของระดับ UPCR จากเริ่มต้นคือ 3.61 ± 3.75 g/g และที่ 12 สัปดาห์คือ 2.33 ± 2.13 g/g ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.048) ดังแสดงในตารางที่ 4.3 และแผนภูมิภาพที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ

| Urine protein to creatinine ratio (g/g) | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | Difference(95%CI) | P-value* |
|---|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|----------|
| No. of patient | 36 | 32 | - | - |
| Baseline(g/g) | 3.47 | 3.61 | 0.14(-1.78 to 1.49) | 0.87 |
| Last measurement (12-week) | 2.39 | 2.33 | 0.06(-0.94 to 1.06) | 0.91 |
| Change in proteinuria | -1.08 | -1.28 | - | - |
| Percentage change(%) | -23.73 | -25.51 | 1.78(-21.29 to +24.85) | 0.88 |
| No. with 30% reduction in proteinuria | 19(52.78%) | 18(56.25%) | - | 0.37 |

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

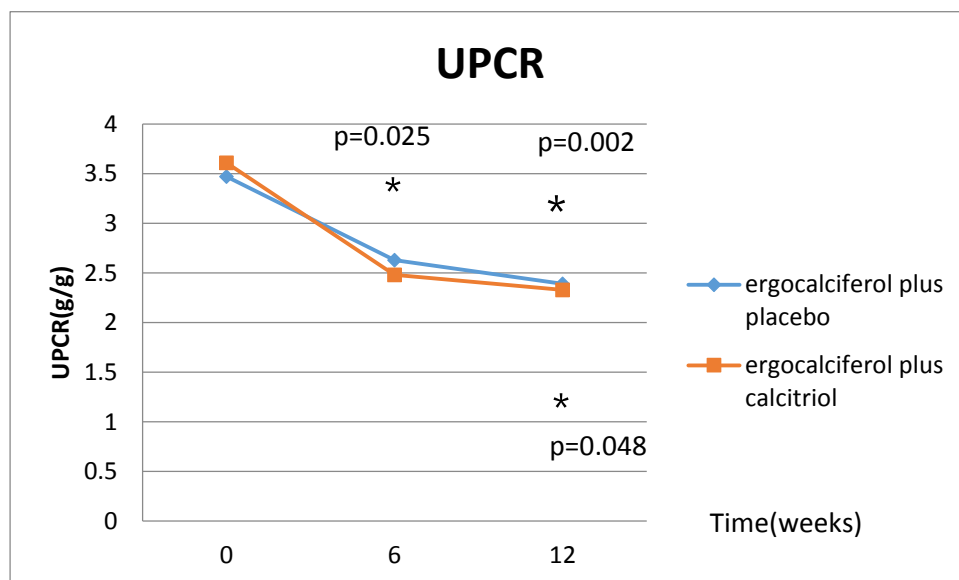
ตารางที่ 4.3 การเปลี่ยนแปลงของ ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะในกลุ่ม ควบคุม และกลุ่มทดลอง

| Urine protein to creatinine ratio (g/g) | Ergocalciferol plus placebo (n=36) | Ergocalciferol plus calcitriol (n=32) | p-value [∞] |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| baseline | 3.47± 3.01 | 3.61± 3.75 | 0.87 |
| 6-week | 2.63 ± 2.19 (p=0.025)* | 2.48±2.49 (p= 0.094)* | 0.80 |
| 12-week | 2.39 ± 2.01 (p=0.002)† | 2.33 ± 2.13 (p=0.048)† | 0.91 |

∞เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

*เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ 6 สัปดาห์ภายในแต่ละกลุ่ม

†เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ภายในแต่ละกลุ่ม



แผนภูมิภาพที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงของระดับไข่ขาวในปัสสาวะเทียบกับระดับครีเอตินินในปัสสาวะ (UPCR)

เมื่อวิเคราะห์โดยแยกกลุ่มเกี่ยวกับสาเหตุของ chronic kidney disease พบว่าในกลุ่ม diabetic nephropathy(DN) มีร้อยละของการเปลี่ยนแปลงลดลงของปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะจากเริ่มต้นการศึกษาถึงสิ้นสุดการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ มากกว่ากลุ่ม non-diabetic nephropathy(non-DN) โดยในกลุ่ม ควบคุม โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน(diabetic nephropathy) มีการลดลงเป็นร้อยละ 31.31 เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ได้ไตเรื้อรังจากเบาหวาน(non diabetic nephropathy) ซึ่งมีการลดลงร้อยละ 15.25(p=0.34) และในกลุ่มทดลอง โรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน(diabetic nephropathy) มีการลดลงเป็นร้อยละ 28.09 เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ได้ไตเรื้อรังจากเบาหวาน (non diabetic nephropathy) ซึ่งมีการลดลงร้อยละ 21.19,p=0.68) และเมื่อวิเคราะห์เกี่ยวกับปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะพบว่า nephrotic range proteinuria มีการลดลงของไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า non nephrotic range proteinuria โดยในกลุ่ม placebo มีการลดลงร้อยละ 38.70 เมื่อเทียบกับ non nephrotic range proteinuria ซึ่งมีการลดลงร้อยละ 14.2(p=0.15) และในกลุ่มทดลอง nephrotic range proteinuriaมีการลดลงเป็นร้อยละ 28.69 เมื่อเทียบกับ non nephrotic range proteinuria ซึ่งมีการลดลงร้อยละ 23.83(p=0.78) และเมื่อวิเคราะห์รวม diabetic nephropathy ทั้งกลุ่ม placebo และกลุ่มทดลอง พบว่า ลดลงร้อยละ 29.70 เทียบกับ ลดลงร้อยละ

18.22(p=NS) ,Nephrotic range proteinuria ลดลงร้อยละ 33.41 เทียบกับลดลงร้อยละ 19.02 (p=NS)

4.3.2 การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินิน, ค่าการทำงานของไตโดยครีเอตินิน (creatinine, estimated glomerular filtration rate (Thai equation;MDRD))

จากการวิเคราะห์ระดับครีเอตินินและค่าการทำงานของไตโดยครีเอตินิน(estimated glomerular filtration rate;eGFR) ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาพบว่า ระดับครีเอตินินเท่ากับ 2.19 ± 0.90 mg/dl และ 2.43 ± 0.90 mg/dl ,eGFR เท่ากับ 39.29 ± 11.26 mL/min/1.73m² และ 37.29 ± 11.44 mL/min/1.73m² โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ควบคุม และ กลุ่มทดลองตามลำดับ ซึ่งในระยะเวลาที่ 6 และ 12 สัปดาห์ พบว่า ระดับครีเอตินินและ ค่าการทำงานของไตโดยครีเอตินิน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4.4 และ 4.5

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับซีรัมครีเอตินิน

| Serum creatinine Time(weeks) | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| baseline | 2.19±0.90 | 2.43± 0.90 | 0.29 |
| 6-week | 2.23±1.00 | 2.48±0.93 | 0.29 |
| 12-week | 2.36±1.07 | 2.56±1.21 | 0.49 |

∞เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ตารางที่ 4.5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่าซีรัมครีเอตินิน

| eGFR (mL/min/1.73m ²) Time(weeks) | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| baseline | 39.29±11.26 | 37.29 ± 11.44 | 0.47 |
| 6-week | 39.69±12.91 | 37.10 ±12.57 | 0.41 |
| 12-week | 39.69±12.88 | 37.83 ±14.17 | 0.98 |

∞เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

4.3.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับ ซีสเตติน ซีในเลือด และค่าการทำงานของไตจาก ซีสเตติน ซี (eGFR;cystatin C based;CKD-epi)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลระดับ cystatin C และ estimated GFR cystatin based (eGFR) ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาพบว่าระดับ cystatin C เท่ากับ 2.07 ± 0.61 mg/L และ 2.13 ± 0.67 mg/L, eGFR เท่ากับ 31.94 ± 12.53 ml/min/1.73m² และ 31.50 ± 12.78 ml/min/1.73m² โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม placebo และกลุ่มทดลองตามลำดับ ซึ่งใน 12 สัปดาห์ พบว่า serum cystatin C และ eGFR ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4.6 และ 4.7

ตารางที่ 4.6 แสดงถึงระดับ ซีรั่มซีสเตติน ซี

| Serum cystatin c Time(weeks) | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| baseline | 2.07 ± 0.61 | 2.13 ± 0.67 | 0.70 |
| 12-week | 2.14 ± 0.62 | 2.17 ± 0.74 | 0.80 |

[∞]เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

ตารางที่ 4.7 แสดงถึงค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่าซีรั่มซีสเตติน ซี

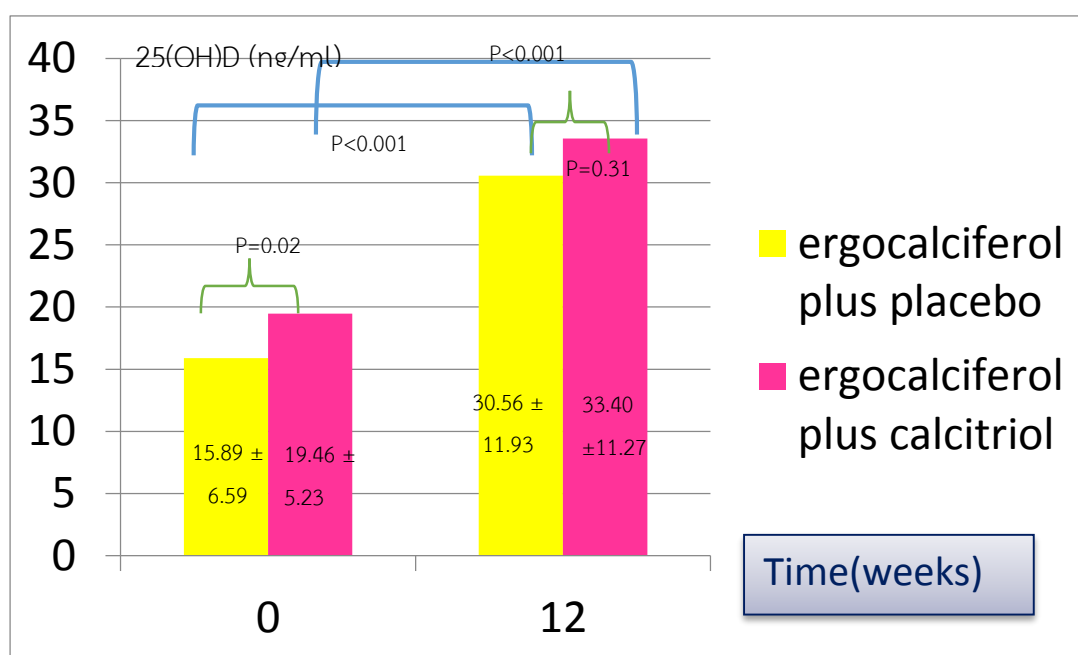
| eGFR (ml/min/1.73m ²) Time(weeks) | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| baseline | 31.94 ± 12.53 | 31.50 ± 12.78 | 0.89 |
| 12-week | 30.54 ± 12.54 | 31.31 ± 14.18 | 0.81 |

[∞]เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

4.3.4 การเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ที่จุดเริ่มต้นและ ที่ 12 สัปดาห์

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าระดับ 25(OH)D ที่เริ่มต้นการศึกษาในกลุ่ม placebo (15.89 ± 6.59 ng/ml) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มทดลอง (19.46 ± 5.23 ng/ml, $p=0.02$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย

ที่สิ้นสุดการศึกษา(12 สัปดาห์)พบว่าในแต่ละกลุ่มสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ได้มากกว่า 30 ng/ml ซึ่งเป็นระดับที่ไม่มีภาวะขาดวิตามินดีเมื่อเทียบจากจุดเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ ในกลุ่มเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มดังแสดงในแผนภูมิภาพที่ 4.3



แผนภูมิภาพที่ 4.3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ 25(OH)D ในเลือด

4.3.5 การเปลี่ยนแปลงของ serum calcium, phosphate และ albumin จากเริ่มต้น, 6 และ 12 สัปดาห์

จากจุดเริ่มต้นการศึกษาพบว่า serum calcium, phosphate และ albumin ไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่มและไม่มีความแตกต่างที่ 6 และ 12 สัปดาห์ดังแสดงในตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ แคลเซียม, ฟอสเฟต และ แอลบুমินในเลือด

| Blood chemistry | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] | |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|------|
| Ca | baseline | 9.40 ± 0.49 | 9.27 ± 0.47 | 0.27 |
| | 6-week | 9.36 ± 0.63 (p=0.61)* | 9.34 ± 0.35 (p=0.36)* | 0.87 |
| | 12-week | 9.32 ± 0.64 (p=0.28)† | 9.15 ± 0.49 (p=0.26)† | 0.24 |
| PO4 | baseline | 3.58 ± 0.58 | 3.8 ± 0.78 | 0.17 |
| | 6-week | 3.69 ± 0.62 (p=0.26)* | 3.89 ± 0.77 (p=0.39)* | 0.22 |
| | 12-week | 3.84 ± 0.65 (p=0.004)† | 3.75 ± 0.56 (p=0.64)† | 0.57 |
| Albumin | baseline | 3.83 ± 0.42 | 3.95 ± 0.34 | 0.21 |
| | 6-week | 3.90 ± 0.35 (p=0.05)* | 3.98 ± 0.38 (p=0.63)* | 0.39 |
| | 12-week | 3.87 ± 0.36 (p=0.44)† | 3.9 ± 0.35 (p=0.43)† | 0.70 |

Ca= calcium, PO4=phosphate

∞เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

*เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ 6 สัปดาห์ภายในแต่ละกลุ่ม

†เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ภายในแต่ละกลุ่ม

4.3.6 การเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตจากจุดเริ่มต้น, 6 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์

จากการวิเคราะห์ที่จุดเริ่มต้นพบว่า ความดันโลหิตซิสโตลิก(systolic blood pressure,sBP) 136.69 ± 14.56 mmHg และ 137.75 ± 14.78 mmHg ความดันไดแอสโตลิก(diastolic blood pressure,dBP) 75.75 ± 10.46 mmHg และ 77.13 ± 11.68 mmHg ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.77$) ระหว่างกลุ่ม ควบคุม และ กลุ่มทดลองตามลำดับ โดยที่ 6 และ 12 สัปดาห์ไม่มีความแตกต่างของความดันโลหิตระหว่างทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 แสดงการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต

| | | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|-----|----------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------|
| SBP | baseline | 136.69±14.56 | 137.75±14.78 | 0.77 |
| | 6-week | 133.33±14.04 | 132.81±15.29 | 0.88 |
| | 12-week | 135.56±17.40 | 135.84±19.95 | 0.95 |
| DBP | baseline | 75.75±10.46 | 77.13±11.68 | 0.61 |
| | 6-week | 75.72±10.14 | 75.25±10.31 | 0.85 |
| | 12-week | 77.86±11.22 | 77.88±11.91 | 0.99 |

SBP= systolic blood pressure, DBP= diastolic blood pressure

[∞]เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

4.3.7 การเปลี่ยนแปลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือด(intact parathyroid hormone) จากเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์

ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่จุดเริ่มต้น 85.11 ± 47.42 pg/mL และ 88.57 ± 64.49 pg/mL โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ควบคุม และกลุ่มทดลองตามลำดับ ($p=0.80$) ซึ่งจากเริ่มต้นถึงที่ 12 สัปดาห์ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4.10 และเมื่อเทียบในกลุ่มเดียวกันพบว่าในกลุ่ม placebo มีการเพิ่มขึ้นของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเล็กน้อยโดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.83$) ในขณะที่ในกลุ่มทดลองมีการลดลงของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเล็กน้อยโดยมีนัยสำคัญทางสถิติ($p=0.04$)ดังแสดงในตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน

| iPTH | Ergocalciferol plus placebo | Ergocalciferol plus calcitriol | p-value [∞] |
|----------|--|--|----------------------|
| baseline | 85.11 ± 47.42 | 88.57±64.49 | 0.80 |
| 12-week | 86.03 ± 45.94 (p=0.83) [†] | 73.85 ± 73.31 (p=0.04) [†] | 0.41 |

iPTH = intact parathyroid hormone

[∞]เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง

[†]เปรียบเทียบระหว่างเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ภายในแต่ละกลุ่ม



บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 มีไขขาวรั่วในปัสสาวะและมีภาวะขาดวิตามินดีพบว่าการให้วิตามินดีในรูปแบบ เออโกแคลซิเฟอรอล (natural vitamin D) เพียงอย่างเดียวหรือการให้ร่วมกับ แคลซิไทรออล (active vitamin D) นั้นสามารถลดปริมาณไขขาวในปัสสาวะได้โดยเมื่อเทียบจากจุดเริ่มต้น และที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งที่การให้ natural vitamin D ร่วมกับ active vitamin D ไม่สามารถแสดงได้ว่าการลดลงของไขขาวในปัสสาวะที่มากขึ้น โดยในคนไข้ ไตเรื้อรังจากเบาหวาน(diabetic nephropathy) และปริมาณไขขาวในปัสสาวะที่รั่วแบบเนฟโรติก (nephrotic range proteinuria) มีแนวโน้มที่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดไขขาวในปัสสาวะได้มากกว่ากลุ่มอื่นแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างในค่าการทำงานของไต(estimated glomerular filtration rate,eGFR) และความดันโลหิตจากเริ่มต้นการศึกษาถึงที่ 12 สัปดาห์ในแต่ละกลุ่ม และไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ในเรื่องความปลอดภัยไม่พบภาวะแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่สูงอย่างรุนแรง และไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงทั้งสองกลุ่ม

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบทางคลินิกติดตามไปข้างหน้าแบบการทดลองแบบปิดสองด้าน(Double-blind) ที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดของไขขาวในปัสสาวะในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่มีไขขาวรั่วในปัสสาวะและมีภาวะขาดวิตามินดีที่มีการใช้ยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor(ACE inhibitor) หรือ Angiotensin receptor blockers(ARBs)ขนาดคงที่ โดยการให้ Ergocalciferol (natural vitamin D) เพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับการให้ Ergocalciferol ร่วมกับ Calcitriol (active vitamin D) ซึ่งเป็นการศึกษาแรก ที่แสดงให้เห็นว่า ergocalciferol สามารถลดไขขาวในปัสสาวะได้ทั้งในกลุ่มที่ได้ ergocalciferol เพียงอย่างเดียว และกลุ่มทดลองที่ให้ร่วมกับ calcitriol(active vitamin D) โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ active vitamin D เช่น Vital study ซึ่งพบว่า paricalcitol ขนาด 2 ไมโครกรัม ต่อวัน มีแนวโน้มในการลดไขขาวในปัสสาวะได้³³ และมีการศึกษาที่ใช้ paricalcitol ที่แสดงว่า active vitamin D ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 พบว่าในคนที่มีไขขาวรั่วในปัสสาวะการให้ paricalcitol สามารถลดไข

ขาวในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาในประเทศไทย โดย Krairittichai และคณะ³¹ ทำการศึกษาในคนไข้ diabetic nephropathy พบว่า calcitriol(active vitamin D) สามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ natural vitamin D (cholecalciferol) มีการศึกษาที่เป็น observational study ในคนไข้ diabetic nephropathy พบว่าการให้ Cholecalciferol ในคนไข้ที่มีภาวะขาดวิตามินดี สามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้ ซึ่งจากการศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมดแสดงว่าทั้ง natural vitamin D และ active vitamin D (calcitriol หรือ paricalcitol) สามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้³⁵

กลไกในการลดไข่ขาวในปัสสาวะพบว่าผ่าน vitamin D receptor(VDR)⁴⁰ โดย 1,25(OH)₂D ซึ่งเป็น active vitamin D ไปกระตุ้น VDR ส่งผลโดยตรงต่อ podocyte โดยลด podocyte injury ส่งผลลด proteinuria และ ลด renin angiotensin system(RAS) ผ่านทางการลดระดับ renin , renin mRNA expression และ renin gene promoter activity จึงทำให้ glomerular pressure ลดลง และ ลด proteinuria และนอกจากกลไกที่ผ่านทาง vitamin D receptor ยังมีผลจาก antiinflammation , antiproliferative, antifibrotic effect⁴¹ ทั้งหมดนี้ส่งผลให้มีการลดลงของ proteinuria ซึ่งในคนไข้ไตเรื้อรังที่มีไข่ขาวในปัสสาวะนั้นพบว่ามีปริมาณของ renal 1- α -hydroxylase ซึ่งเป็น enzyme ที่ใช้ในการเปลี่ยน 25(OH)D ให้เป็น 1,25(OH)₂D ที่ลดลง ทำให้มี active vitamin D ที่ลดลง⁴² จึงลดการกระตุ้น VDR ส่งผลให้ มีปริมาณ proteinuria ที่เพิ่มขึ้น

การให้ Natural vitamin D หรือ Ergocalciferol ในคนไข้ไตเรื้อรังที่มีไข่ขาวในปัสสาวะ และมีภาวะขาดวิตามินดี เพื่อดูผลด้านไข่ขาวในปัสสาวะ ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial และ การให้ เออโกแคลซิเฟอร์อล(ergocalciferol) ร่วมกับแคลซิไตรอล calcitriol (active vitamin D) เพื่อดูผลด้าน ไข่ขาวในปัสสาวะที่มากขึ้น ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนจึงนำมาสู่การวิจัยในครั้งนี้ โดย ergocalciferol จากการศึกษาสามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะ ได้ นั้น อาจนำมาสู่ข้อสันนิษฐานดังนี้คือ ในคนไข้ไตเรื้อรังมี 1- α - hydroxylase ที่อยู่ที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากที่ไต เช่นที่ต่อมน้ำเหลือง ผิวหนังในปริมาณที่มากพอ ในการสร้าง 1,25(OH)₂D หรือ active vitamin D ที่มากพอที่จะกระตุ้น VDR และ เกิด antiinflammation, antiproliferation, antifibrotic effect ส่งผลให้มีการลดลงของไข่ขาวในปัสสาวะ ซึ่งในการศึกษานี้ได้ให้ ergocalciferol ร่วมกับ calcitriol (active vitamin D) แต่ยังไม่สามารถแสดงผลในการลด proteinuria ได้มากกว่าการให้ ergocalciferol เพียงอย่างเดียวโดยมีข้อสันนิษฐานว่าการให้เออโกแคลซิเฟอร์อล (natural vitamin D) ทำให้มีการสร้าง 25(OH)D ที่สูงขึ้นและทำให้มีปริมาณ 1-25(OH)₂D ที่เพียงพอในการกระตุ้น VDR การให้ active vitamin เพิ่มนั้นจึงไม่ได้ส่งผลในการลดลงของ proteinuria ที่มากขึ้นและ active vitamin D มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นประมาณ 15 ชั่วโมง³⁷ จึงทำให้มีการกระตุ้น VDR ไม่ต่อเนื่อง

การเพิ่มขึ้นของไข่ขาวในปัสสาวะ พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าการทำงานของไต⁴³ หรือ glomerular filtration rate(GFR) ซึ่งถือว่าเป็น surrogate marker ของการทำงานของไต (GFR) ที่สำคัญชนิดหนึ่ง ดังนั้นการที่สามารถลด proteinuria จึงเป็นเป้าหมายหลักในการรักษาคนไข้ไตเรื้อรังที่มี proteinuria จึงเกิดเป็นสมมติฐานเหมือนกับยา angiotensin converting enzyme inhibitors(ACEi) และ Angiotensin receptor blockers(ARBs) ซึ่งเป็น ยาที่ช่วยชะลอความเสื่อมของไต ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ทั้งกลุ่ม placebo และ กลุ่มทดลอง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจากการศึกษาของ Bertoli M และคณะก่อนหน้านี้⁴⁴ พบว่าวิตามินดีทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ creatinine metabolism โดยทำการศึกษาค้นไข้ที่ได้รับวิตามินดีโดยมีค่าการทำงานของไตคงที่ได้รับ แคลซิไทรออล(calcitriol) เป็นระยะเวลา 4 เดือนทำการวัด creatinine และ inulin clearance(standard method) พบว่า creatinine clearance ลดลงโดยที่ inulin clearance ไม่เปลี่ยนแปลงจึงสันนิษฐานว่าเกิดจากวิตามินดีกระตุ้นการปล่อย creatinine จากกล้ามเนื้อและพบว่าหลังหยุดยาระดับ creatinine กลับมาเป็นปกติ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมายังไม่สามารถแสดงถึงการช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ ดังนั้นการคำนวณ eGFR ด้วย creatinine based นั้นอาจทำให้เป็นการประเมิน eGFR ที่ไม่เหมาะสม ซึ่งในการศึกษานี้ได้วัดระดับ cystatin C นำว่าเป็น estimated GFR ร่วมด้วยซึ่งพบว่า eGFR จาก cystatin C based(CKD-Epi) ไม่พบความแตกต่างเมื่อเทียบจากเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ และระหว่างกลุ่ม อาจเป็นเพราะยังมีจำนวนคนไข้ที่น้อยและระยะเวลาในการติดตามผลไม่นานพอที่จะแสดงผลต่อการทำงานของไต ซึ่งต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คำแนะนำในการรักษาภาวะขาดวิตามินดีในคนไข้ไตเรื้อรังยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน ซึ่งในคนทั่วไปนั้นได้มีการแนะนำให้ใช้ natural vitamin D ทั้ง โคลลิแคลซิเฟอรอล(cholecalciferol) และ เออโกแคลซิเฟอรอล(ergocalciferol) ซึ่งขนาดที่ใช้อ้างอิงตามบุคคลทั่วไป¹⁷ โดยพบว่ามีการศึกษาที่พบว่าทำให้ natural vitamin D เพื่อรักษาภาวะขาดวิตามินดีในคนไข้โรคไตเรื้อรังตามคำแนะนำของ KDOQI ปี พ.ศ. 2546 พบว่ายังไม่สามารถทำให้ระดับของ 25(OH)D ในเลือดเพิ่มขึ้นจนอยู่ในเกณฑ์ปกติคือมากกว่า 30 ng/ml โดยในการศึกษานี้ได้ให้ เออโกแคลซิเฟอรอล ด้วยขนาดที่มากกว่าคำแนะนำแต่เป็นขนาดที่ไม่ก่อให้เกิดภาวะเป็นพิษของวิตามินดี โดยให้ในขนาด 40,000 unit/week ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มระดับ 25(OH)D ในเลือดได้มากกว่า 30 ng/ml และไม่เกิดภาวะเป็นพิษของวิตามินดี

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษาที่เป็นการศึกษาขนาดเล็กและมีจำนวนคนไข้ที่เข้าร่วมเป็นจำนวนที่น้อยเนื่องจากมี
คนไข้บางส่วนได้รับยาวิตามินดีมาก่อน ทั้งจากข้อบ่งชี้เรื่องภาวะขาดวิตามินดีและข้อบ่งชี้เรื่องกระดูก
นอกจากนี้การนัดตรวจติดตามทุก 6 สัปดาห์ ทำให้คนไข้และผู้เข้าร่วมกันศึกษาบางส่วนไม่สามารถ
ปฏิบัติได้ และนอกจากนี้การเก็บส่งตรวจเช่นการเก็บปัสสาวะในการศึกษานี้ใช้การเก็บปัสสาวะครั้ง
แรก (spot urine) ในช่วงเช้าเพื่อคำนวณเป็น urine protein to creatinine ratio (UPCR) อาจทำให้
การแปลผลเพื่อเป็นตัวแทนของไข่ขาวในปัสสาวะ ได้ไม่เท่ากับการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงแต่มี
การศึกษามากมายที่ใช้ urine protein to creatinine ratio (UPCR) ในการเป็นตัวแทนของ
proteinuria จึงทำให้ผลต่อการศึกษาหลักไม่มากนัก แต่อาจทำให้เห็นความแตกต่างไม่ได้ และ
เนื่องจากการศึกษาแรกซึ่งจำนวนคนไข้ไม่มากนักและมีการให้ยาในระยะเวลาสั้นคือ 12 สัปดาห์
จึงอาจทำให้ยังไม่เห็นผลแตกต่างในผลการศึกษาหลัก การศึกษานี้การวัดผลเรื่องความดันโลหิตไม่ได้
ใช้เป็นการวัดผลตลอด 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitor) จึงทำให้ผลการศึกษา
รองคือผลต่อความดันโลหิตนั้นไม่มีความแตกต่างหรืออาจกล่าวได้ว่าไม่มีผลต่อความดันโลหิต

5.4 ข้อเสนอแนะ

5.4.1 การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ (Implication for practice)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ เออโกแคลซิเฟอรอล (natural vitamin D)
เพียงชนิดเดียว หรือการให้ร่วมกับ แคลซิไตรออล (active vitamin D) ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ
4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (proteinuria) และมีภาวะ vitamin D insufficiency/deficiency นั้นพบว่า
สามารถลดระดับไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ ได้โดยที่ขนาดของ เออโกแคลซิเฟอรอล นั้น คือ 40,000
ยูนิตต่อสัปดาห์ นั้นไม่พบภาวะ severe hypercalcemia , hyperphosphatemia หรือผลข้างเคียง
ที่รุนแรง จึงสามารถนำมาปฏิบัติใช้ได้จริง โดยยา เออโกแคลซิเฟอรอล เป็นยาที่มีราคาถูกและอยู่ใน
บัญชียาหลักแห่งชาติและสามารถลดไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ ได้มากกว่าร้อยละ 30 ซึ่งใกล้เคียงกับยา
ACEi หรือ ARBs โดยยากลุ่ม ACEi และ ARBs ได้ถูกแนะนำให้ใช้ในคนไข้ diabetic nephropathy ที่
มีตั้งแต่ microalbuminuria ขึ้นไป เพื่อผลในการลด ไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ ⁴⁵ ผู้วิจัยมีความเห็นว่าใน
คนไข้ไตเรื้อรังมีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะควรได้รับการตรวจระดับวิตามินดีหรือระดับ 25(OH)D เพื่อดูว่ามี
ภาวะขาดวิตามินดีหรือไม่ โดยถ้าพบว่ามีภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D insufficiency/deficiency)
การให้ยา เออโกแคลซิเฟอรอล นอกจากจะช่วยรักษาภาวะขาดวิตามินดีแล้วยังช่วยลด proteinuria
ได้และอาจต้องการข้อมูลในการศึกษาที่ใหญ่กว่านี้เพื่อดูผลในด้านการชะลอความเสื่อมของไตและผล
ต่ออัตราการเสียชีวิต

5.4.2 การนำไปใช้ในงานวิจัยในอนาคต (Implication for further research)

ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าการให้ เออโกแคลซิเฟอรอล เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับ calcitriol ในคนไข้ไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะและมีภาวะขาดวิตามินดีพบว่าสามารถลดไข่ขาวในปัสสาวะได้โดยใช้ไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ เป็น ตัวแทนเพื่อบอกความสัมพันธ์ของความเสื่อมของการทำงานของไต โดยในการศึกษานี้ ยังไม่สามารถแสดงถึงผลต่อการชะลอความเสื่อมของไต(glomerular filtration rate)และลดอัตราการเสียชีวิตในทางคลินิกได้ ดังนั้นผู้วิจัยเสนอว่าควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้สามารถตอบคำถามดังกล่าวได้



รายการอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1567-75.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
4. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:258-66.
5. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *Jama* 2010;303:423-9.
6. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
7. Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasyndh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC Nephrol* 2013;14:206.
8. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-45.
9. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51:228-33.
10. Kalkwarf HJ, Denburg MR, Strife CF, Zemel BS, Foerster DL, Wetzsteon RJ, et al. Vitamin D deficiency is common in children and adolescents with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;81:690-7.

11. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1005-15.
12. Lee SY, Kim HY, Gu SW, Kim HJ, Yang DH. 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:349-54.
13. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:321-8.
14. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2012;61:450-8.
15. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1523-8.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
17. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
18. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
19. Alshishtawy MM. Vitamin D Deficiency: This clandestine endemic disease is veiled no more. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012;12:140-52.
20. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38.
21. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *Jama* 2012;307:674-84.
22. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:8.

23. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1128-35.
24. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
25. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts DJ, Ahmed SB, Rabi DM. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J* 2015;8:41-8.
26. Perez-Gomez MV, Ortiz-Arduan A, Lorenzo-Sellares V. Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience. *Nefrologia* 2013;33:716-26.
27. Sanchez-Nino MD, Bozic M, Cordoba-Lanus E, Valcheva P, Gracia O, Ibarz M, et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F647-57.
28. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2013;23:134-62.
29. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58:374-82.
30. Qunibi WY, Abdellatif A, Sankar S, Hamdan Z, Lin FY, Ingle J, et al. Treatment of vitamin D deficiency in CKD patients with ergocalciferol: are current K/DOQI treatment guidelines adequate? *Clin Nephrol* 2010;73:276-85.
31. Krairittichai U, Mahannopkul R, Bunnag S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai* 2012;95 Suppl 3:S41-7.
32. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.

33. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
34. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:67-74.
35. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-beta1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011;80:851-60.
36. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1863-71.
37. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582s-6s.
38. Querfeld U, Mak RH. Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney disease: in search of the therapeutic window. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2413-30.
39. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 2012;54:93-8.
40. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2007;73:163-71.
41. Lai Y-H, Fang T-C. The Pleiotropic Effect of Vitamin D. *ISRN Nephrology* 2013;2013:6.
42. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1555-60.
43. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
44. Bertoli M, Luisetto G, Ruffatti A, Urso M, Romagnoli G. Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1990;33:98-102.

45. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis 2012;60:850-86.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

CRF

Interview form No..... start

ID

เพศ.....อายุ.....

Cause of CKD

eGFR by creatinineml/min/1.73m²

25 OH D levelng/ml

Comorbidity disease

.....

.....

.....

Current medication

ACEI

ARB

.....

.....

Urine protein 24 hr /urine protein creatinine ratio day 0

..... g/g

Serum Crmg/dl eGFR..... ml/min/1.73m²Serum cystatin C.....eGFR..... ml/min/1.73m²

Serum Ca.....mg/dl, ...PO4..... mg/dl.PTH.....pg/ml.....

Start

6-week

12- week

No.....

| | Day 0 | 6 wk | 12 wk |
|--|-------|------|-------|
| Serum cr/eGFR thai mg/dl;ml/min/1.73m ² | | | |
| Serum cystatin C/ eGFR mg/dl;ml/min/1.73m ² | | | |
| 25(OH)D level ng/ml | | | |
| Serum Ca/PO4/Alb mg/dl,mg/dl,g/dl | | | |
| Intact PTH pg/ml | | | |
| UPCR g/g | | | |
| BP mmHg | | | |

ภาคผนวก ข

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาผลของการใช้ยาแคลซิไตรอลเทียบกับยาหลอกร่วมกับการให้ยา
เออโกแคลซิเฟอรอลในคนไข้ไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ

ผู้สนับสนุนการวิจัย บริษัทแคสป์า ฟาร์มาซูติคอล ประเทศไทยจำกัด

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ. สิริวรรณ นาควรรณ

ที่อยู่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หน่วยโรคไต เขตปทุมวัน กทม 10330

เบอร์โทรศัพท์ 081-5716601 ,02-2564251 ต่อ 101-102

(ที่ทำงานและมือถือ)

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ..พญ.ปวีณา สุสันจิตพงษ์

ที่อยู่ ...หน่วยโรคไต...โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เขต ปทุมวัน กทม
10330.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

...

เบอร์โทรศัพท์ ...086-4137885, 02-2564251 ต่อ 101-102

(ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะและมารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แบบผู้ป่วยนอก ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณา

ซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

เนื่องจากในปัจจุบันมีคนไข้โรคไตเพิ่มมากขึ้นโดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูง ซึ่งมักมีผลทำให้มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ โดยภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะนั้นเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเสี่ยงที่ทำให้ค่าการทำงานของไตเสื่อมมากขึ้นซึ่งพบว่ายาที่ช่วยลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะนั้นที่มีหลักฐานชัดเจนคือ ยากลุ่ม ทียับยั้งการทำงานของระบบเรนิน เองจีโอเทนซิน (ACEI,ARB)

โดยในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าในคนไข้ไตเรื้อรังนั้นมีภาวะขาดวิตามินดีมากขึ้น ซึ่งภาวะขาดวิตามินดีนั้นทำให้เกิดผลต่อไตคือทำให้มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะมากขึ้น และมีผลการศึกษาพบว่า การให้วิตามินดีนั้นช่วยลดปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะและอาจช่วยชะลอความเสื่อมของไต

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ยาแคลซิไทรออล(calcitriol) ซึ่งเป็นยาที่ผ่านกระบวนการศึกษาความปลอดภัย/ประสิทธิภาพการรักษา สำหรับผู้ป่วยไตเรื้อรังและมีระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูง วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัย ของยาเอโกแคลซิเฟอรอล 40000 ยูนิต ต่อสัปดาห์ และ ยาแคลซิไทรออล 0.5 ไมโครกรัม สองครั้งต่อสัปดาห์ ในคนไข้ไตวายเรื้อรังระยะ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ในการลดระดับไข่ขาวในปัสสาวะและชะลออัตราเสื่อมของไตวาย จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 140 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจปัสสาวะ ตรวจเลือดเพื่อตรวจระดับของ แคลเซียม ,ฟอสฟอรัส, พาราไทรอยด์ฮอร์โมน วิตามินดี , ซิสตาติน ซี และ ครีตินิน (Ca, PO4, PTH ,vitamin D level, serum cystatin c, serum creatinine) เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย ซึ่งจะแจ้งกำหนดการอีกครั้งเพื่อ ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกการรับและคืนยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 12 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้งโดย

ครั้งที่ 1 ก่อนเริ่มต้นเข้าการศึกษาเพื่อตรวจวัดระดับวิตามินดีในเลือดและระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส เพื่อ ประเมินว่าคุณสมบัติเหมาะสมกับในการเข้าร่วมวิจัยหรือไม่โดยเจาะเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตร

ครั้งที่ 2 เริ่มต้นการศึกษาเพื่อเจาะเลือดจำนวน 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตร เพื่อตรวจระดับเลือด เบื้องต้น และตรวจปัสสาวะดูปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหลังจากพบว่ามีความสมบัติเหมาะสมกับการวิจัยจะเริ่มให้ยาตามข้างต้น

ครั้งที่ 3 หลังจากเริ่มการวิจัย 6 สัปดาห์เพื่อมาประเมินผลและตรวจติดตามถึงอาการข้างเคียงโดย เจาะเลือดจำนวน 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตร และเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดูปริมาณไข่ขาวใน ปัสสาวะ

ครั้งที่ 4 เมื่อสิ้นสุดการวิจัย ที่ 12 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา เพื่อเจาะเลือด 2 หลอด หลอดละ 10 มิลลิลิตรและเก็บตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อดูปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะ ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาแคลซิไทรออล ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมด ดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาคัลซิไทรออล อาจมีผลกระทบต่อระดับแคลเซียมในเลือดซึ่งอาจทำให้มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงได้ โดยอาจทำให้มีอาการซึม ท้องผูก รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

นอกจากนี้การได้รับยาคัลซิไทรออลอาจเกิดความเสี่ยงเรื่องการได้รับวิตามินดีในขนาดสูงซึ่งอาจทำให้มีระดับแคลเซียมสูง ระดับฟอสฟอรัสสูง แคลเซียมในปัสสาวะสูงขึ้น โดยขนาดยาที่ได้รับใน

การวิจัยครั้งนี้ได้คำนึงถึงความเสี่ยงในเรื่องนี้ และมีการตรวจติดตามผลเลือดและดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิดและเมื่อพบว่ามีความผิดปกติจะได้รับการดูแลและรักษาทันทีโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือห้อเลือด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สูญเสียทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.สิริวรรณ นาควรรณ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาแคลซิไทรอล และ ยาเออโกแคลซิเฟอรอล ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุน การวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและ เงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง 3 ครั้ง ครึ่ง ละ 300 บาทหลังจากมีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับการวิจัยและเริ่มเข้าร่วมการวิจัยในแต่ละครั้งที่มาพบ แพทย์

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อ การดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

โดยสามารถส่งบันทึกการขอลงตัวจากโครงการได้ที่ พญ. สิริวรรณ นาควรรณ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ หน่วยโรคไต ตึกกสิกรรมชั้น 2 เขตปทุมวัน กทม 10330

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้
-

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้ เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบ บันทึกรหัสข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิก

การให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ สิริวรรณ นาควรรณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หน่วยโรคไต หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอม หลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

1. ขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1 ปี

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

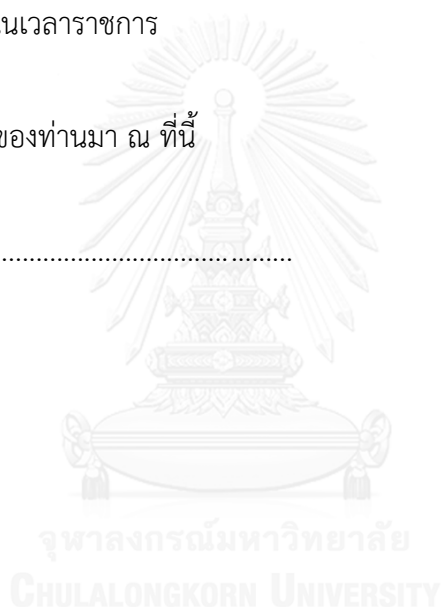
1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น

9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....



ภาคผนวก ค

การวิจัยเรื่อง การศึกษาผลของการใช้ยาแคลซิไตรอลเทียบกับยาหลอกร่วมกับการให้ยา เออโกแคลซิเฟอรอลใน
คนไข้ไตเรื้อรัง ระยะที่ 3 และ 4 ที่มีไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่
อยู่.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่
พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้า
ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่
อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่าง
ละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบ
คำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก
เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ
ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ
วิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า
ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วม
การศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย
และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการ
ให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
วิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการ
วิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ
จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม
 ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความ
เสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วม
ในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วย
ความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาวสิริวรรณ นาควรรณ

เกิด 12 มิถุนายน พ.ศ. 2524

สัญชาติไทย สถานภาพ โสด

สถานที่ทำงาน ปัจจุบัน

กำลังศึกษา แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Email : porcushow_789@hotmail.com

ประวัติการศึกษา

ปี พ.ศ. 2542 – 2548 แพทยศาสตร์ บัณฑิต จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

ปี พ.ศ. 2551 - 2554 วุฒิบัตร อายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

ปี พ.ศ. 2548-2549 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาล ราชบุรี

ปี พ.ศ. 2550-2551 แพทย์ใช้ทุน ปี 1-2 โรงพยาบาล สวนผึ้ง จังหวัด ราชบุรี

ปี พ.ศ. 2554 ถึง 2556 อายุรแพทย์ โรงพยาบาล มะการักษ์ จังหวัด กาญจนบุรี

หน้าที่รับผิดชอบ

คลินิก Asthma และ COPD

คลินิก วัณโรค

คลินิก ทานตะวัน(ผู้ติดเชื้อโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง)

Poster presentation

การศึกษาอุบัติการณ์ ความเสี่ยง และการพยากรณ์โรคของการติดเชื้อราแบบลูกกลมในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ของประเทศไทย การประชุมวิชาการประจำปี 2554 ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย