

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ในบทนี้จะแสดงถึงผลการวิจัยรวมถึงการอภิปรายผล ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ลักษณะกลุ่มผู้ป่วยและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ส่วนที่ 3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยและอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ส่วนที่ 1 ลักษณะกลุ่มผู้ป่วยและ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.1 ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย

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

1.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

1.2.1 เพศ

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

1.2.2 อายุ น้ำหนัก และดัชนีมวลกาย

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

น้ำหนักเริ่มต้นก่อนได้รับยา คือ 61.12 ± 6.30 กิโลกรัม และมีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.73 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยลักษณะการกระจายของข้อมูลเป็นการกระจายแบบปกติ (ดังแสดงในตารางที่ 8) ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักหรือดัชนีมวลกายเกินกว่าที่กำหนด ($BMI \geq 30$ กิโลกรัมต่อตารางเมตร) จึงช่วยควบคุมปัจจัยกวนที่อาจส่งผลกระทบต่อการวิจัยเนื่องจากผู้ป่วยที่มีน้ำหนักและดัชนีมวลกายมากมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้น [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 ซึ่งไม่ใช่อาการแพ้ยาที่รุนแรง

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 ต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน

ผลของยา rosiglitazone ต่อภาวะคืออินซูลินจะพิจารณาจากค่า 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 สามารถลดภาวะคืออินซูลินได้ตามสมมติฐานที่ตั้งไว้

➤ ก่อนเริ่มการวิจัย (baseline)

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

ข้อมูล	ค่าปกติ	mean ± SD	median	range	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ ราย (ร้อยละ)	p-value ^a
FBS (mmol/L)	3.8-5.5	5.45 ± 0.59	5.45	4.27 - 6.60	6 (50)	0.981
Fasting insulin (μIU/ml)	5-25	28.50 ± 23.70	19.00	8.20 - 73.30	3 (25)	0.138
HOMA-IR	1	6.70 ± 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 μIU/ml (ค่ามัธยฐาน 19.00 μIU/ml; ค่าปกติ 5-25 μIU/ml) ทั้งๆที่ผู้ป่วยทั้งหมดไม่เป็นโรคเบาหวาน และเมื่อนำมาคำนวณเป็นค่า HOMA-IR เพื่อประเมินภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยมีค่า HOMA-IR โดยเฉลี่ย 6.70 ± 5.23 (ค่ามัธยฐาน 4.72) แสดงให้เห็นว่า

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

ข้อมูล \ สัปดาห์ที่	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

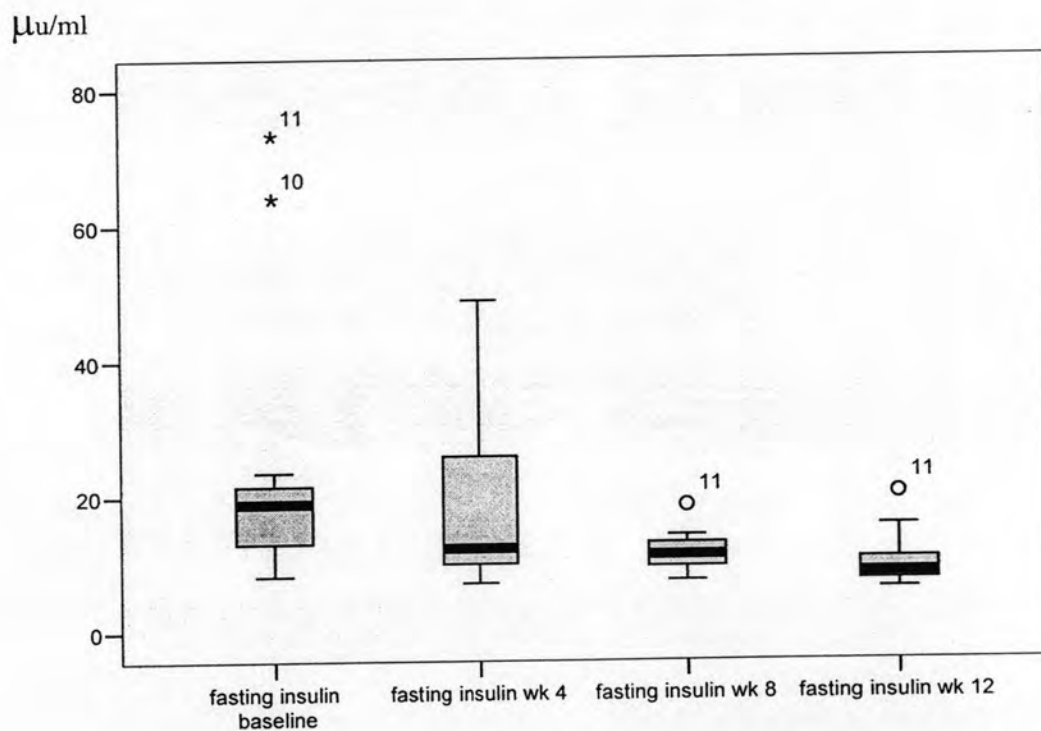
^b วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ friedman test

* 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

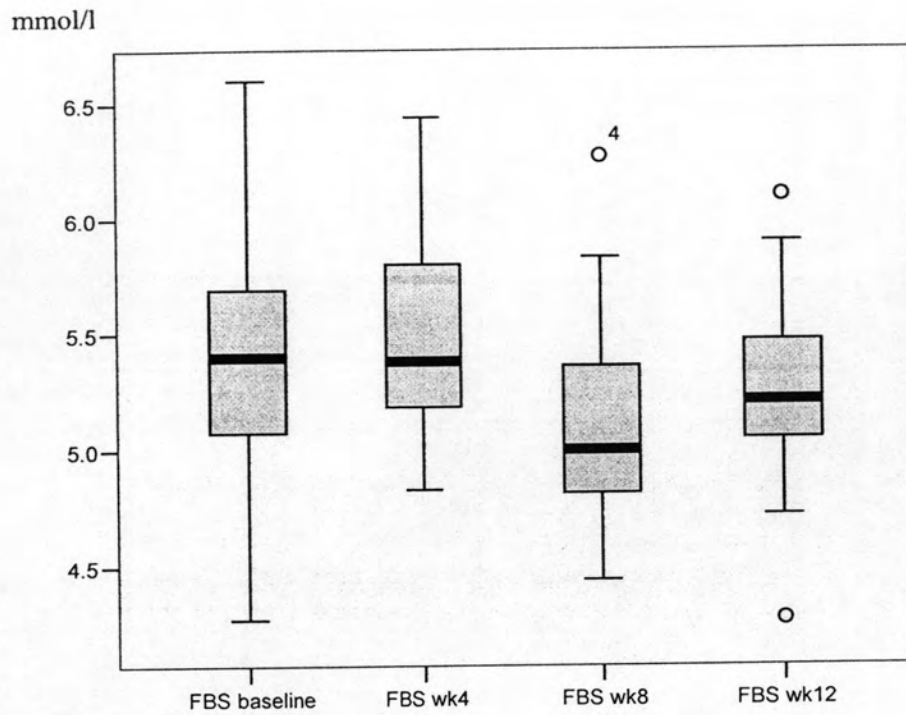
เห็นว่ายา rosiglitazone ช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยไม่ได้ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำแต่อย่างใด เนื่องจากยาออกฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายเป็นหลักและยากลุ่มนี้ไม่ออกฤทธิ์ผ่านเซลล์เบต้า เมื่อใช้เดี่ยวๆ จึงมักจะไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ รวมทั้งการวิจัยนี้ใช้ยาในขนาดต่ำกว่าที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานเนื่องจากหวังผลด้านลดภาวะคีโตนซูลินของยาเป็นสำคัญ [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 ครั้งเป็นเวลา 12 สัปดาห์สามารถลดภาวะคีโตนซูลินซึ่งเกิดจากการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Lim และคณะ [15]

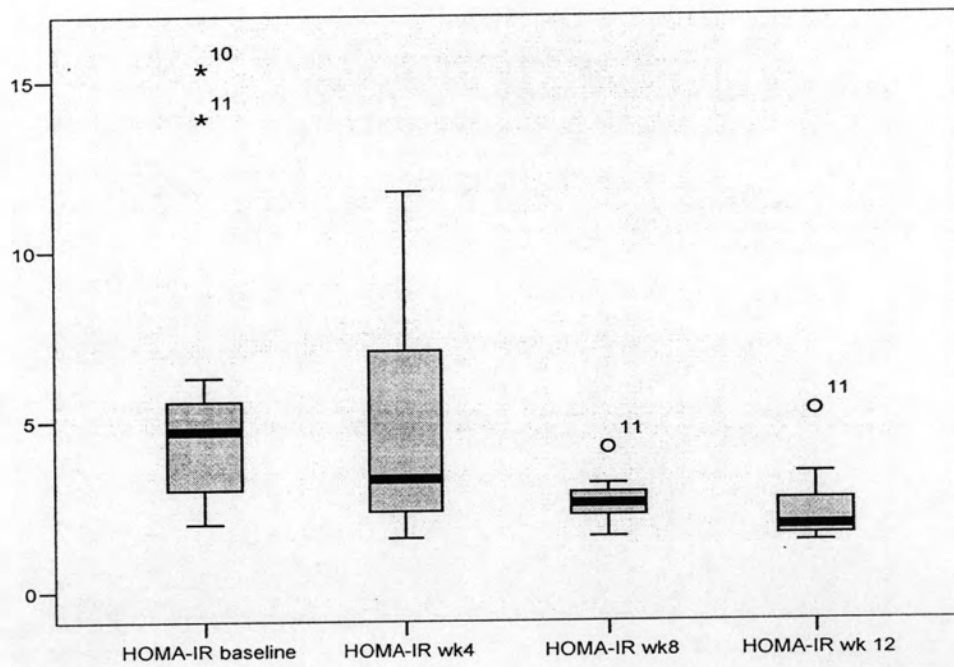


รูปที่ 13 กราฟเปรียบเทียบระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12

(* 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

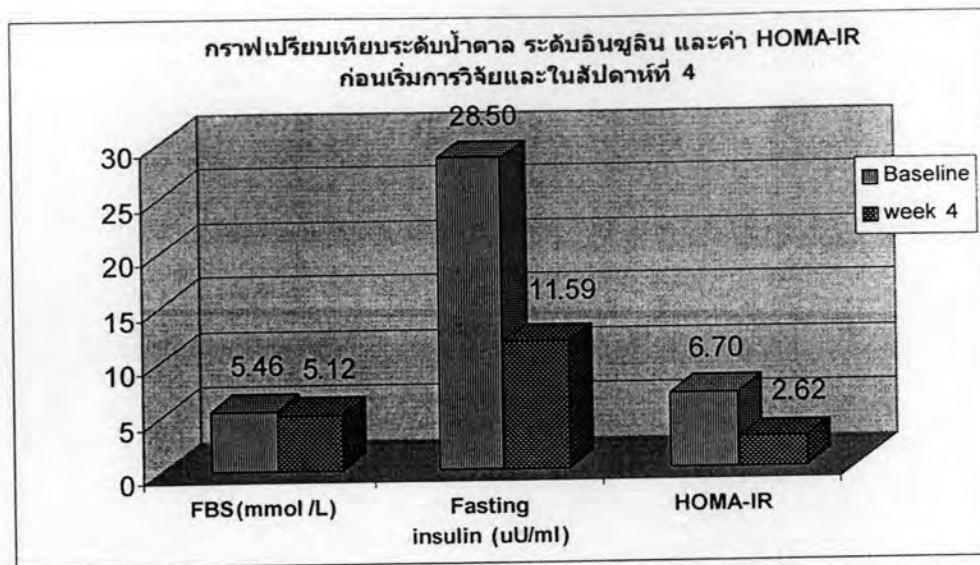
เมื่อเปรียบเทียบระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือด และค่า HOMA-IR ก่อนและ
หลังให้ยานาน 4 สัปดาห์ด้วยสถิติ wilcoxon sign rank test คังตารางที่ 14 พบว่าค่าที่ได้ไม่แตกต่าง
กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) แต่มีแนวโน้มลดลงทั้ง 3 ค่า โดยเฉพาะระดับอินซูลินใน
เลือดซึ่งมีค่าสูงมากก่อนเริ่มการวิจัย ($28.50 \pm 23.70 \mu\text{IU/ml}$; ค่ามัธยฐาน $19.00 \mu\text{IU/ml}$) แต่หลังให้
ยาเพียง 4 สัปดาห์พบว่ามีค่าลดลงอย่างเห็นได้ชัด ($19.13 \pm 12.50 \mu\text{IU/ml}$; 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 $5.46 \pm 0.59 \text{ mmol/l}$ (ค่ามัธยฐาน 5.45 mmol/l)
เป็น $5.45 \pm 0.49 \text{ mmol/l}$ (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)

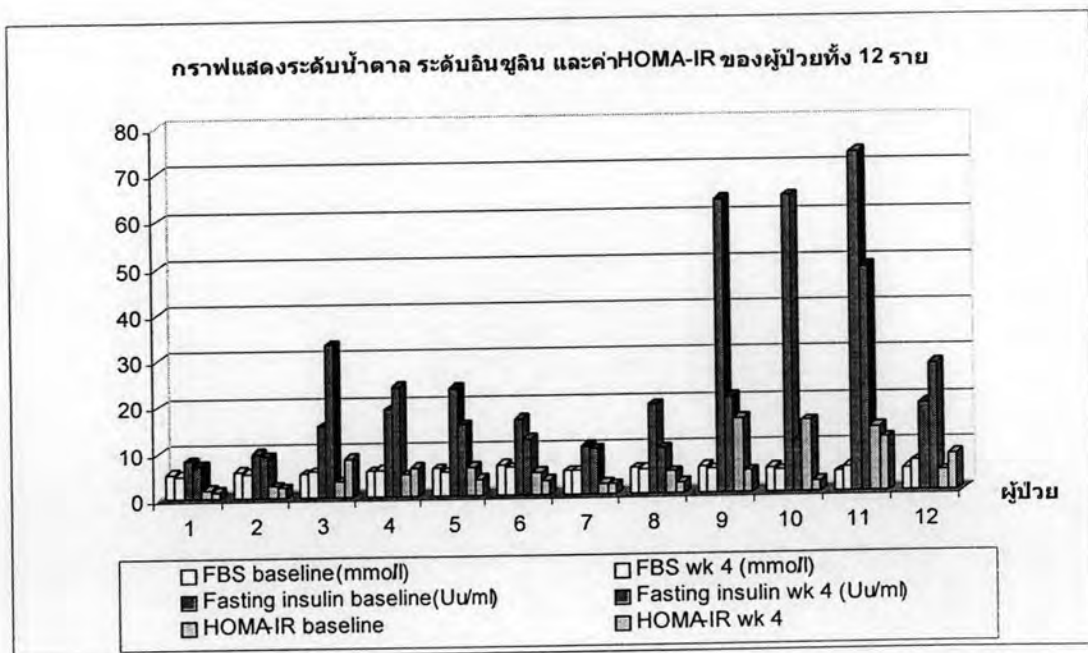
สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	4 (n = 12)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
FBS (mmol/L)	5.46 ± 0.59 (5.45)	5.45 ± 0.4 (5.38)	0.005 ± 0.74 (0.25)	-0.314	0.745
Fasting insulin ($\mu\text{IU/ml}$)	28.50 ± 23.70 (19.00)	19.13 ± 12.50 (13.90)	9.37 ± 20.72 (2.75)	-1.412	0.158
HOMA-IR	6.70 ± 5.23 (4.72)	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 ($p > 0.05$)

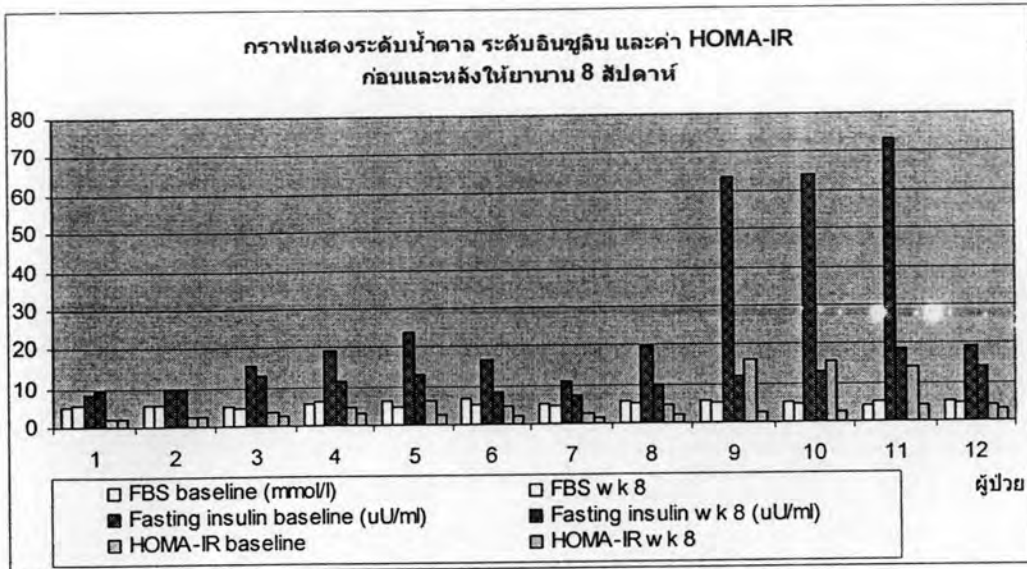
ตารางที่ 15 เปรียบเทียบระดับน้ำตาล และอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารนาน 8 ชั่วโมง รวมทั้งค่า
HOMA-IR (mean \pm SD) ก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone นาน 8 สัปดาห์ ($n = 12$)^a

ข้อมูล \ สัปดาห์ที่	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*

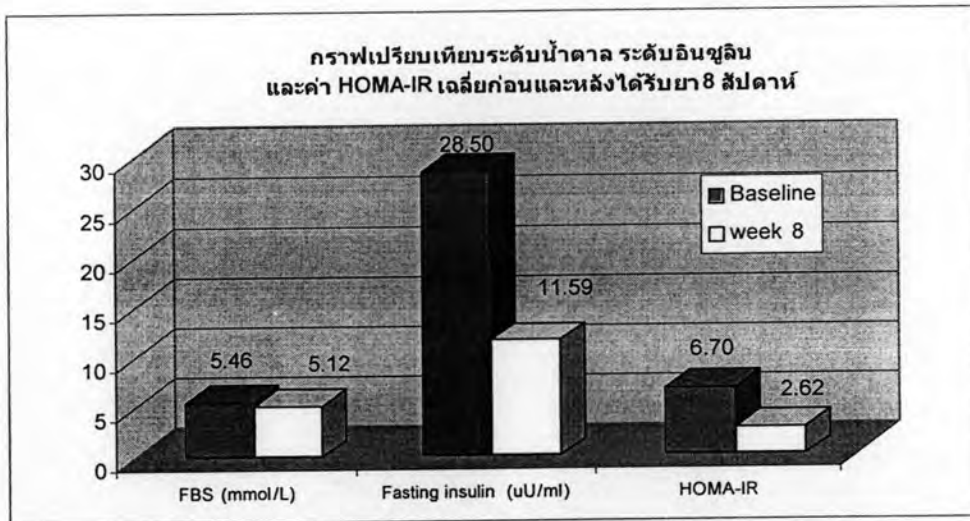
FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^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 มีผู้ป่วยออกจากการวิจัย 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 สามารถลดภาวะคีโตนูรินได้ถึงร้อยละ 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*

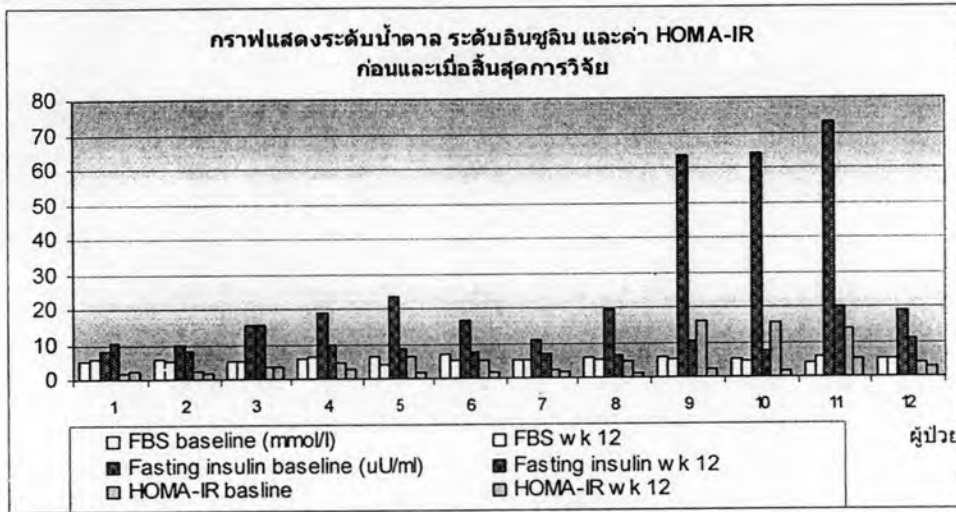
FBS = fasting blood sugar; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Index

^a ที่สัปดาห์ที่ 12 วิเคราะห์โดยวิธี intention to treat analysis แทนค่าข้อมูลที่ขาดหายด้วยค่าเฉลี่ย

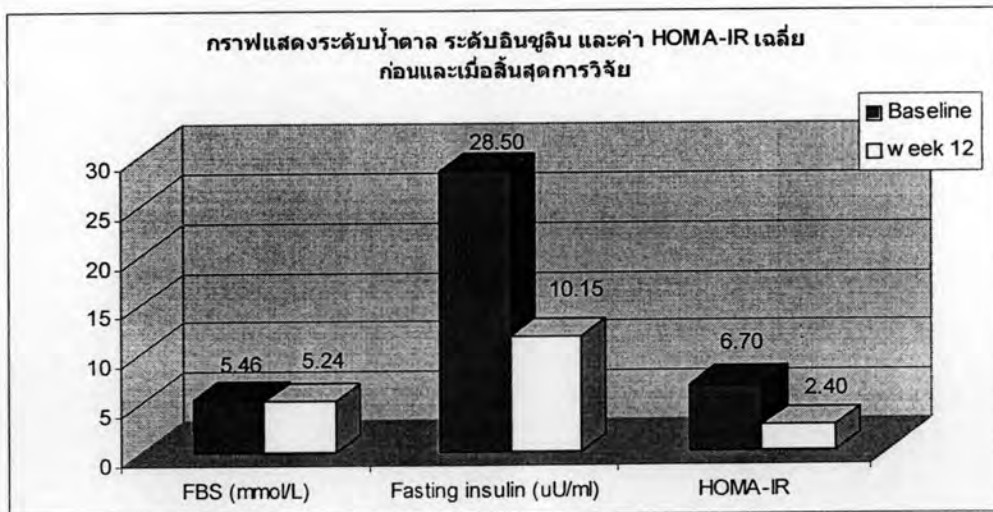
^b วิเคราะห์ความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon sign rank test

* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

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



รูปที่ 20 กราฟเปรียบเทียบระดับน้ำตาล ระดับอินซูลินและค่า HOMA-IR ก่อนและเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 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 การประเมินน้ำหนักตัวและภาวะบวมหน้าบริเวณอวัยวะส่วนปลาย

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] ที่แสดงให้เห็นว่ายา thiazolidinedione มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว โดยเกิดขึ้นพร้อมๆกับการตอบสนองต่ออินซูลินที่ดีขึ้นและน้ำหนักตัวมักจะคงที่เมื่อผ่านช่วงแรกไปแล้ว (plateau effect) จากตารางที่ 14 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมีค่า HOMA-IR และระดับอินซูลินในเลือดลดลงหลังได้รับยาเพียง 4 สัปดาห์

ตารางที่ 17 อุบัติการณ์และปริมาณน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ย [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)
	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		
มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา	7 (58.33) ^a	4 (33.33) ^b	3 (25.00) ^c
⊗ เกิดอาการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย ^d	5 (41.67) ^e	4 (33.33) ^f	2 (16.67) ^g

† แทนค่ากลางของข้อมูลด้วยค่ามัธยฐานเนื่องจากการกระจายของข้อมูลไม่เป็นปกติ

a หมายถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0

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

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

d หมายถึงผู้ป่วยที่เกิดอาการบวมน้ำหนักหลังได้รับยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีอาการบวม น้ำรุนแรงขึ้นจาก เดิมหลังได้รับยา rosiglitazone

e เป็นผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 3 ราย และรุนแรงน้อย 2 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิด อาการบวมน้ำหนักหลังได้รับยา 4 ราย (รายใหม่) และเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะบวม น้ำรุนแรงขึ้นจาก สัปดาห์ที่ 0 อีก 1 ราย

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

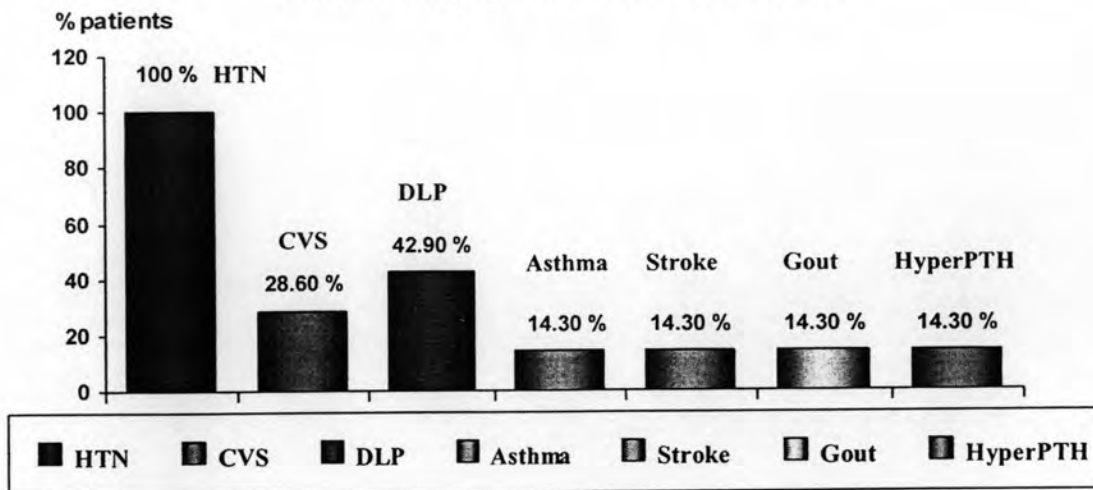
g เป็นผู้ป่วยที่เกิดอาการบวม น้ำรุนแรงขึ้นจากเดิมทั้ง 2 รายซึ่งมีอาการบวมระดับรุนแรงน้อย

จากตารางที่ 17 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวกับการเกิดอาการบวม น้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลาย ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วยที่แสดงอาการบวม น้ำบริเวณอวัยวะส่วนปลายถึง 5 ราย ใน 7 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 41.67 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนในสัปดาห์ที่ 8 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการบวม น้ำ 4 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 33.33 ของผู้ป่วยทั้งหมด และในสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวม น้ำ 2 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 16.67 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาของ Hussein และคณะ [28] และ Fonseca และคณะ [29] พบว่าอาการบวม น้ำมักเกิดขึ้นมากภายในเดือนแรกของการให้ยาซึ่งสัมพันธ์กับการตอบสนองของอินซูลินดีขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ได้ครั้งนี้

และเมื่อทำการประเมินระดับความรุนแรงของอาการบวม น้ำโดยแพทย์ พบว่าในสัปดาห์ที่ 4 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 3 รายและระดับรุนแรงน้อย 2 ราย, ในสัปดาห์ที่ 8 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวมระดับรุนแรงปานกลาง 2 รายและระดับรุนแรงน้อย 2 ราย และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 มีผู้ป่วยที่มีอาการบวม น้ำระดับรุนแรงน้อย 2 ราย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีอาการบวมรุนแรงมากขึ้นจะได้รับการแก้ไขโดยแพทย์ทุกราย และหลังจากนัดติดตามผู้ป่วยครั้งต่อไปพบว่าอาการบวม น้ำลดลง นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนรายงานว่าอาการบวม ที่ขาเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยซึ่งไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน ผู้วิจัยจึงไม่ได้หยุดการรักษาด้วยยา rosiglitazone แต่อย่างไรก็ตามพฤติกรรมในการบริโภคและการดำเนินชีวิต รวมทั้งความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วยอาจมีส่วนทำให้อาการบวม น้ำรุนแรงมากขึ้น อาทิเช่น การดื่มน้ำมากกว่าปกติ การไม่ออกกำลังกาย นั่งห้อยขาเป็นเวลานาน เป็นต้น

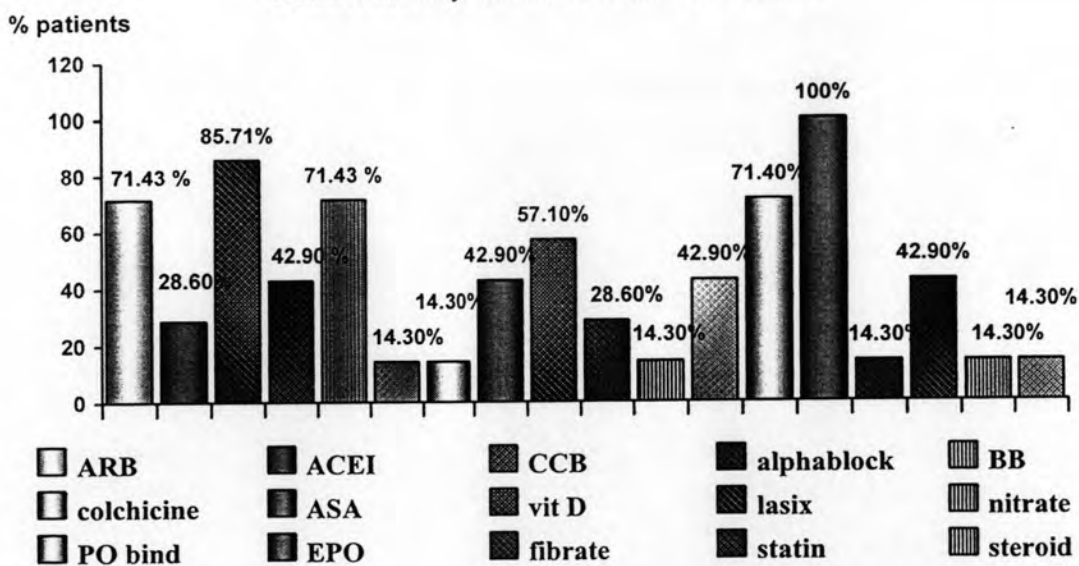
เมื่อพิจารณาถึงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น พบว่าเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 1 รายและเพศชาย 6 ราย (ร้อยละ 14.29 และ 85.71 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ย 54.57 ± 7.81 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 62.02 ± 6.76 กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.97 ± 1.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เข้ารับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 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)

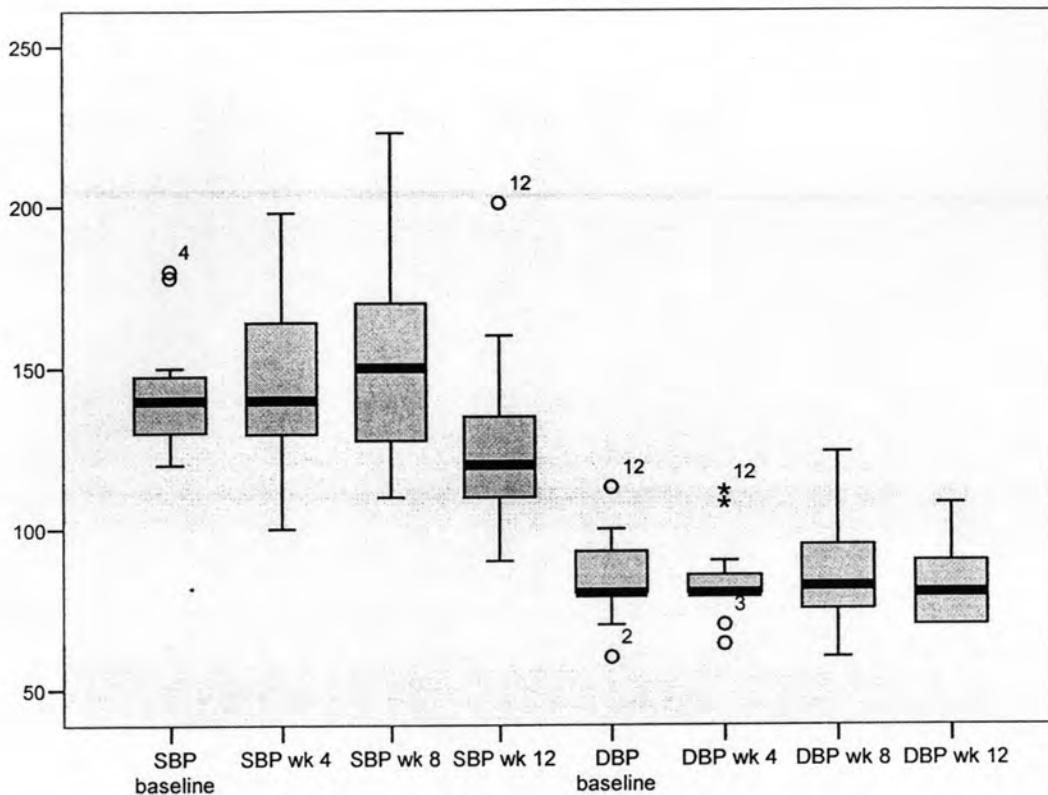
- ยากลุ่ม β -blockers (71.43 %) คือ atenolol (N=2), metoprolol (N=3)
- ยากลุ่ม vasodilators (14.30 %) คือ minoxidil (N=1)
- ยา colchicine (14.30 %; N= 1)
- ยากลุ่ม antiplatelet agents (42.90 %) คือ aspirin (N=3)
- ยา active vitamin D (57.10 %; N=5)
- ยากลุ่ม loop diuretics (28.60 %) คือ furosemide (N=2)
- 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 แต่สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการคั่งของสารน้ำ (fluid retention) และ/หรือร่วมกับการเคลื่อนย้ายของไขมันจากอวัยวะภายในไปสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนัง (fat redistribution) เนื่องจากฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองต่ออินซูลินของยา [29] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาใดทำการวิจัยเปรียบเทียบปริมาณน้ำหรือไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยา rosiglitazone ซึ่งในการศึกษานี้ได้ใช้เครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นดังกล่าว ซึ่งผลจากการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA ในผู้ป่วยทั้ง 7 รายที่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา rosiglitazone จะกล่าวโดยละเอียดต่อไปในบทการประเมินแยกสัดส่วนของร่างกายด้วย BIA (หัวข้อ 3.3.3 หน้า 81)

3.1.2 การตรวจวัดความดันโลหิต

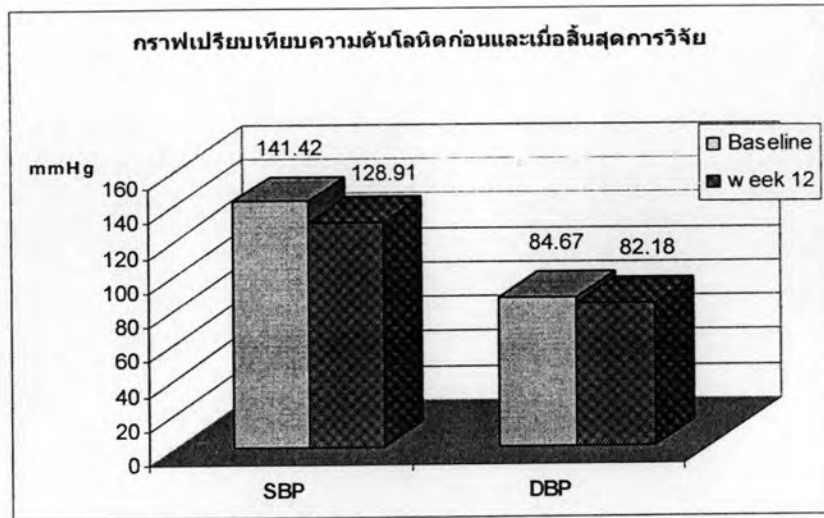
ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตทั้ง systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) ให้อยู่ในระดับที่เป็นปกติได้คิดเป็นร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยผู้ป่วยมีค่า SBP เฉลี่ย 141.42 ± 19.58 mmHg และค่า DBP 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 ซึ่งกลไกการลดความดันโลหิตของยากลุ่ม thiazolidinedione ยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัยได้แก่ การลดลงของระดับอินซูลินในเลือดและภาวะดื้ออินซูลินทำให้ความต้านทานส่วนปลายลดลง การทำงานของเยื่อหลอดเลือดดีขึ้น (endothelial function) แคลเซียมเข้าสู่เซลล์หลอดเลือดลดลง หรือเกิดจากการกระตุ้นระบบ rennin-angiotensin และระบบซิมพาเทติกซึ่งควบคุมความดันเลือดของร่างกาย อย่างไรก็ตามกลไกที่แท้จริงต้องอาศัยการวิจัยทางคลินิกต่อไป

3.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory data)

▶ จากตารางที่ 18 หน้า 66 แสดงข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา rosiglitazone เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามและเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์ซึ่งอาจเกิดขึ้นจากยา rosiglitazone ตลอดการวิจัย ซึ่งมีผู้ป่วยบางรายมีค่าผิดปกติตั้งแต่ก่อนเริ่มการวิจัยแต่พบเพียงส่วนน้อย

▶ โดยผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมค่าความเข้มข้นของเลือด (ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริต)ให้อยู่ในระดับปกติได้ คิดเป็นร้อยละ 91.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด ดังนั้นจึงต้องติดตามค่าทางโลหิตวิทยาอย่างใกล้ชิดตลอดการวิจัยเนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะโลหิตจางที่เรียกว่าภาวะ hemodilution 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 นอกจากนี้ค่าผิดปกติที่พบในผู้ป่วยบางรายยังคงอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกว่าเข้าสู่การวิจัย อย่างเช่นระดับเอนไซม์ตับซึ่งสูงไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ

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

ตารางที่ 18 แสดงผลการตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการวิจัยเพื่อติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยา rosiglitazone (n = 12)

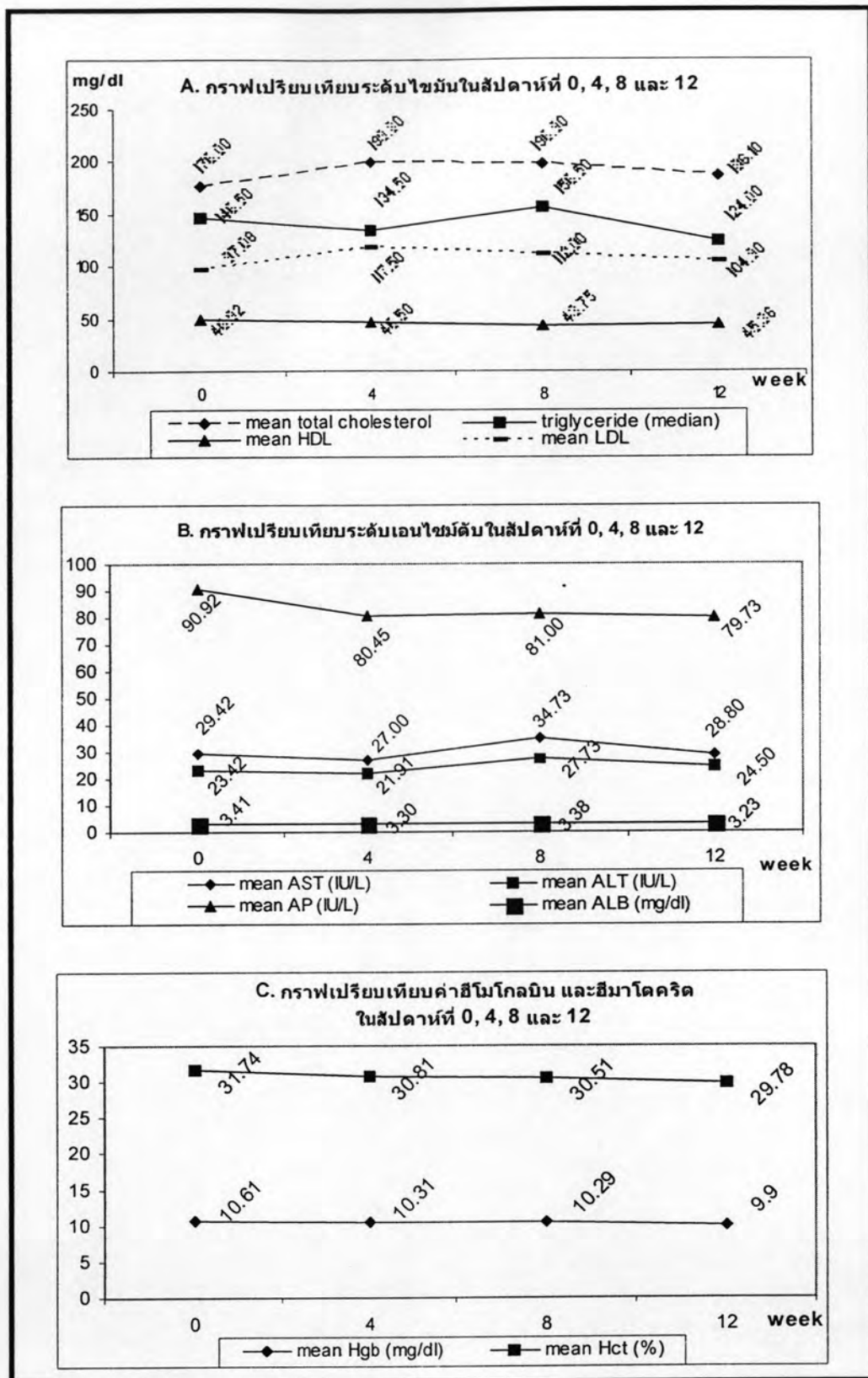
ข้อมูล	ค่าปกติ	mean ± SD	median	range	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าผิดปกติ ราย (ร้อยละ)	p-value ^a
SBP (mmHg)	≤ 130	141.42 ± 19.58	135.50	120-180	11 (91.7)	0.708
DBP (mmHg)	≤ 80	84.67 ± 13.92	80.00	60-113	11 (91.7)	0.638
TC (mg/dL)	120-200	176.00 ± 64.27	176.00	100-349	1 (8.3)	0.293
TG (mg/dL)	50-160	198.33 ±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

ตารางที่ 20 แสดงความดันโลหิตและผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์

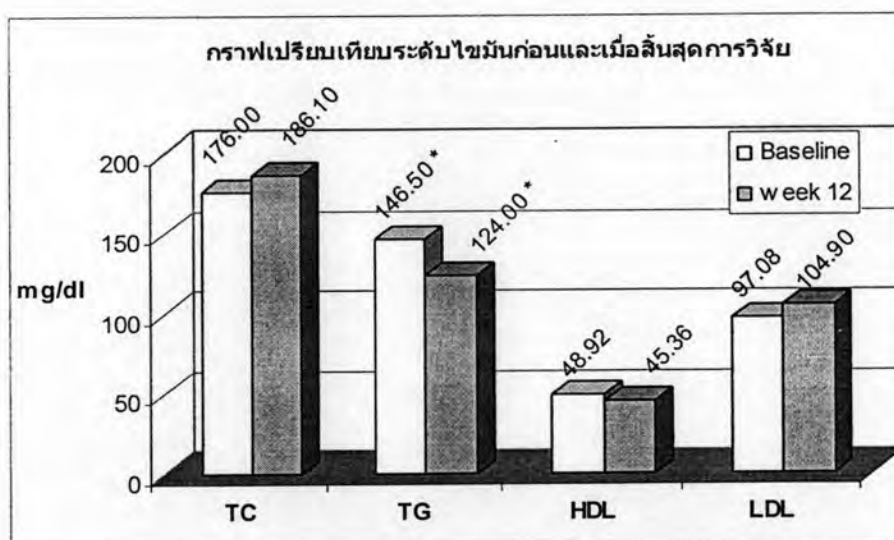
สัปดาห์ที่ ข้อมูล	0 (n = 12)	12 (n = 11)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 12-0 (มัธยฐาน)	Z	p value *
SBP (mmHg)	141.42 ± 19.58 (135.50)	128.91 ± 30.26 (120.00)	14.18 ± 27.48 (23.00)	-1.650	0.099
DBP (mmHg)	84.67 ± 13.92 (80.00)	82.18 ± 14.52 (80.00)	2.27 ± 13.85 (5.00)	-0.612	0.541
TC (mg/dL)	176.00 ± 64.27 (176.00)	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); * ทดสอบความแตกต่างด้วยสถิติ Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$); † การกระจายไม่เป็นปกติใช้ค่ามัธยฐานแทนค่ากลางของข้อมูล

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

‣ โดยเมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าระดับคลอเลสเตอรอลมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น 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

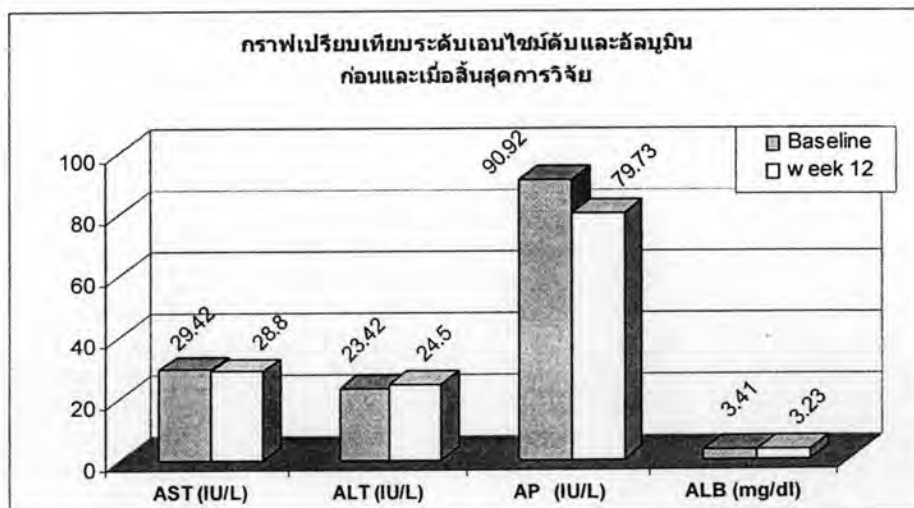


รูปที่ 27 กราฟเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดเฉลี่ยก่อนการวิจัยและเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

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 ไม่เปลี่ยนแปลง เนื่องจากใน

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

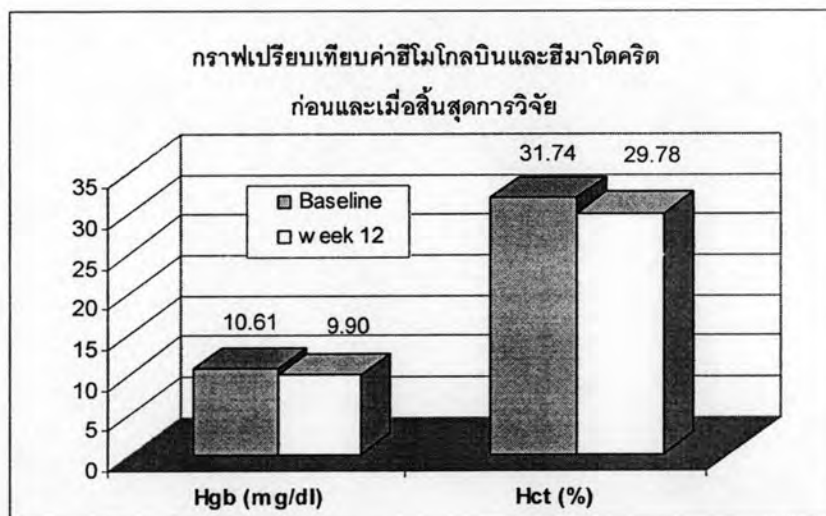
▶ จากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ระดับสูงผิดปกติ (เอนไซม์ transaminase สูงกว่า 3 เท่าของค่าบนของค่าปกติ) หลังได้รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ดังนั้นยา rosiglitazone จึงไม่มีผลต่อการทำงานของตับแต่อย่างใด โดยระดับเอนไซม์ AST, ALT และ AP เฉลี่ยมีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา ($p>0.05$) (ดังตารางที่ 20 หน้า 69) ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาหลังวางจำหน่ายในท้องตลาดว่า rosiglitazone มีความปลอดภัยและไม่พบ drug-induced hepatotoxicity โดยอาจมีผลดีต่อตับในแง่ลดไขมันที่ตับ ซึ่งเป็นผลมาจากการกระตุ้น PPAR- γ ทำให้เกิดการย้ายที่ของไขมันบริเวณอวัยวะภายใน ไปสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนังที่อวัยวะส่วนปลาย [26] อย่างไรก็ตามควรมีการตรวจเอนไซม์ตับก่อนให้ยาในผู้ป่วยทุกราย และติดตามตามความเหมาะสม โดยพิจารณาของแพทย์ตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และต้องหยุดยาเมื่อ ALT > 3 เท่าของของค่าบนของค่าปกติ



รูปที่ 28 กราฟเปรียบเทียบระดับเอนไซม์ตับและระดับอัลบูมินในเลือด ก่อนเริ่มการวิจัยกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย (สัปดาห์ที่ 12)

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

▶ เช่นเดียวกับค่าความเข้มข้นเลือดของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตซึ่งพบว่ามีค่าลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อสิ้นสุดการวิจัย (0.59 ± 1.79 mg/dl และ 1.53 ± 5.29 % ตามลำดับ) ดังตารางที่ 20 หน้า 69 ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับภาวะ heamodilution ซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone ซึ่งเป็นอีกหลักฐานหนึ่ง que แสดงให้เห็นถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวอันเนื่องมาจากการคั่งของสารน้ำในร่างกาย หรืออีกปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงคือ อาจเกิดจากภาวะโรคไตของผู้ป่วยเอง 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 \pm 6.30	60.50	51	72	0.956
ส่วนสูง (m)	1.63 \pm 0.06	1.63	1.52	1.72	0.944
BMI (kg/m ²)	22.97 \pm 1.72	23.80	19.90	24.80	0.351
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 \pm 6.49	52.46	38.40	58.85	0.774
FFM (%)	82.49 \pm 6.85	84.11	66.78	90.46	0.606
FM (kg)	10.72 \pm 4.18	9.89	5.58	19.10	0.593
FM (%)	16.68 \pm 7.91	15.89	3.43	33.22	0.935
ปริมาณน้ำในร่างกาย					
TBW (L)	38.03 \pm 4.55	39.06	30.51	43.69	0.979
TBW (%)	62.30 \pm 5.10	61.46	53.06	69.98	0.814
ECW (L)	20.24 \pm 3.75	20.16	13.67	25.75	0.924
ICW (L)	17.79 \pm 3.00	16.80	14.08	22.65	0.680
Plsm. F. (L)	4.29 \pm 0.80	4.27	2.89	5.45	0.954
In.st.f. (L)	14.99 \pm 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) และปริมาณน้ำนอกเซลล์ (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) และปริมาณน้ำนอกเซลล์ 20.24 ± 3.75 ลิตร (ร้อยละ 53.08 ± 6.48 ซึ่งแสดงถึงภาวะน้ำเกินเนื่องจากมีค่ามากกว่าร้อยละ 40) ปริมาณน้ำนอกเซลล์แบ่งออกเป็นพลาสมา 4.29 ± 0.80 ลิตรและน้ำระหว่างเซลล์ 14.99 ± 2.78 ลิตร โดยข้อมูลทั้งหมดมีการกระจายแบบปกติ ($p > 0.05$) ดังตารางที่ 21 ทั้งนี้การวัดปริมาณน้ำในร่างกายก่อนเริ่มการวิจัยเพื่อขจัดปัจจัยกวนซึ่งอาจเกิดจากประสิทธิภาพในการล้างไต (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

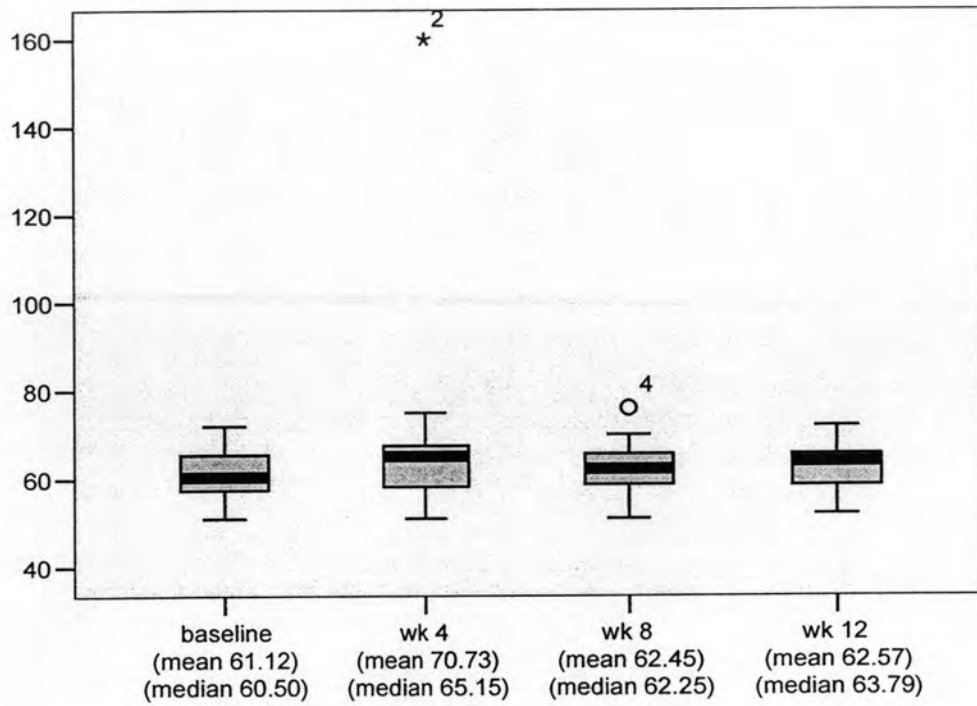
➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

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 ดังนั้นพฤติกรรมการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยแต่ละรายจึงไม่แตกต่างกันตลอดการวิจัย ประกอบกับข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่งเกิดจากยา rosiglitazone แต่อย่างใด เนื่องจากยามีผลโดยตรงกับไขมันบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายโดยเฉพาะส่วนล่างของร่างกาย (lower body fat) ในขณะที่การคุมอาหารและการออกกำลังกายมีผลต่อไขมันบริเวณส่วนกลางของร่างกาย (central adiposity) [29]

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

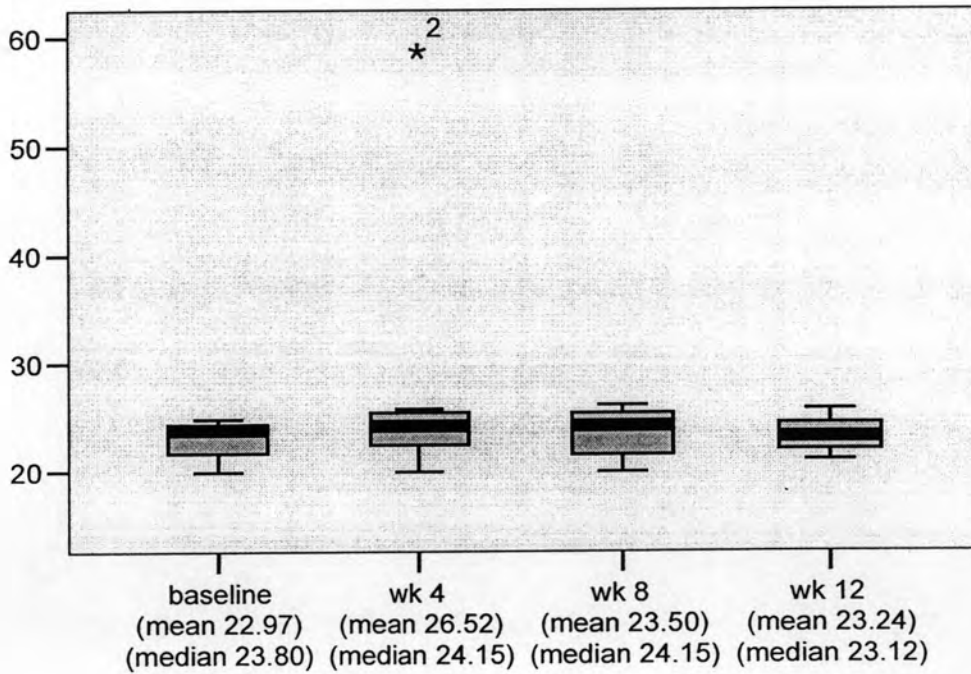
สัปดาห์ที่	0 (n = 12)	4 (n = 12)	8 (n = 12)	12 (n = 11)	p value ^a
ข้อมูล					
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	70.73 ± 28.86 (65.15)	62.45 ± 6.82 (62.25)	62.57 ± 6.06 (63.79)	0.347
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	26.52 ± 10.29 (24.15)	23.50 ± 2.14 (24.15)	23.23 ± 1.53 (23.12)	0.286
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
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

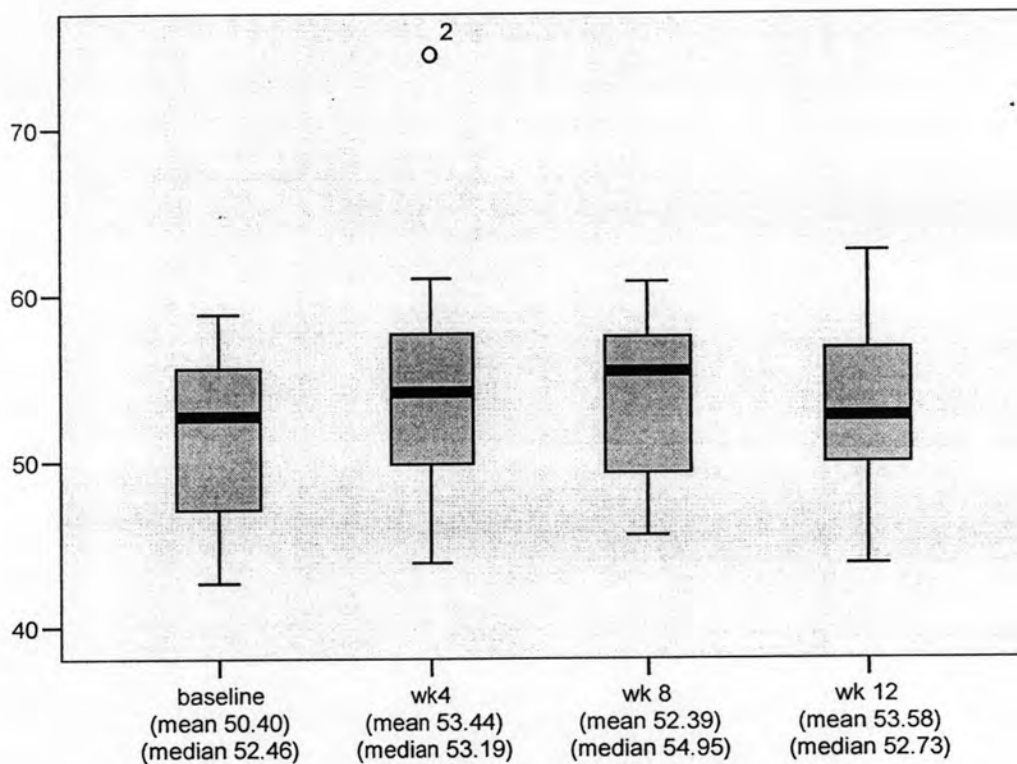


รูปที่ 31 กราฟแสดงค่าดัชนีมวลกายที่เปลี่ยนแปลงไปในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12
(* หมายถึง ค่า extreme)

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

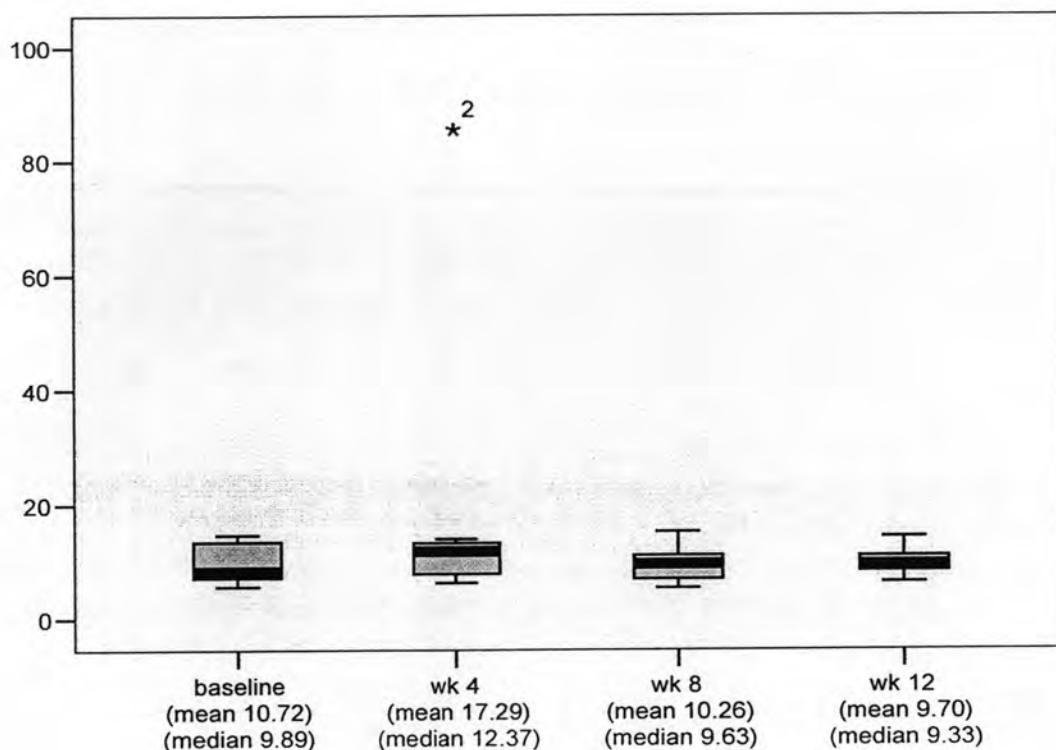
จากตารางที่ 22 แสดงถึงผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่อง BIA พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายโดยเฉลี่ยในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ส่วนค่ามวลกายปราศจากไขมันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.022$) โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อสิ้นสุดการวิจัย แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแป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

กิโลกรัม



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

กิโลกรัม



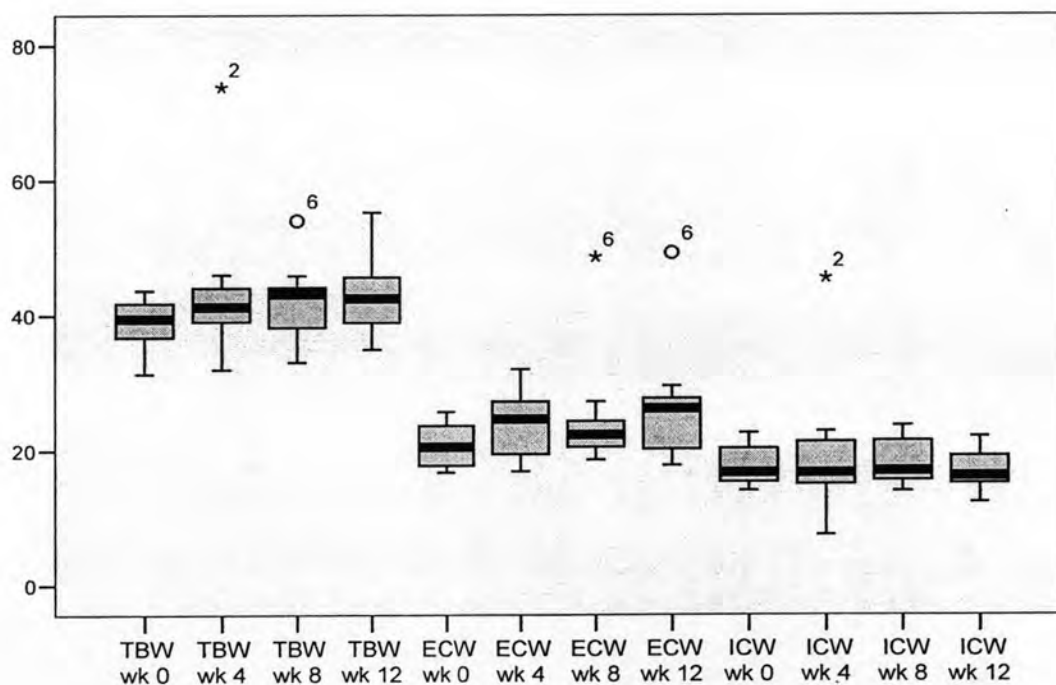
รูปที่ 33 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณไขมัน (FM) ในร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป
ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 (* หมายถึง ค่า extreme)

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 และอีกปัจจัยหนึ่งคือการศึกษาที่ผ่านมาศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรปซึ่งมีปริมาณไขมันในร่างกายเริ่มต้นมากกว่าชาวเอเชีย (47.6 ± 5.9 และ 10.72 ± 4.18 กิโลกรัมตามลำดับ) ซึ่ง PPAR γ มีการแสดงออกมากที่เซลล์ไขมันและเป็นตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้างและการแบ่งเซลล์ไขมัน โดยเฉพาะไขมันบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลายจึงทำให้ดูเหมือนว่าผู้ป่วยมีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์จะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

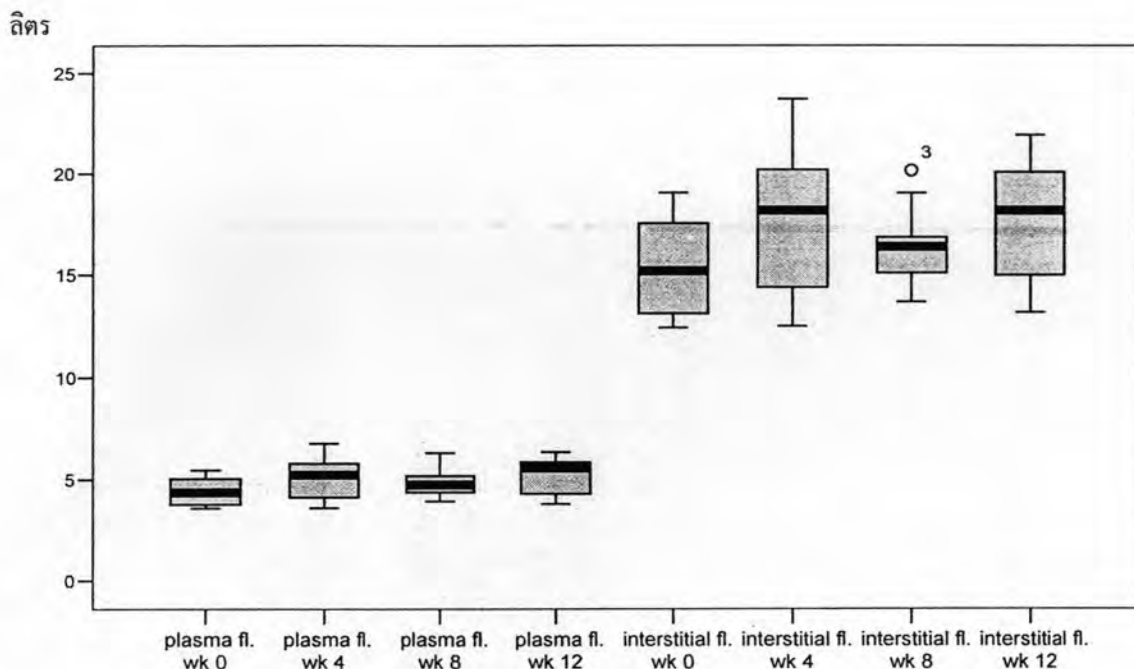
➤ การประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย

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 สัปดาห์มีอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและการบวมน้ำที่อวัยวะส่วนปลายมากที่สุด 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) และอุบัติการณ์การเกิดอาการบวม 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 ทำให้ปริมาตรนอกหลอดเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการบวม โดยเฉพาะที่เท้า (pedal edema) นอกจากนี้ปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือความเพียงพอในการล้างไตของผู้ป่วย (adequacy of dialysis) รวมถึงพฤติกรรมดำเนินชีวิตของผู้ป่วยตลอดการวิจัยซึ่งปัจจัยเหล่านี้ อาจก่อให้เกิดภาวะบวมได้ทั้งสิ้น เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาในการล้างไตของผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 54 ± 34 เดือน (ตารางที่ 11) ถือว่าเป็นระยะเวลาที่นานพอจนถือว่ามีความคงที่ทางคลินิก (มากกว่า 6 เดือน) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นภายใน 1-2 เดือนไม่น่าจะเกิดจากผลของการล้างไตแต่อย่างใด ประกอบกับข้อมูลซึ่งได้จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมบริโภคอาหารและการออกกำลังกายแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดอาการบวม หรือการเพิ่มขึ้นของปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์หลังได้รับยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรต้องอาศัยการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ต่อไป ซึ่งอาการบวมน้ำที่เพิ่มขึ้นถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญอีกปัญหาหนึ่งที่ต้องตระหนักถึงในการ
 ใช้ยาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

อย่างไรก็ตามกลไกที่แท้จริงจริงยังไม่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน แต่จากการวิจัยนี้พบว่า
 ปริมาณน้ำรวมในร่างกายและปริมาณนํ้านอกเซลล์มีค่าเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การลดลงของค่า
 ฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริต (ตารางที่ 20 หน้า 69) ที่เรียกว่าภาวะ hemodilution เป็นอีกสิ่งหนึ่งที่
 แสดงให้เห็นถึงการคั่งของสารน้ำในร่างกายทำให้ปริมาตรพลาสมาเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา
 rosiglitazone แต่กลไกการบวมที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione ในผู้ป่วยที่มี
 ภาวะการทำงานของไตบกพร่องต้องอาศัยการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป

3.3.4 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ก่อนและหลัง ได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 4 สัปดาห์

➤ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย

จากตารางที่ 25 แสดงน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย ซึ่งพบว่ามีค่า
 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังให้ยาเพียง 4 สัปดาห์ ($p = 0.017$) โดยผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว
 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 16.57 ± 37.47 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 3.00 กิโลกรัม) เช่นเดียวกับดัชนีมวลกายที่
 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.13 ± 13.76 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่ามัธยฐาน 1.00 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ซึ่ง
 สอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาหลายการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [22] ที่แสดง
 ให้เห็นว่ายา rosiglitazone มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว โดยเฉพาะช่วงแรก
 ของการรักษา

➤ การประเมินปริมาณไขมันในร่างกาย

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับยานาน 4 สัปดาห์ของผู้ป่วย
 ทั้ง 12 ราย พบว่าปริมาณไขมันในร่างกายมีค่าเพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ย 1.04 ± 1.43 กิโลกรัม (ร้อยละ $3.98 \pm$
 13.01) และเมื่อทดสอบด้วยสถิติ wilcoxon signed rank test พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง
 สถิติเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มวิจัย ($p > 0.05$) ในขณะที่มวลกายปราศจากไขมันเริ่มมีความแตกต่างกัน
 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$) โดยมีค่าเพิ่มขึ้น 3.04 ± 5.90 กิโลกรัม (ร้อยละ 13.15 ± 24.14)
 จากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ไม่มีความสัมพันธ์
 กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในร่างกาย แต่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นๆของ
 ร่างกาย โดยเฉพาะส่วนที่เป็นสารน้ำ ดังตารางที่ 25

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

ข้อมูล \ สัปดาห์ที่	0 (n = 12)	4 (n = 12)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 4-0 (มัธยฐาน)	Z	p value [*]
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),^{*} 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 \pm 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 เปรียบเทียบก่อนและหลัง
ได้รับยา rosiglitazone เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (n = 12)

สัปดาห์ที่	0 (n = 12)	8 (n = 12)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 8-0 (มัธยฐาน)	Z	p value *
ข้อมูล					
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), * 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

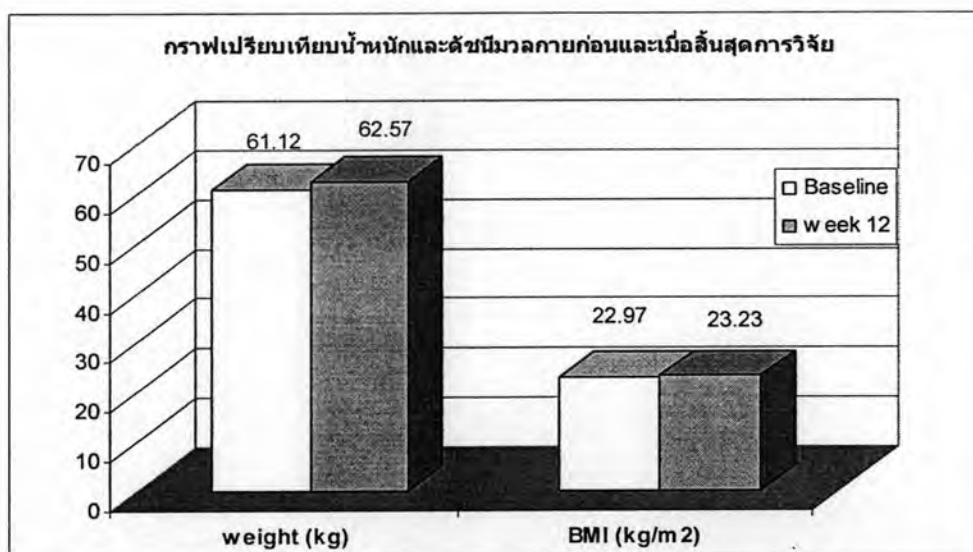
* มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

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 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอาจอธิบายได้จากการคั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกายจากการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตทำให้ปริมาตรน้ำนอกเซลล์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้มเนื่องจากผลของยาที่มีต่อหลอดเลือด ส่งผลให้สมดุลความดันภายในหลอดเลือดเปลี่ยนแปลงไป ทำให้น้ำภายในหลอดเลือดซึมผ่านออกมานอกหลอดเลือด และทำให้เกิดการบวม

3.3.6 เปรียบเทียบผลการตรวจร่างกายด้วยเครื่องมือเทคนิคพิเศษ BIA ก่อนได้รับ ยา 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 ในขณะที่ขนาดยาที่ใช้สามารถลดภาวะคือ อินซูลินที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 36 กราฟแสดงน้ำหนักเฉลี่ยและค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วย ก่อนเริ่มการวิจัยเปรียบเทียบกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

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

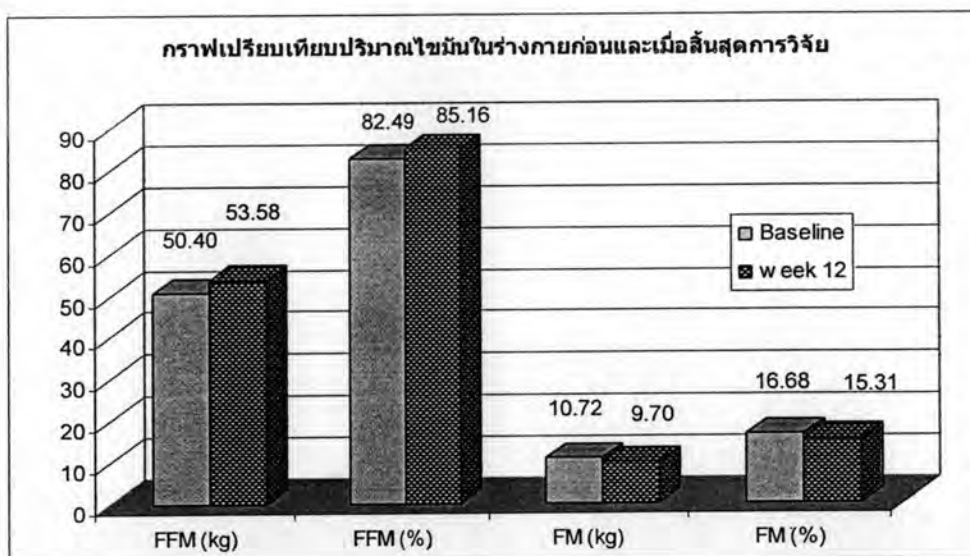
ข้อมูล \ สัปดาห์ที่	0 (n = 12)	12 (n = 11)	ผลต่างสัปดาห์ที่ 12-0 (มัธยฐาน)	Z	p value ^a
น้ำหนักตัว (kg)	61.12 ± 6.30 (60.50)	62.57 ± 6.06 (63.79)	1.13 ± 1.97 (0.00)	-1.352	0.176
BMI (kg/m ²)	22.97 ± 1.72 (23.80)	23.23 ± 1.53 (23.12)	0.43 ± 0.85 (0.00)	-1.521	0.128
ปริมาณไขมันในร่างกาย					
FFM (kg)	50.40 ± 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 ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนอื่นในร่างกาย ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับส่วนที่เป็นไขมันแต่อย่างใด

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



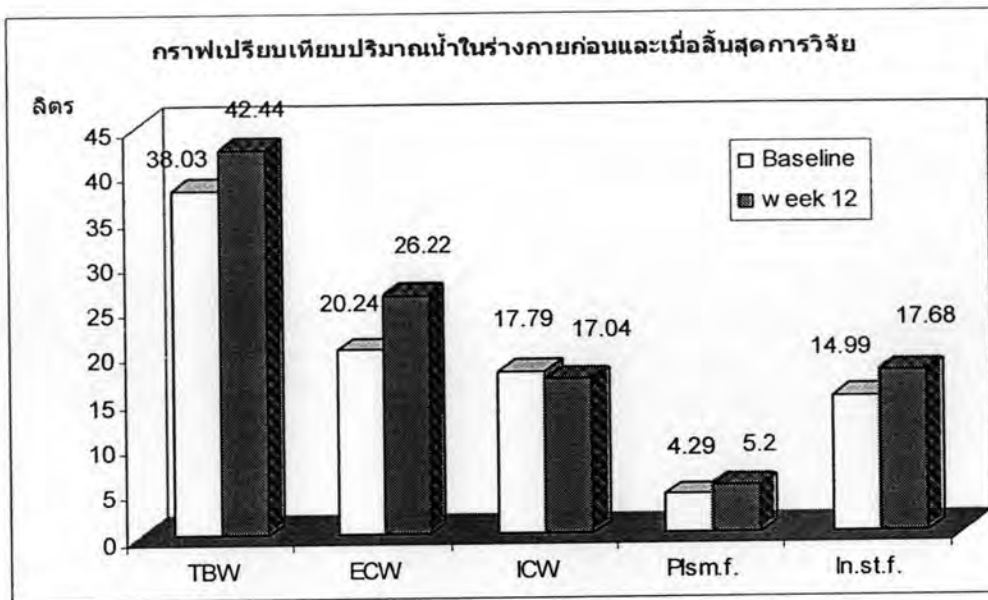
รูปที่ 37 กราฟแสดงมวลกายปราศจากไขมันและปริมาณไขมันเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนเริ่มการวิจัยเปรียบเทียบกับเมื่อสิ้นสุดการวิจัย

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 ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและอาการบวมน้ำซึ่งเกิดจาก 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” เป็นอีกสิ่งหนึ่งซึ่งแสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเป็นผลมาจากการกั่งของสารน้ำในร่างกาย 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 อย่างไรก็ตามอาการบวมน้ำที่เกิดขึ้นจากยา 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 และไม่มีผู้ป่วยรายใดขอลดขนาดออกจากการศึกษา ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้รับการแก้ไขโดยแพทย์ทุกราย นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ออกจากการวิจัยก่อนกำหนดเพียง 1 รายด้วยเหตุผลจากสภาวะโรคของผู้ป่วยเอง โดยไม่เกี่ยวข้องกับยา 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)	1 (8.33)	Probable (+7)

^a อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆนอกเหนือจากอาการบวมบริเวณอวัยวะส่วนปลาย