

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental design) ชนิด pretest - posttest with repeated measure design เพื่อศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ณ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2549 โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ ผู้วิจัยจะทำการประเมินผลทั้งหมด 4 ครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ซึ่งสามารถสรุปผลการวิจัยได้ดังนี้

สรุปผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ที่ยังไม่เคยได้ยาใน thiazolidinedione (rosiglitazone หรือ pioglitazone) ตัวใดตัวหนึ่งมาก่อน และไม่ เป็นโรคหรือรับประทานยาที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลิน ซึ่งมีจำนวนทั้งสิ้น 12 ราย เป็นผู้ป่วยเพศหญิง 2 รายและเพศชาย 10 ราย (ร้อยละ 16.67 และ 83.33 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ย 54.17 ± 11.42 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 61.12 ± 6.30 กิโลกรัมและดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.73 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เข้ารับ การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 54 ± 34 เดือน โดยส่วนใหญ่ไม่ทราบโรคที่เป็นสาเหตุ (ร้อยละ 41.7) รองลงมาได้แก่ glomerulonephritis (ร้อยละ 25) และ urate nephropathy, allograft failure, cystic kidney disease (ADPKD), hypertensive nephropathy (ร้อยละ 8.3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีอาชีพรับราชการและสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ (ร้อยละ 83.33) โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ 3 อันดับแรกได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 100) รองลงมาคือโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 50) และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (ร้อยละ 33) ตามลำดับ ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะคืออินซูลิน กลุ่มยาที่ใช้เป็นประจำ 3 อันดับแรกได้แก่ยาลดความดันโลหิต (ร้อยละ 100) และ erythropoietin (ร้อยละ 100) รองลงมาคือยาลดไขมันในเลือด (ร้อยละ 91.67) และธาตุเหล็กใน รูปแบบรับประทาน (ร้อยละ 50) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติการแพ้ยา (ร้อยละ 91.67)

2. ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าผู้ป่วยทั้ง 12 รายมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงเฉลี่ย 5.46 ± 0.59 mmol/L (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/L) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในขณะที่ระดับอินซูลินในเลือดเฉลี่ยมีค่าสูงกว่าค่าปกติคือ 28.50 ± 23.70 μ IU/ml (ค่ามัธยฐาน 19.00 μ IU/ml) เมื่อนำมาคำนวณเป็นค่า HOMA-IR พบว่าผู้ป่วยมีค่า HOMA-IR เฉลี่ย 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์พบว่าระดับอินซูลินและ HOMA-IR มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$ และ $p=0.011$ ตามลำดับ) ในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 100) ตอบสนองต่อยา rosiglitazone โดยค่า HOMA-IR และระดับอินซูลินเริ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายใน 8 สัปดาห์ของการวิจัย และเมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12) พบว่าค่า HOMA-IR ลดลง 3.45 ± 4.30 หรือภาวะคีโตนลดลงร้อยละ 51.49 โดยระดับอินซูลินในเลือดลดลง 15.17 ± 20.34 μ IU/ml และระดับน้ำตาลในเลือดลดลง 0.19 ± 0.94 mmol/L จากการศึกษาี้สรุปว่าการให้ยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ที่มีค่าสูงกว่าปกติซึ่งแสดงถึงภาวะคีโตนได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแต่อย่างใด

3. ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการให้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

3.1 การตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination)

เมื่อพิจารณาถึงผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone พบว่ามีผู้ป่วย 7 รายจากผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 58.33) ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ โดยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัม ซึ่งอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวลดลงในสัปดาห์ที่ 8 (ร้อยละ 33.33) และ 12 (ร้อยละ 25.00) โดยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.82 ± 1.57 กิโลกรัมและ 4.30 ± 2.68 กิโลกรัมในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ตามลำดับ และจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าจากผู้ป่วย 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 เป็นผู้ป่วยที่แสดงอาการบวมหน้าบริเวณอวัยวะส่วนปลายถึง 5 ราย (ร้อยละ 41.67), ในสัปดาห์ที่ 8 มี 4 ราย (ร้อยละ 33.33) และในสัปดาห์ที่ 12 มี 2 ราย (ร้อยละ 16.67) และเมื่อวิเคราะห์ปริมาณน้ำในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปก่อนและหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ด้วยเครื่อง BIA พบว่าผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวมีปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำนอกเซลล์ ทั้งพลาสมาและน้ำระหว่างเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ส่วนปริมาณน้ำในเซลล์มีค่าไม่เปลี่ยนแปลง ($p > 0.05$) และเมื่อพิจารณาถึง

ปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยทั้ง 7 ราย พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง ($p > 0.05$) ในขณะที่มวลกายปราศจากไขมันมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.043$)

นอกจากนี้จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าความดันโลหิตโดยเฉลี่ยมีค่าลดลงทั้งค่า SBP และ DBP (ค่ามัธยฐาน 23.00 และ 5.00 mmHg ตามลำดับ) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ ($p > 0.05$)

3.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data)

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงความปลอดภัยของยา rosiglitazone ได้แก่ระดับไขมันในเลือด ระดับเอนไซม์ตับ ระดับอัลบูมิน ค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริตที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

โดยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าระดับไขมันในเลือดมีค่าไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ($p > 0.05$) ดังนี้ ระดับคลอเลสเตอรอลมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น 10.18 ± 36.25 mg/dl และ LDL-C เพิ่มขึ้น 7.27 ± 29.41 mg/dl ตามลำดับ ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มีค่าลดลง 22.18 ± 78.34 mg/dl และ ระดับ HDL-C มีค่าลดลง 1.82 ± 17.98 mg/dl

จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ (เอนไซม์ transaminase สูงกว่า 3 เท่าของค่าบนของค่าปกติ) หลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์ ดังนั้นยา rosiglitazone จึงไม่มีผลต่อการทำงานของตับแต่อย่างใด โดยระดับเอนไซม์ AST, ALT และ AP ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ($p > 0.05$) ส่วนระดับอัลบูมินในเลือดมีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย 0.18 ± 0.34 mg/dl อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตมีค่าลดลงจนต่ำกว่าค่าปกติเมื่อสิ้นสุดการวิจัยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

3.4 การประเมินแยกสัดส่วนของร่างกาย (body composition) ด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

ก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 61.12 ± 6.30 กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.72 กิโลกรัมต่อตารางเมตร หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์พบว่าค่าที่ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) ยกเว้นในสัปดาห์ที่ 4 ของการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัมและดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้นเฉลี่ย $6.13 \pm$

13.76 กิโลกรัมต่อตารางเมตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ($p = 0.017$ และ $p = 0.017$ ตามลำดับ) ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ดีขึ้น ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2.02 ± 1.79 กิโลกรัมเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 0.65 ± 0.58 กิโลกรัมต่อตารางเมตรอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1.13 ± 1.97 กิโลกรัมและดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 0.43 ± 0.85 กิโลกรัมต่อตารางเมตรเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการวิจัยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผลการประเมินปริมาณไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังได้รับยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ซึ่งทำการวัดด้วยเครื่อง BIA โดยพิจารณาจากค่าปริมาณไขมันรวมในร่างกายและปริมาณมวลกายปราศจากไขมัน ซึ่งก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีปริมาณไขมันเฉลี่ย 10.72 ± 4.18 กิโลกรัม (ร้อยละ 16.68 ± 7.91) และมวลกายปราศจากไขมันเฉลี่ย 50.40 ± 6.49 กิโลกรัม (ร้อยละ 82.49 ± 6.85) หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 0, 4, 8 และ 12 สัปดาห์พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายโดยเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$) แต่ค่ามวลกายปราศจากไขมันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.022$) โดยปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าลดลงเฉลี่ย 0.46 ± 1.82 กิโลกรัม (ร้อยละ 0.43 ± 3.41) และค่ามวลกายปราศจากไขมันเพิ่มขึ้น 2.00 ± 2.08 กิโลกรัม (ร้อยละ 1.66 ± 3.61) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกายแต่อาจเกิดจากส่วนอื่นของร่างกาย

การประเมินปริมาณน้ำในร่างกายแบ่งออกเป็น การประเมินปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำในเซลล์ และปริมาณน้ำนอกเซลล์ ทั้งในส่วนของพลาสมา และน้ำระหว่างเซลล์จากการวัดด้วยเครื่อง BIA โดยการประเมินผลก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีปริมาณน้ำรวมในร่างกายเฉลี่ย 38.03 ± 4.55 ลิตร (ร้อยละ 62.30 ± 5.10), ปริมาณน้ำในเซลล์เฉลี่ย 17.79 ± 3.00 ลิตร (ร้อยละ 46.91 ± 6.48) ปริมาณน้ำนอกเซลล์เฉลี่ย 20.24 ± 3.75 ลิตร (ร้อยละ 53.08 ± 6.48) ปริมาณพลาสมา 4.29 ± 0.80 ลิตร และปริมาณน้ำระหว่างเซลล์ 14.99 ± 2.78 ลิตร หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์ พบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกายของผู้ป่วยและปริมาณน้ำนอกเซลล์มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$ และ $p = 0.004$ ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นและอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้น โดยปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้นเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องในสัปดาห์ที่ 8 จนเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้น 5.32 ± 5.65 กิโลกรัมและปริมาณน้ำนอกเซลล์มีค่าเพิ่มขึ้น 5.93 ± 7.94 กิโลกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.033$ และ $p = 0.005$ ตามลำดับ) ทั้งส่วนที่เป็นพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.86 ± 0.60 กิโลกรัมและน้ำระหว่างเซลล์ซึ่งเพิ่มขึ้น 2.48 ± 1.99 กิโลกรัม ในขณะที่ปริมาณน้ำในเซลล์มีค่าลดลง 1.17 ± 1.26 กิโลกรัมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังนั้นจากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและ

อาการบวมน้ำซึ่งเกิดขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกาย โดยเฉพาะส่วนของพลาสมา (plasma volume expansion) ซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นและการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกายเป็นปัญหาที่สำคัญอีกปัญหาหนึ่งที่ต้องตระหนักถึงในการใช้ยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

3.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบขณะทำการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดมากที่สุดกับผู้ป่วยในการวิจัยนี้คือ อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (ร้อยละ 41.67) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ชาบริเวณหัวไหล่และปลายเท้า และมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 8.33) โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดขอลถอนตัวจากการวิจัยก่อนกำหนดในสัปดาห์ที่ 8 เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น มีผู้ป่วยเพียง 1 รายต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากสภาวะโรคของผู้ป่วยเอง

การใช้ยา rosiglitazone ในการลดภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร เมื่อพิจารณาในแง่ประสิทธิผลพบว่าสามารถลดภาวะคืออินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งการลดลงของภาวะคืออินซูลินย่อมส่งผลอย่างสูงต่ออัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไปในระยะยาวซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง แต่เมื่อพิจารณาในแง่อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ โดยเฉพาะอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลายซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องตระหนักถึงในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร นอกจากนี้เภสัชกรควรมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาด้วยการล้างไตเพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญในการรักษา โดยการให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับโรค วิธีการรักษา และแนะนำการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต โดยเฉพาะการบริโภคอาหารและการจำกัดปริมาณน้ำ การป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะการติดเชื้อ รวมทั้งควรให้คำปรึกษาและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย

การประยุกต์ใช้ทางคลินิกและข้อเสนอแนะ

1. การใช้ยา rosiglitazone ในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาและรูปแบบยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไป

2. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน เพื่อขจัดปัจจัยความที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลิน ซึ่งจากผลการศึกษาคั้งนี้พบว่า rosiglitazone สามารถลดภาวะคืออินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการให้ยา rosiglitazone เพื่อเพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลินน่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้คุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ยากต้องมีการปรับขนาดอินซูลินที่ฉีดอยู่ตลอดเวลา และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูงเกินไปด้วยเหตุผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของอินซูลินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง นอกจากนี้ rosiglitazone ยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่อยากฉีดยาอินซูลิน

3. กลไกการออกฤทธิ์ลดภาวะคืออินซูลินของยา rosiglitazone ที่ผ่านมาศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งมีกลไกการเกิดภาวะคืออินซูลินแตกต่างไปจากผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องต้องรอการพิสูจน์ต่อไป นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการแสดงออกของ PPAR γ บริเวณเยื่อช่องท้อง (peritoneal membrane) ซึ่งอาจมีประโยชน์ในทางคลินิกโดยเฉพาะฤทธิ์ลดขบวนการอักเสบที่เกิดจากการล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องเป็นเวลานานซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้น

4. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมน้ำมีปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์ (พลาสมา) เพิ่มขึ้น และอาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 4 สัปดาห์ของการรักษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและอาการบวมที่เกิดจากยากลุ่ม thiazolidinedione เนื่องจากผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดสูญเสียการทำงานของไต ดังนั้นกลไกจากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจึงไม่น่าจะอธิบายอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ได้

5. ในการวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อน้ำหนักและการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาสั่งใช้ยา โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อาทิ ความเพียงพอในการล้างไต พฤติกรรมการบริโภคอาหารและการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

6. rosiglitazone ยังมีฤทธิ์เป็น renoprotective จากฤทธิ์ลดความดันโลหิตทั้ง SBP และ DBP ลดขบวนการอักเสบในร่างกาย (โดยลดและยับยั้งการหลั่ง CRP, TNF- α , IL-6) ฤทธิ์ anti-atherogenic และมีผลดีต่อขบวนการเมตาบอลิซึมของไขมัน ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญและมีประโยชน์ในทางคลินิกอย่างสูงในระยะยาวต่ออัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งพบสูงในผู้ป่วย

โรคไต อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์และผลทางคลินิกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดต้องอาศัยการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อเป็นข้อมูลยืนยันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

7. การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยที่เข้ารับการรักษาไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ multicenter เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับอ้างอิงและนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั่วไปได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การวิจัยนี้เก็บข้อมูลในรูปแบบ open-label เนื่องจากข้อมูลที่ใช้ในการวิจัยได้มาจากการตรวจร่างกาย การสัมภาษณ์ และการวัดแยกสัดส่วนของร่างกายด้วยเครื่อง BIA ดังนั้นการเก็บข้อมูลในรูปแบบดังกล่าวจึงมีความสะดวก ถูกต้อง และสมบูรณ์กว่าการเก็บข้อมูลในรูปแบบ double-blind รวมทั้งการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นสามารถทำได้อย่างใกล้ชิดและมีความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยมากกว่า และในการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม (control group) เนื่องจากข้อจำกัดของขนาดตัวอย่าง ดังนั้นจึงทดลองในรูปแบบ self-control ซึ่งสามารถควบคุมปัจจัยกวนต่างๆซึ่งอาจมีผลต่อผลการศึกษาคือดีกว่า โดยเฉพาะพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยแต่ละราย

2. เนื่องจากขนาดตัวอย่างในการวิจัยน้อย จึงไม่สามารถวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลิน และการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำและไขมันในร่างกาย อาทิ เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย โรคและยาที่รับประทานร่วม ระยะเวลาของการล้างไต และความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วย

3. เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามผลสั้น ทำให้ไม่เพียงพอต่อการประเมินประสิทธิผลของยาที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในระยะยาว นอกจากนี้ทำให้เห็นผลการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนต่างๆในร่างกายไม่ชัดเจน โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกาย ระดับไขมันในเลือด และค่าความดันโลหิต

4. เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีขนาดต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ดังนั้นผลที่ได้ อาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด ผลต่อความดันโลหิต การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันและน้ำในร่างกายหลังได้รับยา ซึ่งอาจต้องมีการศึกษาโดยเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นเพื่อเปรียบเทียบผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นดังกล่าว

5. ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยได้รับยากดอื่น ๆ ซึ่งอาจมีผลต่ออาการบวม น้ำและปริมาณน้ำในร่างกายร่วมด้วย เช่น CCBs, ACEIs, ARBs, diuretics นอกจากนี้ความสามารถในการทำงานของไต

ที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยแต่ละราย (residual renal function) ความเพียงพอในการล้างไต ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตที่ใช้ ปริมาณน้ำและอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน โดยเฉพาะอาหารที่มีรสเค็ม ล้วนมีผลต่อปริมาณน้ำในร่างกายผู้ป่วยทั้งสิ้น

6. พฤติกรรมการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย เช่น การรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย และความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วย ก็เป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลินและการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกาย ซึ่งผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยทุกราย แต่ผู้ป่วยบางรายอาจขาดความสม่ำเสมอในการปฏิบัติตัวซึ่งขึ้นอยู่กับความสะดวกของผู้ป่วย และสภาวะร่างกายของผู้ป่วยเอง ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ใช้เครื่องมือหรือแบบสอบถามที่ได้มาตรฐานมาประกอบการเก็บข้อมูลเพื่อให้ผลการวิจัยที่ได้มีความถูกต้องมากยิ่งขึ้น

7. เครื่อง BIA ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้อาจไม่มีความไว ความละเอียด และความแม่นยำในการวัดปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปตามส่วนต่างๆของร่างกาย จึงอาจไม่เหมาะสมสำหรับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของไขมันจากยา rosiglitazone เกิดขึ้นเฉพาะบริเวณอวัยวะส่วนปลายของร่างกาย ดังนั้นต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมด้วยเครื่องมือที่ทันสมัยมากขึ้น

ตารางที่ 30 สรุปผลการวิจัย

ข้อมูล	ผลการศึกษา	P value
1. HOMA-IR	↓	sig *
2. Fasting insulin level (μIU/ml)	↓	sig *
3. Fasting blood sugar (mmol/L)	↔	not sig †
4. SBP (mmHg)	↓	not sig †
5. DBP (mmHg)	↓	not sig †
6. TC (mg/dl)	↑	not sig †
7. TG (mg/dl)	↓	not sig †
8. LDL (mg/dl)	↑	not sig †
9. HDL (mg/dl)	↑	not sig †
10. AST (IU/L)	↔	not sig †
11. ALT (IU/L)	↔	not sig †
12. AP (IU/L)	↔	not sig †
13. Albumin (g/dl)	↓	not sig †
14. Hgb (mg/dl)	↓	not sig †
15. Hct (%)	↓	not sig †
16. Body weight (kg)	↑	not sig †
17. BMI (kg/m ²)	↑	not sig †
18. TBW (L)	↑	sig *
19. ECW (L)	↑	sig *
20. ICW (L)	↔	not sig †
21. Plasma fluid (L)	↑	sig *
22. Interstitial fluid (L)	↑	sig *
23. FM (kg)	↓	not sig †
24. FFM (kg)	↑	sig *
25. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (%) ^a	58.33	
26. ผู้ป่วยเกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย (%) ^a	41.67	
27. อาการไม่พึงประสงค์ (%) ^b	25.00	

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; Hgb = Hemoglobin; Hct = Hematocrit; BMI = Body mass index; TBW = total body water; ECW = extracellular water;

ICW = intracellular water; FM = fat mass; FFM = fat free mass; mmHg = มิลลิเมตรปรอท;

L = liter

† ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อทดสอบด้วย wilcoxon sign rank test

a วิเคราะห์ผลที่สัปดาห์ที่ 4

b ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตลอดการวิจัย (นอกเหนือจากน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และ อาการบวมหน้า)

↔ มีค่าไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์

▼ มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์

↑ มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์