

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยา angiotensin II receptor antagonists เป็นยาที่กำลังได้รับความสนใจมากขึ้นเรื่อยๆ ดังจะเห็นได้จากรายงานการศึกษาต่างๆ ที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของยารชนิดนี้ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ อาทิ เช่น ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความผิดปกติทางไต¹⁻³ ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง รวมทั้งผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการทำ hemodialysis เป็นต้น

ในภาวะปกติ ไตจะทำหน้าที่ในการขับของเสียและน้ำที่มากเกินไปจนความจำเป็นออกจากร่างกายทำให้ร่างกายอยู่ในภาวะสมดุลได้ เมื่อไตมีการทำงานลดน้อยลงดังเช่นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จึงทำให้เกิดมีการคั่งค้างของน้ำและของเสียในร่างกาย ส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติขึ้น อาทิเช่น หอบเหนื่อย บวม คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ซึมลงจนถึงเสียชีวิตได้ จึงต้องหาวิธีการรักษาที่จะมาทำหน้าที่เหล่านี้ทดแทนการทำงานของไตที่ขาดหายไป วิธีการเหล่านี้ได้แก่ การทำ hemodialysis, การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรโดยวิธี continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) และการผ่าตัดเปลี่ยนไต

การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรโดยวิธี CAPD เป็นการรักษาทดแทนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชนิดหนึ่ง ในการทำการล้างไตชนิดนี้จะมีการขจัดของเสียต่างๆรวมทั้งน้ำออกจากร่างกายโดยผ่านทางเยื่อผนังช่องท้อง ความสามารถในการขจัดของเสียและน้ำในผู้ป่วยแต่ละรายจะขึ้นอยู่กับการทำงานของไตที่ยังเหลืออยู่ รวมทั้งที่เกิดจากการทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ทั้งสองส่วนนี้มีความสำคัญทั้งคู่ พบว่า อัตราการขจัดของเสียในการทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังต่อไปนี้

1. ปริมาณน้ำยาที่เปลี่ยนถ่ายในแต่ละครั้งของการฟอกไตทางช่องท้อง (exchange volume)
2. จำนวนครั้งต่อวันในการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาที่ใช้ในการล้างไตทางช่องท้อง
3. ความสามารถในการแลกเปลี่ยนของเสียของเยื่อผนังช่องท้อง (peritoneal permeability)
4. พื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนของเสียของเยื่อผนังช่องท้อง (peritoneal surface area)
5. อัตราการดูดกลับของของเสียจากน้ำยาที่ใช้ล้างไตทางช่องท้องกลับคืนทางหลอดน้ำเหลือง (lymphatic drainage)

ได้มีความพยายามที่จะศึกษาหาวิธีการต่างๆ มาปรับเปลี่ยนปัจจัยดังกล่าวข้างต้น เพื่อให้การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร มีความสามารถในการขจัดของเสียออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด ซึ่งหนึ่งในนั้น คือ การศึกษาทดลองเพื่อเพิ่มความสามารถในการแลกเปลี่ยนของเสียทางเยื่อผนังช่องท้อง (peritoneal permeability) เพื่อให้มีการขจัดของเสียออกจากร่างกายมากขึ้น โดยใช้ยาและสารต่างๆ ตัวอย่างเช่น ยาในกลุ่ม calcium channel

blockers, sodium nitroprusside, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) พบว่า ได้ผลแตกต่างกันไป ดังที่แสดงในตารางที่ 1⁵

สาเหตุส่วนใหญ่ของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเกิดจากปัญหา ทางด้าน ระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากหลอดเลือดอุดตัน เป็นต้น มีรายงานมากมายที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากหลอดเลือดอุดตัน รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงประโยชน์ของยากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในการช่วย ชะลอการเสื่อมการทำงานของไตทั้งในกลุ่มที่มีสาเหตุจากเบาหวานและจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งอัตราการ หารจัดของเสียทั้งหมดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไต ทางช่องท้องแบบถาวรเกิดจากการทำงานร่วมกันของการทำงานของไตที่ยังคงเหลืออยู่รวมกับการ กำจัดของเสียที่ได้จากการล้างไตทางช่องท้อง ดังนั้นในผู้ป่วยที่ยังเหลือการทำงานของไตอยู่ย่อมมี ความสามารถในการกำจัดเสียออกจากร่างกายได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เหลือการทำงานของไตอยู่เลย และยังมีรายงานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการตายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายกับ ระดับการทำงานของไตที่ยังคงเหลืออยู่ โดยในผู้ป่วยที่ยังเหลือการทำงานของไตอยู่จะมีอัตราการ ตายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่เหลือการทำงานของไตอยู่เลย จากข้อมูลเหล่านี้จะเห็นได้ว่ายากกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists มีประโยชน์มากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ดังนั้น ในอนาคตคงจะมีการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมากขึ้นเรื่อยๆ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมักจะได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งยาหลายชนิดมีผลต่อ ทั้ง hemodynamic effect และ membrane transport effect ดังนั้นแพทย์ที่ทำการสั่งใช้ยาเหล่านี้ ควรจะทราบถึงผลที่เกิดจากยาแต่ละชนิด เพื่อนำไปสู่การเพิ่มประสิทธิภาพของการกำจัดของเสีย ผ่านทางผนังช่องท้อง เนื่องจากยา angiotensin II receptor antagonists เป็นยาที่มีแนวโน้มจะ ใช้กันแพร่หลายมากขึ้นดังได้กล่าวข้างต้น ในขณะที่ยังไม่มีรายงานข้อมูลของการใช้ยานี้ใน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรโดย เฉพาะผลต่ออัตราการกำจัดของเสียผ่านทางเยื่อผนังช่องท้องจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกำจัดของเสียที่มีขนาดโมเลกุล เล็กและขนาดกลาง รวมทั้งการกำจัดของน้ำที่เกิดจากผลของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่อง ท้องแบบถาวร

วัตถุประสงค์ทั่วไป

1. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่อาจ เกิดขึ้นในระหว่างการศึกษา

2. เพื่อศึกษาผลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้อง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ขอบเขตของการวิจัย

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมานานกว่า 1 เดือนร่วมกับมีอาการความดันโลหิตสูงและได้เข้ารับการักษาแบบผู้ป่วยนอกที่คลินิก CAPD หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้อจำกัดของการวิจัย

ในการศึกษานี้ไม่ได้หาอัตราการขจัดน้ำออกจากร่างกายโดยวิธีการคำนวณ transcapillary ultrafiltration rate (TCUFR) และ peritoneal net fluid absorption rate แต่ใช้การหาค่า net ultrafiltration แทน เนื่องจาก

1. ในการคำนวณค่า transcapillary ultrafiltration rate (TCUFR) และ peritoneal net fluid absorption rate จำเป็นต้องใช้สาร dextran 70 ซึ่งห้องปฏิบัติการในประเทศไทยยังไม่สามารถตรวจวัดหาระดับของสารชนิดนี้ได้

2. ค่า transcapillary ultrafiltration rate ที่ได้จากการคำนวณมีค่าใกล้เคียงกับค่า net ultrafiltration

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

- Dialysate plasma solute ratio (D/P) เป็นค่าที่แสดงถึงคุณลักษณะของเยื่อผนังช่องท้องในการขนส่งสารชนิดต่าง ๆ สามารถคำนวณได้จากอัตราส่วนความเข้มข้นของสารในน้ำยา dialysate เทียบกับระดับของสารนั้นในเลือดที่เวลาต่าง ๆ ใช้กับสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า inulin ซึ่งได้แก่ urea, creatinine, urate และ vitamin B12 เป็นต้น

- Mass transfer area coefficient (MTAC) เป็นการประเมิน peritoneal permeability ที่มีต่อสารใดสารหนึ่งในพื้นที่ของเยื่อผนังช่องท้องบริเวณที่กำหนด มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที ใช้กับสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่า inulin เช่นเดียวกับค่า dialysate plasma solute ratio (D/P)

- Peritoneal clearance ของ solute เป็นการประเมินประสิทธิภาพของเยื่อผนังช่องท้องในการกำจัดสารต่างๆออกจากเลือด คำนวณได้จากการนำปริมาณ solute transfer ต่อหนึ่งหน่วยเวลา มาหารด้วยความเข้มข้นของสารในพลาสมา มีหน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อนาที หรือ ลิตรต่อวัน ใช้กับสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า inulin ซึ่งได้แก่ β 2-microglobulin, albumin, Ig G เป็นต้น

- การประเมินประสิทธิภาพของ peritoneal membrane ในการดึงน้ำนั้นแสดงโดยใช้ค่า net ultrafiltration คือ ผลลัพธ์รวมของการดึงน้ำหลังสิ้นสุดการถ่ายน้ำยาที่ใช้ล้างไตทางช่องท้อง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงผลการเปลี่ยนแปลงของอัตราการขาดของเสียและน้ำที่เกิดจากยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร
2. ทราบถึงผลข้างเคียงที่เกิดจากยาในกลุ่ม angiotensin II antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร
3. ทราบถึงผลของยากลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ที่มีต่อการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้อง ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มเป้าหมายที่ทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมานานกว่า 1 เดือนร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูงและได้เข้ารับการักษาแบบผู้ป่วยนอกที่คลินิก CAPD หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2546 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2546 ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษานี้ จะได้รับการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test หลังจากนั้นเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตที่ทานอยู่มาเป็นยา candesartan ในขนาดวันละ 8 – 16 มิลลิกรัมขึ้นอยู่กับระดับความดันโลหิต โดยให้ระดับความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 mmHg ในกรณีที่ให้น้ำนี้ในขนาดวันละ 16 มิลลิกรัมแล้วยังไม่สามารถทำให้ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 mmHg ได้ จะเพิ่มยาลดความดันโลหิตอีกชนิดหนึ่ง คือ ยา hydralazine เพื่อให้ระดับความดันโลหิตไม่เกิน 140/90 mmHg (เนื่องจากไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการขาดของเสียที่เกิดจากยา hydralazine) เนื่องจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะติดตามการรักษาที่คลินิก CAPD ทุก 6 สัปดาห์ ดังนั้นจึงทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test ที่ 6 และ 12 สัปดาห์หลังได้รับยา candesartan หลังจากนั้นเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตกลับมาเป็นยาลดความดันโลหิตที่ทานอยู่เดิมก่อนเริ่มทำการรักษา และทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องโดยวิธี modified peritoneal function test ซ้ำที่ 6 สัปดาห์หลังจากเปลี่ยนกลับมาใช้ยาลดความดันโลหิตเดิม นำค่าที่ได้จากการทำการทดสอบผนังเยื่อช่องท้องในช่วงเวลาต่างๆ มาคำนวณหาค่าที่แสดงถึงการขาดของเสียและน้ำรวมทั้งค่าการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้อง ทำการเปรียบเทียบค่าต่างๆ เหล่านี้ ณ ช่วงเวลาทั้ง 4 ช่วงเพื่อแสดงให้เห็นถึงผลการเปลี่ยนแปลงของอัตราการขาดของเสียและน้ำที่เกิดจากยาในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonists ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาทดแทนด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ตารางที่ 1 : แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนสารของเยื่อผนังช่องท้อง

↑ Diffusion			↑ Convection		↓ Membrane surfactant
↑ Permeability	↑ Surface area	↓ Unstirred fluid layer	↑ Ultrafiltration	↓ absorption	
-NaNTP -Histamine -Cytochalasins -Vitamin E	↑ Blood volume -NaNTP -Histamine -Isosorbide 5-mononitrate ↑ Blood flow -Isoproterenol -Vasodilating GI hormone: secretin gastrin glucagon -Vasodilating PG : PGE ₁ , PGA ₁ -Theophylline -Diazoxide -Mincidils -ACEI -CCB -ANP	- Chlorpromazine	-Furosemide -Amphotericin B -Beta blocker -Chlorpromazine	↓ Lymphatic absorption -Phosphatidylcholine -Neostigmine -Bethanechol -Bicarbonate glycylglycine ↓ Backfiltration by colloid osmotic pressure -Hyaluronan -Chondroitin sulfate -NAG	-Phosphatidylcholine -Diocetyl sodium sulfasuccinate

คำย่อ : NaNTP = sodium nitroprusside, GI = gastrointestinal, PG = prostaglandin, ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitors, CCB = calcium channel antagonists, ANP = atrial natriuretic peptides, NAG = N-aminoglucoaminoglycans