

ผลของยาโรซิดิตาโซนต่อภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไต
ทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน

นางสาวปณิภัทร บุญมี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ISBN 974-14-1820-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF ROSIGLITAZONE ON INSULIN RESISTANCE IN NONDIABETIC PATIENTS
UNDERGOING CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD)



Miss Panipat Bunmee

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

ISBN 974-14-1820-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของยาโรสิดิตาโซนต่อภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง
	แบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน
โดย	นางสาว ปณิภัทร บุญมี
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	พันโทนายแพทย์อุปลัมภ์ สุกสินธุ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็น ส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(พันโทนายแพทย์ อุปลัมภ์ สุกสินธุ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ประภาพัฏฐ์ สิลปโชติ)

..... กรรมการ
(ดร. ดวงกมล วิรุฬห์อุดมผล)

ปณิภัทร บุญมี: ผลของยาโรสกลิตาโซนต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน (EFFECT OF ROSIGLITAZONE ON INSULIN RESISTANCE IN NONDIABETIC PATIENTS UNDERGOING CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD) อ.ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์, อ.ที่ปรึกษา
ร่วม: พันโทนายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, 126 หน้า. ISBN 974-14-1820-5.

วัตถุประสงค์: ศึกษาผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน และความปลอดภัยจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงทดลองชนิด pretest-posttest with repeated measure design ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ ทำการประเมิน (1) ค่า homeostasis model assessment index (HOMA-IR) (2) ผลการตรวจร่างกาย (3) ผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับไขมันในเลือด ซีมาโตคริตและฮีโมโกลบิน และการทำงานของตับ (4) การประเมินปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายโดย bioelectrical impedance analysis (BIA) (5) อาการไม่พึงประสงค์ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 หลังได้รับยา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 12 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 83.33 อายุเฉลี่ย 54.17 ± 11.42 (38-81) ปี น้ำหนักเฉลี่ย 61.12 ± 6.30 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.73 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เข้ารับการล้างไตนาน 54 ± 34 เดือน ก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีระดับอินซูลินและระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารเฉลี่ย 28.50 ± 23.70 $\mu\text{IU/ml}$ และ 5.45 ± 0.59 mmol/L ตามลำดับ ซึ่งคำนวณค่า HOMA-IR ได้ค่าเฉลี่ย 6.70 ± 5.23 หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์พบว่าค่า HOMA-IR ลดลง 3.45 ± 4.30 เทียบเท่ากับร้อยละ 51.49 และระดับอินซูลินลดลง 15.17 ± 20.34 $\mu\text{IU/ml}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในขณะที่ระดับน้ำตาลไม่เปลี่ยนแปลง ($p > 0.05$) เมื่อพิจารณาด้านความปลอดภัยของยาพบว่าในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 58.33 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัม ซึ่งเป็นผู้ที่แสดงอาการบวมบริเวณอวัยวะส่วนปลาย 5 ราย (ร้อยละ 41.67 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ผลการประเมินด้วย BIA ในผู้ป่วยทั้ง 12 รายพบว่าปริมาณน้ำรวมมีค่าเพิ่มขึ้น 5.32 ± 5.65 ลิตร ปริมาณน้ำนอกเซลล์มีค่าเพิ่มขึ้น 5.93 ± 7.94 ลิตร ทั้งพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.86 ± 0.60 ลิตร และน้ำระหว่างเซลล์เพิ่มขึ้น 2.48 ± 1.99 ลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในขณะที่ปริมาณน้ำในเซลล์ ปริมาณไขมันในร่างกาย และผลทางห้องปฏิบัติการ (ได้แก่ระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด ค่าความเข้มข้นเลือด และการทำงานของตับ) ไม่เปลี่ยนแปลง ($p > 0.05$) อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบได้แก่ อาการปวดศีรษะและชา (ร้อยละ 8.33)

สรุปผลการศึกษา: Rosiglitazone มีประสิทธิผลในการลดภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน นอกจากนี้อาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบในการวิจัยได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาการบวมบริเวณอวัยวะส่วนปลายและการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกาย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4776576533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: ROSIGLITAZONE / INSULIN RESISTANCE/ CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD)

PANIPAT BUNMEE: EFFECT OF ROSIGLITAZONE ON INSULIN RESISTANCE IN NONDIABETIC PATIENTS UNDERGOING CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD).

THESIS ADVISOR : ASST. PROF. PORN-ANONG ARAMVIT, Pharm.D, Ph.D., THESIS

COADVISOR: OUPPATHAM SUPASYNDH, M.D. 126 PP. ISBN 974-14-1820-5.

Objective: To investigate the safety and efficacy of rosiglitazone on insulin resistance in CAPD patients without diabetes mellitus.

Method: A pretest-posttest with repeated measure design study was carried out in CAPD outpatients of Pramonkutkiao Hospital. All patients received rosiglitazone 4 mg/day (2 mg twice daily) for 12 weeks. Patients were assessed for: (1) efficacy in insulin resistance reduction assess by Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) (2) changes in physical examination (3) changes in laboratory data include lipid profiles, hemoglobin and hematocrit level, liver function test (4) changes in body composition assess by bioelectrical impedance analysis (BIA) and (5) incidence of adverse events.

Result: From the total of 12 patients, 83.33 percent was male, average age was 54.17 ± 11.42 (38-81) years old, average body weight was 61.12 ± 6.30 kg., average body mass index was 22.97 ± 1.73 kg/m² and average dialysis duration was 54 ± 34 months. At baseline, all patients showed an insulin resistance (average HOMA-IR 6.70 ± 5.23) and high fasting insulin level (28.50 ± 23.70 μ U/ml) but normal fasting blood sugar level (5.45 ± 0.59 mmol/L). After 12 weeks of rosiglitazone therapy, there were significant decrease in HOMA-IR (3.45 ± 4.30 or 51.49 percent; $p < 0.05$) and fasting insulin level (15.17 ± 20.34 μ U/ml; $p < 0.05$) but no significant change in fasting blood sugar level ($p > 0.05$). For the safety profiles, the incidence of weight gain was 58.33 percent at week 4 (increased by 16.57 ± 37.47 kg). Five out of twelve patients (41.67 percent) had peripheral edema. The body composition measured by BIA method showed significant increase in total body water, extra-cellular water (both plasma volume and interstitial fluid) by 5.32 ± 5.65 L, 5.93 ± 7.94 L, 0.86 ± 0.60 L and 2.48 ± 1.99 L, respectively. But no significant changes in intra-cellular water, fat mass, systolic and diastolic blood pressure, lipid profiles, liver function test, hemoglobin and hematocrit level ($p > 0.05$). The other adverse events were headache and numbness (8.33 percent).

Conclusion: Rosiglitazone significantly improved insulin resistance in CAPD patients without diabetes. However, adverse events of clinical significance are weight gain, peripheral edema and body water increase, which deserves cautious monitoring.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Panit Bunmee*

Field of study.....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature.....*Porn-anong Aramvit*

Academic year ...2006.....Co-advisor's signature.....*Supasundh*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และพันโทนายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ อาจารย์ที่ปรึกษา ร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำแนะนำ กำลังใจและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ตลอดการวิจัย

ขอขอบคุณ ดร.ดวงกมล วิรุฬห์อุดมผล ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์เรื่องการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.จิตินันท์ เอื้ออำนวย ที่ได้ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติในการวิจัย ขอขอบคุณ นายแพทย์บัญชา สติระพจน์ แผนกโรคไต โรงพยาบาล นพรัตน์ราชธานี รวมทั้งขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ พยาบาลประจำหน่วยโรคไตทุกท่านที่อำนวยความสะดวกตลอดการวิจัย โดยเฉพาะผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการให้ข้อมูลสำหรับการวิจัย ในครั้งนี้ ขอขอบคุณอย่างสูง

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ประภาพักตร์ ศิลปโชติ และรองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล ที่ให้ความช่วยเหลือและคำปรึกษา และขอบคุณอาจารย์ทุกท่านในสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมที่ให้คำชี้แนะที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

สุดท้ายนี้ขอกราบขอขอบคุณบิดา-มารดา และครอบครัวที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจ แก่ผู้วิจัยเสมอมาและขอขอบคุณบุคคลอื่นๆที่มีส่วนช่วยเหลือในความสำเร็จของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญรูป	ญ
รายการอักษรย่อ.....	ฐ

บทที่

1	บทนำ	1
	ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
	วัตถุประสงค์	4
	สมมุติฐานของการวิจัย.....	4
	ขอบเขตการวิจัย	4
	ตัวแปรในงานวิจัย	4
	คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย	5
	ประโยชน์ที่ได้รับ.....	9
2	เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	10
	ภาวะคีโตนชูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	10
	ยากกลุ่ม thiazolidinedione กับภาวะคีโตนชูลิน	15
	เภสัชจลนศาสตร์ รูปแบบ และข้อบ่งชี้การใช้ยา rosiglitazone.....	26
	อาการไม่พึงประสงค์.....	29
3	วิธีดำเนินการวิจัย.....	33
	รูปแบบการวิจัย	33
	การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย.....	34
	การดำเนินการวิจัย.....	37
	การวิเคราะห์ข้อมูล	40
4	ผลการวิจัยและการอภิปรายผล.....	42
	ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	42

ส่วนที่ 2 ผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน	48
ส่วนที่ 3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา rosiglitazone.....	58
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	95
เอกสารอ้างอิง	105
ภาคผนวก	110
ภาคผนวก ก แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	111
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	115
ภาคผนวก ค หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	120
ภาคผนวก ง การใช้เครื่องมือ Bioelectrical Impedance Analysis (BIA).....	121
ภาคผนวก จ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ Naranjo 's Algorithm.....	123
ภาคผนวก ฉ ค่า Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR).....	124
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	126

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงกลไกของยา thiazolidinedione-PPAR γ	16
2 รวบรวมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	21
3 Pharmacokinetic parameters ของยา rosiglitazone	28
4 อุบัติการณ์และประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone	29
5 ความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นกับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ดีขึ้น	30
6 รายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัย	33
7 ตารางแสดงการติดตามประเมินผู้ป่วย	40
8 ข้อมูลพื้นฐานอายุ น้ำหนัก และดัชนีมวลกายของผู้ป่วย	43
9 อาชีพ และระดับการศึกษาของผู้ป่วย	44
10 ประวัติโรคประจำตัวและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย	46
11 สาเหตุและระยะเวลาในการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	47
12 ระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนการวิจัย	48
13 ระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์	49
14 ระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์	52
15 ระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์	54
16 ระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์	56
17 อุบัติการณ์และปริมาณน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์	59
18 แสดงผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการวิจัย	66
19 ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์	67
20 ผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์	69
21 ผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA ก่อนเริ่มการวิจัย	74
22 ผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์	76

ตารางที่	หน้า
23	ปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว..... 82
24	ปริมาณไขมันในร่างกายของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว 82
25	ผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์..... 85
26	ผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์..... 87
27	เปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกายที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 88
28	ผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ 90
29	อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone 94
30	สรุปผลการวิจัย..... 103

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1	กรอบแนวคิดในการวิจัย..... 3
2	การประเมินแยกสัดส่วนของร่างกายโดย Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)..... 6
3	แสดงส่วนประกอบต่างๆ ของร่างกาย (Body composition compartments) 8
4	ภาวะผิดปกติทางขบวนการเมตาบอลิซึมและระบบต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง 10
5	สาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะคีโตนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง 11
6	โรคแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งเกิดจากภาวะคีโตนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง..... 12
7	การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับภาวะคีโตน 15
8	กลไกการทำงานของยากลุ่ม thiazolidinedione-PPAR γ ต่อระบบต่างๆในร่างกาย..... 18
9	โครงสร้างทางเคมีของยา rosiglitazone 26
10	เครื่อง Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) และเทคนิคการวัด 32
11	การประเมินแยกสัดส่วนร่างกายโดยวิธี BIA และวิธีการตีแผ่เนื้อเยื่อไขมัน 38
12	ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย 41
13	กราฟเปรียบเทียบระดับอินซูลินเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 50
14	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาลเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 51
15	กราฟเปรียบเทียบค่า HOMA-IR เฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 51
16	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ 53
17	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย 53
18	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยานาน 8 สัปดาห์ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย 55
19	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยานาน 8 สัปดาห์..... 55
20	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย 57
21	กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR เฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์..... 57
22	แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว..... 61
23	แสดงประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว..... 61

24	กราฟแสดงความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	63
25	กราฟเปรียบเทียบค่าความดันโลหิตก่อนเริ่มการวิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	64
26A	กราฟแสดงระดับไขมันในเลือดเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	68
26B	กราฟแสดงระดับเอนไซม์ตับและระดับอัลบูมินในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	68
26C	กราฟแสดงค่าฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	68
27	กราฟเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	70
28	กราฟเปรียบเทียบระดับเอนไซม์ตับและระดับอัลบูมินก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	71
29	กราฟเปรียบเทียบระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	72
30	กราฟเปรียบเทียบน้ำหนักตัวเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	77
31	กราฟเปรียบเทียบดัชนีมวลกายเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	77
32	กราฟเปรียบเทียบมวลกายปราศจากไขมันในร่างกายในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	78
33	กราฟเปรียบเทียบปริมาณไขมันในร่างกายในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	79
34	กราฟเปรียบเทียบปริมาณน้ำรวม น้ำในเซลล์ และน้ำนอกเซลล์ในร่างกายในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	80
35	กราฟเปรียบเทียบปริมาณพลาสมาและน้ำระหว่างเซลล์ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12	81
36	กราฟเปรียบเทียบน้ำหนักตัวและค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	89
37	กราฟเปรียบเทียบปริมาณไขมันและมวลกายปราศจากไขมันก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ..	91
38	กราฟเปรียบเทียบปริมาณน้ำรวม ปริมาณน้ำในเซลล์ และปริมาณน้ำนอกเซลล์ ก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย	93

รายการอักษรย่อ

ACEIs	=	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
ADR	=	Adverse drug reaction
ALB	=	Albumin
ALT	=	Alanine aminotransferase enzyme
AP	=	Alkaline phosphatase
ARBs	=	Angiotensin II receptor blockers
AST	=	Aspartate transaminase enzyme
AUC	=	Area under concentration curve
BIA	=	Bioelectrical impedance analysis
BMI	=	Body mass index
CAPD	=	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CBC	=	Complete blood count
CCBs	=	Calcium channel blockers
Cl/F	=	Clearance rate
CHD	=	Coronary heart disease
CrCl	=	Creatinine clearance
CRP	=	C-reactive protein
$C_{\max}$	=	Concentration maximum
DBP	=	Diastolic blood pressure
dl	=	Deciliter
DryWgt	=	Dry weight
ECF	=	Extracellular fluids
ECW	=	Extracellular water
EKG	=	Electrocardiogram
ESKD	=	End stage kidney disease
FBS	=	Fasting blood sugar
FFA	=	Free fatty acid
FFM	=	Fat free mass
FM	=	Fat mass
FPG	=	Fasting plasma glucose

% fu	=	% fraction unbound
GDR	=	Insulin-mediated glucose disposal rate
HbA1C	=	Heamoglobin A1C
Hct	=	Heamatocrit
HD	=	Heamodialysis
HDL	=	High-density lipoprotein
Hgb	=	Heamoglobin
HOMA-IR	=	Homeostasis model assessment index
ICW	=	Intracellular water
In.st.f	=	Interstitial-fluid extravascular
IR	=	Insulin resistance
ISI	=	Insulin sensitivity index
IU/L	=	Unit per liter
Ke	=	Elimination rate
kg	=	กิโลกรัม
kg/m ²	=	กิโลกรัมต่อตารางเมตร
L	=	Liter
LDL	=	Low-density lipoprotein
LFT	=	Liver function test
mg	=	Milligram
ml	=	Milliliter
mmHg	=	มิลลิเมตรปรอท
mmol	=	Millimole
μU	=	Microunit
NYHA	=	New York heart association
OGTT	=	Oral glucose tolerance test
Plsm.f	=	Plasma fluid
PPARγ	=	Peroxisome proliferators-activated receptor gamma
Renal f ⁿ	=	Renal function
Rs	=	Spearman rank correlation coefficient
SBP	=	Systolic blood pressure
T _{1/2}	=	Half life

TBW	=	Total body water
TC	=	Total cholesterol
T. Fat	=	Target fat
TG	=	Triglyceride
$T_{\max}$	=	Time to concentration maximum
TNF- ∞	=	Tumor necrosis factor - ∞
T. Wgt	=	Target weight
T. Wtr	=	Target water
Vss/F	=	Distribution volume at steady state
wk	=	Week



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) จะพบภาวะการนำกลูโคสไปใช้ลดลงซึ่งเกิดจากการตอบสนองต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลายบกพร่อง (peripheral resistance) ในขณะที่มีการหลั่งอินซูลินเป็นปกติ เรียกภาวะที่การออกฤทธิ์ของอินซูลินบกพร่องนี้ว่า “ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance)” ซึ่งไม่ได้พบแต่ในผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคอ้วนเท่านั้น ยังพบในผู้ป่วยโรคไตที่มีภาวะยูรีเมีย (uremia) อีกด้วย โดยตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงภาวะดื้ออินซูลิน คือ ระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารมีค่าสูงกว่าปกติ (hyperinsulinemia) ในขณะที่ระดับกลูโคสปกติหรืออาจสูงกว่าปกติ [1-5] จากการศึกษาทางระบาดวิทยาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าระดับอินซูลินที่สูงกว่าปกติในภาวะดื้ออินซูลินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเกิดหลอดเลือดแดงตีบตัน (atherosclerosis) และโรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease; CHD) ซึ่งนำไปสู่การตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) [6-8]

สาเหตุที่ก่อให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ตัณนิษฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางกระบวนการเมตาบอลิซึม ระบบหัวใจและหลอดเลือด (metabolic and cardiovascular complication) ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) การสะสมของสารยูเรีย (uremic toxins) ภาวะเลือดเป็นกรดจากกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติ (metabolic acidosis) ภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์เกิน (secondary hyperparathyroidism) ภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) การไม่ได้ทำกิจกรรมต่างๆตามปกติ (physical inactivity) ความบกพร่องในการจับกับเม็ดเลือดแดง (erythrocytes) ของอินซูลิน หรือเกิดจากสารที่หลั่งจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) ที่เรียกว่า adipocytokines ซึ่งพบมากในคนอ้วนและผู้ป่วยภาวะยูรีเมีย สาร adipocytokines ที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินประกอบด้วย tumor necrosis factor- α (TNF- α) resistin และ leptin สาร 2 ชนิดแรกพบมากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และเชื่อว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่เกิดภาวะดื้ออินซูลิน ซึ่งต้องการการพิสูจน์ทางคลินิกต่อไป ส่วน leptin พบว่าช่วยลดภาวะดื้ออินซูลินโดยการลดปฏิกิริยาออกซิเดชันของกรดไขมันอิสระ (free fatty acid oxidation) [2-5]

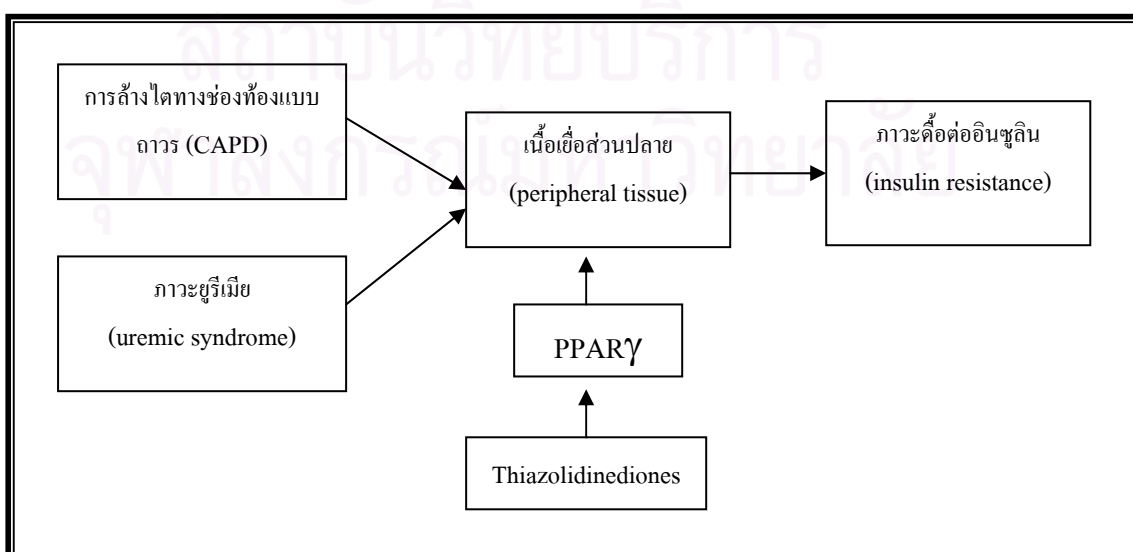
แม้การรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) จะทำให้ภาวะคีโตนินซูลินดีขึ้นแต่ไม่อาจหายเป็นปกติได้ [9-11] มีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับผลของการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) ที่มีต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญ จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรใช้น้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงเฉลี่ย 10 ถึง 40 เท่า เมื่อเทียบกับพลาสมาเพื่อก่อให้เกิดแรงดันออสโมติกดึงน้ำออกจากร่างกายผู้ป่วย กลูโคสในน้ำยาล้างไตที่ดูดซึมผ่านเยื่อช่องท้องจะเข้าสู่เส้นเลือดดำใหญ่ โดยส่วนหนึ่งจะถูกดูดซึมเข้าสู่ตับส่วนที่เหลือจะไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดหรือเก็บไว้เป็นพลังงานสะสมเพื่อนำกลับมาใช้ และเกือบร้อยละ 100 ของกลูโคสที่ดูดซึมผ่านเข้าสู่ร่างกายอยู่ในรูปออกซิโดซ์ซึ่งสามารถให้พลังงานแก่ผู้ป่วยได้อย่างเต็มที่ [12-14] แม้กลูโคสจะเป็นสารที่ไม่เป็นอันตรายและไม่เป็นสิ่งแปลกปลอมต่อร่างกาย แต่การให้น้ำตาลความเข้มข้นสูงต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานานก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวาน โดยปกติผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะได้รับกลูโคสในสัดส่วนที่สูงมากเมื่อเทียบกับความต้องการของร่างกายในแต่ละวันทั้งจากการบริโภคและจากน้ำยาล้างไต พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่เสี่ยงต่อการเกิดเบาหวาน เช่น อ้วน หรือมีญาติใกล้ชิดป่วยเป็นโรคเบาหวานอาจเกิดอาการของโรคได้ หรือผู้ป่วยที่มีอาการของโรคอยู่แล้วอาจเกิดโรครุนแรงขึ้นและควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ยากขึ้นหลังเริ่มล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูงและภาวะคีโตนินซูลิน จากการที่ตับอ่อนต้องเร่งผลิตอินซูลินเพื่อตอบสนองต่อระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นและเนื้อเยื่อส่วนต่างๆของร่างกายมีตัวรับอินซูลินลดลงจึงทำให้เนื้อเยื่อส่วนปลายเกิดการตอบสนองต่ออินซูลินลดลง หรืออาจเป็นเพราะการล้างไตทางช่องท้องไม่สามารถดึงสารที่กระตุ้นให้เกิดภาวะการนำกลูโคสไปใช้บกพร่องซึ่งไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้ หรืออาจเกี่ยวข้องกับภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์สูงเกินปกติ ภาวะขาดวิตามินดี ภาวะไขมันในเลือดสูง และภาวะเลือดเป็นกรดเนื่องจากกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติซึ่งเป็นอาการที่พบในภาวะยูรีเมีย หรืออาจเกี่ยวข้องกับการลดลงของปริมาณ fat-free mass ซึ่งเกิดจากภาวะขาดสารโปรตีนร่วมกับการสะสมไขมัน (adiposity) เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร [15-21]

ดังที่กล่าวข้างต้นว่าภาวะคีโตนินซูลินนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดต่างๆตามมาซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการลดภาวะคีโตนินซูลินย่อมส่งผลอย่างสูงต่ออัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว thiazolidinedione (rosiglitazone และ pioglitazone) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่ โดยออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR γ) ซึ่งเป็นตัวรับอยู่ที่นิวเคลียสและเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนทั้งหลายในกระบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคส ที่สำคัญคือยาในกลุ่มนี้ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้นและลดภาวะคีโตนินซูลินเป็นหลัก ดังนั้นน่าจะเป็นผลดีในการใช้ยาในกลุ่ม

thiazolidinedione เพื่อลดภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายได้จากการตอบสนองต่ออินซูลินที่บกพร่องในผู้ป่วยยูรีเมียเกิดขึ้นมาบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายซึ่งเป็นบริเวณที่มีการแสดงออก PPAR- γ มากเช่นกันและเป็นตำแหน่งสำคัญที่ยาในกลุ่ม thiazolidinedione ออกฤทธิ์ [22-26]

Thiazolidinedione มีความปลอดภัยสูงเมื่อเทียบกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่นซึ่งมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ด้วยเหตุผลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมทั้งความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล ซึ่งการใช้ยา thiazolidinedione อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยล้างไตได้โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและปริมาตรของของเหลวภายในหลอดเลือด (intravascular volume expansion) ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะบวม น้ำ และโรคหัวใจล้มเหลวได้ โดยอาการเหล่านี้ล้วนแต่เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยล้างไตเนื่องจากการควบคุมภาวะสมดุลของของเหลวภายในหลอดเลือดเป็นไปได้ยาก [28-33] ซึ่งปัจจุบันยังไม่อาจสรุปได้อย่างแน่นอนว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตที่ลดลงเกิดจากการสะสมของสารน้ำในร่างกายที่เรียกว่าภาวะ hemodilution หรือเกิดจากการย้ายที่ของเซลล์ไขมันจากอวัยวะส่วนกลาง (central adiposity) เช่น ตับ (intrahepatic) ช่องท้อง (abdominal fat tissue) และอวัยวะภายใน (visceral fat) ไปยังอวัยวะส่วนปลายสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) อันเนื่องมาจากฤทธิ์ของยาที่ทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น อย่างไรก็ตามอาการที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาแต่อย่างใด [34-35]

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย



1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร
2. ศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1. ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะดื้ออินซูลินลดลงหลังได้รับยา rosiglitazone
2. ยา rosiglitazone มีความปลอดภัยเมื่อใช้ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยมี (1) ปริมาณน้ำในร่างกายเมื่อวัดด้วย Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) (2) ปริมาณไขมันในร่างกายเมื่อวัดด้วย BIA (3) อาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย และ (4) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยา rosiglitazone

1.4 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาและติดตามเฉพาะผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2549 ถึง 31 กรกฎาคม 2549

1.5 ตัวแปรที่พิจารณาในงานวิจัย

1. ตัวแปรอิสระ คือ ยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) รับประทานวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น

2. ตัวแปรตาม คือ

- 2.1 ตัวแปรที่ใช้ติดตามผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลิน ได้แก่ ค่า Homeostasis Model Assessment (HOMA) Index (ภาคผนวก ก) [36-41]

- 2.2 ตัวแปรที่ใช้ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา rosiglitazone

- 2.2.1 การตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination), ความดันโลหิต (blood pressure), การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram; EKG), การประเมินอาการบวมหน้าโดยแพทย์

- 2.2.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- Chemistry profile: fasting glucose

- Liver function tests: alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (AP), albumin (ALB)

2.2.3 การประเมินแยกสัดส่วนของร่างกายโดยวิธี Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) ด้วยเครื่อง Maltron® รุ่น BioScan 916 Analyser [42-48] (ภาคผนวก ง) เพื่อติดตามอาการบวมน้ำหรือการย้ายที่ของไขมันซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone

- การสะสมของสารน้ำ (fluid retention) หรือภาวะบวมน้ำ (edema) พิจารณาจากค่า total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), extracellular water/total body water (ECW/TBW), intracellular water/total body water (ICW/TBW), extracellular water/intracellular water (ECW/ICW), plasma fluid (Plsm.f.), interstitial fluid (In.st.f.)

- การย้ายที่ของไขมัน (fat redistribution) พิจารณาจากค่า fat free mass (FFM), fat mass (FM)

2.2.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบขณะทำการวิจัย ซึ่งประเมินความน่าจะเป็นด้วย Naranjo's algorithm (ภาคผนวก จ)

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) พิจารณาจากค่า HOMA-IR ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้วัดภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ทำการศึกษาโดย Matthew และคณะ [36] คำนวณได้จากสูตร

$$\text{HOMA Index (mmol/L} \times \mu\text{IU/mL)} = \frac{\text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (}\mu\text{IU/mL)}}{22.5}$$

กำหนดให้คนสุขภาพดีที่มีน้ำหนักปกติและอายุน้อยกว่า 35 ปีมีค่า HOMA-IR = 1.0

Fasting insulin คือ ระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร)

Fasting glucose คือ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (มิลลิโมลต่อลิตร)

ค่า HOMA-IR เป็นค่าที่มีความถูกต้อง (accuracy) และความแม่นยำ (precision) สูง นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์ (correlation) กับวิธี hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp ซึ่งเป็นวิธีทดสอบภาวะดื้ออินซูลินมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($R_s = 0.88$) [36]

2. ความปลอดภัยจากการใช้ยา rosiglitazone พิจารณาจาก

1) การตรวจร่างกายทั่วไป, ความดันโลหิต, การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, การประเมินอาการบวมน้ำที่อวัยวะส่วนปลายโดยแบ่งความรุนแรงออกเป็น 4 ระดับ [19,31] ดังนี้

1.1) ไม่พบอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย (0) หมายถึง ผู้ป่วยไม่แสดงอาการบวมน้ำ และเมื่อตรวจร่างกายโดยแพทย์ไม่พบอาการบวมกดบวม

1.2) ระดับความรุนแรงน้อย (+1) หมายถึง สามารถตรวจพบอาการบวมน้ำด้วยการตรวจร่างกายโดยแพทย์ แต่ไม่ได้รับรายงานจากผู้ป่วย

1.3) ระดับความรุนแรงปานกลาง (+2) หมายถึง ตรวจพบอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลายโดยแพทย์ ร่วมกับการรายงานจากผู้ป่วย

1.4) ระดับความรุนแรงมาก (+3) หมายถึง ตรวจพบอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลายโดยแพทย์ ร่วมกับการรายงานจากผู้ป่วย และมีผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย

1.5) ระดับความรุนแรงมากถึงขั้นชีวิต (+4) หมายถึง ตรวจพบอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลายโดยแพทย์ ร่วมกับการรายงานจากผู้ป่วย จนต้องเข้ารับการรักษา อาทิ การให้ยาขับปัสสาวะ การให้อัลบูมินทางหลอดเลือด หรือ หายุคยาที่เป็นสาเหตุ

2) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

- Chemistry profile : fasting glucose
- Liver function tests: ALT, AST, AP และ ALB

3) การประเมินแยกสัดส่วนของร่างกาย (body composition) โดยวิธี Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) ด้วยเครื่อง Maltron® รุ่น BioScan 916 Analyser ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงเครื่อง Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

ซึ่งอาศัยหลักการนำไฟฟ้าเมื่อให้กระแสไฟฟ้าความถี่ถึงที่ 50 กิโลเฮิร์ต (kiloHertz) เข้าสู่ร่างกาย เครื่องจะแสดงค่า impedance และ reactance (ค่าความต้านทานไฟฟ้า) ซึ่งแสดงถึงการทำงานของเครื่อง BIA เพื่อแทนที่ในสมการคำนวณเป็นปริมาณน้ำและไขมันในร่างกาย ส่วนที่เป็นน้ำจะมีการนำไฟฟ้าสูงและแรงต้านทานไฟฟ้าต่ำ ส่วนที่เป็นไขมันจะมีแรงต้านทานไฟฟ้าสูง ซึ่งเครื่องนี้มี

ความถูกต้อง (accuracy) ของการวัดเท่ากับ $0.5 \% \pm 3 \Omega$ [45] เพื่อประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา ดังนี้

3.1) การสะสมของสารน้ำหรือภาวะบวมน้ำ พิจารณาจากปริมาณสารน้ำรวมในร่างกาย (total body water) ทั้งภายในและภายนอกเซลล์ (intra-,extra-cellular water) ที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยา rosiglitazone

- **TBW (total body water):** ปริมาณน้ำรวมในร่างกายซึ่งคิดเป็นร้อยละ 50-60 ของน้ำหนักตัว ทั้งน้ำในเซลล์ (intracellular water; ICW) และน้ำนอกเซลล์ (extracellular water; ECW) โดยเครื่องจะแสดงค่าในหน่วยลิตรและร้อยละของปริมาณน้ำเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว

- **ECW/TBW (extracellular water/total body water):** เป็นน้ำที่อยู่ภายนอกเซลล์ ซึ่งรวมถึงสารน้ำในช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial fluid), พลาสมา (plasma) , น้ำหล่อเลี้ยงสมองไขสันหลัง (cerebrospinal fluid), สารน้ำภายในลูกตา (intraocular fluid) และในทางเดินอาหาร (gastric fluid) โดยทั่วไปคนเรามีน้ำนอกเซลล์ประมาณร้อยละ 35-44 ของปริมาณน้ำทั้งหมดในผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำนอกเซลล์มากกว่าร้อยละ 44 แสดงถึงภาวะน้ำเกิน (overhydrate หรือ edema) เช่นในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และปริมาณน้ำนอกเซลล์ที่น้อยกว่าร้อยละ 35 แสดงถึงภาวะขาดน้ำ (underhydrated) โดยเครื่องจะแสดงค่าเป็นร้อยละของปริมาณน้ำนอกเซลล์เทียบกับปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย

- **ICW/TBW (intracellular water/total body water):** เป็นน้ำที่อยู่ภายในเซลล์ ซึ่งพบอยู่ในไซโตซอล (cytosol) ของเนื้อเยื่อทุกชนิดในร่างกาย โดยเครื่องจะแสดงค่าเป็นร้อยละของปริมาณน้ำในเซลล์เทียบกับปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกาย

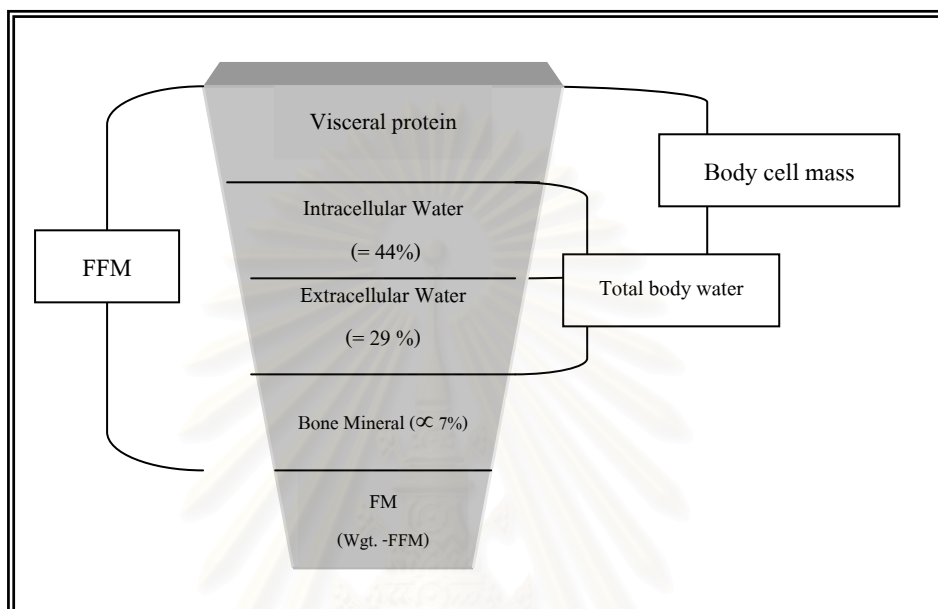
- **ECW/ICW (extracellular water/ intracellular water):** แสดงถึงการกระจายของน้ำในร่างกายระหว่างภายนอกและภายในเซลล์ อาทิเช่นการย้ายที่ของน้ำนอกเซลล์เข้าสู่ในเซลล์จะทำให้ค่า reactance ของสารน้ำในเซลล์ลดลงขณะที่ค่า reactance ของสารน้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น โดยเครื่องจะแสดงค่าเป็นร้อยละของปริมาณน้ำนอกเซลล์เทียบกับปริมาณน้ำในเซลล์

- **Plasma fluid (Intravascular) และ Interstitial-fluid Extravascular:** พลาสมาเป็นของเหลวที่อยู่ภายในหลอดเลือดคิดเป็นร้อยละ 5 ของน้ำหนักร่างกายและของเหลวระหว่างเซลล์อยู่ภายนอกหลอดเลือดคิดเป็นร้อยละ 20 ของน้ำหนักร่างกาย ทั้งสองส่วนรวมกันเป็นสารน้ำนอกเซลล์ซึ่งมีประมาณร้อยละ 94 ของน้ำหนักร่างกาย โดยเครื่องจะแสดงค่าในหน่วยลิตร

3.2) การย้ายที่ของไขมัน (fat redistribution) โดยดูจากปริมาณไขมันของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยา rosiglitazone ดังคำต่อไปนี้

- **FM (fat mass):** หมายถึงไขมันทั้งหมดในร่างกาย แสดงค่าเป็นกิโลกรัมและค่าร้อยละเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว

- **FFM (fat free mass):** หมายถึงมวลกายทั้งหมดยกเว้นส่วนที่เป็นไขมัน หรืออีกนัยหนึ่งจะแสดงถึงสารน้ำต่างๆในร่างกายซึ่งประกอบด้วยน้ำร้อยละ 73 โปรตีนร้อยละ 20 แร่ร้อยละ 6 และ ส่วนอื่นๆอีกร้อยละ 1 แสดงค่าเป็นกิโลกรัมและค่าร้อยละเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว



รูปที่ 3 แสดงส่วนประกอบต่างๆ ของร่างกาย (Body composition compartments)

4) อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone ที่พบขณะทำการวิจัย เช่น อาการปวดหลัง ปวดศีรษะ ท้องเสีย ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ระดับเอนไซม์ตับสูง เป็นต้น ซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วย การตรวจร่างกาย หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และประเมินความน่าจะเป็นด้วย Naranjo's algorithm ตามภาคผนวก จ

ผลการประเมิน	ใช่แน่นอน	เมื่อ ≥ 9	คะแนน
	น่าจะใช่	เมื่อ 5-8	คะแนน
	เป็นไปได้	เมื่อ 1-4	คะแนน
	ไม่น่าจะใช่	เมื่อ ≤ 0	คะแนน

1.7 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

1. ได้ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่ก่อให้เกิดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นการให้ยาซึ่งสามารถลดภาวะดื้ออินซูลินได้ย่อมทำให้อัตราการตายลดลงด้วย

2. ได้ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาสั่งใช้ยา และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ภาวะน้ำเกิน ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

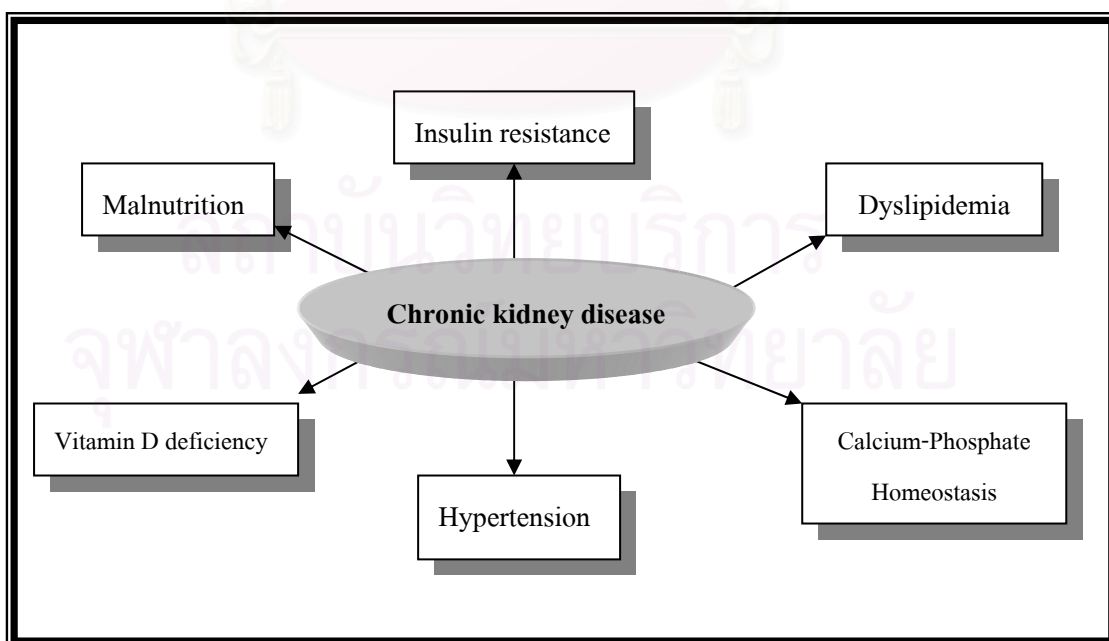
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาดังกล่าว ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ยาในกลุ่ม thiazolidinedione กับภาวะดื้ออินซูลิน เกณฑ์จนศาสตร์ รูปแบบ และข้อบ่งชี้การใช้ยา rosiglitazone และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

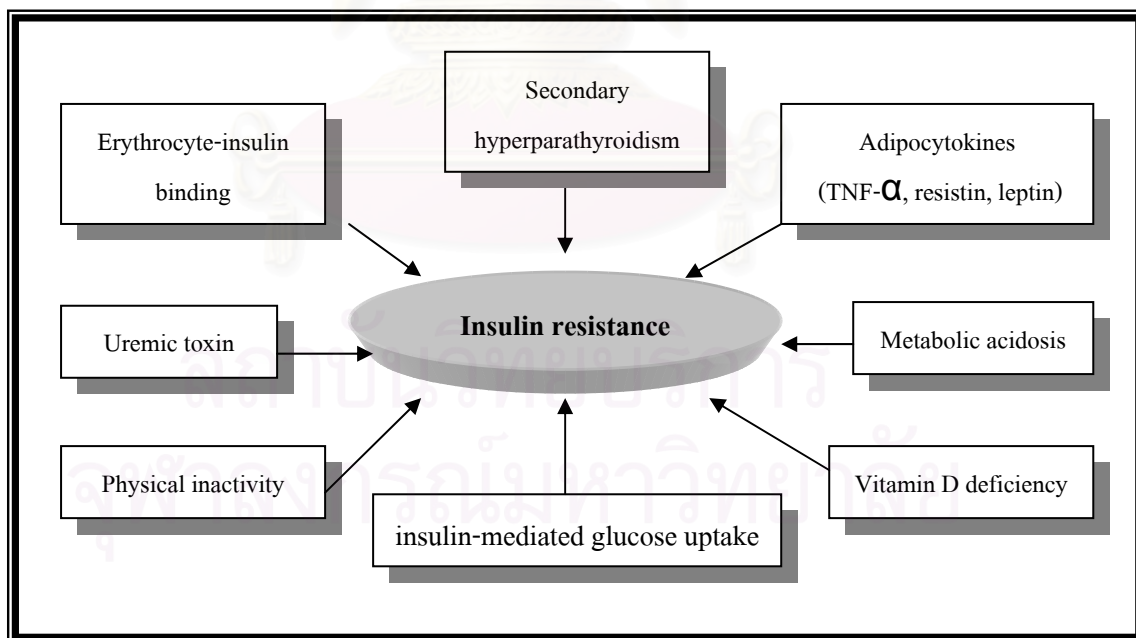
2.1 ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) จะแสดงกลุ่มอาการผิดปกติที่เรียกว่า “ภาวะยูรีเมีย” (uremic syndrome) ซึ่งภาวะยูรีเมียที่พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนี้มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมและระบบต่อมไร้ท่อ อาทิเช่น ภาวะดื้ออินซูลิน ความดันโลหิตสูง ไนโตรเจนในเลือดผิดปกติ ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะขาดวิตามินดี และความบกพร่องของสมดุลแคลเซียม-ฟอสเฟต [1] ดังรูปที่ 4



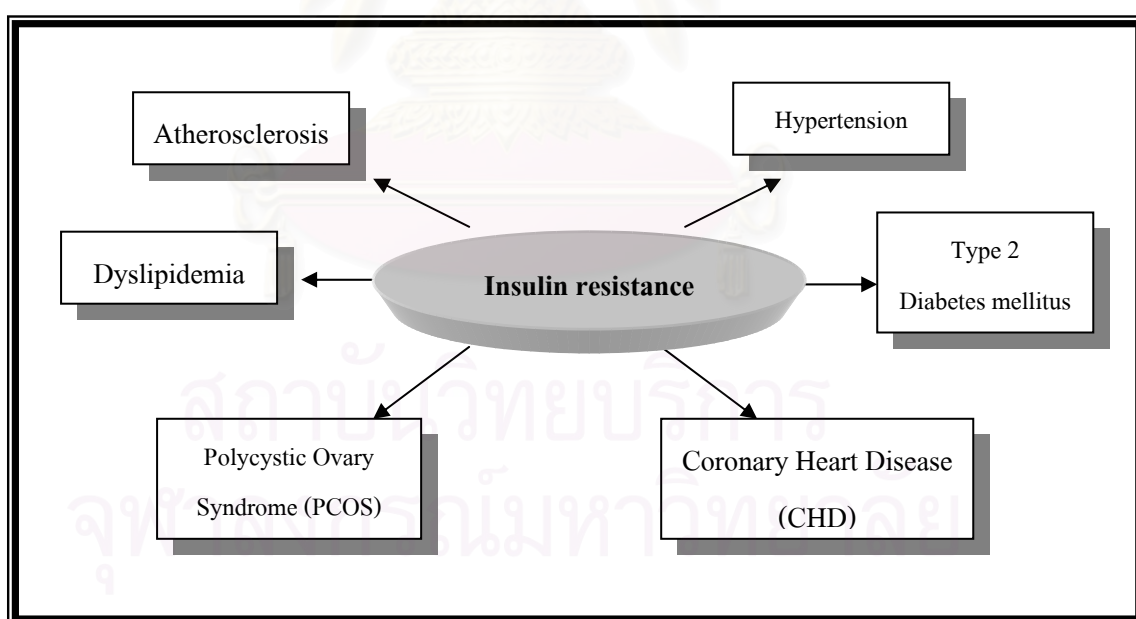
รูปที่ 4 ภาวะผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมและระบบต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

“ภาวะดื้ออินซูลิน” เป็นความผิดปกติหนึ่งที่พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะยูรีเมีย ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารสูงเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อทดสอบด้วยการให้กลูโคสจะพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ และในผู้ป่วยบางรายอาจจะมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติแต่มีระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารสูงกว่าปกติ ซึ่งสาเหตุและกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัดน่าจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติส่วนใดส่วนหนึ่งของกระบวนการเมตาบอลิซึมกลูโคส ใน 4 กลไกนี้ได้แก่ (1) ความผิดปกติของการออกฤทธิ์ของอินซูลินในการกระตุ้นกลูโคสเข้าสู่เซลล์เนื้อเยื่อส่วนปลาย (2) ดับสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้น (3) การหลั่งอินซูลินลดลงเนื่องจากความผิดปกติของในตอบสนองของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคส (4) การขจัดออกของอินซูลินบกพร่อง [2,3] ซึ่งจากการศึกษาโดยให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (euglycemic, hyperinsulinemic clamp studies) พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ขณะที่การเข้าเซลล์ของกลูโคสเป็นไปอย่างช้าๆ เป็นการยืนยันว่าภาวะดื้ออินซูลินเกิดขึ้นบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย โดยไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของตับในการสร้างหรือนำกลูโคสเข้าเซลล์แต่อย่างใด [4] ส่วนปัจจัยที่เป็นสาเหตุในการเกิดภาวะดื้ออินซูลินนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังรูปที่ 5 โดยเฉพาะความผิดปกติของตัวนำส่งกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมันซึ่งกระตุ้นด้วยอินซูลิน (insulin-mediated glucose uptake) [5]



รูปที่ 5 สาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความสัมพันธ์อย่างสูงกับการเกิดภาวะหลอดเลือดตีบตัน (atherosclerosis) โรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease; CHD) ซึ่งนำไปสู่การตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากรทั่วไปแสดงให้เห็นว่าระดับอินซูลินที่สูงกว่าปกติในภาวะดื้ออินซูลินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเกิดหลอดเลือดตีบตัน โดยดูจากหลักฐานทางการแพทย์คือ ภาพถ่ายรังสีของหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography) ความหนาของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ลำคอ (carotid artery) ที่เพิ่มขึ้น การมีระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) เพิ่มขึ้นทำให้มีโอกาสเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) เพิ่มขึ้น [6-7] และจากการศึกษาของ Shinohara และคณะ (2002) [8] ถึงความสัมพันธ์ของภาวะดื้ออินซูลินกับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD) จำนวน 183 ราย นาน 67 เดือนโดยภาวะดื้ออินซูลินพิจารณาจากค่า homeostasis model assessment method (HOMA-IR) จากการศึกษาสรุปว่า ภาวะดื้ออินซูลิน (มีค่า HOMA-IR สูง) สามารถทำนาย (independent predictor) อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 4.60; 95% CI, 1.83 – 11.55; $p = 0.001$)



รูปที่ 6 โรคแทรกซ้อนต่างๆ ซึ่งเกิดจากภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

แม้การรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) จะทำให้ภาวะดื้ออินซูลินดีขึ้นแต่ไม่อาจหายเป็นปกติได้ จากการศึกษาของ DeFronzo และคณะ (1978) [9] ถึงภาวะดื้ออินซูลินใน

ผู้ป่วยยูรีเมียโดยวิธี euglycemic glucose clamp พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 10 สัปดาห์สามารถลดภาวะคีโตนชูลินลงได้ การศึกษาของ Kobayashi และคณะ (2000) [11] เพื่อเปรียบเทียบวิธีการรักษาทดแทนไตที่มีต่อภาวะคีโตนชูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ระหว่าง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) โดยวิธี euglycemic glucose clamp พบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนการล้างไตมีค่า insulin-mediated glucose disposal rate (GDR) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงการตอบสนองต่ออินซูลินลดลงมาก แต่ค่า GDR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 4.9 และ 5.4 สัปดาห์ตามลำดับ

ปัจจุบันยังมีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับผลของการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีต่อการตอบสนองต่ออินซูลินซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญ จากการศึกษาของ Delarue และคณะ (1994) [12] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 9 รายเพื่อเปรียบเทียบระดับกลูโคสและอินซูลินในร่างกายที่ตอบสนองต่อกลูโคสที่ให้แบบรับประทาน กับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในปริมาณเท่ากันคือ 50 กรัม พบว่าระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังคงสูงกว่าแม้เวลาผ่านไปเกิน 4 ชั่วโมง เนื่องจากกลูโคสยังคงถูกดูดซึมผ่านเยื่อช่องท้องอย่างต่อเนื่องและกลูโคสทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิไดซ์สามารถให้พลังงานทางกระบวนการเมตาบอลิซึมได้อย่างเต็มที่ ซึ่งปริมาณกลูโคสและอินซูลินที่สูงขึ้นนี้อาจนำไปสู่ภาวะคีโตนชูลินได้ในที่สุด

ปี ค.ศ. 1998 Delarue และคณะ [13] ได้แสดงให้เห็นถึงกลไกการเกิดภาวะคีโตนชูลินและกระบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 6 รายเทียบกับคนสุขภาพดีที่มีมวลกายปราศจากไขมัน (fat free mass) ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดเริ่มต้นใกล้เคียงกัน หลังให้กลูโคสรูปแบบรับประทานขนาด 1.2 กรัมต่อกิโลกรัมมวลกาย พบว่าปริมาณกลูโคสและอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าคนสุขภาพดี จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องก่อให้เกิดภาวะคีโตนชูลินส่งผลให้มีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงตามมา ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Lameire และคณะ (1998) [14] ที่พบว่าผู้ป่วย 5 รายแสดงอาการของโรคเบาหวานหลังเริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจากผู้ป่วยทั้งหมด 310 ราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาละลายไตความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง

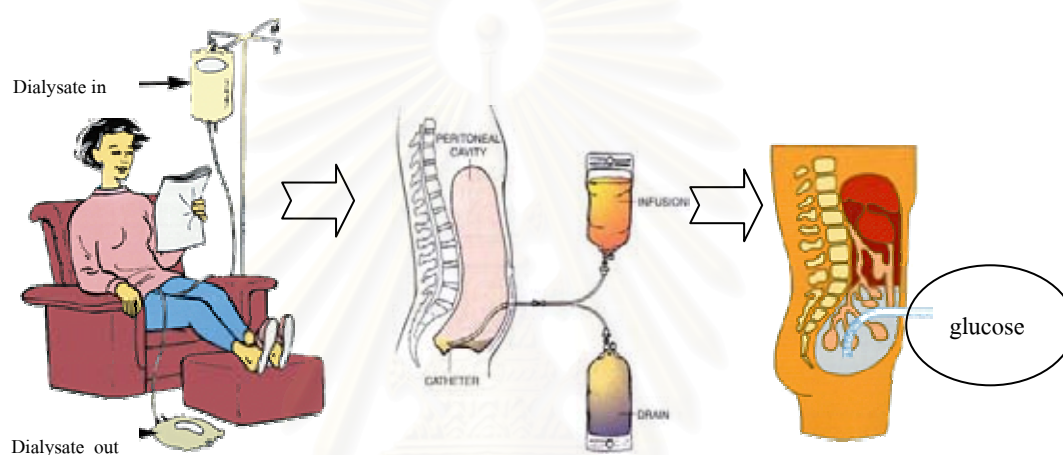
การศึกษาของ Lin และ คณะ (2003) [15] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 15 รายเทียบกับคนสุขภาพดีพบว่าระดับกลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma

glucose) ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($13.5 \pm 2.2 \mu\text{IU/ml}$ กับ $8.0 \pm 1.2 \mu\text{IU/ml}$ ตามลำดับ) ค่า HOMA-IR (ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้วัดภาวะคือต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 0.6 กับ 1.8 ± 1.2 ; $p < 0.05$) และการทำ oral glucose tolerance test (OGTT) พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (glucose intolerance) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนสุขภาพดี จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะคืออินซูลินและภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่องตามลำดับ

Tuzeu และคณะ (2005) [16] ได้ศึกษาถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ (beta-cell) และการตอบสนองต่ออินซูลินโดยพิจารณาจากค่า HOMA ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 45 ราย เทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 51 ราย และคนสุขภาพดี 50 ราย ผลการศึกษาพบว่าระดับกลูโคสเริ่มต้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA [การทำงานของเบต้าเซลล์ (%B)] ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA [การตอบสนองต่ออินซูลิน (%S)] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยฟอกเลือดและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาี้สรุปว่า การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนำไปสู่การเกิดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องมาจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต

จากการศึกษาข้างต้นสามารถอธิบายได้ว่าการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรใช้น้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงมากเพื่อก่อให้เกิดแรงดันออสโมติกดึงน้ำออกจากร่างกายผู้ป่วย โดยร้อยละ 70 ของกลูโคสในน้ำยาล้างไตจะถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่ร่างกายและกลูโคสเกือบทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิไดซ์ซึ่งสามารถให้พลังงานแก่ผู้ป่วยได้อย่างเต็มที่ เนื่องจากกลูโคสเหล่านี้ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรงโดยไม่ผ่านทางเดินอาหารจึงมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ต่างจากกลูโคสที่ได้จากการบริโภค หรืออาจเกิดจากอัตราการดูดซึมของกลูโคสทางเยื่อช่องท้องช้ากว่าทางเดินอาหาร จึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดยังคงสูงอยู่ตลอดเวลา จึงนำไปสู่การเกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูงและภาวะคืออินซูลิน ทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ยากขึ้นหลังเริ่มล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

นอกจากนี้ในแต่ละวันผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะได้รับกลูโคสจากน้ำยาล้างไตเฉลี่ย 150 ถึง 300 กรัม หรือเท่ากับร้อยละ 20 ของปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ จากการศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะมีไขมันสะสมเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะภายในช่องท้อง (intra-abdominal fat) และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 5.4 กิโลกรัมภายในปีแรกหลังเริ่มล้างไต แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนการกระจายของไขมันในร่างกายสันนิษฐานว่าเป็นผลโดยตรงของน้ำตาลกลูโคสปริมาณมากในช่องท้องกระตุ้นให้เยื่อผนังช่องท้องเร่งเปลี่ยนกลูโคสให้เป็นไขมันสะสม ซึ่งไขมันที่มีมากภายในช่องท้องมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และการลดลงของระดับ HDL [18-20]



รูปที่ 7 การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) นำไปสู่การเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องมาจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต

ภาวะดื้ออินซูลินเป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดแดง โรคหัวใจโคโรนารี และโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ ตามมาซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการลดภาวะดื้ออินซูลินย่อมส่งผลอย่างสูงต่ออัตราการตายในผู้ป่วยดังกล่าว [21]

2.2 ยากลุ่ม thiazolidinedione กับภาวะดื้ออินซูลิน

Thiazolidinedione (rosiglitazone และ pioglitazone) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่โดยออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR γ) ซึ่งเป็นตัวรับอยู่ที่นิวเคลียสและเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนทั้งหลายในกระบวนการเมตาบอลิ

ซึมของกลูโคส ที่สำคัญคือยาในกลุ่มนี้ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้นและลดภาวะดื้ออินซูลินเป็นหลัก รวมทั้งยังกระตุ้นกระบวนการเผาผลาญไขมัน (fat metabolism) การย่อยสลายไฟบริน (fibrinolysis) กระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation) การรวมตัวของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) การสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะ (albuminuria) การทำงานของเยื่อหลอดเลือด (endothelial function) กระบวนการต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และกระบวนการเมตาบอลิซึมอื่นๆ โดยเฉพาะฤทธิ์ปกป้องไต (renoprotective) ดังสรุปในตารางที่ 1 [22-23]

ดังนั้นน่าจะเป็นผลดีในการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione เพื่อลดภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายได้จากการตอบสนองต่ออินซูลินที่บกพร่องในผู้ป่วยยูริเมียเกิดขึ้นมากบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายโดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อ (muscle) และเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการแสดงออก PPAR- γ มากเช่นกันและเป็นตำแหน่งสำคัญที่ยาในกลุ่ม thiazolidinedione ออกฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ resistin ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) และมีบทบาทสำคัญในภาวะดื้ออินซูลิน นอกจากนี้ PPAR- γ ยังมีมากที่กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) และมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มการแสดงออกของ adipocyte lipid binding protein และ muscle fatty acid binding protein ซึ่งกรดไขมันอิสระ (fatty acid) มีบทบาทสำคัญต่อภาวะดื้ออินซูลินโดยเป็นตัวยับยั้งกระบวนการนำกลูโคสเข้าเซลล์และยังเพิ่มการสร้างกลูโคสจากตับด้วย ดังนั้นการเข้าเซลล์ของกรดไขมันอิสระที่เพิ่มขึ้นจากการกระตุ้น PPAR- γ ด้วย thiazolidinedione จึงทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้นด้วย นอกจากนี้ thiazolidinedione ยังออกฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของ glucose transporter 4 ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้ออีกด้วย [15, 24-26] ดังรูปที่ 8

ตารางที่ 1 แสดงถึงกลไกการทำงานของยา thiazolidinedione-PPAR γ ที่มีต่อการทำงานของไต

ระบบการไหลเวียนเลือด (haemodynamic effects)

ลดความดันโลหิต

ขยายหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไตโกลเมอรูลัส (postglomerular efferent arteriola)

กระบวนการเมตาบอลิซึม (Metabolic effects)

ลดภาวะดื้ออินซูลิน

ลดการสูญเสียอัลบูมินทางปัสสาวะ (urinary albumin excretion; UAE)

ฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบและกระบวนการสร้างเซลล์

(Anti-inflammatory and antiproliferative effects)

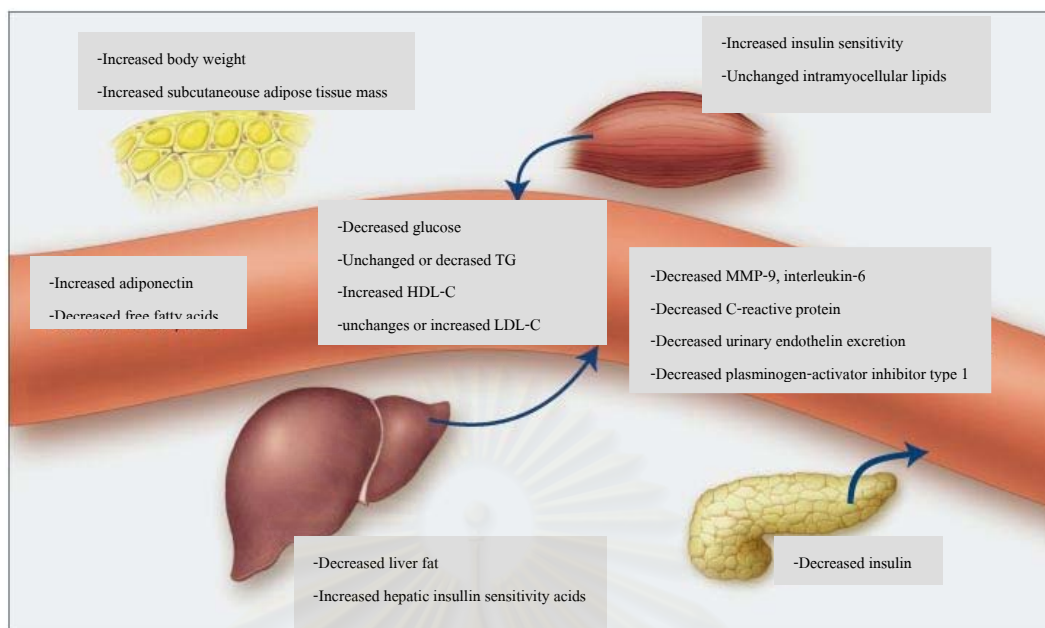
ลดการสร้างสารที่หลั่งจากเซลล์แมคโครฟาจ (cytokine production by macrophage)
 ลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน
 ลดการเกิดไฟบรินในเซลล์ mesangial จากการกระตุ้นด้วยสาร TGF-beta 1
 ลดการเกิดนิวเคลียสผิดปกติ (polymorphonuclear infiltration)
 ลดการแสดงออกของ ICAM-1 และ VCAM-1 บริเวณเยื่อบุผิวและช่องว่างของท่อไต
 ยับยั้งการเติบโตของเซลล์และลดการสร้างแมทริกซ์ในไฟโบรบลาสต์ของไต
 ยับยั้งการแบ่งตัวของมีแซงเกลียจากการกระตุ้นด้วย VEGF และ PDGF
 ลดการหลั่งคอลลาเจนชนิดที่ 4 และไฟโบรเนคติน
 ลดการรวมตัวของกรดอะมิโนโพรลีน (proline)
 ลดฤทธิ์ของ TIMP-1, TIMP-2 และ MMP-9

ด้านพยาธิสภาพ (Mechanic effects)

ลดความบกพร่องในการหดตัวของเซลล์มีแซงเกลีย

NO, nitric oxide; UAE, urinary albumin excretion; TGF-beta 1, transforming growth factor-beta 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-2; MMP-9, metalloproteinase-9 [23]

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 8 แสดงกลไกการทำงานของยาในกลุ่ม thiazolidinedione-PPAR γ ต่อระบบต่างๆในร่างกาย เช่น การทำงานของอินซูลินที่เนื้อเยื่อต่างๆ การควบคุมขบวนการเมตาบอลิซึมของไขมัน ผลต่อตับ ตับอ่อน เนื้อเยื่อส่วนปลาย ไต หัวใจและหลอดเลือด [22]

ในปัจจุบันมีการศึกษาน้อยมากถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร จากการศึกษาของ Lin และคณะ(2003) [15] ในการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione เพื่อลดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย 15 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นคนสุขภาพดี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่า HOMA-IR สูงกว่ากลุ่มควบคุมก่อนเริ่มต้นการวิจัย หลังจากให้ rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์พบว่าค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 2.5 , 2.2 ± 1.5 , 2.1 ± 1.5 ตามลำดับ; $p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับค่า insulin sensitivity index (ISI) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (3.5 ± 0.4 , 5.0 ± 0.7 , 5.3 ± 0.7 ตามลำดับ; $p < 0.05$)

จากการศึกษา Lin แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะยูรีเมียแต่ไม่เป็นเบาหวาน และได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่า HOMA-IR มากกว่าคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการให้ยา rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดขณะอดอาหาร ระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหาร และค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร่วมกับค่า insulin sensitivity index (ISI) ขณะทำ oral glucose tolerance test (OGTTs) เพิ่มขึ้นเป็น

การแสดงให้เห็นว่ายา rosiglitazone ทำให้ภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดจากภาวะยูรีเมียและการล้างไตทางช่องท้องลดลงโดยที่ไม่มีผลต่อการหลังของอินซูลินแต่ดูเหมือนว่ายาช่วยทำให้การทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนดีขึ้น จากการศึกษาของ Lin สรุปว่าในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะมีระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในเลือดหลังให้กลูโคสแบบรับประทานเพิ่มขึ้นซึ่งแสดงถึงภาวะดื้ออินซูลิน แต่หลังจากให้ยา rosiglitazone พบว่าระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารลดลง นั่นคือ rosiglitazone สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้และอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของอัตราการการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะดื้ออินซูลิน นอกจากนี้ thiazolidinedione ยังสามารถให้ได้ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยมีความปลอดภัยสูงเมื่อเทียบกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่นซึ่งมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ด้วยเหตุผลด้านเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล หรืออาจก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้

Wong และคณะ (2005) [17] ได้ทำการศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อระดับ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นค่าแสดงกระบวนการอักเสบในร่างกายและปริมาณอินซูลินชนิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 52 รายโดยถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มได้แก่กลุ่มที่ฉีดอินซูลินเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ฉีดอินซูลินร่วมกับรับประทานยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ โดยปริมาณอินซูลินที่ฉีดจะปรับตามระดับฮีโมโกลบิน A1C (HbA1C) และระดับน้ำตาลก่อนเข้าร่วมการวิจัย (ซึ่งผู้ป่วยทุกรายสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเกณฑ์ที่กำหนดก่อนเข้าร่วมการวิจัย) ผลการศึกษาพบว่าระดับ HbA1C, ระดับน้ำตาลในเลือด, ปริมาณอินซูลินชนิด และระดับ CRP เท่ากันก่อนเริ่มการวิจัย แต่ปริมาณอินซูลินชนิดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ให้ rosiglitazone ร่วมด้วย (27.88 ± 17.6 เหลือ 22.4 ± 15.21 ยูนิต/วัน; $P < 0.001$) และปริมาณอินซูลินที่ฉีดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-21.5% กับ $+0.5\%$ ตามลำดับ; $P = 0.03$) ในขณะที่ระดับ HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากัน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ยา rosiglitazone ยังมีระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.21 กับ 8.59 mg/L ตามลำดับ; $P = 0.03$) จากการศึกษาสรุปว่าการให้ rosiglitazone ร่วมกับอินซูลินชนิดทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น กระบวนการอักเสบในร่างกายลดลง และมีความปลอดภัยเมื่อให้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจคือ ขนาดและรูปแบบการให้ยา rosiglitazone ที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุดในการลดภาวะดื้ออินซูลิน จากการศึกษาของ Phillips และคณะ (2001) [27] แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของรูปแบบการให้ยาที่มีต่อประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลและภาวะดื้อ

อินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการให้ยาขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะ
ดื้ออินซูลินได้มากกว่าการให้ยาขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งทั้งๆที่ขนาดยารวมต่อวันเท่ากัน ซึ่งใน
การศึกษาของ Lin [15] ข้างต้นใช้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้ง โดยให้เหตุผลว่า
rosiglitazone เป็นยาที่จับกับโปรตีนสูงถึงร้อยละ 99.8 มีการจัดยาทางตับเป็นสำคัญ และมีน้ำหนัก
โมเลกุลใหญ่ขนาด 474 ดาลตัน โดยเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างกันในภาวะการทำงานของ
ไตปกติ ภาวะไตวายเรื้อรัง หรือในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมซึ่งจะกล่าวต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะดื้ออินซูลิน

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Shinohara และคณะ (2002) [8]	183 ราย / 67 เดือน	ความสัมพันธ์ของภาวะดื้ออินซูลินกับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่เป็นโรคเบาหวานซึ่งเข้ารับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)	พิจารณาจากค่า Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) ซึ่งแสดงถึงภาวะดื้ออินซูลิน	ภาวะดื้ออินซูลิน (มีค่า HOMA-IR สูง) สามารถทำนาย (independent predictor) อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
DeFronzo และคณะ (1978) [9]	10 สัปดาห์	ศึกษาถึงภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยยูรีเมียที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)	วิธี euglycemic glucose clamp	การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบ 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 10 สัปดาห์สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินลงได้
Kobayashi และคณะ (2000) [11]	HD 10 ราย/ 4.9 สัปดาห์ CAPD 9 ราย/ 5.4 สัปดาห์	เพื่อเปรียบเทียบผลของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลิน	โดยวิธี euglycemic glucose clamp พิจารณาจากค่า insulin-mediated glucose disposal rate (GDR) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงการตอบสนองต่ออินซูลิน	ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนการล้างไตมีค่า GDR ลดลงมาก แต่ค่า GDR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรรานาน 4.9 และ 5.4 สัปดาห์ตามลำดับ

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Delarue และคณะ (1994) [12]	9 ราย	เพื่อเปรียบเทียบระดับกลูโคสและอินซูลินในร่างกายที่ตอบสนองต่อกลูโคสที่ให้แบบรับประทาน กับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน	ให้กลูโคสแบบรับประทาน เทียบกับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในปริมาณที่เท่ากันคือ 50 กรัม	ระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังคงสูงกว่าเมื่อเวลาผ่านไปเกิน 4 ชั่วโมง เนื่องจากกลูโคสยังคงถูกดูดซึมผ่านเยื่อช่องท้องอย่างต่อเนื่องและกลูโคสทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิไดซ์สามารถให้พลังงานทางขบวนการเมตาบอลิซึมได้อย่างเต็มที่ ซึ่งปริมาณกลูโคสและอินซูลินที่สูงขึ้นนี้อาจนำไปสู่ภาวะคีโตนได้มากที่สุด
Delarue และคณะ (1998, 2001) [13,18]	6 ราย	เพื่อศึกษากลไกการเกิดภาวะคีโตนอินซูลินและขบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	ให้กลูโคสรูปแบบรับประทาน ขนาด 1.2 กรัมต่อกิโลกรัมมวลกายในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเทียบกับคนสุขภาพดีที่มีมวลกายปราศจากไขมัน (fat free mass) ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดเริ่มต้นใกล้เคียงกัน	พบว่าหลังให้กลูโคสแบบรับประทาน ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงกว่าคนสุขภาพดี แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องก่อให้เกิดภาวะคีโตนส่งผลให้มีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงตามมา
Lameire และคณะ (1998) [14]	310 ราย	เพื่อศึกษาถึงขบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังหลังเข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	การศึกษาเชิงพรรณนาแบบสังเกต ไปข้างหน้า (observation study)	ผู้ป่วย 5 รายแสดงอาการของโรคเบาหวานหลังเริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้น้ำยาล้างไตความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Lin และ คณะ (2003) [15]	15 ราย/ 12 สัปดาห์	1. เพื่อเปรียบเทียบขบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานเทียบกับคนสุขภาพดี 2. เพื่อศึกษาถึงผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน	ให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 12 สัปดาห์ โดยพิจารณาจาก 1. ระดับกลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose) 2. ระดับอินซูลินขณะอดอาหาร (fasting insulin level) 3. ค่า Homeostasis Model Assessment Index; HOMA-IR (ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้วัดภาวะคีโตนการออกฤทธิ์ของอินซูลิน) 4. การทำ oral glucose tolerance test (OGTT) เพื่อวัดภาวะความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (glucose intolerance) 5. ค่า insulin sensitivity index (ISI)	ก่อนให้ยา rosiglitazone ระดับกลูโคสขณะอดอาหารทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (13.5 ± 2.2 μ IU/ml กับ 8.0 ± 1.2 μ IU/ml ตามลำดับ) ค่า HOMA-IR ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 0.6 กับ 1.8 ± 1.2 ; $p < 0.05$) และการทำ OGTT พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนสุขภาพดี หลังจากให้ rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์พบว่าค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 2.5 , 2.2 ± 1.5 , 2.1 ± 1.5 ตามลำดับ; $p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับค่า ISI ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (3.5 ± 0.4 , 5.0 ± 0.7 , 5.3 ± 0.7 ตามลำดับ; $p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรก่อให้เกิดภาวะคีโตนและภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่อง และการให้ยา rosiglitazone สามารถลดภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้ซึ่งอาจส่งผลระยะยาวต่อการลดลงของอัตราการการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะคีโตน

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะดื้ออินซูลิน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Tuzeu และคณะ (2005) [16]	CAPD 45 ราย HD 51 ราย	ศึกษาถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ (beta-cell) และการตอบสนองต่ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (CAPD) ที่ไม่เป็นเบาหวาน เทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (HD) และคนสุขภาพดี	พิจารณาจากค่า HOMA (การทำงานของเบต้าเซลล์ (%B), การตอบสนองต่ออินซูลิน (%S))	ระดับกลูโคสเริ่มต้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA (%B) ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA (%S) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยฟอกเลือดและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่า การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนำไปสู่การเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต
Wong และคณะ (2005) [17]	52 ราย / 24 สัปดาห์	ผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อระดับ C-reactive protein (CRP) และปริมาณการฉีดอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	ระดับ HbA1C, ระดับน้ำตาลในเลือด, ปริมาณอินซูลินฉีด และระดับ CRP (แสดงถึงกระบวนการอักเสบในร่างกาย) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ที่ฉีด -	ในกลุ่มที่ให้ rosiglitazone พบว่าปริมาณอินซูลินฉีดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (27.88 ± 17.6 เหลือ 22.4 ± 15.21 ยูนิต/วัน; $P < 0.001$) และน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-21.5% กับ +0.5% ตามลำดับ; $P = 0.03$) ในขณะที่ระดับ HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากัน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ยา rosiglitazone ยังมีระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี

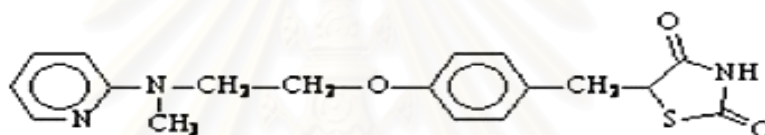
ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
			อินซูลินเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) เทียบกับกลุ่มที่ฉีดอินซูลินร่วมกับรับประทานยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน (กลุ่มศึกษา)	นัยสำคัญทางสถิติ (0.21 กับ 8.59 mg/L ตามลำดับ; $P = 0.03$) จากการศึกษาสรุปว่าเมื่อให้ rosiglitazone ร่วมกับการฉีดอินซูลินทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น กระบวนการอักเสบในร่างกายลดลง ทั้งยังมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

2.3 เกสัชจนศาสตร์ รูปแบบ และข้อบ่งชี้การใช้ยา rosiglitazone

2.3.1 ข้อมูลทางเภสัชจนศาสตร์

Rosiglitazone เป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม thiazolidinedione จะจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 99.8 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน และถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา N-demethylation และ hydroxylation ที่ตับเป็นสำคัญ ข้อมูลการศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า rosiglitazone ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P450 isoenzyme 2C8 เป็นหลัก และ 2C9 เป็นส่วนน้อย เมตาบอลิท์ของยานี้จะไม่มีฤทธิ์เท่าตัวยาตัวจริง การให้ [14 C] rosiglitazone โดยการรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำพบว่าประมาณร้อยละ 64 และ 23 ของปริมาณยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะ และอุจจาระตามลำดับ และไม่มียาในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงถูกขับออกทางปัสสาวะ ระดับยาจะขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3.5-4 ชั่วโมง และจะเห็นผลการรักษาสูงสุดภายใน 8-12 สัปดาห์หลังเริ่มให้ยา [26]



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของยา rosiglitazone

จากการศึกษาถึงเภสัชจนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องโดย Chapelsky และคณะ (2003) [49] พบว่าหลังจากให้ยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม 2 เม็ด) เพียงครั้งเดียว ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามค่าการขับออกของครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) ดังนี้ การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (CrCl 60-80 มิลลิลิตร/นาที) 15 ราย, ปานกลาง (CrCl 30-59 มิลลิลิตร/นาที) 18 ราย และรุนแรง (CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 29 มิลลิลิตร/นาที) 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ (CrCl มากกว่า 80 มิลลิลิตร/นาที) 12 ราย พบว่าค่าทางเภสัชจนศาสตร์ของยา rosiglitazone (AUC , C_{max} , $T_{1/2}$) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม, $AUC_{0-\infty}$ ของยาในรูปอิสระ (ไม่จับกับอัลบูมิน) มีค่าสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (ประมาณร้อยละ 10-20) ในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งไม่มีผลในทางคลินิก ส่วนในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงพบว่ามีส่วนส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้นร้อยละ 39 ทำให้เกิดการขจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่า $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} มีค่าลดลงร้อยละ 19-24 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ (ดังตารางที่ 3) เมื่อพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (ปวดศีรษะ, คลื่นไส้อาเจียน, เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น, ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ) ในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่ามีเพียงเล็กน้อยและไม่

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ไตทำงานปกติ ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปว่าการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone จึงไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวซึ่งการปรับขนาดยาขึ้นกับการตอบสนองต่อผลการรักษาในแต่ละราย

จากการศึกษาของ Thompson-Culkin K และคณะ(2002) [50] เพื่อศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมรูปแบบรับประทานเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 10 รายเทียบกับคนที่มีสุขภาพดี พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone (AUC , C_{max} , $T_{1/2}$) ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด (nondialysis day) มีค่าเฉลี่ย (SD) ดังนี้ 2192 (598) ng·h/mL, 338 (114) ng/mL, 3.70 (0.75) ตามลำดับซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับคนสุขภาพดี สำหรับวันที่ได้รับการฟอกเลือด (dialysis day) พบว่าค่า AUC เท่ากับ 1977 (688) ng·h/mL และค่า C_{max} เท่ากับ 333 (85) ng/mL ไม่แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ดังนั้นจึงสรุปว่ายา rosiglitazone สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ดังแสดงในตารางที่ 2

แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาของ ทัดดา และคณะ (2004) [51] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเพียง 5 ราย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยให้ยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมรูปแบบรับประทานเพียงครั้งเดียว พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยามีค่าผันแปรมาก ซึ่งค่า t_{max} , $t_{1/2}$ และ Ke ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Thompson-Culkin K คือ 1.5 h., 3.72(1.79) hr., 0.23(0.12) hr⁻¹ แต่ $AUC_{0-\infty}$, C_{max} ของการศึกษานี้มีค่าสูงกว่า คือ 3905(1603) ng·h/mL, 1008(241) ng/mL และเมื่อเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติพบว่า ค่า $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} มีค่าเพิ่มขึ้น แต่ค่า t_{max} และ $t_{1/2}$ มีค่าลดลงดังตารางที่ 2 เนื่องจากยังขาดข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นขนาดและรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงต้องรอการศึกษาทางคลินิกต่อไป

2.3.2 ข้อบ่งชี้การใช้ยา

- ใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
- ใช้ rosiglitazone ควบคู่ไปกับการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายเพื่อทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ดีขึ้น

● ใช้ rosiglitazone เดี่ยวๆ (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานกลุ่ม sulfonylurea, metformin หรืออินซูลิน (combination therapy) ในกรณีที่การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายร่วมกับการรักษาด้วยยาตัวใดตัวหนึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้เพียงพอ [26]

ตารางที่ 3 Pharmacokinetic parameters ของยา rosiglitazone

Renal f^a Parameters	Normal^a	Mild^a	Moderate^a	Severe^a	HD^b	CAPD^c
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	2838±781	3126±1239	3236±1054	2290±589	2192±598	3905±1603
C _{max} (ng/mL)	461±88	454±108	475±104	359±105	338±114	1008±241
t _{max} (h)	2.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (0.5-4.0)	2.0 (1.5-4.0)	2.0 (0.9-4.0)	1.5
t _{1/2} (h)	4.1 ± 1.1	4.5 ± 1.9	4.5 ± 0.8	4.1 ± 1.0	3.70±0.75	3.72±1.79
Unbound AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	4.23±1.56	5.09±2.32	5.04±2.42	4.76±1.66	NA	NA
Unbound C _{max} (ng/mL)	0.716±0.191	0.727±0.162	0.739±0.237	0.810±0.28	NA	NA
%fu	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.22 ± 0.06	NA	NA
CL/F (L/h)	3.07 ± 1.02	2.87 ± 0.93	2.67 ± 0.69	3.73 ± 1.05	NA	NA
Vss/F (L)	20.0 ± 3.3	19.3 ± 4.1	18.6 ± 3.7	26.0 ± 7.0	NA	NA

^a แบ่งตามความบกพร่องในการทำงานของไต; การศึกษาของ Chapelsky และคณะ (2003) [49]

^b HD = heamodialysis; การศึกษาของ Thompson-Culkin K และคณะ(2002) [50]

^c CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; การศึกษาของ ทัดดา และคณะ (2004) [51]

Renal f^a = renal function; AUC = area under concentration curve; C_{max} = concentration maximum;

t_{max} = time to concentration maximum; % fu = % fraction unbound; CL/F = clearance rate;

Vss/F = distribution volume at steady state; h = hour; Not available (NA) = ไม่มีข้อมูล

2.3.3 ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ diabetic ketoacidosis
- ผู้ป่วยที่แพ้ยา rosiglitazone หรือ pioglitazone หรือแพ้สารประกอบใดๆในยาดังกล่าว
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ตาม New York Heart Association (NYHA) [26]

2.3.4 ขนาดของยา

Rosiglitazone มีขนาด 2, 4 และ 8 มิลลิกรัม ขนาดที่ใช้ 2-8 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยาปกติสำหรับเริ่มต้นการรักษาคือ rosiglitazone 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้รับประทานครั้งเดียวหรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ใช้เวลาประมาณ 1-4 สัปดาห์ถึงจะเริ่มเห็นผลในการลดระดับน้ำตาลและระดับอินซูลิน การตอบสนองสูงสุดมักจะเกิดขึ้นหลังใช้ยาไปแล้วประมาณ 6-8 สัปดาห์ [26]

2.3.5 รูปแบบทางเภสัชกรรม

Rosiglitazone เป็นเม็ดยามีลักษณะเป็นรูปห้าเหลี่ยมและเคลือบฟิล์มใน 1 เม็ดประกอบด้วย rosiglitazone maleate ซึ่งเทียบเท่ากับ rosiglitazone 2 , 4 และ 8 มิลลิกรัม [26]

2.4 อาการอันไม่พึงประสงค์

จากการทดลองทางคลินิกแบบ double blind ถึงอุบัติการณ์และประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone แบบยาเดี่ยว (monotherapy) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 3,300 รายเป็นเวลา 6 เดือนหรือมากกว่า และอีก 2,000 รายเป็นเวลา 12 เดือนหรือมากกว่า มีรายงานดังตารางที่ 4 [26]

1. การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection)	9.9 %
2. ปวดศีรษะ (headache)	5.9 %
4. ปวดหลัง (back pain)	4.0 %
5. ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)	3.9 %
6. อ่อนเพลีย (fatigue)	3.6 %
7. ท้องเสีย (diarrhea)	2.3 %
8. ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)	0.6 %

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา rosiglitazone ไม่พบรายงานการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) หรือการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ปัจจุบันแนะนำให้ตรวจการทำงานของตับ (liver function test) อย่างน้อย aspartate aminotransferase (AST) , alanine aminotransferase (ALT) ก่อนให้ยา และติดตามทุกๆ 2 เดือนในปีแรก ให้หยุดยาถ้าระดับเอนไซม์ตับมากกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ [26,28]

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวจากยา กลุ่ม thiazolidinedione มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการตอบสนองต่ออินซูลินและการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้น จากตารางที่ 5 แสดงให้เห็นว่ายารosiglitazoneในขนาดสูงสุด (8 มิลลิกรัม/วัน) ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2-3 กิโลกรัมเมื่อค่า HbA1c ลดลงร้อยละ 1 ทั้งที่ให้แบบยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่น [22]

ชนิดและรูปแบบ การให้ยา	ผู้ทำการศึกษา (ปี)	จำนวน ผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ ศึกษา (สัปดาห์)	ระดับ HbA1c ที่ลดลง (%)	weight gain (kg.)	
Monotherapy	Lebovitz et al.(2001)	327	26	1.5	4.5	
Combination therapy	Metformin	Fonseca et al. (2000)	223	26	1.2	3.1
		Gomez-Perez et al.(2002)	70	26	1.5	3.3
	Sulfonylurea	Vongthavaravat et al.(2002)	348	26	1.2	NA*
Insulin	Raskin et al.(2001)	207	26	1.3	4.4	

* Not available (NA) = ไม่มีข้อมูล

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่งเกิดจากยาในกลุ่ม thiazolidinedione แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับทั้งขนาดของยาและปัจจัยของผู้ป่วยเอง ซึ่งอาจอธิบายได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่กระตุ้น PPAR- γ โดยเฉพาะบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแบ่งตัวของเซลล์ไขมัน (adipocyte differentiation) และการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสในร่างกาย (glucose metabolism) ดังนั้นการกระตุ้น PPAR- γ จึงทำให้เกิดการสร้างเซลล์ไขมัน (adipogenesis) โดยเฉพาะไขมันชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) แต่มีผลน้อยมากกับไขมันบริเวณอวัยวะภายใน (visceral fat) จึงดูเหมือนเกิดการย้ายที่ของเซลล์ไขมันจากอวัยวะส่วนกลาง (central adiposity) เช่น ตับ (intrahepatic) ช่องท้อง (abdominal fat tissue) และอวัยวะภายในไปยังอวัยวะส่วนปลายสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนัง หรือในบางการศึกษายืนยันว่าอาจเกิดจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมัน (fat cell proliferation) การเพิ่มความอยากอาหารเนื่องจากการสร้าง leptin ลดลง การขับปริมาณน้ำตาลในปัสสาวะลดลง (glycosuria) การไม่ควบคุมอาหาร และการสะสมของสารน้ำ (fluid retention) เป็นต้น [29-30]

โดยเฉพาะการสะสมของสารน้ำซึ่งเกิดขึ้นได้กับยาทุกตัวในกลุ่ม (class effect) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวหรือใช้ยาอินซูลินร่วมด้วย การวิจัยทางคลินิกหลายๆการวิจัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazolidinedione มีอุบัติการณ์การเกิดบวมน้ำได้มากกว่ายาหลอก 3 ถึง 4

เท่าซึ่งกลไกการเกิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่ดูเหมือนว่าจะมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งการขับโซเดียมที่ลดลง มีการกักของโซเดียมและน้ำในร่างกาย การเสริมฤทธิ์กับยาอินซูลินทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดทำให้โซเดียมถูกดูดกลับที่ท่อไตเพิ่มขึ้นปริมาณของน้ำนอกหลอดเลือดจึงเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการบวม โดยเฉพาะบริเวณอวัยวะส่วนปลาย การทำงานเพิ่มขึ้นของระบบซิมพาเทติก (sympathetic activity) การเปลี่ยนแปลงการขนส่งไอออน (interstitial ion transport) การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้ม (endothelial permeability) เนื่องจากผลของยาที่มีต่อหลอดเลือด (vascular effect) หรือเป็นผลจากการแสดงออกของ PPAR- γ ที่มีต่อสารควบคุมความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหลอดเลือด อย่างเช่น vascular endothelial growth factor ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ อาจก่อให้เกิดภาวะบวมได้ทั้งสิ้น [31-33]

การให้ thiazolidinedione เดี่ยวๆหรือให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่นทำให้ปริมาตรของพลาสมา (plasma volume) เพิ่มขึ้น จากการรายงานของบริษัทผู้ผลิต [26] พบว่าเมื่อให้ rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อวันทั้งรูปแบบยาเดี่ยวและให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่นนาน 8 สัปดาห์ พบว่าพลาสมามีปริมาตรเพิ่มขึ้นประมาณ 1.8 ลิตร, ฮีโมโกลบินมีค่าลดลง 0.8 ถึง 1.1 กรัม/เดซิลิตร และฮีมาโตคริตมีค่าลดลงร้อยละ 2.3 ถึง 3.6 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและค่าทางโลหิตวิทยาที่ลดลงมักพบในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาและหลังจากนั้นจะคงที่ เรียกภาวะที่ค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตลดลงจากการที่มีสารน้ำเพิ่มขึ้นว่า “ภาวะ hemodilution” โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลานาน ผู้ป่วยสูงอายุ ไซยาอินซูลินร่วมด้วย มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) โรคหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease) ร่วมด้วย จากรายงานการศึกษาของ Rosiglitazone Clinical Trial Study Group ที่ทำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะบวมได้ถึงร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ได้ rosiglitazone เมื่อเทียบกับยาหลอก [32]

จากการศึกษาของ Carey และคณะ (2002) [34] เมื่อทำการประเมินแยกสัดส่วนของร่างกาย (body composition) ได้แก่ ส่วนที่เป็นไขมัน (body fat), ส่วนที่ปราศจากไขมัน (fat-free mass) และส่วนที่เป็นสารน้ำ (body fluid) ด้วยเครื่อง BIA ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความไวสูงพบว่าส่วนที่เป็นน้ำเพิ่มขึ้น 2 ลิตร และมีส่วนที่เป็นไขมันเพิ่มขึ้นเช่นกันซึ่งอาจส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ ในขณะที่ส่วนปราศจากไขมันไม่เพิ่มขึ้น จึงสันนิษฐานว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจากยา rosiglitazone อาจเป็นผลมาจากการกักของสารน้ำในร่างกาย หรืออาจเกิดจากการสะสมของไขมันเนื่องจากการเคลื่อนย้ายของไขมันในร่างกายหลังใช้ยา

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ต้องพิจารณาการใช้ยา thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและปริมาตรของของเหลวภายในหลอดเลือด (intravascular volume expansion) ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะบวม น้ำ และโรคหัวใจล้มเหลวได้ โดยอาการเหล่านี้ล้วนแต่เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยล้างไต เนื่องจากการควบคุมภาวะสมดุลของของเหลวภายในหลอดเลือดเป็นไปได้ยาก แต่อาการบวม น้ำที่เกิดขึ้นจากยาในกลุ่ม thiazolidinedione มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาแต่อย่างใด [35] และในการวิจัยครั้งนี้ได้ใช้เครื่องมือเทคนิคพิเศษที่มีชื่อว่า Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) ดังแสดงในรูปที่ 10 ซึ่งสามารถวัดแยกสัดส่วนของร่างกายโดยไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด (non-invasive) แก่ผู้ป่วย ทั้งยังเป็นเครื่องมือที่มีความไวสูง ราคาไม่แพง สะดวกและง่ายต่อการวัด เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์และศึกษาถึงความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นกับการคั่งของสารน้ำและการย้ายที่ของเซลล์ไขมันดังกล่าว [42-48]



รูปที่ 10 แสดงเครื่อง Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) Maltron® รุ่น BioScan 916 Analyser และวิธีการวัดผู้ป่วยซึ่งวัดได้ง่าย รวดเร็ว ไม่เจ็บ ไม่มีอันตราย สามารถเคลื่อนย้ายไปได้ทุกที่ ไม่ต้องอาศัยความชำนาญและการฝึกฝนมาก และราคาไม่แพง [43-44]

อย่างไรก็ตามการใช้ thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังมีข้อมูลน้อยมากซึ่งการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ thiazolidinedione ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone (ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม thiazolidinedione ตัวหนึ่ง) ที่มีต่อภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีการดำเนินการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยรูปแบบการวิจัย ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ขั้นตอนดำเนินการวิจัย และการวิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองชนิด pretest - posttest with repeated measure design เพื่อศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยทำการเปรียบเทียบค่าดัชนีที่ใช้แสดงภาวะดื้ออินซูลิน (Homeostasis Model Assessment Index; HOMA-IR) ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone โดยให้ยาในขนาด 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้าและเย็น ผู้ป่วยจะได้รับ การประเมินข้อมูลพื้นฐานและภาวะดื้ออินซูลิน (ค่า HOMA-IR) ก่อนได้รับยา และประเมินค่า HOMA-IR ที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ระยะเวลาในการวิจัยเริ่มตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2549 ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2549 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ซึ่งมีรายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัยดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 รายละเอียดของระยะเวลาดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินงาน	ระยะเวลาดำเนินงาน (พ.ศ. 2549)							
	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.
1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	←							→
2. ติดต่อประสานงาน	←→							
3. กำหนดประชากรและเกณฑ์ คัดเลือกตัวอย่าง	←→							
4. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	←→							
5. ดำเนินการวิจัย		←					→	
6. รวบรวมผลการวิจัย						←→		→
7. วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย							←→	→
8. เขียนรายงานการวิจัย								←→

3.2 วิธีดำเนินงานวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การวิเคราะห์และอภิปรายผล
4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอน และวิธีดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม และวางแนวทางการดำเนินงานได้อย่างถูกต้อง รัดกุม โดยผู้วิจัยได้ศึกษาถึงงานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกัน เพื่อนำข้อมูลเหล่านั้นมาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการวิจัย

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกโรงพยาบาลมีหลักเกณฑ์ดังนี้ คือ เป็นโรงพยาบาลที่มีความพร้อมและศักยภาพในการดำเนินการวิจัย ได้รับความยินยอมและการสนับสนุนจากผู้บริหารของโรงพยาบาล บุคลากรที่เกี่ยวข้องให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และผู้ป่วยที่ต้องการศึกษามีจำนวนเพียงพอ ผู้วิจัยจึงเลือกดำเนินการวิจัยที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ขั้นนี้ผู้วิจัยจะขอยื่นอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาล ซึ่งได้รับการอนุมัติเมื่อวันที่ 16 สิงหาคม พ.ศ. 2548

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- 1.3.1 ประชากร คือ ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งเข้ารับการรักษาที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- 1.3.2 กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งเข้ารับการรักษาที่หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2549
- 1.3.3 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (SD)^2}{D^2}$$

จากการศึกษาของ Lin และคณะ (2003) [15] เพื่อศึกษาผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 15 ราย พบว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันนาน 12 สัปดาห์ มีค่า HOMA-IR ลดลง 1.1 ± 1.5 (mean $\pm$ SD) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ (one-sided) ; $Z_\alpha = 1.64$

$\beta = 0.20$ (one-sided) ; $Z_\beta = 0.8$

D = ความแตกต่างของค่า HOMA-IR เฉลี่ยในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง แบบถาวรก่อนและหลังได้รับยา Rosiglitazone

= 1.1

$$N = \frac{(1.64 + 0.8)^2 (1.5)^2}{(1.1)^2}$$

= 11 คน

เพื่อการแก้ปัญหาการออกจากการศึกษาของตัวอย่างศึกษา จึงสมควรคิดขนาดตัวอย่างเพิ่มอีกร้อยละ 10 (drop out = 10 %) ซึ่งควรเพิ่มขนาดตัวอย่างเป็น

$$N = 11 = \frac{12}{(1 - 0.1)} \text{ คน}$$

ดังนั้นจะต้องใช้ตัวอย่างในการวิจัย อย่างน้อย 12 คน

1.3.4 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

1.3.4.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ณ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549 ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2549 ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมาอย่างน้อย 3 เดือน
3. เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยากลุ่ม thiazolidinedione (rosiglitazone หรือ pioglitazone) ตัวใดตัวหนึ่งมาก่อนภายใน 90 วันก่อนเริ่มการวิจัย
4. ไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2
5. มีภาวะการทำงานของตับปกติ
6. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

1.3.4.2 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่ทำการล้างไตผ่านทางช่องท้อง ที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับหรือปรับเปลี่ยนยาที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลินก่อนหรือระหว่างทำการวิจัย ได้แก่ β -blocker, corticosteroids, verapamil, diltiazem, phenytoin, thyroid hormone, risperidol, haloperidol, fibrate [52-53]
2. ผู้ป่วยที่มีโรคตับ (active liver disease) หรือผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ AST หรือ ALT หรือ AP สูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วย (serious major illness) หรือติดเชื้อรุนแรง (serious infection) ซึ่งอาจมีผลต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) หรือมีภาวะเจ็บแน่นหน้าอก (angina) หรือโรคหัวใจล้มเหลวระดับรุนแรง 3 หรือ 4 ตาม New York Heart Association (NYHA)
5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิตใจ ความจำเสื่อม หรืออยู่ในสภาพที่ไม่สามารถรับรู้เข้าใจ หรือให้ข้อมูลต่างๆ ได้

1.3.4.3 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการทำวิจัย

1. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone เช่น อาการปวดหลัง ปวดศีรษะ ท้องเสีย ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำเป็นต้น จนไม่สามารถทนได้หรือมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ AP สูงเกินกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
2. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปฏิบัติตามแบบแผนการวิจัยที่กำหนดได้ เช่น ทานยาไม่ครบตามกำหนด ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ เป็นต้น

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

- 1.4.1 ยาเม็ด rosiglitazone maleate (Avandia[®]) ขนาด 4 มิลลิกรัม ของบริษัท GlaxoSmithKline
- 1.4.2 เวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
- 1.4.3 แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
- 1.4.4 เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
- 1.4.5 หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ค)
- 1.4.6 เครื่องมือ Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) รุ่น Maltron BioScan 915/916 (ภาคผนวก ง)
- 1.4.7 แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) (ภาคผนวก จ)
- 1.4.8 เครื่องมือตรวจวัดระดับอินซูลินในเลือด Packard รุ่น COBRA[™] II (Auto-gamma)
- 1.4.9 โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 12

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

2.1 ระยะเวลาในการวิจัย

ระยะที่ 1 : การเตรียมผู้ป่วย : คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย โดยเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในหน่วยไตทางช่องท้องแบบถาวรและไม่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งได้รับการคัดกรองจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จะได้รับคำอธิบายจากแพทย์และผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา ประโยชน์และผลเสียที่ผู้ป่วยอาจได้รับ รวมถึงความรู้เรื่องยาที่ใช้ในการวิจัย วิธีการรับประทานยา ความสำคัญของยาที่มีต่อโรค และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยา rosiglitazone เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจและให้ความร่วมมือในการรักษาตลอดการวิจัย ตลอดจนสามารถสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นพร้อมกับจดบันทึกและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัย จากนั้นให้ผู้ป่วยตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ สำหรับผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัยให้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยประเมินความพร้อมและเตรียมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วยดังภาคผนวก ก ดังนี้

(1) ผลการตรวจร่างกายโดยผู้วิจัย ประกอบด้วย การวัดความดันโลหิต การชั่งน้ำหนัก การวัดส่วนสูง และการวัดแยกสัดส่วนของร่างกายผู้ป่วยด้วยเครื่อง BIA เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการดำเนินการวิจัย ซึ่งก่อนการวัดด้วยเครื่อง BIA ทุกครั้งต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือ (calibrate) ด้วยเครื่อง MCR-1204 และต้องอ่านค่าความต้านทานและค่านำไฟฟ้าซึ่งแสดงถึงการทำงานของเครื่องให้ได้ตามข้อกำหนดดังนี้ [42]

$$\text{impedance} = 505 \pm 7R \text{ (498-512R)}$$

$$\text{phase} = 7.7 \pm 0.4 \text{ Deg (7.3-8.1 Deg)}$$

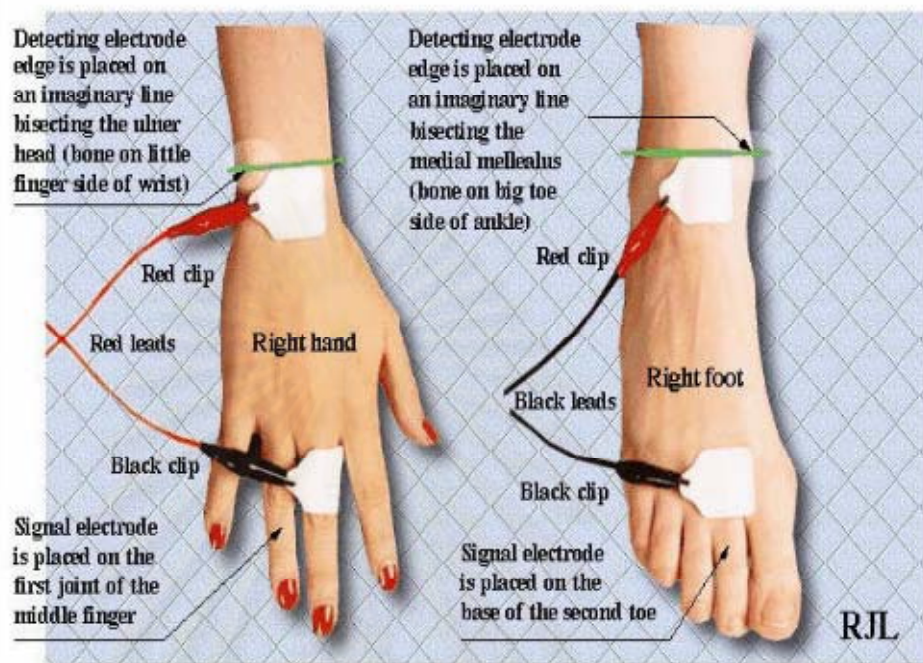
$$\text{resistance} = 500 \pm 7R \text{ (493-507R)}$$

$$\text{reactance} = 67.7 \pm 4R \text{ (63.7-71.7R)}$$

ให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตนก่อนการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA โดยมีขั้นตอนดังนี้

- (1.1) ให้ผู้ป่วยถ่ายน้ำยาล้างไตออกจากช่องท้องให้หมดและชั่งน้ำหนักตัวขณะที่ไม่มีน้ำยาล้างไตในช่องท้อง
- (1.2) ให้ผู้ป่วยถอดรองเท้า และถุงเท้าข้างขวา (โดยทั่วไปแล้วจะทดสอบกับขีกรขวาของร่างกาย) และนอนพักเป็นเวลา 5 นาที
- (1.3) ให้ผู้ป่วยนอนราบโดยกางแขนออกประมาณ 30 องศา และเท้าแยกจากกัน ถอดเครื่องประดับด้านที่ติดแผ่นอิเล็กโทรด (electrode) ออกให้หมด
- (1.4) ทำความสะอาดบริเวณที่จะติดแผ่นอิเล็กโทรดด้วยแอลกอฮอล์

- (1.5) ติดแผ่นอิเล็กโทรดบริเวณมือและเท้าข้างขวาดำแหน่งละ 2 แผ่น และเชื่อมต่อเครื่อง BIA กับแผ่นอิเล็กโทรดด้วยสายไฟสีแดงและสีดำ ดังรูปที่ 11



รูปที่ 11 การประเมินแยกสัดส่วนร่างกายโดยวิธี BIA และวิธีการติดแผ่นอิเล็กโทรด

- (1.6) เปิดเครื่องและกรอกข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ลงในเครื่อง BIA
- (1.7) กดปุ่มเพื่อเริ่มการทำงานของเครื่อง ในขณะที่วัดผู้ป่วยจะต้องนอนนิ่งๆ หรือมีการขยับตัวน้อยที่สุด เครื่องจะใช้เวลาเก็บข้อมูลประมาณ 3 นาที เครื่องจะส่งสัญญาณว่าเก็บข้อมูลเสร็จสิ้น
- (1.8) วัดซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกประมาณ 5 นาที แล้วนำค่าที่ได้มาเฉลี่ยและบันทึกค่าต่างๆที่วัดได้ ลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

(2) ผลการตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination) โดยแพทย์ เพื่อประเมินภาวะบวม น้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย โดยแบ่งความรุนแรงออกเป็น 4 ระดับดังนี้ +1, +2, +3 และ +4

(3) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (labolatory data) ได้แก่ ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลิน ในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง ระดับเอนไซม์ตับ ระดับอัลบูมิน ระดับไขมันในเลือด ระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต

ระยะที่ 2 : การให้ยาและติดตามผล

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยทุกคนจะได้รับยา rosiglitazone

ขนาดยาที่ใช้ได้แก่ 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม แบ่งครึ่งเม็ด) วันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้าและเย็น นาน 12 สัปดาห์

เหตุผลที่เลือกให้ยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Lin และคณะ [15] แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และจากการศึกษาของ Phillips และคณะ [27] แสดงให้เห็นว่าการให้ยา 4 มิลลิกรัมต่อวันโดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มากกว่ารูปแบบให้ครั้งเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ติดตามผู้ป่วยทุกเดือนรวม 4 ครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

2.2 โทรศัพท์ถึงผู้ป่วยทุกสัปดาห์ในช่วงสัปดาห์ที่ 0-12 เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงปัญหาต่างๆที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย พร้อมทั้งให้เบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้ป่วยเพื่อให้ผู้ป่วยติดต่อหากเกิดอาการผิดปกติหรือต้องการสอบถามข้อมูลใดๆจากผู้วิจัย

2.3 นัดผู้ป่วยเพื่อติดตามผลการวิจัยพร้อมรับยาในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยทุกครั้งที่นัดจะมีการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยดังตารางการติดตามประเมินผู้ป่วย (ตารางที่ 5)

2.4 การวิจัยจะสิ้นสุดเมื่อ

- 1) เมื่อทำการศึกษารอบทั้ง 2 ระยะ
- 2) ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone จนไม่สามารถทนได้หรือมีระดับเอนไซม์ AST, ALT หรือ AP สูงเกินกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
- 3) เข้าเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออก
- 4) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปฏิบัติตามแบบแผนการวิจัยที่กำหนดได้ เช่น ทานยาไม่ครบตามกำหนด, ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้อย่างสม่ำเสมอ เป็นต้น
- 5) ผู้ป่วยขอออกจากงานวิจัยไม่ว่าสาเหตุใดๆ

2.5 ระหว่างการวิจัยหากมีผู้ป่วยออกจากการวิจัยก่อนสิ้นสุดงานวิจัย ผู้วิจัยจดบันทึกจำนวนพร้อมสาเหตุ

2.6 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ การประเมินผลและสรุปผลการวิจัย

ตารางที่ 7 แสดงการติดตามประเมินผู้ป่วย

ตัวแปรที่ติดตาม/ระยะเวลา	ระยะที่ 1	ระยะที่ 2 / สัปดาห์ที่ติดตาม		
		4	8	12
เซนต์ไบบินยอม	√			
Medical history	√			
General physical examination	√	√	√	√
Blood pressure	√	√	√	√
HOMA-IR	√	√	√	√
Chemistry profile (CBC, Lipid profiles, Liver function tests)	√	√	√	√
Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)	√	√	√	√
Adverse drug reactions	ติดตามตลอดการศึกษา			
Previous/Concomitant medication	บันทึกตลอดการศึกษา			

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และการอภิปรายผล

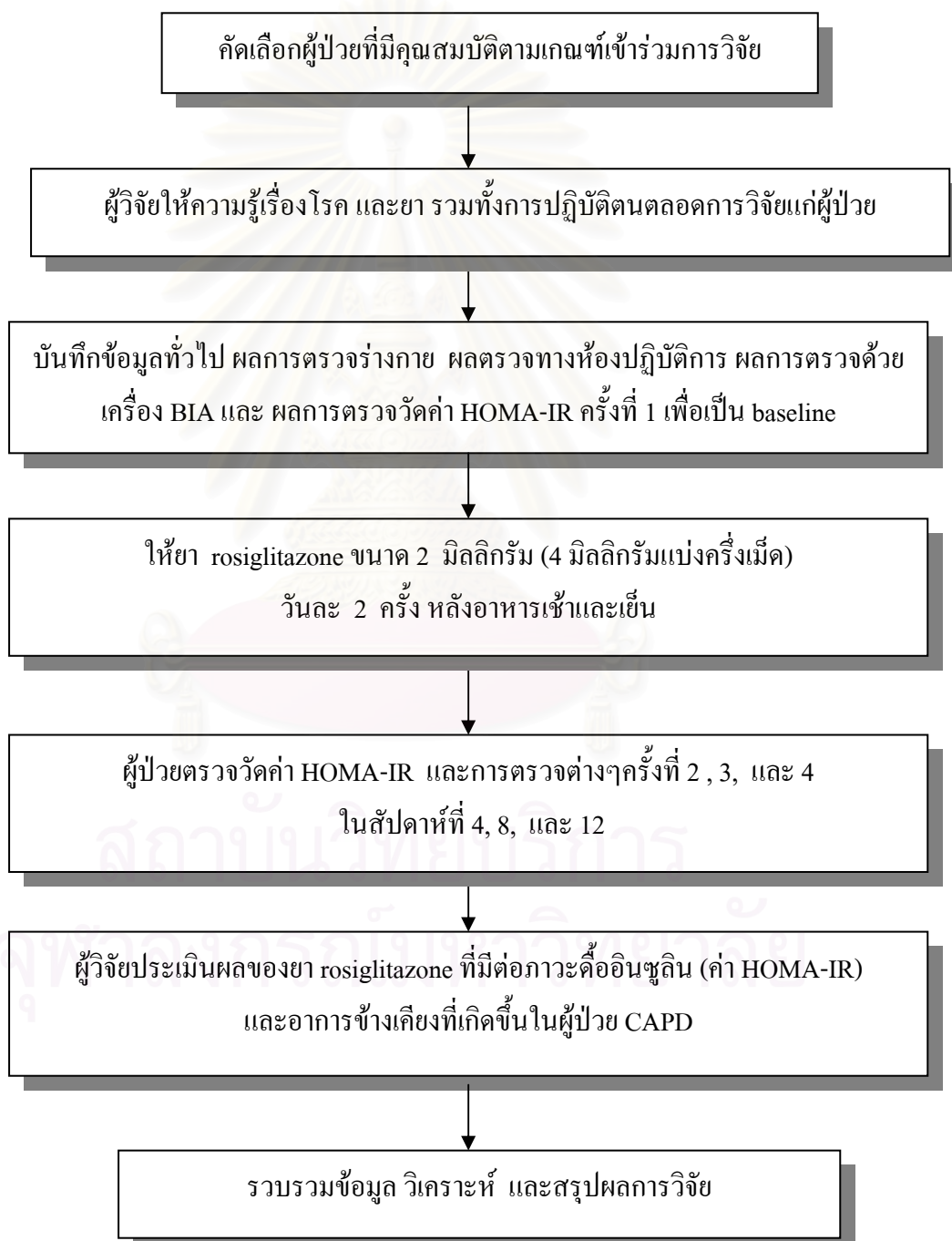
การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 12 วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) และสถิติเชิงอนุมาน (non-parametric test) ดังต่อไปนี้

1. การวิเคราะห์ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย และค่าพื้นฐานของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และวิเคราะห์ผลการวิจัย
2. การวิเคราะห์ใช้ Friedman test เปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง baseline และค่าที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ภายในผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ ค่า HOMA-IR, ระดับความดันโลหิต, ระดับไขมันในเลือด, ระดับเอนไซม์ตับ, ความเข้มข้นเลือด, ปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อวัดด้วย BIA
3. การวิเคราะห์ใช้ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง baseline และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาภายในผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ ค่า HOMA-IR, ระดับความดันโลหิต, ระดับไขมันในเลือด, ระดับเอนไซม์ตับ, ความเข้มข้นเลือด, ปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อวัดด้วย BIA
4. กำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ ทั้งด้านผลการวิจัย การนำผลไปใช้ ข้อจำกัดในการวิจัย รวมทั้งข้อเสนอแนะ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

รูปที่ 12 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย สามารถสรุปได้ดังแผนภูมิ



บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ในบทนี้จะแสดงถึงผลการวิจัยรวมถึงการอภิปรายผล ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ลักษณะกลุ่มผู้ป่วยและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยลำไส้ทางช่องท้องแบบถาวร

ส่วนที่ 3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยลำไส้ทางช่องท้องแบบถาวร

ส่วนที่ 1 ลักษณะกลุ่มผู้ป่วยและ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยนี้ มีจำนวนทั้งสิ้น 12 ราย ซึ่งทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัมแบ่งครึ่งเม็ด) นาน 12 สัปดาห์ ระหว่างดำเนินการวิจัยมีผู้ป่วย 1 รายออกจากการวิจัยก่อนกำหนด (เกิดเป็นอัตราการถอนตัวจากการวิจัยร้อยละ 8.33) ในสัปดาห์ที่ 12 ด้วยสาเหตุจากโรคประจำตัวซึ่งไม่เกี่ยวกับการวิจัย ดังนั้นการวิเคราะห์ผลในสัปดาห์ที่ 12 จะเหลือผู้ป่วยเพียง 11 ราย ซึ่งการวิจัยนี้จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 12 ด้วยวิธี intention to treat analysis

1.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.2.1 เพศ

ผู้ป่วยลำไส้ทางช่องท้องแบบถาวรที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 12 ราย เป็นผู้ชาย 10 ราย (ร้อยละ 83.3) เป็นผู้หญิง 2 ราย (ร้อยละ 16.7) เกิดเป็นอัตราส่วน 5:1 ซึ่งจากการศึกษาของ Schianca และคณะ [56] พบว่าปัจจัยด้านเพศไม่มีผลต่อภาวะดื้ออินซูลินแต่อย่างใด แต่จากการศึกษาของ Kim และคณะ [57] พบว่าเพศหญิงมีการตอบสนอง (responder) ต่อการออกฤทธิ์ของยา rosiglitazone มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.2 อายุ น้ำหนัก และดัชนีมวลกาย

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามีอายุเฉลี่ย 54.17 ± 11.42 ปี โดยลักษณะการกระจายของข้อมูลเป็นแบบปกติ ($p > 0.05$) ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่สุดคือ 38 ปี และอายุมากที่สุดคือ 81 ปี ซึ่งจากการศึกษาของ Schianca และคณะ [56] พบว่าปัจจัยด้านอายุไม่มีผลต่อภาวะคืออินซูลินแต่อย่างใดทั้งในเพศชายและเพศหญิง ยกเว้นเพศหญิงในช่วงก่อนหมดประจำเดือน (perimenopause) ก็คืออายุระหว่าง 45-54 ปี พบว่ามีระดับอินซูลินในเลือดและมีค่า HOMA-IR สูงกว่าช่วงอายุอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยหญิงที่มีอายุอยู่ในช่วงดังกล่าว นอกจากนี้จากการศึกษาของ Kim และคณะ [57] พบว่าปัจจัยด้านอายุไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อฤทธิ์ของยา rosiglitazone แต่อย่างใด รวมทั้งยา rosiglitazone สามารถให้ได้ในผู้ป่วยสูงอายุ (> 60 ปี) เนื่องจากมีความปลอดภัยและไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา [22]

น้ำหนักเริ่มต้นก่อนได้รับยาคือ 61.12 ± 6.30 กิโลกรัม และมีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.73 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยลักษณะการกระจายของข้อมูลเป็นการกระจายแบบปกติ (ดังแสดงในตารางที่ 8) ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักหรือดัชนีมวลกายเกินกว่าที่กำหนด ($BMI \geq 30$ กิโลกรัมต่อตารางเมตร) จึงช่วยควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลการวิจัยเนื่องจากผู้ป่วยที่มีน้ำหนักและดัชนีมวลกายมากมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้น [7-8]

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลพื้นฐานอายุ น้ำหนัก และดัชนีมวลกายของผู้ป่วย ($n = 12$)

ข้อมูล	mean $\pm$ SD	median	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	p-value ^a
อายุ (ปี)	54.17 ± 11.42	52.50	38	81	0.602
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	61.12 ± 6.30	60.50	51	72	0.956
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ ตารางเมตร)	22.97 ± 1.73	23.80	19.9	24.8	0.351

^a Kolmogorov-Smirnov test; SD = standard deviation

1.2.3 ระดับการศึกษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จบการศึกษาในระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย (ร้อยละ 41.7) รองลงมาคือระดับประถมศึกษา อนุปริญญาและปริญญาตรี (ร้อยละ 16.7) ซึ่งผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่มีระดับการศึกษาคือ และจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาที่ได้รับและมีการปฏิบัติตามขณะได้รับยาอย่างเคร่งครัด เนื่องจากการอ่านเอกสารชี้แจงการวิจัยรวมทั้งผู้วิจัยและแพทย์ได้ติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด

1.2.4 อาชีพ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับราชการ 10 ราย (ร้อยละ 83.3) อีก 2 รายประกอบอาชีพรับจ้าง (ร้อยละ 16.7) ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้สิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ (ร้อยละ 83.3)

ตารางที่ 9 แสดงอาชีพ และระดับการศึกษาของผู้ป่วย (n = 12)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
อาชีพ		
รับราชการ	10	83.3
รับจ้าง	2	16.7
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	2	16.7
มัธยมศึกษาตอนต้น	1	8.3
มัธยมศึกษาตอนปลาย	5	41.7
อนุปริญญา	2	16.7
ปริญญาตรี	2	16.7
จำนวนรวม	12	100.0

1.3 ข้อมูลด้านสุขภาพของผู้ป่วย

1.3.1 ประวัติโรคประจำตัวและการใช้ยา

ในผู้ป่วยทั้ง 12 ราย โรคประจำตัวที่พบเป็นส่วนใหญ่ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 12 ราย (ร้อยละ 100) โรคหัวใจและหลอดเลือด 6 ราย (ร้อยละ 50) โรคไขมันในเลือดผิดปกติ 4 ราย (ร้อยละ 33) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 10 หน้า 46 ซึ่งจากการศึกษาของ Ihara และคณะ [58] และการศึกษาของ Gray และคณะ [59] พบว่าภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (โดยเฉพาะ high density lipoprotein cholesterol และ triglycerides) ภาวะความดันโลหิตสูง (โดยเฉพาะ diastolic blood pressure) และระดับน้ำตาลในเลือดล้วนมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะคืออินซูลินทั้งสิ้น ดังนั้นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่เข้าร่วมการวิจัยนี้มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะคืออินซูลิน

สำหรับประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย จำแนกตามกลุ่มยาได้ดังต่อไปนี้ ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin II receptor blockers 7 ราย (ร้อยละ 58) angiotensin-converting enzyme inhibitors 5 ราย (ร้อยละ 42) calcium channel blockers 10 ราย (ร้อยละ 83) α -blockers 5 ราย

(ร้อยละ 42) β -blockers 8 ราย (ร้อยละ 67) colchicine 1 ราย (ร้อยละ 8) antiplatelet agents 4 ราย (ร้อยละ 33) active vitamin D 5 ราย (ร้อยละ 42) loop diuretics 3 ราย (ร้อยละ 25) oral nitrate 2 ราย (ร้อยละ 17) oral iron supplement 6 ราย (ร้อยละ 50) phosphate binder 9 ราย (ร้อยละ 75) erythropoietin (ขนาดยาเฉลี่ย $6,250 \pm 3,278$ IU/ สัปดาห์) 12 ราย (ร้อยละ 100) fibrates 2 ราย (ร้อยละ 17) statins 9 ราย (ร้อยละ 75) corticosteroids 1 ราย (ร้อยละ 8) Phenytoin 2 ราย (ร้อยละ 17) และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับยา verapamil, diltiazem, thyroid hormone, risperidol และ haloperidol ซึ่งมีผลต่อภาวะคืออินซูลิน ดังตารางที่ 10 หน้า 46

1.3.2 ประวัติการแพ้ยา

ผู้ป่วยจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 8) มีประวัติแพ้ยา โดยมีบัตรแพ้ยาหรือได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ผู้รักษาอย่างชัดเจน ยาที่แพ้ได้แก่ ยารักษาวัณโรค (ไม่ระบุชื่อยา) อาการคือเกิดผื่นคันตามลำตัวหลังจากรับประทานยา ซึ่งไม่ใช่อาการแพ้ที่รุนแรง

1.3.3 ประวัติทางสังคม

พบว่าผู้ป่วยทุกคนไม่ดื่มแอลกอฮอล์ หรือสูบบุหรี่ ซึ่งการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่เป็นอีกปัจจัยหนึ่งซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วย [58]

ตารางที่ 10 แสดงประวัติโรคประจำตัวและประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย (n = 12)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
โรคประจำตัว		
โรคความดันโลหิตสูง	12	100
โรคหัวใจและหลอดเลือด	6	50
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	4	33
โรกระบบทางเดินหายใจ (หอบหืด)	2	17
โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (stroke)	1	8
โรคเกาต์	1	8
ภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์เกิน	1	8
ยาที่ใช้ประจำ		
ยาลดความดันโลหิต		
Angiotensin II receptor blockers (ARBs) ^a	7	58
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) ^b	5	42
Calcium channel blockers (CCBs) ^c	10	83
α -blockers ^d	5	42
β -blockers ^e	8	67
Vasodilator ^f	2	17
Colchicine	1	8
Antiplatelet agents ^g	4	33
Active vitamin D	5	42
Loop diuretics ^h	3	25
Oral nitrate ⁱ	2	17
Oral iron supplement	6	50
Phosphate binder ^j	9	75
Erythropoietin(ขนาดยาเฉลี่ย $\pm$ IU/สัปดาห์)	12 (6250 $\pm$ 3278)	100
Fibrates ^k	2	17
Statins ^l	9	75
Corticosteroids ^m	1	8
Phenytoin	2	17

a ยาในกลุ่ม ARBs ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ candesartan (N=1), losartan (N=2), irbesartan (N=4),

b ยาในกลุ่ม ACEIs ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ enalapril (N=5)

c ยาในกลุ่ม CCBs ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ nifedipine (N=1), amlodipine (N=6), barnidipine (N=1), manidipine (N=2)

- d ยาในกลุ่ม α -blockers ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ doxazosin (N=5)
- e ยาในกลุ่ม β -blockers ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ atenolol (N=4), metoprolol (N=4)
- f ยาในกลุ่ม vasodilators ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ hydralazine (N=1), minoxidil (N=1)
- g ยาในกลุ่ม antiplatelet agents ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ aspirin (N=4)
- h ยาในกลุ่ม loop diuretics ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ furosemide (N=3)
- i ยาในกลุ่ม oral nitrates ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ isosorbide-di-nitrate (N=2)
- j ยาในกลุ่ม phosphate binder ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ calcium (N=7), aluminium (N=2)
- k ยาในกลุ่ม fibrates ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ gemfibrozil (N=2)
- l ยาในกลุ่ม statins ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ pravastatin (N=1), rosuvastatin (N=1), atorvastatin (N=1)
- m ยาในกลุ่ม corticosteroids ที่ผู้ป่วยใช้ได้แก่ prednisolone (N=1)

1.4 ข้อมูลการรักษา

1.4.1 สาเหตุและระยะเวลาในการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้มีระยะเวลาในการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรโดยเฉลี่ย 54 ± 34 เดือน โดยในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าสาเหตุที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเกิดจากโรค glomerulonephritis 3 ราย (ร้อยละ 25) urate nephropathy 1 ราย (ร้อยละ 8.3) allograft failure 1 ราย (ร้อยละ 8.3) cystic kidney disease (ADPKD) 1 ราย (ร้อยละ 8.3) hypertensive nephropathy 1 ราย (ร้อยละ 8.3) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ทราบสาเหตุ (unknown cause) 5 ราย (ร้อยละ 41.7)

ตารางที่ 11 แสดงสาเหตุและระยะเวลาในการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (n = 12)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
สาเหตุของการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร		
Unknown cause	5	41.7
Glomerulonephritis	3	25
Urate nephropathy	1	8.3
Allograft failure	1	8.3
Cystic kidney disease (ADPKD)	1	8.3
Hypertensive nephropathy	1	8.3
จำนวนรวม	12	100.0
ระยะเวลาในการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเฉลี่ย	54 $\pm$ 34 เดือน	

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน

ผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะดื้ออินซูลินจะพิจารณาจากค่า Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) ซึ่งคำนวณจากระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงตามการศึกษาของ Matthew และคณะในปี 1985 [36] โดยเปรียบเทียบค่า HOMA-IR ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัมรับประทานวันละ 2 ครั้ง ซึ่งจะประเมินผลทั้งหมด 4 ครั้งคือ ก่อนได้รับยา (สัปดาห์ที่ 0) และหลังได้รับยานาน 4, 8 สัปดาห์และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 หากค่า HOMA-IR ที่คำนวณได้มีค่าลดลงแสดงว่ายา rosiglitazone สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินได้ตามสมมติฐานที่ตั้งไว้

➤ ก่อนเริ่มการวิจัย (baseline)

ตารางที่ 12 แสดงระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง รวมทั้งค่า HOMA-IR ซึ่งได้จากการคำนวณก่อนการวิจัย (n = 12)

ข้อมูล	ค่าปกติ	mean $\pm$ SD	median	range	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ ราย (ร้อยละ)	p-value ^a
FBS (mmol/L)	3.8-5.5	5.45 $\pm$ 0.59	5.45	4.27 - 6.60	6 (50)	0.981
Fasting insulin (μ IU/ml)	5-25	28.50 $\pm$ 23.70	19.00	8.20 – 73.30	3 (25)	0.138
HOMA-IR	1	6.70 $\pm$ 5.23	4.72	1.97 – 16.06	12 (100)	0.219

FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^a ทดสอบด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test

ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติคือ 5.46 ± 0.59 mmol/L (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/L; ค่าปกติ 3.8-5.5 mmol/L) ในขณะที่ระดับอินซูลินในเลือดเฉลี่ยมีค่าสูงกว่าค่าปกติคือ 28.50 ± 23.70 μ IU/ml (ค่ามัธยฐาน 19.00 μ IU/ml; ค่าปกติ 5-25 μ IU/ml) ทั้งๆที่ผู้ป่วยทั้งหมดไม่เป็นโรคเบาหวาน และเมื่อนำมาคำนวณเป็นค่า HOMA-IR เพื่อประเมินภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยมีค่า HOMA-IR โดยเฉลี่ย 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) แสดงให้เห็นว่า

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะคืออินซูลินซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Delarue และคณะ [12,13] และ Lin และคณะ [15] ที่พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีระดับอินซูลินในเลือดสูงกว่าปกติในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าปกติ ซึ่งเกิดจากการตอบสนองของเนื้อเยื่อส่วนปลายต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินบกพร่อง เมื่อพิจารณาถึงลักษณะการกระจายของข้อมูลพบว่าการกระจายแบบปกติ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 12

➤ เปรียบเทียบระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด รวมทั้งค่า HOMA-IR หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

ตารางที่ 13 แสดงระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง (mean $\pm$ SD; median) รวมทั้งค่า HOMA-IR ซึ่งได้จากการคำนวณ หลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	4 (n = 12)	8 (n = 12)	12 (n = 11) ^a	p value ^b
FBS (mmol/L)	5.45 $\pm$ 0.59 (5.45)	5.45 $\pm$ 0.49 (5.38)	5.12 $\pm$ 0.53 (5.05)	5.24 $\pm$ 0.51 (5.21)	0.445
Fasting insulin (μ IU/ml)	28.50 $\pm$ 23.70 (19.00)	19.13 $\pm$ 12.50 (13.90)	11.59 $\pm$ 3.03 (11.65)	10.15 $\pm$ 4.22 (8.50)	0.005*
HOMA-IR	6.70 $\pm$ 5.23 (4.72)	4.72 $\pm$ 3.18 (3.47)	2.62 $\pm$ 0.67 (2.61)	2.40 $\pm$ 1.15 (1.88)	0.011*

FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^a ที่สัปดาห์ที่ 12 วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายไปด้วยค่าเฉลี่ย

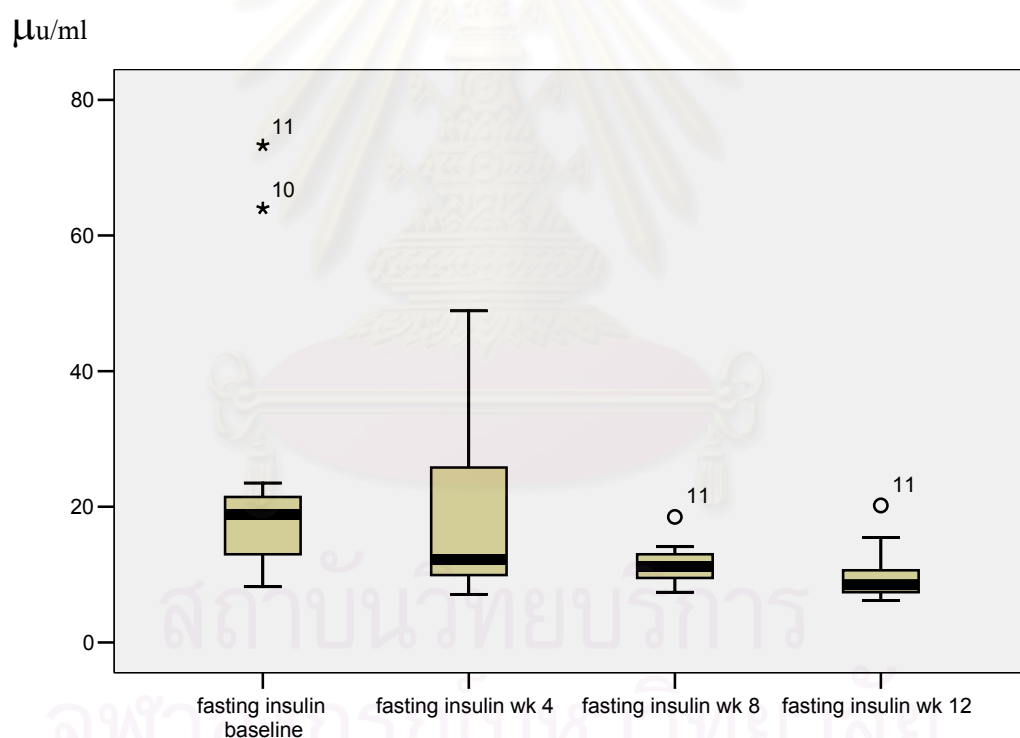
^b วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ friedman test

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$)

การประเมินผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะคืออินซูลินจะทำการเปรียบเทียบค่า HOMA-IR ก่อนและหลังให้ยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ จากตารางที่ 13 แสดงให้เห็นถึงระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR เฉลี่ยของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยด้วยสถิติ friedman test พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดมีแนวโน้มลดลงในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 แต่ยังคงอยู่ในช่วงของค่าปกติ และไม่มีผู้ป่วยรายใดแสดงอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ แสดงให้

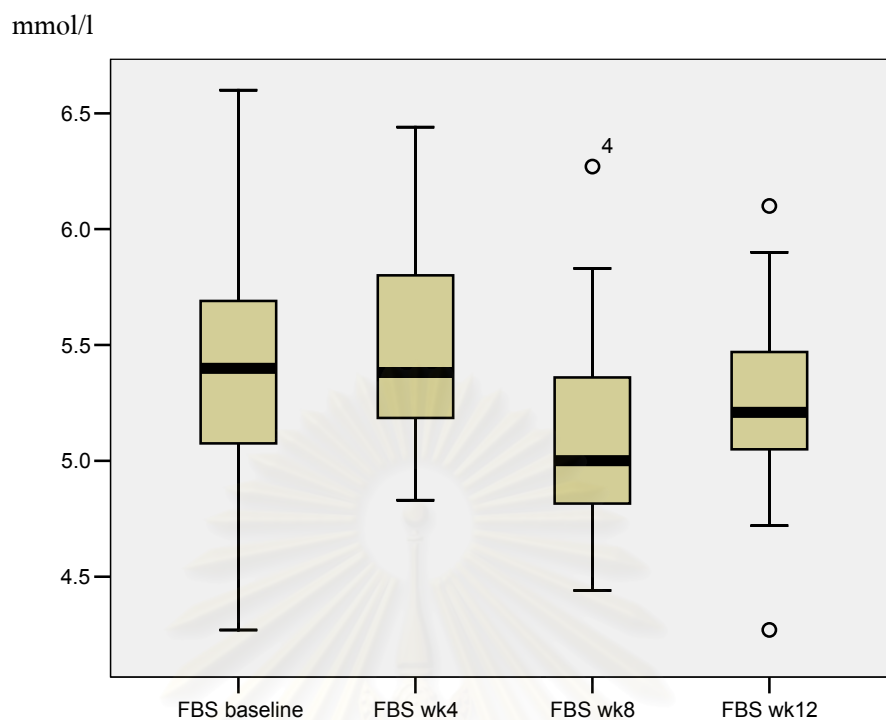
เห็นว่ายา rosiglitazone ช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่ได้ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแต่อย่างใด เนื่องจากยาออกฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายเป็นหลักและยากลุ่มนี้ไม่ออกฤทธิ์ผ่านเซลล์เบต้า เมื่อใช้เดี่ยวๆ จึงมักจะไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมทั้งการวิจัยนี้ใช้ยาในขนาดต่ำกว่าที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานเนื่องจากหวังผลด้านลดภาวะคีโตนูรินของยาเป็นสำคัญ [22,25]

ในขณะที่ระดับอินซูลินในเลือดและค่า HOMA-IR ที่คำนวณได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.005$ และ $p=0.011$ ตามลำดับ) โดยมีแนวโน้มลดลงหลังให้ยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rosiglitazone ในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์สามารถลดภาวะคีโตนูรินซึ่งเกิดจากการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lin และคณะ [15]

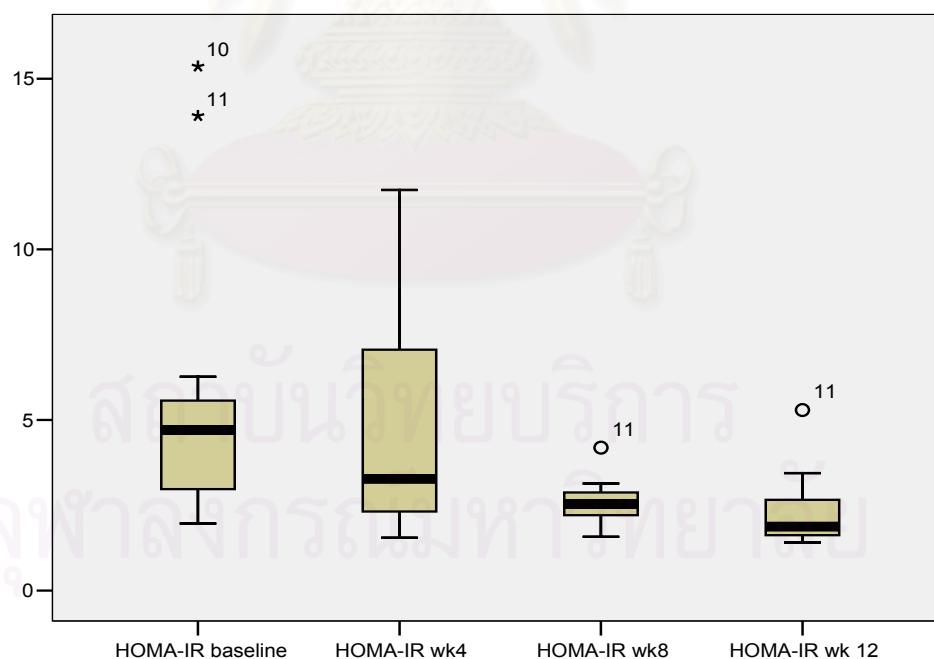


รูปที่ 13 กราฟเปรียบเทียบระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

(* หมายถึง ค่า extreme)



รูปที่ 14 กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (° หมายถึงค่า outlier)



รูปที่ 15 กราฟเปรียบเทียบค่า HOMA-IR ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (°, * หมายถึงค่า outlier และ ค่า extreme ตามลำดับ)

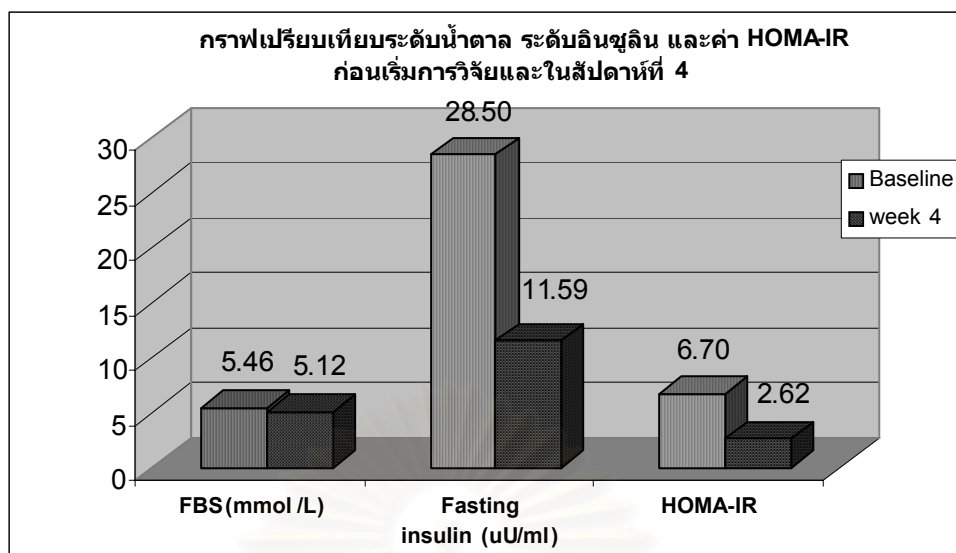
➤ เปรียบเทียบระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด รวมทั้งค่า HOMA-IR ก่อนเริ่ม
วิจัยและหลังให้ยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์

เมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนและ
หลังให้ยานาน 4 สัปดาห์ด้วยสถิติ wilcoxon sign rank test ดังตารางที่ 14 พบว่าค่าที่ได้ไม่แตกต่าง
กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่มีแนวโน้มลดลงทั้ง 3 ค่า โดยเฉพาะระดับอินซูลินใน
เลือดซึ่งมีค่าสูงมากก่อนเริ่มการวิจัย (28.50 ± 23.70 $\mu\text{IU/ml}$; ค่ามัธยฐาน 19.00 $\mu\text{IU/ml}$) แต่หลังให้
ยาเพียง 4 สัปดาห์พบว่ามีค่าลดลงอย่างเห็นได้ชัด (19.13 ± 12.50 $\mu\text{IU/ml}$; ค่ามัธยฐาน 13.90
 $\mu\text{IU/ml}$) รวมถึงค่า HOMA-IR ซึ่งลดลงจาก 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) เหลือ 4.72 ± 3.19
(ค่ามัธยฐาน 3.47) ซึ่งแสดงถึงภาวะคืออินซูลินเริ่มลดลงหลังได้รับยาเพียง 4 สัปดาห์ ในขณะที่
ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าลดลงเพียงเล็กน้อยจาก 5.46 ± 0.59 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/l)
เป็น 5.45 ± 0.49 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.38 mmol/l)

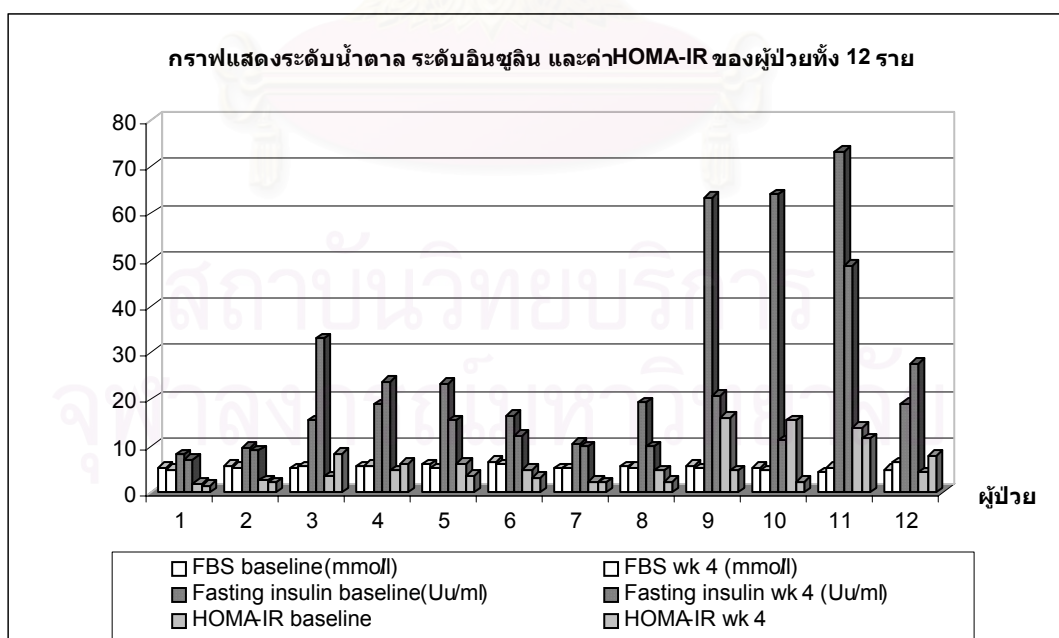
ตารางที่ 14 เปรียบเทียบระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง (mean $\pm$
SD; median) รวมทั้งค่า HOMA-IR ซึ่งได้จากการคำนวณ ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน
4 สัปดาห์ ($n = 12$)

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 ($n = 12$)	4 ($n = 12$)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
FBS (mmol/L)	5.46 ± 0.59 (5.45)	5.45 ± 0.4 (5.38)	0.005 ± 0.74 (0.25)	-0.314	0.745
Fasting insulin ($\mu\text{IU/ml}$)	28.50 ± 23.70 (19.00)	19.13 ± 12.50 (13.90)	9.37 ± 20.72 (2.75)	-1.412	0.158
HOMA-IR	6.70 ± 5.23 (4.72)	4.72 ± 3.19 (3.47)	1.99 ± 5.32 (1.01)	-1.255	0.209

^a วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon sign rank test



รูปที่ 16 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และค่า HOMA-IR ก่อนและหลังให้ยานาน 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 75 ตอบสนองต่อยา (responder) ตั้งแต่ช่วงแรกๆของการให้ยาดังแสดงในรูปที่ 17 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wong และคณะ [17] โดยเฉพาะระดับอินซูลินในเลือดและค่า HOMA-IR ที่ลดลงอย่างเห็นได้ชัดภายใน 4 สัปดาห์หลังให้ยา ซึ่งหมายถึงการตอบสนองต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลายดีขึ้นหรือภาวะดื้ออินซูลินของผู้ป่วยลดลงนั่นเอง



รูปที่ 17 กราฟแสดงระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยาในสัปดาห์ที่ 4 ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย

➤ เปรียบเทียบระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด รวมทั้งค่า HOMA-IR ก่อนเริ่ม
วิจัยและหลังให้ยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์

เมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนและ
หลังให้ยานาน 8 สัปดาห์ด้วยสถิติ wilcoxon sign rank test ดังตารางที่ 15 พบว่าระดับอินซูลินใน
เลือดและค่า HOMA-IR มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) โดยระดับอินซูลิน
ในเลือดลดลงจาก 28.50 ± 23.70 $\mu\text{IU/ml}$ (ค่ามัธยฐาน 19.00 $\mu\text{IU/ml}$) เป็น 11.59 ± 3.03 $\mu\text{IU/ml}$
(ค่ามัธยฐาน 11.65 $\mu\text{IU/ml}$) และค่า HOMA-IR ลดลงจาก 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) เป็น
 2.62 ± 0.67 (ค่ามัธยฐาน 2.61) นอกจากนี้ระดับน้ำตาลในเลือดก็มีค่าลดลงเช่นกันจาก 5.46 ± 0.59
 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/l) เป็น 5.12 ± 0.53 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.05 mmol/l) โดยไม่
แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

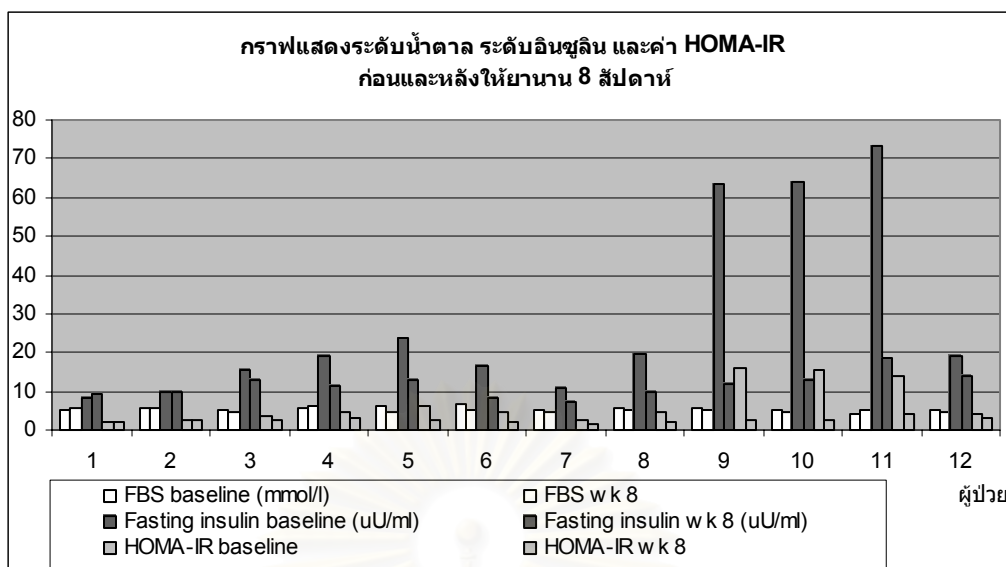
ตารางที่ 15 เปรียบเทียบระดับน้ำตาล และอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง รวมทั้งค่า
HOMA-IR (mean $\pm$ SD) ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์ ($n = 12$)

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 ($n = 12$)	8 ($n = 12$)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 8-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
FBS (mmol/L)	5.46 ± 0.59 (5.45)	5.12 ± 0.53 (5.05)	0.33 ± 0.73 (0.26)	-1.490	0.136
Fasting insulin ($\mu\text{IU/ml}$)	28.50 ± 23.70 (19.00)	11.59 ± 3.03 (11.65)	16.91 ± 21.70 (8.05)	-2.824	0.005*
HOMA-IR	6.70 ± 5.23 (4.72)	2.62 ± 0.67 (2.61)	4.08 ± 4.93 (2.08)	-2.824	0.005*

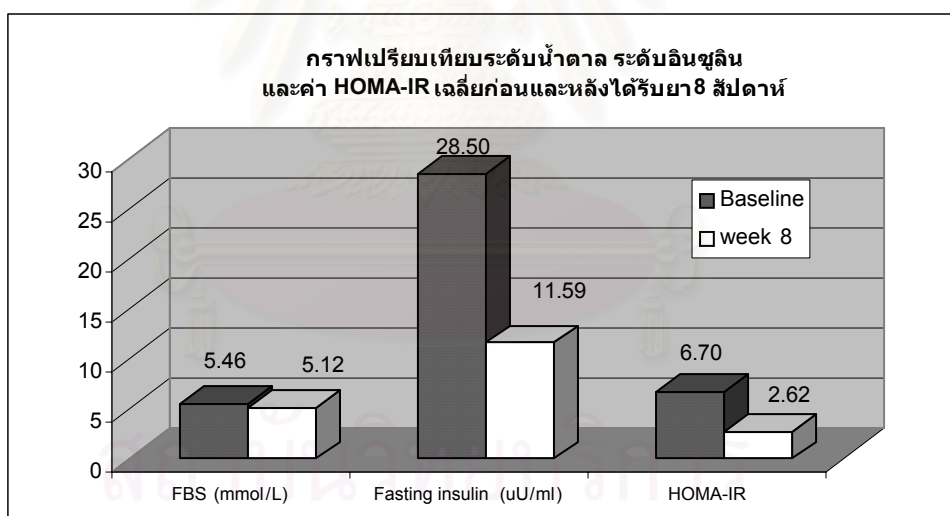
FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^a วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon sign rank test

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปที่ 18 กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนเริ่มการวิจัยกับสัปดาห์ที่ 8 ในผู้ป่วยทั้ง 12 ราย



รูปที่ 19 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนเริ่มการวิจัยและในสัปดาห์ที่ 8 ผลการศึกษาพบว่าระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR โดยเฉลี่ยเริ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) ในขณะที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ 100) ตอบสนองต่อยา rosiglitazone ดังรูปที่ 18

➤ เปรียบเทียบระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด รวมทั้งค่า HOMA-IR ก่อนเริ่ม
วิจัยและหลังให้ยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ (เมื่อสิ้นสุดการวิจัย)

เมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนการ
วิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 ด้วยสถิติ wilcoxon sign rank test ดังตารางที่ 16 โดย
การประเมินผลในสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 1 คนด้วยเหตุผลจากโรคประจำตัวของ
ผู้ป่วยเอง ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยเพียง 11 ราย ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลที่สัปดาห์ที่ 12 ทำด้วยวิธี
intention to treat analysis ผลการศึกษาพบว่าระดับอินซูลินในเลือดและค่า HOMA-IR มีความ
แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$ และ $p = 0.006$ ตามลำดับ) โดยระดับอินซูลินใน
เลือดลดลงจาก 28.50 ± 23.70 $\mu\text{IU/ml}$ (ค่ามัธยฐาน 19.00 $\mu\text{IU/ml}$) เป็น 10.15 ± 4.22 $\mu\text{IU/ml}$
(ค่ามัธยฐาน 8.50 $\mu\text{IU/ml}$) และค่า HOMA-IR ลดลงจาก 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) เป็น 2.40
 ± 1.15 (ค่ามัธยฐาน 1.88) โดย rosiglitazone สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินได้ถึงร้อยละ 51.49
นอกจากนี้ระดับน้ำตาลในเลือดมีค่าลดลงเช่นกันจาก 5.46 ± 0.59 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/l)
เป็น 5.24 ± 0.51 mmol/l (ค่ามัธยฐาน 5.21 mmol/l) แต่ค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
($p > 0.05$)

ตารางที่ 16 แสดงระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง รวมทั้งค่า
HOMA-IR (mean $\pm$ SD) เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	12 (n = 11) ^a	ผลต่างสัปดาห์ที่ 12-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^b
FBS (mmol/L)	5.46 ± 0.59 (5.45)	5.24 ± 0.51 (5.21)	0.19 ± 0.94 (0.11)	-0.711	0.477
Fasting insulin ($\mu\text{IU/ml}$)	28.50 ± 23.70 (19.00)	10.15 ± 4.22 (8.50)	15.17 ± 20.34 (8.9)	-2.578	0.010*
HOMA-IR	6.70 ± 5.23 (4.72)	2.40 ± 1.15 (1.88)	3.45 ± 4.30 (1.99)	-2.756	0.006*

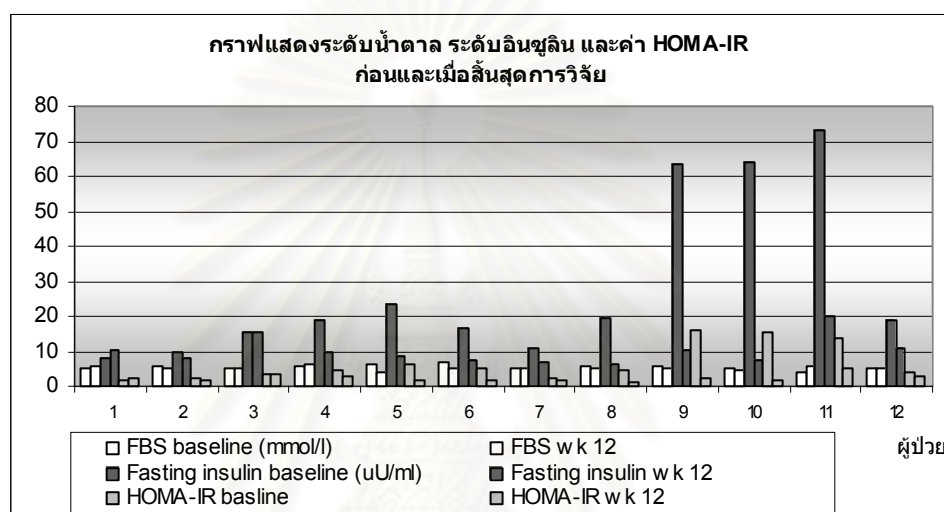
FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^a ที่สัปดาห์ที่ 12 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายด้วยค่าเฉลี่ย

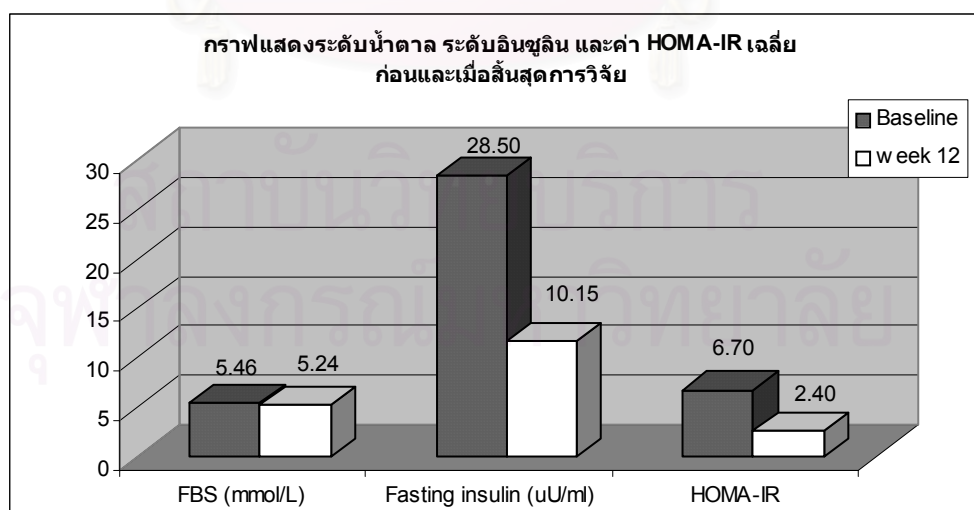
^b วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon sign rank test

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rosiglitazone ขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ที่มีค่าสูงกว่าปกติซึ่งแสดงถึงภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยาออกฤทธิ์เพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลินของกล้ามเนื้อ (muscle) เนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) และตับ (liver) ทำให้ภาวะดื้ออินซูลินลดลง และเนื่องจากยา rosiglitazone ไม่ได้ออกฤทธิ์ต่อเบต้าเซลล์โดยตรงจึงไม่มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำแต่อย่างใด [22,25] ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lin และคณะ [15]



รูปที่ 20 กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ในสัปดาห์ที่ 12 ในผู้ป่วยทั้ง 12 ราย



รูปที่ 21 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาล ระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12

ส่วนที่ 3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ผู้วิจัยและแพทย์ผู้รักษาได้ทำการตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิต ติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับไขมันในเลือด ระดับเอนไซม์ตับ ค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริต รวมทั้งการประเมินแยกสัดส่วนร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนได้รับยา rosiglitazone ประกอบกับการสัมภาษณ์ผู้ป่วย และการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วย Naranjo's algorithm เพื่อเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone โดยจะประเมินผลด้านความปลอดภัยในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

3.1 การตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination)

3.1.1 การประเมินน้ำหนักตัวและภาวะบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย

จากผลการตรวจร่างกายทั่วไปของผู้ป่วยโดยแพทย์ เพื่อพิจารณาถึงผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวของยา rosiglitazone พบว่ามีผู้ป่วย 7 รายจากผู้ป่วย 12 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ (ร้อยละ 58.33) โดยมีค่าเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 3.00 กิโลกรัม) ซึ่งอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวลดลงในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 (ร้อยละ 33.33 และ 25.00 ตามลำดับ) ดังตารางที่ 17 โดยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.82 ± 1.57 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 4.25 กิโลกรัม) ในสัปดาห์ที่ 8 และมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.30 ± 2.68 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 4.00 กิโลกรัม) ในสัปดาห์ที่ 12

ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาหลายการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [22] ที่แสดงให้เห็นว่ายาน้ำยา thiazolidinedione มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว โดยเกิดขึ้นพร้อมๆ กับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ดีขึ้นและน้ำหนักตัวมักจะคงที่เมื่อผ่านช่วงแรกไปแล้ว (plateau effect) จากตารางที่ 14 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีค่า HOMA-IR และระดับอินซูลินในเลือดลดลงหลังได้รับยาเพียง 4 สัปดาห์

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์และปริมาณน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย [mean $\pm$ SD (median)] หลังได้รับ ยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

ผลจากการประเมินน้ำหนักตัว (N=12)	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
ปริมาณน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (กิโลกรัม)	16.57 $\pm$ 37.47 (3.00) [†]	3.82 $\pm$ 1.57 (4.25)	4.30 $\pm$ 2.68 (4.00)
มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา ⊕ เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ^d	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
	7 (58.33) ^a 5 (41.67) ^c	4 (33.33) ^b 4 (33.33) ^f	3 (25.00) ^e 2 (16.67) ^g

† แทนค่ากลางของข้อมูลด้วยค่ามัธยฐานเนื่องจากการกระจายของข้อมูลไม่เป็นปกติ

a หมายถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0

b หมายถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายเดิม (ในสัปดาห์ที่ 4) 3 รายและเป็นผู้ป่วยรายใหม่ 1 ราย

c หมายถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 8 ซึ่งเป็นผู้ป่วยรายเดิม (ในสัปดาห์ที่ 8) 2 รายและเป็นผู้ป่วยรายใหม่ 1 ราย

d หมายถึงผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมน้ำหนักหลังได้รับยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการบวม น้ำรุนแรงขึ้นจากเดิมหลังได้รับยา rosiglitazone

e เป็นผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 3 ราย และรุนแรงน้อย 2 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมน้ำหนักหลังได้รับยา 4 ราย (รายใหม่) และเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะบวม น้ำรุนแรงขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0 อีก 1 ราย

f เป็นผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 2 ราย และรุนแรงน้อย 2 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เริ่มเกิดอาการบวมน้ำหนักหลังได้รับยานาน 8 สัปดาห์ 3 ราย (รายใหม่) และเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะบวม น้ำรุนแรงขึ้นจากสัปดาห์ที่ 4 อีก 1 ราย

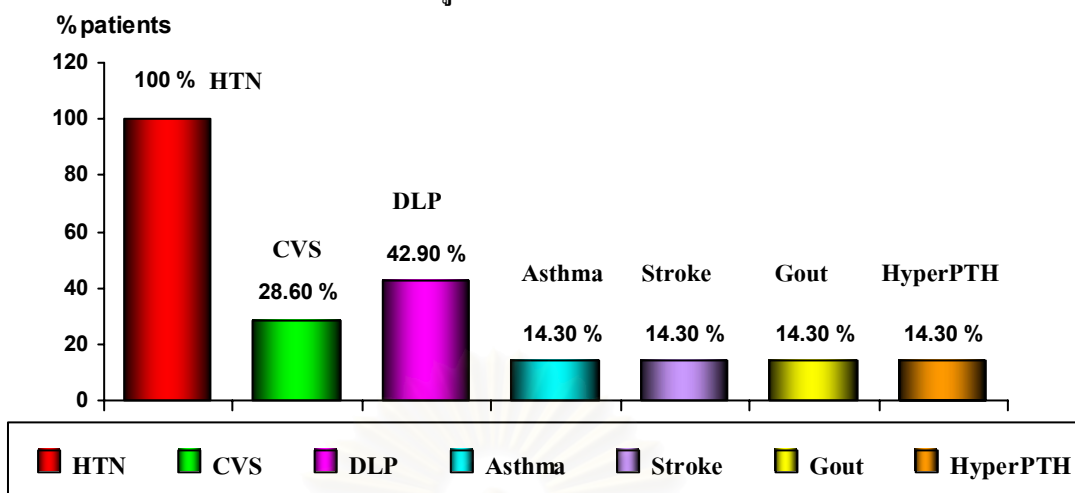
g เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการบวม น้ำรุนแรงขึ้นจากเดิมทั้ง 2 รายซึ่งมีอาการบวมระดับรุนแรงน้อย

จากตารางที่ 17 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวกับการเกิดอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วยที่แสดงอาการบวมน้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลายถึง 5 รายใน 7 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 41.67 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการบวมน้ำ 4 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 33.33 ของผู้ป่วยทั้งหมด และในสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมน้ำ 2 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 16.67 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาของ Hussein และคณะ [28] และ Fonseca และคณะ [29] พบว่าอาการบวมน้ำมักเกิดขึ้นมากภายในเดือนแรกของการให้ยาซึ่งสัมพันธ์กับการตอบสนองของอินซูลินดีขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ได้ครั้งนี้

และเมื่อทำการประเมินระดับความรุนแรงของอาการบวมน้ำโดยแพทย์ พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 3 รายและระดับรุนแรงน้อย 2 ราย, ในสัปดาห์ที่ 8 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 2 รายและระดับรุนแรงน้อย 2 ราย และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงน้อย 2 ราย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีอาการบวมรุนแรงมากขึ้นจะได้รับการแก้ไขโดยแพทย์ทุกราย และหลังจากนัดติดตามผู้ป่วยครั้งต่อไปพบว่าอาการบวมน้ำลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนรายงานว่าอาการบวมที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยซึ่งไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน ผู้วิจัยจึงไม่ได้หยุดการรักษาด้วยยา rosiglitazone แต่อย่างไรก็ตามพฤติกรรมในการบริโภคและการดำเนินชีวิต รวมทั้งความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วยอาจมีส่วนทำให้อาการบวมรุนแรงมากขึ้น อาทิเช่น การดื่มน้ำมากกว่าปกติ การไม่ออกกำลังกาย นั่งห้อยขาเป็นเวลานาน เป็นต้น

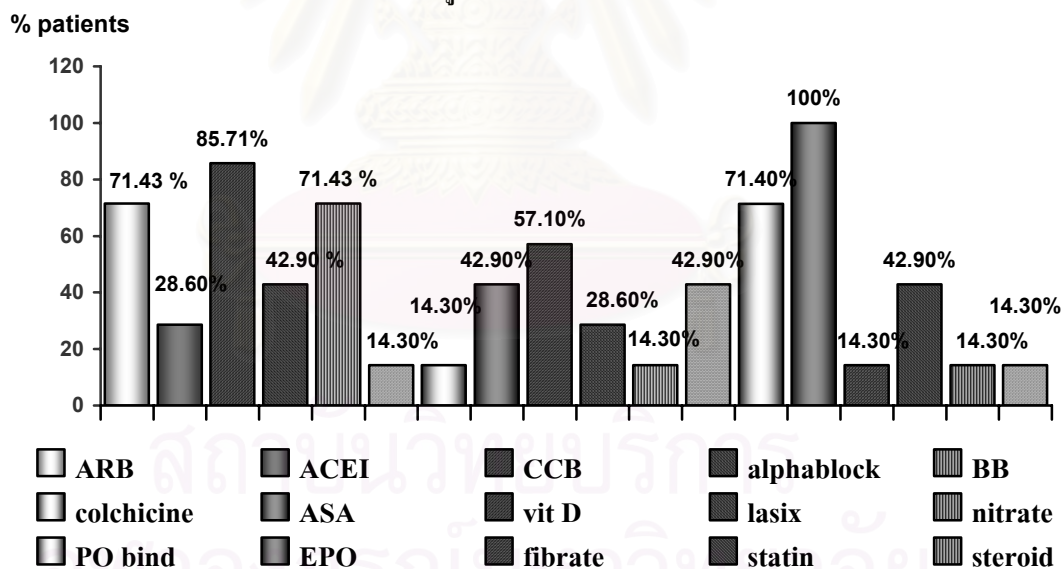
เมื่อพิจารณาถึงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 1 รายและเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 14.29 และ 85.71 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ย 54.57 ± 7.81 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 62.02 ± 6.76 กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 59.14 ± 37.78 เดือน โรคประจำตัวที่พบส่วนใหญ่ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 100) ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (ร้อยละ 42.9) และโรคหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 28.6) ตามลำดับ ดังรูปที่ 22 กลุ่มยาที่ใช้เป็นประจำได้แก่ยาลดความดันโลหิต (ร้อยละ 100) และ erythropoietin (ร้อยละ 100; ขนาดยาเฉลี่ย 5571 ± 3505 IU/สัปดาห์) รองลงมาคือยาลดไขมันในเลือด (ร้อยละ 85.70) และ phosphate binder (ร้อยละ 71.40) ตามลำดับ ดังรูปที่ 23 ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยรายอื่นที่ไม่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว จึงไม่น่าจะเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว



รูปที่ 22 แสดงโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว (N=7)

ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว



รูปที่ 23 แสดงประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว (N=7) ดังนี้

- ยากลุ่ม ARBs (71.43 %) คือ candesartan (N=1), losartan (N=2), irbesartan (N=2)
- ยากลุ่ม ACEIs (28.60 %) คือ enalapril (N=2)
- ยากลุ่ม CCBs (85.71 %) คือ amlodipine (N=4), barnidipine (N=1), manidipine (N=1)
- ยากลุ่ม α -blockers (42.90 %) คือ doxazosin (N=3)

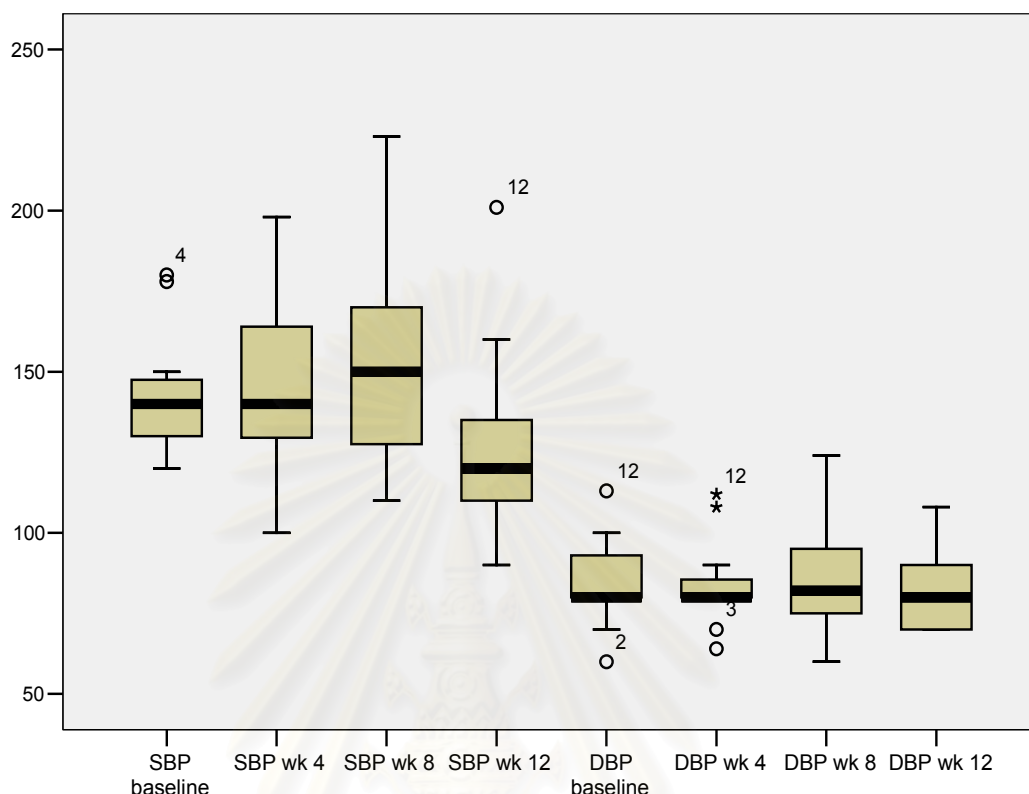
- ยากลุ่ม β -blockers (71.43 %) คือ atenolol (N=2), metoprolol (N=3)
- ยากลุ่ม vasodilators (14.30 %) คือ minoxidil (N=1)
- ยา colchicine (14.30 %; N= 1)
- ยากลุ่ม antiplatelet agents (42.90 %) คือ aspirin (N=3)
- ยา active vitamin D (57.10 %; N=5)
- ยากลุ่ม loop diuretics (28.60 %) คือ furosemide (N=2)
- ยากลุ่ม oral nitrates (14.30%) คือ isosorbide-di-nitrate (N=1)
- ยากลุ่ม oral iron supplement (42.90 %; N=3)
- ยากลุ่ม phosphate binder (71.40 %) คือ calcium (N=5)
- ยา erythropoietin (100%) โดยมีขนาดยาเฉลี่ย 5571 ± 3505 IU/สัปดาห์ (N=12)
- ยากลุ่ม fibrates (14.30 %) คือ gemfibrozil (N=1)
- ยากลุ่ม statins (42.90 %) คือ pravastatin (N=1), rosuvastatin (N=1), atorvastatin (N=1)
- ยากลุ่ม corticosteroids (14.30 %) คือ prednisolone (N=1)
- ยา phenytoin (14.30%; N=1)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ากลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวหลังได้รับยา rosiglitazone ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการกั่งของสารน้ำ (fluid retention) และ/หรือร่วมกับการเคลื่อนย้ายของไขมันจากอวัยวะภายในไปสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนัง (fat redistribution) เนื่องจากฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินของยา [29] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดทำการวิจัยเปรียบเทียบปริมาณน้ำหรือไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยา rosiglitazone ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้เครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นดังกล่าว ซึ่งผลจากการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA ในผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone จะกล่าวโดยละเอียดต่อไปในบทการประเมินแยกสัดส่วนของร่างกายด้วย BIA (หัวข้อ 3.3.3 หน้า 81)

3.1.2 การตรวจวัดความดันโลหิต

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาดูแลด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตทั้ง systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) ให้อยู่ในระดับที่เป็นปกติได้คิดเป็นร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยผู้ป่วยมีค่า SBP เฉลี่ย 141.42 ± 19.58 mmHg และค่า DBP เฉลี่ย 84.67 ± 13.92 mmHg ก่อนเริ่มการวิจัย ซึ่งข้อมูลทั้งหมดมีการกระจายแบบปกติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 18 หน้า 66

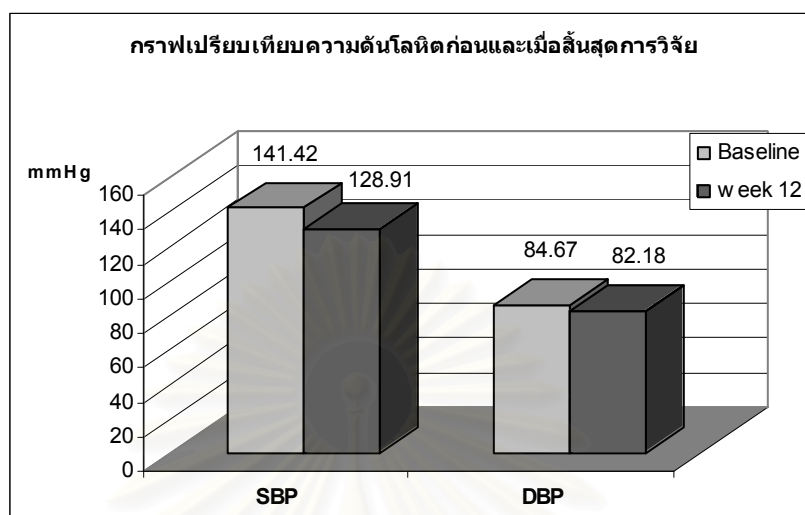
mmHg



รูปที่ 24 กราฟแสดงระดับความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

(°, * หมายถึงค่า outlier และ extreme ตามลำดับ)

จากตารางที่ 19 (หน้า 67) และรูปที่ 24 แสดงให้เห็นว่าค่าความดันโลหิตโดยเฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากให้ยา rosiglitazone นาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ทั้งค่า SBP (145.75 ± 28.80 , 149.58 ± 32.25 และ 128.91 ± 30.26 mmHg ตามลำดับ; $p > 0.05$) และ DBP (83.33 ± 14.00 , 85.67 ± 16.91 และ 82.18 ± 14.52 mmHg ตามลำดับ; $p > 0.05$) ซึ่งความดันโลหิตมีแนวโน้มลดลงทั้งค่า SBP และ DBP เมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 โดย SBP มีค่าลดลงถึง 14.18 ± 27.48 mmHg (ค่ามัธยฐาน 23.00 mmHg) และค่า DBP ลดลง 2.27 ± 13.85 mmHg (ค่ามัธยฐาน 5.00 mmHg) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) หรือ rosiglitazone สามารถลด SBP และ DBP ได้ร้อยละ 9.93 และ 2.70 ตามลำดับ ดังตารางที่ 20 (หน้า 69) และรูปที่ 25



รูปที่ 25 กราฟเปรียบเทียบค่าความดันโลหิตเฉลี่ยก่อนเริ่มการวิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัยซึ่งมีค่าลดลงทั้ง SBP และ DBP อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Iglesias [23] และ Marten [24] ที่พบว่ายา rosiglitazone มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยเฉพาะ DBP ซึ่งเป็นผลดีต่อการทำงานของไต (renoprotective) โดยที่ไม่ก่อให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำแต่อย่างใด ซึ่งกลไกการลดความดันโลหิตของยาในกลุ่ม thiazolidinedione ยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัยได้แก่ การลดลงของระดับอินซูลินในเลือดและภาวะดื้ออินซูลินทำให้ความต้านทานส่วนปลายลดลง การทำงานของเยื่อบุหลอดเลือดดีขึ้น (endothelial function) แคลเซียมเข้าสู่เซลล์หลอดเลือดลดลง หรือเกิดจากการกระตุ้นระบบ rennin-angiotensin และระบบซิมพาเทติกซึ่งควบคุมความดันเลือดของร่างกาย อย่างไรก็ตามกลไกที่แท้จริงต้องอาศัยการวิจัยทางคลินิกต่อไป

3.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data)

▶ จากตารางที่ 18 หน้า 66 แสดงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา rosiglitazone เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามและเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากยา rosiglitazone ตลอดการวิจัย ซึ่งมีผู้ป่วยบางรายมีค่าผิดปกติตั้งแต่ก่อนเริ่มการวิจัยแต่พบเพียงส่วนน้อย

▶ โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมค่าความเข้มข้นของเลือด (ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต)ให้อยู่ในระดับปกติได้ คิดเป็นร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้นจึงต้องติดตามค่าทางโลหิตวิทยาอย่างใกล้ชิดตลอดการวิจัยเนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะโลหิตจางที่เรียกว่าภาวะ heamodilution หลังได้รับยา rosiglitazone แต่พบเพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 1.9) [26]

▶ ในผู้ป่วยที่มีภาวะคืออินซูลินจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมไขมันคือมี triglyceride สูงร่วมกับมี small, dense LDL-cholesterol สูง และมี HDL-cholesterol ต่ำซึ่งก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง [24] เช่นเดียวกับผลในการวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ HDL-C ต่ำกว่าปกติถึงร้อยละ 75 รองลงมาคือมีระดับ LDL-C สูงกว่าปกติร้อยละ 58.3 และมีระดับ triglyceride สูงกว่าปกติร้อยละ 25 ก่อนเริ่มการวิจัย ซึ่งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดภาวะคืออินซูลิน

▶ ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ตับสูงกว่าค่าปกติพบเพียงส่วนน้อย ได้แก่ผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ AST สูงร้อยละ 16.7, ระดับเอนไซม์ ALT สูงร้อยละ 16.7, ระดับเอนไซม์ AP สูงร้อยละ 8.3 และระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่าปกติร้อยละ 33.33

▶ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้สามารถเริ่มต้นการวิจัยได้เนื่องจากผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวนำมาเป็นข้อมูลประกอบเพื่อการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา นอกจากนี้ค่าผิดปกติที่พบในผู้ป่วยบางรายยังคงอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การวิจัย อย่างเช่นระดับเอนไซม์ตับซึ่งสูงไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ

▶ โดยข้อมูลทั้งหมดมีการกระจายแบบปกติ ($p>0.05$) และผู้ป่วยทุกรายมีค่าทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นใกล้เคียงกันแสดงว่าผู้ป่วยมีกระบวนการเมตาบอลิซึม (basal metabolic control) ใกล้เคียงกันโดยพิจารณาจากระดับน้ำตาล ระดับอินซูลิน และระดับไขมันในเลือดเริ่มต้น ทั้งนี้ความแตกต่างทางกระบวนการเมตาบอลิซึมถือเป็นปัจจัยกวนชนิดหนึ่งต่อผลของยา rosiglitazone

ตารางที่ 18 แสดงผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการวิจัยเพื่อติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา rosiglitazone (n = 12)

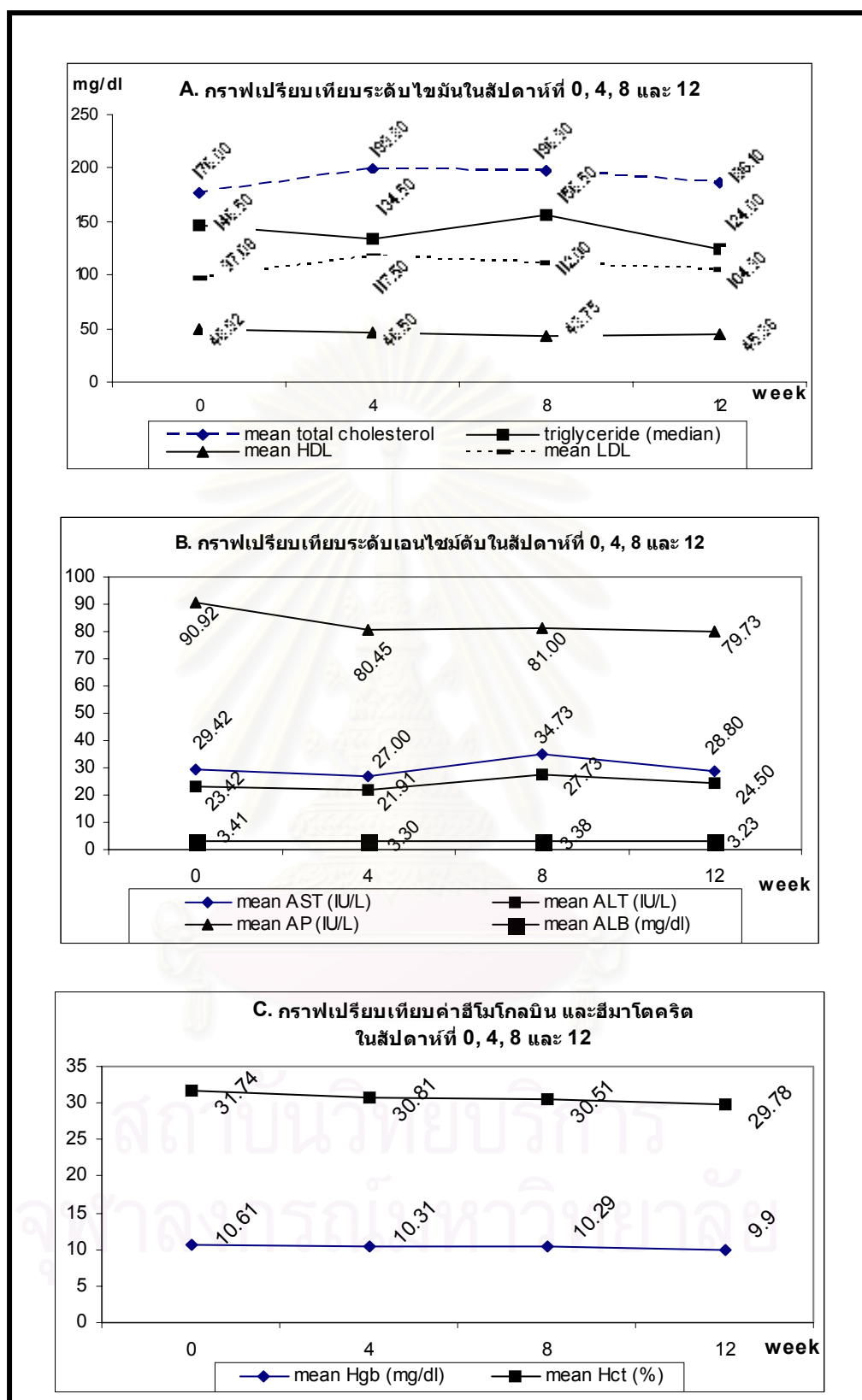
ข้อมูล	ค่าปกติ	mean $\pm$ SD	median	range	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ ราย (ร้อยละ)	p-value ^a
SBP (mmHg)	≤ 130	141.42 $\pm$ 19.58	135.50	120-180	11 (91.7)	0.708
DBP (mmHg)	≤ 80	84.67 $\pm$ 13.92	80.00	60-113	11 (91.7)	0.638
TC (mg/dL)	120-200	176.00 $\pm$ 64.27	176.00	100-349	1 (8.3)	0.293
TG (mg/dL)	50-160	198.33 $\pm$ 242.29	146.50	57-934	3 (25.0)	0.177
HDL (mg/dL)	> 55.01	48.92 $\pm$ 17.87	43.50	28-82	9 (75)	0.424
LDL (mg/dL)	< 99.99	97.08 $\pm$ 27.25	105.00	53-130	7 (58.3)	0.898
AST (IU/L)	0-37	29.42 $\pm$ 24.05	19.50	14-96	2 (16.7)	0.127
ALT (IU/L)	0-41	23.42 $\pm$ 18.25	16.00	4-65	2 (16.7)	0.290
AP (IU/L)	40-129	90.92 $\pm$ 60.40	80.50	23-257	1 (8.3)	0.606
ALB (g/dl)	3.4-5.4	3.42 $\pm$ 0.40	3.60	2.5-3.8	4 (33.33)	0.396
Hgb (mg/dl)	13.1-16.9	10.61 $\pm$ 2.23	11.15	5.7-13.4	11 (91.7)	0.845
Hct (%)	39.4-50.8	31.74 $\pm$ 6.89	33.55	16.3-39.7	11 (91.7)	0.562

^a Kolmogorov-Smirnov test (p<0.05); SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL = High-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein, ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate transaminase; AP = alkaline phosphatase; ALB = serum albumin; Hgb = hemoglobin; Hct = hematocrit; mmHg = มิลลิเมตรปรอท; mg/dl = มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ตารางที่ 19 แสดงความดันโลหิตและผลทางห้องปฏิบัติการในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	4 (n = 12)	8 (n = 12)	12 (n = 11)	P value ^a
SBP (mmHg)	141.42 ± 19.58 (135.50)	145.75 ± 28.80 (135.00)	149.58 ± 32.25 (145.00)	128.91 ± 30.26 (120.00)	0.110
DBP (mmHg)	84.67 ± 13.92 (80.00)	83.33 ± 14.00 (80.00)	85.67 ± 16.91 (82.50)	82.18 ± 14.52 (80.00)	0.615
TC (mg/dL)	176.00 ± 64.27 (176.00)	199.83 ± 64.04 (190.00)	196.92 ± 70.56 (191.00)	186.09 ± 56.02 (189.00)	0.797
TG (mg/dL)	198.33 ± 242.29 (146.50) [†]	230.67 ± 241.51 (134.50) [†]	246.50 ± 251.32 (156.50) [†]	215.36 ± 259.30 (124.00) [†]	0.167
HDL (mg/dL)	48.92 ± 17.87 (43.50)	46.50 ± 15.83 (43.50)	43.75 ± 13.10 (40.50)	45.36 ± 19.11 (38.00)	0.363
LDL (mg/dL)	97.08 ± 27.25 (105.00)	117.50 ± 39.25 (111.50)	112.00 ± 40.94 (117.00)	104.91 ± 32.17 (117.00)	0.275
AST (IU/L)	29.42 ± 24.05 (19.50)	27.00 ± 19.36 (19.00)	34.73 ± 24.18 (22.00)	28.80 ± 16.86 (23.00)	0.090
ALT (IU/L)	23.42 ± 18.25 (16.00)	21.91 ± 14.99 (15.00)	27.73 ± 20.37 (17.00)	24.50 ± 12.25 (18.00)	0.038 *
AP (IU/L)	90.92 ± 60.40 (80.50)	80.45 ± 48.54 (68.00)	81.00 ± 58.17 (69.00)	79.73 ± 57.98 (61.00)	0.084
ALB (mg/dl)	3.41 ± 0.40 (3.60)	3.30 ± 0.43 (3.40)	3.38 ± 0.49 (3.30)	3.23 ± 0.58 (3.25)	0.109
Hgb (mg/dl)	10.61 ± 2.23 (11.15)	10.31 ± 2.18 (10.80)	10.29 ± 2.02 (10.60)	9.90 ± 1.57 (9.90)	0.409
Hct (%)	31.74 ± 6.89 (33.55)	30.81 ± 6.56 (32.70)	30.51 ± 6.02 (31.05)	29.78 ± 4.46 (30.40)	0.754

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; ALB = serum albumin; Hgb = hemoglobin; Hct = hematocrit; แสดงค่า mean ± SD (median); ^a ทดสอบด้วย Friedman test ; * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05); [†] การกระจายไม่เป็นปกติใช้ค่ามัธยฐานแทนค่ากลางของข้อมูล



รูปที่ 26 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของ (A) ระดับไขมันในเลือด (B) ระดับเอนไซม์ตับและอัลบูมิน (C) ค่าฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริต ที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

จากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงความปลอดภัยของยา rosiglitazone ได้แก่ระดับไขมันในเลือด ระดับเอนไซม์ตับ ระดับอัลบูมินในเลือด ค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต ในตารางที่ 19 พบว่าค่าที่ได้ไม่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ ($p>0.05$) ยกเว้นระดับเอนไซม์ ALT เนื่องจากมีผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับ ALT เปลี่ยนแปลงตลอดการวิจัย (fluctuate) โดยไม่ทราบสาเหตุและไม่ได้เกิดจากยา rosiglitazone แต่อย่างใดเนื่องจากเมื่อสิ้นสุดการวิจัยระดับเอนไซม์ ALT ของผู้ป่วยดังกล่าวกลับมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 20 แสดงความดันโลหิตและผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์

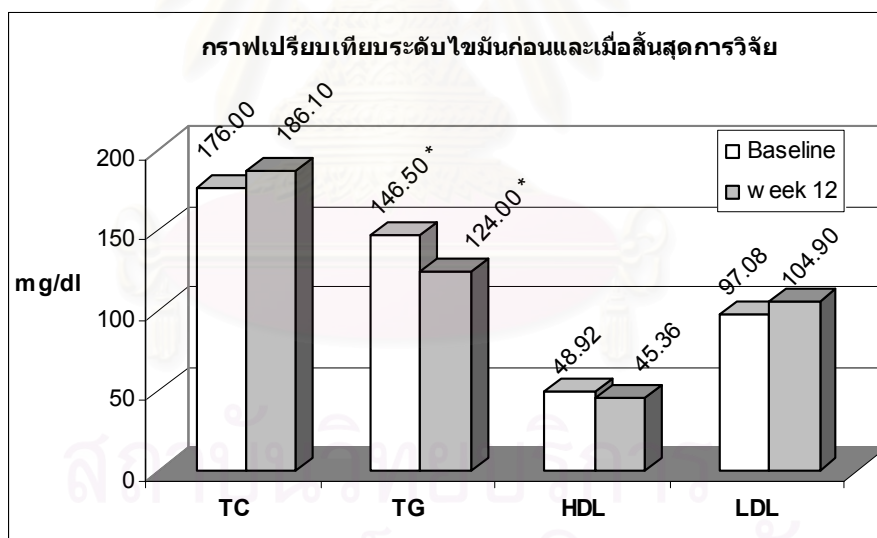
สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	12 (n = 11)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 12-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
SBP (mmHg)	141.42 ± 19.58 (135.50)	128.91 ± 30.26 (120.00)	14.18 ± 27.48 (23.00)	-1.650	0.099
DBP (mmHg)	84.67 ± 13.92 (80.00)	82.18 ± 14.52 (80.00)	2.27 ± 13.85 (5.00)	-0.612	0.541
TC (mg/dL)	176.00 ± 64.27 (176.00)	186.09 ± 56.02 (189.00)	10.18 ± 36.25 (4.00)	-0.802	0.423
TG (mg/dL)	198.33 ± 242.29 (146.50) [†]	215.36 ± 259.30 (124.00) [†]	22.18 ± 78.34 (7.00)	-0.622	0.534
HDL (mg/dL)	48.92 ± 17.87 (43.50)	45.36 ± 19.11 (38.00)	1.82 ± 17.98 (1.00)	-0.051	0.959
LDL (mg/dL)	97.08 ± 27.25 (105.00)	104.91 ± 32.17 (117.00)	7.27 ± 29.41 (1.00)	-0.867	0.386
AST (IU/L)	29.42 ± 24.05 (19.50)	28.80 ± 16.86 (23.00)	3.00 ± 22.85 (0.00)	-0.105	0.917
ALT (IU/L)	23.42 ± 18.25 (16.00)	24.50 ± 12.25 (18.00)	0.80 ± 14.73 (0.00)	-0.280	0.779
AP (IU/L)	90.92 ± 60.40 (80.50)	79.73 ± 57.98 (61.00)	11.73 ± 20.15 (16.00)	-1.735	0.083
ALB (mg/dl)	3.41 ± 0.40 (3.60)	3.23 ± 0.58 (3.25)	0.18 ± 0.34 (0.30)	-1.697	0.090
Hgb (mg/dl)	10.61 ± 2.23 (11.15)	9.90 ± 1.57 (9.90)	0.59 ± 1.79 (0.60)	-1.112	0.480
Hct (%)	31.74 ± 6.89 (33.55)	29.78 ± 4.46 (30.40)	1.53 ± 5.29 (1.70)	-0.934	0.350

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; AST = aspartate

transaminase; ALT = alanine aminotransferase; AP = alkaline phosphatase; ALB = serum albumin; Hgb = hemoglobin; Hct = hematocrit; แสดงค่า mean $\pm$ SD (median); ^a ทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$); [†] การกระจายไม่เป็นปกติใช้ค่ามัธยฐานแทนค่ากลางของข้อมูล

จากตารางที่ 20 แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 12 หลังได้รับยา rosiglitazone ซึ่งพบว่าค่าโดยเฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งระดับไขมันในเลือด ระดับเอนไซม์ตับ และค่าความเข้มข้นของเลือด (ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต)

► โดยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าระดับคอเลสเตอรอลมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น 10.18 ± 36.25 mg/dl (ค่ามัธยฐาน 4.00 mg/dl.) และ LDL-C เพิ่มขึ้น 7.27 ± 29.41 mg/dl (ค่ามัธยฐาน 1.00 mg/dl.) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์มีค่าลดลง 22.18 ± 78.34 mg/dl (ค่ามัธยฐาน 7.00 mg/dl.) และ HDL-C มีค่าลดลง 1.82 ± 17.98 mg/dl (ค่ามัธยฐาน 1.00 mg/dl.) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อสิ้นสุดการวิจัย

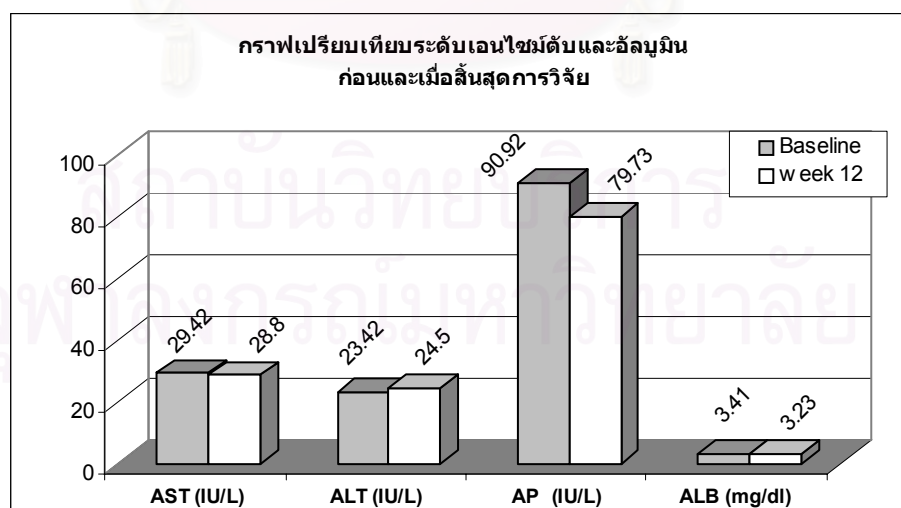


รูปที่ 27 กราฟเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดเฉลี่ยก่อนการวิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

ซึ่งผลที่ได้ในการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา [22, 25-26] ซึ่งพบว่า rosiglitazone ในขนาด 4-8 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 26-52 สัปดาห์ สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ประมาณร้อยละ 9, เพิ่มระดับ total cholesterol และ LDL-C โดยเพิ่ม LDL-C ประมาณร้อยละ 15-20 ภายใน 1-2 เดือนแรกของการให้ยา รวมถึงเพิ่มระดับของ HDL-C ร้อยละ 19 ภายใน 52 สัปดาห์ โดยที่อัตราส่วนของ total cholesterol ต่อ HDL หรือ LDL ต่อ HDL ไม่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากใน

การวิจัยครั้งนี้ใช้ขนาดยาต่ำ (low dose) คือ 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งและให้นานเพียง 12 สัปดาห์ ซึ่งในขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยนี้อาจทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันที่เกิดขึ้นไม่ชัดเจน ซึ่งระดับ total cholesterol และ LDL-C ที่เพิ่มขึ้นเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องตระหนักถึงการให้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร เนื่องจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจะพบความผิดปกติดังกล่าวอยู่แล้ว และเมื่อเข้ารับการล้างไตทางช่องท้องพบว่าอุบัติการณ์ความผิดปกติของ lipoprotein จะยิ่งทวีความรุนแรงขึ้น สันนิษฐานว่าเกิดจากปริมาณกลูโคสในน้ำยาล้างไต, ดับเพิ่มการสร้าง lipoprotein และผลจากภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้น [3-5]

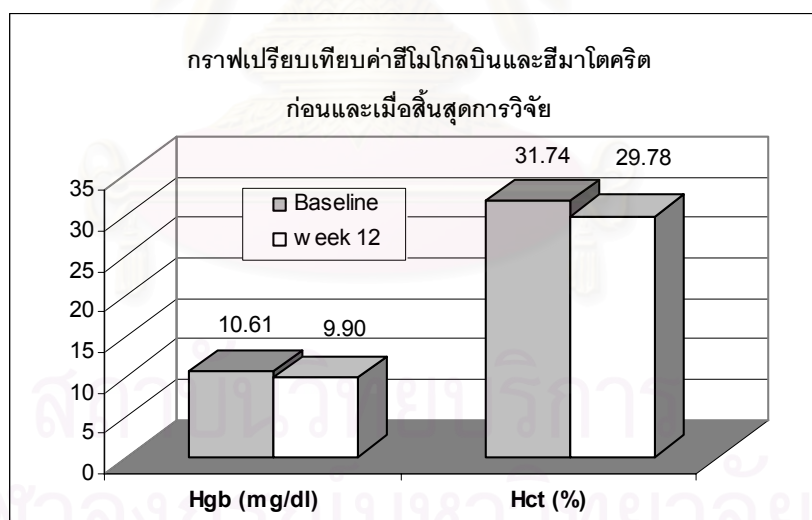
▶ จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ตับสูงผิดปกติ (เอนไซม์ transaminase สูงกว่า 3 เท่าของค่าบนของค่าปกติ) หลังได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ดังนั้นยา rosiglitazone จึงไม่มีผลต่อการทำงานของตับแต่อย่างใด โดยระดับเอนไซม์ AST, ALT และ AP เฉลี่ยมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ($p>0.05$) (ดังตารางที่ 20 หน้า 69) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาหลังวางจำหน่ายในท้องตลาดว่า rosiglitazone มีความปลอดภัยและไม่พบ drug-induced hepatotoxicity โดยอาจมีผลดีต่อตับในแง่ลดไขมันที่ตับซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้น PPAR- γ ทำให้เกิดการย้ายที่ของไขมันบริเวณอวัยวะภายในไปสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนังที่อวัยวะส่วนปลาย [26] อย่างไรก็ตามควรมีการตรวจเอนไซม์ตับก่อนให้ยาในผู้ป่วยทุกราย และติดตามตามความเหมาะสมโดยพิจารณาจากเกณฑ์ตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และต้องหยุดยาเมื่อ ALT > 3 เท่าของค่าบนของค่าปกติ



รูปที่ 28 กราฟเปรียบเทียบระดับเอนไซม์ตับและระดับอัลบูมินในเลือด
ก่อนเริ่มการวิจัยกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12)

▶ ส่วนระดับอัลบูมินในเลือดมีแนวโน้มลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.18 ± 0.34 mg/dl; $p > 0.05$) ซึ่งอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย อาทิ ภาวะโภชนาการของผู้ป่วยที่ได้รับโปรตีนไม่เพียงพอ อาการบวมน้ำซึ่งอาจเกิดจากการล้างไตไม่เพียงพอหรืออาจเกิดจากผลข้างเคียงของยา rosiglitazone จึงก่อให้เกิดภาวะ heamodilution ค่าอัลบูมินในเลือดจึงดูต่ำลงดังกล่าว (ดังตารางที่ 20 หน้า 69)

▶ เช่นเดียวกับค่าความเข้มข้นเลือดของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตซึ่งพบว่ามีการลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อสิ้นสุดการวิจัย (0.59 ± 1.79 mg/dl และ 1.53 ± 5.29 % ตามลำดับ) ดังตารางที่ 20 หน้า 69 ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับภาวะ heamodilution ซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone ซึ่งเป็นอีกหลักฐานหนึ่งที่แสดงให้เห็นถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวอันเนื่องมาจากการคั่งของสารน้ำในร่างกาย หรืออีกปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงคืออาจเกิดจากภาวะโรคไตของผู้ป่วยเอง ซึ่งผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะผิดปกติจะได้รับการแก้ไขทุกราย โดยแพทย์จะพิจารณาเพิ่มขนาดยา erythropoietin หรือการให้เหล็กเสริมทั้งแบบรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำเป็นต้น



รูปที่ 29 กราฟเปรียบเทียบระดับฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต
ก่อนเริ่มการวิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12)

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

นอกจากการตรวจร่างกายทั่วไปและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยา rosiglitazone แล้ว ผู้วิจัยได้ทำการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA ซึ่งเป็นเครื่องมือที่สามารถวัดแยกสัดส่วนของร่างกายเพื่อติดตามผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัว ปริมาณน้ำในร่างกาย และปริมาณไขมันในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยา rosiglitazone โดยจะทำการประเมินทั้งหมด 4 ครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ในผู้ป่วยทั้ง 12 รายดังนี้

3.3.1 ก่อนเริ่มการวิจัย

ผู้วิจัยได้ทำการวัดแยกสัดส่วนของร่างกายผู้ป่วยทุกรายด้วยเครื่องมือ BIA ประกอบด้วยค่าน้ำหนักตัว ค่าดัชนีมวลกาย ปริมาณน้ำในร่างกาย และปริมาณไขมันในร่างกายเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มให้ยา rosiglitazone

➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

น้ำหนักตัว ส่วนสูง และดัชนีมวลกายของผู้ป่วยทั้ง 12 รายมีการกระจายแบบปกติ ($p>0.05$) และมีค่าไม่แตกต่างกัน จึงช่วยควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการวิจัยเนื่องจากน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายเริ่มต้นที่มากกว่าเกณฑ์ที่กำหนดมีความสัมพันธ์โดยตรงกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อเซลล์ไขมันทำให้มีการสร้างและแบ่งตัวเพิ่มขึ้น (adipogenesis and adipocyte differentiation) นอกจากนี้ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีระบบการไหลเวียนกลับของเลือด (venous return) และน้ำเหลือง (lymphatic return) ที่ไม่ดีจึงอาจก่อให้เกิดอาการบวมได้ง่ายกว่าคนทั่วไป [29] โดยน้ำหนักตัวเริ่มต้นเฉลี่ย 61.12 ± 6.30 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 60.50; range 51-72 กิโลกรัม) และดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.72 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่ามัธยฐาน 23.80; range 19.90-24.80 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ดังตารางที่ 21

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย (fat redistribution)

การประเมินปริมาณไขมันในร่างกายพิจารณาจากค่าปริมาณไขมัน (fat mass; FM) และปริมาณมวลกายปราศจากไขมัน (fat free mass; FFM) จากการวัดด้วยเครื่อง BIA โดยการประเมินผลก่อนเริ่มการวิจัยมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 12 รายซึ่งค่าที่ได้มีการกระจายแบบปกติ ($p>0.05$) และปริมาณไขมันในผู้ป่วยแต่ละรายมีค่าไม่แตกต่างกันซึ่งปริมาณไขมันในร่างกายของผู้ป่วยเองเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone จากการกระตุ้นการสร้างและการแบ่งเซลล์ไขมัน [29-30] โดยมีปริมาณไขมันเริ่มต้นเฉลี่ย 10.72 ± 4.18 กิโลกรัม

(ร้อยละ 16.68 ± 7.91) และมวลกายปราศจากไขมันเฉลี่ย 50.40 ± 6.49 กิโลกรัม/ตารางเมตร (ร้อยละ 82.49 ± 6.85) ดังตารางที่ 21

ตารางที่ 21 แสดงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือ BIA ก่อนเริ่มการวิจัยเพื่อติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา rosiglitazone (n = 12)

ข้อมูล	mean $\pm$ SD	median	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	P value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30	60.50	51	72	0.956
ส่วนสูง (m)	1.63 ± 0.06	1.63	1.52	1.72	0.944
BMI (kg/m^2)	22.97 ± 1.72	23.80	19.90	24.80	0.351
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 6.49	52.46	38.40	58.85	0.774
FFM (%)	82.49 ± 6.85	84.11	66.78	90.46	0.606
FM (kg)	10.72 ± 4.18	9.89	5.58	19.10	0.593
FM (%)	16.68 ± 7.91	15.89	3.43	33.22	0.935
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 ± 4.55	39.06	30.51	43.69	0.979
TBW (%)	62.30 ± 5.10	61.46	53.06	69.98	0.814
ECW (L)	20.24 ± 3.75	20.16	13.67	25.75	0.924
ICW (L)	17.79 ± 3.00	16.80	14.08	22.65	0.680
Plsm. F. (L)	4.29 ± 0.80	4.27	2.89	5.45	0.954
In.st.f. (L)	14.99 ± 2.78	14.91	10.11	19.07	0.955

^a Kolmogorov-Smirnov test ($p < 0.05$); BMI = body mass index; kg. = kilogram; FFM = fat free mass; FM = fat mass; TBW = total body water; ECW = extracellular water; ICW = intracellular water; Plsm. F. = plasma fluid; In.st.f. = interstitial fluid; L = liter

➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย (fluid retention)

การประเมินปริมาณน้ำในร่างกายแบ่งออกเป็น การประเมินปริมาณน้ำรวมในร่างกาย (total body water; TBW) ปริมาณน้ำในเซลล์ (intracellular water; ICW) และปริมาณนํ้านอกเซลล์ (extracellular water; ECW) ทั้งพลาสมา (plasma fluid; plsm.f.) และน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fluid; In.st.f.) จากการวัดด้วยเครื่อง BIA ก่อนเริ่มการวิจัยพบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกายมีค่าเฉลี่ย

38.03 ± 4.55 ลิตร (ร้อยละ 62.30 ± 5.10), ปริมาณน้ำในเซลล์ 17.79 ± 3.00 ลิตร (ร้อยละ 46.91 ± 6.48) และปริมาณนํ้านอกเซลล์ 20.24 ± 3.75 ลิตร (ร้อยละ 53.08 ± 6.48 ซึ่งแสดงถึงภาวะน้ำเกินเนื่องจากมีค่ามากกว่าร้อยละ 40) ปริมาณนํ้านอกเซลล์แบ่งออกเป็นพลาสมา 4.29 ± 0.80 ลิตรและน้ำระหว่างเซลล์ 14.99 ± 2.78 ลิตร โดยข้อมูลทั้งหมดมีการกระจายแบบปกติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 21 ทั้งนี้การวัดปริมาณน้ำในร่างกายก่อนเริ่มการวิจัยเพื่อจัดปัจจัยกวนซึ่งอาจเกิดจากประสิทธิภาพในการล้างไต (adequacy of dialysis) การดำเนินชีวิตประจำวัน การบริโภคอาหารและน้ำ การออกกำลังกาย ดังนั้นความแตกต่างของปริมาณน้ำในแต่ละครั้งที่วัดได้หลังได้รับยา rosiglitazone อาจเกิดขึ้นเนื่องจากยาเป็นหลัก

3.3.2 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA หลังได้รับยา rosiglitazone ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

การประเมินผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA จะทำการประเมินทั้งหมด 4 ครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 และวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยทั้ง 4 ครั้งด้วยสถิติ friedman test โดยการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 มีผู้ป่วยครบทั้ง 12 ราย แต่การประเมินผลในสัปดาห์ที่ 12 เหลือผู้ป่วยเพียง 11 ราย ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทำด้วยวิธี intention to treat analysis

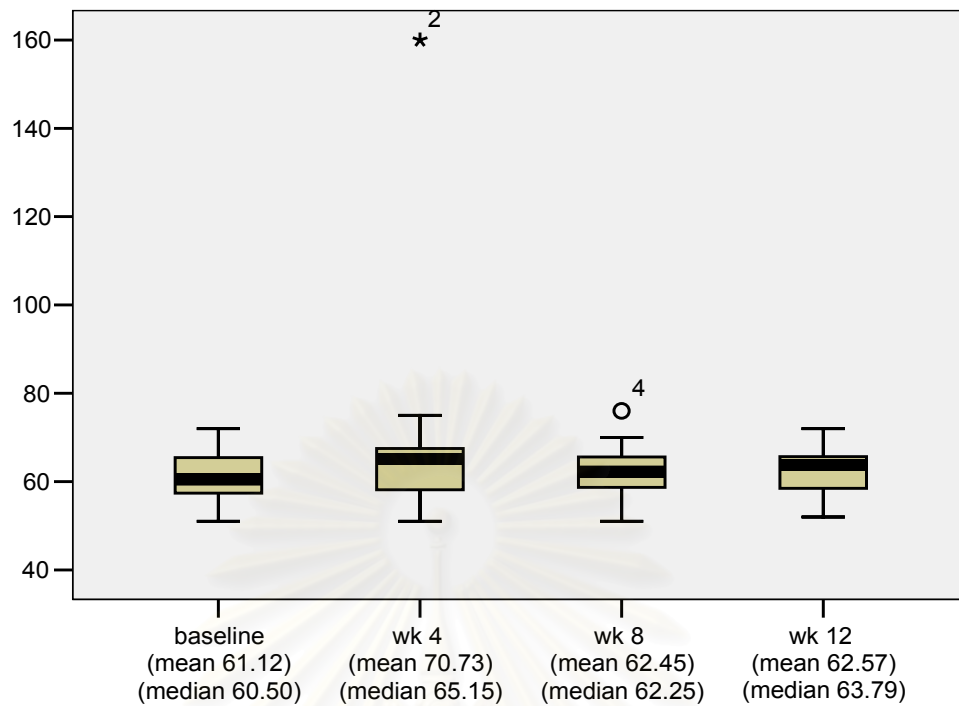
➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายซึ่งประเมินโดยใช้เครื่อง BIA ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 แสดงในตารางที่ 22 และรูปที่ 30-31 ซึ่งพบว่าค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$) โดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมีแนวโน้มสูงขึ้นหลังจากให้ยาไปแล้ว 4 สัปดาห์หลังจากนั้นจะคงที่ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา [26,29] ที่ว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ดีขึ้นในช่วงแรกของการรักษา และน้ำหนักตัวมักจะคงที่เมื่อผ่านช่วงแรกไปแล้ว (plateau effect) เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยกวนด้านอาหารและการออกกำลังกายซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องส่วนใหญ่จะมีข้อจำกัดในการออกกำลังกายและการบริโภคอาหาร ดังนั้นพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยแต่ละรายจึงไม่แตกต่างกันตลอดการวิจัย ประกอบกับข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone แต่อย่างใด เนื่องจากยามีผลโดยตรงกับไขมันบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายโดยเฉพาะส่วนล่างของร่างกาย (lower body fat) ในขณะที่การคุมอาหารและการออกกำลังกายมีผลต่อไขมันบริเวณส่วนกลางของร่างกาย (central adiposity) [29]

ตารางที่ 22 แสดงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA หลังได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ

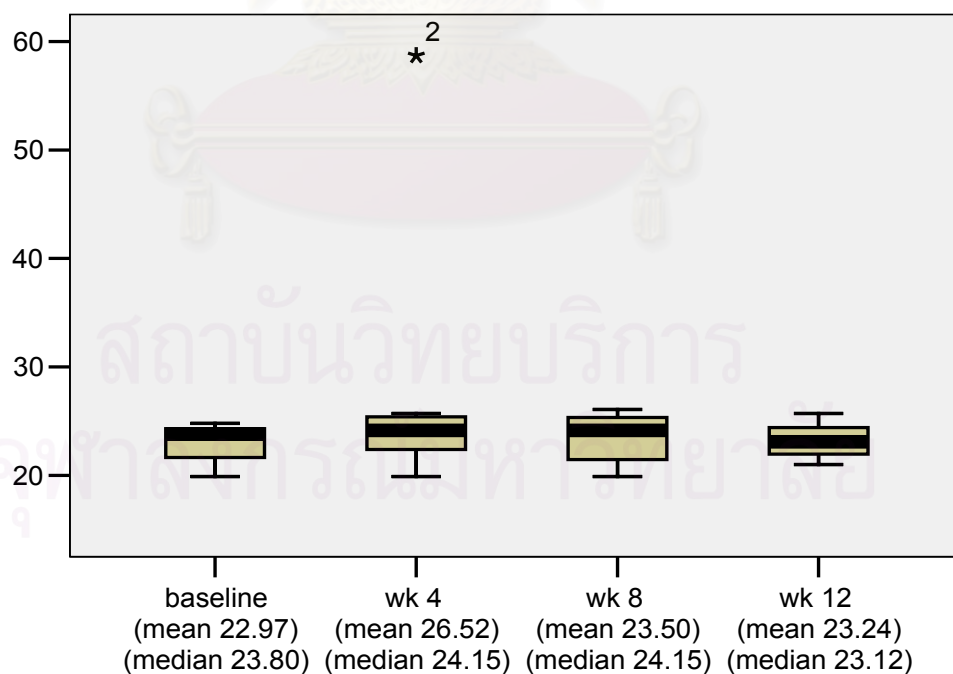
สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	4 (n = 12)	8 (n = 12)	12 (n = 11)	p value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	70.73 ± 28.86 (65.15)	62.45 ± 6.82 (62.25)	62.57 ± 6.06 (63.79)	0.347
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	26.52 ± 10.29 (24.15)	23.50 ± 2.14 (24.15)	23.23 ± 1.53 (23.12)	0.286
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 6.50 (52.46)	53.44 ± 9.21 (53.19)	52.39 ± 6.57 (54.95)	53.58 ± 6.00 (52.73)	0.022 *
FFM (%)	82.49 ± 6.85 (84.11)	74.34 ± 20.91 (81.74)	84.14 ± 7.04 (86.38)	85.16 ± 3.91 (87.04)	0.375
FM (kg)	10.72 ± 4.18 (9.89)	17.29 ± 21.82 (12.37)	10.26 ± 4.20 (9.63)	9.70 ± 2.53 (9.33)	0.664
FM (%)	16.68 ± 7.91 (15.89)	20.66 ± 11.97 (18.26)	16.25 ± 6.44 (15.07)	15.31 ± 4.01 (13.17)	0.504
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 ± 4.55 (39.07)	42.27 ± 10.98 (40.46)	41.18 ± 6.07 (42.51)	42.44 ± 5.99 (42.49)	0.018 *
TBW (%)	62.30 ± 5.10 (61.46)	61.58 ± 6.75 (62.03)	63.77 ± 4.37 (64.47)	64.72 ± 3.76 (65.41)	0.367
ECW (L)	20.24 ± 3.75 (20.16)	23.01 ± 5.47 (22.78)	23.88 ± 8.35 (22.23)	26.22 ± 8.69 (26.23)	0.005 *
ICW (L)	17.79 ± 2.99 (16.80)	19.27 ± 9.25 (16.70)	18.12 ± 3.40 (16.93)	17.04 ± 3.00 (16.26)	0.315
Plsm. F (L)	4.29 ± 0.80 (4.27)	4.87 ± 1.16 (4.83)	4.79 ± 0.73 (4.71)	5.20 ± 0.93 (5.56)	0.005*
In.st.f. (L)	14.99 ± 2.78 (14.91)	17.04 ± 4.06 (16.85)	16.04 ± 2.25 (16.34)	17.68 ± 3.07 (18.20)	0.008*

แสดงค่า mean ± SD (median), ^a Friedman test, * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)



รูปที่ 30 กราฟแสดงน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 หลังได้รับยา
(° หมายถึง ค่า outlier)

กิโลกรัม/ตาราง

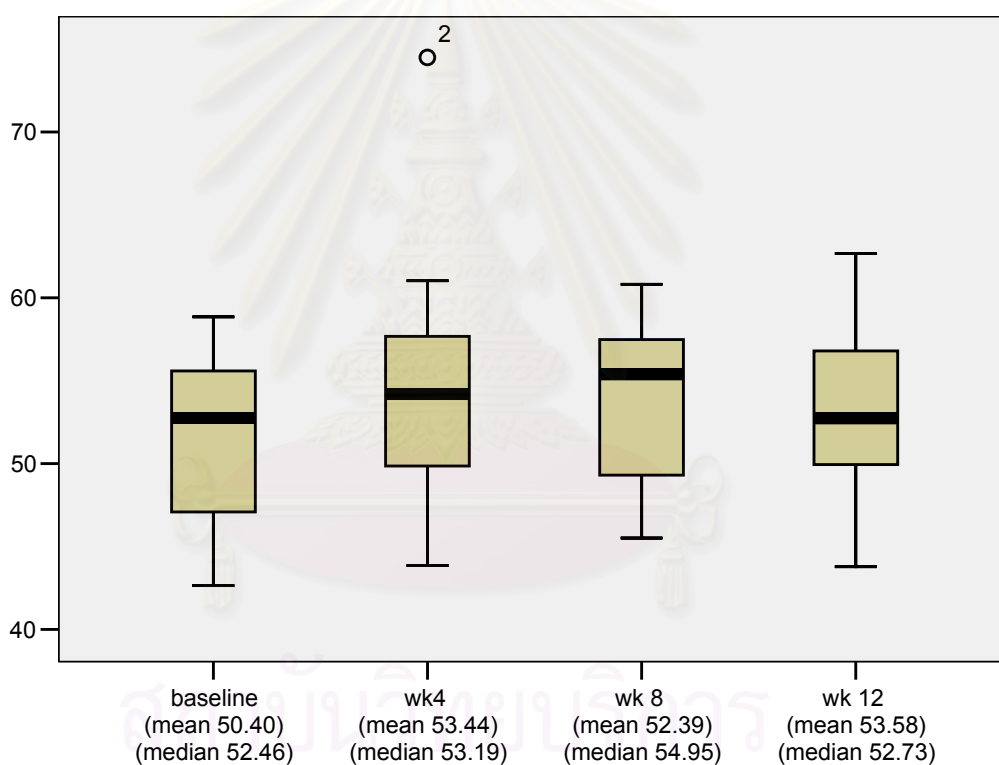


รูปที่ 31 กราฟแสดงค่าดัชนีมวลกายที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12
(* หมายถึง ค่า extreme)

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

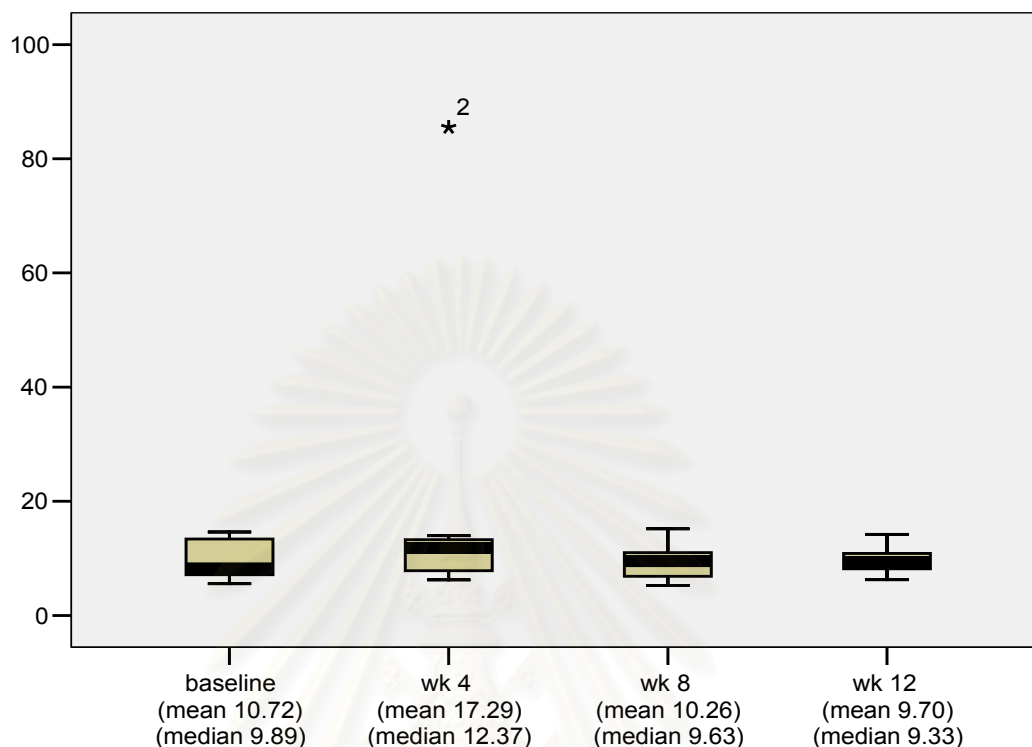
จากตารางที่ 22 แสดงถึงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายโดยเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนค่ามวลกายปราศจากไขมันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.022$) โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อสิ้นสุดการวิจัย แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกายแต่อาจเกิดจากส่วนที่ปราศจากไขมัน ซึ่งหมายถึงปริมาณน้ำ กล้ามเนื้อ อิเล็กโทรไลต์ วิตามิน หรือเกลือแร่

กิโลกรัม



รูปที่ 32 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของมวลกายปราศจากไขมัน (FFM) ในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (° หมายถึง ค่า outlier)

กิโกลกรัม



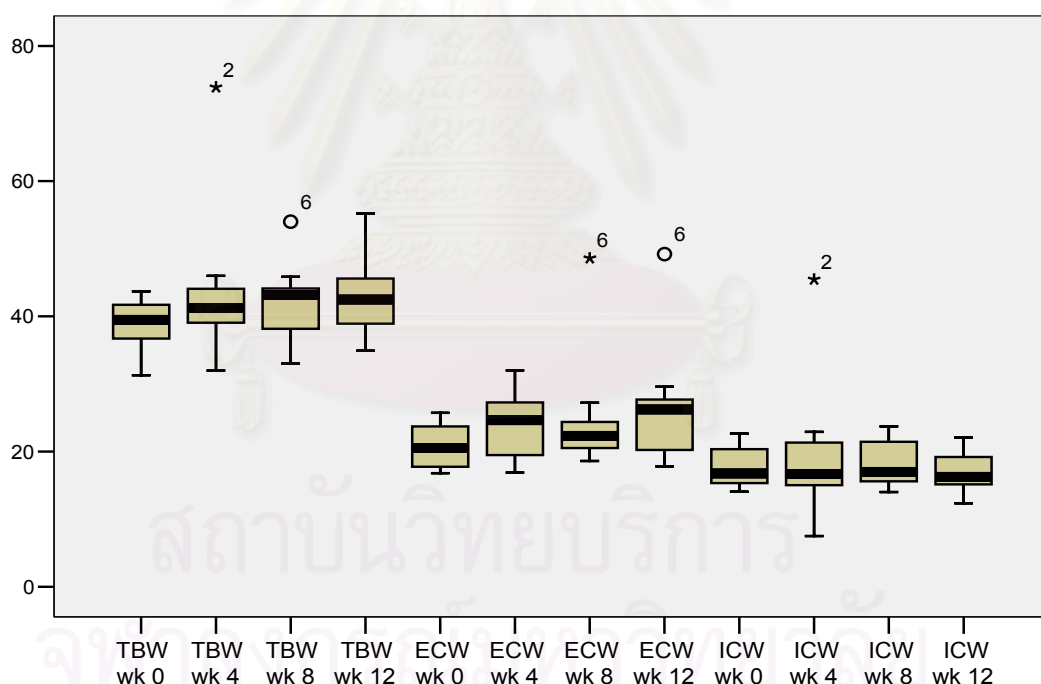
รูปที่ 33 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณไขมัน (FM) ในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป
ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (* หมายถึง ค่า extreme)

แต่ผลที่ได้ครั้งนี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Carey และคณะ [34] ที่พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2.1 กิโลกรัมและปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้น 1.4 กิโลกรัมหลังได้รับ rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันนาน 16 สัปดาห์ ในขณะที่ปริมาณมวลกายปราศจากไขมันมีค่าไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้อาจเนื่องจากขนาดยาที่ให้ต่อครั้งในการวิจัยนี้มีขนาดต่ำกว่า คือขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้ครั้งละ 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งและระยะเวลาที่ให้เพียง 12 สัปดาห์ และอีกปัจจัยหนึ่งคือการศึกษที่ผ่านมศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรปซึ่งมีปริมาณไขมันในร่างกายเริ่มต้นมากกว่าชาวเอเชีย (47.6 ± 5.9 และ 10.72 ± 4.18 กิโลกรัมตามลำดับ) ซึ่ง PPAR γ มีการแสดงออกมากที่เซลล์ไขมันและเป็นตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและการแบ่งเซลล์ไขมัน โดยเฉพาะไขมันบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายจึงทำให้ดูเหมือนว่าผู้ป่วยมีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์จะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

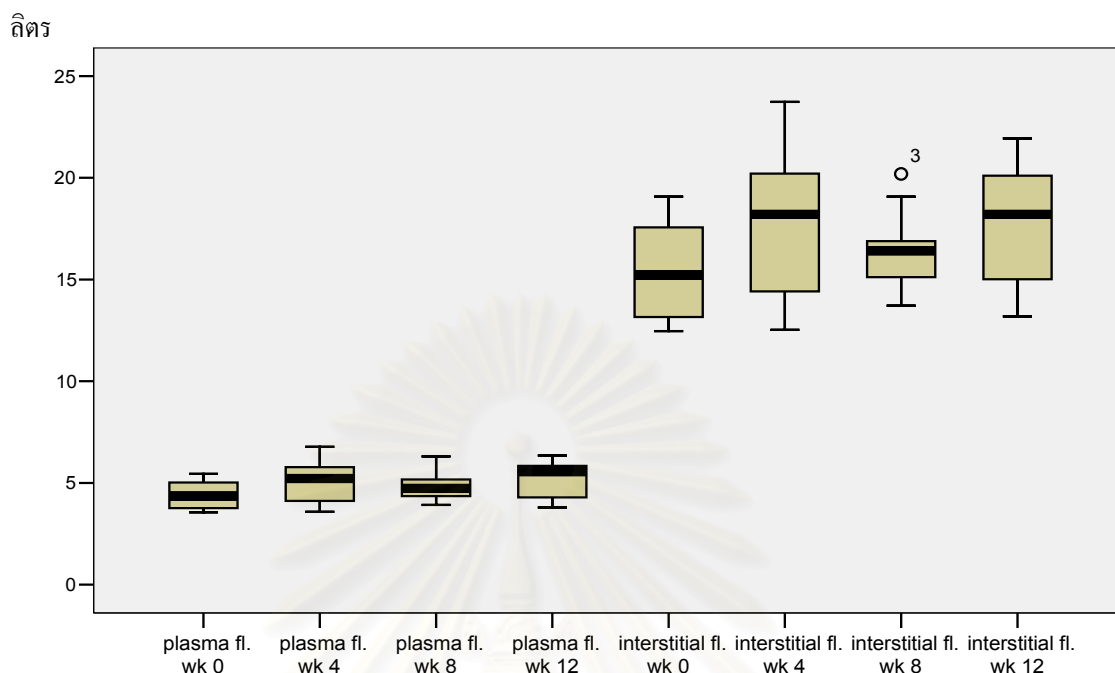
➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

ปริมาณน้ำในร่างกายซึ่งประเมินโดยเครื่อง BIA ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 แสดงในตารางที่ 22 และรูปที่ 34-35 จากการศึกษาพบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกาย และปริมาณน้ำนอกเซลล์มีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$ และ $p = 0.005$ ตามลำดับ) ส่วนปริมาณน้ำในเซลล์มีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์มีแนวโน้มสูงขึ้นภายใน 4 สัปดาห์หลังให้ยา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่แสดงให้เห็นว่าอาการบวมสามารถสังเกตเห็นได้ตั้งแต่ 1-2 เดือนหลังได้รับยา [31-32] แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการวัดแยกสัดส่วนเพื่อเปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป ดังนั้นผลจากการวัดด้วยเครื่อง BIA ในการวิจัยนี้จึงเป็นหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวหลังได้รับยา rosiglitazone ซึ่งสอดคล้องกับปริมาณน้ำที่มีค่าเพิ่มขึ้นหลังจากให้ยานาน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ โดยรายละเอียดในแต่ละสัปดาห์จะกล่าวต่อไป

ลิตร



รูปที่ 34 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำรวม (TBW) น้ำในเซลล์ (ICW) น้ำนอกเซลล์ (ECW) ในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (°, * หมายถึง ค่า outlier และ extreme ตามลำดับ)



รูปที่ 35 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำนอกเซลล์ทั้งพลาสมา (plasma fl.) และน้ำระหว่างเซลล์ (interstitial fl.) ในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (° หมายถึง ค่า outlier)

3.3.3 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ในผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์

จากผลการตรวจร่างกายทั่วไปโดยแพทย์ (บทที่ 3.1.1 หน้า 58) พบว่าหลังจากให้ยานาน 4 สัปดาห์มีอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและการบวม น้ำที่อวัยวะส่วนปลายมากที่สุด ดังนั้นการประเมินผลจึงทำในสัปดาห์นี้ โดยเมื่อนำผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 มาวิเคราะห์ปริมาณน้ำในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาด้วยเครื่อง BIA (ตารางที่ 23) พบว่าผู้ป่วยทั้ง 7 รายมีค่าปริมาณน้ำรวมในร่างกาย (TBW) และค่าปริมาณน้ำนอกเซลล์ (ECW) เพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.018$) โดยมีปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายเพิ่มขึ้น 6.50 ± 12.16 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.75 ลิตร) และปริมาณน้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น 2.98 ± 1.75 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 2.47 ลิตร) ส่วนปริมาณน้ำในเซลล์ (ICW) เพิ่มขึ้น 1.84 ± 2.05 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.23 ลิตร) โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังนั้นจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำนอกเซลล์เป็นส่วนใหญ่ทั้งพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.63 ± 0.37 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 0.52 ลิตร) และน้ำระหว่างเซลล์ซึ่งเพิ่มขึ้น 2.22 ± 1.29 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.82 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$)

ตารางที่ 23 แสดงปริมาณน้ำในร่างกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 (N=7)

ข้อมูลปริมาณน้ำ ในร่างกาย (ลิตร)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p-value ^a
1. TBW	39.07 ± 4.47 (39.83)	45.58 ± 13.27 (42.00)	6.50 ± 12.16 (1.75)	-2.366	0.018*
2. ECW	21.29 ± 4.39 (23.37)	24.28 ± 4.96 (25.98)	2.98 ± 1.75 (2.47)	-2.366	0.018*
3. plsm.fl.	4.50 ± 0.93 (4.95)	5.14 ± 1.05 (5.50)	0.63 ± 0.37 (0.52)	-2.366	0.018*
4. In.st.fl.	15.77 ± 3.26 (17.32)	17.98 ± 3.67 (19.25)	2.22 ± 1.29 (1.82)	-2.366	0.018*
5. ICW	17.78 ± 2.67 (16.84)	21.29 ± 10.90 (16.70)	1.84 ± 2.05 (1.23)	-0.338	0.735

TBW = total body water; ECW = extracellular water; plsm.fl. = plasma fluid; In.st.fl. = interstitial fluid; ICW = intracellular water; แสดงค่า mean ± SD (median); ^a วิเคราะห์ด้วยสถิติ wilcoxon sign rank test; * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

และเมื่อพิจารณาถึงปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ พบว่าปริมาณไขมันในร่างกาย (FM) มีค่าลดลง 1.27 ± 0.74 กิโลกรัม (มัธยฐาน 1.22 กิโลกรัม) โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p > 0.05) ส่วนมวลกายปราศจากไขมันมีค่าเพิ่มขึ้น 1.79 ± 1.02 กิโลกรัม (มัธยฐาน 1.74 กิโลกรัม) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 24 แสดงปริมาณไขมันในร่างกายเฉลี่ย (mean ± SD; median) ของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 (N=7)

ข้อมูลปริมาณไขมัน	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p-value ^a
1. FM (kg.)	11.79 ± 4.95 (11.53)	11.10 ± 5.17 (8.86)	1.27 ± 0.74 (1.22)	-1.214	0.225
2. FFM (kg.)	48.75 ± 7.30 (48.47)	50.53 ± 7.03 (51.14)	1.79 ± 1.02 (1.74)	-2.023	0.043*

FM = fat mass; FFM = fat free mass; kg. = กิโลกรัม; ^a วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon signed ranks test; * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05)

เมื่อเปรียบเทียบผลจากการประเมินปริมาณน้ำและไขมันในร่างกายของผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นพบว่าผลที่ได้สอดคล้องกับผลการวัดจากผู้ป่วยทั้ง 12 รายแสดงให้เห็นว่าการวัดแยกสัดส่วนร่างกายด้วยเครื่อง BIA ซึ่งเป็นเครื่องมือที่มีความไวสูงในการตรวจสอบปริมาณน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปไม่เฉพาะแต่ในผู้ป่วยที่แสดงอาการบวมเท่านั้น เป็นการยืนยันถึงผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อปริมาณน้ำในร่างกายได้ชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากผลการตรวจร่างกายทั่วไปโดยแพทย์ จึงสรุปว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 4.30 ± 2.68 (ค่ามัธยฐาน 4.00 กิโลกรัม) มีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณน้ำรวมในร่างกายของผู้ป่วยที่มีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.50 ± 12.16 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.75 ลิตร) และอุบัติการณ์การเกิดอาการบวมขึ้น โดยไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกายแต่อย่างใด ซึ่งพบว่ามีค่าลดลงเฉลี่ย 1.27 ± 0.74 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 1.22 กิโลกรัม)

แต่เนื่องจากผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) ที่เข้ารับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดสูญเสียการทำงานของไตทั้งการขับ (secretion) และการดูดสารกลับ (reabsorption) ดังนั้นทฤษฎีที่ว่ายา thiazolidinedione มีฤทธิ์โดยตรงต่อ PPAR- γ และ epithelial sodium channel (EnaC) ที่เซลล์ท่อไตในส่วน ascending limb, distal tubules และ collecting duct ทำให้เกิดการดูดซึมกลับของโซเดียมที่เพิ่มขึ้นบริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ร่วมกับการกระตุ้นการทำงานของ rennin ก่อให้เกิดการคั่งของโซเดียมซึ่งนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในที่สุด ซึ่งการศึกษาดังกล่าวทำในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจึงไม่น่าจะอธิบายอาการบวมที่เกิดขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ได้ หรือในบางการศึกษา [31-32] สันนิษฐานอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้ม (endothelial permeability) เนื่องจากผลของยาที่มีต่อหลอดเลือด (vascular effect) และ/หรือ เป็นผลจากการแสดงออกของ PPAR- γ ที่มีต่อสาร vascular endothelial growth factor ที่ควบคุมความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหลอดเลือด ทำให้ปริมาณนอกหลอดเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการบวมโดยเฉพาะที่เท้า (pedal edema) นอกจากนี้อีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ ความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วย (adequacy of dialysis) รวมถึงพฤติกรรมกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยตลอดการวิจัยซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจก่อให้เกิดภาวะบวมขึ้นได้ทั้งสิ้น เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาในการล้างไตของผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 54 ± 34 เดือน (ตารางที่ 11) ถือว่าเป็นระยะเวลาที่นานพอจนถือว่ามีความคงที่ทางคลินิก (มากกว่า 6 เดือน) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายใน 1-2 เดือนไม่น่าจะเกิดจากผลของการล้างไตแต่อย่างใด ประกอบกับข้อมูลซึ่งได้จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารและการออกกำลังกายแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดอาการบวมขึ้น หรือการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์หลังได้รับยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรต้องอาศัยการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ต่อไป ซึ่งอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญอีกปัญหาหนึ่งที่ต้องตระหนักถึงในการใช้ยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

อย่างไรก็ตามกลไกที่แท้จริงจริงยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่จากการวิจัยนี้พบว่า ปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณนํ้านอกเซลล์มีค่าเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การลดลงของค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริต (ตารางที่ 20 หน้า 69) ที่เรียกว่าภาวะ hemodilution เป็นอีกสิ่งหนึ่งที่แสดงให้เห็นถึงการคั่งของสารน้ำในร่างกายทำให้ปริมาตรพลาสมาเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone แต่กลไกการบวมที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

3.3.4 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 4 สัปดาห์

➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

จากตารางที่ 25 แสดงน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย ซึ่งพบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังให้ยาเพียง 4 สัปดาห์ ($p = 0.017$) โดยผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 3.00 กิโลกรัม) เช่นเดียวกับดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.13 ± 13.76 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่ามัธยฐาน 1.00 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาหลายการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [22] ที่แสดงให้เห็นว่ายา rosiglitazone มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวโดยเฉพาะช่วงแรกของการรักษา

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 1.04 ± 1.43 กิโลกรัม (ร้อยละ 3.98 ± 13.01) และเมื่อทดสอบด้วยสถิติ wilcoxon signed rank test พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย ($p > 0.05$) ในขณะที่มวลกายปราศจากไขมันเริ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 3.04 ± 5.90 กิโลกรัม (ร้อยละ 13.15 ± 24.14) จากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกาย แต่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นๆของร่างกายโดยเฉพาะส่วนที่เป็นสารน้ำ ดังตารางที่ 25

ตารางที่ 25 แสดงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เปรียบเทียบก่อนและหลัง
ได้รับยา rosiglitazone นาน 4 สัปดาห์ (n = 12)

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	4 (n = 12)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	70.73 ± 28.86 (65.15)	16.57 ± 37.47 (3.00)	-2.386	0.017*
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	26.52 ± 10.29 (24.15)	6.13 ± 13.76 (1.00)	-2.383	0.017*
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 6.50 (52.46)	53.44 ± 9.21 (53.19)	3.04 ± 5.90 (1.36)	-3.059	0.002*
FFM (%)	82.49 ± 6.85 (84.11)	74.34 ± 20.91 (81.74)	13.15 ± 24.14 (0.43)	-0.157	0.875
FM (kg)	10.72 ± 4.18 (9.89)	17.29 ± 21.82 (12.37)	1.04 ± 1.43 (0.44)	-0.078	0.937
FM (%)	16.68 ± 7.91 (15.89)	20.66 ± 11.97 (18.26)	3.98 ± 13.01 (2.43)	-0.157	0.875
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 ± 4.55 (39.07)	42.27 ± 10.98 (40.46)	4.24 ± 9.43 (1.60)	-2.981	0.003*
TBW (%)	62.30 ± 5.10 (61.46)	61.58 ± 6.75 (62.03)	0.71 ± 6.85 (1.00)	-1.412	0.158
ECW (L)	20.24 ± 3.75 (20.16)	23.01 ± 5.47 (22.78)	2.89 ± 2.82 (1.89)	-2.903	0.004*
ICW (L)	17.79 ± 2.99 (16.80)	19.27 ± 9.25 (16.70)	2.66 ± 2.90 (1.38)	-0.471	0.638
Plsm. F (L)	4.29 ± 0.80 (4.27)	4.87 ± 1.16 (4.83)	0.65 ± 0.61 (0.44)	-2.864	0.004*
In.st.f. (L)	14.99 ± 2.78 (14.91)	17.04 ± 4.06 (16.85)	2.29 ± 2.13 (1.54)	-2.864	0.004*

แสดงค่า mean ± SD (median), ^a Wilcoxon signed rank test,* มีนัยสำคัญทางสถิติ(p<0.05)

➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย (ตารางที่ 25) ดังนี้ ปริมาณน้ำรวมในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4.24 ± 9.43 ลิตร (ร้อยละ 0.71 ± 6.85) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$) เช่นเดียวกับปริมาณน้ำนอกเซลล์ที่มีค่าเพิ่มขึ้น 2.89 ± 2.82 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.89 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$) ทั้งในส่วนที่เป็นพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.65 ± 0.61 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 0.44 ลิตร) และส่วนที่เป็นน้ำระหว่างเซลล์ซึ่งเพิ่มขึ้น 2.29 ± 2.13 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.54 ลิตร) ในขณะที่ปริมาณน้ำในเซลล์มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 2.66 ± 2.90 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.38 ลิตร) แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์ที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 มีความสอดคล้องกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นและอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้น

3.3.5 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ก่อนเริ่มการวิจัยและหลังได้รับยา rosiglitazone ในสัปดาห์ที่ 8

➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

จากตารางที่ 26 แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย หลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ($p > 0.05$) เช่นเดียวกับค่าดัชนีมวลกาย โดยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2.02 ± 1.79 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 2.10 กิโลกรัม) เมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น 0.65 ± 0.58 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่ามัธยฐาน 0.75 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาว่า น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจะเริ่มคงที่เมื่อผ่านช่วงแรกไปแล้ว (plateau effect)

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

เมื่อพิจารณาปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยทั้ง 12 รายหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายของผู้ป่วยมีค่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ($p > 0.05$) โดยในสัปดาห์นี้พบว่าค่าโดยเฉลี่ยลดลง 0.46 ± 1.82 กิโลกรัม (ร้อยละ 0.43 ± 3.41) ซึ่งไม่สัมพันธ์กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่มีค่าเพิ่มขึ้น และเมื่อพิจารณาจากค่ามวลกายปราศจากไขมันพบว่าค่าที่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ($p = 0.012$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 2.00 ± 2.08 กิโลกรัม (ร้อยละ 1.66 ± 3.61) แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวในสัปดาห์ที่ 8 ของการวิจัย ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรน่าจะเกิดจากส่วนอื่นของร่างกาย ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับส่วนที่เป็นไขมันแต่อย่างใด ดังตารางที่ 26

ตารางที่ 26 แสดงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (n = 12)

สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	8 (n = 12)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 8-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	62.45 ± 6.82 (62.25)	2.02 ± 1.79 (2.10)	-1.955	0.051
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	23.50 ± 2.14 (24.15)	0.65 ± 0.58 (0.75)	-0.889	0.374
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 6.50 (52.46)	52.39 ± 6.57 (54.95)	2.00 ± 2.08 (1.95)	-2.510	0.012*
FFM (%)	82.49 ± 6.85 (84.11)	84.14 ± 7.04 (86.38)	1.66 ± 3.61 (0.80)	-1.255	0.209
FM (kg)	10.72 ± 4.18 (9.89)	10.26 ± 4.20 (9.63)	0.46 ± 1.82 (0.31)	-0.784	0.433
FM (%)	16.68 ± 7.91 (15.89)	16.25 ± 6.44 (15.07)	0.43 ± 3.41 (0.76)	-0.471	0.638
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 ± 4.55 (39.07)	41.18 ± 6.10 (42.57)	3.62 ± 4.57 (2.16)	-2.589	0.010*
TBW (%)	62.30 ± 5.10 (61.46)	63.78 ± 4.37 (64.47)	1.48 ± 2.37 (1.72)	-1.883	0.060
ECW (L)	20.24 ± 3.75 (20.16)	23.89 ± 8.35 (22.23)	3.64 ± 7.60 (2.34)	-1.961	0.050*
ICW (L)	17.79 ± 2.99 (16.80)	18.12 ± 3.40 (16.93)	0.93 ± 0.53 (1.07)	-0.471	0.638
Plsm. F (L)	4.29 ± 0.80 (4.27)	4.79 ± 0.73 (4.71)	0.71 ± 0.49 (0.52)	-2.040	0.041*
In.st.f. (L)	14.99 ± 2.78 (14.91)	16.04 ± 2.25 (16.34)	1.83 ± 0.88 (1.75)	-1.726	0.084

แสดงค่า mean ± SD (median), ^a Wilcoxon signed rank test , * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

เมื่อพิจารณาปริมาณน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 8 พบว่า ปริมาณน้ำรวมในร่างกายยังคงมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.010$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.62 ± 4.57 ลิตร (ร้อยละ 1.48 ± 2.37) เช่นเดียวกับปริมาณน้ำนอกเซลล์ที่มีค่าเพิ่มขึ้น 3.64 ± 7.60 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 2.46 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.050$) โดยเฉพาะส่วนที่เป็นพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.71 ± 0.49 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 0.52 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.041$) ในขณะที่ปริมาณน้ำในเซลล์มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 0.93 ± 0.53 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.07 ลิตร) แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณน้ำในร่างกายที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 8 มีความสอดคล้องกับน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 26

ตารางที่ 27 เปรียบเทียบปริมาณน้ำในร่างกายที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ($n=12$)

ข้อมูล \ สัปดาห์ที่	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 8-0 (มัธยฐาน)	Z	P value ^a
TBW (L)	4.24 ± 9.43 (1.60)	3.62 ± 4.57 (2.16)	-2.001	0.045*
ICW (L)	2.66 ± 2.90 (1.38)	0.93 ± 0.53 (1.07)	-1.071	0.284
ECW (L)	2.89 ± 2.82 (1.89)	4.89 ± 7.76 (2.46)	-1.461	0.144
Plsm. F (L)	0.65 ± 0.61 (0.44)	0.71 ± 0.49 (0.52)	-0.296	0.767
In.st.f. (L)	2.29 ± 2.13 (1.54)	1.83 ± 0.88 (1.75)	-0.421	0.674

^a ทดสอบความแตกต่างด้วย wilcoxon signed rank test

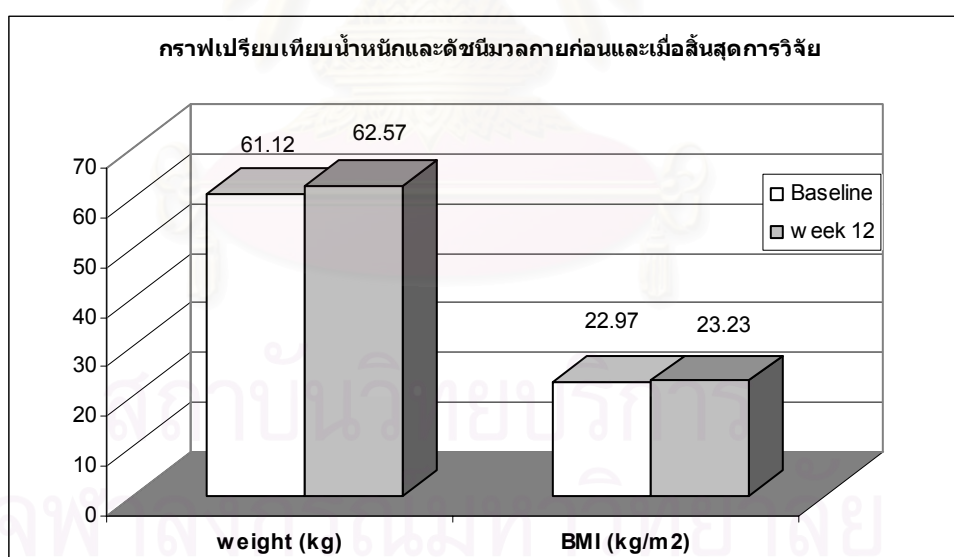
* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยทั้ง 12 รายในสัปดาห์ที่ 4 กับสัปดาห์ที่ 8 พบว่าปริมาณน้ำยังคงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง แต่ปริมาณน้ำรวมในร่างกายที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 8 มีค่าน้อยกว่าในสัปดาห์ที่ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.62 ± 4.57 และ 4.24 ± 9.43 ลิตร ตามลำดับ; $p = 0.045$) ในขณะที่ปริมาณน้ำนอกเซลล์ในสัปดาห์ที่ 8 มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าสัปดาห์ที่ 4 (4.89 ± 7.76 และ 2.89 ± 2.82 ลิตร ตามลำดับ) โดยเฉพาะในส่วนของพลาสมา ดังตารางที่ 27 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอาจอธิบายได้จากการกั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกายจากการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตทำให้ปริมาตรน้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้มเนื่องจากผลของยาที่มีต่อหลอดเลือด ส่งผลให้สมดุลความดันภายในหลอดเลือดเปลี่ยนแปลงไป ทำให้น้ำภายในหลอดเลือดซึมผ่านออกมานอกหลอดเลือด และทำให้เกิดการบวม

3.3.6 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ก่อนได้รับยา rosiglitazone และเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

จากตารางที่ 28 และรูปที่ 36 แสดงการเปรียบเทียบน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายเมื่อสิ้นสุดการวิจัย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยทั้ง 11 รายมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 1.13 ± 1.97 กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.43 ± 0.85 กิโลกรัมต่อตารางเมตรเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการวิจัย โดยค่าที่ได้มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเกิดขึ้นเพียงช่วงแรกๆของการรักษา แต่หลังจากสัปดาห์ที่ 8 พบว่าน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลงไปไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด และจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผลข้างเคียงด้านน้ำหนักตัวขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-related weight gain) และน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นจะคงที่หลังจากได้รับยาแล้ว 6 เดือน ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ใช้ขนาดยาดำกว่าการศึกษาที่ผ่านมาทำให้เห็นผลต่อน้ำหนักตัวไม่มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ขนาดยาที่ใช้สามารถลดภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 36 กราฟแสดงน้ำหนักเฉลี่ยและค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนเริ่มการวิจัยเปรียบเทียบกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

ตารางที่ 28 แสดงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เปรียบเทียบก่อนและหลัง
ได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 12 สัปดาห์ตามลำดับ (n = 11)

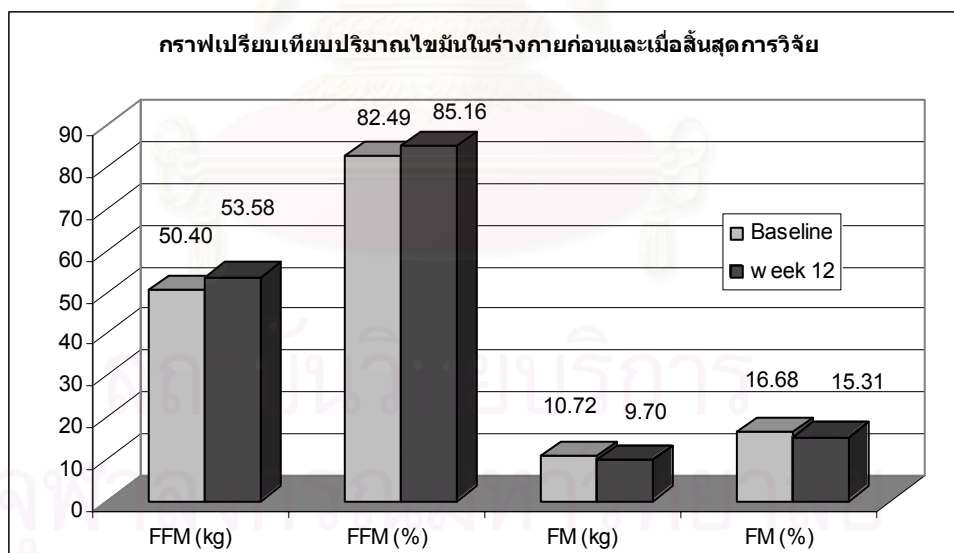
สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	12 (n = 11)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 12-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	62.57 ± 6.06 (63.79)	1.13 ± 1.97 (0.00)	-1.352	0.176
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	23.23 ± 1.53 (23.12)	0.43 ± 0.85 (0.00)	-1.521	0.128
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 6.50 (52.46)	53.58 ± 6.00 (52.73)	3.00 ± 2.19 (2.99)	-2.134	0.033*
FFM (%)	82.49 ± 6.85 (84.11)	85.16 ± 3.91 (87.04)	3.63 ± 3.04 (3.65)	-0.711	0.477
FM (kg)	10.72 ± 4.18 (9.89)	9.70 ± 2.53 (9.33)	1.46 ± 1.19 (1.57)	-0.133	0.894
FM (%)	16.68 ± 7.91 (15.89)	15.31 ± 4.01 (13.17)	2.26 ± 2.05 (1.35)	-0.267	0.790
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 ± 4.55 (39.07)	42.44 ± 5.99 (42.49)	5.32 ± 5.65 (3.76)	-2.135	0.033*
TBW (%)	62.30 ± 5.10 (61.46)	64.72 ± 3.76 (65.41)	1.58 ± 3.12 (0.04)	-1.478	0.139
ECW (L)	20.24 ± 3.75 (20.16)	26.22 ± 8.69 (26.23)	5.93 ± 7.94 (3.28)	-2.802	0.005*
ICW (L)	17.79 ± 2.99 (16.80)	17.04 ± 3.00 (16.26)	1.17 ± 1.26 (1.32)	-1.778	0.075
Plsm. F (L)	4.29 ± 0.80 (4.27)	5.20 ± 0.93 (5.56)	0.86 ± 0.60 (0.67)	-2.845	0.004*
In.st.f. (L)	14.99 ± 2.78 (14.91)	17.68 ± 3.07 (18.20)	2.48 ± 1.99 (2.23)	-2.802	0.005*

แสดงค่า mean ± SD (median), ^a Wilcoxon signed rank test, * มีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05)

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

เมื่อพิจารณาปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยทั้ง 11 รายหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายของผู้ป่วยมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา โดยปริมาณไขมันในร่างกายโดยเฉลี่ยลดลง 1.46 ± 1.19 กิโลกรัม (ร้อยละ 2.26 ± 2.05) และค่ามวลกายปราศจากไขมันพบว่าค่าที่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา ($p = 0.033$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 2.60 ± 1.62 กิโลกรัม (ร้อยละ 3.27 ± 3.34) แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวจากการได้รับยา rosiglitazone ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นในร่างกาย ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับส่วนที่เป็นไขมันแต่อย่างใด

ซึ่งผลที่ได้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Fonseca และคณะ [29] ที่พบว่า thiazolidinedione มีฤทธิ์เพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์ไขมัน (preadipocyte differentiation) ทำให้จำนวนเซลล์ไขมันเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะไขมันชั้นใต้ผิวหนังซึ่งมีจำนวน PPAR γ มากกว่าและตอบสนองต่อยาได้ดีกว่าเซลล์ไขมันที่อวัยวะภายใน (visceral fat) และปริมาณไขมันโดยรวม (total body fat mass)



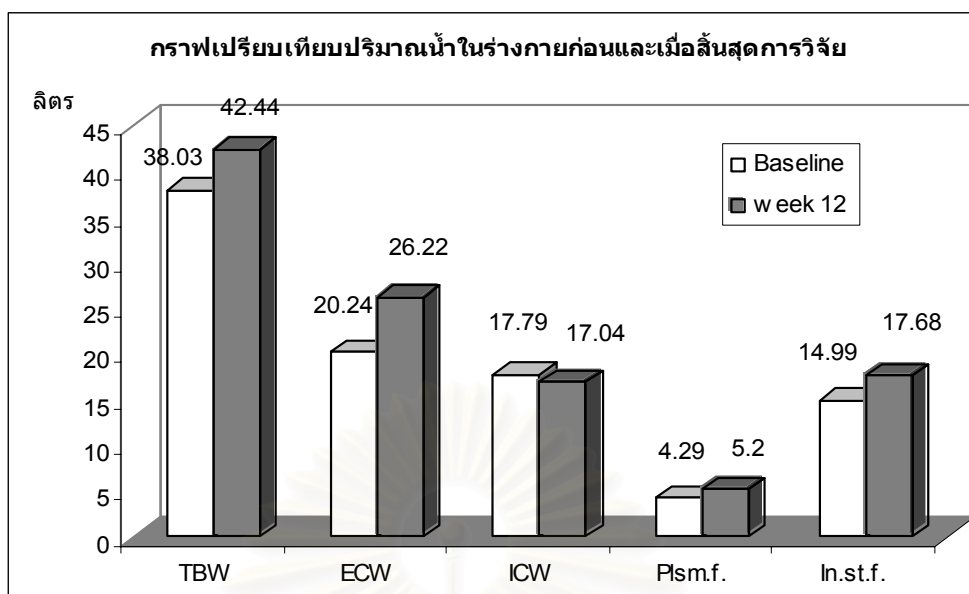
รูปที่ 37 กราฟแสดงมวลกายปราศจากไขมันและปริมาณไขมันเฉลี่ยของผู้ป่วย ก่อนเริ่มการวิจัยเปรียบเทียบกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

แต่เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการวิจัยนี้มีขนาดต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งอาจไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงไขมันในร่างกาย หรืออาจเนื่องจากระยะเวลาที่ให้ยาสั้นเกินไปเมื่อเทียบกับ

การศึกษาอื่นที่ใช้เวลา 26-52 สัปดาห์จึงจะเห็นการเปลี่ยนแปลงของไขมันในร่างกายที่เกิดขึ้น [28-30] หรืออีกเหตุผลที่เป็นไปได้คือเครื่องมือ BIA ที่ใช้วัดประเมินแยกสัดส่วนของร่างกายในการวิจัยนี้ไม่เหมาะสมในการวัดปริมาณไขมันในร่างกายที่มีการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลาอันรวดเร็ว และเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเฉพาะบางส่วนของร่างกาย (regional fat distribution) ซึ่งเครื่องมืออาศัยหลักการวัดปริมาณไขมันบริเวณลำตัวของผู้ป่วย (trunk) และจะแสดงค่าเป็นปริมาณไขมันทั้งหมดในร่างกาย (total fat mass) นอกจากนี้ปริมาณไขมันที่แสดงโดยเครื่อง BIA ได้มาจากการคำนวณ เนื่องจากเครื่อง BIA มีความแม่นยำสูงในการวัดปริมาณน้ำรวมในร่างกายซึ่งสัมพันธ์กับค่ามวลกายปราศจากไขมัน (FFM) หลังจากนั้นจึงนำค่ามวลกายปราศจากไขมันที่ได้กับค่าน้ำหนักตัวของผู้ป่วยมาคำนวณกลับเป็นค่าปริมาณไขมันในร่างกาย ดังนั้นเมื่อค่ามวลกายปราศจากไขมันมีค่าเพิ่มขึ้นเนื่องจากปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้น จึงทำให้ดูเหมือนว่าปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าลดลง นอกจากนี้อีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องพิจารณาถึงคือปริมาณไขมันเริ่มต้นในร่างกายผู้ป่วยเนื่องจากการวิจัยครั้งนี้ศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยและเป็นผู้ป่วยโรคไตซึ่งมีปริมาณไขมันในร่างกายน้อย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกายที่เกิดขึ้นจึงไม่มากเหมือนการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานซึ่งเป็นชาวยุโรป [29-30, 34] ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกายซึ่งเกิดจากยา thiazolidinedione ต้องอาศัยการวิจัยด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อไป

➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

เมื่อพิจารณาปริมาณน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยทั้ง 11 รายในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าปริมาณน้ำรวมในร่างกายยังคงมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.033$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 5.32 ± 5.65 ลิตร (ร้อยละ 1.58 ± 3.12) เช่นเดียวกับปริมาณน้ำนอกเซลล์ที่มีค่าเพิ่มขึ้น 5.93 ± 7.94 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 3.28 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) ทั้งส่วนที่เป็นพลาสมาซึ่งเพิ่มขึ้น 0.86 ± 0.60 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 0.67 ลิตร) และน้ำระหว่างเซลล์ซึ่งเพิ่มขึ้น 2.48 ± 1.99 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 2.23 ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.004$) ในขณะที่ปริมาณน้ำในเซลล์มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.005$) โดยมีค่าลดลง 1.17 ± 1.26 ลิตร (ค่ามัธยฐาน 1.32 ลิตร) ดังตารางที่ 28 ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและอาการบวมขึ้นซึ่งเกิดจาก roiglitazone มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกาย โดยเฉพาะส่วนของพลาสมา (plasma volume expansion)



รูปที่ 38 กราฟเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ปริมาณน้ำในเซลล์ และปริมาณน้ำนอกเซลล์ (ทั้งส่วนพลาสมาและน้ำระหว่างเซลล์) ก่อนเริ่มการวิจัยกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Carey และคณะ [34] ที่ทำการประเมินสัดส่วนของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังได้รับยา rosiglitazone นาน 3 เดือนด้วยเครื่อง BIA พบว่าผู้ป่วยมีปริมาณน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 2 ลิตร Carey สรุปว่าการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวหลังได้รับยา rosiglitazone นอกจากนี้การลดลงของค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริตที่เรียกว่า “ภาวะ hemodilution” เป็นอีกสิ่งหนึ่งซึ่งแสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเป็นผลมาจากการคั่งของสารน้ำในร่างกาย โดยการเปลี่ยนแปลงของค่าทางโลหิตวิทยาเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาและจะคงที่เมื่อให้ยาต่อไป เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยกวนอื่นๆที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายพบว่าผู้ป่วยไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนชนิดและขนาดยาชนิดอื่นที่รับประทานร่วมตลอดการวิจัย นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการล้างไต (adequacy of dialysis) การดำเนินชีวิตประจำวัน การบริโภคอาหารและการออกกำลังกาย รวมทั้งปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยได้รับอาจมีผลต่อปริมาณน้ำที่เปลี่ยนแปลงไปได้ อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือพลาสมาเป็นสารน้ำในหลอดเลือดซึ่งพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังให้ยา rosiglitazone นาน 12 สัปดาห์ แต่ความดันโลหิตกลับมีค่าลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 20 หน้า 69 ดังนั้นกลไกการลดความดันโลหิตของยาในกลุ่ม thiazolidinedione ต้องอาศัยการวิจัยทางคลินิกต่อไป

จากผลการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่าการสะสมของสารน้ำ (fluid retention) อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด และอาจมีหลายปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องตระหนักถึงในการพิจารณาการสั่งใช้ยา thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสามารถในการควบคุมภาวะสมดุลของของเหลวภายในหลอดเลือดยาก อย่างไรก็ตามอาการบวมที่เพิ่มขึ้นจากยา rosiglitazone มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาแต่อย่างใด

3.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบขณะทำการวิจัย

จากผลการตรวจร่างกาย การสัมภาษณ์ผู้ป่วย และจากแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Naranjo's algorithm พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone โดยผู้ป่วยรายแรกมีอาการปวดศีรษะและชาบริเวณหัวไหล่และปลายเท้า หลังได้รับยานาน 8 สัปดาห์ เมื่อทำการประเมินความน่าจะเป็นด้วย Naranjo's algorithm พบว่าอาจเป็นไปได้ (possible) โดยแพทย์วินิจฉัยว่าอาการที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากโรคไตของผู้ป่วยเอง ส่วนผู้ป่วยอีกรายมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยและไม่ถึง 2.5 เท่าของค่าปกติเมื่อสิ้นสุดการวิจัย เมื่อประเมินความน่าจะเป็นพบว่าน่าจะเกิดจากยา rosiglitazone ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 รายเกิดอาการเพียงเล็กน้อยไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน จึงไม่จำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยยาแต่อย่างใด และไม่มีผู้ป่วยรายใดขอถอนตัวออกจากการวิจัย ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยแพทย์ทุกราย นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยก่อนกำหนดเพียง 1 รายด้วยเหตุผลจากสภาวะโรคของผู้ป่วยเองโดยไม่เกี่ยวข้องกับยา rosiglitazone

ตารางที่ 29 อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตลอดการวิจัย (n=12)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	Naranjo's scores
ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	10 (83.33)	
เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ^a	2 (16.67)	
ปวดศีรษะ	1 (8.33)	Possible (+2)
ชา (บริเวณอวัยวะส่วนปลาย)		
เอนไซม์ตับสูงขึ้น	1 (8.33)	Probable (+7)

^a อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆนอกเหนือจากอาการบวมบริเวณอวัยวะส่วนปลาย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

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

สรุปผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

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

2. ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

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

3. ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

3.1 การตรวจร่างกายทั่วไป (physical examination)

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

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

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

3.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data)

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

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

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

ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตมีค่าลดลงจนต่ำกว่าค่าปกติเมื่อสิ้นสุดการวิจัยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

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

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

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

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

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

อาการบวมน้ำซึ่งเกิดขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกาย โดยเฉพาะส่วนของพลาสมา (plasma volume expansion) ซึ่งมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นและการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำในร่างกายเป็นปัญหาที่สำคัญอีกปัญหาหนึ่งที่ต้องตระหนักถึงในการใช้ยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

3.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบขณะทำการวิจัย

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดมากที่สุดกับผู้ป่วยในการวิจัยนี้คือ อาการบวมที่ร้อยละส่วนปลาย (ร้อยละ 41.67) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ชาบริเวณหัวไหล่และปลายเท้า และมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 8.33) โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดขอลงตัวจากการวิจัยก่อนกำหนดในสัปดาห์ที่ 8 เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น มีผู้ป่วยเพียง 1 รายต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากสภาวะโรคของผู้ป่วยเอง

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

การประยุกต์ใช้ทางคลินิกและข้อเสนอแนะ

1. การให้ยา rosiglitazone ในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวันโดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดยาและรูปแบบยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวต่อไป

2. กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน เพื่อขจัดปัจจัยกวนที่มีผลต่อภาวะคืออินซูลิน ซึ่งจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า rosiglitazone สามารถลดภาวะคืออินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการให้ยา rosiglitazone เพื่อเพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลินน่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่เข้ารับการรักษาล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้คุ่มระดับน้ำตาลในเลือดได้ยากต้องมีการปรับขนาดอินซูลินที่ฉีดอยู่ตลอดเวลา และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือสูงเกินไปด้วยเหตุผลทางเภสัชจลนศาสตร์ของอินซูลินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง นอกจากนี้ rosiglitazone ยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่อยากฉีดอินซูลิน

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

4. ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมมีปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์ (พลาสมา) เพิ่มขึ้น และอาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 4 สัปดาห์ของการรักษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและอาการบวมที่เกิดจากยาในกลุ่ม thiazolidinedione เนื่องจากผู้ป่วยในการวิจัยครั้งนี้เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดสูญเสียการทำงานของไต ดังนั้นกลไกจากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจึงไม่น่าจะอธิบายอาการบวมที่เกิดขึ้นในการวิจัยครั้งนี้ได้

5. ในการวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อน้ำหนักและการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาสั่งใช้ยา โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว อาทิ ความเพียงพอในการล้างไต พฤติกรรมการบริโภคอาหารและการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

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

โรคไต อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์และผลทางคลินิกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดต้องอาศัยการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อเป็นข้อมูลยืนยันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

7. การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ multicenter เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับอ้างอิงและนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยทั่วไปได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

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

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

3. เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามผลสั้น ทำให้ไม่เพียงพอต่อการประเมินประสิทธิผลของยาที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในระยะยาว นอกจากนี้ทำให้เห็นผลการเปลี่ยนแปลงของสัดส่วนต่างๆในร่างกายไม่ชัดเจน โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกาย ระดับไขมันในเลือด และค่าความดันโลหิต

4. เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีขนาดต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ดังนั้นผลที่ได้ อาจไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด ผลต่อความดันโลหิต การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันและน้ำในร่างกายหลังได้รับยา ซึ่งอาจต้องมีการศึกษาโดยเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้นเพื่อเปรียบเทียบผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นดังกล่าว

5. ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มอื่นๆซึ่งอาจมีผลต่ออาการบวมและปริมาณน้ำในร่างกายร่วมด้วย เช่น CCBs, ACEIs, ARBs, diuretics นอกจากนี้ความสามารถในการทำงานของไต

ที่เหลืออยู่ในผู้ป่วยแต่ละราย (residual renal function) ความเพียงพอในการล้างไต ความเข้มข้นของน้ำยาล้างไตที่ใช้ ปริมาณน้ำและอาหารที่ผู้ป่วยรับประทาน โดยเฉพาะอาหารที่มีรสเค็ม ล้วนมีผลต่อปริมาณน้ำในร่างกายผู้ป่วยทั้งสิ้น

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

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

ตารางที่ 30 สรุปผลการวิจัย

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

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

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

L = liter

- † ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)
- * มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อทดสอบด้วย wilcoxon sign rank test
- a วิเคราะห์ผลที่สัปดาห์ที่ 4
- b ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นตลอดการวิจัย (นอกเหนือจากน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และ อาการบวมหน้า)
- ↔ มีค่าไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์
- ▼ มีค่าลดลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์
- ▲ มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและหลังได้รับยานาน 12 สัปดาห์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. โสภณ นภาพร. กลไกการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง. ใน เกรียง ตั้งสง่าและสมชาย เข็มอ่อน (บรรณาธิการ), Hemodialysis, หน้า 1-40. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication co. Ltd, 2542.
2. Chen, J., et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. J Am Soc Nephrol 14 (2003): 469-477.
3. Alvestrand, A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. Kidney International 52 (1997): S48-S52.
4. Hager, S. Insulin resistance of uremia. Am J Kidney Dis 16 (1989): 272-276.
5. Mak, R., and DeFronzo, R. A. Glucose and insulin metabolism in uremia. Nephron 61 (1992): 377-382.
6. Nishizawa, Y., et al. Roles of metabolic and endocrinological alterations in atherosclerosis and cardiovascular disease in renal failure: another form of metabolic syndrome. Semin Nephrol 24 (2004): 423-425.
7. Ginsberg, H. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 106 (2000): 453-458.
8. Shinohara, K., et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 13 (2002): 1894-1900.
9. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Rowe, J. W., and Andres, R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. J Clin Invest 63 (1978): 425-435.
10. Mak, R. H. K. Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. Pediatr Res 40 (1995): 304-308.
11. Kobayashi, S., et al. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 15 (2000): 65-70.
12. Delarue, J., et al. Glucose oxidation after a peritoneal and an oral glucose load in dialyzed patients. Kidney International 45 (1994): 1147-1152.
13. Delarue, J., et al. Effect of oral glucose on intermediary metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus healthy subjects. Peritoneal Dial Int 18 (1998): 505-511.

14. Lameire, N., Biesen, W. V., and Vanholder, R. Consequences of using glucose in peritoneal dialysis. Semin Dial 11 (1998): 271-275.
15. Lin, S., et al. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. Am J Kidney Dis 42 (2003): 774-780.
16. Tuzeu, A., et al. The determination of insulin sensitivity in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in nondiabetic patients with end-stage renal disease. Saudi Med J 26 (2005): 786-791.
17. Wong, T. Y., et al. Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. . Am J Kidney Dis 46 (2005): 713-719.
18. Delarue, J., and Maingourd, C. Acute metabolic effects of dialysis fluids during CAPD. Am J Kidney Dis 37 (2001): S103-S107.
19. เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, และ สมชาย เอี่ยมอ่อง. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). ตำราโรคไต, หน้า 591-1108. กรุงเทพมหานคร, 2542.
20. อนุตตร จิตตินันท์. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). ใน เกรียง ตั้งสง่า และ สมชาย เอี่ยมอ่อง (บรรณาธิการ), Hemodialysis, หน้า 1059-1108. กรุงเทพมหานคร: Text and journal publication co., Ltd., 2542.
21. Prichard, S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. Contrib Nephrol 140 (2003): 82-90.
22. Yki-Jarvinen, H. Thiazolidinedione. N Engl J Med 351 (2004): 1106-1118.
23. Iglesias, P., and Diez, J. J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. European Journal of Endocrinology 154 (2006): 613-621.
24. Martens, F., et al. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. Drugs 62 (2002): 1463-1480.
25. Sullivan, T., and Prins, J. B. Thiazolidinediones and type 2 diabetes: new drugs for an old disease. MJA 176 (2002): 381-386.
26. Avandia (rosiglitazone maleate) [package insert]. Philadelphia, PA, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, 2000.
27. Phillips, L. S., et al. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 24 (2001): 308-315.
28. Hussein, Z., et al. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. MJA 181 (2004): 536-539.

29. Fonseca, V. Effect of Thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. Am J Med 115 (2003): 42S-48S.
30. Mayerson, A. B., et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. Diabetes 51 (2002):797-802.
31. Nesto, R. W., et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. Diabetes care 27 (2004): 256-263.
32. Hollenberg, N. K. Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. Am J Med 115 (2003): 111S-115S.
33. Niemeyer, N. V., and Janney, L. M. Thiazolidinedione-induced edema. Pharmacotherapy 22 (2002): 924-929.
34. Carey, D. G., et al. Sensitivity effect of rosiglitazone on insulin and body fat composition in type 2 diabetic patients. Obes Res 10 (2002): 1008-1015.
35. Manley, H. J., and Allcock, N. M. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. Pharmacotherapy 23 (2003): 861-865.
36. Matthews, D. R., et. al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28 (1985): 412-419.
37. Fukushima, M., et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Diabetes Care 22 (1999): 1911.
38. Bonara, E., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. Diabetes Care 23 (2000): 57-63.
39. Shoji, T., Emoto, M., and Nishizawa, Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. Nephron 89 (2001): 348-349.
40. Hanley, A., et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. Diabetes Care 25 (2002): 1177-1184.
41. Bonara, E., et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes subjects. Diabetes Care 25 (2002): 1135-1141.
42. Maltron. Bioscan 916 [Online]. Available from: http://www.maltronint.com/popup_page/Bioscan916.htm. [2005, August 15]
43. Kyle, U. G., et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr 23 (2004): 1430-1453.

44. Kyle, U. G., et al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principle and methods. Clin Nutr 23 (2004): 1226-1243.
45. Giuseppe, S. Accuracy of bioelectrical impedance analysis in estimation of extracellular space in healthy subjects and in fluid retention. Ann Pharmacother 29 (1995): 1100-1105.
46. Lukaski, H. C., et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 41 (1985):810-817.
47. Roubenoff, R. Application of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. Am J Clin Nutr 64 (1996): 459S-462S.
48. Taylor, A., Nally, J. V., and Thomson, H. Bioelectrical Impedance Analysis in body composition measurement. Radionuclides in nephrourology (1994): 1-16.
49. Chapelsky, M. C., et al. Pharmacokinetics of Rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. J Clin Pharmacol 43 (2003): 252-259.
50. Thompson-Culkin, K., et al. Pharmacokinetics of Rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. Int Med Res 30 (2002): 391-399.
51. Sriboonruang, T., Bangchuot, T., Aramwit, P., and Supphasin, O. Pharmacokinetics study of rosiglitazone 8 mg, single oral dose, in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. 2004.
52. So, W. Y., Chan, N., and Cockram, C. S. Disorders of metabolism 1. In D. M. Davies (ed.), Davies's textbook of adverse drug reactions, pp. 410-441. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
53. Pandit, M. K., et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. Annals of Internal Medicine 118 (1993): 529-539.
54. รัชชัย วรพงษ์สร. การวิจัยแบบทดลอง. หลักการวิจัยทางสาธารณสุขศาสตร์, หน้า 360-443. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543.
55. กัลยา วานิชย์บัญชา. การทดสอบที่ไม่ใช่พารามิเตอร์. การใช้ SPSS for windows ในการวิเคราะห์ข้อมูล. หน้า 407-422. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2549.
56. Schianca, G.P. C., et al. Insulin sensitivity: gender related differences in subjects with normal glucose tolerance. Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases 16 (2006): 339-344.
57. Kim, Y. M., et al. Predictive clinical parameters for therapeutic efficacy of rosiglitazone in Korean type 2 diabetes mellitus. Diabetes research and practice 67 (2005): 43-52.

58. Ihara, Y., Yamada, Y., and Seino, Y. Multiple risk factor syndrome. Nippon Rinsho 57 (1999): 2801-2805.
59. Gray, R. S., et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The strong heart study. Am J Epidemiol 148 (1998): 869-878.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันที่เริ่มได้รับยา.....
วันสิ้นสุดการวิจัย.....

เลขที่

ภาคผนวก ก
แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ว/ด/ป เกิด.....เพศ..... ส่วนสูง..... ซม. น้ำหนัก..... กิโลกรัม
ที่อยู่.....
..... โทรศัพท์.....
สถานภาพ ☐ โสด ☐ สมรส ☐ หม้าย การศึกษาชั้นสูงสุด
อาชีพ..... สิทธิการรักษา ☐ เบิกได้ ☐ เบิกไม่ได้ ☐ อื่นๆ.....
ประวัติแพ้ยา/อาหาร/สารเคมี ☐ NKDA ☐ แพ้.....
โรคประจำตัว.....
วันที่เริ่มทำ CAPD

Medication History

Baseline	Week 4	Week 8	Week 12

II.. Glucose and Insulin profiles

ข้อมูล / สัปดาห์ที่	0 (/ /)	4 (/ /)	8 (/ /)	12 (/ /)
Fasting plasma glucose (mg/dL)				
Fasting insulin (μ U/ml)				
HOMA-IR				

III. Physical examination and Laboratory data all visit

ข้อมูล / สัปดาห์ที่	0 (/ /)	4 (/ /)	8 (/ /)	12 (/ /)
SBP (mmHg)				
DBP (mmHg)				
TC (mg/dL)				
TG (mg/dL)				
HDL (mg/dL)				
LDL (mg/dL)				
AST (IU/L)				
ALT (IU/L)				
AP (IU/L)				
Hgb (mg/dl)				
Hct (%)				

ข้อมูล สัปดาห์ที่	0			4			8			12		
	(/ /)			(/ /)			(/ /)			(/ /)		
	1	2	เฉลี่ย	1	2	เฉลี่ย	1	2	เฉลี่ย	1	2	เฉลี่ย
Body vol. (L)												
B.D. (kg/L)												
Rp (Ω)												
Xcp (Ω)												
Cp												
T.Fat (%)												
T.Wgt												
T.Wtr (%)												
Impedance (Ω)												
Phase												
Resistance (Ω)												
Reactance (Ω)												

V. ADRs of Rosiglitazone

Date	ADRs

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ☐ ไม่เกิด ☐ เกิด

- อาการ ☐ weight gain kg. ☐ oedema ☐ $\uparrow$ LFT
- ☐ headache ☐ hypoglycemia ☐ anemia
- ☐ diarrhea ☐ fatigue ☐ back pain
- ☐ อื่นๆ

ภาคผนวก ข

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

ผลของยาโรสิดิตาโซนต่อภาวะคือต่ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน

วันที่ชี้แจง

ชื่อและสถานที่ทำงานของหัวหน้าโครงการวิจัย

นางสาวปณิภัทร บุญมี โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-1934-2343, 0-2218-8409

ชื่อผู้วิจัยร่วม

1. ผศ.ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-1934-2343, 0-2218-8409

2. พันโทนายแพทย์อุบลภัฏ สุภสินธุ์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม ร.พ.พระมงกุฎเกล้า โทร. 0-1509-3217, 02-246-0066 ต่อ 93308

ผู้ให้ทุนวิจัย

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับการเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการหรือผู้ช่วยที่ทำโครงการวิจัยนี้ ให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจตลอด ท่านอาจขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยคิดว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้หรือไม่ การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาล หรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย และจะลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น

1. โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการ

ปัจจุบันมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง เนื่องจากการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรใช้น้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเพื่อดึงน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย จึงก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเช่นเดียวกับผู้ป่วยเบาหวานได้ ซึ่งนำไปสู่โรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดส่งผลให้มีผู้ป่วยจำนวนมากเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ดังนั้นการลดภาวะติดเชื้อในช่องท้องส่งผลอย่างสูงต่ออัตราการเสียชีวิต ยาโรลิดิตาโซนเป็นยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินโดยตรง และไม่มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ทั้งยังสามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยาโรลิดิตาโซนที่มีต่อภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร รวมถึงเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาดังกล่าว

2. ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรอย่างน้อย 3 เดือน
3. เป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอน (thiazolidinediones) (โรลิดิตาโซน หรือ ฟิโกลิตาโซน) ตัวใดตัวหนึ่งมาก่อนภายใน 90 วันก่อนเริ่มการวิจัย
4. ไม่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2
5. มีภาวะการทำงานของตับปกติ
6. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3. ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับหรือปรับเปลี่ยนยาที่มีผลต่อภาวะติดเชื้อในช่องท้องก่อนหรือระหว่างทำการวิจัย
2. ผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ตับสูงกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วย หรือติดเชื้อรุนแรง ซึ่งอาจมีผลต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัย
4. ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือมีภาวะเจ็บแน่นหน้าอก หรือโรคหัวใจล้มเหลวระดับรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ตามที่สมาคมโรคหัวใจแห่งประเทศไทยกำหนด

5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางจิตใจ ความจำเสื่อม หรืออยู่ในสภาพที่ไม่สามารถรับรู้ เข้าใจ หรือให้ข้อมูลต่างๆได้

4. สถานที่ทำโครงการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

สถานที่ทำโครงการวิจัยนี้ คือ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 12 คน

5. ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งทั้งหมด

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยคือ 12 สัปดาห์ ซึ่งจะต้องพบผู้วิจัยจำนวน 4 ครั้ง ครั้งแรกเมื่อเริ่มต้นการวิจัย, ครั้งที่ 2 คือสัปดาห์ที่ 4, ครั้งที่ 3 คือสัปดาห์ที่ 8 และครั้งที่ 4 คือสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัยตามลำดับ โดยระหว่างที่ท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยผู้วิจัยจะโทรศัพท์ถึงท่าน เพื่อสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ หรือปัญหาต่างๆที่อาจเกิดขึ้นกับท่าน

6. หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

1. ท่านจะได้รับยาโรสิดิตาโซนขนาด 4 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการวิจัยนี้ รับประทานครั้งละครึ่งเม็ดวันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น ติดต่อกันทุกวันตลอดการวิจัยคือ 12 สัปดาห์

2. ท่านจะได้รับการตรวจหาปริมาณของสารต่างๆในเลือดหลังจากที่ท่านอดอาหารนาน 8 ชั่วโมงก่อนวันนัด โดยพยาบาลจะเจาะเลือดของท่านประมาณ 10 มิลลิลิตร แล้วนำเลือดส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจหาระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด, การทำงานของตับ ไต และระดับไขมันในเลือด ซึ่งจะทำการตรวจทุกครั้งที่ท่านมาติดตามผลการรักษา

3. ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายเพื่อติดตามผลข้างเคียงซึ่งเกิดจากยาโรสิดิตาโซนโดยเครื่องมือตรวจพิเศษที่เรียกว่า “ไบโออิเล็กทริกอล-อิมพีแดนซ์-อะนาลิซิส หรือ บี-ไอ-เอ” (Bioelectrical Impedance Analysis; BIA) การตรวจวิธีนี้เป็นวิธีที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด หรือทำให้ร่างกายของท่านได้รับบาดเจ็บ ซึ่งการตรวจเหล่านี้จะทำในทุกครั้งที่ท่านมาติดตามผลการรักษา

7. ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่ท่านอาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัย และวิธีการป้องกัน/แก้ไขที่หัวหน้าโครงการวิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่ท่านอาจจะได้รับคือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโรสิดิตาโซน โดยอาจมีอาการปวดศีรษะ ภาวะบวม น้ำ ภาวะซีด ท้องเสีย หรือมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น และสามารถพบภาวะไตวายในผู้ที่ได้รับยาได้แต่มีจำนวนน้อย นอกจากนี้ยาที่ใช้ในโครงการวิจัยนี้ยังไม่ได้รับการรับรองจากกระทรวงสาธารณสุขว่าสามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะคีโตนในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ซึ่งผู้วิจัยดำเนินการป้องกันโดยการให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถสังเกตและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัยทันทีที่เกิดอาการ นอกจากนี้ผู้วิจัยมีการ

โทรศัพท์สอบถามและติดตามอาการและปัญหาต่างๆระหว่างการใช้ยาของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งหากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเกิดอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์ของยาโรสิดิตาโซนดังกล่าว ทางแหล่งทุนวิจัย (บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยต้นสังกัดของผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาให้กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

8. ประโยชน์ที่อาจจะได้รับการวิจัย

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับจากการวิจัย คือ ได้รับความรู้เรื่องโรคไตวายเรื้อรังรวมถึงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น พฤติกรรมการดำเนินชีวิตที่เหมาะสม และการใช้ยาอย่างถูกต้อง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัยต่อส่วนรวมคือ ทราบข้อมูลด้านผลของยาโรสิดิตาโซนที่มีต่อภาวะไตต่ออินซูลินในผู้ป่วยล้างช่องท้องแบบถาวรซึ่งยังมีข้อมูลน้อยมากในปัจจุบัน รวมทั้งทราบข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาเมื่อใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาใหม่เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว

โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้และได้ลงลายมือชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ให้คำอธิบายเพื่อขอความร่วมมือให้เข้าร่วมโครงการวิจัยและวันที่ที่ลงชื่อเก็บไว้เป็นส่วนตัว 1 ชุด

9. ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัย

ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัยคือ ค่าใช้จ่ายด้านยา และการรักษาอื่นๆที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ส่วนที่ท่านจะได้รับจากโครงการวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายคือ ค่ายาโรสิดิตาโซนการตรวจวัดแยกสัดส่วนของร่างกายด้วยเครื่องบี-ไอ-เอ (BIA) และ ตรวจหาปริมาณของสารต่างๆในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

10. หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นคือ แพทย์พิจารณาปรับเปลี่ยนแผนการรักษาที่ให้ผลในการรักษาเช่นเดียวกันกับการให้ยา

11. หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นจะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นท่านสามารถติดต่อกับ

1. นางสาวปณิภัทร บุญมี ผู้วิจัย ได้ที่โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-1934-2343 ตลอด 24 ชั่วโมงหรือ

2. พันโทนายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทร. 02-246-0066 ต่อ 93308 หรือ 0-1509-3217 ได้ทั้งในเวลาและนอกเวลาราชการ

กรณีที่มีเหตุการณ์ฉุกเฉินท่านสามารถโทรศัพท์ติดต่อพันโทนายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ หรือนางสาวปณิภัทร บุญมี ผู้วิจัย ได้ทันที

ซึ่งแหล่งทุน (บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) จะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น พร้อมชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม ในกรณีที่อาสาสมัครได้รับอันตรายหรือบาดเจ็บ ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะจ่ายค่ารักษาพยาบาลให้ทั้งหมด

12. หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะสอบถามได้จากใคร

1. นางสาวปณิภัทร บุญมี ผู้วิจัย ได้ที่โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 02-218-8409 หรือ 0-1934-2343

2. พันโทนายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า หัวหน้าโครงการวิจัย โทร. 02-246-0066 ต่อ 93308 หรือ 0-1509-3217

13. หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. โทร. 0-2354-7600 ต่อ 93681

14. ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยจะนำเสนอข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้ในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยโดยรวม เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่เปิดเผย ชื่อ นามสกุล ที่อยู่ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลทั้งส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเปิดเผยข้อมูลต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

15. ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่เกิดผลเสียใดๆตามมา และท่านอาจถูกขอให้ออกจากโครงการวิจัยโดยหัวหน้าโครงการวิจัย ในกรณีที่ท่านได้รับยาอื่นที่อาจส่งผลกระทบต่อภาวะคือต่ออินซูลิน, ได้รับยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่มกลิตาโซนตัวอื่นที่นอกเหนือจากการวิจัย หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

16. หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้ร่วมวิจัยทันที

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันทีโดยไม่ปิดบัง

ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent form)

ชื่อโครงการ “ผลของยาโรลิดิตาโซนต่อภาวะต่ออินซูลินในผู้ป่วยลำไส้

ทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน”

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่างที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจ และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินการโครงการวิจัย

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ภาคผนวก ง

การวัดส่วนประกอบของร่างกายโดยใช้เครื่องมือ Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

เป็นวิธีการวัดส่วนประกอบของร่างกาย (body composition) ที่นิยมใช้ในทางคลินิกมาก เป็นอันดับสองรองจากการวัดสัดส่วนของร่างกาย (anthropometric measurement) และมีข้อดีกว่าคือ เพศ เชื้อชาติ ภาวะโรค และภาวะทุพโภชนาการไม่มีผลกระทบต่อผลการวัด การวัดโดยใช้เครื่องมือ BIA อาศัยหลักการนำไฟฟ้า (electrical conductance) ของร่างกายแปรผันโดยตรงกับปริมาณสารอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย ดังนั้นในสภาวะปกติที่มีความเข้มข้นของสารละลายอิเล็กโทรไลต์คงที่ สภาพการนำไฟฟ้าของร่างกายจึงขึ้นกับปริมาตรสารละลายอิเล็กโทรไลต์ทั้งหมดในร่างกายสามารถแยกประเมิน ปริมาตรสารละลายอิเล็กโทรไลต์ภายในเซลล์ (intracellular) และภายนอกเซลล์ (extracellular) ได้โดยการปล่อยไฟฟ้ากระแสสลับต่างความถี่ พบว่าปริมาตรสารละลายอิเล็กโทรไลต์ภายในเซลล์มีความสัมพันธ์กับปริมาณทั้งหมดในร่างกาย อนุมานให้เท่ากับมวลกล้ามเนื้อ และผลรวมของปริมาตรสารละลายอิเล็กโทรไลต์ภายในและภายนอกเซลล์มีค่าเท่ากับปริมาตรทั้งหมดของร่างกาย ดังนั้นจะสามารถหาปริมาณไขมันในร่างกายโดยการนำปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายลบออกจาก actual body weight

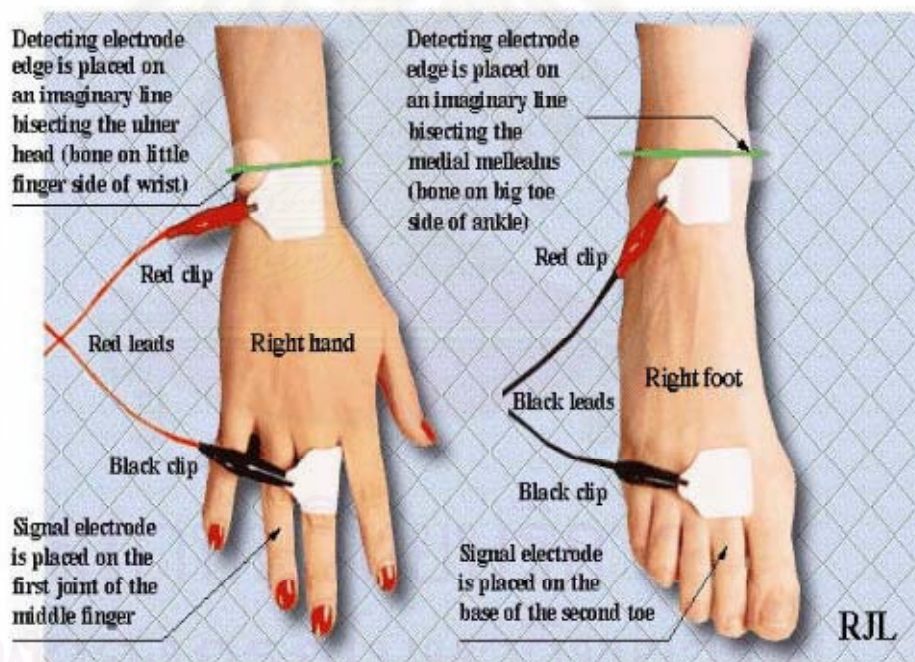
BIA สามารถวัดได้ทั้งส่วนประกอบที่เป็นน้ำของร่างกาย (total body water), เนื้อเยื่อปราศจากไขมัน (total body lean mass) และเนื้อเยื่อไขมัน (total body fat) รวมทั้งบอกปริมาณไขมัน ณ บริเวณต่างๆของร่างกายเช่น บริเวณอวัยวะภายใน (visceral fat) หรือไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) จึงเหมาะสำหรับวัดการเปลี่ยนแปลงหรือการย้ายที่ของไขมันในร่างกาย นอกจากนั้นยังวัดได้ง่าย รวดเร็ว ไม่เจ็บ ไม่มีอันตราย สามารถเคลื่อนย้ายไปทำการวัดได้ทุกที่ ไม่ต้องอาศัยความชำนาญและการฝึกฝนมาก และราคาไม่แพง (50 บาทต่อครั้ง)

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการตรวจวัดส่วนประกอบของร่างกาย

1. ผู้ป่วยต้องไม่ออกกำลังกายหรืออบซาวน่า 8 ชม. ก่อนทำ BIA
2. ผู้ป่วยต้องไม่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ 12 ชม. ก่อนทำ BIA
3. ผู้ป่วยต้องได้รับการวัดส่วนสูงและชั่งน้ำหนักเพื่อใช้ประกอบการวิเคราะห์ส่วนประกอบของร่างกาย
4. ให้ผู้ป่วยนอนราบขณะทดสอบ BIA
5. ผู้ป่วยต้องไม่เปียกเหงื่อหรือปัสสาวะขณะทดสอบ BIA
6. ผู้ป่วยต้องไม่มีไข้หรืออยู่ในภาวะช็อก
7. อธิบายขั้นตอนต่างๆในการทำ BIA ให้ผู้ป่วยทราบ

ขั้นตอนการทดสอบ

1. ให้ผู้ป่วยถ่ายน้ำยาล้างไตออกจากช่องท้องให้หมด
2. ชั่งน้ำหนักตัวขณะที่ไม่มีน้ำยาล้างไตอยู่ในช่องท้อง
3. ให้ผู้ป่วยถอดรองเท้าและถุงเท้าด้านขวา (โดยทั่วไปแล้วจะทดสอบกับซีกขวาของร่างกาย)
4. ให้ผู้ป่วยนอนราบโดยกางแขนออกประมาณ 30 องศา และเท้าไม่ชิดกัน ถอดเครื่องประดับด้านที่ติดแผ่นอิเล็กโทรด (ซีกขวาของร่างกาย) ออกให้หมด
5. บริเวณที่จะติดแผ่นอิเล็กโทรดควรทำความสะอาดด้วยแอลกอฮอล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยผิวแห้ง หรือทาโลชั่นมา
6. ติดแผ่นอิเล็กโทรดบริเวณมือและเท้าดังรูป
7. เปิดเครื่องและบันทึกค่าอายุ เพศ ส่วนสูง และ น้ำหนัก
8. นำค่า resistance และ reactance ที่ได้ใส่ในโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อคำนวณส่วนประกอบของร่างกาย



รูปแสดงการวัดด้วยเครื่อง Bioelectrical impedance analysis (BIA)

ภาคผนวก จ

แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm)

Number.....อายุ.....ปี

ชื่อยาที่สงสัย.....ประวัติการแพ้ยา ☐ NKDA ☐ แพ้ยา.....

วันที่เริ่มใช้ยา.....วันที่หยุดใช้ยา.....วันที่ประเมิน.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงาน ADR เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาแล้ว	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อได้รับยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0
5. อาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ใหม่เมื่อได้รับยาหลอก	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกายว่ามีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาแล้วเมื่อได้รับยาในครั้งก่อน	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยันโดยวิธีอื่นเหมาะสม	+1	0	0
รวมคะแนน			

ผลการประเมิน ☐ ใช้นั่นเอง (Definite) ≥ 9 คะแนน☐ เป็นไปได้ (Possible) 1-4 คะแนน☐ น่าจะใช่ (Probable) 5-8 คะแนน☐ ไม่น่าจะใช่ (Doubtful) ≤ 0 คะแนน

ภาคผนวก จ

ค่า Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR)

วิธีทดสอบภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ถือเป็นมาตรฐาน (gold standard) คือวิธี hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp แต่เป็นวิธีที่เปลืองค่าใช้จ่าย แรงงาน เวลา ต้องอาศัยเครื่องมือเฉพาะและเทคนิคพิเศษ ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ร่างกาย (invasive) และอาจเกิดอันตรายได้ ซึ่งการทำ glucose tolerance test (OGTT) มีข้อดีกว่า แต่ยังมีข้อเสียที่ไม่สามารถทำการวัดเพียงครั้งเดียวได้จึงยากต่อการนำมาใช้ทางคลินิก ปัจจุบันพบว่าค่า homeostasis model assessment (HOMA-IR) index ซึ่งคิดค้นโดย Matthews และคณะ (1985) เป็นค่าที่ใช้แสดงถึงภาวะดื้อต่ออินซูลินที่นิยมใช้ในการวิจัยทางคลินิกมากค่าหนึ่ง โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สร้างสมการทำนายระดับกลูโคสและอินซูลินในสภาวะสมดุลของร่างกาย (homeostasis) เมื่อร่างกายเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและเบต้าเซลล์ทำงานบกพร่อง (β -cell deficiency) ที่ระดับต่างกัน ซึ่งคำนวณจากระดับกลูโคสและอินซูลินขณะอดอาหาร โดยปกติระดับกลูโคสและอินซูลินขณะอดอาหารจะขึ้นอยู่กับการทำงานของตับและเบต้าเซลล์ ดังนั้นระดับกลูโคสที่สูงขึ้นเป็นผลมาจาก (1) การทำงานของเบต้าเซลล์บกพร่องร่วมกับ (2) ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และเรียกสมการที่ได้ชื่อว่า homeostasis model assessment (HOMA)

$$\text{HOMA Index (mmol/L x } \mu\text{IU/mL)} = \frac{\text{fasting glucose (mmol/L)} \times \text{fasting insulin (}\mu\text{IU/mL)}}{22.5}$$

22.5

เมื่อกำหนดให้คนสุขภาพดีที่มีน้ำหนักปกติและอายุน้อยกว่า 35 ปีมีค่า HOMA-IR = 1.0

Fasting insulin คือ ระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร)

Fasting glucose คือ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (มิลลิโมลต่อลิตร)

ค่า HOMA-IR เป็นค่าที่มีความถูกต้อง (accuracy) และความแม่นยำ (precision) สูง โดยความถูกต้องดูจากค่าความสัมพันธ์ spearman's rank correlation (R_s) ของ HOMA-IR กับวิธีทดสอบภาวะดื้อต่ออินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์วิธีอื่นๆซึ่งเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป พบว่า HOMA-IR มีความสัมพันธ์กับวิธีทดสอบภาวะดื้อต่ออินซูลินอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังนี้ (1) วิธี euglycemic clamp ($R_s = 0.88$) (2) ระดับอินซูลินขณะอดอาหาร ($R_s = 0.81$) (3) hyperglycemic clamp ($R_s = 0.69$) และค่า HOMA-IR มีความสัมพันธ์กับวิธีทดสอบการทำงานของเบต้าเซลล์อื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังนี้ (1) hyperglycemic clamp ($R_s = 0.61$) (2) intravenous glucose tolerance test ($R_s = 0.64$) ส่วนความแม่นยำในการทำนายภาวะดื้อต่ออินซูลินและการทำงานของเบต้าเซลล์ของค่า HOMA-IR ดูจากค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวน

(coefficients of variation) เมื่อมีการวัดซ้ำหลายๆครั้ง นั่นคือ ร้อยละ 31 สำหรับการทดสอบภาวะดื้อต่ออินซูลิน และร้อยละ 32 สำหรับการทดสอบการทำงานของเบต้าเซลล์ ซึ่งสัมพันธ์กับความแปรปรวนทั้ง 2 ค่ามีค่าต่ำเท่ากับค่า HOMA-IR มีความแม่นยำสูง^a นอกจากนี้ค่า HOMA-IR ยังสามารถใช้ทำนายอัตราการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเกิดจากภาวะดื้อต่ออินซูลินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะไตวายเรื้อรัง จากการศึกษาที่ผ่านมา^{b, c} ถึงความสัมพันธ์ของภาวะดื้อต่ออินซูลินกับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้าย โดยภาวะดื้อต่ออินซูลินพิจารณาจากค่า HOMA-IR พบว่า ภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นตัวทำนายอิสระ (hazards ratio (HR) : 4.6) ต่ออัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

^a Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28: 412-419.

^b Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron*. 2001; 89: 348-349.

^c Bonara E, Perbellini S, Formentini G, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes subjects. *Diabetes Care*. 2002; 25 (7): 1135-1141.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวปณิภัทร บุญมี เกิดเมื่อวันที่ 15 เมษายน พ.ศ. 2522 ที่จังหวัดชุมพร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเกศาสตรบัณฑิตเกียรตินิยมอันดับ 1 จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2545 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเกศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2547



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย