

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) เกี่ยวกับผลของยาลดความดันโลหิต กลุ่มแอนจิโอเทนซินทูรีเซปเตอร์แอนด์แอกโกนิสต์ที่มีต่อการจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

#### ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (population) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

ประชากรตัวอย่าง (sample population) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD ของหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรรานานกว่า 1 เดือนร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูงหรือทานยาลดความดันโลหิตอยู่ และติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่คลินิก CAPD ของหน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

- มีการติดเชื้อของผนังช่องท้องหรือในช่องท้องภายในระยะเวลา 1 เดือนก่อนหรือในขณะทำการศึกษารวบรวมข้อมูล
- ระดับของความดันโลหิตยังไม่สามารถควบคุมได้ดี (BP  $\geq$  180/110 มิลลิเมตรปรอท) หรือ ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 3 ชนิดขึ้นไป
- ได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors
- เคยมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists
- มีโรคตับเรื้อรัง
- มีการติดเชื้อ HIV (HIV infection)

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิดที่เป็น prospective cross-over study จึงคำนวณหาขนาดตัวอย่างได้จาก

$$N = \frac{[Z_\alpha + Z_\beta]^2 \delta^2}{d^2}$$

แต่เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนจึงไม่ทราบค่า  $\delta$  จึงทดลองใช้ข้อมูลของยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยการให้รับประทานยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ได้แก่การศึกษาของ Ripley และคณะ ซึ่งทำการศึกษาผลของยา enalapril ที่มีต่อค่าการขจัดของเสียและน้ำผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร พบว่า ค่าเฉลี่ยของ BUN clearance เมื่อให้ยา enalapril รับประทาน คือ 8.4, ค่า  $\delta$  มีค่าประมาณ 2.4 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณ คือ

$$N = \frac{[Z_\alpha + Z_\beta]^2 \delta^2}{d^2}$$

$$Z_\alpha = \text{type I error ที่ } 95\% = 1.96$$

$$Z_\beta = \text{type II error} = 1.28$$

$$\delta = 2.4$$

$$d = \text{การเปลี่ยนแปลงของค่า BUN clearance อย่างน้อย } 50\% = 4.2$$

$$N = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (2.4)^2}{(4.2)^2}$$

$$= 3.4 \quad \sim 4 \text{ ราย}$$

เมื่อทดลองใช้ข้อมูลที่ได้จากการทำ pilot study ในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของ MTAC urea ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงการขจัดของเสียผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องชนิดหนึ่ง (ไม่ได้แสดงไว้ในตารางผลการศึกษา) มีค่าประมาณ 20, ค่า  $\delta$  มีค่าประมาณ 7 ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณ คือ

$$N = \frac{[Z_\alpha + Z_\beta]^2 \delta^2}{d^2}$$

$$Z_\alpha = \text{type I error ที่ } 95\% = 1.96$$

$$Z_\beta = \text{type II error} = 1.28$$

$$\delta = 7$$

$$d = \text{การเปลี่ยนแปลงของค่า MTAC urea อย่างน้อย } 50\% = 10$$

$$N = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (7)^2}{(10)^2}$$

$$= 5.14 \quad \sim 6 \text{ ราย}$$

เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD ของหน่วยโรคไต โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์มีจำนวนไม่มาก จากข้อมูลของคลินิก CAPD ของหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2546 จำนวนผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีอยู่ทั้งหมด 21 ราย โดยพบว่า จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) และไม่เข้าเกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria) มีจำนวนประมาณ 7 ราย ดังนั้นในการศึกษานี้จึงทำการศึกษาในผู้ป่วยทั้ง 7 ราย

#### ระเบียบวิธีการวิจัย



รูปที่ 15 : แสดงลำดับขั้นตอนในการศึกษาวิจัย

1. หลังจากที่ผู้ป่วยสมัครใจเข้าร่วมการศึกษานี้ จะทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test (PFT) ค่าที่ได้คือค่าที่ baseline
2. เปลี่ยนยาลดความดันโลหิตที่ทานอยู่เดิมมาเป็นยา candesartan ในขนาดวันละ 8 – 16 มิลลิกรัมขึ้นอยู่กับระดับความดันโลหิต โดยให้ระดับความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอท ในกรณีที่ให้ยานี้ในขนาดวันละ 16 มิลลิกรัมแล้วยังไม่สามารถทำให้ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทได้ จะเพิ่มยาลดความดันโลหิตอีกชนิดหนึ่ง คือ ยา hydralazine เพื่อให้ระดับความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอท
3. เนื่องจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD ทุก 6 สัปดาห์ ดังนั้นในการศึกษาจึงทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test ซ้ำที่ 6 และ 12 สัปดาห์หลังจากทานยา candesartan
4. เมื่อทานยา candesartan ครบ 12 สัปดาห์จะเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตจาก candesartan กลับมาเป็นยาลดความดันโลหิตที่ทานอยู่เดิมก่อนเริ่มทำการศึกษา
5. ทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test ซ้ำที่ 6 สัปดาห์หลังจากหยุดทานยา candesartan



## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

วิธีการทำ modified peritoneal function test เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของผนังเยื่อช่องท้อง

1. ให้ผู้ป่วยทำการฟอกไตทางช่องท้องตามปกติ จนกระทั่งคืนก่อนการทดสอบ ให้ใส่น้ำยา dialysate 2 ลิตร ค้างไว้ในช่องท้องเป็นเวลา 8 – 12 ชั่วโมง แล้วเริ่มทำการทดสอบประสิทธิภาพของผนังเยื่อช่องท้องในเช้าวันรุ่งขึ้น

2. ให้ผู้ป่วยถ่ายน้ำยาที่ค้างในช่องท้องออกจนหมดในท่านั่ง

3. ให้ผู้ป่วยนอนราบ และปล่อยน้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose ร้อยละ 1.5 จำนวน 2 ลิตรเข้าช่องท้องจนหมดตามแรงโน้มถ่วงของโลกในเวลา 10 นาที ให้ผู้ป่วยตะแคงซ้ายและขวาหลังจากที่ปล่อยน้ำยาเข้าช่องท้องแล้วทุกๆ 400 มิลลิลิตร เพื่อให้ น้ำยา dialysate ในช่องท้องมีการผสมกันอย่างทั่วถึง แล้วรีบถ่ายน้ำในช่องท้องออกจนหมดในท่านั่ง เพื่อล้างช่องท้องก่อนทำการทดสอบต่อไป

4. ให้ผู้ป่วยนอนราบใหม่ ปล่อยน้ำยา dialysate ที่มีความเข้มข้นของ dextrose ร้อยละ 1.5 จำนวน 2 ลิตรเข้าช่องท้อง ทันทีที่ปล่อยน้ำยาเข้าช่องท้องจนหมด ให้ถ่ายน้ำยาออกจากตัวผู้ป่วยเข้าสู่ถุงน้ำยาเปล่า 200 มิลลิลิตร กลับถุงไปมา 2 – 3 ครั้งเพื่อผสมน้ำยาให้เข้ากัน ดูดตัวอย่างน้ำยาออกมา 10 มิลลิลิตร หลังจากนั้นปล่อยน้ำยาจำนวนที่เหลือ 190 มิลลิลิตรกลับคืนสู่ช่องท้องผู้ป่วย เรียกตัวอย่างน้ำยานี้ว่า ตัวอย่างน้ำยาที่นาที่ 0

5. ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมได้ตามปกติแต่ควรอยู่ในท่านอนตลอดในระหว่างที่ปล่อยให้น้ำยาค้างอยู่ในช่องท้อง เมื่อครบ 4 ชั่วโมงให้ถ่ายน้ำยาในช่องท้องออกจนหมดในท่านั่งและตรวจวัดปริมาณน้ำยาทั้งหมดเอาไว้พร้อมเก็บตัวอย่างน้ำยา 10 มิลลิลิตร เรียกตัวอย่างน้ำยานี้ว่า ตัวอย่างน้ำยาที่นาที่ 240 พร้อมกันนั้นทำการเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 10 มิลลิลิตร

6. ส่งตัวอย่างน้ำยาทั้งหมด รวมทั้งเลือด ตรวจหา glucose, urea, creatinine, urate, albumin, และ  $\beta$ 2-microglobulin โดยใช้วิธีการตรวจดังต่อไปนี้

- การตรวจหาระดับ glucose ใช้วิธี enzymatic method โดยใช้เครื่อง Spectronic 601
- การตรวจหาระดับ urea ใช้วิธี enzymatic method โดยใช้เครื่อง Beckman CX3
- การตรวจหาระดับ creatinine ใช้วิธี Jaffee reaction โดยใช้เครื่อง Beckman CX3
- การตรวจหาระดับ urate ใช้วิธี phosphotungstate โดยใช้เครื่อง Spectronic 601
- การตรวจหาระดับ albumin ใช้วิธี Bromocresol green โดยใช้เครื่อง Spectronic 401
- การตรวจหาระดับ  $\beta$ 2-microglobulin ใช้วิธี ELISA

สามารถคำนวณหาค่าที่แสดงถึงการขจัดของเสียและนำผ่านทางผนังเยื่อช่องท้องซึ่งแสดงในรูปของค่าต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือ D/P urea, MTAC creatinine, MTAC urate,  $\beta$ 2-microglobulin clearance, albumin clearance, glucose absorption, 4-hour albumin loss และ net ultrafiltration ได้โดยสูตรการคำนวณดังต่อไปนี้

D/P urea (dialysate urea / plasma urea) เป็นค่าที่แสดงถึงคุณลักษณะของเยื่อผนังช่องท้องในการขนส่งสาร urea สามารถคำนวณหาได้โดย

$$D/P \text{ urea} = Cdt/Cb$$

Cdt คือ ความเข้มข้นของ urea ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 240 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Cb คือ ความเข้มข้นของ urea ในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Mass transfer area coefficient (MTAC) เป็นการประเมิน peritoneal permeability ที่มีต่อสารใดสารหนึ่งในพื้นที่ของเยื่อผนังช่องท้องบริเวณที่กำหนด มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที ในการศึกษานี้ใช้สำหรับ creatinine และ urate สามารถคำนวณหาได้โดย

$$MTAC \text{ (มิลลิลิตร/นาที)} = \frac{Vd * \ln [ Vi (Cb - Cd0) ]}{t \quad Vd (Cb - Cdt)}$$

Vd คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ที่ถ่ายออกจากช่องท้อง หลังจากค้ำน้ำยาจนครบ 4 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตร

Vi คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ก่อนปล่อยน้ำยาเข้าช่องท้องผู้ป่วย หน่วยเป็นมิลลิลิตร

Cb คือ ความเข้มข้นของ creatinine และ urate ในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Cd0 คือ ความเข้มข้นของ creatinine และ urate ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 0 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Cdt คือ ความเข้มข้นของ creatinine และ urate ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 240 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

t คือ ระยะเวลาที่ค้ำน้ำยา dialysate ในช่องท้อง ซึ่งเท่ากับ 240 นาที

ค่าความเข้มข้นของ creatinine ในน้ำยา dialysate ต้องมีการปรับค่าใหม่ เนื่องจากระดับความเข้มข้นของน้ำตาล glucose ที่สูงมากในน้ำยา dialysate ทำให้การวัดค่าความเข้มข้นของ creatinine ในน้ำยา dialysate โดยวิธี Jaffe's เกิดความคลาดเคลื่อน โดยพบความสัมพันธ์ดังนี้

$$\text{corrected creatinine (mg/dl)} = \text{creatinine(mg/dl)} - \{ \text{glucose(mg/dl)} \times 0.00053141 \}$$

Clearance ใช้สำหรับสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ได้แก่  $\beta_2$  - microglobulin และ albumin สามารถคำนวณหาได้โดย

$$\text{Clearance (มิลลิลิตร/นาที)} = \frac{(Cdt - Cd0) * Vd}{Cb \quad t}$$

Vd คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ที่ถ่ายออกจากช่องท้อง หลังจากค้ำน้ำยาจนครบ 4 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตร

Cb คือ ความเข้มข้นของ  $\beta_2$  – microglobulin และ albumin ในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Cd0 คือ ความเข้มข้นของ  $\beta_2$  – microglobulin และ albumin ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 0 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Cdt คือ ความเข้มข้นของ  $\beta_2$  – microglobulin และ albumin ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 240 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

t คือ ระยะเวลาที่ค้ำน้ำยา dialysate ในช่องท้อง ซึ่งเท่ากับ 240 นาที

% Glucose absorption คือ อัตราการดูดซึมกลูโคสจากน้ำยา dialysate หลังค้ำน้ำยาในช่องท้องครบ 240 นาที โดยคิดเป็นร้อยละของความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำยา dialysate ที่จุดเริ่มต้น สามารถคำนวณหาได้โดย

$$\% \text{ glucose absorption} = \frac{(G_0 - G_t)}{G_0} \times 100$$

$G_0$  คือ ความเข้มข้นของ glucose ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 0 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

$G_t$  คือ ความเข้มข้นของ glucose ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 240 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

4- hour albumin loss หมายถึง ปริมาณของ albumin ที่สูญเสียออกจากร่างกายทางน้ำยา dialysate หลังค้ำน้ำยาในช่องท้องครบ 240 นาที สามารถคำนวณหาได้โดย

$$4\text{-hour albumin loss (กรัม)} = \frac{(At - A0) \times Vd}{100,000}$$

A0 คือ ความเข้มข้นของ albumin ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 0 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

At คือ ความเข้มข้นของ albumin ในน้ำยา dialysate ที่นาที่ที่ 240 หน่วยเป็นมิลลิกรัม/เดซิลิตร

Vd คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ที่ถ่ายออกจากช่องท้อง หลังจากค้ำน้ำยาจนครบ 4 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตร



Net ultrafiltration (net UF) คือ ปริมาตรสุทธิของน้ำที่ถูกขจัดออกจากร่างกายทางช่องท้องหลังค้ำน้ำยาในช่องท้องครบ 240 นาที สามารถคำนวณหาได้โดย

$$\text{Net UF (มิลลิลิตร)} = V_d - V_i$$

$V_d$  คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ที่ถ่ายออกจากช่องท้อง หลังจากค้ำน้ำยาจนครบ 4 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตร

$V_i$  คือ ปริมาตรน้ำยา dialysate ก่อนปล่อยเข้าช่องท้องผู้ป่วย หน่วยเป็นมิลลิลิตร

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

บันทึกชื่อ อายุ เพศ สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง ระยะเวลาที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง ผลการทดสอบประสิทธิภาพของผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test เพื่อคำนวณค่า D/P urea, MTAC creatinine, MTAC urate และค่า clearance ของ  $\beta_2$ -microglobulin, albumin ก่อนและหลังการใช้ยา candesartan รวมทั้งผลข้างเคียงต่างๆที่เกิดขึ้น ข้อมูลจากการศึกษาของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม และทำการเก็บรวบรวมข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์เพื่อทำการวิเคราะห์ผลการศึกษาต่อไป

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบค่าต่างๆที่แสดงถึงการขจัดของเสียผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้แก่ ค่า D/P urea, MTAC ของ creatinine, urate และค่า clearance ของ  $\beta_2$ -microglobulin, albumin ระหว่างก่อนการใช้ยา, 6 สัปดาห์หลังการใช้ยา Candesartan, 12 สัปดาห์หลังการใช้ยา Candesartan และหลังหยุดยา candesartan 6 สัปดาห์ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบค่าต่างๆเหล่านี้ในผู้ป่วยคนเดียวกัน ดังนั้นจึงเลือกใช้วิธีทางสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล คือ repeated measured ANOVA และใช้ Least Significant Difference (LSD) เมื่อทำการเปรียบเทียบค่าต่างๆเหล่านี้ในแต่ละช่วง นำเสนอข้อมูลและผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ตารางและกราฟ

### เกณฑ์เทียบระดับความคิดเห็น

เมื่อทดสอบสมมติฐานแล้วพบว่า ค่า p น้อยกว่า 0.05 ถือว่าข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษาจะต้องทำการเปลี่ยนยอดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยทานอยู่เดิม ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้อยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยยอดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยทานอยู่เดิม ซึ่งหลังเปลี่ยนยอดความดันโลหิตไปอาจทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้นได้ ทางผู้วิจัยได้เตรียมแนวทางการแก้ไขไว้ คือ จะมีการโทรศัพท์ไปที่บ้านเพื่อสอบถามถึงระดับความดันโลหิตเป็นระยะๆ รวมทั้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่อาจเป็นผลข้างเคียงจากยา และให้คำแนะนำวิธีการแก้ไขต่างๆ



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย