

ผลของยาอติส ไคเรนและ โลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้อง
ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

นายพิษณุ ตันตยวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE EFFECT OF ALISKIREN AND LOSARTAN ON SLOWING PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION IN
CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Mr. Pichaya Tantiyavarong

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 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาอติสไครเรนและโกลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อ
ช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง
โดย นาย พิชญ์ ตันติยวงศ์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธ์ กตเวทิน

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติสร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธ์ กตเวทิน)

..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ สกานต์ บุญนาค)

พิษณุ ต้นตยวงศ์: ผลของยาอิลิสไคเรนและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (THE EFFECT OF ALISKIREN AND LOSARTAN ON SLOWING PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุญย์, อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. นพ. พิสุทธิ์ กตเวทิน, 83 หน้า

ที่มา: ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องพบว่าเมื่อผนังช่องท้องมีการสัมผัสน้ำยาล้างไตเป็นระยะเวลาานานจะส่งผลให้เกิดความเสื่อมโดยกลไกเกิดจากการกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซินที่ระดับเนื้อเยื่อ ส่งผลรบกวนการระบายน้ำทางช่องท้องและเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะน้ำเกินในร่างกาย จึงนำไปสู่การศึกษาเพื่อชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องโดยการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซิน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้มีโรงพยาบาลเข้าร่วมทั้งหมด 8 โรง ผู้ป่วย 78 รายที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการแบ่งกลุ่มออกเป็น 3 กลุ่มด้วยวิธีการสุ่ม กลุ่มที่หนึ่งมี 26 รายได้รับยาหลอก กลุ่มที่สองมี 26 รายได้รับยาอิลิสไคเรนขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่สามมี 26 รายได้รับยาอิลิสไคเรนขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาโลซาทานขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งมีการปกปิดชนิดของยาไม่ให้ผู้ป่วยและแพทย์ที่ทำการรักษาทราบ การประเมินผลการรักษาการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องโดยวิธี modified PET ตรวจน้ำยาล้างไตค่า CA125 วัดปริมาณของน้ำยาต่อวัน ประเมินการทำงานของไตและความพอเพียงในการฟอกไตโดยตรวจเมื่อเริ่มทำการศึกษาและที่ 6 เดือนหลังจากรับประทานยา

ผลการศึกษา: พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยร้อยละ 60 เป็นโรคเบาหวาน ระดับความดันโลหิตภายหลังการรักษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ตรวจพบค่า D/P creatinine และค่าอัลบูมินในน้ำยาล้างไตลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ยาอิลิสไคเรน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก [-0.03 ± 0.098 เทียบกับ 0.05 ± 0.126 , $p = 0.04$ และ -11.8 ± 13.55 เทียบกับ 8 ± 29.92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, $p = 0.02$ ตามลำดับ] นอกจากนี้ยังพบแนวโน้มที่ดีขึ้นของค่า Na dipping และ D/D0 glucose ในกลุ่มที่ได้ยาอิลิสไคเรน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาอิลิสไคเรนร่วมกับโลซาทานไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมเมื่อเทียบกับการได้อิลิสไคเรนอย่างเดียว อาการข้างเคียงที่พบบ่อยในกลุ่มที่ได้ยาคือ ความดันโลหิตต่ำและอาการวิงเวียน การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับน้ำตาล การทำงานของตับและไขมันในเลือดไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มหลังรับประทานยาไป 6 เดือน

สรุปผลการศึกษา: การให้ยาอิลิสไคเรนพบว่ามีประโยชน์ในการช่วยชะลอความเสื่อมของผนังหน้าท้องโดยมีค่า D/P creatinine และการสูญเสียอัลบูมินทางน้ำยาล้างไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ร่วมกับพบแนวโน้มที่ดีขึ้นจากการตรวจ modified PET โดยไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา.....2553.....

ลายมือชื่อ.....
ลายมือชื่อ..... ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ลายมือชื่อ..... ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5274793830: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : ALISKIREN / LOSARTAN / PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION / PERITONEAL EQUILIBRATION TEST / CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

PICHAYA TANTIYAVARONG: THE EFFECT OF ALISKIREN AND LOSARTAN ON SLOWING PERITONEAL MEMBRANE DYSFUNCTION IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS, ADVISOR: ASSOC. PROF. TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., COADVISOR: PISUT KATAVETIN, M.D., 83 pp.

Background: Long term exposure to peritoneal dialysis solution leads to peritoneal membrane damage and local renin-angiotensin system (RAS) activation, thereby resulting in ultrafiltration (UF) failure and fluid retention. Therefore, the protective effect of RAS blockades over peritoneal membrane dysfunction was investigated.

Methods: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted in eight hospitals in Bangkok and vicinity. The study protocol was registered in clinicaltrial.gov. Seventy-eight adult hypertensive naïve PD patients were randomized into 3 groups: placebo (n=26), aliskiren 150 mg/d (n=26) and combinations of aliskiren 150 mg/d and losartan 50 mg/d (n=26). Peritoneal equilibration test with 3.86%G solution, dialysate CA125, UF, residual renal function, and dialysis adequacy were examined at the beginning and 6-month periods.

Results: Sixty percents of patients had diabetes. No statistically significant differences were observed regarding to baseline characteristics and demographics. The mean arterial BP levels after treatment were not different among groups. There was significant reduction in D/P creatinine and dialysate albumin loss in the aliskiren when compared with the placebo [-0.03 ± 0.098 vs. 0.05 ± 0.126 , $p=0.04$ and -11.8 ± 13.55 vs 8 ± 29.92 mg/dL, $p=0.02$], together with trends towards improvement of the peritoneal membrane function by increment of sodium dipping and increase in D/D0 glucose. Adding losartan to aliskaren showed no further benefits. Hypotension and dizziness were observed in the groups that received interventional-drugs. After 6-month treatment, there were no changes in fasting blood sugar, liver, and lipid profiles in all groups.

Conclusions: Blocking of renin using renin inhibition significantly reduces D/P creatinine and peritoneal albumin loss and shows a trend towards peritoneal membrane preservation in naïve CAPD patients without any major adverse events.

Department :Medicine.....

Student's Signature :

Field of Study :Medicine.....

Advisor's Signature :

Academic Year :20010.....

Co-advisor's Signature :

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รอง ศาสตราจารย์นายแพทย์เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษา หลัก
วิทยานิพนธ์ที่คอยอบรมสั่งสอน ตลอดจนช่วยแก้ปัญหาในงานวิจัยชิ้นนี้ และอาจารย์นายแพทย์
พิสุทธิ กตเวทิน อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ที่ช่วยแนะนำขั้นตอนต่างๆในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชา

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อันได้แก่ เจ้าหน้าที่ห้องแลป
เจ้าหน้าที่ห้องธุรการ เจ้าหน้าที่ห้องข้อมูลวิจัย โดยเฉพาะคุณมารศรี พันธุ์ไพศาล คุณวิไลพร อำ
พรรณ ที่ช่วยให้งานวิจัยดำเนินลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ แพทย์และพยาบาลผู้ประสานงาน ณ โรงพยาบาลต่างๆที่เข้าร่วมวิจัย อันได้แก่
โรงพยาบาลละเชิงเทรา โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี โรงพยาบาลเลิดสิน โรงพยาบาลเจริญกรุง
ประชารักษ์ โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลสมุทรปราการ ที่ให้ความ
เอื้ออาทร ไม่ตรีจิตและช่วยตรวจติดตามผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยด้วยความใส่ใจ

ขอขอบคุณ อาจารย์กุลวดี บุญยทรัพย์ยากร และ คุณจินตนา วงศ์ก่อ ฝ่ายโภชนา การ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยทุกรายและร่วมเดินทางไปทำวิจัย
ณ โรงพยาบาลต่างๆด้วยทุกครั้ง

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่บริษัท Baxter ที่ช่วยทำการทดสอบผนังหน้าท้องผู้ป่วยด้วยวิธี
modified peritoneal equilibrium test และร่วมเดินทางไปทำวิจัย ณ โรงพยาบาลต่างๆด้วยทุกครั้ง

ขอขอบคุณ คุณนิรันดร์ อินทร์ตัน ผู้ให้คำปรึกษาด้านสถิติในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ บริษัทเสริมพิสิทธิ์ ที่ช่วยเตรียมและทำยาที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ บริษัทสยามฟาร์มาร์ซูจิคอล และ บริษัทโรสที่ช่วยอนุเคราะห์รถตู้ในการเดินทางไป
ไปทำวิจัย ณ โรงพยาบาลต่างๆ

ขอขอบคุณ ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และทุน
วิจัยของมูลนิธิโรคไตที่ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและเป็น
กำลังใจในการทำงานมาโดยตลอด

ขอขอบคุณบิดา มารดา และครอบครัวผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจในการทำงานเสมอ
ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ยอมเสียสละเวลา และให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ
ส่งผลให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	3
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4. สมมติฐาน.....	4
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6. วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.8. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	36
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	36
3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	38
3.4 การสังเกตและการวัด.....	39
3.5 สิ่งแทรกแซง.....	40
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	44
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	45
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	56

หน้า

บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	59
บทที่ 7 ข้อเสนอแนะ.....	60
รายการอ้างอิง.....	61
ภาคผนวก.....	68
ภาคผนวก ก.....	69
ภาคผนวก ข.....	71
ภาคผนวก ค.....	78
ภาคผนวก ง.....	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	83

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1: แสดงองค์ประกอบของน้ำยาล้างไตที่มีผลต่อเยื่อผนังช่องท้อง.....	16
ตารางที่ 2: แสดงผลของกลูโคส glucose degradation products (GDPs) และ advanced glycation-endproducts (AGEs) ต่อเยื่อผนังช่องท้อง.....	18
ตารางที่ 3: แสดงตัวอย่าง GDPs ที่พบในในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง.....	19
ตารางที่ 4: ผลของ angiotensin II ต่อความเสื่อมของไต (progression of renal disease).....	21
ตารางที่ 5: แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผล การทดสอบ mPET.....	22
ตารางที่ 6: แสดงระดับสารต่างๆ หลังจากการให้ยาขับยั้ง renin-angiotensin system (RAS).....	28
ตารางที่ 7: แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตาม ผลการทดสอบ PET.....	31
ตารางที่ 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย.....	47
ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผนังหน้าท้อง.....	49
ตารางที่ 10: แสดงความดันโลหิตก่อนและหลังได้รับยาที่ศึกษา.....	49
ตารางที่ 11: แสดง primary and secondary outcomes.....	51
ตารางที่ 12: แสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events).....	55

สารบัญญภาพ

หน้า

รูปที่ 1: แสดงภาพ mesothelial cells.....	8
รูปที่ 2: แสดงภาพ interstitium.....	9
รูปที่ 3: แสดงภาพ หลอดน้ำเหลืองและหลอดเลือด.....	10
รูปที่ 4: แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้อง.....	12
รูปที่ 5: แสดงการเปรียบเทียบเยื่อผนังหน้าท้องระหว่างคนปกติและผู้ป่วย ที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 9 ปี.....	13
รูปที่ 6: แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าที่ได้จากการตรวจ (parameters) ผนังหน้าท้อง ด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test (mPET).....	14
รูปที่ 7: แสดงการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ระยะสุดท้ายที่มีภาวะของเสียคั่ง.....	15
รูปที่ 8: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของ RCOs และ AGEs กับการเปลี่ยนแปลง ทางโมเลกุล โครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้อง.....	19
รูปที่ 9: แสดงแบบจำลอง mesothelial cell เมื่อต้องสัมผัสกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ที่มีความเข้มข้นกลูโคสสูง.....	23
รูปที่ 10: แสดงบทบาทของ TGF- β ต่อการเกิดพังผืด.....	24
รูปที่ 11: แสดงระบบ renin-angiotensin system (RAS).....	28
รูปที่ 12: แสดงภาพ direct renin inhibitor.....	29
รูปที่ 13: แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET ออกโดยใช้ D/D0 glucose และ D/P creatinine.....	31
รูปที่ 14: แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD.....	35

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1: แสดงขั้นตอนวิธีการวิจัย การให้ยาเพื่อชะลอความเสื่อม ของผนังช่องท้อง.....	41
แผนภูมิที่ 2: แสดงการนัดตรวจติดตามผู้ป่วยในระยะหลังการแบ่งกลุ่ม.....	43
แผนภูมิที่ 3: แสดงจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา.....	45
แผนภูมิที่ 4: แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า Na dipping.....	50

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AGEs	Advanced Glycation-Endproducts
Ang	Angiotensin II
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
AT	Angiotensin Receptor
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CA125	Cancer Antigen 125
DRI	Direct Renin Inhibitor
ECM	Extracellular Matrix
ESRD	End Stage Renal Disease
GDPs	Glucose Degradation Products
GFR	Glomerular Filtration rate
HD	Hemodialysis
HPMC	Human Peritoneal Mesothelial Cell
KT	Kidney Transplantation
MMP	Matrix Metalloproteinase
mPET	Modified Peritoneal Equilibrium Test
PD	Peritoneal Dialysis
PDC	Peritoneal Dialysis Capacity Test
PRA	Plasma Renin Activity
RAS	Renin-Angiotensin System
RCOs	Reactive Carbonyl Group Compounds
RRT	Renal Replacement Therapy
SPA	Standard Permeability Analysis
TIMPs	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase
TNF	Tumor Necrotic Factor
UF	Ultrafiltration
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ไตทำหน้าที่ขับของเสียและน้ำ รวมถึงควบคุมสมดุลกรดด่างในร่างกาย การที่ไตเสียการทำงานย่อมมีผลต่อคุณภาพชีวิตของปัจเจกบุคคล โรคไตวาย ระยะสุดท้ายเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก แม้ใน ประเทศที่เจริญแล้วอย่างสหรัฐอเมริกา มีผู้คาดหมายว่าในปีพ.ศ. 2553 จะมีผู้ป่วยต้องการการบำบัดทดแทนไตประมาณ 2.5 ล้านคน สำหรับประเทศไทย จากการรายงานในวารสารโลกไตแห่งประเทศไทยพ.ศ. 2549 คาดการณ์อุบัติการณ์ของผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย (endstage renal disease; ESRD) ประมาณ 300 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ในปัจจุบันมีอยู่ 3 วิธี คือการล้างไตทางเส้นเลือด (hemodialysis; HD) การล้างไตทางช่องท้อง(peritoneal dialysis; PD) และการปลูกถ่ายเปลี่ยนไต(kidney transplantation; KT) โดยแต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน วิธีที่ถือว่า มีประสิทธิภาพสามารถทดแทนการทำงานของไตได้ดีที่สุดคือการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตแต่ปัจจุบันมีข้อจำกัดหลายด้านเช่น ไตที่ได้รับบริจาคมีปริมาณน้อย การปลูกถ่ายเปลี่ยนไตทำได้แต่เฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่หรือโรงเรียนแพทย์เนื่องจากต้องอาศัยบุคลากรที่ความรู้ความเชี่ยวชาญเฉพาะ และเครื่องมือที่ทันสมัย ดังนั้นผู้ป่วย ESRD ส่วนใหญ่จึงต้องได้รับการทำ HD หรือ PD เพื่อให้ดำรงชีวิตอยู่ได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในอดีตการบำบัดทดแทนไตทำได้ยากลำบาก และมีค่าใช้จ่ายสูงทำให้ผู้ป่วย ESRD ส่วนใหญ่ขาดโอกาสในการรักษาพยาบาล ในปี พ.ศ. 2548 รัฐบาลตระหนักถึงปัญหานี้จึงมีการจัดตั้งโครงการนำร่องศึกษาการให้บริการแก่ผู้ป่วยที่ใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า จนมาในปัจจุบันคณะกรรมการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้บรรจุให้การล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรกสำหรับการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วย ESRD^[1]

ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งคือ การสูญเสียหน้าที่ของผนังช่องท้อง (peritoneal membrane) ซึ่งทำให้การล้างไตทางช่องท้องล้มเหลวและต้องหาวิธีการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีอื่น โดยเฉลี่ยแล้วคิดเป็นร้อยละ 35 ของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมากกว่า 4 ปี^[2] โดยสาเหตุของผนังช่องท้องเสื่อม (peritoneal membrane dysfunction) เกิดจากปัจจัยหลัก 3 ประการได้แก่ ประการที่หนึ่งคือภาวะที่เยื่อผนังช่องท้องสัมผัสกับน้ำยาล้างไตเป็นระยะเวลานานจนเกิดการอักเสบ (bioincompatibility) ประการที่สองคือภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis) และประการที่สามคือภาวะของเสียคั่งเนื่องจากไตวาย (uremia) ผนังช่องท้องจะสูญเสีย

คุณสมบัติในการจับน้ำ (ultrafiltration failure) ทำให้ผู้ป่วยเกิดการคั่งของน้ำส่วนเกิน (volume overload)

ภาวะ bioincompatibility เกิดจากการที่เยื่อผนังช่องท้องสัมผัสกับน้ำยาฟอกไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสสูงเป็นเวลานาน (เฉลี่ย 13, 22 และ 38 เท่าของระดับน้ำตาลกลูโคสในกระแสเลือด เมื่อทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยาฟอกไตที่มีน้ำตาลกลูโคสเข้มข้น 1.36%, 2.26%, และ 3.86% ตามลำดับ) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำการล้างช่องท้องสัตว์เป็นเวลาต่อเนื่องกว่า 12 สัปดาห์จะพบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของเยื่อผนังช่องท้อง โดยพบการหนาตัวขึ้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้เซลล์บุผนังช่องท้อง (sub-mesothelial compact zone) เกิดเนื้อเยื่อพังผืด รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นและการลดขนาดของหลอดเลือดฝอย เชื่อว่าเป็นผลทางอ้อมที่เกิดจากการกระตุ้นของสารอนุพันธ์ angiotensin (Ang) II ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก mesothelial cells หลังสัมผัสน้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงเป็นเวลานาน

Ang II มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องทั้งการเกิดพังผืดโดยผ่านตัวกลางที่สำคัญคือ transforming growth factor (TGF)- β และการเกิดลักษณะ neovascularization โดยผ่านตัวกลางคือ vascular endothelial growth factor (VEGF) และ angiopoietin อันนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องดังกล่าวมาได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและในเซลล์เพาะเลี้ยงมากมายยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาขับยั้งการสร้าง (angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI) และยาต้านการออกฤทธิ์ของ Ang II (angiotensin receptor type1 antagonist; ARB) ในการป้องกันและชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องจากน้ำยาล้างช่องท้อง Yao และคณะ^[3] พบว่า losartan (ARB) สามารถยับยั้งการสร้าง TGF- β และ Smad2 ของ human peritoneal mesothelium cell จากการกระตุ้นด้วยน้ำตาลความเข้มข้นสูง Duman และคณะได้ศึกษาผลของ ACEI และ ARB ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงและพบว่า Ang II เป็นตัวการสำคัญของการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานและการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ด้วยการกินหรือผสมร่วมกับน้ำยาล้างช่องท้องสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องดังกล่าวโดยยับยั้งการสร้าง TGF- β และ VEGF^[4] ในปี พ.ศ. 2552 Kolesnyk และคณะ^[5] ได้รวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี รวม 217 คน เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา ACEI และ/หรือ ARB อย่างน้อยร้อยละ 25 ของการตรวจติดตาม กับกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับยาหรือเคยรับยาน้อยกว่าร้อยละ 25 ของการตรวจติดตาม พบว่าค่า 24h D/P creatinine ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนสารของผนังช่องท้อง มีค่าเปลี่ยนแปลงน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.05$) จากข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนว่าการยับยั้งกลไกในระบบเรนิน

แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin systems; RAS) ช่วยชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้

ในทางทฤษฎีการยับยั้งกลไก RAS โดยใช้ยา ACEI หรือ ARB ก่อให้เกิดปัญหาภาวะคือยาเมื่อใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน (escape phenomenon) และยังพบปริมาณของ plasma renin activity (PRA) สูงขึ้นเป็นกลไกการปรับตัวของร่างกายเนื่องจากการออกฤทธิ์ของ Ang II ลดลง ซึ่งพบว่าการที่มี PRA สูงส่งผลในเชิงลบเช่น เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นจึงมีการพัฒนาากลุ่มใหม่โดยยับยั้งฮอร์โมนเรนินซึ่งเป็นกลไกหลัก (rate-limiting step) ของระบบ RAS เรียกยาในกลุ่มใหม่นี้ว่า direct renin inhibitor (DRI) โดยในปี พ.ศ.2550 องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาอริสไคเรน (aliskiren) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม DRI รูปปรับประทานตัวแรกให้ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง มีข้อมูลในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะพบว่าอริสไคเรนช่วยลดปริมาณการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะได้^[6] ในแง่ประโยชน์ของยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังยังต้องรอข้อมูลจากการศึกษา ALTITUDE trial^[7] สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องยังไม่มีการศึกษาถึงผลลัพธ์จากการให้ยาดังกล่าว ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะนำยาในกลุ่ม DRI มาศึกษาการชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้องในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง โดยคาดหวังว่าคุณสมบัติของยาจะช่วยส่งเสริมการยับยั้งกลไก local RAS เพื่อช่วยชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องได้ยาวนานขึ้น และยังช่วยเสริมนโยบายรัฐบาลในการเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่ประสบปัญหาไตวายเรื้อรัง

1.2 คำถามการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

การบริหารยา aliskiren และ combination ในการชะลอการเกิดภาวะ ultrafiltration failure มีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยวัดจากค่า Na dipping

คำถามรอง (Secondary research question)

1. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง โดยวัดค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, appearance rate of dialysate CA125, net ultrafiltration
2. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการเพิ่มภาวะทางโภชนาการ โดยวัดค่า serum albumin, 4-hour dialysate albumin, 24-hr urine protein

3. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการชะลอความเสื่อมของไต โดยวัดจากค่า GFR, urine volume
4. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยา aliskiren และ combination ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

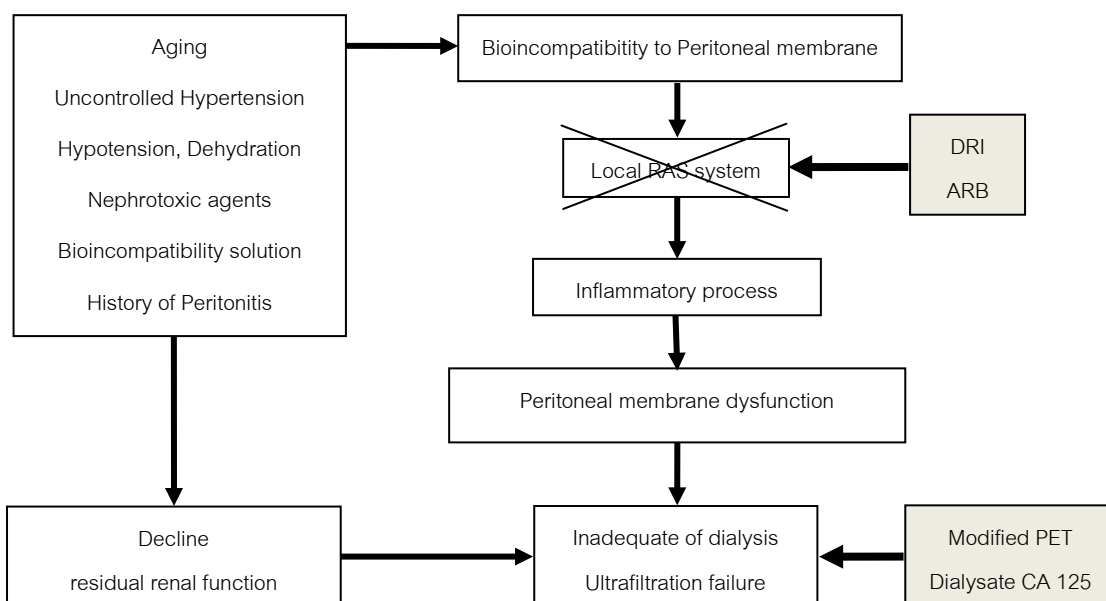
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการชะลอการเกิดภาวะ ultrafiltration failure
2. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง
3. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการเพิ่มภาวะทางโภชนาการ
4. เพื่อศึกษาการบริหารยา aliskiren และ combination เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในการชะลอความเสื่อมของไต
5. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยา aliskiren และ combination ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การบริหารยา aliskiren และ combination สามารถชะลอการเกิดภาวะ ultrafiltration failure ได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- รูปแบบการวิจัย: prospective, randomized, double-blind, multiple-center clinical trial
- ประชากรเป้าหมาย (population): ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD)
- ประชากรตัวอย่าง (sample population): ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยวิธี CAPD ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลละโว้ โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลสมุทรปราการ ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี
- จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size): 75 ราย
- การสังเกตและการวัด (observation and measurement): การทดสอบประสิทธิภาพของผนังช่องท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibration test , dialysate CA125 ก่อนได้ยาในโครงการวิจัยและหลังจากรับประทานยาเป็นเวลา 6 เดือน
- สิ่งแทรกแซง (intervention): จำแนกผู้ป่วย (Randomization) เป็น 3 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่หนึ่งคือกลุ่มควบคุม (control/placebo) กลุ่มที่สองคือได้รับยา aliskiren กลุ่มที่สามคือกลุ่มที่ได้รับยา combination

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical consideration)

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้อง พอเพียง ไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงหรือ ความไม่สบายกายที่อาจจะเกิดในระหว่างการวิจัย ให้ข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำกลับไปอ่าน หรือปรึกษาญาติ หรือผู้ที่ไว้วางใจ ก่อนตัดสินใจ ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยอามิสสินจ้าง และมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้จะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุนถึงผลดีของการรักษาประสิทธิภาพของผนัง ช่องท้อง โดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรงแก่ผู้ป่วย คาดว่าจะเกิดประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของผนัง ช่องท้อง เพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการสุ่มเพื่อเข้ากลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม โดยทุกกลุ่มจะมีเป้าหมายของการควบคุมความดันให้ได้น้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทเช่นเดียวกันเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเทียมกันในทุกกลุ่ม

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของการยับยั้งระบบ RAS ต่อการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้อง ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง และการชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ ทราบผลดีและผลเสียเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการเลือกใช้ยา DRI หรือ DRI ร่วมกับ ARB เพื่อประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา เพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยที่รับการล้างไตทางช่องท้อง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

(Review of related literature)

การล้างไตทางช่องท้องจัดว่าเป็นการบำบัดทดแทนไตที่สำคัญของประเทศไทยในปัจจุบัน โดยหลักการคือ การแลกเปลี่ยนของเสียและน้ำภายในร่างกายกับน้ำยาที่ใส่เข้าช่องท้องผ่านเยื่อช่องท้อง ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตัวเอง (CAPD) เป็นเวลานานจะเกิดภาวะน้ำเกิน (volume overload) โดยสาเหตุสำคัญเกิดความเสื่อมของผนังช่องท้อง ดังนั้นการที่จะทำให้การล้างไตทางช่องท้องให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดแพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องมีความเข้าใจพื้นฐาน โครงสร้างของผนังช่องท้อง และการเปลี่ยนแปลงหลังจากทำ CAPD ตลอดจนปัจจัยที่สามารถป้องกันหรือชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง เพื่อที่จะพัฒนาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดีขึ้นต่อไป

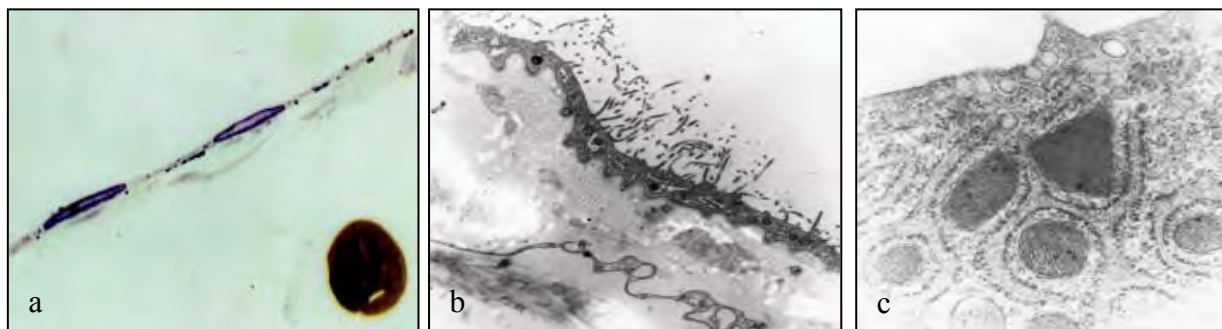
2.1 กายวิภาคของเยื่อช่องท้อง^[8]

เยื่อช่องท้อง เป็นเยื่อที่ปกคลุมช่องท้อง (parietal peritoneum) และอวัยวะภายในช่องท้อง (visceral peritoneum) โดยมีหน้าที่พื้นฐานคือ ทำให้อวัยวะภายในช่องท้องสามารถเคลื่อนที่ได้สะดวกลดแรงเสียดสี พบว่าระหว่างเยื่อช่องท้องทั้ง 2 ชนิด จะมีช่องที่เรียกว่า peritoneal cavity ซึ่งในภาวะปกติจะบรรจุน้ำอยู่ปริมาณน้อยกว่า 100 ml ซึ่งขณะที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง เยื่อช่องท้องสามารถขยายและบรรจุน้ำได้เพิ่มขึ้นถึง 20 เท่าโดยไม่ทำให้เกิดอาการ โครงสร้างที่สำคัญของเยื่อช่องท้องประกอบด้วย 4 ส่วนที่สำคัญ คือ

2.1.1 เซลล์เยื่อช่องท้อง (Mesothelial cell)

เป็นเซลล์ที่บุอยู่บนผิวของเยื่อช่องท้อง ผลการศึกษาภายใต้กล้อง electron microscopy พบว่า mesothelial cells พัฒนามาจากเซลล์ mesenchymal โดยมีลักษณะแบนและวางตัวอยู่บน basement membrane (รูปที่ 1a) ในส่วนที่ติดต่อกับภายในช่องท้อง mesothelial cells จะมีการยื่นส่วนไซโตพลาสซึมออกและปรับให้มีลักษณะคล้ายนิ้วขนาดเล็กยื่นออกมา (microvilli) คล้ายกับที่พบในเยื่อทางเดินอาหาร (รูปที่ 1b, 1c) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้จะพบใน visceral peritoneum มากกว่า parietal peritoneum^[9-10] ขณะเดียวกันพบว่าการกระจายตัวหรือปริมาณของ microvilli ในแต่ละพื้นที่ไม่เท่ากัน^[11] การเปลี่ยนแปลงลักษณะดังกล่าวนี้จะบอบบาง เสียหายได้ง่ายและในผู้ป่วย CAPD

พบว่าลักษณะ microvilli จะหายไป^[12] ซึ่งเป็นลักษณะบ่งชี้ถึงภาวะที่ mesothelial cells กำลังเข้าสู่กระบวนการ apoptosis^[13-15]



รูปที่ 1: แสดงภาพ mesothelial cells; a. ลักษณะ mesothelial cells ที่บุอยู่บนเยื่อช่องท้อง; b. ลักษณะ microvilli บนผิวที่บุอยู่บนเยื่อช่องท้อง; c. pinocytotic vesicle ภายใน mesothelial cells

ลักษณะการเรียงตัวของ mesothelial cells จะมีการเรียงตัวแบบต่อเนื่องกันเป็นชั้นเดี่ยว และมีรูปร่างเป็นแบบ polygonal mononuclear cell การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า microvilli มีคุณสมบัติทางไฟฟ้าเป็นประจุลบ ซึ่งน่าจะมีส่วนต่อการขนส่งสารที่มีประจุบวกที่มีขนาดใหญ่ เช่น plasma proteins^[16-17] และลักษณะความเป็นประจุไฟฟ้าจะลดลงเมื่อเซลล์เข้าสู่กระบวนการ apoptosis^[11] นอกจากคุณสมบัติทางประจุไฟฟ้า microvilli สามารถเพิ่มพื้นที่ผิวให้กับเยื่อช่องท้องได้มากถึง 40 ตารางเมตร (m^2) และภายใน mesothelial cells สามารถขนส่งสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นสามารถเคลื่อนที่จากผนังด้านหนึ่งของเซลล์ไปยังผนังด้านตรงข้ามได้^[21]

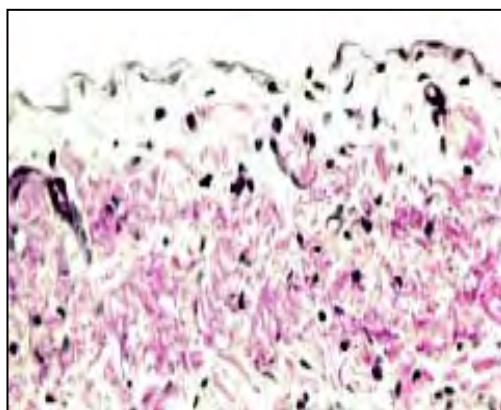
2.1.2 เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Interstitial tissue)

เป็นส่วนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ประกอบด้วยเซลล์ fibroblast และ fiber โดย fiber ที่พบส่วนใหญ่คือ collagen ทำหน้าที่เป็นส่วนที่ใช้ยึดเกาะของเซลล์ชั้น mesothelium ระบบหลอดเลือดและระบบน้ำเหลือง (รูปที่ 2) มีคุณสมบัติทางไฟฟ้าเป็นประจุลบ

ในแต่ละบริเวณของช่องท้องจะมีความหนาของส่วนนี้ไม่เท่ากัน มีความหนาได้ตั้งแต่ 1-2 μm จนถึงมากกว่า 30 μm พบว่าการเคลื่อนที่ของสารจากภายในช่องท้องไปยังระบบหลอดเลือดไม่ได้ขึ้นกับเฉพาะน้ำหนักโมเลกุล รูปร่างของสาร หรือลักษณะทางประจุไฟฟ้าเท่านั้น แต่ยังขึ้นกับ

ระยะห่างระหว่างหลอดเลือดในบริเวณนั้นๆ กับน้ำยาล้างไตที่อยู่ในช่องท้องซึ่งเท่ากับความหนาของชั้น interstitium ด้วย^[22-23]

การเคลื่อนที่ของสสารขนาดเล็กผ่านเนื้อเยื่อบริเวณนี้อาศัยกระบวนการแพร่ (diffusion) เป็นหลัก จากการศึกษาพบว่าความดันภายในเนื้อเยื่อบริเวณนี้มีค่าน้อยมาก วัดได้ประมาณ 0 mmHg^[24-25] ซึ่งเป็นผลรวมของความดันระบบไหลเวียนของหลอดเลือดฝอย และระบบน้ำเหลือง ในผู้ป่วย CAPD พบว่าความดันภายในช่องท้องหลังใส่น้ำยาล้างไตจะสูงขึ้นประมาณ 4-10 mmHg^[26-27] ผลของความดันที่ต่างกันข้างต้น ทำให้สสารและน้ำมีแนวโน้มที่จะเคลื่อนที่จากภายในช่องท้องเข้ามายังเนื้อเยื่อบริเวณนี้



รูปที่ 2: แสดงภาพ interstitium ประกอบด้วย collagens, elastin และเซลล์ชนิดต่างๆ เช่น fibroblasts, mast cells และเซลล์เม็ดเลือดขาว

2.1.3 ระบบหลอดเลือดฝอย (Capillary system)

เป็นส่วนประกอบสำคัญสำหรับการแลกเปลี่ยนสสารและน้ำในผู้ป่วย CAPD ผนังของหลอดเลือดประกอบด้วยเซลล์ endothelium และ basal lamina มีขนาดประมาณ 5-8 μm ซึ่งเพียงพอให้เม็ดเลือดแดงเคลื่อนที่ผ่านได้ (เม็ดเลือดแดงมีขนาด 7.5 μm) และเนื่องจากไม่ได้ถูกบุด้วยเซลล์กล้ามเนื้อ จึงไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาด ในร่างกายมนุษย์ประกอบด้วย capillary 3 ชนิด คือ

- ก. **Continuous capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium เชื่อมต่อเนื่องกันด้วย tight junction ทำให้สสารขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่านเข้าออกได้ และเป็นส่วนประกอบหลักของหลอดเลือดฝอยในบริเวณเยื่อช่องท้อง
- ข. **Fenestrated capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium เชื่อมต่อกันด้วย fenestrated region เกิดเป็นช่องขนาด 600-900 Å เรียกว่า fenestra ซึ่งสามารถขยายขนาดได้โดยเฉพาะภาวะการอักเสบติดเชื้อในช่องท้อง หลอดเลือดฝอยชนิดนี้พบได้ประมาณ

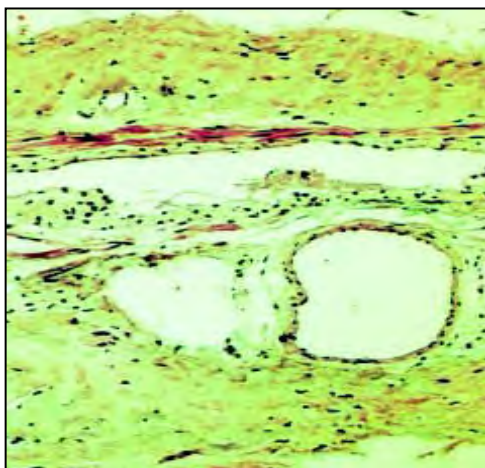
ร้อยละ 1.7 ของหลอดเลือดฝอยทั้งหมดของเยื่อช่องท้อง ยกเว้นในบริเวณกระบังลม และบริเวณ milky spot (กลุ่มของเม็ดเลือดขาวที่เรียงตัวเป็นชั้นๆ อยู่ใต้ต่อชั้น mesothelial cells ในบริเวณที่ไม่มี basement membrane และพบกระจายตัวอยู่ที่ greater omentum) อาจพบได้มากถึงร้อยละ 30

- ก. **Discontinuous capillary** เป็นหลอดเลือดฝอยที่เซลล์ endothelium ไม่เชื่อมต่อกัน เกิดเป็นช่องว่างระหว่างเซลล์ขนาดใหญ่ พบหลอดเลือดฝอยชนิดนี้เฉพาะบริเวณ liver sinusoid และม้าม แต่ไม่พบบริเวณเยื่อช่องท้อง

2.1.4 ระบบน้ำเหลือง (Lymphatic system)

ระบบน้ำเหลือง (รูปที่3) ทำหน้าที่หลักในการลำเลียงน้ำและสารต่างๆ จากบริเวณเนื้อเยื่อรอบข้าง (interstitium) และภายในช่องท้องกลับคืนสู่กระแสเลือด ประกอบด้วย 2 ระบบ คือ

- ก. **Omental route** ลำเลียงน้ำเหลืองจากอวัยวะต่างๆ ภายในช่องท้องและลำเลียงน้ำหรือสารต่างๆ จากเนื้อเยื่อ interstitium เข้าสู่ท่อน้ำเหลือง thoracic duct
- ข. **Diaphragmatic route** ลำเลียงน้ำและสารต่างๆ รวมถึงโปรตีนจากภายในช่องท้องผ่านช่องว่างระหว่าง mesothelial cells บริเวณผิวหนังด้านล่างของกระบังลม (diaphragmatic stroma) กลับเข้าสู่ lymphatic duct ด้านขวา



รูปที่ 3: แสดงภาพหลอดน้ำเหลืองและหลอดเลือด

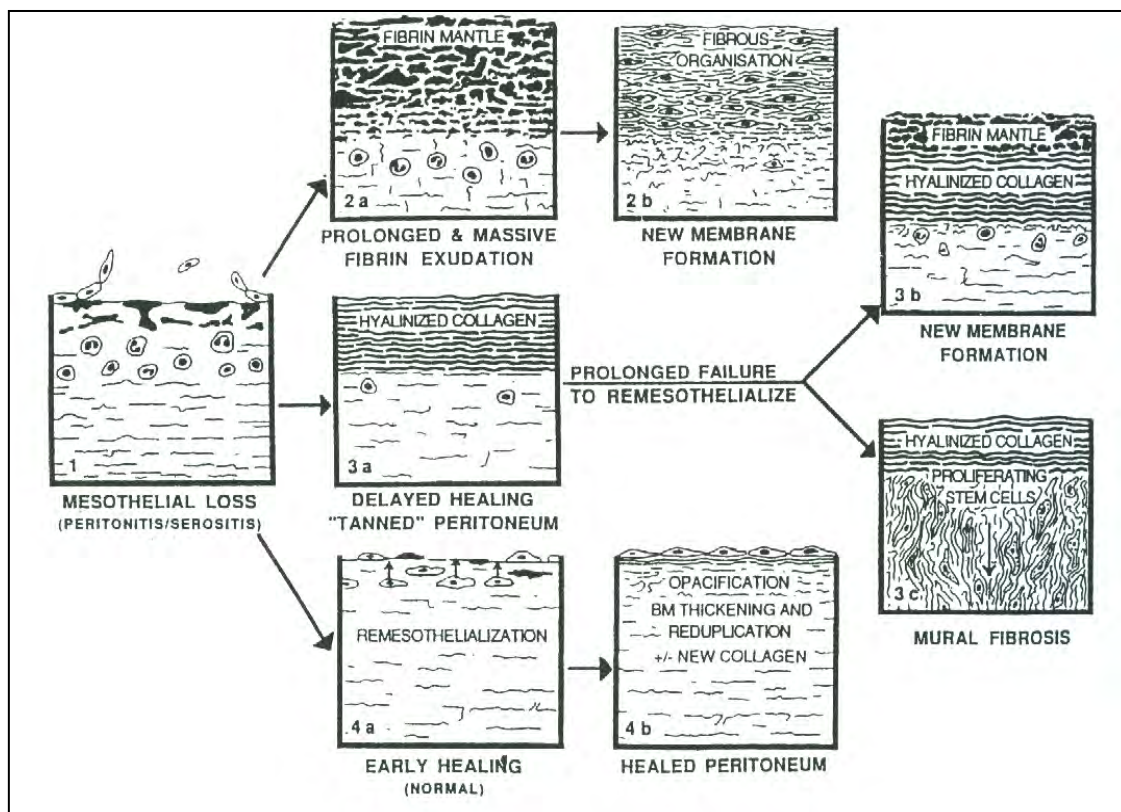
2.2 การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยลำไส้ใหญ่อักเสบ

เมื่อองค์ประกอบต่างๆ เหล่านี้สัมผัสกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จะมีการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเยื่อช่องท้อง

เกิดขึ้น เริ่มตั้งแต่การหลุดลอกของชั้น mesothelium ซึ่งในระยะแรกนี้ร่างกายจะมีการซ่อมแซมโดยการสร้างเซลล์ mesothelium ทดแทนที่หลุดลอกไปเรียกขบวนการดังกล่าวว่า remesothelization อย่างไรก็ตามถ้าการหลุดลอกนั้นเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและมีความรุนแรงมากขึ้นเป็นเวลานาน เช่น จากการติดเชื้อในช่องท้อง การใช้น้ำยาล้าง ไตที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงเป็นเวลานาน ร่างกายจะสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซมดังกล่าวและจำเป็นต้องสร้างเนื้อเยื่อพังผืดขึ้นทดแทน (รูปที่ 4)^[28] ในท้ายที่สุดแล้วเยื่อผนังหน้าท้องของผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องทุกรายจะมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะเดียวกันคือ มีการหลุดลอกของเซลล์ mesothelium มีการแทรกตัวของเซลล์ชนิดต่างๆจากปฏิกิริยาอักเสบที่เกิดขึ้น (inflammatory response) มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neoangiogenesis) รวมทั้งการเกิดพังผืดในชั้นใต้เยื่อผิว (submesothelial fibrosis) (รูปที่ 5)^[29]

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์จากการหลุดลอกของ mesothelial cell แล้วลักษณะของ mesothelial cell จะมีการเปลี่ยนแปลงโดยมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์จากเซลล์ที่มีรูปร่างแบน (flat cell) กลายเป็นเซลล์ที่มีรูปร่างคล้ายสี่เหลี่ยม (cuboidal cell) ซึ่งมีคุณสมบัติของ mesenchymal cell ซึ่งเรียกว่าเกิด epithelial mesenchymal transition (EMT) ทำหน้าที่คล้ายกับ secretory cell และแสดงคุณสมบัติต่างๆของ myofibroblast ซึ่งจะมีเยื่อไฟเบอร์ที่คล้ายกับที่พบในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งสามารถหดตัว (contractile fiber) และ ยึดติดระหว่างเซลล์กับเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (fibronexi) โดยมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุม extracellular matrix และสัมพันธ์โดยตรงต่อการเกิดพังผืดของเยื่อช่องท้อง นอกจากนี้ ยังพบว่าการเพิ่มของเซลล์ที่ตายก่อนกำหนดที่เรียกว่า apoptotic cell ทั้ง mesothelial cell และเซลล์อื่นๆในรายที่ล้างไตทางช่องท้องอีกด้วย

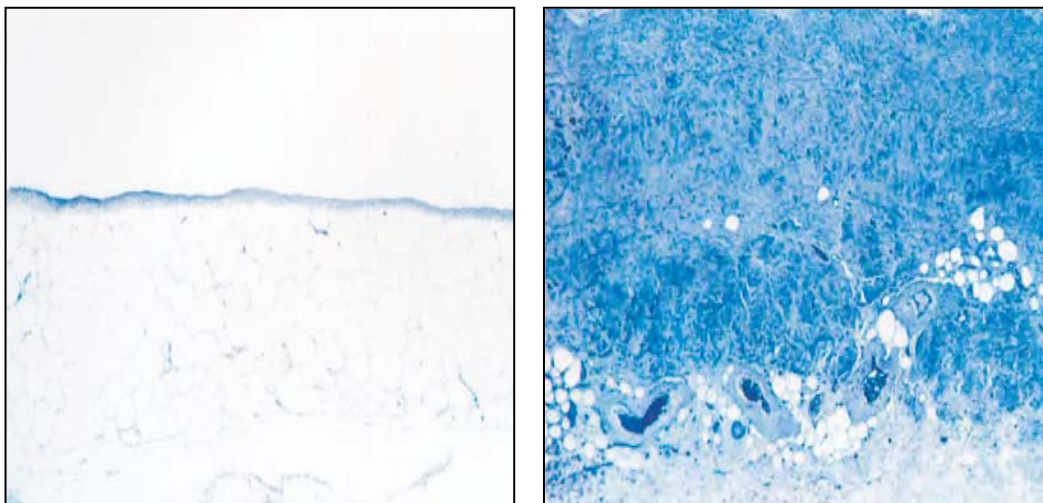
เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงในคุณสมบัติอื่นๆ ของเซลล์ เช่น สารคัดหลั่งต่างๆของเซลล์และการอยู่รอดของเซลล์โดยสามารถศึกษาได้โดยอาศัยสารต่างๆที่หลั่งออกมาจาก mesothelial cell (peritoneal biomarker) ต่างๆเช่น phosphatidylcholine, cancer antigen 125 (CA125), hyaluronan, coagulation, fibrinolytic factor รวมทั้ง pro และ anti-inflammatory agents ต่างๆทั้ง cytokines และ chemokines รวมไปถึง matrix metalloproteinase (MMP-2 (gelatinase A), MMP-3 (stromelysin), MMP-9) และ tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงต่างๆขององค์ประกอบของ basement membrane รวมถึง การตอบสนองของเซลล์ต่อปฏิกิริยาต่างๆ เช่น การกระตุ้นการหลั่งสาร interleukin-6, MCP-1 เป็นต้น ซึ่งสามารถอาศัยการตรวจวัดสารต่างๆเหล่านี้ในการทำนายการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องโดยเฉพาะ dialysate CA125 ดังจะกล่าวต่อไป ในหัวข้อการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อหน้าท้อง



รูปที่ 4: แสดงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้อง^[28] เมื่อเซลล์ mesothelium หลุดออกจากเยื่อผนังหน้าท้อง รูป 4a และ 4b แสดงการเกิด remesothelialization ทันทีหลังการหลุดลอก รูป 3a, 3b และ 3c แสดงการเกิด remesothelialization ช้าหรือไม่เกิด ทำให้มีการสร้างพังศืดปกคลุมเยื่อช่องท้องกลายเป็น tanned peritoneum (3b) และ mural fibrosis (3c) รูป 2a และ 2b แสดงร่องรอยการอักเสบอย่างรุนแรงและเรื้อรัง ก่อให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อพังศืดทดแทนเยื่อช่องท้องเดิมและนำไปสู่การหดตัวของอวัยวะภายในช่องท้อง

ในรายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องนานขึ้น (มากกว่า 4 เดือน) พบมีการหนาตัว และ diabetic reduplication ของ basement membrane โดยพบได้ทั้งในรายที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน (basement membrane reduplication) ถึงแม้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน แต่เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะมีผลต่อการแลกเปลี่ยนของสาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังพบร่วมกับ pericyte debris ที่ผนังของเส้นเลือด ซึ่งบ่งบอกถึงการเพิ่มการตายและการหมุนเวียน (turn over) ของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เหมือนกับลักษณะเฉพาะของการเปลี่ยนแปลงหลอดเลือดที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (diabetic angiopathy) ซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้บ่อยใน รายที่เป็น peritonitis ช้ำๆ หรือ รุนแรงทั้งในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน และไม่เป็น ในรายที่รุนแรงอาจมีการเปลี่ยนแปลงจนเป็น calcification ของผนังหลอดเลือด ร่วมกับมีการเพิ่มของชั้น adventitia และ smooth muscle จนทำให้มีการอุดตันของหลอดเลือดตามมา แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและทำ

CAPD อาจไม่พบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ โดยเฉพาะในรายที่ไม่เคยมีการอักเสบเยื่อช่องท้องหรือมีการอักเสบเพียง 1–3 ครั้ง



รูปที่ 5: แสดง การเปรียบเทียบเยื่อผนังห้องระหว่างคนปกติและผู้ป่วยที่ทำการล้างไต ทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 9 ปี^[29] รูปซ้ายแสดงถึงเยื่อผนังห้องของคนปกติ ในขณะที่รูปขวาแสดงถึงเยื่อผนังห้องที่ผ่านการล้างไตเป็นเวลานานซึ่งมีการหนาตัวอย่างมากของชั้น submesothelium และประกอบไปด้วยพังผืดตลอดจนเส้นเลือดปริมาณมาก

2.3 การเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้อง^[11-14,30]

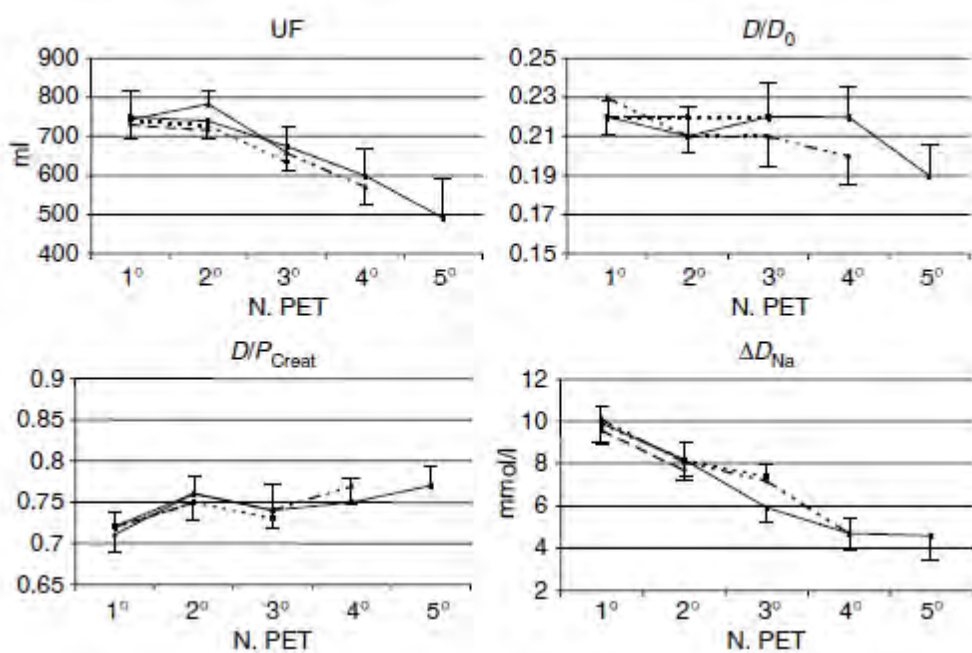
การเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ (function changes) ของเยื่อผนังช่องท้องมีตั้งแต่การแลกเปลี่ยนของสารต่างๆ ไว มากขึ้น (peritoneal hyperpermeability) ทั้งของเสีย (uremic toxins) และกลูโคสนำไปสู่การลดลงของความพอเพียงของการล้างไต (dialysis adequacy) และการที่ความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำยาฟอกไตลดลงทำให้การขจัดน้ำผ่านเยื่อผนังช่องท้องลดลง (UF failure) เกิดสารน้ำคั่งในร่างกาย (volume overload) และท้ายที่สุดนำไปสู่การเสียชีวิตของผู้ป่วยหรือต้องเปลี่ยนเป็นการฟอกเลือด (hemodialysis)

การประเมินประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องในผู้ป่วย CAPD ในทางคลินิกมักใช้วิธี modified PET (mPET) เนื่องจากทำได้ง่าย ให้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนของ low molecular weight solute (solute transport) ประเมินความสามารถในการขจัดน้ำ (ultrafiltration capacity) และการขจัดน้ำผ่าน water channel (aquaporin) โดยจะกล่าวต่อไปในหัวข้อการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อหน้าห้อง

มีการศึกษาค่าที่ได้จากการตรวจ (parameters) ผนังหน้าท้องด้วยวิธี mPET ในผู้ป่วย CAPD ที่เพิ่งเริ่มทำการล้างไตทางหน้าท้องภายใน ระยะเวลา 1 ปี^[31] พบว่าเมื่อทำการล้างไตทางหน้าท้องเป็นระยะเวลานาน ค่า parameters ต่างๆมีการเปลี่ยนแปลงดังนี้ (รูปที่ 6)

1. Ultrafiltration ลดลง
2. D/D0 glucose ลดลง
3. D/P creatinine เพิ่มขึ้น
4. Na dipping ลดลง

หลังจากการทดสอบทางสถิติด้วยวิธี multivariate analysis พบว่าค่า Na dipping เป็น parameter เดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ultrafiltration failure และเป็นค่าเดียวที่พบการเปลี่ยนแปลงลดลงเมื่อทำการล้างไตทางหน้าท้องเป็นระยะเวลานานในผู้ป่วยทุกราย



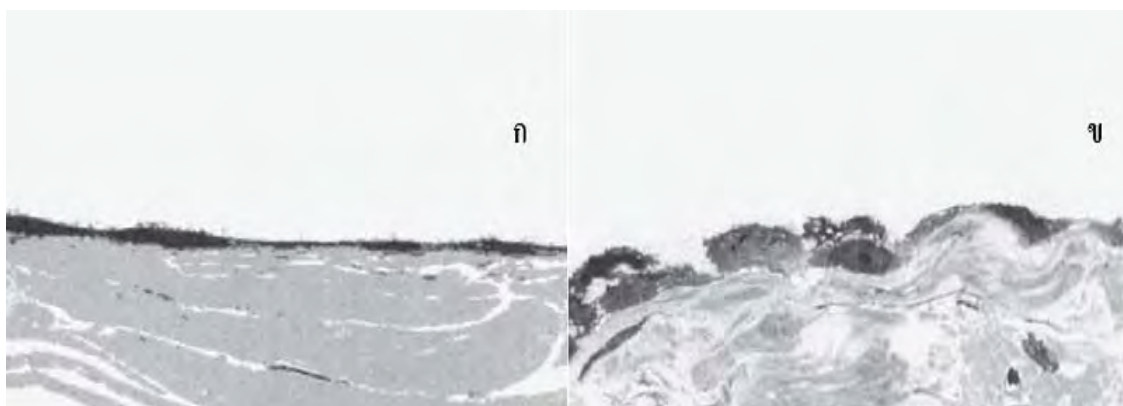
รูปที่ 6: แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าที่ได้จากการตรวจ (parameters) ผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test (mPET) พบการเปลี่ยนแปลงตามระยะเวลาคือ มีการลดลงของค่า ultrafiltration, D/D0 glucose และ Na dipping และมีการเพิ่มขึ้นของค่า D/P creatinine; ค่าย่อ N.PET คือจำนวนครั้งในการตรวจ mPET, UF คือ ultrafiltration, D/D0 คือ ค่า D/D0 glucose, D/P creat คือ ค่า D/P creatinine, ΔD_{Na} คือ ค่า Na dipping^[31]

2.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้อง

การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องมีปัจจัยสำคัญต่างๆมากมาย เช่นภาวะของเสียคั่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (uremia) การติดเชื้อของเยื่อผนังช่องท้อง (peritonitis) และโดยเฉพาะการที่เยื่อผนังช่องท้องสัมผัสกับน้ำยาล้างไตเป็นระยะเวลายาวนาน เป็นต้น การศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของผนังเยื่อช่องท้องจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นการเปลี่ยนแปลงจะคงที่ และจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญอีกครั้งหนึ่งหลังจากทำการล้างไตต่อไปอีก 42-48 เดือน^[32]

2.4.1 ภาวะของเสียคั่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (Uremia)

จนถึงปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับ ภาวะ uremia ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องมีค่อนข้างน้อยโดยพบว่าในภาวะ uremia จะพบสารต่างๆเช่น nitric oxide, AGEs, VEGF, และ cytokines ต่างๆ เช่น TNF, IL-1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ^[33] กลไกที่สำคัญในการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องยังไม่เป็นที่ทราบอย่างแท้จริงว่าเกิดจากอะไรแต่มีสมมุติฐานว่าหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้องที่เปลี่ยนไปมีความสัมพันธ์เป็นอย่างมากกับการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง จากการศึกษาของ Williams และคณะ^[34-35] โดยทำการตัดชิ้นเนื้อของเยื่อผนังช่องท้องในคนไข้ uremia มาตรวจดูพบว่าภาวะ uremia ทำให้เกิดการหนาตัวของชั้นใต้ต่อ mesothelial cells (submesothelial fibrosis) โดยมีความหนาเป็น 3 เท่าของคนปกติ และมีความผิดปกติของหลอดเลือด อดเป็นจำนวนมาก (neovascularization) (รูปที่ 7)



รูปที่ 7: แสดงการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะของเสียคั่ง

- ก. ภาพแสดงเยื่อผนังช่องท้องของคนปกติจะพบว่าเซลล์ mesotheliums แบบราบ มี microvilli ที่สมบูรณ์
- ข. ภาพแสดงเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะของเสียคั่งพบว่าเซลล์ mesotheliums มีลักษณะ reactive changes เซลล์มีขนาดใหญ่ขึ้น

2.4.2 ภาวะการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง (Peritonitis)

ภาวะเยื่อผนังช่องท้องอักเสบทำให้มีการหลั่งออกของเซลล์เยื่อผนังช่องท้องและปลดปล่อยสารอักเสบต่างๆ (inflammatory cytokines) ออกมาอย่างมากมาย^[35] โดยพบว่าสารที่มีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง คือ NO, proinflammatory cytokines (IL-1, TNF, IL-6) และ prostaglandins^[36] ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องทำให้มีการแลกเปลี่ยนของสารต่างๆ ทั้งของเสียและกลูโคสโดยเยื่อผนังช่องท้อง เกิดอย่างรวดเร็วมากขึ้น ส่งผลให้ความสามารถในการควบคุมน้ำโดยกลูโคสที่เหลืออยู่เพียงเล็กน้อยในช่องท้องลดลงนำไปสู่สภาวะการคั่งของน้ำในร่างกาย

จากการศึกษาของ Davies และคณะ^[37] พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องภายหลังจากการเกิดภาวะอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกับจำนวนครั้งของการเกิดการอักเสบของเยื่อผนังช่องท้อง

มีบางการศึกษาพบว่าการติดเชื้อเพียงแค่ครั้งเดียวไม่ได้มีผลต่อการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะกรณีที่พบเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตน้อยกว่า 2,000 cells/ml

2.4.3 Bioincompatibility ของน้ำยาฟอกไตทางช่องท้อง

คนปกติจะมีน้ำอยู่ภายในช่องท้องน้อยมากและองค์ประกอบของน้ำดังกล่าวมีลักษณะคล้ายพลาสมา แต่ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องนั้นต้องใส่น้ำยาฟอกไตที่มีคุณสมบัติหลายประการที่แตกต่างจากองค์ประกอบของพลาสมา^[38-39] (ตารางที่ 1) กล่าวคือ

1. มีความเป็น hypertonicity โดย osmolarity ประมาณ 358-510 mOsm/kg.
2. มีน้ำตาลความเข้มข้นสูง โดยมีกลูโคส 15-42.5 กรัมต่อลิตร เพื่อให้เกิดการขจัดน้ำทางช่องท้อง
3. มีแกลกเตสสูงประมาณ 35-40 มิลลิโมลต่อลิตรเพื่อรักษาระดับ pH ประมาณ 5.3 เนื่องจากจะป้องกันไม่ให้เกิดขบวนการ caramelization ระหว่างขั้นตอนการผลิตออกมาเชื้อ

ตารางที่ 1: แสดงองค์ประกอบของน้ำยาล้างไตที่มีผลต่อเยื่อผนังช่องท้อง^[39]

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. High concentrations of glucose yielding glycosylation products 2. Hyperosmolarity 3. Lower pH 4. Presence of additives, for example, lactate, bicarbonate, calcium drugs 5. Impurity: glucose breakdown products, plastic derivative materials, ions 6. Oxidative stress |
|--|

สาเหตุเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า bioincompatibility โดยหมายถึง การที่ร่างกายเกิดปฏิกิริยาการอักเสบต่อสารทางชีวภาพที่เป็นสิ่งแปลกปลอมสำหรับร่างกายของมนุษย์ ซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อระบบต่างๆของร่างกายดังนี้คือ

- ก. ผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆภายในช่องท้อง อาทิเช่น การทำงานของลำไส้ การปวดท้องเมื่อใส่น้ำยาเข้าสู่ช่องท้อง
- ข. ผลต่อการทำงานของผนังเยื่อพุงหน้าท้องซึ่งเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการล้างไตโดยตรง เช่นการเปลี่ยนแปลงการขจัดน้ำและของเสีย
- ค. ผลต่อร่างกายโดยรวม อาทิเช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การทำงานของไตที่เหลืออยู่

น้ำตาลกลูโคส

ปัจจุบันน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมีน้ำตาลกลูโคสเป็นองค์ประกอบหลักของ osmotic agent ซึ่งเยื่อพุงช่องท้องจะดูดซึมน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 75 ในระยะเวลา 6 ชั่วโมง^[40] ที่ทิ้งน้ำยาล้างท้อง ดังนั้นเยื่อพุงช่องท้องของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีลักษณะพยาธิสภาพคล้ายผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงในลักษณะของ neovascularization มีการศึกษาพบว่า น้ำตาลกลูโคสสามารถกระตุ้นการสร้าง VEGF และ TGF-β1^[33] ซึ่ง VEGF เป็น growth factor ที่มีความสำคัญต่อขบวนการเกิด neoangiogenesis ในผู้ป่วยเบาหวาน ขณะที่ TGF-β1 มีบทบาทสำคัญต่อการสะสม extracellular matrix และขบวนการเกิดพังผืดนอกจากนี้ น้ำตาลกลูโคสยังเกี่ยวข้องกับความสมดุลของ matrix metalloproteinase และ tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) ซึ่งเป็นตัวควบคุมการสร้างและย่อยสลาย matrix ในเนื้อเยื่อต่างๆโดยน้ำตาลกลูโคสจะกระตุ้นการสร้าง TIMP เพิ่มขึ้นด้วยเหตุผลดังกล่าวเยื่อพุงหน้าท้องของผู้ป่วยจึงมีลักษณะ high transporter และมีการรั่วของโปรตีนทางช่องท้องเนื่องจากมี vascular surface area และ permeability^[41] เพิ่มขึ้นนอกจากนี้ยังมีผลต่อเซลล์ต่างๆ (ตารางที่ 2) จากการศึกษาของ Davies และคณะ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของเยื่อพุงช่องท้องในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานมีค่าคงที่ในผู้ป่วยที่ใช้สาร icodextrin ซึ่งตรงกันข้ามกับผู้ป่วยที่ใช้กลูโคส

Glucose degradation products (GDPs)

GDPs คืออนุพันธ์ที่เกิดจากการสลายตัวของน้ำตาลกลูโคสโดยทั่วไปในภาวะปกติ น้ำตาลกลูโคสจะสลายตัวช้ามากแต่เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น อาทิเช่น ในขบวนการฆ่าเชื้อของการผลิตน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจะมีการสลายตัวดังกล่าวเป็นจำนวนมาก (ตารางที่ 2) พบว่า GDPs มีผลยับยั้งการแบ่งตัวและเร่งการตายของเซลล์ต่างๆในห้องปฏิบัติการ อาทิเช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว fibroblast และ

mesothelium^[42] ตลอดจนยังยับยั้งการหลั่งสารต่างๆของเซลล์ mesothelium และเพิ่มการแสดงออกของ VEGF รวมถึง vasoactive properties ต่างๆเป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ microcirculation ภายในเยื่อผนังช่องท้องซึ่งนำไปสู่การขจัดน้ำทางช่องท้องลดลงและเกิดพังศืดในที่สุด นอกจากนี้ยังเป็นสารตั้งต้นของการเกิด advanced glycation end-products (AGEs)

Advanced glycation end-products (AGEs)

น้ำตาลกลูโคสสลายตัวเป็น GDPs (ตารางที่ 3) จำนวนมากระหว่างขบวนการผลิตน้ำตาลเลี้ยงไตทางช่องท้องโดย GDPs เหล่านี้ประกอบด้วย reactive carbonyl compounds (RCO) ชนิดต่างๆซึ่งมีความสามารถจับกับกรดอะมิโนอิสระโดยไม่ใช้เอนไซม์และเกิดเป็น AGEs (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ต้นกำเนิดของ RCO (รูปที่ 8) อาจมาจากภาวะของเสียคั่งในเลือดหรือจากไขมันและกลายเป็น advanced lipoxidation end-products (ALEs) มีการศึกษาพบว่า^[33,41,43] AGEs/ALEs เหล่านี้เป็นตัวก่อให้เกิดปฏิกิริยา oxidative stress ตลอดจนกระตุ้น monocyte chemotaxis ขบวนการ apoptosis การหลั่ง inflammatory cytokines ต่างๆจากเซลล์ macrophages การแบ่งตัวของเซลล์ smooth muscles กระตุ้น platelet aggregation รวมถึงกระตุ้นเซลล์ mesothelium ให้สร้าง VEGF และ TGF-β1 เป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

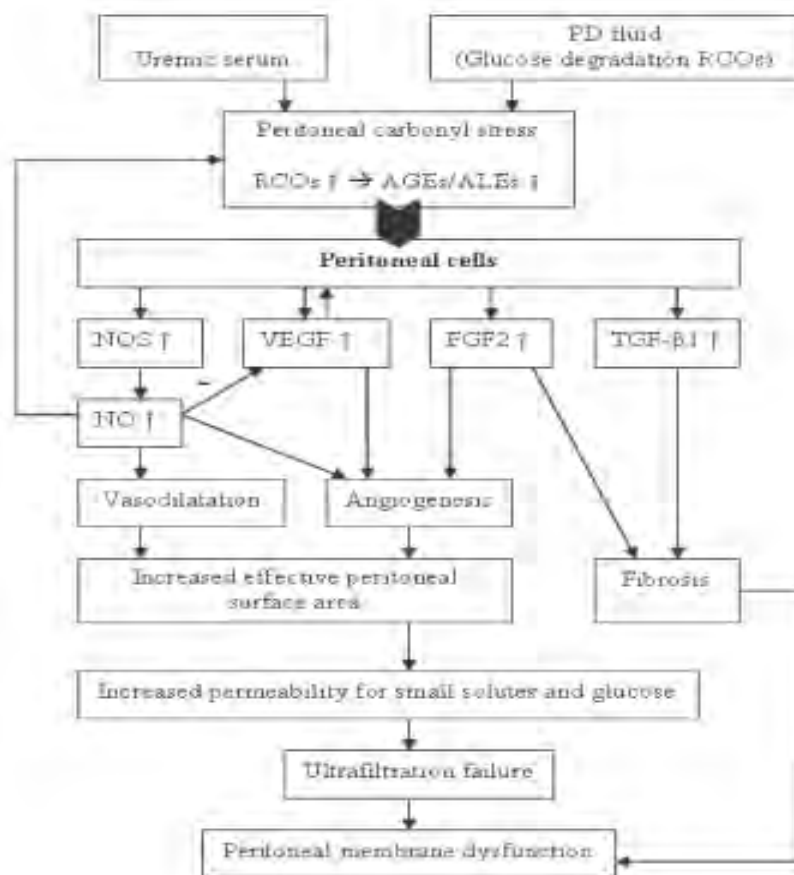
ตารางที่ 2: แสดงผลของกลูโคส glucose degradation products (GDPs) และ advanced glycation-endproducts (AGEs) ต่อเยื่อผนังช่องท้อง^[33]

Agents	Affected cells	Effect on peritoneal membrane
Glucose	Mesothelial cells	Inflammation and fibrosis, mesothelial disintegration and membrane permeability
	Fibroblast	Peritoneal fibrosis
	Leukocytes	Impaired peritoneal host defense
GDPs	Mesothelial cells	Impaired cell growth, inflammation, mesothelial denudation
	Fibroblast	Impaired wound healing
	Leukocytes	Inflammation
AGEs	Mesothelial cells	Inflammation and fibrosis

ตารางที่ 3: แสดงตัวอย่าง GDPs ที่พบในในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง^[41]

GDPs	Concentration (μmol/L)
Acetaldehyde	120-420
3-Deoxyglucosone	118-154
Formaldehyde	6-15
2-Furaldehyde	0.05-2
Glyoxal	3-14
5-Hydroxymethylfuraldehyde	6-30

โดยมีการแสดงให้เห็นถึงการสะสมของ AGEs ที่เซลล์ mesothelium, interstitium และผนังของหลอดเลือดภายในเยื่อผนังช่องท้องซึ่งพบว่าปริมาณของการสะสมของ AGEs สัมพันธ์กับระยะเวลาและความเข้มข้นของน้ำตาลที่เพิ่มขึ้น^[44] ตลอดจนเกี่ยวข้องกับการเกิดพังคืดของเยื่อผนังช่องท้องและหลอดเลือด (progression of peritoneal fibrosis and vascular sclerosis)^[15]



รูปที่ 8: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลของ RCOs และ AGEs กับการเปลี่ยนแปลงทางโมเลกุลโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังช่องท้อง^[8]

แลกเตท (lactate) และภาวะความเป็นกรด

แม้ว่าไบคาร์บอเนตจะเป็นบัฟเฟอร์ที่สำคัญในร่างกายแต่ไม่สามารถไล่ลงไปในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องได้ในทันทีเนื่องจากจะทำปฏิกิริยากับแคลเซียมในน้ำยาและกระตุ้นให้แคลเซียมตกตะกอนกลายเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตดังนั้นขั้นตอนการผลิตน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจึงต้องใช้แลกเตทเป็นบัฟเฟอร์แทน ด้วยความเป็นกรดในน้ำยาล้างไตแลกเตทจะเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมและเพิ่มความเป็นกรดภายในเซลล์ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ mesothelium cells รวมถึงกระตุ้นให้มีการสร้าง TGF- β 1 และ MCP-1 เพิ่มขึ้นในขณะที่เมื่อมีสภาวะเป็นด่างมากขึ้นแลกเตทจะเปลี่ยนเป็นไพรูเวท (pyruvate) และขบวนการดังกล่าวจะถูกยับยั้งนอกจากนี้พบว่าแลกเตทสามารถลดการทำงานของ neutrophils และการสร้าง cytokines ต่างๆของเม็ดเลือดขาวตลอดจน phagocytic activity อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษายืนยันถึงผลของความเป็นกรดต่อการเกิดพังผืดของผนังช่องท้อง

2.5 Renin-angiotensin system ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^[29,45-47]

ระบบ systemic “Renin-Angiotensin System (RAS)” ประกอบด้วย vasoactive protein และ vasoactive peptide โดยสารที่สำคัญคือ Ang II ซึ่งทำหน้าที่พื้นฐานหลักในการควบคุมสมดุลของ extracellular fluid volume (ECFV) ของร่างกายให้อยู่ในระดับพอเหมาะและยังมีบทบาทด้าน hemodynamics ในการควบคุมความต้านทานของหลอดเลือดทั้ง systemic vascular resistance และ local vascular resistance ของอวัยวะต่าง ๆ และบทบาทในด้าน non-hemodynamics เช่น มีผลต่อการเจริญเติบโต (growth) และการซ่อมแซม (repair) ของเซลล์และเนื้อเยื่อร่วมด้วย นอกจากนี้ Ang II จะมีผลต่อกลไกทาง physiologic ของร่างกาย การกระตุ้นที่มากเกินไปกลับส่งผลเสียให้เกิดพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ ได้ ตัวอย่างเช่นการเกิด fibrosis ที่หัวใจ สมอง ไต และหลอดเลือด

สำหรับผลของ Ang II ที่ไตโดยตรงนอกจากทำให้เกิด vasoconstriction แล้วยังส่งผลเสียต่อ glomerulus และ tubulointerstitium ทำให้ไตเสื่อมสภาพเร็วขึ้น ดังนั้นเมื่อระยะเวลาผ่านไปผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องจะมีการทำงานของไตลดลงจนกระทั่งการขจัดน้ำและของเสียทั้งทางไตและทางช่องท้องไม่เพียงพอ กลไกการเสื่อมของไตนั้นเป็นผลจากทั้งการเกิดความดันโลหิตสูง , มีการเพิ่มขึ้นของการสร้าง extracellular matrix และการมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (proteinuria) เป็นต้น (ตารางที่ 4) การให้ยาเพื่อยับยั้งการทำงานของ Ang II ส่งผลให้หลอดเลือดขยายตัวโดยเฉพาะที่ไตมีการขยายหลอดเลือด efferent arteriole เป็นส่วนใหญ่ จึงทำให้ filtration pressure ลดลงและมี proteinuria ลดลง นอกจากนี้ Ang II ทำให้เกิดการหดตัวของ mesangial cells ทำให้พื้นที่ผิวการกรองของ nephron ลดน้อยลง การยับยั้ง Ang II จึงช่วยเพิ่มพื้นที่ของการกรองของเสียให้เพิ่มขึ้นแต่เนื่องจากปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นทำให้ glomerular filtration rate (GFR) อาจคงที่ เพิ่มขึ้น หรือลดลงก็

ได้ขึ้นกับว่าปัจจัยด้านใดเด่นกว่ากัน ผลของการลดลงของ filtration pressure ทำให้ proteinuria ลดลง แต่การลดลงของ filtration pressure ก็มีข้อเสียคือ ทำให้ GFR ลดลงโดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีภาวะ hypovolemia อยู่ด้วย

ตารางที่ 4: แสดงผลของ angiotensin II ต่อความเสื่อมของไต (progression of renal disease)

1. Hypertension <ul style="list-style-type: none"> a. Systemic hypertension b. Glomerular hypertension
2. Renal growth
3. Alterations in extracellular matrix production
4. Induction of cytokines leading to tubulointerstitial monocyte/macrophage infiltration
5. Ammonia production <ul style="list-style-type: none"> a. Growth b. Complement activation
6. Mesangial trafficking of macromolecules
7. Increased sodium reabsorption
8. Increased proteinuria
9. Decreased medullary blood flow and ischemia secondary to constriction of vasa recta

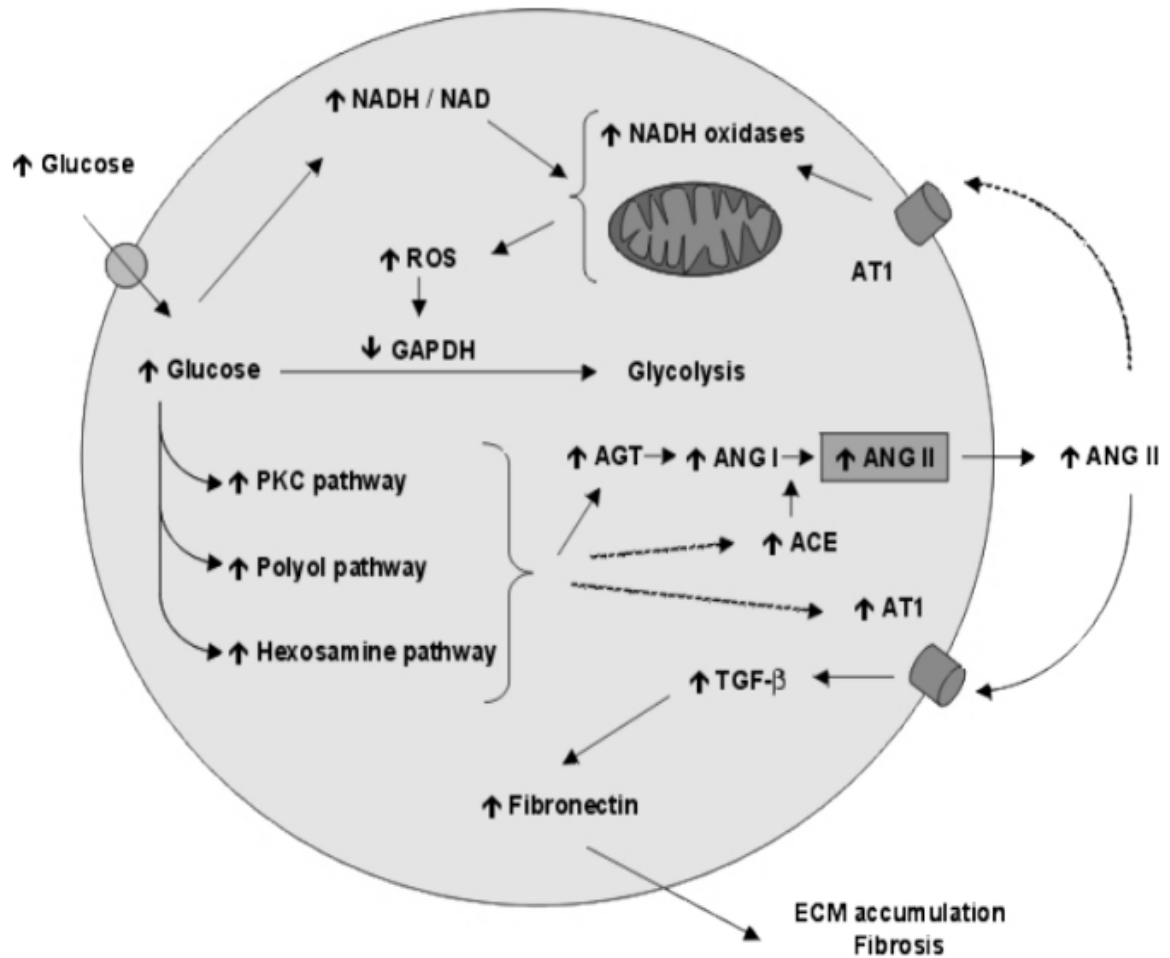
ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางหน้าท้อง การทำงานของไตที่เหลืออยู่มีความสำคัญอย่างมาก ทั้งในแง่การจัดน้ำและเกลือแร่ การสร้าง erythropoietin และวิตามินดี รวมถึงอัตราการตายที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตหลงเหลืออยู่โดย Bargman และคณะ^[48] พบว่า weekly GFR ที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ลิตรต่อพื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตรจะลดอัตราการตายร้อยละ 12 และปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นทุก 250 มล. จะลดอัตราการตายร้อยละ 36 นอกจากนี้การทำงานของไตที่เหลืออยู่ยังสัมพันธ์กับภาวะโภชนาการที่ดี^[49-51] ตลอดจนขบวนการอักเสบและภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่น้อยกว่า^[52-53] (malnutrition, inflammation, atherosclerosis; MIA syndrome) จึงมีข้อแนะนำในการชะลอความเสื่อมของไต (ตารางที่ 5) ซึ่งวิธีที่สำคัญอย่างหนึ่งก็คือการให้ยาในกลุ่ม ACEI และ ARB^[51,53-55]

ตารางที่ 5: แสดงวิธีการต่างๆในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง^[52]

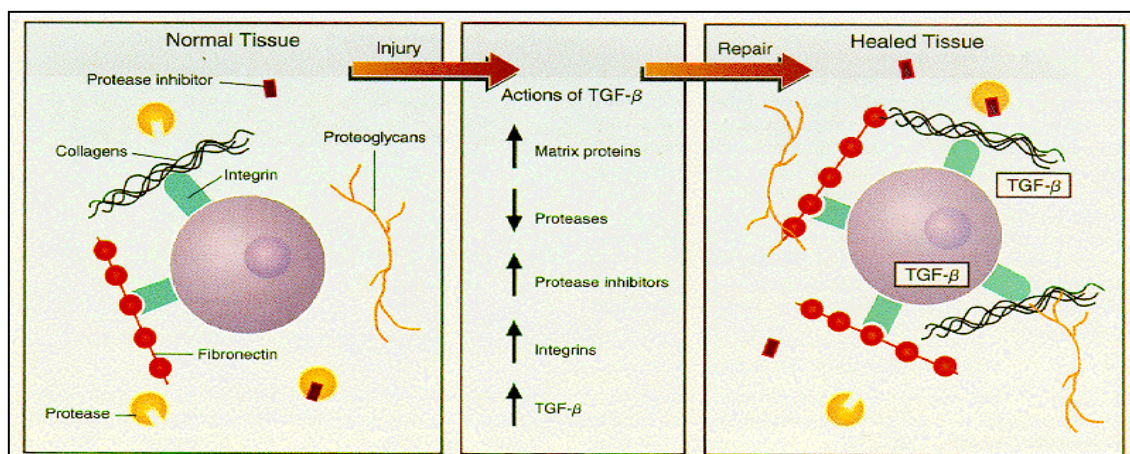
1. หลีกเลี่ยงยาที่มีผลต่อไต อาทิเช่น aminoglycosides, NSAIDs
2. ใช้ radiocontrast อย่างระมัดระวัง
3. ควบคุมความดันโลหิตให้เหมาะสม
4. หลีกเลี่ยงการเกิดภาวะ hypotension และ dehydration
5. การใช้ ACEI หรือ ARB
6. การใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีคุณสมบัติเป็น bio-compatibility
7. ป้องกันการติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis)

ตามที่ได้กล่าวมาแล้วว่าภาวะ bioincompatibility ทำให้ผนังหน้าท้องมีความเสื่อมในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องโดยทำให้เกิด mesothelial cell loss, submesothelial fibrosis และ neoangiogenesis (รูปที่ 9) มีการศึกษาพบว่า cytokines และ growth factors หลายชนิดเกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดของเยื่อผนังหน้าท้อง อาทิเช่น collagen, fibronectin, laminin, proteoglycans, interleukin-1 และ transforming growth factor beta 1 (TGF-β) โดยตัวแปรที่มีความสำคัญที่สุดคือ TGF-β ซึ่งมีคุณสมบัติหลายประการที่เป็นสาเหตุของการเกิดพังผืด (รูปที่ 10) นอกจากนี้ TGF-β ยังกระตุ้นเนื้อเยื่อที่บาดเจ็บนั้นให้สร้าง TGF-β ในปริมาณที่มากขึ้นเพื่อขยายผลการทำงานต่อไป และยังเกี่ยวข้องกับการควบคุมการ cell proliferation, differentiation, adhesion และ apoptosis โดยอาศัยการประสานงานระหว่าง TGF-β receptor และ Smad protein^[56] โดยพบว่าสารสำคัญตัวหนึ่งที่กระตุ้น TGF-β คือ Ang II

ในการเกิด neoangiogenesis ของผนังหน้าท้อง พบการเพิ่มขึ้นของ VEGF และ angiopoietin มีการศึกษาโดยให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ซึ่งยับยั้ง Ang II พบว่าสามารถลดการแสดงออกของ VEGF และ angiopoietin แสดงถึงบทบาทของ local RAS ในการเกิด neoangiogenesis^[57]



รูปที่ 9: แสดงแบบจำลอง mesothelial cell เมื่อต้องสัมผัสกับน้ำตาลสูงในทางช่องท้องที่มีความเข้มข้นกลูโคสสูง กลูโคสที่เข้าสู่เซลล์จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ NADH/NAD นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ ROS ซึ่งจะยับยั้ง GAPDH ทำให้เมตาบอลิซึมของกลูโคสภายในเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ alternative pathway ทำให้มีการกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ angiotensinogen มากขึ้น เข้าสู่ pathway ของการกระตุ้น local RAAS และเกิดการกระตุ้นการแสดงออกของ TGF- β ทำให้เกิดการสังเคราะห์ fibronectin และเกิดการสะสมของ ECM และเกิดพังผืดตามมา



รูปที่ 10: แสดงบทบาทของ TGF-β ต่อการเกิดพังผืด^[29]

- 1) เพิ่มการสร้าง matrix protein ชนิดต่างๆ อาทิ collagen, fibronectin และ proteoglycan
- 2) ลดการสลาย matrix protein โดยยับยั้งการทำงานของ matrix metalloproteinase และเพิ่มการสร้าง protease inhibitor อาทิ tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)
- 3) เพิ่มการสร้าง integrin

2.6 ACEI และ ARB ก็กับการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้อง

- Yao และคณะ^[3] ได้ศึกษาผลของน้ำตาลความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องต่อการเกิดพังผืดของผนังหน้าท้องในหลอดทดลองโดยใช้ human peritoneal mesothelial cell (HPMC) จากผู้ป่วยที่ได้รับการทำ elective abdominal surgery พบว่า
 - น้ำตาลความเข้มข้นสูงกระตุ้นการแสดงออกของ Smad2, protein และ TGF-β
 - Losartan สามารถยับยั้งผลการสร้าง TGF-β และ Smad2 ของ HPMC *in vitro*
 - การศึกษานี้จึงสรุปว่าการใช้ ARB อาจป้องกันและรักษาการเกิดพังผืดสำหรับผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานได้
- Noh และคณะ^[58] ทำการศึกษาผลของ ACEI โดยใช้ imidapril ต่อการยับยั้งการสร้าง fibronectin ของ HPMC *in vitro* จากการกระตุ้นด้วยน้ำตาลความเข้มข้นสูงและได้ข้อสรุปว่าการใช้ imidapril อาจได้ประโยชน์สำหรับการล้างไตทางช่องท้องในระยะยาว
- Sauter และคณะ^[59] ได้ศึกษาผลของ captopril, enalapril, losartan ต่อการสร้าง VEGF ของ HPMC *in vitro* พบว่ายาทั้งสามชนิดสามารถลดการสร้าง VEGF โดยลด TNF-α, IL-1 α ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลของยาทั้งสองกลุ่มที่มีต่อ mesothelial cell
- สำหรับข้อมูลในสัตว์ทดลอง Duman และคณะได้ศึกษาผลของ ACEI และ ARB ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูงและพบว่า (1) หนูที่ได้รับ ACEI (enalapril) โดยการกินมีการรักษาปริมาณการ

ขจัดน้ำออกทางช่องท้อง (ultrafiltration; UF) ดีกว่า มีการหนาตัวของเยื่อผนังหน้าท้องและการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา^[4] (2) หนูที่ได้รับ ACEI (lisinopril) โดยการกินมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและหน้าที่ของเยื่อผนังหน้าท้องไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้ ARB (valsartan)^[39] (3) การให้ ACEI (quinapril) ร่วมกับ ARB (valsartan) ไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติมสำหรับการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ตัวใดตัวหนึ่งทั้งในเรื่องของการวัดระดับ TGF- β และ VEGF รวมถึงปริมาณการขจัดน้ำออกทางช่องท้อง การสูญเสียโปรตีนหรือการทดสอบประสิทธิภาพของเยื่อผนังหน้าท้อง (PET)^[40] ดังนั้น Duman จึงสรุปว่า Ang II เป็นตัวการสำคัญของการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังหน้าท้องสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานและการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องดังกล่าวโดยยับยั้งการสร้าง TGF- β และ VEGF^[33] นอกจากนี้ Duman และคณะยังทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการให้ enalapril ทางช่องท้อง (intraperitoneal route) แก่หนูที่ล้างไตทางช่องท้องซึ่งพบว่าสามารถชะลอการเปลี่ยนแปลงทั้งทางโครงสร้างและการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้องได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน การศึกษาดังกล่าวข้างต้นถึงผลเสียของยาในกลุ่ม ACEI และ ARB ต่อเยื่อผนังหน้าท้องอาทิ การศึกษาของ Kumano และคณะ^[41] พบว่าหนูทดลองที่ได้รับ captopril (ซึ่งให้ทางช่องท้อง) จะมีการขจัดยูเรียและสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องเพิ่มขึ้นในขณะที่อัตราการขจัดน้ำ (net UF) ลดลง ขณะที่ Imai และคณะ^[42] พบว่าเยื่อผนังหน้าท้องของหนูที่ได้รับ ACEI (benazapril) หรือ ARB (valsartan) ทางช่องท้อง จะมีการแสดงออกของ aquaporins (AQPs) และอัตราการขจัดน้ำทางช่องท้องลดลงและแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวแก่ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องด้วยความระมัดระวัง

สำหรับการศึกษาในมนุษย์ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ของยากลุ่มนี้ โดยจะกล่าวถึงการศึกษาในส่วนของ ACEI และ ARB ตามลำดับ

การศึกษาในมนุษย์ในส่วนของยา ACEI มีข้อมูลดังนี้

- Favazza และคณะ^[33] พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 9 รายที่ได้รับ enalapril 40 มก.ต่อวันเป็นระยะเวลา 2 อาทิตย์จะมีความดันโลหิตลดลงและเยื่อผนังหน้าท้องจะมีการขจัดของเสียเพิ่มมากขึ้น
- Coronel และคณะ^[60] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 12 รายที่มีความดันโลหิตสูงและเบาหวานร่วมด้วยโดยให้ captopril 50 มก.ต่อวันเป็นระยะเวลา 1 เดือนพบว่า
 - ผู้ป่วยที่ได้รับ captopril มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องลดลงได้โดยไม่มีผลต่อความดันโลหิตและระดับ serum creatinine

- การศึกษานี้จึงสรุปว่า captopril มีผลต่อการทำงานของผนังหน้าห้องผ่านการเปลี่ยนแปลงของcapillary permeability โดยตรงและทางอ้อมจากการยับยั้งระบบ RAS
- Ripley และคณะ^[61] ไม่พบการเปลี่ยนแปลงการขจัดของเสียของเยื่อผนังหน้าห้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 6 รายที่ได้รับ ACEI ทั้งการกิน enalapril และ enalaprilat ทางช่องท้องแม้ว่าระดับพลาสมา ACE activity จะถูกยับยั้งแล้ว
- Kolesnyk และคณะ^[62] ทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยล้างไตทางหน้าห้องอย่างน้อย 2 ปีทั้งหมด 36 รายที่ได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยากลุ่มดังกล่าวจำนวน 30 รายพบว่าผู้ที่ได้รับยามีการขจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งวัดเป็น mass transfer area coefficient (MTAC) ของยูเรียและครีอะตินินลดลง ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยามี MTAC ของสารดังกล่าวเพิ่มขึ้นซึ่งเป็นลักษณะของ high transporter ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานานแต่ไม่มีความแตกต่างของการขจัดน้ำทางช่องท้องระหว่างทั้งสองกลุ่ม

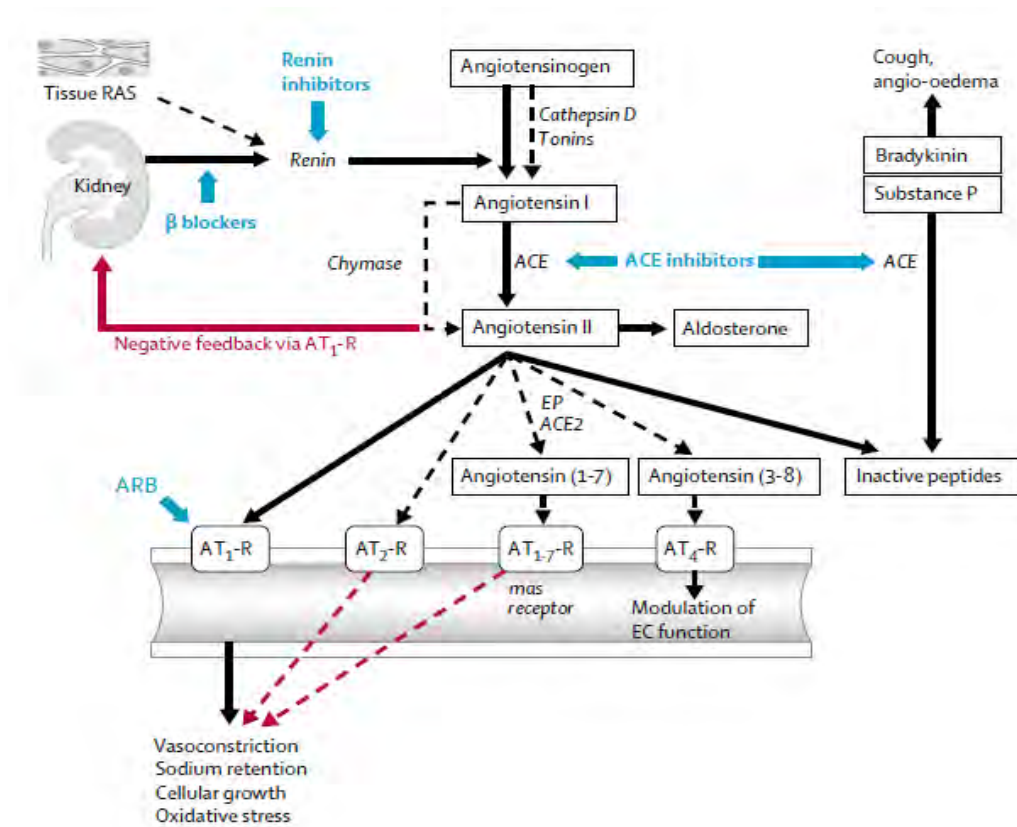
การศึกษาในมนุษย์ในส่วนของ ARB มีข้อมูลดังนี้

- Coronel และคณะ^[63] ได้ศึกษาผลของ irbesartan ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 15 รายที่ได้รับ irbesartan เป็นเวลา 30 วันพบว่า
 - ในกลุ่มที่ได้รับยา มีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้อง รวมถึงมีการเพิ่มขึ้นของระดับ albumin, prealbumin, transferrin ในเลือด นอกจากนี้ยังมีการขจัดครีอะตินินทางช่องท้อง (peritoneal CCr) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
- วีระศักดิ์และคณะ^[64] ทำการศึกษาโดยใช้ candesartan ขนาด 8-16 มก.ต่อวันในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 7 รายนาน 12 อาทิตย์พบว่า การสูญเสีย albumin ทางผนังหน้าห้องลดลงในกลุ่มได้รับยา และเพิ่มกลับสู่ปกติหลังจากหยุดยา โดยไม่มีความแตกต่างในการขนส่งสารอื่นๆและไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยาแต่ในขณะเดียวกัน Agraharkar และคณะ^[65] กลับพบว่า ARB ไม่ลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้อง
- วรชวรรัตน์และคณะ (นำเสนอในงาน ASN ปีพ.ศ. 2553) ได้ทำการศึกษาผลของยา enalapril และ enalapril ร่วมกับ losartan เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ในผู้ป่วยที่ทำกรล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าการสูญเสีย albumin และ โปรตีนทางช่องท้องลดลง และค่าการเปลี่ยนแปลง D/D0 glucose และ Na dipping มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาซึ่งมีค่าลดลง แสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มยับยั้ง RAS ช่วยลดการสูญเสียโปรตีนและยังช่วยชะลอความเสื่อมของผนังหน้าห้องได้ด้วย

2.7 Direct renin inhibitors (DRI)

Renin เป็น aspartic protease enzyme ประกอบด้วยกรดอะมิโน 274 ตัว โดยเป็นเอนไซม์ตั้งต้นในระบบ RAS ซึ่งมีบทบาทสำคัญมากในการรักษาความดันโลหิตและรักษาสมดุลโซเดียมและน้ำในร่างกาย โดยส่วนมากถูกสังเคราะห์และเก็บไว้ใน granule ของ JG cells ที่ผนัง afferent arteriole ของ glomerulus ในไต มีทั้งในรูปแบบที่เป็น prorenin (inactive) และ renin (active) อวัยวะอื่นอาจสร้าง renin และ angiotensinogen ได้บ้างเช่น ที่สมอง หัวใจ มดลูก เป็นต้น renin ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสลาย angiotensinogen ซึ่งส่วนใหญ่ถูกสร้างที่ตับแล้วส่งเข้าสู่กระแสเลือดแล้วถูกย่อยได้เป็น angiotensin I (Ang I) พบว่าขั้นตอนดังกล่าวนี้เป็น rate limiting step ในระบบ RAS จากนั้น Ang I จะถูกเปลี่ยนเป็น Ang II โดยอาศัยเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) ต่อไปตามลำดับ (รูปที่ 11)

DRI เป็นสารที่ยับยั้งความเป็นเอนไซม์ของ renin เพราะฉะนั้นการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือการยับยั้งกระบวนการสร้าง Ang I และ Ang II ยาในกลุ่ม DRI ตัวเดียวที่ผ่านการรับรองให้ใช้ในการรักษาในขณะนี้คือ aliskiren พบว่า aliskiren มีความจำเพาะต่อ renin ของมนุษย์มากโดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.6 nM ขณะที่ aliskiren จับกับ renin ของหนู rat ได้ต่ำกว่าของมนุษย์ถึง 1,000 เท่า ในการจับตัวของ aliskiren กับ renin นั้น aliskiren จะเข้าไปจับตรงตำแหน่ง sp3 ของโมเลกุล renin จึงทำให้ renin หมดสภาพการเป็น active enzyme (รูปที่ 12) กล่าวอีกนัยหนึ่งผลอันดับแรกของ aliskiren คือการลด PRA ซึ่งเป็นการยับยั้งการสร้าง Ang I และ Ang II ตามลำดับ นอกจากนี้ aliskiren ยังมีผลลด Ang 1-7 ในระบบ RAS นอกจากนี้ DRI ยังมีคุณสมบัติที่แตกต่างจาก ACEI และ ARB คือสามารถลดระดับ plasma renin activity (PRA) (ตารางที่ 6) ซึ่งค่านี้มักพบสูงขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพที่ระดับเนื้อเยื่อ

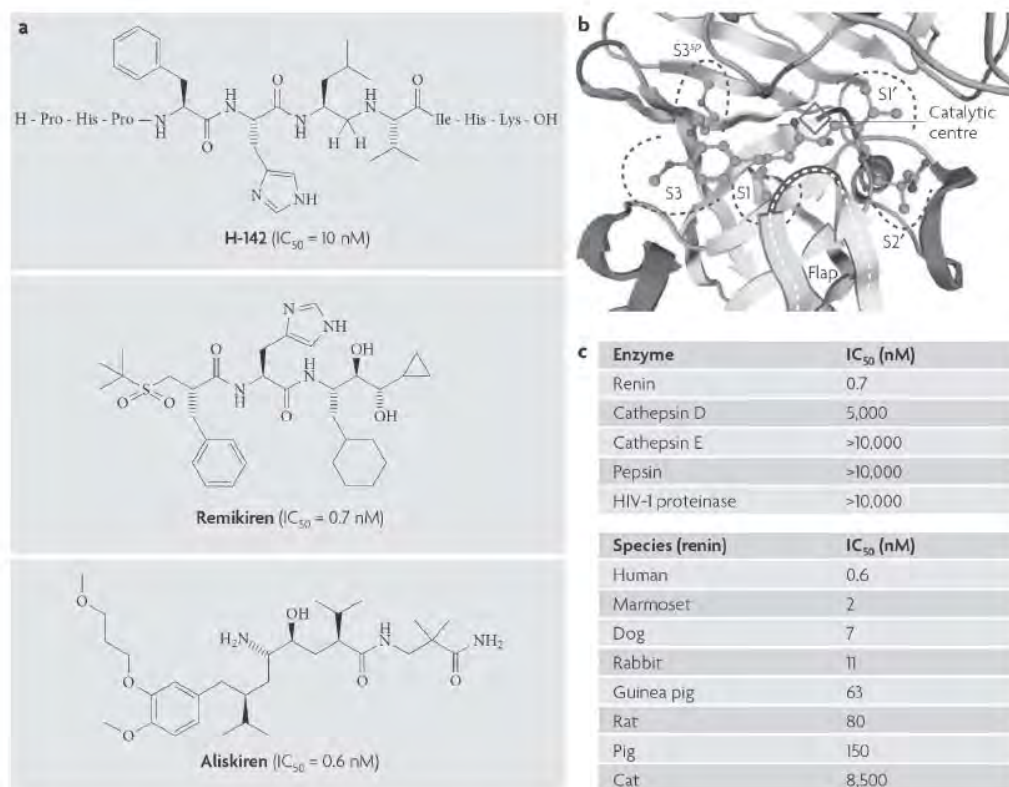


รูปที่ 11: แสดงระบบ renin-angiotensin system (RAS)^[66] และการยับยั้งกลไกโดยยา renin inhibitors, B blockers, ACE inhibitors และ ARB; ตัวย่อ ACE = angiotensin-converting enzyme; Ang = angiotensin; ARB = angiotensin receptor blocker; AT1R = Ang II receptor subtype 1; AT2R = Ang II receptor subtype 2; AT1-7R = Ang II receptor subtype 1-7; AT4R = Ang II receptor subtype 4

RAS blocker	Ang I level	Ang II level	Active renin of Ang II	Plasma renin activity	Plasma/tissue bradykinin	Non-ACE production
ACEI	↑	↓	↑	↑	↑	Not blocked
ARB	↑	↑	↑	↑	No change	Blocked
Renin inhibitor	↓	↓	↑	↓	No change	Not blocked

ตารางที่ 6: แสดงระดับสารต่างๆ หลังจากการให้ยายับยั้ง renin-angiotensin system (RAS); ตัวย่อ Ang = angiotensin; ACE = angiotensin converting enzyme

Aliskiren ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปีพ .ศ. 2550 โดยมีข้อบ่งชี้ให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ยา DRI มีความปลอดภัยสูงและมีผลข้างเคียงน้อย พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ไม่มีผลข้างเคียงจากยา aliskiren ในบางรายอาจมีท้องเสียได้ (มักพบในรายที่ใช้ยาในขนาดสูง) มีรายงานการพบภาวะ angioedema จากยาบ้างแม้ว่าโดยหลักการแล้วยาไม่มีผลรบกวนการทำงานของ bradykinin เหมือน ACEI เช่นกัน มีรายงานว่ายากระตุ้นการไอได้แต่น้อย โดยพบว่ามิอูบติการเกิดการไอเพียงหนึ่งในสามของการใช้ ACEI เนื่องจาก aliskiren จับกับ renin ได้ดีมากจึงมี pharmacokinetic half life ประมาณ 40 ชั่วโมงโดยไม่ขึ้นกับ เพศ และอายุ ไม่ขึ้นกับหน้าที่การทำงานของไตและของตับ และการใช้ยาที่รบกวนเอนไซม์ p450 มีการศึกษาโดยติดตามการจับตัวของ aliskiren ในเนื้อไตพบว่ายาสามารถอยู่ในไตได้น้อยกว่า 3 สัปดาห์ภายหลังกินเพียงครั้งเดียว และตำแหน่งในไตที่ยามีการสะสมอยู่น่าจะเป็นตัว JG cell เอง



รูปที่ 12: แสดงภาพของ direct renin inhibitor^[66]

- a. แสดงโครงสร้างทางเคมีของ aliskiren และ direct renin inhibitor ตัวอื่น
- b. แบบจำลองโครงสร้างของ renin แสดงส่วน sp3 และ catalytic site
- c. แสดงความจำเพาะของ aliskiren ต่อ renin ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดต่างๆ จะเห็นว่ามีความจำเพาะต่อ renin ของมนุษย์สูงมาก

นอกจากฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตแล้ว ปัจจุบันมีการศึกษาถึงคุณสมบัติอื่นของ aliskiren โดยเฉพาะในแง่การป้องกันความเสื่อมของอวัยวะต่างๆในร่างกายเช่น การศึกษาของ AVOID study^[7] ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และมีภาวะความดันโลหิตสูง พบว่าการได้ aliskiren เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับยา high dose ARB มีผลลดระดับ proteinuria มากขึ้น หรือการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2552 โดยกลุ่ม ALLAY study พบว่าการให้ aliskiren^[67] มีผลช่วยลด left ventricular mass index โดยวัดจากการตรวจเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ได้เทียบเท่ากับการให้ losartan จากข้อมูลดังกล่าวมาข้างต้นช่วยสนับสนุนประสิทธิภาพของยา DRI โดยพบว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่าหรือเพิ่มเติมจากการให้ ACEI หรือ ARB สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธี CAPD พบหลักฐานการยับยั้งระบบ local RAS ด้วย ACEI และ/หรือ ARB ว่าช่วยชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้องได้ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานว่ายา DRI น่าจะมีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้องได้เช่นกัน

2.8 การติดตามการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

2.8.1 การติดตามการเปลี่ยนแปลงทางด้านหน้าที่ของผนังช่องท้อง

Peritoneal equilibration test (PET)^[37,68-70]

การทดสอบประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องมีหลายวิธี เช่น peritoneal equilibrium test (PET), standard permeability analysis (SPA), peritoneal dialysis capacity test (PDC) หรือ peritoneal function test (PFT) โดยที่นิยมใช้มากทางคลินิกคือ PET เนื่องจากเป็นวิธีทดสอบมาตรฐาน มีความเที่ยงตรงเมื่อทำการทดสอบซ้ำง่ายต่อความเข้าใจ สามารถอธิบายผ่านรูปแบบจำลองการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้อง และสามารถนำมาปรับคำสั่งการรักษาและติดตามการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย CAPD ได้

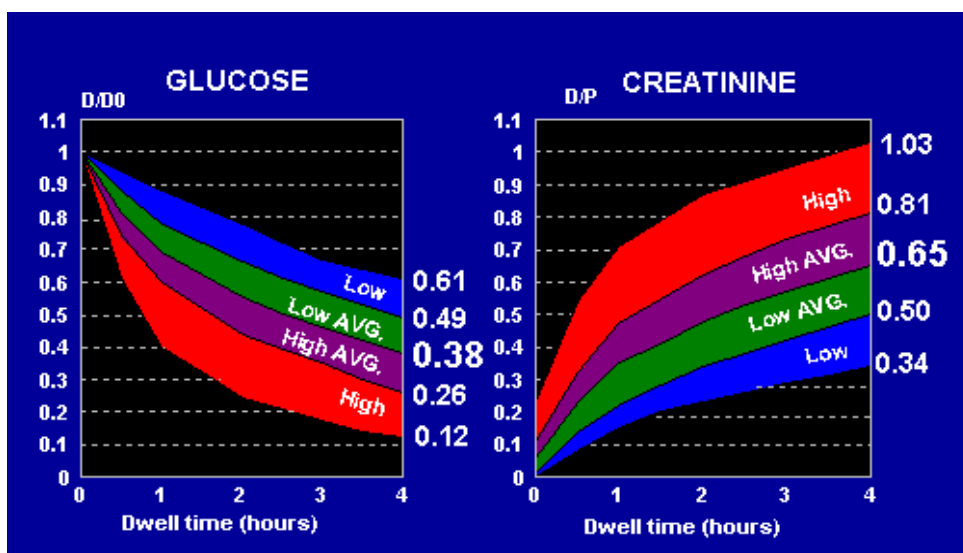
หลักการทดสอบประสิทธิภาพการเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องวิธี PET จะประเมินการแลกเปลี่ยนของน้ำตาลกลูโคส, creatinine, ultrafiltration volume โดยการทดสอบนี้จะใส่น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ปริมาตร 2 ลิตรในช่องท้องของผู้ป่วยและค้างไว้เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ในระหว่างที่ทดสอบจะถ่ายตัวอย่างน้ำยาล้างไตส่งตรวจดูปริมาณน้ำตาลกลูโคส creatinine ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง และเก็บตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำมาคำนวณหาสัดส่วนความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่างน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสในตัวอย่างน้ำยาล้างไตที่เวลา 0 ชั่วโมง (D/D0 glucose) และสัดส่วนความเข้มข้นของ creatinine ในตัวอย่างน้ำยาล้างไต ณ เวลา 0, 2 และ 4 ชั่วโมง กับตัวอย่างเลือด ณ เวลา 2

ชั่วโมง (D/P creatinine) จากนั้นนำค่าดังกล่าว และมาเทียบ ลงบนกราฟเพื่อแบ่งประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารและน้ำของเยื่อช่องท้องออกเป็น 5 ชนิดเรียงลำดับจากน้อยไปมากดังนี้คือ low (L), low average (LA), average, high average (HA) และ high transport (H) (ตารางที่ 7, รูปที่ 13)

ตารางที่ 7: แสดงการแบ่งผู้ป่วยฟอกไตทางช่องท้องเป็น 5 กลุ่มตามผลการทดสอบ PET

Transport classification	D/P creatinine	D/D0 glucose
High	0.82-1.03	0.12-0.26
High Average	0.66-0.81	0.27-0.37
Average	0.65	0.38
Low Average	0.50-0.64	0.39-0.48
Low	0.34-0.49	0.49-0.61

ค่าที่ได้จากการทดสอบนี้จะเป็นผลรวมของอัตราการขจัด solute ทั้ง convection และ diffusion ปัจจุบันได้มีการดัดแปลงการทดสอบนี้โดยใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 แทนวิธีวิธีการทดสอบนี้ว่า modified peritoneal equilibration test (mPET) เพื่อปรับให้สามารถนำค่าตัวแปรที่ได้จากการทดสอบคำนวณหาค่า Na dipping ซึ่งใช้ในการวินิจฉัยภาวะ ultrapore failure นอกจากนี้ mPET ยังแก้ปัญหาที่เกิดจากการทดสอบด้วยน้ำยาความเข้มข้น 2.36 อันได้แก่



รูปที่ 13: แสดงการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการทดสอบ PET ออกโดยใช้ D/D0 glucose และ D/P creatinine ณ เวลาค้างน้ำยาในช่องท้อง 0, 2 และ 4 ชั่วโมง

1) ปริมาตร ultrafiltration ที่ใช้วินิจฉัยภาวะ UF failure ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 น้อยกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ถึง 4 เท่า หรือเท่ากับ 100 มิลลิลิตร เทียบกับ 400 มิลลิลิตร ตามลำดับ ดังนั้นความผิดพลาดเพียงเล็กน้อยของปริมาณน้ำยาที่ถ่ายออกหรือการเพิ่มปริมาณเพียงเล็กน้อยของ residual peritoneal volume จาก catheter malfunction อาจทำให้ค่า ultrafiltration ที่น้อยของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ผิดพลาดได้มากกว่าค่า ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86

2) ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ aquaporin deficiency โดยการตรวจ Na^+ dipping จะเห็นความเข้มข้นของโซเดียมที่ลดลงในน้ำยาล้างไต ได้ชัดเจนขึ้นหาก crystalloid osmotic pressure gradient (ΔP) ระหว่างน้ำยาล้างไตและเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่ให้ ΔP มากกว่าน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 จึงเห็นการลดลงของโซเดียมได้ชัดเจนกว่า

3) เพื่อให้การวินิจฉัยภาวะ UF failure ถูกต้อง ควรหลีกเลี่ยงการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 เปลี่ยนถ่ายก่อนทำการทดสอบ standard PET เนื่องจากจะทำให้ residual peritoneal volume ก่อนการทำ standard PET ลดต่ำลง ยังผลให้ ultrafiltration ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ทดสอบ PET ผิดพลาดแต่เหตุการณ์เช่นนี้จะไม่เกิดหากใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทำการทดสอบแทน

หลายการศึกษาพบว่า D/P creatinine ที่ได้จากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ไม่มีความแตกต่างกัน แม้ในทางทฤษฎีการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ทดสอบจะได้ solute convection เพิ่มขึ้นในน้ำยาล้างไต มากกว่าการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 ก็ตาม

ขั้นตอนในการทดสอบ mPET จะเหมือนการทดสอบ PET เว้นแต่ เปลี่ยนใช้ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตจากความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 2.36 เป็น 3.86 วัดความเข้มข้นของโซเดียมทั้งในน้ำยาล้างไตและพลาสมาเพิ่มขึ้น เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างไตเพิ่มขึ้นอีก 1 ครั้ง คือ เวลาที่ 1 ชั่วโมง เพื่อใช้คำนวณ Na^+ dipping

การแปลผลการทดสอบ modified peritoneal equilibrium test

1. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม high transporter หรือ D/P creatinine มากกว่า 0.81 (type 1 UF failure) สาเหตุของ UF failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจากน้ำตาลกลูโคสที่ใช้เป็น osmotic agent ถูกดูดซึม

กลับเข้าหลอดเลือดเร็วเกิน ทำให้ crystalloid osmotic pressure gradient ระหว่าง 2 ฝั่งของเยื่อช่องท้องหมดไปเมื่อทิ้งค้ำน้ำยาล้างไตในช่องท้องนานเกิน 4-6 ชั่วโมง เรียกผู้ป่วยที่มี UF failure จากการเพิ่มอัตราการดูดซึมของน้ำ ตาลกภูโคสกลับว่า type 1 UF failure แบ่งสาเหตุออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

- ก. กลุ่มผู้ป่วยที่ทำ CAPD ต่อเนื่องมาเป็นระยะเวลานานเฉลี่ยมากกว่า 2 ปี พบความสัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อภายในช่องท้อง , การได้รับน้ำยาล้างไตที่มี acetate เป็นสารละลาย buffer และการใช้สารละลายกลูโคส ความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง เชื่อว่ากลไกเกิดจากปฏิกิริยา glycosylation ระหว่างโปรตีนของเยื่อช่องท้องและอนุพันธ์ของน้ำตาลกลูโคส ก่อให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดใหม่บริเวณเยื่อช่องท้องจำนวนมาก (angiogenesis) ทำให้ effective peritoneal vascular surface area เพิ่มขึ้น ดังนั้นบางรายของผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงพบร่วมกับ aquaporin dysfunction จากการ glycosylation ของ aquaporin 1
 - ข. กลุ่มผู้ป่วยขณะมีการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้องพบว่าภาวะการอักเสบติดเชื้อภายในช่องท้องจะทำให้ effective vascular surface area และ membrane permeability เพิ่มขึ้นชั่วคราว ส่งผลให้ทั้ง small solute transport และ protein loss เพิ่มขึ้น ในขณะเดียวกันก็จะเกิดภาวะ UF failure การเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องท้องดังกล่าวส่วนใหญ่จะกลับมาปกติหลังการติดเชื้อภายในช่องท้องหายไปเฉลี่ยไม่เกิน 1 เดือน
 - ค. กลุ่มผู้ป่วยใหม่ พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย CAPD มี type 1 UF failure ตั้งแต่เริ่มแรก ไม่ทราบกลไกการเกิดแน่ชัด มักพบในผู้ป่วยที่มีโรคดั้งเดิมเป็นเบาหวาน
2. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low transporter หรือ D/P Cr น้อยกว่า 0.50 (type 2 UF failure) พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ไม่บ่อย สาเหตุส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดอย่างรุนแรงภายในช่องท้อง (sclerosing encapsulated peritonitis) ส่วนที่เหลือเกิดจากภาวะ catheter entrapment ซึ่งถ้าได้ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้ป่วยก็สามารถแยกสาเหตุ catheter entrapment ได้ตั้งแต่แรกก่อนทำ PET
 3. ผลการทดสอบอยู่ในกลุ่ม low average และ high average (type 3 UF failure) หรือผลการทดสอบไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ
 - ก. ภาวะ aquaporin deficiency สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วย aquaporin deficiency เกิดภาวะ UF failure เนื่องจากร้อยละ 40 ของน้ำที่ขจัดออกทางช่องท้อง รับผิดชอบโดย aquaporin ที่เหลือร้อยละ 60 รับผิดชอบโดย small pore ดังนั้นหากมีความผิดปกติในแง่ปริมาณหรือคุณภาพของ aquaporin จะทำให้ปริมาณ UF ที่ร่างกายกำจัดออกทางช่องท้องลดต่ำลง สามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติของ aquaporin โดย

- ตรวจสอบปริมาณ Na dipping ณ เวลา 60 นาที หลังจากเริ่มทดสอบ mPET เหตุที่น้ำยาล้างไตมีความเข้มข้นของโซเดียมลดลงได้โดย aquaporin ยอมให้โมเลกุลของน้ำผ่านเท่านั้น ต่างจาก small pore ที่ยอมให้ทั้งโมเลกุลของน้ำและโซเดียมผ่านออกพร้อมกัน ดังนั้นถ้า aquaporin มีปริมาณและคุณภาพปกติ ณ เวลา 30 ถึง 60 นาที แรกของการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไต โซเดียมในน้ำยาล้างไตจะลดต่ำลงจากการเจือจางด้วย hypotonic solution ที่ผ่านออกทาง aquaporin เฉลี่ยความเข้มข้นของโซเดียมจะลดลง 3-5 mEq ต่อลิตร
 - ดูแนวโน้มของผลต่างระหว่าง ultrafiltration ที่เกิดจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และ 1.36 ถ้าแนวโน้มของผลต่างลดลงให้สงสัยภาวะ aquaporin deficiency เนื่องจากน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 1.36 มีแรงดัน crystalloid osmosis ต่ำ ไม่สามารถดึงน้ำผ่าน AQP ได้มาก ultrafiltration ส่วนใหญ่จึงได้จาก small pore ต่างจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่มีแรงดัน crystalloid osmosis สูง จึงสามารถดึงน้ำผ่านทั้ง small pore และ aquaporin ดังนั้นเมื่อมีภาวะ aquaporin deficiency ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 1.36 จึงได้รับผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่างจาก ultrafiltration ของน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 ที่จะได้รับผลกระทบมาก ทำให้ผลต่างของ ultrafiltration ที่เกิดจากการใช้น้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสร้อยละ 3.86 และ 1.36 ในผู้ป่วย aquaporin deficiency ลดต่ำกว่าผู้ป่วยปกติ
- ข. ภาวะการเพิ่มการดูดกลับน้ำ ผ่านทาง lymphatic system และ post capillary venule
- ค. ภาวะอื่นๆ เช่น catheter dysfunction, peritoneal leak, การทำงานของไตที่ลดลง และการเพิ่มปริมาณ fluid intake

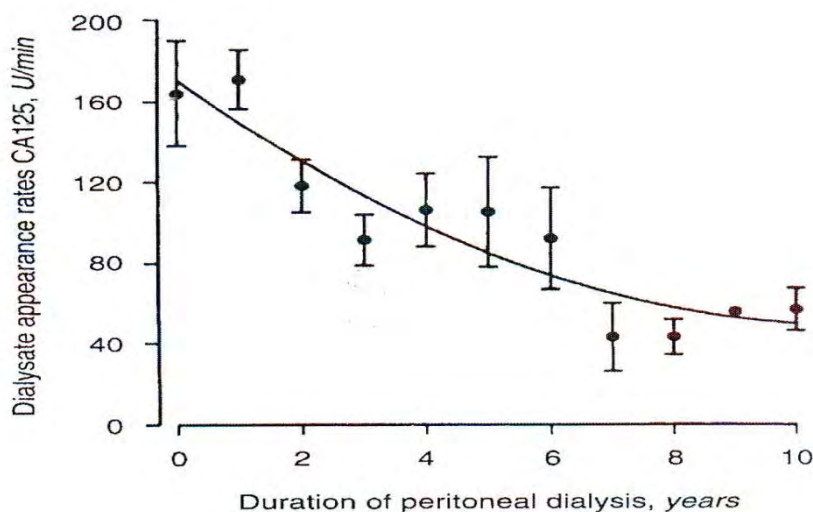
2.8.2 การติดตามการเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้าง

Dialysate CA125 appearance rate

CA125 เป็น glycoprotein มีมวลโมเลกุล 220 kDa พบได้ในเซลล์ที่พัฒนามาจาก coelomic epithelium เช่น mesothelial cells ซึ่งเป็นเซลล์เดียวในเยื่อบุผนังช่องท้องที่สามารถสร้าง สาร CA125 ได้ ซึ่งปริมาณสาร CA125 ปกติที่วัดได้ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องค้างคืนอยู่ในช่วงระหว่าง 5.2-76

U/ml สาร CA125 จึงถือว่าเป็นตัวบ่งชี้ (bulk marker) ของปริมาณ mesothelial cells ในคนไข้ที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

ความเข้มข้นของสาร CA125 ที่สูงมากในน้ำยาล้างไตทางช่องแต่ในเลือดพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติอาจเนื่องมาจากขนาดของโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่จึงไม่สามารถแพร่ผ่านเข้าสู่กระแสเลือดได้บ่งชี้ว่าเป็นการผลิตเฉพาะที่ (locally production) โดยพบ positive correlation ระหว่างจำนวนของ mesothelial cells และความเข้มข้นของ CA125 ($P=0.03$)^[71] รวมทั้งมีการศึกษาพบว่า CA125 ลดลงตามระยะเวลาการทำ CAPD^[72] (รูปที่ 14) การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า dialysate CA125 มีความสัมพันธ์กับ solute transport



รูปที่ 14: แสดงการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA125 ตามระยะเวลาการทำ CAPD

การติดตามการเปลี่ยนแปลงของ dialysate CA125 อาศัยการตรวจค่า dialysate CA125 จากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องช่วงกลางคืนเป็นเวลา 8 ชม. (overnight dialysate CA125) เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีระยะเวลาการล้างน้ำยาช่วงกลางคืนแตกต่างกันและมีปริมาณน้ำยาที่ใส่ในช่องท้องไม่เท่ากัน ดังนั้นเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวจึงนิยมใช้ค่า dialysate CA125 appearance rate ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยนำปริมาณ dialysate CA125 ที่วัดได้มาแก้ไขด้วยระยะเวลาที่ล้างน้ำยาในช่องท้องและปริมาณน้ำยาที่ล้างท้องดังสูตร และอาศัยการติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าดังกล่าวเมื่อเวลาผ่านไปเป็นตัวบ่งชี้ถึง mesothelial mass เช่นเดียวกับ dialysate CA125

$$\text{Dialysate CA125 appearance rate (U/min)} = \frac{\text{Dialysate CA125 (u/ml)} * \text{Dialysate volume (ml)}}{\text{Dwell time (min)}}$$

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย (Procedure)

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Prospective, randomized, double-blind, multiple-center clinical trial

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลสมุทรปราการที่มีอายุมากกว่า 20 ปี

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เริ่มรับการรักษาด้วยล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลาไม่น้อยกว่า 1 ปี 6 เดือน โดยใช้น้ำยาล้างท้องชนิด glucose-base, lactate buffer
2. ผู้ป่วยเพศชายหรือหญิงที่มีอายุมากกว่า 20 ปี
3. มีประวัติโรคความดันโลหิตสูง

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีระดับ serum potassium มากกว่าเท่ากับ 5.5 mEq/L โดยไม่สามารถรักษาให้ต่ำกว่าระดับนี้ได้
2. มีเยื่อผนังช่องท้องอักเสบภายใน 1 เดือน
3. มีประวัติเป็นโรคเส้นเลือดที่ไตตีบ
4. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม DRI, ACEI หรือ ARB
5. มีประวัติความดันโลหิตสูงที่คุมไม่ได้ (ค่าความดันซิสโตลิกสูงกว่าหรือเท่ากับ 170 มิลลิเมตรปรอท หรือค่าความดันไดแอสโตลิกสูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท) หรือก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย

6. มีภาวะความดันโลหิตต่ำอย่างรุนแรง มีค่าความดันซิสโตลิกต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
7. มีความจำเป็นต้องได้รับยา ACEI หรือ ARB จากข้อบ่งชี้อื่นที่ไม่ใช่โรคไต ได้แก่ ภาวะหัวใจวาย NHHA III หรือ IV
8. หลั่งตั้งครรภ์หรือระหว่างให้นมบุตร
9. มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา ได้แก่ โรคเส้นเลือดในสมองตีบ, โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ, ได้รับการสวนหัวใจหรือผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ, นอนในโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจวาย
10. มีภาวะที่รบกวนเภสัชจลศาสตร์ของยา ได้แก่ มีประวัติผ่าตัดใหญ่ทางทางเดินอาหาร, ภาวะตับอ่อนอักเสบหรือสูญเสียการทำงาน, โรคตับที่มี ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของค่าปกติ หรือเป็นตับแข็ง หรือของเสี้ยกึ่งจากตับเสียการทำงาน
11. มีประวัติเป็นมะเร็งภายใน 5 ปี
12. มีภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้ไม่เกิน 2 ปี เช่น โรคมะเร็งระยะท้าย มีปัญหาทางจิตเวชหรือติดยาหรือยาเสพติด
13. ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาหรือไม่มาตรวจตามนัด

3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sampling techniques)

สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ณ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลสมุทรปราการ ที่มีอายุมากกว่า 20 ปี ด้วยวิธี simple sampling

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

หาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปรสองตัวที่เป็นอิสระต่อกัน

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ (one-tail), $Z_{\alpha/2} = 1.64$, $\beta = 0.2$, $Z_{\beta} = 0.84$

$$\text{จากสูตร } \sigma^2 = S_p^2 = \frac{[(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2]}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$\text{และ } N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 S_p^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

จากการทบทวนการศึกษาที่ใกล้เคียงกันก่อนหน้านี้โดย ข้อมูลของวรรณกรรมและคณะ คิด จากค่า Na dipping ค่า pool variance 6.47 และค่า mean different 1.95 คำนวณได้ค่า N per group = 21 คน เนื่องจากกำหนด drop out rate 20% จึงเพิ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มละ 25 คน

3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- **Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)** หมายถึงการล้างไตทางช่องท้อง แบบต่อเนื่องด้วยตนเอง
- **UF failure (ultrafiltration failure)** หมายถึงภาวะคั่งของน้ำในร่างกายต่างๆที่มีการจำกัด ปริมาณน้ำดื่มแล้วเกิดจากความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องซึ่งสามารถทดสอบได้จาก การทำ PET
- **Bioincompatibility** หมายถึงการที่ร่างกายเกิดปฏิกิริยาการอักเสบต่อสารทางชีวภาพที่ เป็นสิ่งแปลกปลอมสำหรับร่างกายของมนุษย์
- **Modified peritoneal equilibrium test (mPET)** หมายถึงวิธีทดสอบมาตรฐานเพื่อแบ่ง ชนิดของเยื่อผนังช่องท้องและประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนน้ำและสารต่างๆผ่านเยื่อ ผนังช่องท้อง แปลผลออกมาในค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, Na dipping , Kt/V Urea, Total Creatinine Clearance (CCr)

การแบ่งชนิดของเยื่อผนังช่องท้องจำแนกตามค่า D/P creatinine, D/D0 glucose

$$\text{D/P creatinine} = \frac{\text{Dialysate concentration of creatinine}}{\text{Plasma concentration of creatinine}}$$

$$\text{D/D0 glucose} = \frac{\text{Dialysate concentration of glucose at 2,4 hrs}}{\text{Dialysate concentration of glucose at 0 hr}}$$

Transporter Classification	D/P Creatinine	D/D0 glucose	Net ultrafiltration
High Transporter	0.82-1.03	0.12-0.26	(-470)-(35)
High Average Transporter	0.66-0.81	0.27-0.37	(35)-(320)
Average Transporter	0.65	0.38	320
Low Average Transporter	0.50-0.64	0.39-0.48	(320)-(600)
Low Transporter	0.34-0.49	0.49-0.61	(600)-(1,276)

- **Na dipping** หมายถึง การลดลงของปริมาณ โซเดียมในน้ำยาล้างไตเป็นเวลา 1 ชั่วโมงจากการ
- **Kt/V Urea** หมายถึง อัตราส่วนที่แสดงถึงค่าความพอเพียงของการล้างไตคำนวณได้จากค่าการขจัดยูเรียจากพลาสมาหารด้วยค่าการกระจายตัวของยูเรียในร่างกาย
- **Total Creatinine Clearance (CCr)** หมายถึง ค่าที่แสดงถึงความพอเพียงของการขจัด creatinine คำนวณได้จากผลรวมของค่าการขจัด creatinine ทางไตกับค่าการขจัด creatinine ทางเยื่อผนังช่องท้อง
- **Dialysate CA 125** คือ glycoprotein มีมวลโมเลกุล 220 kDa พบได้ในเซลล์ที่พัฒนามาจาก coelomic epithelium เช่น mesothelial cells ซึ่งเป็นเซลล์เดี่ยวในเยื่อผนังช่องท้องที่สามารถสร้างสาร CA125 ได้ ปริมาณสาร CA125 ปกติที่วัดได้ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องค้างคืนอยู่ในช่วงระหว่าง 5.2-76 U/ml
- **GFR** หมายถึง ค่าการกรองของเสียของไตโดยคิดจากปริมาณปัสสาวะที่กรองผ่านไตในหนึ่งนาที (ml/min)
- **Peritoneal membrane dysfunction** หมายถึงความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องวัดจากการทดสอบ modified peritoneal equilibrium test และ dialysate CA125
- **Direct renin inhibitor (DRI)** หมายถึงยาที่จับกับ renin โดยออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเปลี่ยน Angiotensinogen เป็น Angiotensin เช่น ยาออลิสไคเรน
- **Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)** หมายถึงยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin converting enzyme ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน Angiotensin I เป็น Angiotensin II
- **Angiotensin receptor blocker (ARB)** หมายถึงยาที่จับกับ Angiotensin receptor ทำให้ Angiotensin II ไม่สามารถกระตุ้น receptor ได้ เช่น ยาโลซาทาน

3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

3.4.1 ตัวแปรตามในงานวิจัยนี้

Na dipping, D/P creatinine, D/D0 glucose, appearance rate of dialysate CA125, net ultrafiltration, serum albumin, 4-hour dialysate albumin, 24-hr urine protein, GFR, urine volume

3.4.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

- วิธีการทำ modified PET ใช้น้ำยาล้างไต 3.86% glucose โดยวิธีตาม Twardowski และปรับปรุงโดย Krediet^[22,73], วัดปริมาณน้ำยาล้างไตโดยการชั่งน้ำหนักพร้อมถุงน้ำยาและหักลบน้ำหนักถุงน้ำยาเปล่า
- ค่าครีตินินวัดโดยวิธี picric acid-modified Jaffe method และ ตัวอย่างตัวอย่างจากน้ำยาล้างไตต้อง corrected for glucose level (a factor of 0.00042)
- ค่ากลูโคสวัดโดยใช้ enzymatic methods
- การประเมินการแลกเปลี่ยนน้ำและสารต่างๆผ่านเยื่อผนังช่องท้อง ใช้การคำนวณหาค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, Na dipping , Kt/V Urea, Total Creatinine Clearance (CCr)
- Dialysate CA125 วัดโดยใช้ commercial microparticle enzyme chemiluminescent immunoassay (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, U.S.A.) มีค่า sensitivity 0.61-5,000 U/ml และ intra-assay coefficient of variation น้อยกว่า 10% และ normalize กับ ultrafiltration volume และ เวลา มีหน่วยเป็น U/min
- GFR ใช้วิธีตรวจ 24 h urine for creatinine และ urea โคนค่า GFR คำนวณได้จากค่าเฉลี่ยของ daily creatinine clearance และ urea clearance มีหน่วยเป็น ml/min

3.5 สิ่งแทรกแซง (Intervention)

ขอความยินยอมจากอาสาสมัครและinform consent ก่อนเริ่มงานวิจัย

แบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะ คือ ระยะก่อนการแบ่งกลุ่ม, ระยะหลังการแบ่งกลุ่มและระยะหลังจบการศึกษา

1. ระยะก่อนการแบ่งกลุ่ม (pre-randomization period)

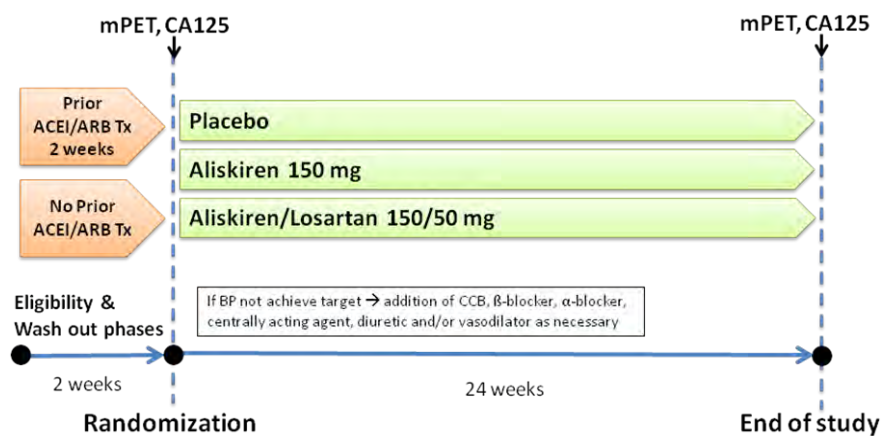
ใช้ระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา แจงข้อมูลและขอความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยผู้ป่วยที่ปัจจุบันได้รับยากลุ่ม ACEI, ARB หรือ aldosterone ให้ผู้ป่วยหยุดยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ (washout phase) และให้ยาในการควบคุมความดันโลหิต ในกลุ่มอื่นทดแทน ได้แก่ CCB, α -blockers หรือ vasodilators ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาในกลุ่มดังกล่าว สามารถ randomization ได้โดยไม่ต้องมีระยะหยุดยา

2. ระยะหลังการแบ่งกลุ่ม (post-randomization period)

จำแนกผู้ป่วย (randomization) เป็น 3 กลุ่ม โดยการสุ่มด้วยวิธี block randomization ที่เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการทดสอบประสิทธิภาพของผนังช่องท้องด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test , dialysate CA125 หลังจากนั้นผู้ป่วยแบ่งเป็น 3 กลุ่มโดยการสุ่มด้วยวิธี block of 3 randomization (1 : 1 : 1, placebo : aliskiren : aliskiren/losartan) ติดตามอาการผู้ป่วย 2-4 สัปดาห์แรกดูผลแทรกซ้อนของการให้ยา และระดับความดันโลหิตสูง

การให้ยาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย (แผนภูมิที่ 1) มีดังนี้

- **กลุ่ม 1** : ผู้ป่วยที่ได้รับยา placebo 1 เม็ดรับประทานตอนเช้าและ 1 เม็ดรับประทานตอนเย็น (control group)
- **กลุ่ม 2** : ผู้ป่วยที่ได้รับยา aliskiren ขนาด 150 mg วันละครั้งตอนเช้า และ placebo 1 เม็ดรับประทานวันละครั้งตอนเย็น (aliskiren group)
- **กลุ่ม 3** : ผู้ป่วยที่ได้รับยา aliskiren ขนาด 150 mg วันละครั้งตอนเช้า และ losartan ขนาด 50 mg วันละครั้งตอนเย็น (combination group)



แผนภูมิที่ 1: แสดงขั้นตอนวิธีการวิจัย การให้ยาเพื่อชะลอความเสื่อมของผนังช่องท้อง

ผู้ป่วยที่ได้รับยาจนครบ 24 สัปดาห์ จะได้ทำการตรวจผนังช่องท้องครั้งที่ 2 ด้วยวิธี modified peritoneal equilibrium test, dialysate CA125

3. ระยะเวลาหลังจบการศึกษา (post-study period)

หลังจากสิ้นสุดการวิจัย ผู้วิจัยจะหยุดยาในการวิจัยและ ปรับยาความดันตัวอื่นเพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90

การประเมินประสิทธิภาพ (Efficacy assessments)

- น้ำยาล้างไตทางช่องท้องและเลือด ตรวจ modified peritoneal equilibrium test วัดค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, Na dipping, ultrafiltration, weekly creatinine clearance, Kt/V, appearance rate of dialysate CA125, serum albumin, albumin excretion
- น้ำยาล้างไตทางช่องท้องค้างท้องตรวจ dialysate CA125
- ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตรวจ urine volume, GFR

การประเมินความปลอดภัย (Safety assessments)

- ผลข้างเคียง (adverse events)
- ตรวจร่างกาย
- วัดสัญญาณชีพ (vital signs)
- ตรวจทางห้องปฏิบัติการ (hematology, blood chemistry, urine measurement, HbA1C, lipid profile)

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางป้องกันแก้ไข

- ยา aliskiren และ losartan มีข้อมูลที่แสดงว่าอาจมีผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน สำหรับผลข้างเคียงด้านอาการ ไอและภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนพบได้น้อย นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดอาจพบอาการข้างเคียงและความไม่สบายซึ่งพบได้น้อยซึ่งไม่แตกต่างกับผู้ที่ไม่ได้รับยาได้แก่ อาการปวดศีรษะ คัดจมูก ไอ ท้องเสีย วิงเวียน หรือ ผื่นคัน
- นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดสามารถมีผลต่อการตั้งครรภ์ได้ ดังนั้นผู้ป่วยหญิงทุกรายจะต้องคุมกำเนิดและมีการตรวจการตั้งครรภ์กรณีที่สงสัยว่ามีการตั้งครรภ์ในผู้ป่วยที่คุมกำเนิดโดยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การทำหมัน
- ระหว่างที่อยู่ใน โครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของผู้ร่วมวิจัยอย่างใกล้ชิดและสามารถแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ใน โครงการวิจัย

โดยแนวทางในการป้องกันแก้ไขมีดังนี้

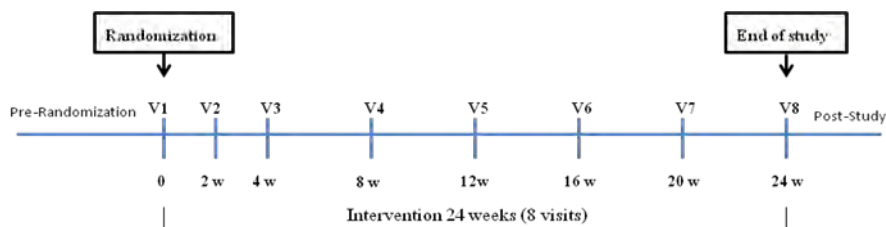
1. แจ้งข้อมูลแก่ผู้ร่วมวิจัยก่อนทำการวิจัย
2. กรณีมีอาการผิดปกติใด ๆ ผู้ร่วมวิจัยสามารถติดต่อผู้ทำวิจัยได้ตามเบอร์และที่อยู่ที่แนบในเอกสารชี้แจง

3. หากมีความเสียหายใดๆอันเกิดจากยาหรืองานวิจัย ผู้ทำการวิจัยยินดีชำระค่าเสียหายทั้งหมด

การตรวจติดตาม

นัดตรวจติดตาม (แผนภูมิที่ 2) ทุก 2 สัปดาห์ รวม 2 ครั้ง เพื่อดูระดับความดันโลหิต และผลข้างเคียงหลังจากการรักษาหลังจากนั้นตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ จนครบ 24 สัปดาห์ (หลังจาก 4 สัปดาห์แรกสามารถปรับระยะเวลาในการตรวจติดตามได้ ในช่วง 2-8 สัปดาห์ขึ้นกับอาการ, ความสะดวกของผู้ป่วย และความเหมาะสมในแต่ละสถานที่)

การปรับลดความดันในระยะหลังการแบ่งกลุ่ม มีเป้าหมายให้ระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทแต่มากกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท โดยถ้าระดับความดันสูงกว่าเป้าหมายให้เพิ่มยาในกลุ่ม CCB, α -blockers หรือ vasodilators แต่ถ้าความดันต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดให้ลดยาในกลุ่ม CCB, α -blockers หรือ vasodilators ที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่



แผนภูมิที่ 2: แสดงการนัดตรวจติดตามผู้ป่วยในระยะหลังการแบ่งกลุ่ม

การถอนตัวจากงานวิจัย

- ผู้ป่วยมีความต้องการถอนตัว
- ผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจติดตามหรือขาดยานานกว่า 2 สัปดาห์
- ผู้ป่วยที่มีผลแทรกซ้อนรุนแรงจากการได้รับยาระหว่างการวิจัยอันได้แก่ แพ้ยา รุนแรง หรือ ค่า serum potassium มากกว่าเท่ากับ 5.5 mEq/L โดยไม่สามารถรักษาให้ต่ำกว่าระดับนี้ได้
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในช่องท้อง, มีภาวะป่วยรุนแรงจนไม่สามารถรับประทานยาได้, ตั้งครรภ์ หรือ เสียชีวิต

Compliance improving strategies

- อธิบายพร้อมทั้งแจกเอกสารการปฏิบัติตัวและการกินยา ซึ่งแจ้งข้อดีถ้ารับประทานยาสม่ำเสมอ
- จัดเตรียมภาชนะบรรจุยามีฉลากวิธีกินยาชัดเจน และสามารถพกพาได้
- ให้คำชมเชยสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยาสม่ำเสมอ

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา โรงพยาบาลนนทบุรี ราชธานี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลสมุทรปราการ
2. ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย โดยมีพยาบาลวิชาชีพที่ถูกคัดเลือกในแต่ละศูนย์วิจัยเป็นผู้ช่วยและประสานงาน

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- 3.7.1 การสรุปข้อมูล: ข้อมูลเชิงปริมาณและวัดผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
- 3.7.2 การนำเสนอข้อมูล: ตารางและกราฟเปรียบเทียบ
- 3.7.3 การทดสอบสมมติฐาน: ใช้ข้อมูลในรูปแบบ per-protocol analysis

ก. การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูล

: ข้อมูล 3 ชุด ใช้ oneway ANOVA

: ข้อมูล 2 ชุด ใช้ paired และ unpaired t-test

ค. กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ง. การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 19

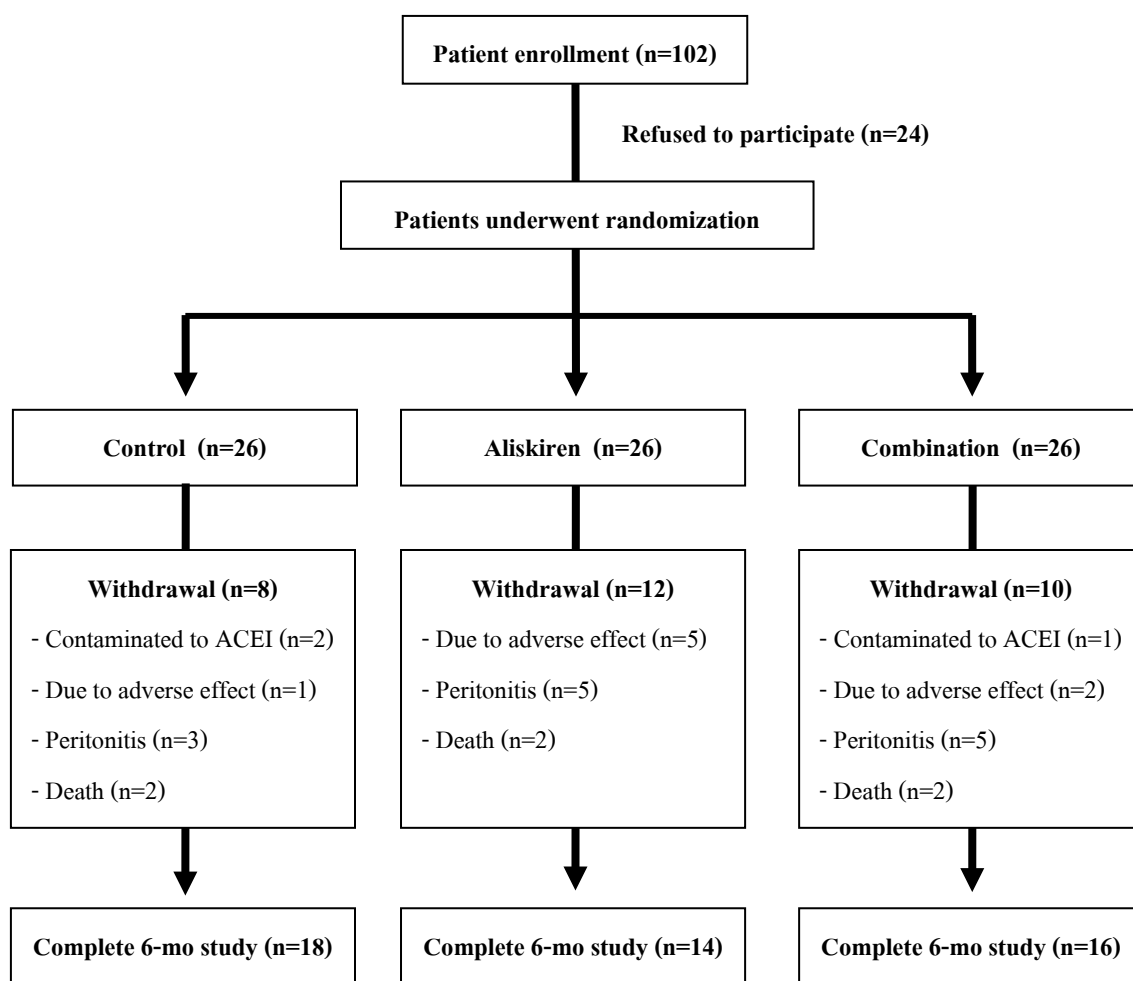
3.8 การลงทะเบียนงานวิจัย (Registration)

ได้ทำการลงทะเบียนงานวิจัยใน website: ClinicalTrials.gov รหัสงานวิจัย NCT01305850

บทที่ 4

ผลของการวิจัย(Result)

4.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



แผนภูมิที่ 3: แสดงจำนวนผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

การศึกษานี้เริ่มเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่เดือนมิถุนายน พศ .2553 ถึงสิ้นเดือนมีนาคม พศ.2554 โดยมีโรงพยาบาลที่เข้าร่วมทั้งหมด 8 โรงคือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ โรงพยาบาลฉะเชิงเทรา โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลเลิดสิน และโรงพยาบาลสมุทรปราการ มีผู้ป่วยส่งไตทางช่องท้อง 102 รายที่

เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา ผู้ป่วย 24 รายปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา เหลือผู้ป่วย 78 รายเข้าร่วมการศึกษา แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มแรกคือกลุ่มควบคุม (control group) ได้รับความยา placebo 26 ราย กลุ่มที่สองคือกลุ่ม aliskiren ได้รับความยา aliskiren 26 รายและกลุ่มที่สาม คือกลุ่ม combination ได้รับความยา combination 26 ราย ระหว่างทำการศึกษาจำนวนผู้ป่วยออกจากการศึกษาที่กำหนด ทั้งหมด 30 ราย โดยอยู่ในกลุ่มควบคุม 8 ราย กลุ่ม aliskiren 12 รายและกลุ่ม combination 10 ราย ทำให้เหลือผู้ป่วยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา 18, 14 และ 16 ราย ตามลำดับ สาเหตุที่สำคัญที่สุดที่ทำให้ต้องออกจากการศึกษา ก่อนกำหนดคือ ภาวะการติดเชื้อในช่องท้อง (แผนภูมิที่ 3)

4.2 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 78 ราย สุ่มแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มด้วยวิธี block randomization พบว่าไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม (ตารางที่ 8) ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ยในช่วง 50-60 ปี ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องอยู่ที่ 6-8 เดือน โดยสาเหตุหลักของไตวายเรื้อรังเกิดจากเบาหวานร้อยละ 50-60 สาเหตุรองลงมาคือไม่ทราบสาเหตุ นอกจากความดันโลหิตสูงแล้วโรคที่พบร่วมด้วยส่วนใหญ่คือโรคเบาหวานและไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยาลดความดันโลหิตจำนวน 3 ชนิดขึ้นไปโดยเป็นกลุ่ม calcium channel blocker และยาขับปัสสาวะเป็นหลัก โดยค่าเฉลี่ยความดันหลอดเลือดแดง (MAP) อยู่ในช่วง 106-114 มิลลิเมตรปรอท พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80-90) มีระดับภาวะโภชนาการอยู่ในเกณฑ์ที่ดี คือมีระดับ serum albumin อยู่ในช่วง 3.4-3.6 และมีค่า SGA ระดับ A เมื่อประเมินการทำงานของไตพบว่า ค่าเฉลี่ยของ GFR และค่าเฉลี่ยปริมาณปัสสาวะในกลุ่มควบคุมสูงกว่ากลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination คือ 3.2, 1.8 , 1.3 มิลลิลิตรต่อนาที และ 776, 576, 522 มิลลิลิตรต่อวัน ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย

Characteristics	Control (n=26)	Aliskiren (n=26)	Combination (n=26)	<i>p</i> -value
Age –yr. mean (SD)	54.4 (16.71)	54.6 (13.41)	58.2 (9.82)	NS
Sex –female (%)	10 (38.5)	15 (57.7)	14 (53.8)	NS
Time start PD –mo. mean (SD)	7.4 (5.4)	8.2 (5.0)	6.5 (4.9)	NS
Cause of ESRD – no.(%)				
● DN	16 (61.5)	13 (50)	13 (50)	NS
● CGN	1 (3.8)	0 (0)	1 (3.8)	NS
● Obstructive uropathy	1 (3.8)	0 (0)	0 (0)	NS
● Other/unknown	8 (30.7)	13 (50)	12 (42.8)	NS
Comorbidities – no.(%)				
● DM	16 (61.5)	13 (50)	13 (50)	NS
● Dyslipidemia	8 (30.7)	7 (26.9)	6 (23)	NS
● Cardiovascular disease	2 (7.6)	2 (7.6)	2 (7.6)	NS
● Cerebrovascular disease	0 (0)	3 (11.5)	1 (3.8)	NS
Number of anti-HT -no.(%)				
● 1	5 (19.2)	4 (15.4)	5 (19.2)	
● 2	7 (26.9)	4 (15.4)	10 (38.5)	
● ≥ 3	14 (53.8)	18 (69.2)	11 (42.3)	

Characteristics	Control (n=26)	Aliskiren (n=26)	Combination (n=26)	p-value
Type of anti-HT- no.(%)				
● Ca channel blocker	21 (80.7)	22 (84.6)	19 (73)	
● Beta blocker	10 (38.4)	6 (23)	5 (19.2)	
● Alpha blocker	8 (30.7)	9 (34.6)	8 (30.7)	
● Hydralazine	7 (26.9)	4 (15.3)	4 (15.3)	
● Central acting agent	0 (0)	0 (0)	3 (11.5)	
● Diuretic	22 (84.6)	21 (80.7)	18 (69.2)	
SBP-mmHg mean (SD)	145 (33.7)	156 (32.1)	157 (26.8)	NS
DBP-mmHg mean (SD)	85 (21.6)	92 (19.0)	90 (16.7)	NS
MAP-mmHg mean (SD)	105 (23.5)	114 (21.5)	112 (18.6)	NS
Serum albumin -g/dL mean (SD)	3.6 (0.53)	3.4 (0.51)	3.4 (0.49)	NS
SGA (%)				
● A	24 (92.3)	23 (88.5)	22 (84.6)	NS
● B	2 (7.7)	3 (11.5)	4 (15.4)	NS
● C	0	0	0	NS
GFR –mL/min mean (SD)	3.2 (4.42)	1.8 (3.07)	1.3 (1.35)	NS
Urine volume –mL mean (SD)	776 (722.4)	576 (511.7)	522 (486.4)	NS

4.3 ข้อมูลพื้นฐานการทำงานของเยื่อผนังหน้าท้อง

จากข้อมูลพื้นฐาน การทำงานของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาพบว่า ไม่มี ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม ชนิดของผนังหน้าท้องส่วนใหญ่คือ high average และ low average คิดเป็นร้อยละ 73-80.8 โดยมีค่า Na dipping อยู่ในเกณฑ์ปกติทั้ง 3 กลุ่ม ค่า net ultrafiltration มีค่าอยู่ในช่วง 682-739 มิลลิลิตรต่อวัน สำหรับค่า weekly peritoneal Kt/V และ ค่า weekly peritoneal CCr มีค่าเท่ากับ 1.69, 1.76, 1.79 และ 47.0, 50.6, 48.5 ลิตร ตามลำดับ (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผนังหน้าท้อง

Characteristics	Control (n=26)	Aliskiren (n=26)	Combination (n=26)	p-value
Transport type (%)				NS
- H	5 (19.2)	5 (19.2)	4 (15.4)	
- HA	9 (34.6)	14 (53.8)	10 (38.5)	
- LA	12 (46.2)	5 (19.2)	10 (38.5)	
- L	0	2 (7.7)	2 (7.7)	
Nadium dipping –mEq/L	8.8 (5.61)	7.5 (3.97)	8.6 (4.04)	NS
D/P creatinine	0.68 (0.12)	0.72 (0.13)	0.67 (0.14)	NS
D/D0 glucose	0.33 (0.06)	0.31 (0.08)	0.34 (0.08)	NS
Net UF -mL	682 (475.8)	700 (440.4)	739 (475.0)	NS
Peritoneal Kt/V, weekly	1.69 (0.32)	1.76 (0.42)	1.79 (0.35)	NS
Peritoneal CCr, weekly	47.0 (8.55)	50.6 (11.98)	48.5 (9.34)	NS

4.4 ผลการรักษาความดันโลหิต

เมื่อสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยทุกรายมีระดับความดันโลหิตเฉลี่ย (MAP) ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (ตารางที่ 10) ไม่พบความแตกต่างในค่าเฉลี่ยของ MAP ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มตลอดระยะเวลาการศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา

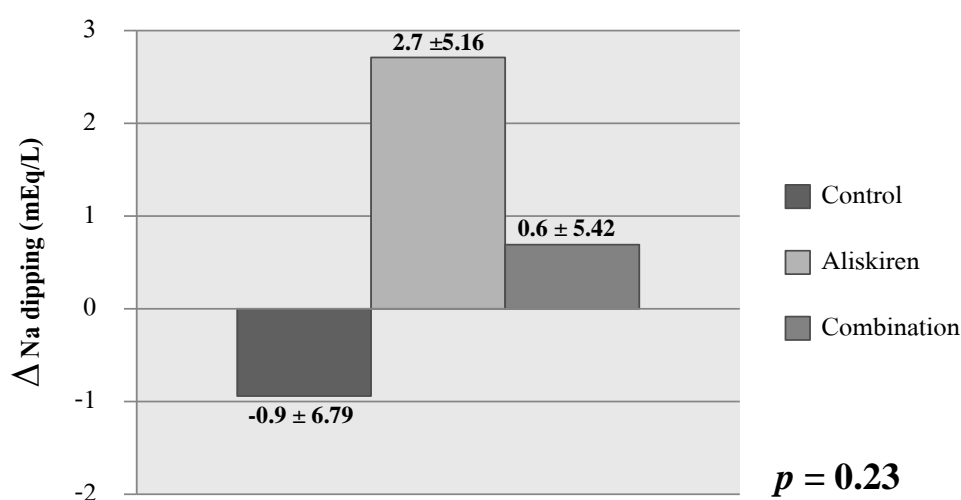
ตารางที่ 10: แสดงความดันโลหิตก่อนและหลังได้รับยาที่ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination

Blood pressure		Control (n=26)	Aliskiren (n=26)	Combination (n=26)	p-value
PreRx – mmHg Mean (SD)	SBP	145 (33)	156 (32)	157 (26)	NS
	DBP	85 (21)	92 (19)	90 (16)	NS
	MAP	105 (23.5)	114 (21.5)	112 (18.6)	NS
PostRx – mmHg Mean (SD)	SBP	146 (22)	141 (28.9)	142 (15.9)	NS
	DBP	83 (15.1)	79 (16.2)	82 (14.6)	NS
	MAP	104 (14.7)	100 (16.3)	102 (13.0)	NS

4.5 ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้อง

4.5.1 ผลลัพธ์หลัก (primary outcome)

เมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า Na dipping ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination พบการลดลงของ Na dipping ในกลุ่มควบคุม และพบการเพิ่มขึ้นของ Na dipping ในกลุ่ม aliskiren และ combination แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.9 ± 6.79) vs. 2.7 ± 5.16) vs. 0.6 ± 5.42); $p=0.23$ ตามลำดับ) (แผนภูมิที่ 4 และตารางที่ 10)



แผนภูมิที่ 4: แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า Na dipping

4.5.2 ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes)

ก. ค่า D/P creatinine

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของค่า D/P creatinine เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (0.66 ± 0.12 vs. 0.72 ± 0.12 ; $p=0.085$) ตรงกันข้ามกับกลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination ที่มีค่า D/P creatinine ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.69 ± 0.12 vs. 0.65 ± 0.06 ; $p=0.162$ และ 0.67 ± 0.10 vs. 0.67 ± 0.07 ; $p=0.767$ ตามลำดับ) เมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า D/P creatinine ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่ม aliskiren มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (0.05 ± 0.12 vs. -0.005 ± 0.07 ; $p=0.04$ ตามลำดับ)

ตารางที่ 11: แสดง primary และ secondary outcomes เมื่อสิ้นสุดการศึกษารอบ 6 เดือนในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination

Parameters	Control (N=18)				Aliskiren (N=14)				Combination (N=16)				p-value**
	Before	After	Difference	p-value*	Before	After	Difference	p-value*	Before	After	Difference	p-value*	
Na dipping (mEq/L)	10.0 (6.24)	9.0 (5.39)	-0.9 (6.79)	0.563	8.2 (3.45)	11.0 (5.61)	2.7 (5.16)	0.071	8.2 (3.69)	8.9 (3.58)	0.6 (5.42)	0.620	0.23
D/P Creatinine	0.66 (0.12)	0.72 (0.12)	0.05 (0.126)]	0.085	0.69 (0.12)	0.65 (0.06)	-0.03 (0.098)]	0.162	0.67 (0.10)	0.67 (0.07)	-0.005 (0.071)	0.767	0.04††
D/D0 Glucose	0.33 (0.06)	0.31 (0.07)	-0.02 (0.078)	0.232	0.33 (0.08)	0.35 (0.04)	0.01 (0.070)	0.524	0.32 (0.05)	0.31 (0.04)	-0.008 (0.039)	0.386	0.32
App CA125 (U/min)	47.2 (45.7)	79 (46.0)	16.7 (46.07)	0.563	45.7 (45.9)	65.6 (36.6)	3.5 (33.65)	0.763	29.9 (25.2)	56.6 (30.5)	16.7 (20.35)	0.021†	0.64
Net UF (mL/day)	563 (378.0)	684 (400.1)	96 (351.4)	0.120	628 (392.0)	946 (473.0)	160 (236.6)	0.670	792 (401.9)	889 (425.4)	220 (273.1)	0.740	0.87
Serum albumin (g/dL)	3.6 (0.58)	3.4 (0.70)	-0.23 (0.66)	0.154	3.6 (0.52)	3.5 (0.38)	-0.15 (0.52)	0.305	3.5 (0.50)	3.5 (0.48)	-0.01 (0.47)	0.876	0.54
4 hr dialysate albumin (mg/dL)	48.0 (28.2)	56.1 (32.2)	8.0 (29.92)]	0.268	49.4 (16.0)	37.5 (12.3)	-11.8 (13.55)]	0.006†	48.3 (12.3)	43.5 (14.4)	-4.7 (8.60)	0.042†	0.02††
24 hr dialysate protine (gm)	5.6 (1.55)	6.4 (2.22)	0.7 (2.45)	0.231	5.5 (1.67)	5.2 (1.64)	-0.2 (1.70)	0.549	6.2 (1.65)	6.2 (2.27)	-0.04 (1.86)	0.931	0.36
GFR (mL/min)	3.3 (14.5)	2.5 (3.58)	-0.7 (1.41)	0.029†	2.6 (3.89)	1.0 (1.27)	-1.6 (4.08)	0.154	1.2 (1.18)	0.8 (1.08)	-0.3 (0.9)	0.128	0.34
Urine volume (mL/day)	822 (648.9)	705 (508.7)	-168 (478.7)	0.250	809 (569.0)	467 (471.6)	-358 (760.1)	0.195	563 (498.0)	332 (266.8)	-302 (382.1)	0.034*	0.71

ตัวย่อ: App=Appearance rate, UF=ultrafiltration

Data were expressed as mean (SD)

* p-value for comparing pre and post treatment, ** p-value of mean difference among 3 groups,

† Statistically significant for comparing pre and post treatment, †† statistically significant for comparing mean difference among 3 groups

] Statistically significant for comparing mean difference between 2 groups

ข. ค่า D/D0 glucose

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมและกลุ่ม combination มีการลดลงของค่า D/D0 glucose เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (0.33 ± 0.06 vs. 0.31 ± 0.07); $p=0.232$ และ (0.32 ± 0.05 vs. 0.31 ± 0.04 ; $p=0.386$) ตรงกันข้ามกับกลุ่ม aliskiren ที่มีค่า D/D0 glucose เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.33 ± 0.08 vs. 0.35 ± 0.04 ; $p=0.524$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า D/D0 glucose ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.02 ± 0.07 vs. 0.01 ± 0.07 vs. -0.008 ± 0.03 ; $p=0.32$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

ค. Dialysate CA125 appearance rate

ผู้ป่วยทุกกลุ่ม มีการเพิ่มขึ้นของค่า dialysate CA125 appearance rate เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยพบว่ากลุ่ม combination มีการเพิ่มขึ้นของ dialysate CA125 appearance rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (47.2 ± 45.7 vs. 79.0 ± 46.0 ; $p=0.563$ และ (45.7 ± 45.9 vs. 65.6 ± 36.6 ; $p=0.763$ และ 29.9 ± 25.2 vs. 56.6 ± 30.5 ; $p=0.021$ ตามลำดับ) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า dialysate CA125 appearance rate ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (16.7 ± 46.0 vs. 3.5 ± 33.6 vs. 16.7 ± 20.2 ; $p=0.64$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

ง. การขับน้ำของผนังหน้าท้อง (net ultrafiltration)

ผู้ป่วยทุกกลุ่ม มีการเพิ่มขึ้นของค่า net ultrafiltration เทียบกับก่อนการรักษาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (563 ± 378 vs. 684 ± 400 ; $p=0.120$ และ 628 ± 392 vs. 946 ± 473 ; $p=0.670$ และ 792 ± 401 vs. 889 ± 425 ; $p=0.740$ ตามลำดับ) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า net ultrafiltration ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (96 ± 351 vs. 160 ± 236 vs. 220 ± 273 ; $p=0.87$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

จ. ค่า serum albumin

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีการลดลงของค่า serum albumin แต่ในกลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum albumin เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (3.6 ± 0.5 vs. 3.4 ± 0.7 ; $p=0.154$ และ 3.6 ± 0.5 vs. 3.5 ± 0.3 ; $p=0.305$ และ 3.5 ± 0.5

vs. 3.5 ± 0.4 ; $p=0.876$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า serum albumin ก่อนและหลังการรักษา ระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.23 ± 0.6 vs. 0.15 ± 0.52 vs. -0.01 ± 0.47 ; $p=0.54$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

จ. ค่า 4-hour dialysate albumin

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของค่า 4-hour dialysate albumin แต่ในกลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination มีการลดลงของค่า 4-hour dialysate albumin เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ (48.0 ± 28.2 vs. 56.1 ± 32.2 ; $p=0.268$ และ 49.4 ± 16.9 vs. 37.5 ± 12.3 ; $p=0.006$ และ 48.3 ± 12.3 vs. 43.5 ± 14.4 ; $p=0.042$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า 4-hour dialysate albumin ก่อนและหลังการรักษา ระหว่าง กลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่มควบคุมพบมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.0 ± 29.9 vs. -11.8 ± 13.5 vs. -4.7 ± 8.6 ; $p=0.02$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

ข. ค่า 24-hour dialysate protein loss

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของค่า 24-hours dialysate protein loss แต่ในกลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination มีการลดลงของค่า 24-hours dialysate protein loss เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (5.6 ± 1.5 vs. 6.4 ± 2.2 ; $p=0.231$ และ 5.5 ± 1.6 vs. 5.2 ± 1.6 ; $p=0.549$ และ 6.2 ± 1.6 vs. 6.2 ± 2.2 ; $p=0.931$) และเมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า 24-hours dialysate protein loss ก่อนและหลังการรักษา ระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.7 ± 2.4 vs. -0.2 ± 1.7 vs. -0.04 ± 1.8 ; $p=0.36$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

ค. ค่าการทำงานของไต (GFR)

ผู้ป่วยทุกกลุ่ม มีการลดลงของค่า GFR เทียบกับก่อนการรักษา โดยกลุ่มควบคุมมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.3 ± 4.5 vs. 2.5 ± 3.5 ; $p=0.029$ และ 2.6 ± 3.8 vs. 1.0 ± 1.2 ; $p=0.154$ และ 1.2 ± 1.1 vs. 0.8 ± 1.0 ; $p=0.128$ ตามลำดับ) แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า GFR ก่อนและหลังการรักษา ระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-0.7 ± 1.4 vs. -1.6 ± 4.0 vs. -0.3 ± 0.9 ; $p=0.34$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

ณ. ค่า 24-hours urine output

ผู้ป่วยทุกกลุ่ม มีการลดลงของค่า 24-hour urine output เทียบกับก่อนการรักษา โดยกลุ่ม combination มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (822 ± 648 vs. 705 ± 508 ; $p=0.250$ และ 809 ± 569 vs. 467 ± 471 ; $p=0.195$ และ 563 ± 498 vs. 332 ± 266 ; $p=0.034$ ตามลำดับ) แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบผลต่างของค่า 24-hour urine output ก่อนและหลังการรักษาระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และ กลุ่ม combination ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-168 ± 478 vs. -358 ± 760 vs. -302 ± 382 ; $p=0.71$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 11)

4.6 อาการไม่พึงประสงค์ (adverse events)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา aliskiren และกลุ่มที่ได้รับยา combination พบ adverse events ที่เกิดจากยามากกว่ากลุ่มควบคุม (ตารางที่ 12) ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ (hypotension), อาการวิงเวียน (dizziness) และอาการไอ พบ 1 รายในกลุ่มที่ได้ ยา aliskiren และอาการท้องเสีย 1 รายในกลุ่มที่ได้ยา combination โดยไม่พบอาการเหล่านี้ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม ในการศึกษานี้ไม่พบภาวะ hyperkalemia ที่รุนแรงเลยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ aliskiren และ กลุ่ม combination แต่กลับพบในกลุ่มควบคุมถึง 4 ราย และพบภาวะ hemoperitonium 1 รายในกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

การศึกษานี้ได้เฝ้าระวังความผิดปกติอื่นๆทาง metabolism โดยดูจากผลเลือด ไม่พบความผิดปกติของค่าเอนไซม์จากตับและภาวะเกลือแร่ผิดปกติในผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม

มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะ peritonitis ทั้งหมด 13 ราย โดยอยู่ในกลุ่มควบคุม 3 ราย กลุ่มได้ยา aliskiren 5 รายและกลุ่ม combination 5 ราย

ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด 6 รายโดยกระจายในทุกๆ กลุ่ม กลุ่มละ 2 ราย สาเหตุที่ทำให้เสียชีวิตพบผู้ป่วย 1 รายมีการติดเชื้อวัณโรคแพร่กระจาย มีผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย มีผู้ป่วยอีก 1 รายเสียชีวิตจากการแพ้ยา acyclovir ส่วนอีก 2 รายที่เหลือเสียชีวิตที่บ้านโดยไม่ทราบสาเหตุ

ตารางที่ 12: แสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม กลุ่ม aliskiren และกลุ่ม combination

Adverse events	Control	Aliskiren	Combination
Death	2	2	2
Peritonitis	3	5	5
Cough	-	1	-
Dizziness	-	-	2
Hypotension	-	3	3
Diarrhea	-	-	1
Serum potassium < 3.5 mEq/L	4	4	5
Serum potassium > 5.5 mEq/L	4	-	-
Technical failure	-	-	-
Hemoperitoneum	1	-	-

บทที่ 5

การอภิปรายผล (Discussion)

ภาวะ ultrafiltration failure เป็นสาเหตุที่สำคัญประการหนึ่งในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง (CAPD) มีการศึกษาทางห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองทดลองพบว่า กลไกที่สำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงของผนังหน้าท้องผ่าน local RAS ทำให้เกิด submesothelial fibrosis และ neoangiogenesis ซึ่งทำให้เกิดภาวะ ultrafiltration failure ชนิด high transportation ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางหน้าท้องมาเป็นระยะเวลานาน การศึกษาในคนในช่วง 10 ปีมานี้พบบทบาทของ ACEI และ ARB ในการชะลอความเสื่อมของผนังหน้าท้อง แต่ยังไม่มีความชัดเจนของยา DRI ในการชะลอการเสื่อมนี้ การศึกษานี้ถือว่าเป็นการศึกษาแรกที่ดูประสิทธิภาพของ DRI เพียงตัวเดียวและ DRI ให้ร่วมกับ ARB ในผู้ป่วยที่ทำ CAPD ด้วยการประเมินการทำงานของผนังหน้าท้องโดยใช้วิธี mPET โดยผลการศึกษาพบว่าค่า Na dipping ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด ultrafiltration failure ในอนาคตมีแนวโน้มที่ดีขึ้น (เพิ่มขึ้น) ในกลุ่มที่ได้รับยา DRI และกลุ่มที่ได้รับยา DRI ร่วมกับ ARB ซึ่งตรงกันข้ามกับในกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งพบว่าค่า Na dipping ลดลง โดยแนวโน้มดังกล่าวเป็นไปตามที่ผู้วิจัยคาดการณ์ไว้ แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากปริมาณผู้ป่วยที่ศึกษามี ปริมาณลดลงเพราะเข้าเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกขณะทำการศึกษาวิจัย ในส่วนผลลัพธ์รองอื่น พบการลดลงของค่า D/P creatinine ในกลุ่มที่ได้รับยา DRI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบแนวโน้มที่ดีขึ้นของค่า D/D0 glucose และ net ultrafiltration แสดงถึงความเป็นไปได้ที่ยาในกลุ่มนี้จะมียุทธผลในแง่ fluid and solute transportation ของผนังหน้าท้อง โดยการศึกษาที่พบลักษณะการเปลี่ยนแปลง ที่สอดคล้องกับการศึกษาของ ACEI และ ARB ตัวอย่างเช่น ในปีพ.ศ. 2550 Kolesnyk และคณะ^[62] ทำการศึกษา retrospective ในผู้ป่วยที่ทำ CAPD อย่างน้อย 2 ปีทั้งหมด 36 รายที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นเวลาต่อเนื่อง 2 ปีจำนวน 30 ราย พบว่ามีการขจัดสารโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งวัดเป็น mass transfer area coefficient (MTAC) ของยูเรียและครีอะตินินลดลง สองปีต่อมากลุ่มเดียวกันได้รายงานการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วยที่ทำ CAPD จำนวน 120 รายที่ได้รับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีอัตราการเกิด high transport ที่ลดลงสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยาโดยผู้ป่วยที่ได้รับยานานที่สุดอยู่ที่ 4 ปี^[51] ในปีพ.ศ. 2553 วรรณวรรณ์และคณะได้ทำการศึกษาแบบ prospective opened label โดยศึกษาในผู้ป่วยที่เริ่มทำ CAPD ภายในระยะเวลา 1 ปี จำแนกผู้ป่วยโดยวิธีการสุ่มให้ได้รับยา ACEI หรือ ACEI ร่วมกับ ARB เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้ยาความดันกลุ่มอื่น ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา RAS blockage มีค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, Na dipping และ ultrafiltration ดีขึ้น ดังนั้นอาจตั้งสมมติฐานได้ว่า ยา DRI ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ ACEI และ ARB โดยยับยั้งกลไก local

RAS ที่ผนังช่องท้อง แต่มีข้อมูลบางส่วนจากการศึกษานี้ที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของวรรณกรรม คือการประเมินในแง่โครงสร้างของผนังช่องท้องโดยใช้ค่า appearance rate of peritoneal CA125 โดยวรรณกรรมพบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ ACEI และ ARB มีการลดลงของ appearance rate of peritoneal CA125 ซึ่งการศึกษานี้พบการเพิ่มขึ้น ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่รับได้และไม่ได้ยา DRI มีข้อมูลการศึกษาในอดีตที่พบว่าค่า CA125 อาจมีปัจจัยอื่นที่รบกวนเช่น อายุ, residual renal function หรือประวัติการติดเชื้อทางช่องท้องมาก่อนซึ่งไม่ได้ถูกควบคุมในการศึกษานี้

ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังช่องท้องจากการศึกษาก่อนหน้าในปี พ.ศ.2541 โดย Coronel และคณะ^[63] ซึ่งใช้ irbesartan ขนาดเฉลี่ย 145±72 มก.ต่อวันเป็นเวลา 30 วันในผู้ป่วย 15 รายที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลานานเฉลี่ย 1-3 ปี พบว่าสามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้องและเพิ่มค่าการขจัดครีอะตินินทางผนังหน้าท้อง (peritoneal CCr) สอดคล้องกับการศึกษาของวีระศักดิ์และคณะ^[64] ซึ่งใช้ cardesartan ขนาด 8-16 มก.ต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย 7 รายที่ทำ CAPD เป็นระยะเวลานานเฉลี่ย 6 เดือนถึง 3 ปี พบว่าสามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางผนังหน้าท้อง สำหรับการศึกษานี้พบว่า DRI สามารถลด dialysate albumin loss และ 24 hours protein loss ได้ แต่ค่า serum albumin ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการประเมินในแง่การชะลอความเสื่อมของไตพบว่าการให้ยาทั้งสามกลุ่มไม่ได้มีความแตกต่างในการลดลงของค่า GFR ซึ่งงานวิจัยนี้ไม่สามารถตอบคำถามดังกล่าวได้เนื่องจากปริมาณผู้ป่วยที่ศึกษามีอยู่จำนวนน้อย

ความปลอดภัยในการใช้ยา DRI การศึกษาพบผลข้างเคียงในกา รเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยาซึ่งอาจเกิดจากข้อจำกัดในการปรับยาซึ่งการศึกษานี้ออกแบบมาให้ใช้ยาขนาดเดียว ไม่สามารถลดขนาดได้ นอกนั้นพบอาการแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงที่อาจเกิดจากยาเช่น ไอหรือท้องเสีย

จากการศึกษานี้พบอัตราการติดเชื้อทางหน้าท้องที่มาก ซึ่งภาวะดังกล่าวมีผลรบกวนการตรวจผนังหน้าท้องด้วยวิธี modified PET ทำให้ต้องคัดเอาผู้ป่วยกลุ่มนี้ออก และวิเคราะห์แบบ per-protocol analysis ทำให้ปริมาณผู้ป่วยที่ใช้ในการแปลผลลดลงจากที่คำนวณไว้ก่อนเริ่มวิจัย ส่งผลให้การศึกษางานอย่างแม้จะ พบการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา DRI แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ การศึกษานี้ไม่สามารถตอบคำถามว่าการให้ monotherapy หรือ ร่วมกับ ARB วิธีไหนเป็นวิธีที่ดีกว่า เนื่องจากผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนน้อย

ในแง่ของรูปแบบการศึกษาซึ่งเป็นการศึกษา แบบ multicenter study พบข้อดีคือสามารถลดการ bias ที่เกิดจาก single center study ได้ และข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วย สามารถนำมาใช้ได้อย่างกว้างขวาง (generalizability) เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วม ร้อยละ 90 เป็นผู้ป่วยที่รักษาโดยใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ซึ่งตรงกับประชากรผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องในปัจจุบัน แต่อุปสรรคในการศึกษา

คือ 1.) ความแตกต่างในแนวทางตรวจติดตาม โดยผู้วิจัยหลักแก้ปัญหาโดยการทำ clinical trial protocol แจกในทุกสถาบันที่เข้าร่วมการศึกษาคั้งนี้ร่วมกับมีการนัดประชุมแพทย์และพยาบาลเพื่อทำความเข้าใจก่อนเริ่มโครงการวิจัย รวมถึงการคุยประสานงานตลอดการวิจัยทางโทรศัพท์ 2.) การเก็บรวบรวมข้อมูลและจัดส่ง ผู้วิจัยหลักได้ให้พยาบาลแต่ละสถาบันเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล สำหรับการจัดส่งข้อมูลรวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญที่นำมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำโดยการติดต่อ messenger ให้มาส่งทำให้ลดความยุ่งยากในการจัดส่งได้พอสมควร

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

การบริหารยา DRI สามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าห้องในผู้ป่วยที่เพิ่งทำการล้างไตทางหน้าท้องพบว่า

1. การแลกเปลี่ยนของเสียของผนังหน้าห้อง (solute transport) โดยพบค่า D/P creatinine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา DRI เพียงอย่างเดียว
2. การขับน้ำออกจากร่างกาย (water clearance) โดยพบค่า Na dipping และ net ultrafiltration มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
3. การสูญเสีย albumin ทางผนังช่องท้อง ซึ่งมีการศึกษาพบความสัมพันธ์กับภาวะโภชนาการ พบค่า dialysate albumin loss ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยกลไกเชื่อว่ายา DRI ออกฤทธิ์ยับยั้ง local RAS ที่ผนังช่องท้อง ทางผู้วิจัยเชื่อว่ากลไกดังกล่าวมีลักษณะไปในทางเดียวกันกับการให้ ACEI หรือ ARB โดยช่วยลดขบวนการการเกิด fibrosis และ neoangiogenesis

ในแง่การชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตพบว่าการ บริหารยา DRI หรือ DRI ร่วมกับ ARB ไม่สามารถช่วยชะลอความเสื่อมของไตที่เหลืออยู่เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม

การวิจัยนี้ไม่พบประโยชน์เพิ่มเติมจากการบริหารยา DRI ร่วมกับ ARB ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าถ้าต้องการที่จะชะลอความเสื่อมของผนังหน้าห้องแนะนำให้ DRI อย่างเดียว มากกว่าการให้ร่วมกับยา ARB

การบริหารยา DRI หรือ DRI ร่วมกับ ARB ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง ควรระมัดระวังเรื่องภาวะวิงเวียนหรือความดันโลหิตลดต่ำลง ดังนั้นการตรวจวัดความดันในช่วงแรกของการให้ยามีความจำเป็น ส่วนผลข้างเคียงในแง่อื่นไม่ได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอก

บทที่ 7

ข้อเสนอแนะ

(Suggestion for further work)

เนื่องจากระยะเวลาในการได้รับยาเป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งต่อผลการรักษา ดังนั้นควรทำการติดตามการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อเป็นระยะเวลาที่นานขึ้น นอกจากนี้ควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วย ขึ้นเนื่องจาก drop out rate ที่สำคัญคือการเกิด peritonitis สำหรับการศึกษาระยะยาวในแง่ของภาวะโภชนาการนั้น ควรทำการเก็บข้อมูลในส่วนของ subjective และ objective assessment เช่น anthropometry หรือ biochemistry เป็นต้น รวมถึงประเมินความสัมพันธ์ในแง่ของการใช้ยา ยับยั้งระบบ RAS กับภาวะโภชนาการและอัตราการเกิดทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีการกระตุ้นขบวนการอักเสบในร่างกายจากภาวะต่างๆเช่น uremia หรือ bioincompatibility ของน้ำยาล้างไตเป็นต้น ทำให้มี ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่มากกว่า คนปกตินำไปสู่การเกิด MIA syndrome (malnutrition, inflammation และ atherosclerosis) และอัตราการทุพพลภาพมากขึ้น

ในการยืนยันผลที่เกิดจากการยับยั้ง RAS ว่าเกิดขึ้นจริงอย่างมีประสิทธิภาพอาจทำการส่งระดับ plasma renin activity และ plasma aldosterone นอกจากนี้ในปัจจุบันมี commercial kit สำหรับใช้ตรวจ cytokine marker ต่างๆ และเนื่องจาก TGF- β เป็น marker ที่สำคัญในกระบวนการเกิด fibrosis จึงอาจใช้วิธีตรวจติดตามจากการเปลี่ยนแปลงของค่าดังกล่าวร่วมด้วย

สำหรับการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงในด้านกายภาพนั้นอาจเพิ่มการตรวจดูปริมาณ exfoliated mesothelial cell ที่หลุดลอกออกมาควบคุมคู่ไปกับการตรวจค่า dialysate CA125 เพื่อบอกถึง mesothelial cell mass อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากนี้ในขั้นตอนของการตรวจ dialysate CA125 สามารถทำการตรวจโดยใช้น้ำยาจากการทำ mPET ได้และนำมาคำนวณ dialysate CA125 appearance rate ซึ่งจะช่วยลดความคลาดเคลื่อนจากการบันทึกระยะเวลาล้างน้ำยาในช่องท้องในผู้ป่วยบางรายได้

สำหรับข้อเสนอแนะในการทำ multicenter study ผู้วิจัยหลักควรศึกษารูปแบบการวิจัยที่ง่ายในการศึกษาและตรวจติดตาม ซึ่งสามารถปรับให้เหมาะสมกับสถานที่ต่างๆได้ โดยไม่รบกวนต่อผลลัพธ์ การวิจัย เนื่องจาก บทเรียนจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า เจ้าหน้าที่ แต่ละโรงพยาบาลมี งานปัจจุบันที่มากอยู่แล้วดังนั้นถ้าการศึกษาทำอย่างลำบากมาก อาจทำให้คุณภาพการตรวจติดตามลดลง ในบางกรณีอาจจำเป็นต้องจ้างบุคคลอื่นมาช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลมากขึ้น

รายการอ้างอิง

1. ทวี ศิริวงศ์ . Update on CKD Prevention: Strategies and Practical Points. ใน **Textbook of peritoneal dialysis** 2007.
2. Smit W, Schouten N, van den Berg N, Langedijk MJ, Struijk DG, Krediet RT. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study. **Perit Dial Int.** 2004;24(6):562-70.
3. Yao Q, Qian JQ, Lin XH, Lindholm B. Inhibition of the effect of high glucose on the expression of Smad in human peritoneal mesothelial cells. **Int J Artif Organs.** 2004;27(10):828-34.
4. Duman S. The renin-angiotensin system and peritoneal dialysis. **Perit Dial Int.** 2004;24(1):5-9.
5. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. **Nephrol Dial Transplant.** 2009;24(1):272-7.
6. Anderson S, Komers R. Aliskiren combined with losartan in diabetes and nephropathy. **N Engl J Med.** 2008;359(10):1069; author reply -70.
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. **Nephrol Dial Transplant.** 2009;24(5):1663-71.
8. Eiam-Ong S, Kanjanabuch T, Tungsanga K, Lumlertgul D, Chittinandana A, Thanakitcharu P. Biocompatibility and Prevention. In **Text book of Peritoneal Dialysis.** 1 ed 2002. p. 591-768.
9. Lukas G, Brindle SD, Greengard P. The route of absorption of intraperitoneally administered compounds. **J Pharmacol Exp Ther.** 1971;178(3):562-4.
10. Nolph KD, Ghods AJ, Van Stone J, Brown PA. The effects of intraperitoneal vasodilators on peritoneal clearances. **Trans Am Soc Artif Intern Organs.** 1976;22:586-94.
11. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium and its reactions: a review. **Crit Rev Toxicol.** 1982;10(2):81-144.
12. Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, Gaggiotti E, Capotondo L, Rossi P, et al. Morphology of the peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron.** 1986;44(3):204-11.

13. Gotloib L, Mines M, Garmizo AL, Vaarka I. Hemodynamic effects of increasing intraabdominal pressure in peritoneal dialysis. **Perit Dial Bull.** 1981;1:41-2.
14. Flessner MF, Schwab A. Pressure threshold for fluid loss from the peritoneal cavity. **Am J Physiol.** 1996;270(2 Pt 2):F377-90.
15. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. **Nephrol Dial Transplant.** 1999;14(6):1541-9.
16. Flessner MF. The importance of the interstitium in peritoneal transport. **Perit Dial Int.** 1996;16 Suppl 1:S76-9.
17. Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. **Circ Res.** 1963;12:399-414.
18. Kondo T, Takeuchi K, Doi Y, Yonemura S, Nagata S, Tsukita S. ERM (ezrin/radixin/moesin)-based molecular mechanism of microvillar breakdown at an early stage of apoptosis. **J Cell Biol.** 1997;139(3):749-58.
19. Bonelli G, Sacchi MC, Barbiero G, Duranti F, Goglio G, Verdun di Cantogno L, et al. Apoptosis of L929 cells by etoposide: a quantitative and kinetic approach. **Exp Cell Res.** 1996;228(2):292-305.
20. Boe R, Gjertsen BT, Doskeland SO, Vintermyr OK. 8-Chloro-cAMP induces apoptotic cell death in a human mammary carcinoma cell (MCF-7) line. **Br J Cancer.** 1995;72(5):1151-9.
21. Gotloib L, Bar Sella P, Jaichenko J, Shustack A. Ruthenium-red-stained polyanionic fixed charges in peritoneal microvessels. **Nephron.** 1987;47(1):22-8.
22. Krediet RT. The physiology of peritoneal solute transport and ultrafiltration. In Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, editors. **Textbook of peritoneal dialysis.** 2 ed 2000. p. 135-72.
23. Ronco C. Limitations of peritoneal dialysis. **Kidney Int Suppl.** 1996;56:S69-74.
24. Ronco C BA, . La Greca G, . The peritoneal dialysis system. . **Nephrol Dial Transplant** 1998 13 Suppl 6:94-9.
25. Mactier R, Khanna R. Peritoneal lymphatics. In Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, editors. **Textbook of peritoneal dialysis** 2000. p. 173-92.

26. Hruza Z. Connective tissue. In: Kaley G, Altura BM, editors. **Microcirculation**: University Park Press; 1977. p. 167-83.
27. Gotloib L, Shostack A, Jaichenko J. Ruthenium-red-stained anionic charges of rat and mice mesothelial cells and basal lamina: the peritoneum is a negatively charged dialyzing membrane. **Nephron**. 1988;48(1):65-70.
28. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, สมชาย เอี่ยมอ่อง. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. ใน เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, เกรียง ตั้งสง่า, สมชาย เอี่ยมอ่อง, editors. **Practical dialysis 2002**. p. 591-767.
29. Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. **Am J Kidney Dis**. 1999;33(1):105-10.
30. Haar JL, Ackerman GA. A phase and electron microscopic study of vasculogenesis and erythropoiesis in the yolk sac of the mouse. **Anat Rec**. 1971;170(2):199-223.
31. La Milia V, Pozzoni P, Virga G, Crepaldi M, Del Vecchio L, Andrulli S, et al. Peritoneal transport assessment by peritoneal equilibration test with 3.86% glucose: a long-term prospective evaluation. **Kidney Int**. 2006;69(5):927-33.
32. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. **Nephrol Dial Transplant**. 1996;11(3):498-506.
33. Mortier S, De Vriese AS, Lameire N. Recent concepts in the molecular biology of the peritoneal membrane - implications for more biocompatible dialysis solutions. **Blood Purif**. 2003;21(1):14-23.
34. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. **J Am Soc Nephrol**. 2002;13(2):470-9.
35. Williams JD, Craig KJ, von Ruhland C, Topley N, Williams GT. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. **Kidney Int Suppl**. 2003 (88):S43-9.

36. Albrektsen GE, Wideroe TE, Nilsen TI, Romundstad P, Radtke M, Hallan S, et al. Transperitoneal water transport before, during, and after episodes with infectious peritonitis in patients treated with CAPD. **Am J Kidney Dis.** 2004;43(3):485-91.
37. Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Russell LH, Naish PF, Russell GI. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int.** 1999;19 Suppl 2:S91-4.
38. Breborowicz A, Oreopoulos DG. Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. **Perit Dial Int.** 1995;15(7 Suppl):S76-85; discussion S-6.
39. Heimbürger O, Waniewski J, Weryński A, Lindholm B. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. **Kidney Int.** 1992;41(5):1320-32.
40. Tzamaloukas AH. Peritoneal toxicities of hypertonic dextrose dialysate. **Adv Perit Dial.** 1999;15:217-21.
41. Jorres A, Bender TO, Witowski J. Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium. **Perit Dial Int.** 2000;20 Suppl 5:S19-22.
42. Chan TM, Yung S. Studying the effects of new peritoneal dialysis solutions on the peritoneum. **Perit Dial Int.** 2007;27 Suppl 2:S87-93.
43. Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, et al. Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. **Kidney Int.** 1997;51(1):182-6.
44. Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA. Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. **Adv Perit Dial.** 1990;6:3-12.
45. Candido R, Burrell LM, Karin A, Jandeleit D, Copper ME. Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner BM, editor. **Brenner and Rector's The Kidney** 7ed 2004. p. 663-726.
46. Ardaillou R, Chansel D. Synthesis and effects of active fragment of angiotensin II. . **Kidney Int** 1998;52:1458-68.

47. Touyz RM, Schiffrin EL. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells. **Pharmacol Rev.** 2000;52(4):639-72.
48. Wang AY, Wang M, Woo J, Law MC, Chow KM, Li PK, et al. A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. **Kidney Int.** 2002;62(2):639-47.
49. Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **J Am Soc Nephrol.** 2001;12(11):2450-7.
50. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. **Nephrol Dial Transplant.** 2003;18(5):977-82.
51. Li PK, Chow KM. The cost barrier to peritoneal dialysis in the developing world--an Asian perspective. **Perit Dial Int.** 2001;21 Suppl 3:S307-13.
52. Li PK, Cheng YL. Therapeutic options for preservation of residual renal function in patients on peritoneal dialysis. **Perit Dial Int.** 2007;27 Suppl 2:S158-63.
53. Li PK, Chow KM, Wong TY, Leung CB, Szeto CC. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. **Ann Intern Med.** 2003;139(2):105-12.
54. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. **Am J Kidney Dis.** 2004;43(6):1056-64.
55. Stenvinkel P, Andersson P, Wang T, Lindholm B, Bergstrom J, Palmblad J, et al. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor-alpha production in advanced chronic renal failure? **J Intern Med.** 1999;246(5):503-7.
56. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. **N Engl J Med.** 2000;342(18):1350-8.

57. Rizkalla B, Forbes JM, Cooper ME, Cao Z. Increased renal vascular endothelial growth factor and angiopoietins by angiotensin II infusion is mediated by both AT1 and AT2 receptors. **J Am Soc Nephrol.** 2003;14(12):3061-71.
58. Noh H, Kim HJ, Yu MR, Ha H, Lee HB. Renin angiotensin system in human peritoneal mesothelial cells [Abstract]. **J Am Soc Nephrol.** 2003;14:218A.
59. Sauter M, Cohen CD, Wornle M, Mussack T, Ladurner R, Sitter T. ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells. **Perit Dial Int.** 2007;27(2):167-72.
60. Coronel F, Hortal L, Naranjo P, Cruceyra A, Barrientos A. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. **Nephron.** 1989;51(3):443.
61. Ripley EB, Gehr TW, Kish CW, Sica DA. Hormonal, blood pressure, and peritoneal transport response to short-term ACE inhibition. **Perit Dial Int.** 1994;14(4):378-83.
62. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int.** 2007;27(4):446-53.
63. Coronel F, Berni A, Cigarran S, Calvo N, Herrero JA. Effects of angiotensin II receptor blocker (irbesartan) on peritoneal membrane functions. **Adv Perit Dial.** 2004;20:27-30.
64. Virasak. The Effect of Angiotensin II Receptor Blocker on Peritoneal Membrane Transports in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. **J Med Assoc Thai.** 2006;89(Suppl 2):S188-95.
65. Agraharkar M, Du Y MW, Henry S, Kuo TF, Ahuja T. Angiotensin II receptor blockade (ARB) and peritoneal protein loss in peritoneal dialysis patients [Abstract]. **J Am Soc Nephrol** 2003;14:858A.
66. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. **Lancet.** 2006;368(9545):1449-56.
67. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. **Circulation.** 2009;119(4):530-7.

68. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, et al. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. **Kidney Int.** 1995;48(3):866-75.
69. Haraldsson B. Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. **Kidney Int.** 1995;47(4):1187-98.
70. Davies SJ. Peritoneal solute transport--we know it is important, but what is it? **Nephrol Dial Transplant.** 2000;15(8):1120-3.
71. Ho-dac-Pannekeet MM. Peritoneal fluid markers of mesothelial cells and function. **Adv Ren Replace Ther.** 1998;5(3):205-11.
72. Visser CE, Brouwer-Steenbergen JJ, Betjes MG, Koomen GC, Beelen RH, Krediet RT. Cancer antigen 125: a bulk marker for the mesothelial mass in stable peritoneal dialysis patients. **Nephrol Dial Transplant.** 1995;10(1):64-9.
73. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. **Perit Dial Int.** 2000;20 Suppl 4:S5-21.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก: ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง

ผลของยาออลิสไครเรนและโลซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยที่
 ล้างไตทางช่องท้อง : The Effect of Aliskiren and Losartan on Slowing Peritoneal
 Membrane Dysfunction in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่
 พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการ
 วิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการ
 วิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก
 การวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาส เพียงพอในการซักถาม
 ข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้น
 จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ
 ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
 และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง
 ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
 ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
 พิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ
 ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น
 โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติ
 ทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ
ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ /หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ
ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน
อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น
จากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน
โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความ
ยินยอมด้วยความเต็มใจ

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

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

ภาคผนวก ข. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

“ผลของยาอติสไคเรนและโธซาทานต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง”

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์พิชญ์ ตันตยวงศ์

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 202 ในเวลาราชการ มือถือ 086-331-4586

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4251 ในเวลาราชการ

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารฉบับนี้

คำชี้แจงเกี่ยวกับการเสื่อมของผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

การรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังด้วยวิธีล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีที่ได้ผลดีและสะดวก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนหลังฟอกไตทางช่องท้องไประยะหนึ่งจำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้วิธีการล้างไตทางเส้นเลือด เนื่องจากเกิดความเสื่อมของผนังหน้าท้องจนไม่สามารถดึงน้ำและของเสียได้เพียงพอ ปัจจุบันมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนซิสเต็ม (สำหรับยากลุ่มดังกล่าว ด้วยที่นำมาใช้ในงานวิจัยนี้ได้แก่ยาอติสไคเรน

ยาโลซาทานและยาอินาลาพริว) สามารถชะลอความเสื่อมของผนังหน้าท้อง รวมถึงชะลอ ความเสื่อมของหน้าที่การทำงานของไตที่เหลืออยู่ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยากุ่มดังกล่าวจึงก่อให้เกิดประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ยาอติสไครน ยาโลซาทาน และยาอินาลาพริว

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาผลของยาอติสไครน ยาโลซาทานและยาอินาลาพริวว่าสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้องหรือไม่

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ในประเทศไทย) คือ 100 คน

แหล่งทุนวิจัย: ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อตรวจสุขภาพร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกการรับและคืนยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย แพทย์จะอธิบายถึงผลดี, ผลเสียของการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และได้รับการตรวจประสิทธิภาพผนังหน้าท้อง รวมถึงเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับการทำงานของไต ระดับเกลือแร่ และตรวจปัสสาวะ จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้เข้าสู่กลุ่มที่หนึ่งคือกลุ่มควบคุม (ได้รับยาลดความดันกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่กลุ่มที่มีผลยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซิลแอลโดสเทอโรน) หรือกลุ่มที่สองคือได้รับยาอติสไครน หรือกลุ่มที่สามคือกลุ่มที่ได้รับยาอติสไครนร่วมกับโลซาทาน หรือกลุ่มที่สี่คือได้รับยาอินาลาพริวและโลซาทาน จากนั้นจะมีการตรวจติดตามอาการข้างเคียง ระดับความดันโลหิต ระดับเกลือแร่เป็นระยะ ผู้ป่วยจะได้รับยาขนาดดังกล่าวต่อเนื่องไปจนครบระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจประสิทธิภาพผนังหน้าท้องซ้ำเมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลา 6 เดือน เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงหลังจากได้รับยา ซึ่งในระหว่างที่ได้รับยาข้างต้นจะมีการนัดตรวจติดตามเช่นเดิมเป็นระยะ

รายละเอียดของการติดตาม

- นัดตรวจติดตามครั้งแรกหลังทำการตรวจผนังหน้าท้องและปรับยาแล้วเป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นทำการตรวจติดตามต่ออีก 2 สัปดาห์ เพื่อดูผลแทรกซ้อนหลังจากได้รับยา และตรวจติดตามต่อทุก 4-8 สัปดาห์ จนครบ 24 สัปดาห์ โดยในแต่ละครั้งที่นัดติดตามจะต้องมีการเจาะเลือดผู้ป่วยครั้งละ 10 มล. (2ช้อนชา) เพื่อทำการตรวจค่าการทำงานของไตและระดับโปแทสเซียม ยกเว้นการนัดที่ 6 เดือน จะมีการเจาะเลือด 15 มล. (3ช้อนชา) เพื่อทำการตรวจค่าการทำงานของไตและระดับโปแทสเซียม ตรวจผนังหน้าท้องและความพอเพียงของการฟอกไต

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมใน โครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยา อื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์หรือซื้อยาจากร้านขายยา หากไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาที่ท่านได้รับ ดังนั้นไม่ว่ากรณีใดก็ตาม ท่านควรแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การรับประทานยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาทั้งหมด ดังนี้

ยาอินาลาพริว โลซาทานและอริสโครเนนมีข้อมูลที่แสดงว่าอาจมีผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง ไตวายฉับพลัน สำหรับผลข้างเคียงด้านอาการไอและภาวะบวมบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนพบได้น้อย นอกจากนี้ยาทั้ง สองชนิดอาจพบอาการข้างเคียงและความไม่สบายซึ่งพบได้น้อยซึ่งไม่แตกต่างกับผู้ที่ไม่ได้รับยาได้แก่ อาการปวดศีรษะ คัดจมูก ไอ ท้องเสีย วิงเวียน หรือ ผื่นคัน ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิดกรุณาแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยของท่านในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ท่านต้องรายงานให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที

นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดสามารถมีผลต่อการตั้งครรภ์ได้ ดังนั้นผู้ป่วยหญิงทุกรายจะต้องคุมกำเนิดและมีการตรวจการตั้งครรภ์ในทุกเดือนที่มาตรวจในผู้ป่วยที่คุมกำเนิดโดยวิธีอื่นที่ไม่ใช่การทำหมัน

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืดและ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัยแพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

1. เหตุผลที่เชิญเข้าร่วมโครงการนั้นคาดหวังว่าการเข้าร่วมงานวิจัยนี้อาจชะลอความเสี่ยงของผนังหน้าท้องของผู้ป่วย ทำให้ยังคงประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องในการแลกเปลี่ยนสารและน้ำไว้และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น นอกจากนี้ผลที่ได้จากการวิจัยนี้จะสามารถใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยคนอื่นๆต่อไปในอนาคต เพื่อการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยไตวายและพัฒนาวงการแพทย์ไทยต่อไป
2. ได้รับการตรวจความพอเพียงในการล้างไตทางหน้าท้อง

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้วผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นายแพทย์พิชญ์ ดันดิยวงศ์ ที่เบอร์ 086-331-4586

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านจะได้รับยาริสไลเรน หรือ โลซาทาน หรือ อินาลาพริว ตามโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย รวมถึงหากเกิดอาการข้างเคียงใดๆที่เป็นผลจากการวิจัย ผู้วิจัยจะให้การรักษาทันทีโดยรับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมด (ค่าใช้จ่ายในการรักษา และค่าใช้จ่ายอื่นที่

เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

หลังจากสิ้นสุดการวิจัย ผู้วิจัยจะหยุดยาในการวิจัยและปรับยาความดันตัวอื่นเพื่อควบคุมระดับความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 โดยค่ายารักษาความดันโลหิตสูงหลังการวิจัยเป็นความรับผิดชอบเองของอาสาสมัคร

เนื่องจากการนัดตรวจผนังหน้าท้องเป็นการนัดพิเศษนอกเหนือจากกำหนดนัดปกติ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับค่าเดินทางครั้งละ 200 บาทต่อครั้งที่มาตรวจ

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการขกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอกยกเลิก การให้คำยินยอม โดยส่งไปที่หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ .จุฬาลงกรณ์ (หากท่านขอกยกเลิกการให้คำยินยอม

หลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัย ไม่ได้ถูกบันทึก)

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ค. แบบบันทึกข้อมูลลงทะเบียน

ข้อมูลพื้นฐาน วันลงทะเบียน : วันที่... เดือน..... พ.ศ. (Date dd/mm/yy คศ.)

1. Code No.

2. อายุ

3. เพศ 1. ชาย 2. หญิง

4. ระดับการศึกษา

1. ไม่ได้รับการศึกษา 2. ประถมศึกษา
 3. มัธยมศึกษาตอนต้น 4. มัธยมศึกษาตอนปลายหรือเทียบเท่า (ปวช.)
 5. อนุปริญญาหรือเทียบเท่า (ปวส.) 6. ปริญญาตรีหรือสูงกว่า

5. อาชีพ

1. แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่สาธารณสุข 2. ธุรกิจส่วนตัว ค้าขาย
 3. ผู้ใช้แรงงาน 4. อื่นๆ

6. รายได้ต่อเดือน (บาท)

1. < 5,000 2. 5,000-20,000
 3. 20,000-50,000 4. 50,000-100,000
 5. >100,000

7. สิทธิการรักษา

1. ข้าราชการ, สภากาชาด 2. ประกันสังคม
 3. บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า 4. รัฐวิสาหกิจ
 5. ไม่มีสิทธิรักษาพยาบาล

8. สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง

1. DN 2. MN 3. IgAN 4. FSGS
 5. MPGN 6. CGN 7. LN 8. ADPKD
 9. Obstruction 10. Ischemia 11. Unknown 12. Other.....

9. Co-morbid disease

1. DM 2. HT 3. Dyslipidemia 4. COPD
 5. Gout 6. IHD 7. CHB/HCV 8. HIV
 9. CVA 10. PVD 11. Other.....

10. Tenckhoff catheter insertion date

Peritoneal dialysis start date

Timing start PD until register (mo)

REG

CODE

AGE

SEX

EDU

OCCUP

INCOM

STATUS

CAUSE

DM

TIMING

11. Peritoneal center	<input type="checkbox"/> 1. รพ.จุฬาลงกรณ์ <input type="checkbox"/> 2. รพ.ราชวิถี <input type="checkbox"/> 3. รพ.เจริญกรุง <input type="checkbox"/> 4. รพ.ฉะเชิงเทรา <input type="checkbox"/> 5. รพ.นนทบุรี <input type="checkbox"/> 6. รพ.เลิศจีน <input type="checkbox"/> 7. รพ.ภูมิพล <input type="checkbox"/> 8. รพ.สมุทรปราการ		CENTER <input type="checkbox"/>
12. Peritoneal dialysis dose	<input type="checkbox"/> 1. Normal dose (8-10 litres) <input type="checkbox"/> 2. High dose (>10 litres)		DOSE <input type="checkbox"/>
13. Peritoneal dialysis duration (hours)			DURAT <input type="checkbox"/>
14. Peritoneal volume (millilitres)			VOL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
15. Type of peritoneal fluid glucose/dextrose			TYPE
<input type="checkbox"/> 1. Baxter	<input type="checkbox"/> 1. 1.36% Number of bags/day		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 2. 2.27% Number of bags/day		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> 3. 3.86% Number of bags/day		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 2. Fresineus	<input type="checkbox"/> 1. 1.5% Number of bags/day		
	<input type="checkbox"/> 2. 2.3% Number of bags/day		
	<input type="checkbox"/> 3. 4.25% Number of bags/day		
16. Net ultrafiltration (per day)			NET <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
17. Urine output (per day)			URINE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
18. Current antihypertensive drugs : Number of drugs <input type="checkbox"/>			NOD <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ACEI		ACEI <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ARB		ARB <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Diuretics		DIU <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ca channel blocker		CCB <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Beta blocker		BB <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Alpha blocker		AB <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hydralazine		HYD <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Centrally acting agent		CAA <input type="checkbox"/>
<u>Physical examination</u>			SBP <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vital signs :	BP.....mmHg	Pulse.....bpm	DBP <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	Hightcm	Weight.....kg	HIT <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Heart :	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	specify	WEI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Lungs :	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	specify	
Abdomen :	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnormal	specify	
	<input type="checkbox"/> Hernia		HER <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> Surgical scar		SS <input type="checkbox"/>
Edema :	<input type="checkbox"/> 0. No <input type="checkbox"/> 1. Edema		EDEMA <input type="checkbox"/>

ภาคผนวก ง. แบบบันทึกข้อมูลตรวจติดตาม

Code No.

วันที่มาตรวจติดตาม : วันที่..... เดือน..... พ.ศ. (Date dd/mm/yy คศ. :)

ครั้งที่มาตรวจติดตาม (นับการทำPETเป็นครั้งที่ 1)

Compliance

1. สาเหตุการเลื่อนนัด

1. มาตามนัด 2. ลืมนัด 3. ธุระส่วนตัว 4. อื่นๆ

2. ความสม่ำเสมอในการทานยา

1. ทานยาตรงเวลา 2. ลืมทานยา 1-2 ครั้ง
 3. ลืมทานยา 3-5 ครั้ง 3. ลืมทานยา มากกว่าหรือเท่ากับ 6 ครั้ง
 5. ขาดยา มากกว่า 2 สัปดาห์

3. ปริมาณเม็ดยาที่ได้รับ

- ปริมาณยาที่ได้รับ capsule 1เม็ด
 - ปริมาณยาที่ได้รับ capsule 2เม็ด

4. นับปริมาณเม็ดยา

- ปริมาณยาที่เหลืออยู่ capsule 1เม็ด
 - ปริมาณยาที่เหลืออยู่ capsule 2เม็ด

Adverse effect

- Headache
 Nasopharyngitis
 Bronchitis
 Cough
 Diarrhea
 Dizziness
 Minor rash
 Angioedema
 Anaphylaxis
 Peritonitis
 Other

FU.....

MISS

REG

BPILL1

BPILL2

APILL1

APILL2

HED

NAS

BRO

COU

DIA

DIZ

RAS

ANG

ANA

PER

Peritoneal dialysis information

- 19. Peritoneal dialysis dose
 - 1. Normal dose (8-10 litres) 2. High dose (>10 litres)
- 20. Peritoneal dialysis duration (hours)
- 21. Peritoneal volume (millilitres)
- 22. Type of peritoneal fluid glucose/dextrose
 - 1. Baxter 1. 1.36% Number of bags/day
 - 2. 2.27% Number of bags/day
 - 3. 3.86% Number of bags/day
 - 2. Fresineus 1. 1.5% Number of bags/day
 - 2. 2.3% Number of bags/day
 - 3. 4.25% Number of bags/day
- 23. Net ultrafiltration (per day)
- 24. Urine output (per day)
- 25. Current antihypertensive drugs : Number of drugs
 - ACEI
 - ARB
 - Diuretics
 - Ca channel blocker
 - Beta blocker
 - Alpha blocker
 - Hydralazine
 - Centrally acting agent

DOSE

DURAT

VOL

TYPE

NET

URINE

NOD

ACEI

ARB

DIU

CCB

BB

AB

HYD

CAA

SBP

DBP

HIT

WEI

HER

SS

EDEMA

Physical examination

- Vital signs : BP.....mmHg Pulse.....bpm
- Hightcm Weight.....kg
- Heart : Normal Abnormal specify
- Lungs : Normal Abnormal specify
- Abdomen : Normal Abnormal specify
- Hernia
- Surgical scar
- Edema : 0. No 1. edema

Laboratory

Date :

Hematology												
Hb	Hct	MCV	WBC	PMN	LYM	MO	EO	PLT	SI	TIBC	Ferritin	
Blood Chemistry												
BUN	Cr	Na	K	Cl	HCO3	Ca	Mg	PO4	FBS	HA1C	PTH	
Liver function & lipid profile												
AST	ALT	ALP	TB	DB	TP	ALB	CHOL	TG	HDL	LDL	PT	PTT
Urine analysis												
SpGr	pH	WBC	RBC	EPI	CAST	Prot	Sugar	Blood		UPT		
Urine chemistry												
UVol	UUN	UCr	UNa	UK	UP	UAlb	UUC	UCcr	GFR			
Dialysate analysis												
DVol	DUN	DCr	DNa	DK	DP	DAlb	Kt/V	DCr	WCr	PCR		DPI

Prescription

1. Early withdrawal

- 0. No
- 1. Lost to follow up
- 2. Withdrew consent
- 3. Adverse effect
- 4. Technical failure
- 5. Peritonitis
- 6. Death
- 7. Other

2. Antihypertensive drug

- 0. Not adjusted
- 1. Adjusted specify

3. Dialysis

- 0. Not adjusted
- 1. Adjusted specify

Follow up date : วันที่..... เดือน..... พ.ศ. (Date dd/mm/yy คศ. :))

EW	<input type="checkbox"/>					
AJD	<input type="checkbox"/>					
DIA	<input type="checkbox"/>					
NFU.....	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>					

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นายพิชญ์ ตันตยวงศ์
วัน เดือน ปีเกิด 23 กรกฎาคม พ.ศ. 2525
ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

ชั้นประถมศึกษาและมัธยมศึกษา โรงเรียนสาธิตเกษตรแห่งมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
พ.ศ. 2531-2542

แพทยศาสตร์บัณฑิต วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล
พ.ศ. 2542-2548

วุฒิปริญญาอายุรศาสตร์ทั่วไป โรงพยาบาลขอนแก่น พ.ศ. 2548-2552

ประวัติการปฏิบัติงาน

แพทย์พี่เลี้ยงประจำโรงพยาบาลขอนแก่น จ.ขอนแก่น พ.ศ. 2548-2552

ตำแหน่งการทำงานปัจจุบัน

นายแพทย์ระดับปฏิบัติการ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข (ลาศึกษาต่อ)
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย