ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต

นายรชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2552
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE NICOTINIC ACID FOR REDUCTION OF SERUM PHOSPHORUS IN DIALYSIS PATIENTS

Mr. Rachanon Srisawadwong

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

520514

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิก รูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัม ของผู้ป่วยล้างไต
โดย	นาย รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	พันเอกนายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง นารัต เกษตรทัต)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(พันเอกนายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ประภาพักตร์ ศิลปโชติ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(พันเอกนายแพทย์ อำนาจ ชัยประเสริฐ)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ : ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต. (EFFECTIVENESS AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE NICOTINIC ACID FOR REDUCTION OF SERUM PHOSPHORUS IN DIALYSIS PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. ภญ. ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : พ.อ. นพ.อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์, 145 หน้า.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต มีรูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองแบบเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (randomized placebo-controlled trial) ศึกษา ณ โรงพยาบาลและคลินิก 4 แห่ง เป็นเวลา 18 สัปดาห์ ในผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือดที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง หลังจากระยะควบคุมอาหารเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานวันละ 1 ครั้ง มีการปรับขนาดยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มจาก 375 มก. จนสูงสุด 1,000 มก. รับยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม กลุ่มละ 14 ราย ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังคงได้รับยาจับฟอสเฟตและการรักษาแบบมาตรฐาน มีการตรวจเลือดเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยทุก 4 สัปดาห์ และทำการวิเคราะห์ทางสถิติจากผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย

เมื่อสิ้นสุดระยะทดลองในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีการลดลงของค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมจาก 7.13 ± 1.09 เป็น 5.65 ± 1.22 มก./ดล. ($p < 0.001$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 9 ใน 14 ราย มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเข้าเกณฑ์ของ K/DOQI คิดเป็นร้อยละ 64.29 โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมในซีรัมและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนอย่างมีนัยสำคัญ เอชดีแอล-คอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้น ร้อยละ 30.22 ($p = 0.037$) ปริมาณพลังงานและฟอสฟอรัสจากอาหารไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม

ผู้ป่วยทนต่อขนาดยาเฉลี่ย 723.21 ± 302.95 มก.โดยผู้ป่วยชายทนต่อยาขนาดสูงกว่าหญิง พบอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ ในกลุ่มทดลองทุกราย พบอาการคลื่นไส้ มึนศีรษะ ไม่สบายท้อง ท้องเสียหรือท้องผูก ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม และไม่พบการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในเลือด กรดยูริก เอนไซม์ AST, ALT, ALP และ CPK แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นมีประสิทธิผลและความปลอดภัยในการลดฟอสฟอรัสในซีรัมเสริมกับการรักษามาตรฐาน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือดร่วมด้วย

ภาควิชา เภสัชกรรมปฏิบัติ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรมคลินิก ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา 2552 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

5076584133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : EXTENDED-RELEASE NICOTINIC ACID / NIACIN / HYPERPHOSPHATEMIA / DIALYSIS PATIENTS

RACHANON SRISAWADWONG : EFFECTIVENESS AND SAFETY OF EXTENDED-RELEASE NICOTINIC ACID FOR REDUCTION OF SERUM PHOSPHORUS IN DIALYSIS PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PORNANONG ARAMWIT, PHARM.D., Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : COLONEL OUPPATHAM SUPASYNDH, M.D., 145 pp.

The objectives of this study were to evaluate effectiveness and safety of extended-release nicotinic acid for the reduction of serum phosphorus in dialysis patients. A randomized placebo-controlled trial was conducted at three hospitals and a clinic for 18 weeks. The 28 hemodialysis patients with hyperphosphatemia after 4 weeks of diet control period were randomized to receive once daily extended-release nicotinic acid for 12 weeks. The initial daily dose was 375 mg and then titrated once weekly to 500, 750 and the maximum dose of 1,000 mg, as tolerated. Control group was received placebo. There were 14 patients in each group and all patients still received standard treatments. Laboratory findings were performed every 4 weeks to evaluate the effectiveness and safety. Data was analyzed from all 28 patients.

At the 12th week, average serum phosphorus of nicotinic acid group significant reduced from 7.13 ± 1.09 to 5.65 ± 1.22 mg/dL ($p < 0.001$). There was no statistical significant difference between both groups. Nine of 14 patients (63.63 %) in nicotinic group were achieved K/DOQI serum phosphorus goal. Serum HDL of patients in nicotinic group increased 30.22 % from baseline ($p = 0.037$). There were no significant changes of serum calcium and parathyroid hormone level. Energy and phosphorus intake showed no significant differences between both groups.

The mean tolerated dose was 723.21 ± 302.95 mg. The tolerated dose of male patients was higher than female's. Hot flushing was found in all patients of nicotinic acid group. Common gastrointestinal adverse effects and dizziness were found in both groups. There were no significant changes of FBS, uric acid, AST, ALT, ALP and CPK in all patients.

We can conclude that extended-release nicotinic acid is effective and safe in reducing serum phosphorus as add-on standard therapy in hemodialysis patients

Department : Pharmacy Practice Student's Signature Rachanon Srisawadwong

Field of Study : Clinical Pharmacy Advisor's Signature Pornanong Aramwit

Academic Year : 2009 Co-Advisor's Signature O. Supasyndh

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของ รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และพันเอก นายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำแนะนำ กำลังใจ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ตลอดการวิจัย

ขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพัฒน์ วาณิชย์การ เลขานุการมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย แพทย์หญิงนันทกา จันทวานิช อายุรแพทย์โรคไตคลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา พันเอก นายแพทย์อินทรีย์ กาญจนกูล หัวหน้าหน่วยโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า รองศาสตราจารย์ พันเอกหญิง แพทย์หญิงประไพพิมพ์ ธีรคุปต์ หัวหน้าหน่วยโรคไตเด็ก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แพทย์หญิงสุชฤทัย เลขยานนท์ อายุรแพทย์โรคไต มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ และแพทย์หญิงวงสวัณณ์ วงศ์ประเสริฐ อายุรแพทย์โรคไต โรงพยาบาลทหารผ่านศึก ที่กรุณาให้คำแนะนำและให้ความร่วมมือในการวิจัย พยาบาลและเจ้าหน้าที่ประจำหน่วยโรคไตทุกท่านในทุกโรงพยาบาลของการวิจัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่หน่วยวิจัยกองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยเฉพาะอย่างยิ่ง คุณศิริวรรณ ไตรบัญญัติกุล นักเทคนิคการแพทย์ คุณฐิติพร ฌานวังศะ และคุณยุพา ชาญวิกรัย นักกำหนดอาหาร สำหรับความร่วมมือ ข้อแนะนำและการอำนวยความสะดวกตลอดการวิจัย และผู้ป่วยทุกท่านสำหรับความร่วมมือในการให้ข้อมูลสำหรับการวิจัยในครั้งนี้ ขอขอบพระคุณอย่างสูง

ขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิงอัจฉรา อุทิศวรรณกุล รองศาตราจารย์ เภสัชกรหญิงประภาพักตร์ ศิลปโชติ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิงนารัต เกษตรทัต ที่ให้ความช่วยเหลือและคำปรึกษา และขอบคุณอาจารย์ทุกท่านในภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ ที่ให้คำชี้แนะที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

ขอขอบคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับทุนวิจัยในครั้งนี้ วิทยานิพนธ์ในครั้งนี้จะสำเร็จลุล่วงไปไม่ได้ หากขาดการเล็งเห็นคุณค่าและความสำคัญในการศึกษาทางด้านเภสัชกรรมคลินิกของ เภสัชกรหญิงยุพยงค์ วาณิชตันติกุล ผู้อำนวยการฝ่ายเภสัชกรรม และเครือโรงพยาบาลพญาไท ที่กรุณาสนับสนุนทุนการศึกษาตลอดหลักสูตร และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกคนในส่วนเภสัชกรรมโรงพยาบาลพญาไท 2 สำหรับกำลังใจและความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัว ที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา และขอขอบคุณบุคคลอื่นๆ ที่มีส่วนช่วยเหลือในความสำเร็จของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ฎ

สารบัญภาพ ..... ฐ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ ..... ฑ

บทที่

1. บทนำ 1

    1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

    1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย 3

    1.3 สมมติฐานของการวิจัย 3

    1.4 ขอบเขตของการวิจัย 3

    1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย 4

    1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ 4

2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 5

    2.1 สมดุลของฟอสฟอรัสในร่างกาย 5

    2.2 การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในภาวะปกติ 6

    2.3 ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแทรกซ้อน 7

    2.4 วิธีควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือด 9

    2.5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของกรดนิโคตินิก 13

    2.6 อาการไม่พึงประสงค์ของกรดนิโคตินิก 19

    2.7 งานวิจัยกรดนิโคตินิกกับภาวะฟอสฟอรัสในเลือดสูง 21

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ หน้า

3. วิธีดำเนินการวิจัย 25
   3.1 ประชากร 25
   3.2 การคำนวณขนาดตัวอย่าง 27
   3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย 28
   3.4 วิธีดำเนินการวิจัย 29
   3.5 การประเมินผล 33
   3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล 35
   3.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล 35
4. ผลการวิจัยและการอภิปรายผล 36
   4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง 36
   4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง 43
   4.3 ผลการควบคุมอาหารและการแก้ปัญหาการใช้ยาในระยะคัดกรอง 45
   4.4 การปรับเปลี่ยนการรักษาระหว่างการทดลอง 47
   4.5 ขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ 48
   4.6 ผลการควบคุมและการจดบันทึกอาหารในระยะทดลอง 50
   4.7 ความร่วมมือในการใช้ยา 56
   4.8 ประสิทธิผลของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน 58
      การเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัม 58
      การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในซีรัม 63
      การเปลี่ยนแปลงของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส 64
      การเปลี่ยนแปลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน 66
      การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม 67
      การเปลี่ยนแปลงของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล 68
      การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ 69
      การเปลี่ยนแปลงของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล 70

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ หน้า

4.9 ความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ... 76

การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและกรดยูริก ... 76

การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับ ... 78

การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) ... 81

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา ... 82

5. สรุปผลการวิจัย ... 86

สรุปผลการวิจัย ... 86

ประสิทธิผลของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ... 87

ความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ... 89

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ... 90

ข้อเสนอแนะ ... 91

รายการอ้างอิง ... 93

ภาคผนวก ... 97

ภาคผนวก ก เอกสารชี้แจงข้อมูลการวิจัย ... 98

ภาคผนวก ข หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ... 104

ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ... 105

ภาคผนวก ง แบบบันทึกรายการอาหารสำหรับผู้ป่วย ... 110

ภาคผนวก จ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ... 113

ภาคผนวก ฉ แผ่นพับให้ความรู้เกี่ยวกับการควบคุมฟอสฟอรัส ... 110

ภาคผนวก ช แผ่นพับให้ความรู้เกี่ยวไขมันในอาหาร ... 112

ภาคผนวก ซ ตัวอย่างตารางสรุปรายการยาสำหรับผู้ป่วย ... 114

ภาคผนวก ฌ คำแนะนำการรับประทานยาและตารางบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ ... 115

ภาคผนวก ญ ตาราง randomization ... 122

ภาคผนวก ฎ ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ ... 123

ภาคผนวก ฏ ระดับแคลเซียมในซีรัม (corrected) ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ ... 124

ภาคผนวก ฐ ระดับแอลบูมินในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ ... 125

ภาคผนวก ฑ ผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัส ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ ... 126

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

ภาคผนวก ฒ ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 127
ภาคผนวก ณ ระดับคอเลสเตอรอลรวมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 128
ภาคผนวก ด ระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 129
ภาคผนวก ต ระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 130
ภาคผนวก ถ ระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 131
ภาคผนวก ท ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 132
ภาคผนวก ธ ระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 133
ภาคผนวก น ระดับ AST ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 134
ภาคผนวก บ ระดับ ALT ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 135
ภาคผนวก ป ระดับ ALP ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 136
ภาคผนวก ผ ระดับ CPK ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ 137
ภาคผนวก ฝ พลังงานรวมจากอาหารต่อน้ำหนักตัวต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 138
ภาคผนวก พ ร้อยละของพลังงานคาร์โบไฮเดรตต่อพลังงานรวมต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 139
ภาคผนวก ฟ ร้อยละของพลังงานจากไขมันต่อพลังงานรวมต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 140
ภาคผนวก ภ ปริมาณโปรตีนจากอาหารต่อน้ำหนักตัวต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 141
ภาคผนวก ม ปริมาณฟอสฟอรัสจากอาหารต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 142
ภาคผนวก ย ปริมาณน้ำตาลจากอาหารต่อวันในแต่ละสัปดาห์ 143
ภาคผนวก ร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบและผลการประเมิน Naranjo's algorithm 144
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 145

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

3.1 ขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับในแต่ละสัปดาห์ 31

3.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการในแต่ละสัปดาห์ของการศึกษา 34

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 38

4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง 43

4.3 ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้แยกตามกลุ่มในการทดลองและเพศ 49

4.4 ค่าเฉลี่ยพลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันต่อน้ำหนักตัว ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 50

4.5 ค่าเฉลี่ยพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันและคิดเทียบ เป็นร้อยละต่อพลังงานทั้งหมดในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 51

4.6 ค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวัน แต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 52

4.7 ค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันต่อน้ำหนักตัวในแต่ละสัปดาห์ ของระยะทดลอง 53

4.8 ค่าเฉลี่ยแอลบูมินในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 53

4.9 ค่าเฉลี่ยพลังงานจากไขมันที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันและคิดเทียบเป็นร้อยละ ต่อพลังงานทั้งหมด ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 54

4.10 ค่าเฉลี่ยปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 55

4.11 จำนวนยาที่เหลือจากนับเม็ดยา และร้อยละของความร่วมมือในการใช้ยา 56

4.12 ค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 58

4.13 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้และค่าเฉลี่ยขนาดของยาจับฟอสเฟตแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 61

4.14 ค่าเฉลี่ยแคลเซียมในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 63

4.15 ค่าเฉลี่ยของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 64

4.16 ค่าเฉลี่ยของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ของระยะทดลอง 66

4.17 ค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 67

4.18 ค่าเฉลี่ยของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 68

4.19 ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 69

4.20 ค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 70

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่ หน้า

4.21 ค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ 72

4.22 ค่าเฉลี่ยของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ 73

4.23 ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ 73

4.24 ค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ 74

4.25 ระดับน้ำตาลในเลือดที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 76

4.26 ระดับกรดยูริกที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 77

4.27 ระดับเอนไซม์ AST ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 78

4.28 ระดับเอนไซม์ ALT ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 79

4.29 ระดับเอนไซม์ ALP ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 80

4.30 ระดับเอนไซม์ CPK ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง 81

4.31 อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่พบในการศึกษา 83

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 ดุลของฟอสฟอรัสในร่างกายในภาวะปกติ 5
ภาพที่ 2 การรักษาดุลของฟอสฟอรัสในสภาวะปกติ 6
ภาพที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ที่เซลล์ตับของกรดนิโคตินิกในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ 15
ภาพที่ 4 วิถีการเมแทบอลิซึมของกรดนิโคตินิก 17
ภาพที่ 5 ภาพจำลองปริมาณการเกิดวิถีเมแทบอลิซึมทั้งสองทางของกรดนิโคตินิกรูปแบบต่างๆ .. 18
ภาพที่ 6 กลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนังจากกรดนิโคตินิก 19
ภาพที่ 7 ค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมก่อนและหลังระยะคัดกรอง 37
ภาพที่ 8 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 59
ภาพที่ 9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 65
ภาพที่ 10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง 71

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

มก./ดล.	มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
Alb	Albumin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
Apo-B	Apolipoprotein-B
AST	Aspatate aminotransferase
BUN	Blood urea nitrogen
Ca	Calcium
Ca x P	Calcium-Phosphorus Product
CGN	Chronic glomerulonephritis
CHO	Carbohydrate
CPK	Creatine phosphokinase
Cr	Creatinine
DM	Diabetes mellitus
FBS	Fasting blood sugar
GFR	Glomerular filtration rate
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol
iPTH	Intact parathyroid hormone
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kcal	Kilocalorie
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
mcg/dL	Microgram per 100 milliliter
mg	Milligram
mg/dL	Milligram per 100 milliliter
P	Phosphorus
TC	Total cholesterol
TG	Triglycerides
U/L	Unit per liter

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากการขับออกของฟอสฟอรัสที่ลดลงเมื่อร่างกายมีความบกพร่องของการทำงานของไต โดยปกติร่างกายจะสามารถปรับตัวโดยการลดการดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ไต ซึ่งถูกควบคุมด้วยพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone: PTH) แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย (end-stage renal disease) เมื่ออัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate: GFR) น้อยลงกว่า 20-25 มิลลิลิตรต่อนาที กลไกดังกล่าวจะไม่สามารถชดเชยได้อีกต่อไป จึงเกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น ภาวะดังกล่าวจะก่อให้เกิดการเสียดุลของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แคลเซียม และวิตามินดี เป็นสาเหตุทั้งทางตรงและทางอ้อมที่จะทำให้ระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้นและเกิดเป็นปัญหาแทรกซ้อนที่ตามมา ได้แก่ ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) นอกจากนั้นภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงยังเร่งให้มีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตมักพบว่าเกิดมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอยู่แล้ว หรือภาวะแคลเซียมในเลือดที่สูงจากการได้รับจากการใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ ทำให้เกิดการตกตะกอน (calcification) ขึ้นในบริเวณของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissues) ต่างๆ ของร่างกาย และที่สำคัญคือการเกิดการตกตะกอนในระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular calcification) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเสียชีวิตจากโรคในระบบของหัวใจและหลอดเลือดด้วย [1-3]

วิธีการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง สามารถทำได้หลายวิธี [4, 5] ได้แก่ การควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารและยา การเพิ่มระยะเวลาหรือความถี่ในการล้างไต และการใช้ยาจับฟอสเฟต โดยยาจับฟอสเฟตจะลดปริมาณฟอสฟอรัสที่จะถูกดูดซึมจากอาหาร ยาที่มีการใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ อะลูมินัมไฮดรอกไซด์ กลุ่มเกลือของแคลเซียม และยาจับฟอสเฟตในกลุ่มที่ไม่ใช่ทั้งแคลเซียมและอะลูมินัม ได้แก่ sevelamer hydrochloride (Renagel®) และ lanthanum carbonate (Fosrenol®) ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมีประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างกันไป นอกจากนั้นยังมีวิธีการอื่นๆ ที่กำลังมีการศึกษาอยู่ในปัจจุบัน เช่น การใช้กรดนิโคตินิกที่มีกลไกใน

การยับยั้งการดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ไตและในทางเดินอาหาร มาใช้ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดอีกด้วย [6-10]

กรดนิโคตินิกหรือไนอะซิน (nicotinic acid or niacin) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงในการรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดที่ใช้กันมานานกว่า 50 ปี พบว่านอกเหนือจากการลดระดับของคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) , แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) หรือไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ได้แล้ว กรดนิโคตินิกยังเป็นยาในกลุ่มรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดที่สามารถเพิ่มระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) ได้มากที่สุด ถึงร้อยละ 20-30 [11] ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยป้องกันของการเกิดโรคแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนั้นการศึกษาวิจัยหลายการศึกษา พบว่ากรดนิโคตินิกยังสามารถลดระดับของฟอสฟอรัสในเลือดได้อีกด้วย [6-10] การศึกษาในสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่าผลในการลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดของอนุพันธ์ของนิโคตินิกเกิดจากกลไกยับยั้งที่ Na Pi-2b และ Na Pi-2a sodium-dependent phosphate co-transporters เป็นผลให้เกิดการลดการดูดซึมกลับของฟอสฟอรัสที่ทางเดินอาหาร [12]

ปัญหาที่สำคัญของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีนั้นคือ ขนาดที่ต้องใช้ในขนาดสูงและใช้ยาวันละหลายครั้ง อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา ได้แก่ ภาวะร้อนวูบวาบ (hot flushing) การร้อนแดงของผิวหนัง เป็นเหตุให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เกิดไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ทำให้ความนิยมในการใช้ยานี้น้อยลงไป [13]

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ของนิโคตินิก เป็นรูปแบบการปลดปล่อยเพื่อให้ออกฤทธิ์นาน (extended-release nicotinic acid) เพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาได้วันละครั้ง และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ อาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนัง ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) โดยยังคงมีประสิทธิผลในการรักษาเช่นเดิม [13-16] การวิจัยในครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานเพื่อลดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยล้างไต ซึ่งจะเป็นทางเลือกในการรักษา และยังสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ประสิทธิผลในการรักษา สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยล้างไตได้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต

1.3 สมมติฐานของการวิจัย

1. กลุ่มผู้ป่วยล้างไตที่ได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลง และลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบมาตรฐาน

2. กลุ่มผู้ป่วยล้างไตที่ได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน มีการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล และการลดลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม ไตรกลีเซอไรด์ และ แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และมีเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

3. กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานมีความปลอดภัย เมื่อใช้ในผู้ป่วยล้างไต โดยผู้ป่วยไม่มีการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในเลือด กรดยูริก เอนไซม์ตับ (AST, ALT, ALP) เอนไซม์กล้ามเนื้อ (CPK) และไม่มีอาการแสดงที่ผิดปกติ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบตามผิวหนัง อาการผิดปกติของทางเดินอาหาร หรืออาการอื่นๆ ที่แสดงถึงการแพ้ยา

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้ติดตามผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตด้วยการฟอกเลือด หรือการล้างไตทางช่องท้อง ที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การคัดเลือก ณ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2552 ถึง 31 มกราคม 2553

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมสูงกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในการวิจัยครั้งนี้อิงตามหลักเกณฑ์ของ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) [17] ที่ได้แนะนำระดับฟอสฟอรัสในเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 หรือผู้ป่วยล้างไต ทั้งการล้างไตด้วยการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางช่องท้อง ว่าควรอยู่ในช่วง 3.5-5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสไม่ควรจะเกิน 55 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2

กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน (extended-release Nicotinic acid) หมายถึง ยาเม็ดที่มีตัวยาสำคัญ คือ กรดนิโคตินิก มีอัตราการปลดปล่อยตัวยาประมาณ 100 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ในการวิจัยครั้งนี้ใช้ยาเม็ด Niaspan® (ไนอะสแปน® ของบริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส จำกัด (USA) ขนาด 375 และ 500 มิลลิกรัม เลขทะเบียนยา 1C 1/51 (NC), 1C 2/51 (NC)

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย ของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต

2. เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วยโรคไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้รับผลการรักษาที่น่าพอใจ หรืออาจเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจับฟอสเฟต หรือยารักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดกลุ่มอื่นๆ

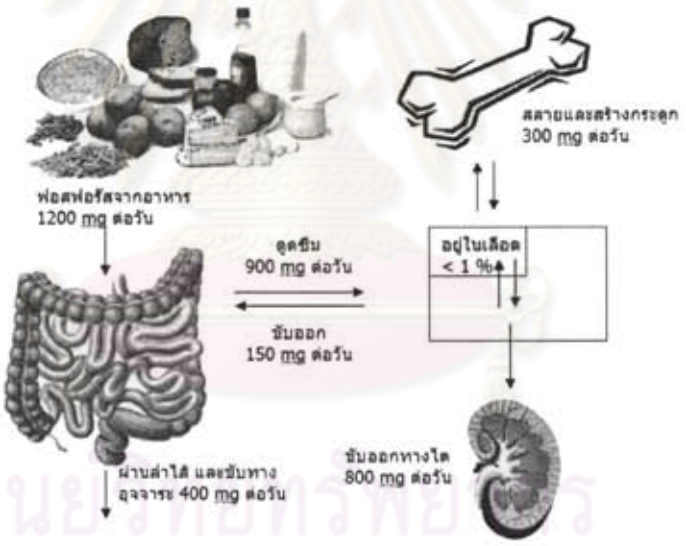
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ดุลของฟอสฟอรัสในร่างกาย

ในภาวะปกติ คนเราจะมีการบริโภคฟอสฟอรัสจากอาหารเฉลี่ย 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยปริมาณที่บริโภคจะลดลงตามอายุ ปริมาณร้อยละ 80 ของฟอสฟอรัสที่บริโภคจะถูกดูดซึมที่ลำไส้โดยเฉพาะในส่วน jejunum และ duodenum ฟอสฟอรัสประมาณ 800 มิลลิกรัมจะอยู่เป็นฟอสฟอรัสส่วนที่มีการแลกเปลี่ยน (exchangeable phosphorus pool) โดยร้อยละ 70 จะสะสมอยู่ในเซลล์ ไปที่ส่วนการแลกเปลี่ยนในระบบกระดูก (skeletal mineralization front) ร้อยละ 29 และอยู่ในซีรัมเพียงร้อยละ 1 ไตเป็นอวัยวะหลักที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดฟอสฟอรัส ฟอสฟอรัสส่วนใหญ่ ประมาณ 800 มิลลิกรัมต่อวัน จะถูกกำจัดโดยการขับออกของไต [5] (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 ดุลของฟอสฟอรัสในร่างกายในภาวะปกติ (ดัดแปลงจาก Hruska, 2008) [5]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2 การควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในภาวะปกติ

เมื่อไตมีการทำงานปกติ ระดับของฟอสฟอรัสและแคลเซียมในร่างกายจะถูกควบคุมโดยการทำงานประสานกันระหว่างพาราไทรอยด์ฮอร์โมนและ calcitriol หน้าที่หลักของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนคือการควบคุมดุลของแคลเซียม โดยการออกฤทธิ์โดยตรงต่อกระดูกและไต และออกฤทธิ์โดยอ้อมที่ลำไส้โดยอาศัย calcitriol ทำให้ระดับของแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น เมื่อมีการลดลงของแคลเซียม ร่างกายจะมีการหลั่งพาราไทรอยด์มากขึ้น จะทำให้เกิดการสลายของกระดูกเพิ่มขึ้น มีผลให้เกิดการเคลื่อนย้ายของแคลเซียมและฟอสฟอรัสเข้าสู่กระแสเลือด และทำให้ไตเกิดการดูดซึมแคลเซียมเพิ่มขึ้นและลดการดูดกลับที่ท่อไต (tubular reabsorption) ของฟอสฟอรัส ในภาวะปกติกลไกการเพิ่มขึ้นของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่ตอบสนองต่อการลดลงของแคลเซียมในซีรัมเป็นกลไกที่มีประสิทธิภาพมากในการรักษาระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัส

ภาพที่ 2 การรักษาดุลของฟอสฟอรัสในสภาวะปกติ (ดัดแปลงจาก วิศิษฏ์, 2547) [3]

2.3 ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะแทรกซ้อน

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (hyperphosphatemia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากการขับออกของฟอสฟอรัสที่ลดลงเมื่อร่างกายมีความบกพร่องของการทำงานของไต โดยปกติร่างกายจะสามารถปรับตัวโดยการลดการดูดกลับของฟอสฟอรัสที่ไต ซึ่งถูกควบคุมด้วยพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone: PTH) แต่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย (end-stage renal disease) เมื่ออัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate: GFR) น้อยลงกว่า 20-25 มิลลิลิตรต่อนาที กลไกดังกล่าวจะไม่สามารถชดเชยได้อีกต่อไป จึงเกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง จะก่อให้เกิดการเสียดุลของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน แคลเซียม และวิตามินดี เป็นสาเหตุทั้งทางตรงและทางอ้อม ที่จะทำให้ระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้นและเกิดเป็นปัญหาแทรกซ้อนตามมา ได้แก่ ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) นอกจากนั้น ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงยังเร่งให้มีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตมักพบว่าเกิดมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอยู่แล้ว หรือภาวะแคลเซียมในเลือดที่สูงจากการได้รับยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ ทำให้เกิดการตกตะกอน (calcification) ขึ้นในบริเวณของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissues) ต่างๆ ของร่างกาย และที่สำคัญคือเกิดการตกตะกอนในระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular calcification) ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเสียชีวิตจากโรคในระบบของหัวใจและหลอดเลือดด้วย [1, 18-21]

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดของ Marchais และคณะ [20] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตระยะท้ายจำนวน 66 คน โดยการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ตามระดับฟอสฟอรัสในเลือดก่อนการล้างไต คือ กลุ่มฟอสฟอรัสสูง (มีระดับฟอสฟอรัสสูงกว่า 6.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และกลุ่มฟอสฟอรัสต่ำ (มีระดับฟอสฟอรัสต่ำกว่า 6.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) จากนั้นทำการประเมินสมรรถนะการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดโดยใช้ computer-assisted ultrasonography พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีฟอสฟอรัสในเลือดสูงจะมีระดับของความดันเลือดไดแอสโทลิก ความดันเลือดเฉลี่ย และดัชนีการทำงานของหัวใจ (cardiac index) สูงกว่ากลุ่มที่ฟอสฟอรัสต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นกลุ่มฟอสฟอรัสสูงยังมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของ carotid artery สูงกว่า และมีสัดส่วนของผนังต่อรูของเส้นเลือดที่น้อยกว่ากลุ่มฟอสฟอรัสต่ำ ผู้วิจัยสรุปว่าผู้ป่วยโรคไตระยะท้าย

ที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงจะมีความดันเลือด การทำงานของหัวใจ และความเครียดของเส้นเลือดสูงขึ้น เป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของโรคแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด อันจะนำไปสู่อัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น

การรวบรวมข้อมูลของ Block และคณะ [18] เกี่ยวกับความเกี่ยวข้องระหว่างระดับฟอสฟอรัสในเลือดและผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส (calcium x phosphorus product) และอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่รับการล้างไต โดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไต 2 การศึกษาของ United State Renal Data System (USDRS) ได้แก่ Case Mix Adequacy Study (CMAS) และ the Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 1 (DMMS) พบว่าผู้ป่วยโรคไตที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดมากกว่า 6.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือด 2.4 ถึง 6.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถึงร้อยละ 27 และผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกลุ่มที่มากกว่า 72 จะมีความเสี่ยงของการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มีผลคูณอยู่ระหว่าง 42 ถึง 52 ถึงร้อยละ 34 นอกจากนั้นเมื่อระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงขึ้นก็จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตอีกด้วย

การวิเคราะห์ทางสถิติในผู้ป่วยล้างไตมากกว่า 12,000 คน ของ Lowrie และ Lew [19] เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยล้างไต พบว่าหนึ่งในปัจจัยต่างๆ เหล่านั้น คือระดับของฟอสฟอรัสในเลือด โดยจากการวิเคราะห์พบว่าอัตราการเสียชีวิตจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อระดับของฟอสฟอรัสต่ำกว่า 5 หรือมากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากการศึกษาต่างๆ K/DOQI ได้ใช้เป็นหลักฐานในการแนะนำระดับฟอสฟอรัสในเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 หรือผู้ป่วยล้างไต ทั้งการล้างไตด้วยการฟอกเลือดหรือการล้างไตทางช่องท้อง ว่าควรอยู่ในช่วง 3.5-5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสไม่ควรจะเกิน 55 [17] อย่างไรก็ตามจากการศึกษา The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study II (DOPPS II) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ในประเทศฝรั่งเศส เยอรมัน อิตาลี ญี่ปุ่น สเปน สหรัฐอเมริกา และสหราชอาณาจักร พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 44 เท่านั้นที่มีระดับฟอสฟอรัสอยู่ในเกณฑ์ที่มีการแนะนำ [22] และการศึกษาความชุกของภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และการใช้ยาจับฟอสเฟตในผู้ป่วยล้างไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ของ รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ [23] พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 จะมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง

2.4 วิธีควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือด

การควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในปัจจุบัน สามารถทำได้หลายวิธี [4, 17] ได้แก่

1. การควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารและยา
2. การเพิ่มจำนวนหรือยืดระยะเวลาของการฟอกเลือด
3. การใช้ยาจับฟอสเฟต
4. วิธีการอื่นๆ ที่กำลังศึกษา เช่น การใช้กรดนิโคตินิก

1. **การควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารและยา** ซึ่งสามารถทำได้โดยการควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารให้อยู่ในปริมาณ 800 ถึง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งส่วนใหญ่การควบคุมฟอสฟอรัสก็สามารถทำได้โดยการจำกัดอาหารโปรตีนเป็นหลัก แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตมักจะมีภาวะทุพโภชนาการด้วย เนื่องจากการสูญเสียโปรตีนและสารอาหารไปกับการล้างไต [21] ดังนั้นการเสริมอาหารโปรตีนจึงมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจึงควรจำกัดฟอสฟอรัสในอาหารที่ไม่จำเป็นมากกว่า

อาหารหลักธรรมชาติที่มีปริมาณฟอสเฟตสูง

- นมทุกรูปแบบ – นมจืด นมหวาน นมเปรี้ยว นมที่มีไขมันครบส่วน นมพร่องมันเนย นมไขมันต่ำ นมขาดมันเนย นมข้นจืด นมข้นหวาน นมผง
- ผลิตภัณฑ์จากนม เช่น โยเกิร์ต ไอศกรีม เนยแข็ง
- ไข่แดง ของไข่ไก่และไข่เป็ด
- เมล็ดพืชแห้ง เช่น เมล็ดแตงโม เมล็ดดอกทานตะวัน เมล็ดฟักทอง
- งาและน้ำมันงา
- ถั่วเมล็ดแห้งต่างๆ และอาหารที่มีถั่วเป็นองค์ประกอบ เช่น ถั่วอบ ถั่วกวน ถั่วตัด ถั่วทอด งาตัด ถั่วเหลือง น้ำเต้าหู้ เต้าฮวย เต้าหู้ทุกชนิด ฟองเต้าหู้
- ปลาเล็กปลาน้อยที่กินทั้งตัว กุ้งแห้ง
- กบย่าง แย้ย่าง

อาหารแปรรูปที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง

- อาหารที่มีผงฟูเป็นส่วนประกอบ เช่น เค้ก คุกกี้ ซาลาเปา หมั่นโถว
- อาหารที่มียีสต์เป็นส่วนประกอบ เช่น ขนมปัง โดนัท เบียร์
- อาหารทะเลแช่แข็ง เช่น กุ้ง ปลาทะเล (ผู้ผลิตมักชุบน้ำยาที่มีฟอสเฟต)
- เนื้อสัตว์แปรรูป เช่น ลูกชิ้น ไส้กรอก (ใส่ฟอสเฟตให้มีความหยุ่น)
- เครื่องดื่มโกโก้ ไมโล โอวัลติน
- เครื่องดื่มน้ำอัดลม โดยเฉพาะโค้กและเป๊ปซี่
- ขนมปัง ขนมที่ใส่ผงฟู
- เครื่องในสัตว์
- ปลากระป๋อง

ยาบางชนิดมีปริมาณฟอสฟอรัสอยู่สูง เช่น ยาสวนทวารที่ประกอบด้วย sodium phosphate หรือ sodium biphosphate จึงควรหลีกเลี่ยงหรือจำกัดปริมาณการใช้ในผู้ป่วยล้างไต

2. **การเพิ่มจำนวนหรือยืดระยะเวลาของการฟอกเลือด** เนื่องจากการฟอกเลือดแบบมาตรฐานนั้นไม่สามารถกำจัดฟอสฟอรัสไปได้ดีเพียงพอ เนื่องจากมีการ efflux ของฟอสฟอรัสจากภายในเซลล์มาสู่น้ำนอกเซลล์ซึ่งผ่านเข้าสู่การฟอกเลือดได้อย่างช้าๆ จากเหตุผลดังกล่าว การเพิ่มระยะเวลาของการฟอกเลือด การเพิ่มขนาดหรือประสิทธิภาพของตัวกรองก็อาจเพิ่มการกำจัดฟอสฟอรัสได้เพียงบางส่วนเท่านั้น การเพิ่มความถี่หรือการเพิ่มเวลาของการล้างไตให้นานมากๆ เช่น การฟอกเลือดในเวลากลางคืน (nocturnal hemodialysis) อาจเพิ่มการกำจัดฟอสฟอรัสได้มากกว่า

3. **การใช้ยาจับฟอสเฟต** มักทำควบคู่ไปกับการควบคุมฟอสฟอรัสในอาหาร โดยการใช้ยาจับฟอสเฟตจะลดปริมาณฟอสฟอรัสที่จะถูกดูดซึมจากอาหาร ยาจับฟอสเฟตที่มีการใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ อะลูมินัมไฮดรอกไซด์ กลุ่มเกลือของแคลเซียม sevelamer hydrochloride (Renagel®) และ lanthanum carbonate (Fosrenol®) ส่วนยาจับฟอสเฟตที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ เช่น แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์ มักไม่นิยมใช้ เนื่องจากทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดสูง และผู้ป่วยจะเกิดอาการท้องร่วงได้บ่อย

a. Aluminum hydroxide เป็นยาจับฟอสเฟตที่มีการใช้มานาน ออกฤทธิ์โดยการเกิดปฏิกิริยาระหว่างอะลูมินัมและฟอสเฟต เป็นสารประกอบเชิงซ้อนตกตะกอนอยู่ในทางเดินอาหารและขับถ่ายออกทางอุจจาระ ในปัจจุบันไม่นิยมใช้ aluminum hydroxide เป็นทางเลือกแรกในการใช้เป็นยาจับฟอสเฟต เนื่องจากเมื่อร่างกายมีการดูดซึมอะลูมินัมจากทางเดินอาหารและเกิดการสะสม อาจทำให้เกิดพิษจากอะลูมินัม ได้แก่ osteomalacia, dementia, microcytic anemia, muscle weakness จึงนิยมใช้ทดแทนยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียมในระยะสั้นๆ ไม่เกินคราวละ 2 สัปดาห์ เมื่อควบคุมระดับฟอสฟอรัสได้แล้วจึงเลือกใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบต่อไป

b. **กลุ่มเกลือของแคลเซียม** ได้แก่ calcium carbonate, calcium acetate, calcium citrate กลุ่มเกลือของแคลเซียมนั้นนิยมใช้กันมาก เนื่องจากมีราคาไม่แพงและมีประสิทธิภาพดีในการจับฟอสเฟต calcium acetate มีประสิทธิภาพในการเป็นยาจับฟอสเฟตดีกว่า calcium carbonate เนื่องจากสามารถแตกตัวได้ทั้งในสภาวะกรดและด่าง ในขณะที่ calcium carbonate จะแตกตัวดีในสภาวะที่เป็นกรด ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มักมีการใช้ยาในกลุ่ม H_2-blocker ทำให้สภาวะความเป็นกรดในกระเพาะลดลง ในปริมาณของธาตุแคลเซียม (elemental calcium) ที่เท่ากัน calcium acetate จะรวมตัวกับฟอสเฟตได้ดีกว่า calcium carbonate แต่เนื่องจาก calcium acetate ละลายน้ำได้ดีกว่า จึงพบว่าเมื่อให้ยาในขนาดที่ควบคุมฟอสฟอรัสได้เท่าๆ กัน ความชุกของการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงหลังจากให้ยาสองชนิดนี้ไม่แตกต่างกัน ส่วน calcium citrate นั้นไม่นิยมมากนัก เนื่องจากอาจทำให้เกิดพิษจากอะลูมินัม จากการเพิ่มการดูดซึมอะลูมินัมจากทางเดินอาหาร

เมื่อมีการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ควรมีการติดตามระดับของแคลเซียมในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ซึ่ง K/DOQI ได้แนะนำระดับของแคลเซียมไว้ในช่วง 8.4 ถึง 9.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสไม่ควรเกิน 55 เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด calcification ในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยได้มีการแนะนำปริมาณของธาตุแคลเซียม (รวมทั้งปริมาณที่ได้รับจากอาหาร) ไม่เกิน 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน และหากผู้ป่วยมีระดับของแคลเซียมสูงกว่า 9.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ควรลดเหลือ 1,500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาจมีการควบคุมระดับของแคลเซียมให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เช่น การปรับ

ความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาล้างไต การปรับขนาดอนุพันธ์ของวิตามินดีที่ใช้ในการควบคุมระดับพาราไทรอยด์ และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ เมื่อผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 10.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนน้อยกว่า 150 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรด้วย [24]

c. Sevelamer hydrochloride (Renagel®) เป็นยาจับฟอสเฟตชนิดที่ไม่มีแคลเซียมหรืออะลูมินัมเป็นองค์ประกอบ โดยตัวยาเป็นพอลิเมอร์ประจุบวกที่จับกับฟอสเฟตโดยการกระบวนการแลกเปลี่ยนไอออน (ion exchange) ซึ่งนอกเหนือจากการใช้เป็นยาจับฟอสเฟตแล้ว ยังมีคุณสมบัติในการลดระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลอีกด้วย แต่ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งของการใช้ sevelamer คือภาวะ metabolic acidosis ที่เกิดจากกลไกในการแลกเปลี่ยนไอออนในการจับกับฟอสเฟต [25]

จากการศึกษา CARE study [26] ที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการเป็นยาจับฟอสเฟตของ sevelamer และ calcium acetate พบว่า sevelamer นั้นมีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในอยู่ในเกณฑ์ของ K/DOQI ได้ไม่ดีเท่า calcium acetate แต่พบว่าผู้ป่วยจะเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงน้อยกว่า ซึ่งอาจมีความเหมาะสมของการใช้ในผู้ป่วยฟอสเฟตในเลือดสูงที่มีระดับของแคลเซียมสูงร่วมด้วย การที่ตัวยาไม่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ เชื่อว่าทำให้ไม่มีการเพิ่มของปริมาณแคลเซียมที่ร่างกายจะได้รับ ทำให้ลดโอกาสในการเกิดสารประกอบระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่จะนำไปสู่การเกิด calcification โดยการศึกษา Treat-to-Goal พบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ sevelamer จะมีการดำเนินไปของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยล้างไต น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ [27] แต่อย่างไรก็ตามระดับของแคลเซียมที่สูงขึ้นไม่ได้เป็นปัจจัยเดียว ที่อาจมีผลต่อการดำเนินไปของโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด การที่ sevelamer มีความสามารถในการลดระดับของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลด้วย ทำให้ไม่อาจเปรียบเทียบการชะลอการดำเนินไปของโรคหัวใจหลอดเลือดกันได้โดยตรง อีกทั้งราคาที่สูงกว่าและประสิทธิภาพในการจับฟอสเฟตที่ไม่ดีเท่า ทำให้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ ยังคงเป็นทางเลือกแรกในการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีภาวะแคลเซียมสูงร่วมด้วย [25]

d. Lanthanum carbonate (Fosrenol®) เป็นยาจับฟอสเฟตชนิดใหม่ ที่ไม่มีแคลเซียมหรืออะลูมินัมเป็นองค์ประกอบ ยานี้สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและ

สามารถวัดระดับยาในเลือดได้ มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการจับฟอสเฟตที่เหนือกว่า calcium carbonate และยังมีผลดีต่อกระดูก (bone histology) อีกด้วย ซึ่งยังคงประสิทธิภาพภายหลังหยุดยาไปแล้ว 1 ปี อย่างไรก็ตามยังเป็นยาใหม่ที่ต้องการการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในระยะยาว และยังเป็นยาที่มีราคาสูงเมื่อเทียบกับยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ อาจเหมาะสมสำหรับกลุ่มผู้ป่วยเดียวกับ sevelamer คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงร่วมด้วย

4. **วิธีการอื่นๆ** เช่น การใช้กรดนิโคตินิก ที่อาจมีผลในการยับยั้ง Na/Pi co-transporter ในทางเดินอาหารและที่ไต ทำให้มีประสิทธิภาพในการลดระดับฟอสฟอรัสในเลือด การทดลองใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในผู้ป่วยล้างไต พบว่าให้ผลในการลดระดับฟอสฟอรัส และการเพิ่มระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญ [7]

2.5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของกรดนิโคตินิก

กรดนิโคตินิกหรือไนอะซิน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงในการรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดที่ใช้กันมานานกว่า 50 ปี โดยพบว่านอกเหนือจากการลดระดับของคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) หรือไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides) ได้แล้ว ยังเป็นยาในกลุ่มรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือด ที่สามารถเพิ่มระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) ได้มากที่สุด ถึงร้อยละ 20-30 [11] ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยป้องกันของการเกิดโรคแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด การเพิ่มเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลของกรดนิโคตินิกนั้นถือว่ามีประสิทธิภาพมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบราคากับยารักษาความผิดปกติของไขมันกลุ่มอื่นๆ [28]

กรดนิโคตินิก (nicotinic acid) หรือไนอะซิน (niacin) เป็นตัวยาในกลุ่มวิตามินบีชนิดวิตามินบีสาม ได้ถูกนำมาใช้เป็นยารักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดตั้งแต่ปี 1954 แต่เดิมยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัด แต่จากการศึกษาของ Wise [29] และ Tunaru [30] ในปี 2003 ได้ค้นพบตัวรับชนิด G protein-coupled ที่เซลล์ไขมัน (adipocyte) ซึ่งมีความสามารถจับกันได้ดีกับกรดนิโคตินิก

ตัวรับของกรดนิโคตินิก *(Nicotinic acid receptor) [29-31]*

ตัวรับของกรดนิโคตินิกเป็นตัวรับชนิด G protein-coupled โดยมีลิแกนด์ (ligand) คือ nicotinic acid, pyridazine-4-carboxylic acid, acipimox, 3-pyridine-acetic acid, 5-methyinicotinic acid และ pyrazine-2-carboxylic acid ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบว่าสารใดเป็น endogenous ligand สำหรับตัวรับนี้ โดยตำแหน่งของตัวรับของกรดนิโคตินิกอยู่บนโครโมโซม 12q24.31 ตัวรับของกรดนิโคตินิกแบ่งออกเป็น 3 families ได้แก่ HM74 (GPR109B), HM74A (GPR109A) และ GPR81 โดย HM74 จะมีความชอบ (affinity) ต่อกรดนิโคตินิกต่ำกว่า HM74A

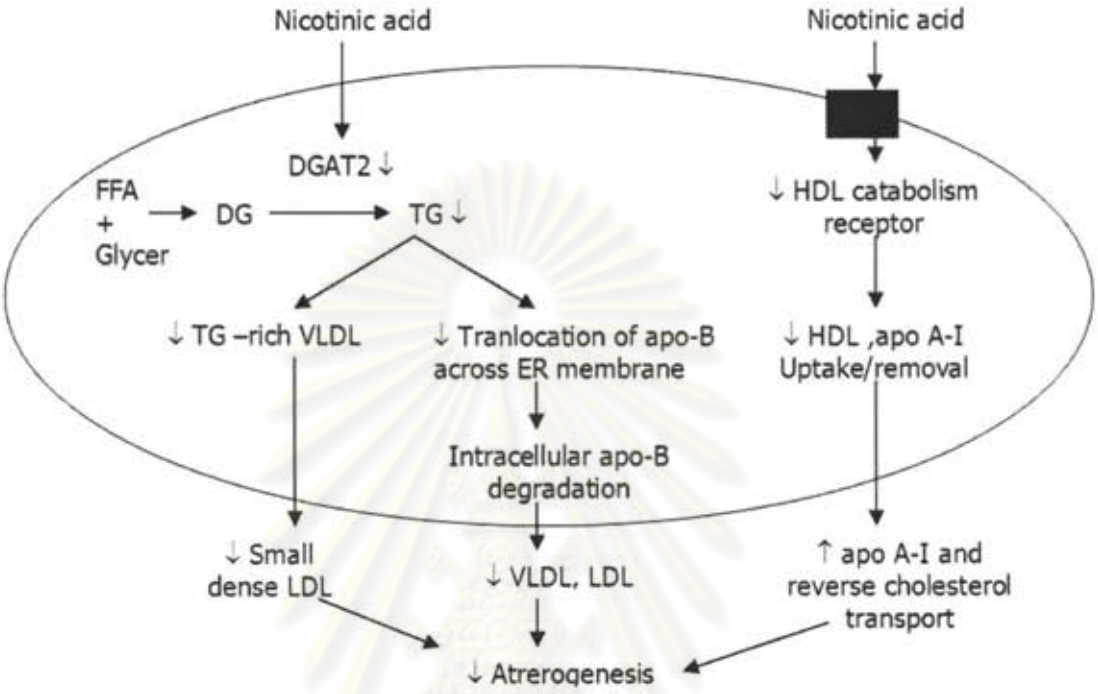
ปกติสามารถพบตัวรับของกรดนิโคตินิกได้ที่เซลล์ไขมัน ม้าม macrophage และ monocyte จากการศึกษาพบว่าการจับของ ligand กับตัวรับของกรดนิโคตินิกที่เซลล์ต่างกันมีผลทำให้เกิดการตอบสนองทางชีวภาพที่ต่างกัน เช่น เกิดการยับยั้งการสลายไขมันในเซลล์ไขมัน แต่ทำให้เกิดการกระตุ้นการหลั่ง prostaglandin D_2 ในเซลล์ที่ผิวหนัง ซึ่งทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนังภายหลังการรับประทานยา

กลไกการออกฤทธิ์ของกรดนิโคตินิก *[31, 32]*

กรดนิโคตินิกยับยั้งการสลายไขมัน (lipolysis) ในเซลล์ไขมัน ซึ่งโดยปกติกระบวนการสลายไขมันเพื่อเป็นพลังงานให้แก่เซลล์ต่างๆ นั้น จะเริ่มจากการเพิ่มขึ้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ซึ่งจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ protein kinase A (PKA) ให้เกิดการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้แก่ เอนไซม์ hormone-sensitive lipase (HSL) ที่จะไป hydrolysis ไตรกลีเซอไรด์ ได้เป็น non-esterified fatty acid (NEFA) และกลีเซอรอล เข้าไปสู่กระแสเลือด

ในเซลล์ตับ (hepatocytes) กรดนิโคตินิกสามารถยับยั้งเอนไซม์ diacylglycerol acyltransferase–2 (DGAT2) ได้โดยตรง เป็นผลให้มีการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ลดลง และเมื่อไตรกลีเซอไรด์ลดลงก็จะความเป็นไขมัน (lipidation) ของ apolipoprotein (Apo) B ทำให้สามารถผ่านเยื่อหุ้มของ endoplasmic reticular (ER) ได้ลดลง เพิ่มการทำลาย apo B ภายในเซลล์ และการลดการปล่อย very-low-density lipoprotein (VLDL) และอนุภาค (particles) ของ low-density lipoprotein (LDL) โดยหลักการแล้ว เมื่อมีการลดการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ อาจมีผล

ลดจำนวนอนุภาคของ VLDL1 ที่มีขนาดใหญ่และมีปริมาณไตรกลีเซอไรด์บรรจุอยู่มาก และลดการเกิดอนุภาค LDL ขนาดเล็กและมีความหนาแน่นสูง (small, dense LDL particles)



ภาพที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ที่เซลล์ตับของกรดนิโคตินิกในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ (ดัดแปลงจาก Kamanna, 2008) [32]

กรดนิโคตินิกยังมีผลยับยั้งที่ตัวรับที่ทำให้เกิดการสลาย HDL ที่เซลล์ตับ (hepatocyte HDL catabolism receptor) ซึ่งได้แก่เอนไซม์ β-chain adenosine triphosphate (ATP) synthase แต่ไม่ได้ยับยั้งตัวรับที่มีหน้าที่ในการกำจัด (scavenger receptor BI: SR-BI) กลไกต่างๆ นี้จะลดการทำลายของ HDL–apo A-I ทำให้ HDL มีอายุนานขึ้นและเพิ่มความเข้มข้นของ lipoprotein A-I HDL ด้วยเหตุนี้จึงเพิ่มกระบวนการขนส่งคอเลสเตอรอลกลับมาที่ตับ (reverse cholesterol transport) และกลไกเหล่านี้เองที่นำไปสู่การลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherogenesis)

ส่วนนิโคตินามายด์หรือไนอะซินามายด์ (nicotinamide or niacinamide) นั้นเป็นอนุพันธ์ในรูปเอไมด์ของกรดนิโคตินิก แต่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะขาดวิตามินบีสาม หรือกลุ่มอาการ pellagra เท่านั้น เพราะนิโคตินามายด์ไม่ได้มีฤทธิ์ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

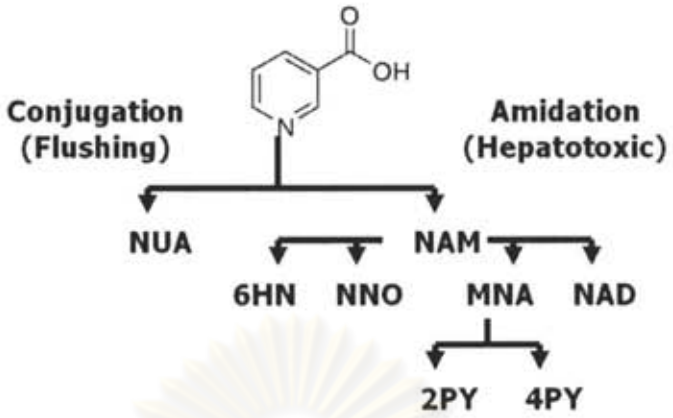
เภสัชจลนศาสตร์ของกรดนิโคตินิก [13, 33, 34]

เมื่อรับประทานกรดนิโคตินิก จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร และเกิด first-pass metabolism ที่ตับอย่างมากและรวดเร็วเช่นกัน โดยจะมีวิถีของการเมแทบอลิซึม (metabolic pathway) อยู่สองทาง ตามอัตราการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ซึ่งขึ้นกับรูปแบบของยาเม็ดที่รับประทานที่มีอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญต่างๆ กัน

ยาเม็ดนิโคตินิกที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน สามารถแบ่งตามอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้เป็น 3 แบบ

1. **ชนิดออกฤทธิ์ทันที** (crystalline, Immediate release) เป็นรูปแบบที่มีจำหน่ายมาแต่เดิมและยังมีจำหน่ายอยู่ การปลดปล่อยตัวยาสำคัญทั้งหมดในคราวเดียวประมาณ 500 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง โดยให้ระดับยาสูงสุดในซีรัมภายใน 30 ถึง 60 นาที ทำให้มีอาการร้อนวูบวาบจากยามาก และเป็นทุกๆ ครั้งของการรับประทานยา ยามีจำหน่ายในขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม การรับประทานจะต้องค่อยๆ เพิ่มขนาดยาไปจนถึงขนาดที่ให้ผลในการรักษาและเป็นขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการร้อนวูบวาบได้ สามารถรับประทานได้ในขนาดสูงสุด คือ 6,000 มิลลิกรัม โดยต้องแบ่งรับประทานวันละ 2-3 ครั้ง

2. **ชนิดออกฤทธิ์นานแบบ** sustained-release **หรือ** long acting เป็นรูปแบบที่ออกแบบมาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของกรดนิโคตินิก คือ อาการร้อนวูบวาบภายหลังรับประทานยา โดยตัวยาจะปลดปล่อยออกมาหมดในเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง คือประมาณ 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงตามแต่ผลิตภัณฑ์ แต่อย่างไรก็ตาม กรดนิโคตินิกในรูปแบบออกฤทธิ์นานนั้น ไม่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เนื่องจากไม่ให้ประสิทธิภาพที่ดีพอในการเพิ่มระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล การลดลงของไตรกลีเซอไรด์ และยังเพิ่มพิษต่อตับ เพราะการเมแทบอลิซึมที่ทำให้เกิดเมแทบอไลต์ที่เป็นพิษ อันเนื่องมาจากอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาที่ไม่เหมาะสมด้วย



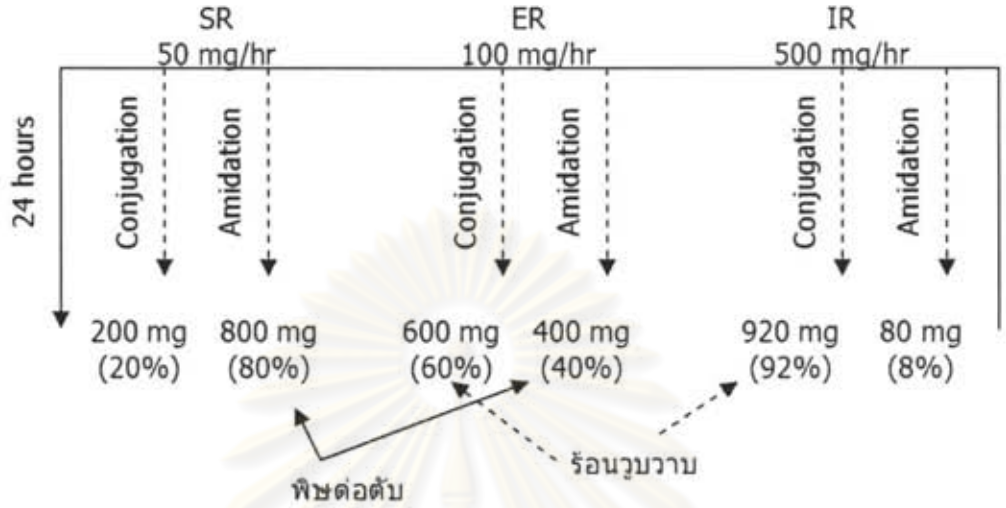
NUA = nicotinuric acid, NAM = nicotinamide, 6HN = 6-hydroxy-nicotinamide, MNA = N-methylnicotinamide, NAD = nicotinamide adenine dinucleotide, NNO = nicotinamide-N-oxide, 2PY = N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide, 4PY = N-methyl-4-pyridone-5-carboxamide

ภาพที่ 4 วิถีการเมแทบอลิซึมของกรดนิโคตินิก (ดัดแปลงจาก McKenney, 2004) [33]

การเมแทบอลิซึมของกรดนิโคตินิกนั้น มี 2 วิถี คือวิถีการจับคู่กับไกลซีน (glycine conjugation) ได้เป็น nicotinuric acid นำไปสู่การหลั่งสารพรอสตาแกลนดินและการเกิดอาการร้อนวูบวาบ ส่วนอีกวิถีหนึ่งคือการเติมหมู่เอไมด์ (amidation pathway) จะทำให้ได้ nicotinamide และถูกเมแทบอลิซึมต่อโดยกระบวนการออกซิเดชัน-รีดักชัน เป็นเมแทบอไลต์พวกไพริมิดีน (pyrimidine metabolites) หลายชนิดที่เป็นพิษต่อตับ ซึ่งวิถีที่ได้ nicotinamide นั้น เป็นวิถีที่มีสัมพรรคภาพหรือความชอบจับสูง (high affinity) แต่มีความจุหรือความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาต่ำ (low capacity) หากการปลดปล่อยตัวยามากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง วิถีนี้จะเกิดการอิ่มตัว ดังนั้นกรดนิโคตินิกในรูปแบบออกฤทธิ์นานจึงก่อให้เกิด nicotinamide และเมแทบอไลต์ที่เกิดพิษต่อตับมากแต่ไม่ค่อยเกิดอาการร้อนวูบวาบ ส่วนรูปแบบออกฤทธิ์ทันที เมื่อตัวยาถูกปลดปล่อยออกมาในครั้งเดียวทำให้วิถี nicotinamide เกิดการอิ่มตัว และเกิดวิถี nicotinuric acid อย่างรวดเร็วทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบค่อนข้างมาก ทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดลง

3. **ชนิดออกฤทธิ์นานแบบ** extended-release **หรือ** prolonged-release ออกแบบมาเพื่อแก้ไขปัญหาของยาเม็ดในรูปแบบออกฤทธิ์นาน แบบ sustained-release หรือ long acting คือสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งภาวะร้อนวูบวาบและอาการไม่พึงประสงค์ต่อตับ โดยอัตราการปลดปล่อยตัวยาจะอยู่ระหว่าง 2 แบบแรก คือ ประมาณ 100 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง พบระดับยาสูงสุดในพลาสมาในเวลาประมาณ 4 ถึง 5 ชั่วโมง ตัวยาสำคัญจะถูกดูดซึมทั้งหมด

ภายใน 8 ถึง 12 ชั่วโมง โดยร้อยละ 40 ของกรดนิโคตินิกจะผ่านวิถี nicotinamide และอีกร้อยละ 60 จะผ่านวิถี nicotinuric acid



SR = sustained release, ER= extended release, IR = immediate release

ภาพที่ 5 ภาพจำลองปริมาณการเกิดวิถีเมแทบอลิซึมทั้งสองทางของกรดนิโคตินิกรูปแบบต่างๆ (ดัดแปลงจาก Pieper, 2003) [15]

ยารูปแบบออกฤทธิ์นานชนิด extended-release นี้สามารถรับประทานได้สะดวกเพียงวันละครั้งเดียว ซึ่งจะช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย การรับประทานจะเริ่มจากขนาดต่ำที่สุด คือ 375 มิลลิกรัม วันละครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดทุกๆ 1 ถึง 2 สัปดาห์ เป็น 500, 750, 1,000, 1,500 มิลลิกรัม จนถึงขนาดสูงสุด คือ 2,000 มิลลิกรัมสำหรับผู้ป่วยปกติ และ 1,000 มิลลิกรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดที่ให้ผลในการรักษาและการเกิดอาการร้อนวูบวาบของผู้ป่วยด้วย

ภายหลังเมแทบอลิซึม กรดนิโคตินิกจะถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ร้อยละ 60 ถึง 88 ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและรูปเมแทบอไลต์

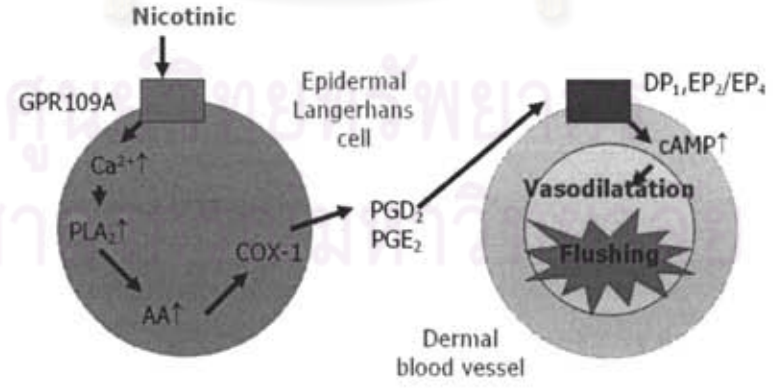
กลไกของกรดนิโคตินิกที่เกี่ยวข้องกับการลดฟอสฟอรัสในซีรัม

จากการศึกษาหลายการศึกษาในสัตว์ทดลอง [12, 35, 36] ที่พบว่า nicotinamide ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรดนิโคตินิก สามารถยับยั้งที่ Na Pi-2b และ Na Pi-2a sodium-dependent phosphate co-transporters ทำให้เกิดการลดการดูดซึมกลับของฟอสฟอรัสจากทางเดินอาหาร เป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาเกี่ยวกับการใช้กรดนิโคตินิกเพื่อการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัม นอกเหนือไปจากกลไกหลักในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

2.6 อาการไม่พึงประสงค์ของกรดนิโคตินิก

ปัญหาที่สำคัญของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์ทันที (immediate release) นั้นคือ ขนาดที่ต้องใช้ในขนาดสูงและใช้ยาวันละหลายครั้ง อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา ได้แก่ ภาวะร้อนวูบวาบ (hot flushing) การร้อนแดงของผิวหนัง เป็นเหตุให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เกิดไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ทำให้ความนิยมในการใช้ยานี้น้อยลงไป [13]

การเกิดภาวะร้อนวูบวาบหรือการร้อนแดงของผิวหนังจากกรดนิโคตินิกนั้น เกิดจากกลไกการกระตุ้นผ่านตัวรับของนิโคตินิก ชนิด G protein–coupled receptor 109A ให้มีการหลั่งสารพรอสตาแกลนดิน ดี 2 และ อี 2 (prostaglandins D2 and E2) ที่กลุ่มเซลล์แลงเกอร์-ฮานส์ (Langerhans cells) ในชั้นใต้ผิวหนัง [32, 37]



AA, arachidonic acid; COX-1, cyclooxygenase-1; PGD2, prostaglandin D2; PGE2, prostaglandin E2; PLA2, phospholipase A2.

ภาพที่ 6 กลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนังจากกรดนิโคตินิก

(ดัดแปลงจาก Bodor,2008) [37]

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ของนิโคตินิก เป็นรูปแบบการปลดปล่อยเพื่อให้ออกฤทธิ์นาน (extended-release nicotinic acid) เพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาได้วันละครั้ง และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ อาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนัง ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) โดยยังมีประสิทธิผลในการรักษาเช่นเดิม [13-16]

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่มีการรายงาน [28, 34, 38] ได้แก่

อาการที่พบโดยทั่วไป คือ ร้อยละ 1 ได้แก่ ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แน่นท้อง ผื่น คัน

อาการที่พบน้อย ประมาณ ร้อยละ 0.1 ได้แก่ วิงเวียน ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น หายใจถี่ เหงื่อออก อ่อนเพลีย ไม่มีแรง การเพิ่มของเอนไซม์ตับ การเพิ่มของน้ำตาลในเลือด การเพิ่มของกรดยูริก การลดลงของเกล็ดเลือด การเพิ่มของ prothrombin time การเพิ่มของเอนไซม์ในกล้ามเนื้อ (creatine phosphokinase) และการลดลงของฟอสฟอรัสในเลือด

อาการที่พบน้อยมาก ร้อยละ 0.1-0.01 ได้แก่ glucose intolerance นอนไม่หลับ กระวนกระวาย เป็นลมหมดสติ อาการชา รบกวนการมองเห็น ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตลดลงในขณะเปลี่ยนท่าทาง มีน้ำมูก อาการบวมบริเวณใบหน้า ผื่นพุพอง เป็นตะคริวที่ขา กล้ามเนื้อผิดปกติ ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และเจ็บหน้าอก

อาการที่ไม่ค่อยปรากฏ น้อยกว่าร้อยละ 0.01 ได้แก่ อาการแพ้ยา ความอยากอาหารลดลง เกาต์ ไมเกรน การทำงานของตาผิดปกติ

ซึ่งอาการเหล่านี้ล้วนเป็นอาการที่สัมพันธ์กับขนาดยา [28]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.7 งานวิจัยกรดนิโคตินิกกับภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง

นอกเหนือจากประสิทธิผลในการรักษาภาวะไขมันในเลือดที่ผิดปกติ การศึกษาในสัตว์ทดลองทำให้ทราบว่า ผลในการลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดของอนุพันธ์ของนิโคตินิกเกิดจากกลไกยับยั้งที่ Na Pi-2b และ Na Pi-2a sodium-dependent phosphate co-transporters ทำให้เกิดการลดการดูดซึมกลับของฟอสฟอรัสจากทางเดินอาหาร [12]

การศึกษาของ Sampathkumar และคณะ [9] เพื่อศึกษาผลของการใช้กรดนิโคตินิกในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือดในผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือด โดยคัดเลือกผู้ป่วยโรคไตที่รับการล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดที่มีระดับของฟอสฟอรัสในเลือดก่อนการฟอกเลือดสูงกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวนทั้งหมด 34 คน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีค่าเฉลี่ยของการล้างไตเฉลี่ย 8.7 เดือน ผู้ป่วยทุกคนรับการล้างไตสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และใช้น้ำยาล้างไตชนิดที่มีความเข้มข้นของแคลเซียม 3 มิลลิอิควิวาเลนท์ต่อลิตร โดยผู้ป่วยจะต้องหยุดยาจับฟอสฟอรัสและอนุพันธ์ของวิตามินดีที่ใช้อยู่เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มการวิจัย จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานขนาด 375 มิลลิกรัมพร้อมมื้ออาหารวันละครั้ง และจะเพิ่มเป็นวันละ 2 ครั้ง หากระดับฟอสฟอรัสในเลือดเมื่อใช้ยาผ่านไป 2 สัปดาห์แล้วยังสูงกว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จากนั้นทำการวัดระดับของแคลเซียม ฟอสฟอรัสในเลือดและ alkaline phosphatase ที่ 8 สัปดาห์หลังจากเริ่มยา จากนั้นหยุดยาแล้วทำการวัดระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดซ้ำเมื่อผ่านไป 2 สัปดาห์ พบว่าระดับฟอสฟอรัสในเลือดโดยเฉลี่ยมีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดลงจาก 7.7 ± 1.5 เป็น 5.6 ± 1.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.001$) โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มย่อยที่ต่างกันที่แบ่งตามกลุ่มอายุ เพศ โรคที่เป็น และระยะเวลาของการฟอกเลือด โดยมีผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่ต้องเพิ่มยาเป็น 750 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมในเลือดนั้นพบว่าเพิ่มขึ้นจาก 8.1 ± 1.0 เป็น 8.5 ± 1.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.015$) และระดับของ alkaline phosphatase ลดลงจาก 107 ± 66 เป็น 82 ± 46 IU ต่อลิตร ($p < 0.001$) ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ลมพิษชนิดไม่รุนแรง

อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดย Musso และคณะ [39] ที่ศึกษาการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดโดยเน้นกลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ในการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยล้างไตจำนวน 18 คน โดยเป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 15 คน และผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดจำนวน 3 คน โดยใช้ยาในขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ

ครั้งเป็นเวลานาน 6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดจำนวน 1 คนที่ไม่สามารถทนด้วยอาการร้อนวูบวาบที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาได้และต้องออกจากการวิจัย แต่ไม่พบอาการในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยจะได้รับ แอสไพรินขนาด 200 มิลลิกรัมก่อนได้รับกรดนิโคตินิก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 6 เดือน พบว่าระดับฟอสฟอรัสในเลือดโดยเฉลี่ยของผู้ป่วย ไม่แตกต่างจากเริ่มการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ โดยระดับฟอสฟอรัสเปลี่ยนแปลงจาก 6.7 ± 1.2 เป็น 7.2 ± 1.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร Musso และคณะจึงสรุปจากผลการวิจัยครั้งนี้ว่ากรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันนั้น ไม่มีประสิทธิผลในการลดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

Muller และคณะ [7] ได้ทำการวิจัยโดยให้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในผู้ป่วยล้างไตจำนวน 20 คน เพื่อดูผลทั้งในด้านการลดระดับฟอสฟอรัสและเพิ่มระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในเลือด โดยเป็นผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดจำนวน 19 คน และผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 1 คน ให้ยาในขนาดเริ่มต้น 375 มิลลิกรัมต่อวัน และทำการปรับเพิ่มขนาดยาทุกๆ 2 สัปดาห์เป็น 500, 1000, 1,500 จนถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่สามารถทนยาได้ในขนาดยาที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 17 คนถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูล ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยสามารถทนยาได้ที่ขนาดยาเฉลี่ย 1,470 ± 110 มิลลิกรัมต่อวัน และสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดได้จาก 7.2 ± 0.5 เป็น 5.9 ± 0.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.015$) และ ระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลเพิ่มจาก 40 ± 3.2 เป็น 59 ± 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (34%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0005$)

การศึกษาแบบสังเกต ในผู้ป่วย 9 คน ของ Valencia และคณะ [6] ที่ทำการวิจัยเพื่อหาความปลอดภัยและประสิทธิผลในการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีไขมันในเลือดสูงและมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงระดับของไขมันในเลือด ด้วยการควบคุมอาหารหรือการใช้ยาลดไขมันในกลุ่ม statins หรือ fibrates หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดระดับฟอสฟอรัสให้ต่ำกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรด้วยการควบคุมอาหารและรับประทานยาจับฟอสเฟต ได้แก่ ยา aluminum hydroxide, กลุ่มเกลือของแคลเซียม หรือ sevelamer เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนจะได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานวันละครั้ง โดยเริ่มจากยาในขนาด 500 มิลลิกรัม แล้วทำการปรับขนาดยา โดยขนาดยาสูงสุดที่จะได้รับคือ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และได้รับ aspirin 100 มิลลิกรัมก่อนทานยา 1 ชั่วโมง ทำการติดตามเป็นเวลานาน 8 เดือน ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการศึกษาทั้งหมด 9 คน ระยะเวลาเฉลี่ยของการล้างไตเท่ากับ 34 เดือน เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดจำนวน 3 คน และ

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 6 คน ในการศึกษานี้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาตามคำแนะนำได้ 100% พบว่าระดับของฟอสฟอรัสจากเริ่มต้น 6.46 ± 0.53 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ลดลงที่เดือนที่ 4 เท่ากับ 4.37 ± 0.63 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p > 0.05$) และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เดือนที่ 8 เท่ากับ 3.94 ± 0.76 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.01$) ระดับของคอเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เดือนที่ 4 และ 8 ระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 45.56 ± 5.62 เป็น 50.22 ± 5.56 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรที่เดือนที่ 8 ส่วนระดับของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนนั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี 2008 Cheng และคณะ [10] ได้ทำ randomized, double-blind, placebo-controlled trial และเป็นการศึกษาแบบไขว้ (cross-over study) เพื่อศึกษาผลของ niacinamide ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จำนวน 33 คน โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ทำการสุ่มให้ได้รับ niacinamide หรือยาหลอกในขนาดตั้งแต่ 500 มิลลิกรัมและค่อยๆ ปรับเพิ่มจนสูงสุด 1,500 มิลลิกรัม เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จากนั้นผ่านช่วงเวลาเพื่อรอให้ผลตกค้างหายไป 2 สัปดาห์ แล้วได้รับยาต่างชนิดจากที่เคยได้รับในช่วงแรกเป็นเวลาอีก 8 สัปดาห์ โดยตลอดเวลามีการควบคุมขนาดยาของยาจับฟอสเฟตและอนุพันธ์วิตามินดีที่ผู้ป่วยกำลังได้รับ ผลการศึกษาพบว่าข้อมูลในช่วงที่ผู้ป่วยได้รับ niacinamide มีระดับฟอสฟอรัสลดลงจาก 6.26 เป็น 5.47 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงที่ได้รับยาหลอก ส่งผลให้ผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสลดลงอย่างมีนัยสำคัญด้วย ในขณะที่ระดับของแคลเซียมในซีรัม พาราไทรอยด์ฮอร์โมน กรดยูริก จำนวนเกล็ดเลือด ไตรกลีเซอไรด์ แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และคอเลสเตอรอลรวมนั้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองช่วง นอกจากนั้นถึงแม้จะเชื่อว่า niacinamide ไม่ได้มีผลต่อระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลเหมือนการได้รับกรดนิโคตินิก แต่ช่วงที่ได้รับ niacinamide กลับพบว่าระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลสูงขึ้นจาก 50 เป็น 61 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรด้วย และเมื่อทำการวิเคราะห์ย่อยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย 25 ราย ที่มีความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 พบว่าระดับของฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยมีการลดลงจาก 6.45 เป็น 5.28 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลสูงขึ้นจาก 49 เป็น 58 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ niacinamide ได้แก่ อาการท้องเสียและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างช่วงที่ได้รับ niacinamide และช่วงที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษาที่ผ่านมา ส่วนมากพบว่ากรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดได้ แต่กลุ่มผู้ป่วยล้างไตส่วนใหญ่ที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือด และการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเพียงอย่างเดียวยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ที่อาจเกิดเนื่องจากขนาดยาที่ใช้ต่ำเกินไป ผู้ป่วยในแต่ละการวิจัยไม่ได้มีการควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานให้สม่ำเสมอ และยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย ที่อาจมีความทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างไปจากกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีการศึกษา นอกจากนั้นยังไม่เคยมีการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trial สำหรับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานมาก่อน การวิจัยในครั้งนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษารูปแบบ randomized controlled trial โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับกรดนิโคตินิก หรืออยู่กลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงได้รับการรักษาตามมาตรฐาน และผู้ป่วยมีการควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหาร รวมทั้งบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารอย่างสม่ำเสมอร่วมด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากร

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไต และมีฟอสฟอรัสในเลือดสูง และ/หรือมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ที่รับการรักษาที่แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย หลังจากที่ผู้ป่วยผ่านระยะคัดกรอง ได้แก่ การควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารและการเขียนบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารเป็นเวลา 1 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการล้างไตหรือผู้ป่วยล้างไตที่ติดตามการรักษาที่ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก หน่วยไตเทียม คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมีอายุ 20 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องหรือล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดมาอย่างน้อย 6 เดือน
3. ผู้ป่วยได้รับการล้างไตอย่างเพียงพอ ได้แก่

<u>ผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือด</u> ผู้ป่วยล้างไต 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาของการล้างไตครั้งละ 4 ชั่วโมง ใช้อัตราการไหลของเลือดอย่างน้อย 300 มิลลิลิตรต่อนาที และ Kt/V มากกว่า 1.2 หรือ ผู้ป่วยล้างไต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ที่มี Kt/V มากกว่า 1.8

<u>ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง</u> ผู้ป่วยต้องมี total weekly Kt/V มากกว่าหรือเท่ากับ 2 และ total weekly creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ลิตรต่อ 1.73 ตารางเมตร

4. ผู้ป่วยยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยกรดนิโคตินิกมาก่อน ภายใน 90 วัน ก่อนเริ่มการวิจัย

5. ผู้ป่วยมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมมากกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และมีความผิดปกติของไขมันในเลือด (ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวมมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ ไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ เอชดีแอล-คอเลสเตอรอลน้อยกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) [40] ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

6. ผู้ป่วยมีระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดไม่เกิน 800 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร

7. ผู้ป่วยให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ตามหนังสือแจ้งเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยมีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. เป็นโรคมะเร็ง
2. มีภาวะการทำงานของตับผิดปกติ (เอนไซม์ตับสูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติ)
3. มีแผลในทางเดินอาหาร หรือกำลังมีภาวะเลือดออก
4. เป็นโรคเกาต์ที่กำลังมีอาการกำเริบ
5. เป็นโรคเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้
6. แพ้ต่อยาที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ กรดนิโคตินิกหรือแอสไพริน
7. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.2 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การศึกษาแบบสังเกต ในผู้ป่วย 9 คน ของ Valencia และคณะ [6] ที่ทำการวิจัยเพื่อหาความปลอดภัยและประสิทธิผลในการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีไขมันในเลือดสูงและมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง โดยเริ่มจากยาในขนาด 500 มิลลิกรัมวันละครั้ง แล้วทำการปรับขนาดยา โดยขนาดยาสูงสุดที่จะได้รับคือ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ทำการติดตามเป็นเวลานาน 8 เดือน พบว่าระดับของฟอสฟอรัสจากเริ่มต้น 6.46 ± 0.53 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อจบการศึกษาที่เดือนที่ 8 เท่ากับ 3.94 ± 0.76 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ($p < 0.01$)

กำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% และอำนาจในการทดสอบเท่ากับ 90%

$$Z_{\alpha(0.05,2-tailed)} = 1.96$$

$$Z_{\beta(0.1,1-tailed)} = 1.28$$

การศึกษาในครั้งนี้ต้องการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน [41] โดยเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับฟอสฟอรัสในเลือดระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

สูตรได้แก่ $$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{D^2}$$

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาประสิทธิผลของกรดนิโคตินิกในการลดระดับฟอสฟอรัสแบบ randomized controlled trial มาก่อน ดังนั้น S (standard deviation) นำมาจากการศึกษาของ Valencia ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับยาไป 8 เดือน ซึ่งถือเป็นตัวแทนของกลุ่มทดลองที่ได้รับยา เท่ากับ 0.76 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ D (effect size) คือ ความแตกต่างของระดับฟอสฟอรัสในเลือดที่จะยอมรับว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ในที่นี้เท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

คำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 S^2}{D^2}$$

$$= \frac{2 \times (1.96 + 1.28)^2 \times 0.76^2}{1^2}$$

$$= 12.127$$

ดังนั้นต้องการผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม กลุ่มละ 13 คน อาจมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้จนสิ้นสุดการวิจัยอีกประมาณร้อยละ 10 ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้ต้องการตัวอย่างในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม อย่างน้อยกลุ่มละ 14 คน

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เอกสารชี้แจงข้อมูลการวิจัย
2. หนังสือแจ้งเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
3. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
4. แบบบันทึกอาหาร (3 days food record)
5. ยาเม็ดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน (prolonged-release tablet)

   ชื่อการค้า: Niaspan® (ไนอะสแปน®) ขนาด 375 และ 500 มิลลิกรัม

   ส่วนประกอบ: nicotinic acid ขนาดเม็ดละ 375 และ 500 มิลลิกรัม

   ผลิตโดย: บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด (USA)

   ทะเบียนยา: ได้รับทะเบียนแบบมีเงื่อนไข (NC) ข้อมูล ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2551 เลขทะเบียนยา 1C 1/51 (NC), 1C 2/51 (NC) ตามลำดับ

   ข้อบ่งใช้ที่ได้รับอนุมัติ: ใช้เพื่อเสริมกับการออกกำลังกาย และการควบคุมอาหารในการลดระดับ elevated TC, LDL-C, Apo B และ TG และเพิ่ม HDL-C ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) และ mixed dyslipidemia (Frederickson Types IIa and IIb), เมื่อการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวไม่ได้ผล

6. ยาหลอกที่มีส่วนประกอบหลัก คือ แลคโตส ขนาด 375 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม และมีรูปแบบเหมือนยาจริง

7. ยาเม็ดแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัม
8. คำแนะนำการรับประทานยา
9. แผ่นพับความรู้เกี่ยวกับฟอสฟอรัสและไขมันในอาหาร
10. แบบประเมินอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของ Naranjo (Naranjo's algorithm)

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

3.4.1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการ ดำเนินการวิจัยที่เหมาะสมรัดกุม

2. เสนอโครงร่างการวิจัยเพื่อพิจารณาทางด้านจริยธรรม และได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เลขที่ 1770/2551 เมื่อวันที่ 24 ธันวาคม 2551

3. ประสานงานกับหน่วยงานภายในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ได้แก่ แผนกโรคไต แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก และแผนกเวชระเบียนและสถิติ เพื่อขอความร่วมมือในการดำเนินโครงการ และเพื่อให้การเก็บข้อมูลมีความสะดวกและสมบูรณ์มากที่สุด

4. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.4.2 การดำเนินการวิจัย

3.4.2.1 การคัดกรองผู้เข้าร่วมการวิจัย (Screening Period)

1. ผู้ป่วยที่รับการล้างไตหรือผู้ป่วยล้างไตที่ติดตามการรักษา ณ แผนกโรคไตกองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก คลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา และมูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ ที่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย

2. ผู้ป่วยให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ในหนังสือแจ้งเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำในการควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหาร ให้อยู่ในช่วง 800 ถึง 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และวิธีการบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหาร โดยนักโภชนาการ

4. ผู้ป่วยจะได้รับการทบทวนประวัติการใช้ยา คำแนะนำในการใช้ยา การแก้ปัญหาในการใช้ยาโดยเภสัชกร

5. ผู้ป่วยได้รับการประเมินปริมาณฟอสฟอรัสในเลือด และในอาหารที่รับประทาน ว่าสามารถควบคุมปริมาณฟอสฟอรัส และสามารถบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานได้อย่างถูกต้อง สม่ำเสมอ เมื่อผ่านการควบคุมอาหารไป 4 สัปดาห์

6. ผู้ป่วยที่สามารถควบคุมปริมาณฟอสฟอรัส และสามารถบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานได้อย่างถูกต้องสม่ำเสมอ ตลอด 4 สัปดาห์ แต่ยังคงมีระดับของฟอสฟอรัสในซีรัมมากกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจะเข้าสู่ขั้นตอนของการรักษา

3.4.2.2 **การรักษา** (Treatment Period)

1. ผู้ป่วยจะได้รับการสัมภาษณ์ข้อมูลเพิ่มเติมจากการเก็บข้อมูลในเวชระเบียน

2. ผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม โดยวิธี blocked randomization โดยทำการจับฉลากให้กรดนิโคตินิกหรือยาหลอกเป็นยา A และ B โดยผู้วิจัยไม่สามารถว่ายาใดเป็น A และ B จากนั้นทำการสุ่มลำดับของการได้รับยาโดยการสลับยา A และ B แบบสุ่มเป็นกลุ่มๆ กลุ่มละ 4 ราย (block of four) ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะทดลองจะได้รับยา A หรือ B ตามลำดับที่สุ่มเรียงไว้ โดยผู้วิจัย ผู้ป่วย แพทย์ และพยาบาลที่ดูแลผู้ป่วยไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้รับยาจริงหรือยาหลอก (double blinding)

3. ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบาย ในการรับประทานกรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน หรือยาหลอก วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน โดยเริ่มยาจากขนาดเริ่มต้น 375 มิลลิกรัม แล้วค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้น สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนได้ขนาดยาสูงสุด 1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน หรือขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ โดยไม่เกิดอาการร้อนวูบวาบรุนแรง

กรณีผู้ป่วยเริ่มมีอาการร้อนวูบวาบจนไม่สามารถทนอาการได้ เมื่อมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะได้รับยาแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัม 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเย็นทันที (หากผู้ป่วยใช้ยาแอสไพรินจะมีการบันทึกข้อมูลเพิ่มเติม) แต่หากได้รับยาแอสไพรินร่วมด้วยแล้วยังมีอาการร้อนวูบวาบรุนแรงโดยไม่สามารถทนได้ ผู้ป่วยจะได้รับการลดขนาดยาลงเหลือขนาดก่อนหน้าที่จะมีการปรับขนาด และรับประทานยาในขนาดดังกล่าวต่อไปจนครบ 12 สัปดาห์

โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ยังคงได้รับการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟตตามมาตรฐาน และการใช้คำแนะนำปรึกษาเรื่องการใช้ยาจากเภสัชกร และคำแนะนำด้านโภชนาการจากนักโภชนาการ

ตารางที่ 3.1 ขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับในแต่ละสัปดาห์

ระยะเวลา	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม
สัปดาห์ที่ 1	Niaspan® 375 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน	ยาหลอกเม็ดเล็ก 1 เม็ด ก่อนนอน
สัปดาห์ที่ 2	Niaspan® 500 มิลลิกรัม 1 เม็ด ก่อนนอน	ยาหลอกเม็ดใหญ่ 1 เม็ด ก่อนนอน
สัปดาห์ที่ 3	Niaspan® 375 มิลลิกรัม 2 เม็ด ก่อนนอน	ยาหลอกเม็ดเล็ก 2 เม็ด ก่อนนอน
สัปดาห์ที่ 4-12	Niaspan® 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด ก่อนนอน	ยาหลอกเม็ดใหญ่ 2 เม็ด ก่อนนอน

4. หลังจากรับประทานยาครบ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยหยุดการรักษาด้วยกรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นานหรือยาหลอก และได้รับการติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อไปอีก 2 สัปดาห์

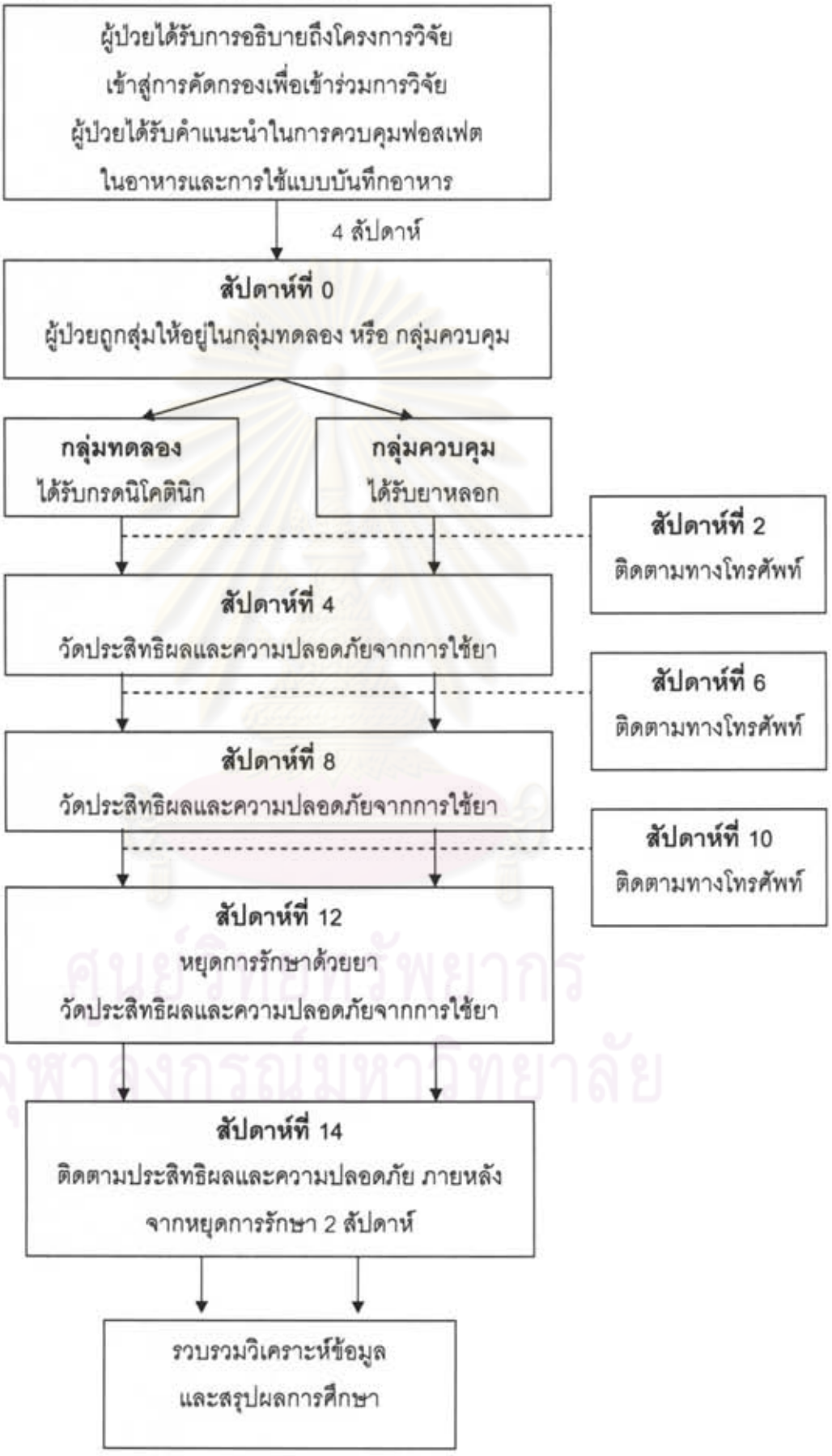
5. ตลอดระยะเวลาของการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยไม่ควรได้รับการปรับขนาดการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟต อนุพันธ์ของวิตามินดี และยาลดไขมันในเลือดที่ใช้อยู่ หากมีความจำเป็นให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ และจะมีการบันทึกการเปลี่ยนแปลงทุกครั้ง

6. ตลอดระยะเวลาของการรักษา ผู้ป่วยไม่ควรได้รับการปรับเปลี่ยนคำสั่งของการล้างไต (dialysis prescription) หากมีความจำเป็นให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ และจะมีการบันทึกการเปลี่ยนแปลงทุกครั้ง

7. ตลอดระยะเวลาของการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยต้องควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารตามคำแนะนำของนักโภชนาการ และบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานในแบบบันทึก อย่างถูกต้อง สม่ำเสมอ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินการวิจัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.5 การประเมินผล

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดเพื่อติดตามการรักษาเดือนละ 1 ครั้ง ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บตัวอย่างเลือด ครั้งละ 10 มิลลิลิตร จำนวน 6 ครั้ง เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลประสิทธิผลและติดตามความปลอดภัย โดยตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยทุกรายจะถูกส่งไปวิเคราะห์ที่หน่วยวิจัยกองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แต่ละครั้งของการติดตามเภสัชกรจะเป็นผู้ติดตามความร่วมมือในการใช้ยา ทบทวนวิธีการใช้ยาและติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

ในระหว่างการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการรักษาทางโทรศัพท์โดยเภสัชกรเพื่อติดตามความร่วมมือในการใช้ยา ทบทวนวิธีการใช้ยา และติดตามประเมินอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย ทุก 2 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยสามารถซักถามเพิ่มเติม หรือแจ้งปัญหาที่พบระหว่างการใช้ยา รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการใช้ยา

เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยจะได้พบแพทย์ตามเวลาที่นัดไว้ และได้รับการประเมินประสิทธิผลการรักษาและความปลอดภัยจากการใช้ยาจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สมุดบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหาร และการสัมภาษณ์ผู้ป่วย

ความร่วมมือในการใช้ยา จะประเมินจากการซักถามผู้ป่วยว่าลืมรับประทานยาหรือไม่ และจากหลักฐานการนับจำนวนเม็ดยาที่เหลือ นำมาคิดเป็นร้อยละของความร่วมมือในการรักษา โดย

ร้อยละของความร่วมมือ = (จำนวนยาที่ผู้ป่วยใช้ไป / จำนวนที่ควรใช้จริง) x 100

หากร้อยละของความร่วมมือน้อยกว่าร้อยละ 90 จะถือว่าผู้ป่วยไม่มีความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งจะนำไปประกอบในขั้นตอนการวิเคราะห์ผลการวิจัยต่อไป

ประสิทธิผลในการรักษา จะประเมินจาก Serum phosphate, Ca x P product, TC, LDL-C, TG และ HDL-C ในเลือดที่เปลี่ยนแปลงจากการรักษาด้วยกรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน โดยกำหนดความมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 0.05 และ อำนาจในการทดสอบทางสถิติเท่ากับ 0.9

ความปลอดภัยในการรักษา ติดตามจากการเปลี่ยนแปลงของ Uric acid, FBS, HbA1C, AST, ALT, ALP, CPK หรืออาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น อาการร้อนวูบวาบ อาการปวดไม่สบายท้อง ฯลฯ ที่เกิดขึ้นภายหลังการได้รับกรดนิโคตินิกโดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Naranjo's algorithm

กรณีผู้ป่วยที่มีอาการร้อนวูบวาบและใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย ในการป้องกันอาการร้อนวูบวาบจะได้รับการติดตามอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติม ได้แก่ ภาวะเลือดออกผิดปกติ อาการปวดท้อง มีแผลหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยผล stool occult blood, hematocrit, การวินิจฉัยจากแพทย์ และแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Naranjo's algorithm

ตารางที่ 3.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการในแต่ละสัปดาห์ของการศึกษา

LAB	สัปดาห์ที่					
	-4	0	4	8	12	14
ประสิทธิผลในการรักษา						
Serum phosphorus	√	√	√	√	√	√
Serum calcium	-	√	√	√	√	-
Serum albumin	-	√	√	√	√	-
iPTH	-	√	-	-	√	-
TC, LDL-C, TG, HDL-C	-	√	√	√	√	-
ความปลอดภัยในการรักษา						
BUN, Serum creatinine	-	√	√	√	√	-
Uric acid	-	√	√	√	√	-
FBS	-	√	√	√	√	-
HbA1C (เฉพาะ DM)	-	√	-	-	√	-
AST, ALT, ALP	-	√	√	√	√	-
CPK	-	√	√	√	√	-

iPTH = intact parathyroid hormone, TC = total cholesterol, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol, TG = triglyceride, HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, BUN = blood urea nitrogen, HbA1C = hemoglobin A1C, DM = diabetes mellitus, AST = aspatate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, CPK= creatine phosphokinase

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ดังมีรายละเอียดคือ

1. ลักษณะและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประสิทธิผลทางการรักษา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน และความร่วมมือในการใช้ยา ใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิตและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. ทดสอบความแตกต่างของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วย ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ด้วย Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test

3. ทดสอบความแตกต่างของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วย ก่อนและหลังจากได้รับนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานหรือยาหลอก ด้วย Paired t-test หรือ Wilcoxon match-paired signed-rank Test

4. การทดสอบสมมติฐาน "กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานมีประสิทธิผลในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยล้างไต ที่มีปัจจัยต่างๆ แตกต่างกัน" โดยใช้ Analysis of Variance (ANOVA)

เมื่อดำเนินการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติข้างต้นโดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป แล้วจึงสรุปและอภิปรายผลการวิจัย

3.7 การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. รวบรวมข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วย จากเวชระเบียน จากการบันทึกของผู้ป่วยเองและการสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อบันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูล แบบประเมินผล รายละเอียดในภาคผนวก

2. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน ตามที่กำหนดในหัวข้อ "การวิเคราะห์ข้อมูล"

3. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย ในด้านประสิทธิผลในการรักษาและความปลอดภัย จากการใช้กรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน

4. เขียนรายงานการวิจัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

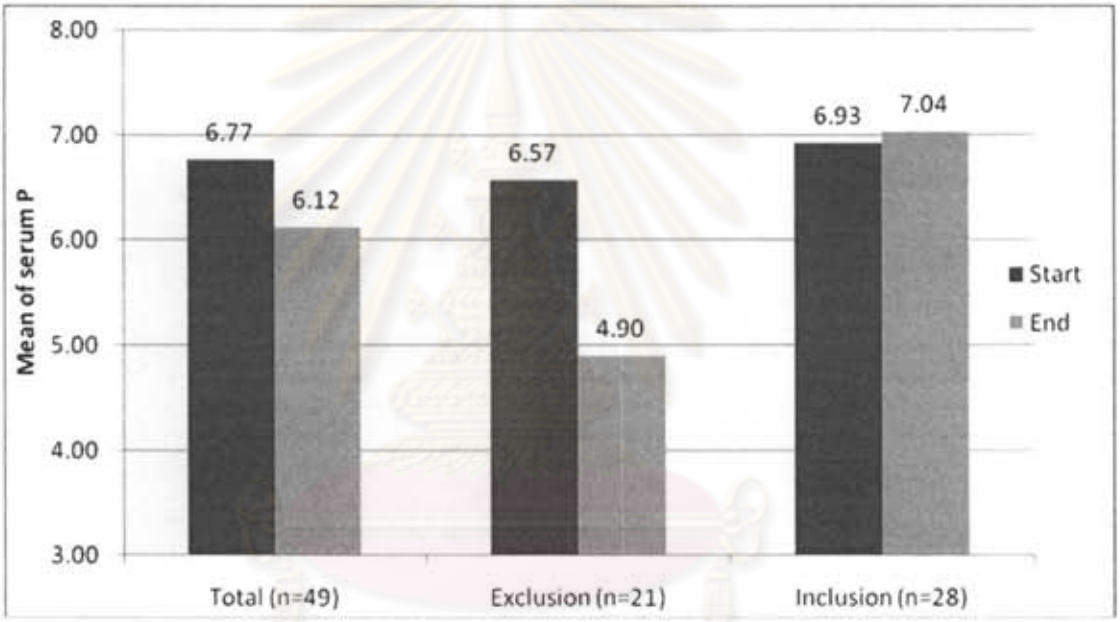
ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การศึกษาในครั้งนี้ เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยล้างไต ทั้งกลุ่มที่ล้างไตด้วยการฟอกเลือดและกลุ่มที่ล้างไตทางช่องท้อง โดยมีรูปแบบการศึกษาแบบ randomized controlled trial ผู้ป่วยจะถูกสุ่มออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มทดลองที่จะได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน และกลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะยังคงได้รับการรักษามาตรฐานเพื่อการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในเลือด ได้แก่ การควบคุมปริมาณการรับประทานอาหารที่มีฟอสฟอรัสเป็นส่วนประกอบร่วมด้วย โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะต้องฝึกการควบคุมและบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานเป็นเวลา 1 เดือน เพื่อการควบคุมและบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยกรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นานหรือยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยการปรับเพิ่มขนาดจากต่ำสุดไปจนถึงขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ และติดตามระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่อเนื่องไปอีก 2 สัปดาห์ภายหลังสิ้นสุดการใช้ยา ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงได้รับยาจับฟอสเฟต อนุพันธ์ของวิตามินดี หรือยาลดระดับไขมันที่เคยใช้อยู่ ในการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตามการรักษามาตรฐาน

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ไม่มีผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่เข้าเกณฑ์ในการเข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องมักมีระดับของฟอสฟอรัสในซีรัมที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ ซึ่งอาจเป็นเพราะการที่ผู้ป่วยมีน้ำยาล้างไตอยู่ในช่องท้องแทบจะตลอดเวลา ทำให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารลดลง รวมถึงอาหารจำพวกโปรตีนที่เป็นแหล่งของฟอสฟอรัส จึงไม่ค่อยพบภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง สำหรับการติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงนั้นพบว่า ผู้ป่วยจะไม่มีภาวะนี้อยู่นาน มักจะได้รับการแก้ไขไปได้อย่างรวดเร็ว การติดตามระดับฟอสฟอรัสย้อนหลังไปอย่างน้อย 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงเป็นบางเดือนเท่านั้น และภายหลังการรับคำแนะนำเรื่องอาหารและได้รับยาจับฟอสเฟต ผู้ป่วยจะสามารถควบคุมระดับฟอสฟอรัสได้ในการติดตามการรักษาครั้งถัดไป

การศึกษาในครั้งนี้มีผู้ป่วยที่มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูง และเข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าร่วมการศึกษา ให้ความยินยอมเข้าร่วมทั้งสิ้น 60 คน เมื่อสิ้นสุดระยะคัดกรองเป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาต่อไปหรือพบว่าผู้ป่วยมีคุณสมบัติไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาต่อไป เช่น มีระดับพาราไทรอยด์สูงขึ้น ตรวจพบมะเร็ง มีการตรวจพบระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงเกินเกณฑ์ เป็นต้น จำนวน 11 คน เหลือผู้ป่วยที่ผ่านระยะคัดกรอง คือ สามารถควบคุมและบันทึกรายการอาหารที่รับประทานได้อย่างถูกต้องจำนวน 49 คน มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงจาก 6.77 ± 1.00 เป็น 6.12 ± 1.35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.002)



ภาพที่ 7 ค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมก่อนและหลังระยะคัดกรอง

ในจำนวนนี้ ผู้ป่วย 21 คน คิดเป็นร้อยละ 42.86 สามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลงจนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงจาก 6.57 ± 0.99 เป็น 4.90 ± 0.60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) ส่วนที่เหลือ 28 คน ซึ่งเป็นกลุ่มที่ยังคงมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมมากกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่จะเข้าสู่ระยะทดลองต่อไป มีค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมไม่แตกต่างจากเดิม คือ 6.92 ± 1.00 เป็น 7.03 ± 0.97 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (p=0.564)

มีผู้ป่วยเข้าสู่ระยะทดลองเป็นจำนวน 28 คน เป็นผู้ป่วยโรงพยาบาลพระมงกุฎ-เกล้า จำนวน 1 ราย โรงพยาบาลทหารผ่านศึกจำนวน 9 ราย มูลนิธิโรคไตจำนวน 9 ราย และคลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา จำนวน 9 ราย โดยในระหว่างนั้นมีผู้ป่วยที่ออกจากการทดลองจำนวน 4 คน เนื่องจากผู้ป่วยไม่สมัครใจที่จะเข้าร่วมการศึกษาต่อไปจำนวน 1 คน ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการใช้ยาจำนวน 2 คน ซึ่งจะได้กล่าวต่อไปในหัวข้ออาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา และผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย จำนวน 1 คน การวิจัยในครั้งนี้มีการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis โดยทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้ง 28 ราย

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	P-value*
เพศ (ชาย / หญิง)	10 / 4	10 / 4	
อายุ (ปี) (x ± SD)	49.39 ± 10.85	45.52 ± 11.46	0.367
สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรัง (คน)			
• Unknown	5	6	-
• CGN (No Biopsy)	3	2	-
• Hypertension	2	3	-
• Diabetic nephropathy	2	1	-
• IgA Nephropathy	-	2	-
• CGN (Mesengial Proliferative)	1	-	-
• Lupus Nephritis	1	-	-
โรคร่วม (ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีโรคร่วมมากกว่า 1 โรค)			
• Hypertension	13	11	-
• Dyslipidemia	7	7	-
• Cardiovascular disease	6	4	-
• DM (inactive)	2	1	-
• Gout (inactive)	1	-	-
• SLE	1	-	-

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	P-value*
จำนวนปีที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (ปี) (x ± SD)	9.61 ± 4.70	9.27 ± 3.87	0.836
จำนวนผู้ป่วยที่เคยได้รับการล้างไตทางช่องท้องมาก่อน (คน)	2	2	-
จำนวนครั้งของการฟอกเลือด (คน)			
• 3 ครั้งต่อสัปดาห์	14	13	-
• 2 ครั้งต่อสัปดาห์	-	1	-
Kt/V **เฉลี่ย** (x ± SD)			
• ฟอก 3 ครั้งต่อสัปดาห์	1.83 ± 0.34	1.95 ± 0.44	0.433
• ฟอก 2 ครั้งต่อสัปดาห์	-	3.5 (1 คน)	-
น้ำหนักแห้ง (กิโลกรัม) (x ± SD)	60.50 ± 13.01	58.00 ± 18.62	0.684
ปริมาณแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือด			
• Normal Ca (3.5 mEq/L)	3	4	-
• Low Ca (2.5 mEq/L)	10	9	-
• ใช้ร่วมกันทั้งสองชนิด	1	1	-
ชนิดของตัวกรอง (ราย)			
• Cellulose	2	4	-
• Polysulfone	10	9	-
• Polyamix	2	1	-

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	P-value*
ชนิดของยาจับฟอสเฟต			
• $CaCO_3$ (คน)	5	5	-
○ Elemental Ca / day	1928.00 ± 688.27	1332.80 ± 833.10	0.253
• $Al(OH)_3$ (คน)	8	8	-
○ dose / day	1794.75 ± 814.19	2178.00 ± 1085.43	0.438
• **ใช้ทั้งสองชนิดร่วมกัน** (คน)	-	1	-
○ $CaCO_3$			
Elemental Ca / day	-	1000	-
○ $Al(OH)_3$ dose / day	-	500	-
• **ไม่ได้ใช้ยาจับฟอสเฟต** (คน)	1	-	-
ชนิดอนุพันธ์ของวิตามินดี			
• Alfacalcidol (คน)	10	10	-
○ Dose / wk (mcg)	5.45 ± 5.84	6.15 ± 6.21	0.798
• Calcitriol (คน)	-	1	-
○ Dose / wk (mcg)	-	3	-
• **ไม่ได้ใช้เลย** (คน)	4	3	-
ชนิดของยาไขมัน			
• Simvastatin (คน)	4	6	-
○ Dose/day (mg) (x ± SD)	20 ± 12.25	16.67 ± 11.1	-
• Atorvastatin (คน)	2	-	-
○ Dose/day (mg) (x ± SD)	15 ± 5	-	-
• Rosuvastatin (คน)	1	-	-
○ Dose/day (mg)	10	-	-
• Gemfibrozil (คน)	-	2	-
○ Dose/day (mg) (x ± SD)	-	750 ± 150	-

* p-value จาก independent t-test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ เป็นเพศชายมากกว่าหญิงในอัตราส่วนประมาณ 2.5 ต่อ 1 ในแต่ละกลุ่ม อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มคือ 47.45 ปี ผู้ป่วยอายุน้อยที่สุด 23.85 ปี และมากที่สุด 73.25 ปี โดยในกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มทดลองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สาเหตุของโรคไตเรื้อรังของผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 39.29 จากการบันทึกในแฟ้มประวัติผู้ป่วย คือ ไม่ทราบสาเหตุ รองลงมาด้วย chronic glomerulonephritis โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการ biopsy เพื่อระบุพยาธิสภาพของโรค และรองลงมาด้วยสาเหตุจากโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษามีภาวะความดันโลหิตสูงและผู้ป่วย 7 ราย ของแต่ละกลุ่ม มีความผิดปกติของไขมันในเลือด คิดเป็น ร้อยละ 50 ของแต่ละกลุ่ม ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดหัวใจมากกว่ากลุ่มทดลอง คือ 6 และ 4 รายตามลำดับ มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเบาหวานเข้าร่วมในการศึกษาจำนวน 3 ราย โดยผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ทุกราย และ 2 ใน 3 ราย ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดน้ำตาลในเลือดหรืออินซูลิน มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเกาต์ที่ควบคุมอาการได้ 1 รายในกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการบำบัดทดแทนไตเฉลี่ย 9.44 ปี โดยผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตน้อยที่สุด 1.92 ปี และมากที่สุด 18.72 ปี และเป็นผู้ป่วยที่เคยรับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องมาก่อน กลุ่มละ 2 รายเท่ากัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 95.83 ได้รับการฟอกเลือดตามเกณฑ์มาตรฐาน คือ สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ครั้งละ 4 ชั่วโมง โดยมีผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่มทดลองที่ได้รับการฟอกเลือดสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ครั้งละ 4 ชั่วโมง ซึ่งการที่ผู้ป่วยฟอกเลือดเพียงสัปดาห์ละ 2 ครั้ง อาจทำให้การกำจัดฟอสฟอรัสออกทางการกรองน้อยกว่ากลุ่มที่ฟอก 3 ครั้ง ผู้ป่วยทุกรายมีค่า Kt/V ซึ่งบ่งบอกถึงความเพียงพอของการฟอกเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 75 ใช้น้ำยาฟอกเลือดชนิดที่มีปริมาณแคลเซียมต่ำ (2.5 มิลลิอิควิวาเลนท์ต่อลิตร) หรือใช้ร่วมกับชนิดที่มีแคลเซียมปริมาณปกติ (3.5 มิลลิอิควิวาเลนท์ต่อลิตร) ผู้ป่วยทุกรายใช้ตัวกรองแบบ high-flux ชนิดของตัวกรองที่ใช้มาก คือ polysulfone รองลงมาคือ cellulose และ polyamix ตามลำดับ โดยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนผู้ใช้ตัวกรองแต่ละชนิดจำนวนเท่าๆ กัน และผู้ป่วยแต่ละรายไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของตัวกรองระหว่างการศึกษานี้

ผู้ป่วย 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 96.42 ใช้ยาจับฟอสเฟต มีเพียง 1 รายในอยู่กลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้ยาจับฟอสเฟตเลย ยาจับฟอสเฟตที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ใช้มี 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแคลเซียม ได้แก่ แคลเซียมคาร์บอเนตเพียงชนิดเดียว และ กลุ่มอะลูมินัม ได้แก่ ยาเม็ดอะลูมินัมไฮดรอกไซด์ ยาน้ำแขวนตะกอนอะลูมินัมไฮดรอกไซด์เจล และ ยาเม็ดแอคตาล (Actal®

ประกอบด้วย Na polyhydroxyaluminum monocarbonate hexitol complex 360 มิลลิกรัมต่อเม็ด เทียบเท่ากับอะลูมินัมไฮดรอกไซด์ 216 มิลลิกรัม) มีผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ร่วมกันทั้งแคลเซียมคาร์บอเนตและอะลูมินัมไฮดรอกไซด์ ขนาดของปริมาณแคลเซียมที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของปริมาณแคลเซียมที่ได้รับสูงกว่ากลุ่มควบคุม ส่วนอะลูมินัมไฮดรอกไซด์นั้น กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของขนาดอะลูมินัมที่ได้รับสูงกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มเช่นกัน

ผู้ป่วยร้อยละ 71.43 ในกลุ่มควบคุมและร้อยละ 78.57 ในกลุ่มทดลองมีการใช้อนุพันธ์ของวิตามินดีในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ในเลือดสูง อนุพันธ์ของวิตามินที่ใช้ส่วนใหญ่คือ alfacalcidol มีเพียง 1 ราย ในกลุ่มทดลองที่ใช้ calcitriol และขนาดของ alfacalcidol ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับสัปดาห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วย 7 รายของแต่ละกลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 50 ได้รับการวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและได้รับยาลดไขมันในเลือด ยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ คือ simvastatin ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยากลุ่ม statin เพียงตัวเดียวในการรักษาภาวะไขมันผิดปกติ มีผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่มทดลองที่ได้รับ simvastatin คู่กับ gemfibrozil เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง

ตารางที่ 4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง

ผลทางห้องปฏิบัติการ เมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	P-value*
P (mg/dL)	6.95 ± 0.87 (5.74 - 8.52)	7.13 ± 1.09 (5.71 - 9.6)	0.638
Corrected Ca (mg/dL)	10.21 ± 0.86 (7.77 - 11.24)	9.67 ± 1.14 (7.3 - 11.62)	0.172
Ca x P product $(mg/dL)^2$	71.04 ± 10.98 (46.08 - 85.46)	68.22 ± 11.25 (57.44 - 94.85)	0.509
iPTH (pg/mL)	302.22 ± 196.97 (10.67 - 615.7)	498 ± 177.8 (225 - 795.4)	0.010
TC (mg/dL)	168.43 ± 28.75 (121 - 205)	176.21 ± 36.93 (143 - 286)	0.539
TG (mg/dL)	103.85 ± 70.13 (35 - 255)	94 ± 60.69 (34 - 254)	0.699
LDL-C (mg/dL)	104.15 ± 28.29 (63.1 - 157)	113.9 ± 32 (88 - 205.4)	0.401
HDL-C (mg/dL)	45.51 ± 17.04 (25 - 86)	43.09 ± 13.88 (22 - 68.9)	0.684
FBS (mg/dL)	97.64 ± 28.02 (75 - 191)	92.64 ± 15.56 (80 - 140)	0.564
Uric acid (mg/dL)	7.64 ± 2.23 (4.5 - 14.2)	7.32 ± 1.2 (5.3 - 9.7)	0.639
AST (U/L)	18.36 ± 6.13 (11 - 35)	19.36 ± 8.73 (10 - 38)	0.729
ALT (U/L)	16.07 ± 6.47 (9 - 32)	14.64 ± 6.78 (10 - 34)	0.573

ตารางที่ 4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง (ต่อ)

ผลทางห้องปฏิบัติการ เมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	P-value*
ALP (U/L)	70.57 ± 32.19 (28 - 147)	70.86 ± 23.04 (36 - 125)	0.979
CPK (U/L)	147.79 ± 80.4 (48 - 310)	123.57 ± 100.5 (15 - 332)	0.488

* p-value จาก independent t-test

P = serum phosphorus, Ca = serum calcium, Ca x P = calcium-phosphate product,
TC = total cholesterol, TG = triglyceride, LDL-C = low density lipoprotein cholesterol,
HDL-C = high density lipoprotein cholesterol, FBS = fasting bold sugar,
iPTH = intact parathyroid hormone, AST = aspatate aminotransferase,
ALT = alanine aminotransferase, ALP = alkaline phosphatase, CPK= creatine phosphokinase

จากตารางที่ 4.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 0 ของระยะทดลอง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมประมาณ 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งจัดว่าอยู่ในเกณฑ์สูง แต่มีค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติในกลุ่มทดลองและสูงเล็กน้อยในกลุ่มควบคุมอย่างไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสพบว่าอยู่ในเกณฑ์สูงมากกว่าเกณฑ์ของ K/DOQI [17] คือ 55 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2 ทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของระดับไขมันชนิดต่างๆ อยู่ในระดับปกติตามเกณฑ์ของ NCEP ATP III [40] คือ ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวมไม่เกิน 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไตรกลีเซอไรด์ไม่เกิน 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลมากกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ยกเว้นแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลที่เกินกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรทั้งสองกลุ่ม

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับเอนไซม์ที่บ่งชี้การทำงานของตับ ได้แก่ AST, ALT, ALP และเอนไซม์ CPK อยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับน้ำตาลและเลือดและกรดยูริกอยู่ในเกณฑ์ปกติค่อนข้างต่ำ

พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของผลตรวจส่วนใหญ่ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลตรวจเพียงตัวเดียวที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) คือ ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน โดยผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงกว่ากลุ่มควบคุม คือ 498 ± 177.8 และ 302.22 ± 196.97 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ที่ระดับ p-value = 0.01 ระดับพาราไทรอยด์ที่แตกต่างกันนี้อาจส่งผลต่อการลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมได้ เนื่องจากเมื่อมีระดับพาราไทรอยด์สูงขึ้น จะเร่งให้เกิดดูดซึมแคลเซียมและฟอสฟอรัสจากลำไส้ และเพิ่มการสลายแคลเซียมและฟอสฟอรัสออกมาจากกระดูก โดยที่ผู้ป่วยไม่มีการขับออกของฟอสฟอรัสโดยไตเลย จึงเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยล้างไตมีระดับฟอสฟอรัสที่สูงตลอดเวลา

4.3 ผลการควบคุมอาหารและการแก้ปัญหาการใช้ยาในระยะคัดกรอง

ผลจากการให้คำแนะนำ เรื่องการควบคุมอาหารที่มีปริมาณฟอสเฟตในเลือดสูง โดยนักโภชนาการ และการค้นหาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาแล้วให้คำแนะนำที่ถูกต้อง ในผู้ป่วยที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและสามารถผ่านระยะคัดกรองทั้งหมด 49 คน พบว่า ผู้ป่วยสามารถมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงจนเข้าสู่เกณฑ์ปกติที่ K/DOQI แนะนำ คือ 3.5 ถึง 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร 21 คน คิดเป็นร้อยละ 42.86 โดยผู้ป่วยมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงจาก 6.57 ± 0.99 เป็น 4.90 ± 0.60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ปัญหาในการรับประทานอาหาร และปัญหาจากการใช้ยาที่พบในการวิจัยครั้งนี้ ได้แก่

ปัญหาในการรับประทานอาหาร

- ผู้ป่วยไม่ทราบหรือทราบแต่ไม่ครบถ้วนว่าอาหารชนิดใดบ้าง เป็นอาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง และควรหลีกเลี่ยง

- ผู้ป่วยทราบชนิดของอาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง แต่ไม่สามารถควบคุมการรับประทานอาหารเหล่านั้นได้ เนื่องจากกิจวัตรประจำวัน หรือความจำเป็น

- ผู้ป่วยรับประทานอาหารไม่ถูกสัดส่วน เช่น รับประทานอาหารพวกแป้งหรือคาร์โบไฮเดรตมากเกินไป แต่รับประทานอาหารประเภทโปรตีนน้อย

- ผู้ป่วยรับประทานอาหารโปรตีนน้อยหรือมากเกินไป เนื่องจากอาหารประเภทโปรตีน มีความจำเป็นต่อผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตด้วยการฟอกเลือด เพราะในการฟอกเลือดแต่ละครั้ง ผู้ป่วยจะสูญเสียโปรตีนไปกับการฟอกเลือด ผู้ป่วยจึงควรรับประทานอาหารประเภทโปรตีนในปริมาณที่เหมาะสม และเลือกโปรตีนประเภทที่ดี คือให้โปรตีนสูงและมีปริมาณของไขมันอิ่มตัวต่ำ และควรหลีกเลี่ยงอาหารโปรตีนไม่ดี ที่ให้โปรตีนต่ำและมีฟอสฟอรัสสูง

ปัญหาการใช้ยาจับฟอสเฟต

- ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ได้แก่ อาการคลื่นไส้ พะอืดพะอม ท้องผูก ท้องอืด จากการได้รับแคลเซียมหรืออะลูมินัม เป็นยาจับฟอสเฟต

- ผู้ป่วยรับประทานยาจับฟอสเฟตไม่ถูกต้องตามเวลา ได้แก่ ไม่ได้รับประทานพร้อมอาหารหรือหลังรับประทานอาหารทันที หรือรับประทานยาจับฟอสเฟตทั้งๆ ที่มื้อนั้นๆ ไม่ได้รับประทานอาหาร

- ผู้ป่วยมีการรับประทานว่างนอกเหนือจากมื้ออาหารหลัก และมักเป็นอาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง เช่น ขนมปัง กาแฟ ไส้กรอก โดยไม่ได้รับประทานยาจับฟอสเฟตด้วย เนื่องจากความเข้าใจว่าให้รับประทานยาพร้อมอาหารมื้อหลักเท่านั้น

- ผู้ป่วยปรับขนาดยาหรือลดปริมาณยาที่ต้องรับประทานเอง เนื่องจากไม่ชอบรสชาติของยา หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มขนาดยาจับฟอสเฟตของแพทย์เมื่อระดับฟอสฟอรัสในเลือดสูงขึ้น เช่น พะอืดพะอม ท้องผูก

- ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานแคลเซียมเป็นยาจับฟอสเฟต เนื่องจากได้รับคำแนะนำว่าเป็นยาบำรุงกระดูก จึงรับประทานนมเสริมแทน ซึ่งเป็นอาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง ทำให้ฟอสฟอรัสในเลือดเพิ่มขึ้น

- ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาพร้อมอาหารบางมื้อ เนื่องจากไม่สะดวกที่จะพกพาไป เช่น ได้รับยาน้ำอะลูมินัมเจลเป็นยาจับฟอสเฟต ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาจับฟอสเฟตในมื้อกลางวัน ที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารนอกบ้าน

ปัญหาการใช้ยาชนิดอื่น ๆ

- ผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา เนื่องจากไม่ทราบข้อบ่งใช้ที่ถูกต้องของยา เช่น ผู้ป่วยไม่ได้รับประทาน sodamint เนื่องจากเข้าใจว่าเป็นยาลดอาการแน่นท้อง ท้องอืด หรือเป็นยาลดกรด เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการหรือไม่ได้รับประทานอาหารบางมื้อ ผู้ป่วยจึงไม่ได้รับประทานยา

- ผู้ป่วยได้รับยาลดความดันซ้ำซ้อนในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากผู้ป่วยมีการใช้ยาที่นอกเหนือไปจากที่มีการระบุแฟ้มประวัติ

- ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ถูกต้อง เนื่องจากอ่านฉลากยาผิดพลาดหรือจำผิดพลาด เช่น รับประทาน folic acid วันละ 3 ครั้ง เนื่องจากจำสับสนกับ FBC ซึ่งเป็นยาบำรุงเลือดที่รับประทานวันละ 3 ครั้ง

4.4 การปรับเปลี่ยนการรักษาระหว่างการทดลอง

ผู้ป่วย 17 รายจาก 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.71 ไม่มีการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟต อนุพันธ์ของวิตามินดี และยาลดไขมันในเลือด อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่ได้รับการปรับเปลี่ยนยาจับฟอสเฟต โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 3 ราย และกลุ่มทดลอง 6 ราย โดยผู้ป่วยมักจะได้รับการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ 1 หรือ 2 เดือน ต่อครั้งแล้วจึงมีการปรับขนาดยา

ในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วย 1 รายได้รับการปรับขนาดของแคลเซียมคาร์บอเนต จากมื้อละ 1.5 เม็ดวันละ 3 ครั้ง เหลือมื้อละ 1 เม็ด เนื่องจากผู้ป่วยมีฟอสฟอรัสในซีรัมที่ลดลง ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายเป็นผู้ป่วยที่ใช้อะลูมินัมมานานหลายเดือน ได้รับการปรับเปลี่ยนเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตทดแทน และหลังจากนั้น 1 เดือนพบว่าระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงเปลี่ยนกลับไปใช้อะลูมินัม แต่ปรับลดขนาดจากเดิมมื้อละ 3 เม็ด เหลือมื้อละ 1 เม็ด และผู้ป่วยรายสุดท้ายเป็นผู้ป่วยที่ใช้อะลูมินัมเป็นยาจับฟอสเฟต พบว่าผู้ป่วยมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเพิ่มสูงขึ้น แพทย์จึงพิจารณาปรับขนาดเพิ่มจากมื้อละ 2 เม็ดเป็น 3 เม็ด ในเดือนที่ 2 ของระยะทดลอง

ในกลุ่มทดลอง ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย ได้รับการปรับขนาดยาลดลง โดยผู้ป่วย 1 รายที่ใช้อะลูมินัมมานานหลายเดือนสามารถหยุดยาได้ในเดือนสุดท้ายของระยะทดลอง ผู้ป่วยอีก 3 ราย ได้รับการปรับขนาดแคลเซียมคาร์บอเนตลดลงจากมื้อละ 3 เป็น 2 เม็ด และอีกรายปรับลด

จากวันละ 3 เหลือวันละ 2 ครั้ง มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการปรับเปลี่ยนจากแคลเซียมคาร์บอเนตเป็นอะลูมินัมเป็นเวลา 1 เดือน และหลังจากนั้นเปลี่ยนกลับมาใช้แคลเซียมคาร์บอเนต แต่ลดขนาดจากวันละ 6 เม็ดเหลือวันละ 1.5 เม็ด และมีผู้ป่วย 1 รายมีการเปลี่ยนจากการใช้ยาจับฟอสเฟตอะลูมินัมมาเป็นแคลเซียมแทน

การปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยอนุพันธ์ของวิตามินดี ที่ใช้ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงนั้น ในกลุ่มควบคุมมีการปรับลดขนาดของ alfacalcidol จาก 18 ไมโครกรัม เป็น 12 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ในเดือนสุดท้ายของระยะทดลอง ส่วนในกลุ่มทดลองมีการปรับเพิ่มขนาดของ alfacalcidol จำนวน 3 ราย โดยรายแรกได้รับการปรับจาก 0.75 เป็น 3 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ในเดือนสุดท้าย รายที่สองปรับเพิ่มจาก 3 ไมโครกรัมเป็น 4.5 ไมโครกรัมตั้งแต่เดือนที่ 2 ของระยะทดลอง และรายสุดท้ายเริ่ม alfacalcidol 1.5 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ในเดือนสุดท้ายของระยะทดลอง

4.5 ขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนได้

การศึกษาในครั้งนี้กำหนดขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยจะได้รับเท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยจะได้รับยาเริ่มต้นในขนาด 375 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับขนาดยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เพิ่มเป็น 500, 750 และสูงสุด 1,000 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 4 แล้วจึงรับประทานยาในขนาดสูงสุดไปจนครบ 12 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ คือ ขนาดยาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาการที่สำคัญได้แก่ อาการร้อนวูบวาบภายหลังรับประทานยา

อาการร้อนวูบวาบของผู้ป่วยจะเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยาประมาณ 15 ถึง 30 นาที ผู้ป่วยอาจมีอาการคันตามตัวร่วมด้วย ผู้ป่วยจะรู้สึกร้อนตามลำตัว แขน ขา หรือ ใบหน้า โดยไม่มีเหงื่อออก ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดผื่นหรือลมพิษ ผู้ป่วยที่มีอาการน้อยจะสามารถทนได้ เพราะอาการจะเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยนอนหลับหลังจากรับประทานยาก่อนนอน แต่ผู้ป่วยที่มีอาการมากๆ จะรบกวนการนอนหลับ ผู้ป่วยต้องตื่นขึ้นมาเกา หรือไปอาบน้ำ เพื่อบรรเทาอาการ หากมีอาการมากหรือรบกวนการนอนของผู้ป่วย ผู้วิจัยจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาลง

เมื่อผู้ป่วยมีอาการร้อนวูบวาบในวันแรกๆ ของการปรับเพิ่มขนาดยา ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำในการใช้ยาแอสไพริน เพื่อบรรเทาหรือป้องกันอาการร้อนวูบวาบที่อาจเกิดขึ้น หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการร้อนวูบวาบในขนาดยาดังกล่าวได้ แม้จะมีการป้องกันด้วยแอสไพริน จะมีอาการปรับลดขนาดยาลง 1 ระดับ และถือว่าเป็นขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้

ตารางที่ 4.3 ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้แยกตามกลุ่มในการทดลองและเพศ

ขนาดยาสูงสุดที่ทนได้ (มิลลิกรัม)	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)	
	ชาย (คน)	หญิง (คน)	ชาย (คน)	หญิง (คน)
375	1	1	2	3
500	1	-	-	1
750	-	-	1	-
1,000	8	3	7	-
รวม	10	4	10	4

จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 14 ราย เป็นเพศชาย 10 ราย และหญิง 4 ราย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาในขนาดสูงสุด คือ 1,000 มิลลิกรัมได้จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 โดยเป็นผู้ป่วยชายทั้งหมด ผู้ป่วยทนต่อยาในขนาด 750 มิลลิกรัมได้จำนวน 1 ราย ทนต่อยาในขนาด 500 มิลลิกรัมได้จำนวน 1 ราย และ ขนาด 375 มิลลิกรัมได้จำนวน 5 ราย ค่าเฉลี่ยขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้คือ 723.21 ± 302.95 มิลลิกรัม มีมัธยฐาน คือ 875 มิลลิกรัม และเมื่อแยกผู้ป่วยตามเพศ พบว่าเพศชายมีค่าเฉลี่ยขนาดยาสูงสุดสูงกว่าเพศหญิง คือ เพศชาย 850.00 ± 262.20 มิลลิกรัม มัธยฐาน คือ 1,000 มิลลิกรัม และเพศหญิง 406.25 ± 62.50 มิลลิกรัม มัธยฐาน คือ 375 มิลลิกรัม

ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกทั้งหมด 14 ราย เป็นเพศชาย 10 รายและหญิง 4 ราย ผู้ป่วยสามารถใช้ยาในขนาดสูงสุด 1,000 มิลลิกรัมได้ทั้งสิ้น 11 ราย โดยมีผู้ป่วยชาย 1 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ท้องผูกมาก สามารถทนยาได้ที่ขนาดสูงสุด 500 มิลลิกรัม ส่วนผู้ป่วยชาย 1 รายและหญิง 1 รายมีอาการปวดศีรษะ มึนศีรษะ สามารถทนยาได้ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม

4.6 ผลการควบคุมและการจดบันทึกอาหารในระยะทดลอง

ตารางที่ 4.4 แสดงค่าเฉลี่ยพลังงานจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันต่อน้ำหนักตัวในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	พลังงานจากอาหาร (kcal/kg/day) X ± SD (min-max)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)*
	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	
Baseline	26.21 ± 9.21 (12.37 - 44.03)	29.13 ± 9.45 (15.15 - 46.17)	0.412
0	25.3 ± 8.37 (14.66 - 40.25)	28.24 ± 9.79 (13.91 - 48.12)	0.400
4	26.08 ± 10.75 (12.99 - 45.86)	25.12 ± 6.86 (15.07 - 40.01)	0.780
8	23.93 ± 9.66 (10.09 - 44.21)	23.66 ± 9.62 (12.41 - 45.08)	0.941
12	23.79 ± 9.01 (13.94 - 44.21)	23.75 ± 7.63 (13.68 - 35.47)	0.991

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ผู้ป่วยมีการจดบันทึกอาหารครั้งละ 3 วัน ในแต่ละเดือน (3 days food record) โดยเป็นวันที่ผู้ป่วยฟอกเลือด 1 วัน วันที่ไม่ได้ฟอกเลือด 1 วัน และวันหยุดเสาร์หรืออาทิตย์ 1 วัน มีการบันทึกอาหารที่รับประทานก่อนรับคำแนะนำในระยะคัดกรอง และบันทึกต่อเนื่องเดือนละครั้ง รวมทั้งหมด 5 ครั้ง จากนั้นนำไปวิเคราะห์พลังงาน สัดส่วนคาร์โบไฮเดรต โปรตีน ไขมัน ฟอสฟอรัส และน้ำตาลที่ผู้ป่วยรับประทานต่อวันโดยนักโภชนาการ ด้วยโปรแกรม Inmucal ที่พัฒนาขึ้นโดยสถาบันวิจัยโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล จากการวิเคราะห์พบว่า

พลังงานต่อวันตามเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำ [24] คือ 30-35 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับพลังงานจากอาหารต่อน้ำหนักตัวแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับพลังงานรวมต่ำกว่าเกณฑ์ที่แนะนำ

ตารางที่ 4.5 แสดงค่าเฉลี่ยพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันและคิดเทียบเป็นร้อยละต่อพลังงานทั้งหมดในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบร้อยละต่อพลังงานทั้งหมดระหว่างกลุ่ม (p-value)*
	พลังงานจาก CHO (kcal/day) X ± SD (min-max)	ร้อยละต่อพลังงานทั้งหมด X ± SD (min-max)	พลังงานจาก CHO (kcal/day) X ± SD (min-max)	ร้อยละต่อพลังงานทั้งหมด X ± SD (min-max)	
Baseline	727.3 ± 251.51 (382.97 - 1319.99)	47.55 ± 7.77 (33.82 - 59.53)	776.07 ± 181.08 (514.1 - 1141.15)	49.54 ± 4.73 (42.01 - 56.94)	0.420
0	722.77 ± 229.62 (439.84 - 1376.29)	49.25 ± 6.64 (39.26 - 62.06)	761.82 ± 176.67 (527.8 - 1161.68)	50.43 ± 5.22 (41.32 - 60.98)	0.608
4	666.91 ± 249.46 (314.07 - 1241.91)	44.59 ± 7.91 (30.87 - 57.05)	663.09 ± 180.11 (378.26 - 947.34)	47.66 ± 6.23 (34.6 - 54.94)	0.265
8	658.06 ± 249.18 (351.36 - 1241.91)	47.87 ± 9.37 (32.74 - 63.82)	663.84 ± 175.67 (451.42 - 1036.92)	53.01 ± 7.24 (42.77 - 66.1)	0.116
12	729.91 ± 354.85 (435.76 - 1529.33)	50.99 ± 8.67 (34.16 - 69.66)	657 ± 195.6 (376.91 - 979.68)	50.46 ± 6.99 (37.14 - 59.4)	0.859

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

CHO = carbohydrate

คาร์โบไฮเดรตเป็นแหล่งพลังงานที่สำคัญที่สุด ร้อยละ 55-60 ของพลังงานต่อวันควรมาจากคาร์โบไฮเดรต [42] พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีการบริโภคคาร์โบไฮเดรตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยทั้ง 2 กลุ่มบริโภคคาร์โบไฮเดรตต่ำกว่าเกณฑ์ที่แนะนำเล็กน้อย และผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีแนวโน้มที่จะบริโภคคาร์โบไฮเดรตลดลงในแต่ละสัปดาห์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.6 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำตาลที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวัน ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	ปริมาณน้ำตาลในอาหาร (g/day) X ± SD (min-max)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)*
	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	
Baseline	14.41 ± 16.16 (3.28 - 61.17)	15.7 ± 10.89 (1.12 - 40.82)	0.805
0	14.04 ± 10.76 (2.04 - 38.34)	21.61 ± 19.06 (5.63 - 83.55)	0.207
4	15.91 ± 13.83 (5.87 - 58.05)	15.95 ± 11.24 (0.66 - 42.49)	0.994
8	20.26 ± 24.6 (1.39 - 99.32)	17.21 ± 16.92 (0.66 - 66.78)	0.705
12	17.9 ± 21.9 (1.92 - 86.07)	15.34 ± 15.83 (0.66 - 65.73)	0.726

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

เมื่อพิจารณาคาร์โบไฮเดรตส่วนที่เป็นน้ำตาล พบว่าปริมาณน้ำตาลที่ผู้ป่วยบริโภคต่อวันไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่เป็นน้ำตาลนั้น มีค่าเฉลี่ยไม่คงที่และไม่มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นหรือลดลงที่แน่นอน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.7 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนจากอาหารที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันต่อน้ำหนักตัวในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	ปริมาณโปรตีนจากอาหาร (g/kg/day) X ± SD (min-max)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)*
	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	
Baseline	1.16 ± 0.5 (0.53 - 2.09)	1.18 ± 0.39 (0.47 - 1.71)	0.869
0	1.14 ± 0.42 (0.54 - 2.08)	1.18 ± 0.4 (0.53 - 1.92)	0.811
4	1.33 ± 0.79 (0.4 - 3.48)	1.06 ± 0.25 (0.76 - 1.5)	0.237
8	1.12 ± 0.58 (0.43 - 2.54)	0.9 ± 0.33 (0.56 - 1.5)	0.221
12	1 ± 0.53 (0.51 - 2.09)	0.97 ± 0.29 (0.56 - 1.54)	0.822

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ตารางที่ 4.8 แสดงค่าเฉลี่ยแอลบูมินในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	Serum albumin (mg/dL) X ± SD (min-max)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)*
	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	
0	4.12 ± 0.57 (3.1 - 4.89)	4.07 ± 0.65 (3.1 - 5.21)	0.846
4	4.1 ± 0.53 (3.1 - 4.79)	3.99 ± 0.71 (2.8 - 5)	0.650
8	3.95 ± 0.52 (3.2 - 5)	4.04 ± 0.61 (3 - 5)	0.670
12	4.18 ± 0.55 (3.1 - 5.06)	4.01 ± 0.59 (3.1 - 4.96)	0.433

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ผู้ป่วยล้างไตควรได้รับโปรตีนจากอาหารในปริมาณ 1.2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม [24] พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีการบริโภคโปรตีนค่อนข้างปกติในสัปดาห์แรกๆ แต่ในสัปดาห์ต่อมาผู้ป่วยเริ่มมีการบริโภคที่ลดลง โดยสังเกตจากปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยบริโภคต่อวันมีค่าเฉลี่ยที่น้อยลง แต่จากการติดตามระดับแอลบูมินในซีรัม พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงมีแอลบูมินในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4.9 แสดงค่าเฉลี่ยพลังงานจากไขมันที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันและคิดเทียบเป็นร้อยละต่อพลังงานทั้งหมด ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบร้อยละต่อพลังงานทั้งหมดระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	พลังงานจากไขมัน (kcal/day) X± SD (ต่ำสุด-สูงสุด)	ร้อยละต่อพลังงานทั้งหมด X± SD (ต่ำสุด-สูงสุด)	พลังงานจากไขมัน (kcal/day) X± SD (ต่ำสุด-สูงสุด)	ร้อยละต่อพลังงานทั้งหมด X± SD (ต่ำสุด-สูงสุด)	
Baseline	522.35 ± 143.06 (307.27 - 790.02)	35.04 ± 7.25 (23.6 - 52.95)	542.81 ± 183.29 (351.86 - 916.16)	34.17 ± 5.66 (25.83 - 45.43)	0.728
0	487.21 ± 170.27 (230.76 - 720.69)	32.62 ± 6.35 (24.41 - 44.84)	493.78 ± 141.45 (212.11 - 761.78)	32.47 ± 5.8 (17.36 - 40.29)	0.948
4	520.95 ± 132.32 (288.46 - 716.02)	35.71 ± 6.3 (26.98 - 47.41)	500.48 ± 194.85 (217.23 - 917.16)	35.36 ± 7.41 (22.81 - 46.76)	0.894
8	466.2 ± 167.72 (113.07 - 716.02)	33.58 ± 8.25 (19.16 - 49.22)	404.01 ± 152.38 (167.39 - 835.06)	31.74 ± 6.46 (20.87 - 40.74)	0.518
12	442.08 ± 145.98 (251.77 - 716.02)	32.4 ± 6.58 (21.19 - 46.47)	426.05 ± 128.36 (159.07 - 650.44)	33 ± 8.3 (23.65 - 50.12)	0.834

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ปริมาณไขมันที่เหมาะสมคือ ปริมาณไขมันที่ให้พลังงานร้อยละ 30-35 ของพลังงานที่ได้รับจากสารอาหารทั้งหมด [42] พบว่าค่าเฉลี่ยของร้อยละของปริมาณไขมันต่อพลังงานทั้งหมดต่อวันที่ผู้ป่วยบริโภคทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยในแต่ละสัปดาห์มีค่าเฉลี่ยค่อนข้างคงที่ และอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม

ตารางที่ 4.10 แสดงค่าเฉลี่ยปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	ปริมาณฟอสฟอรัสในอาหาร (mg/day) X ± SD (min-max)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)	
Baseline	732.24 ± 283.07 (375.37 - 1391.69)	631.29 ± 120.61 (402.26 - 802.67)	0.236
0	682.96 ± 229.46 (355.41 - 1079.05)	644.8 ± 185.37 (396.29 - 1039.85)	0.632
4	643.76 ± 187.06 (304.71 - 1049.45)	552.41 ± 141.82 (303.85 - 905.99)	0.157
8	666.44 ± 243.63 (208.73 - 1049.45)	502.07 ± 175.82 (315.1 - 1020.44)	0.051
12	619.21 ± 209.74 (325.36 - 1049.45)	537.61 ± 183.03 (329.02 - 1020.44)	0.283

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

K/DOQI ได้แนะนำปริมาณฟอสฟอรัสที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยล้างไต คือ 800-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน [17] ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มในการศึกษาครั้งนี้สามารถควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารได้เป็นอย่างดี ค่าเฉลี่ยของปริมาณฟอสฟอรัสที่ผู้ป่วยรับประทานจากอาหารต่อวันมีค่าน้อยกว่าเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำ และหลังจากได้รับคำแนะนำเรื่องอาหารที่มีฟอสฟอรัสสูงและควรหลีกเลี่ยง พบว่าผู้ป่วยมีการรับประทานฟอสฟอรัสลดลงอีก โดยไม่พบความแตกต่างของปริมาณฟอสฟอรัสที่รับประทานระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ($p > 0.05$)

อย่างไรก็ตามการบันทึกอาหารในการศึกษานี้ เป็นการบันทึกเพียง 3 วันต่อเดือน ตามมาตรฐานของการบันทึกรายการอาหารแบบ 3 days food record ดังนั้นจึงอาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการแปลผล เนื่องจากในวันอื่นๆ ที่ผู้ป่วยไม่ได้มีการจดบันทึกอาจมีการรับประทานอาหารที่แตกต่างไป โดยอาจเป็นปริมาณที่มากกว่าปกติ หรือมีการบริโภคอาหารที่มากขึ้นตามเทศกาล และผู้ป่วยอาจควบคุมอาหารเพิ่มขึ้นในวันที่มีการจดบันทึกอาหาร หรือจดไม่ครบถ้วนตามอาหารที่รับประทานจริง ทำให้ผลการวิเคราะห์สารอาหารได้ผลต่ำกว่าความเป็นจริง

4.7 ความร่วมมือในการใช้ยา

ตารางที่ 4.11 จำนวนยาที่เหลือจากนับเม็ดยา และร้อยละของความร่วมมือในการใช้ยา

ผู้ป่วย หมายเลข	เดือนที่ 1		เดือนที่ 2		เดือนที่ 3	
	จำนวน ยาที่เหลือ	ร้อยละของความ ร่วมมือ	จำนวน ยาที่เหลือ	ร้อยละของความ ร่วมมือ	จำนวน ยาที่เหลือ	ร้อยละของความ ร่วมมือ
1	4	90.48	2	96.43	0	100
2	4	90.48	0	100	0	100
3	0	100	STOP	100	STOP	100
4	2	95.24	2	96.43	0	100
5	0	100	0	100	0	100
6	4	90.48	4	92.86	4	92.86
7	2	95.24	4	92.86	0	100
8	4	90.48	4	92.86	4	92.86
9	2	95.24	2	96.43	STOP	96.43
10	0	100	0	100	0	100
11	0	100	4	92.86	0	100
12	4	90.48	2	96.43	4	92.86
13	0	100	4	92.86	2	96.43
14	2	95.24	2	96.43	4	92.86
15	4	90.48	2	96.43	2	96.43
16	4	90.48	4	92.86	4	92.86
17	0	100	0	100	0	100
18	2	95.24	2	96.43	STOP	96.43
19	0	100	4	92.86	0	100
20	2	95.24	0	100	0	100
21	4	90.48	STOP	90.48	STOP	90.48
22	4	90.48	2	96.43	2	96.43
23	2	95.24	2	96.43	0	100
24	2	95.24	0	100	0	100
25	0	100	0	100	0	100
26	0	100	0	100	0	100
27	0	100	0	100	0	100
28	0	100	0	100	0	100
	ค่าเฉลี่ย	95.77	ค่าเฉลี่ย	96.74	ค่าเฉลี่ย	97.66

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยที่รับประทานยาครบ 12 สัปดาห์มีทั้งหมด 24 คน มีความร่วมมือในการใช้ยาโดยคำนวณจากจำนวนเม็ดยาที่เหลือจากการนับเม็ดยา ในเดือนแรกเท่ากับร้อยละ 95.77 เดือนที่ 2 เท่ากับ 96.74 และเดือนที่ 3 เท่ากับ 97.66 เฉลี่ยตลอดการศึกษาผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 96.72 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้เหตุผลในการลืมรับประทานยาว่า เนื่องจากเป็นยาที่รับประทานก่อนนอน บางครั้งจึงเผลอหลับไปก่อนที่จะรับประทานยา บางครั้งกลัวลืมจึงนำยามารับประทานในช่วงหลังอาหารเย็น ก็จะพบว่ามีอาการร้อนวูบวาบภายหลังทานยา จึงต้องเก็บไว้รับประทานก่อนนอน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเป็นอย่างดี เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่เข้าสู่ระยะทดลองนั้น มักจะเป็นเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมฟอสฟอรัสในซีรัมได้ด้วยการควบคุมอาหารหรือการรับประทานยาจับฟอสเฟตตามมาตรฐาน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการไม่พึงประสงค์จากการมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมสูง เช่น อาการคันตามตัว หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจับฟอสเฟต เช่น ท้องผูกมาก หรือได้รับรสชาติไม่ดีของยาจับฟอสเฟตที่ต้องเคี้ยวพร้อมอาหารทุกๆ มื้อ เมื่อผู้ป่วยรู้สึกว่ามีทางเลือกใหม่และสะดวกกว่าเดิม เนื่องจากเป็นยาที่ไม่ต้องเคี้ยวและรับประทานวันละครั้ง และผลการลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมในเดือนแรก ทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.8 ประสิทธิผลของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน

การเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัม

ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเฉลี่ยของผู้ป่วยทุกคนเมื่อเข้าสู่ระยะทดลอง คือ 7.03 ± 0.97 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อเข้าสู่ระยะทดลองผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยาจริงหรือยาหลอก แล้วติดตามระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12

ตารางที่ 4.12 แสดงค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	P (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	P (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	6.95 ± 0.87 (5.74 - 8.52)	-	7.13 ± 1.09 (5.71 - 9.6)	-	0.638
4	6.03 ± 1.04 (3.81 - 8.1)	0.014	6.17 ± 1.31 (3.95 - 8.34)	0.007	0.751
8	6.22 ± 1.19 (4.39 - 8.16)	0.111	5.37 ± 0.98 (3.3 - 6.96)	< 0.001	0.05
12	6.17 ± 1.39 (4.3 - 9.44)	0.082	5.65 ± 1.22 (4.3 - 8.3)	< 0.001	0.304
Δ (12-0)	-0.78 ± 1.54 (-2.8 - 2.78)	-	-1.47 ± 1.15 (-3.15 - 1.19)	-	0.189

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

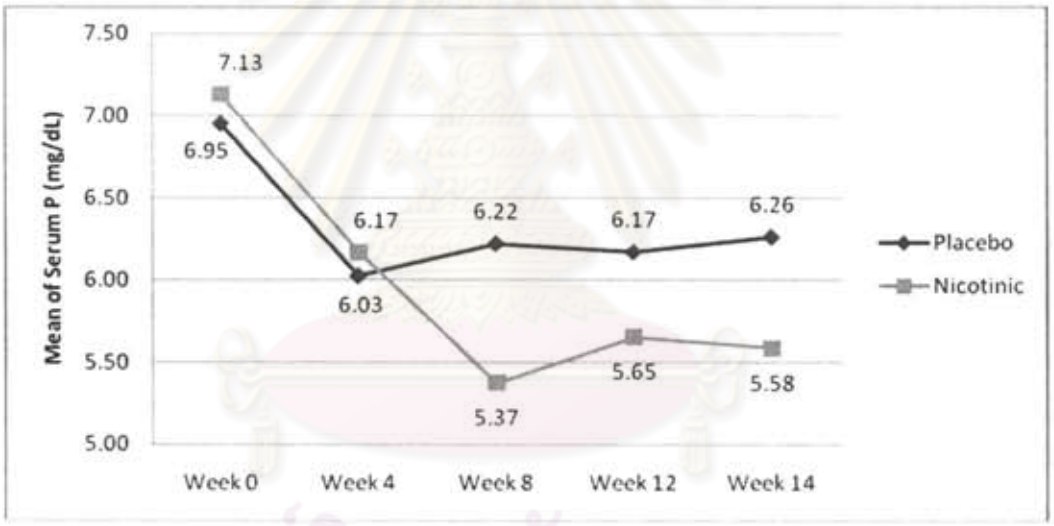
** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

P = serum phosphorus

เมื่อสิ้นสุดการรับประทานยาในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัม กลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอกมีการลดลงของค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมจาก 6.95 ± 0.87 เป็น 6.17 ± 1.39 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งการลดลงนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 (p=0.014) แต่ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีการเพิ่มขึ้นของฟอสฟอรัสในซีรัมเล็กน้อย ทำให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นของระยะทดลอง (p=0.111 และ 0.082 ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มทดลองมีการลดลงของค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมจาก

7.13 ± 1.09 เป็น 5.65 ± 1.22 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.007$, <0.001 และ <0.001 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้นของระยะทดลอง แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในสัปดาห์ใดๆ เลย ($p \geq 0.05$) แต่การเปลี่ยนแปลงลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมนั้น ถือว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำคือ 3.5-5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีจำนวน 9 ราย จาก 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.29 ส่วนกลุ่มควบคุมเข้าเกณฑ์เพียง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.72



ภาพที่ 8 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

การศึกษาก่อนหน้านี้ที่เกี่ยวข้องกับการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในผู้ป่วยฟอกเลือดเพื่อศึกษาผลในการลดฟอสฟอรัสในซีรัม [6, 7, 9] ที่พบว่ากรดนิโคตินิกสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้น ล้วนแต่เป็นการศึกษารูปแบบวัดผลก่อนและหลัง โดยไม่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ และผู้ป่วยได้รับการหยุดยาจับฟอสเฟตที่ใช้อยู่เดิม ทำให้เห็นผลของยาได้อย่างชัดเจน ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้นั้น ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟตที่ใช้อยู่เดิมซึ่งเป็นสภาวะจริงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตทั่วไป เนื่องจากยาจับฟอสเฟตในกลุ่มแคลเซียมและอะลูมินัมยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาที่มีราคาไม่สูง และมีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี ร่วมกับการได้รับคำแนะนำในเรื่องการรับประทานอาหารและการใช้ยา

อย่างถูกต้องร่วมด้วย การได้รับกรดนิโคตินิกเพียงอย่างเดียวเพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมอาจไม่เพียงพอในรายของผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่ออาการร้อนวูบวาบ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยาได้ และการใช้ยาจับฟอสเฟตเพื่อจับกับฟอสเฟตในอาหารโดยตรงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีและตรงจุดมากกว่า

ในการศึกษาที่ผ่านมา เมื่อมีการหยุดใช้ยาจับฟอสเฟตมาตรฐานในระยะคัดกรองเป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มขึ้นของฟอสฟอรัสในซีรัม ดังนั้นเมื่อกรดนิโคตินิกสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้ในเวลาต่อมา จึงเห็นผลการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนในการศึกษาครั้งนี้นั้น หากวิเคราะห์ผลเฉพาะในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาจริงก็จะพบว่ากรดนิโคตินิกสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับเพียงการให้คำแนะนำเรื่องอาหารและยาร่วมกับการใช้ยาหลอก จะพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมก็สามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกันในช่วงแรกๆ ของระยะทดลอง แต่การได้รับกรดนิโคตินิกด้วยนั้น จะทำให้ผู้ป่วยสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้มากกว่า และมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเข้าเกณฑ์ของ K/DOQI ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจต้องการจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่มากขึ้นที่จะทำให้เห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างชัดเจน

ปัจจัยอีกประการหนึ่งที่อาจส่งผลต่อระดับฟอสฟอรัสในซีรัม คือ การปรับเปลี่ยนยาจับฟอสเฟต โดยการศึกษาในครั้งนี้ผู้ป่วยไม่ได้หยุดการใช้ยาจับฟอสเฟตมาตรฐาน เนื่องจากในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้กรดนิโคตินิก ในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมมาก่อน และไม่ได้รับการอนุมัติในข้อบ่งใช้ดังกล่าว และผู้ป่วยจะได้รับการปรับขนาดยาจับฟอสเฟตตามดุลยพินิจของแพทย์รักษาตามระดับฟอสฟอรัสในซีรัมและแคลเซียมในซีรัมที่เปลี่ยนแปลงไปตามความเป็นจริง ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับอะลูมินัมเป็นยาจับฟอสเฟตมาเป็นระยะเวลานาน เมื่อมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลง แพทย์จึงปรับเปลี่ยนให้ผู้ป่วยได้รับแคลเซียมเป็นยาจับฟอสเฟตทดแทนเพื่อลดโอกาสของการเกิดพิษจากอะลูมินัม หรือผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น และระดับฟอสฟอรัสในซีรัมที่ลดลง จึงต้องปรับขนาดของแคลเซียมที่ใช้ลดลง ตามที่ได้มีการกล่าวไว้แล้วในหัวข้อ 4.4 การปรับเปลี่ยนการรักษาระหว่างการทดลอง

ตารางที่ 4.13 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ใช้และค่าเฉลี่ยขนาดของยาจับฟอสเฟตในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	ยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียม			ยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมินัม		
	ขนาด elemental Ca (มิลลิกรัม) X ± SD			ขนาดของอะลูมินัมไฮดรอกไซด์(มิลลิกรัม) X ± SD		
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
0	1928.00 ± 688.57	1310.67 ± 747.12	0.191	1794.75 ± 814.19	2102.67 ± 1040.18	0.511
4	1748.00 ± 546.95	1183.43 ± 760.58	0.187	1875.75 ± 789.34	2016.00 ± 654.98	0.705
8	1523.33 ± 730.42	914.00 ± 583.45	0.141	1866.00 ± 852.06	2053.33 ± 747.66	0.647
12	1748.00 ± 536.95	912.00 ± 532.64	0.023	1713.75 ± 898.74	1933.71 ± 759.78	0.620

*มีผู้ป่วยในการศึกษา 1 รายไม่ได้ใช้ยาจับฟอสเฟต และอีก 1 รายใช้ทั้งสองชนิดร่วมกัน

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ในแต่ละสัปดาห์ผู้ป่วยมีการปรับขนาดของยาจับฟอสเฟตตามเวชปฏิบัติ พบว่ามีการปรับเปลี่ยนขนาดยาจับฟอสเฟตทั้งกลุ่มอะลูมินัมเล็กน้อยทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง เมื่อเปรียบเทียบขนาดยาพบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มที่ใช้ยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียมในกลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยามากนัก แต่ในกลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงลดลงของปริมาณ elemental Ca ค่อนข้างมาก เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการปรับขนาดยาลดลงเมื่อฟอสฟอรัสในซีรัมลดลง และพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 (p=0.023) จึงอาจจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลในสัปดาห์ที่ 0 ถึง 8 ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยยังคงได้รับยาจับฟอสเฟตไม่แตกต่างจากเดิม

เมื่อพิจารณาข้อมูลในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของกลุ่มทดลองอยู่ในเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำ คือ 3.5 – 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมจากสัปดาห์ที่ 0 คือ 7.13 ± 1.09 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มาเป็น 5.37 ± 0.98 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในสัปดาห์ที่ 8 นั้นถือว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก แสดงให้เห็นว่าการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานเริ่มให้ผลในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 8 หากไม่ได้มีการปรับเปลี่ยนยาจับ

ฟอสเฟตในสัปดาห์ต่อๆ ไป หรือมีการตรวจวัดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมให้บ่อยขึ้น เช่น สัปดาห์ละครั้ง น่าจะทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของผลการศึกษาที่ชัดเจนมากขึ้น

ดังนั้นการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ร่วมการรักษามาตรฐานและการได้รับคำแนะนำเรื่องยาและการควบคุมอาหารด้วยนั้น น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะในรายของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันร่วมด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลต่ำ ดังที่จะได้กล่าวต่อไปในหัวข้อการของการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด

ในสัปดาห์ที่ 14 คือสัปดาห์ที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มหยุดรับประทานยาเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในซีรัมสูงขึ้นจากสัปดาห์ที่ 12 เล็กน้อย เท่ากับ 6.26 ± 1.74 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด = 2.78 - 9.06) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.182$) ส่วนในกลุ่มทดลอง ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงอีกเล็กน้อยเป็น 5.58 ± 1.59 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยยังคงพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรกของระยะทดลอง ($p = 0.005$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมในสัปดาห์ที่ 14 นั้น พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.44)

ทำการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัม เปรียบเทียบกันตลอดเวลาของระยะทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองด้วย repeated measure ANOVA พบความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทำการทดสอบตัวแปรร่วมอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยการหาความสัมพันธ์ระหว่างฟอสฟอรัสในซีรัมกับตัวแปรร่วมอื่นๆ ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้ น้ำหนักตัว จำนวนปีที่ได้รับการฟอกเลือด Kt/V แคลเซียมในซีรัม และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ด้วย Pearson correlation ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างฟอสฟอรัสในซีรัมและตัวแปรใดเลย

การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในซีรัม

ระดับของแคลเซียมในซีรัมจะถูกวัดพร้อมระดับฟอสฟอรัสในแต่ละครั้ง และมีการตรวจวัดระดับของแอลบูมินในซีรัมด้วยทุกครั้ง หากระดับแอลบูมินน้อยกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีการคำนวณเพื่อปรับแก้ค่าแคลเซียมในซีรัม (corrected serum calcium) โดย

Corrected Ca= [(4-serum albumin) x 0.8] + serum calcium

ตารางที่ 4.14 แสดงค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	Corrected Ca (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	Corrected Ca (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	10.21 ± 0.86 (7.77 - 11.24)	-	9.67 ± 1.14 (7.3 - 11.62)	-	0.172
4	10.37 ± 1.02 (7.59 - 11.66)	0.287	9.93 ± 0.95 (7.89 - 11.32)	0.133	0.257
8	10.01 ± 1.56 (6.38 - 12.06)	0.559	10.49 ± 1.53 (8.4 - 14.46)	0.087	0.416
12	9.65 ± 2.1 (3.66 - 12.24)	0.318	10.01 ± 1.38 (6.46 - 11.64)	0.115	0.060
Δ (12-0	-0.55 ± 1.99 (-7.05 - 1)	-	0.34 ± 0.75 (-0.84 - 1.88)	-	0.129

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

Corrected Ca = Corrected serum calcium

มีการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมเพียงเล็กน้อย ทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้น ($p > 0.05$) นอกจากนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ณ สัปดาห์ใดๆ เลยของระยะทดลอง แสดงว่าการรักษามาตรฐานร่วมกับการให้คำแนะนำเรื่องยาและอาหาร หรือการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานร่วมด้วย ไม่ได้

เปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในซีรัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือมีการเปลี่ยนแปลงระดับของแคลเซียมเพียงเล็กน้อย สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา [7, 9]

ดังนั้น กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานจึงน่าจะสามารถใช้ร่วมกับยาจับฟอสเฟตกลุ่มแคลเซียม ซึ่งเป็นยาจับฟอสเฟตมาตรฐานที่มีการใช้มากที่สุด หรือเสริมกับยาจับฟอสเฟตกลุ่มอะลูมินัม ซึ่งอาจช่วยลดปริมาณอะลูมินัมที่ผู้ป่วยจะได้รับลงได้ ในช่วงที่ผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงอีกด้วย

การเปลี่ยนแปลงของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส

ตารางที่ 4.15 แสดงค่าเฉลี่ยของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัสในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	Ca x P (mg^2/dL^2) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	Ca x P (mg^2/dL^2) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	71.04 ± 10.98 (46.08 - 85.46)	-	68.22 ± 11.25 (57.44 - 94.85)	-	0.509
4	62.39 ± 13.04 (43.05 - 94.45)	0.024	61.01 ± 14.56 (33.65 - 82.5)	0.035	0.793
8	62.31 ± 15.47 (37.21 - 90.44)	0.097	55.49 ± 9.65 (41.7 - 73.01)	0.001	0.173
12	59.84 ± 17.98 (15.74 - 105.16)	0.041	56.19 ± 13.17 (33.59 - 79.02)	< 0.001	0.545
Δ (12-0)	-11.19 ± 18.46 (-48.2 - 25)	-	-12.04 ± 9.24 (-27.37 - 6.92)	-	0.879

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

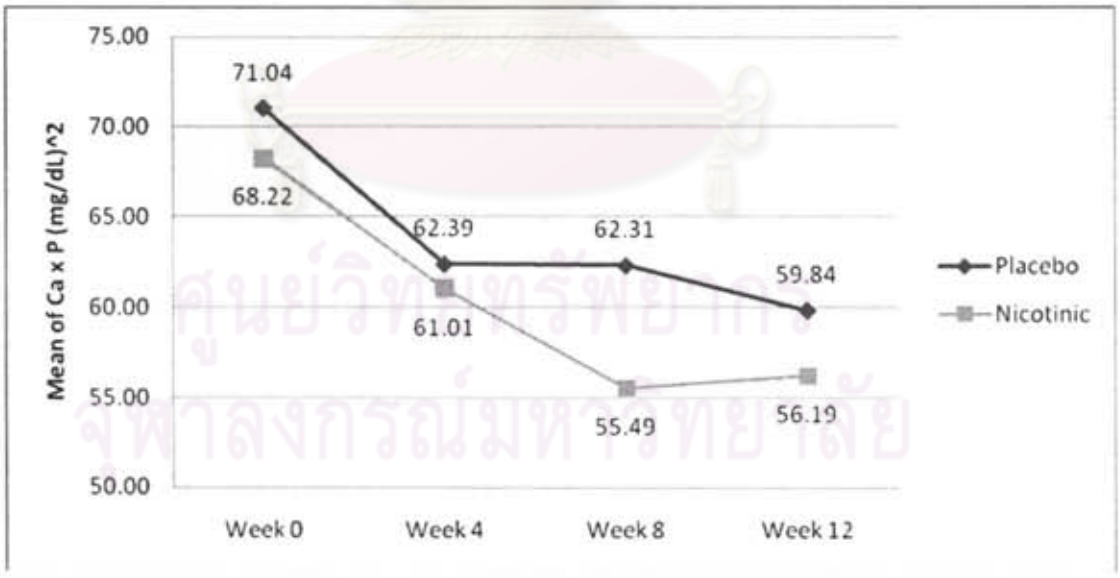
** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

Ca x P = calcium –phosphorus product

พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ซึ่งเป็นค่าที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงในการเกิดการตกตะกอนของแคลเซียมในระบบหัวใจและหลอดเลือด อันจะนำไปสู่การเกิดโรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตได้นั้น และ K/DOQI ได้แนะนำให้รักษาผลคูณนี้ให้มีค่าน้อยกว่า 55 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2 [24] เพื่อป้องกันความเสี่ยง

ดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้น เมื่อเข้าสู่ระยะทดลองพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัสลดลงจากเดิม ในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 ($p=0.024$) และเมื่อผ่านไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ก็ยังคงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 โดยค่าเฉลี่ยของผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัสลดลงจาก 71.04 ± 10.98 เป็น 59.84 ± 17.98 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2 ($p=0.041$) ส่วนในกลุ่มทดลองเริ่มมีการลดลงของค่าเฉลี่ยของผลคูณในสัปดาห์ที่ 4 เช่นกัน และลดลงอย่างต่อเนื่อง ในสัปดาห์ที่ 12 จาก 68.22 ± 11.25 เป็น 56.19 ± 13.17 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2 ที่ระดับนัยสำคัญ $p<0.001$ มีการลดลงของผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสมากที่สุดในสัปดาห์ที่ 8 คือ 55.49 ± 9.65 (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2 และการที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยของแคลเซียมในซีรัม อาจกล่าวได้ว่าการลดลงของของค่าเฉลี่ยของผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัส น่าจะเกิดจากการลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมในแต่ละสัปดาห์ของการทดลอง

อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการลดลง ของค่าเฉลี่ยของผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัส เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ณ สัปดาห์ใดๆ เลย ($p > 0.05$)



ภาพที่ 9 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

การเปลี่ยนแปลงของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน

มีการตรวจวัดระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนจำนวน 2 ครั้ง ได้แก่เมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ระยะทดลอง และเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12 ของระยะทดลอง

ตารางที่ 4.16 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในสัปดาห์ที่ 0 และ 12 ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	iPTH (pg/mL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	iPTH (pg/mL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	302.22 ± 196.97 (10.67 - 615.7)	-	498 ± 177.8 (225 - 795.4)	-	0.01
12	313.51 ± 204.22 (35.47 - 698)	0.713	482.08 ± 229.39 (194.4 - 988.8)	0.693	0.05
Δ (12-0)	11.3 ± 112.26 (-166.8 - 282.5)	-	-15.92 ± 147.5 (-297.2 - 261.8)	-	0.587

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

iPTH = intact parathyroid hormone

เมื่อเริ่มต้นระยะทดลองระดับของพาราไทรอยด์ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.01) โดยกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนอยู่ที่ 498 ± 177.8 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร สูงกว่ากลุ่มควบคุม และสูงกว่าเกณฑ์ที่แนะนำของ K/DOQI คือ ควรควบคุมระดับของพาราไทรอยด์ให้อยู่ในช่วง 150 ถึง 300 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร [24] และเมื่อผ่านไปในสัปดาห์ที่ 12 ของระยะทดลอง พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับพาราไทรอยด์ในกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อย และกลุ่มทดลองมีการลดลงเล็กน้อย และยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม (p=0.05) ระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนที่แตกต่างกันดังกล่าว (313.51 ± 204.22 กับ 482.08 ± 229.39 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) ถือเป็นระดับที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และอาจส่งผลต่อการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้

การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลรวม

ข้อบ่งใช้ของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานที่ได้รับการอนุมัตินั้น คือ การใช้ยาร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย เพื่อรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ได้แก่ การเพิ่มระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล ซึ่งถือเป็นปัจจัยในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด และการลดระดับของคอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์

ตารางที่ 4.17 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	TC (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	TC (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	168.43 ± 28.75 (121 - 205)	-	176.21 ± 36.93 (143 - 286)	-	0.539
4	174.5 ± 54.25 (122 - 322)	0.596	161.75 ± 25.14 (120 - 198.5)	0.134	0.435
8	180 ± 54.82 (139 - 350)	0.368	168.29 ± 28.27 (115 - 213)	0.330	0.484
12	175.29 ± 23.73 (133 - 223)	0.345	166.21 ± 23.01 (130 - 213)	0.219	0.314
Δ (12-0)	6.86 ± 26.16 (-31 - 57)	-	-10 ± 28.98 (-73 - 30)	-	0.118

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

TC = total cholesterol

จากการศึกษาในครั้งนี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ยระดับคอเลสเตอรอลรวม เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้นของระยะทดลอง โดยพบว่าในกลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่กลุ่มทดลองลดลงเล็กน้อย และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทำการทดสอบระหว่างกลุ่ม ในขณะที่การศึกษาที่ผ่านมาของ Valencia [6] พบว่ากรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานสามารถ

ลดระดับคอเลสเตอรอลรวมในผู้ป่วยล้างไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาระยะยาว และพบนัยสำคัญในเดือนที่ 4 และ 8 ของการศึกษา

การเปลี่ยนแปลงของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล

ตารางที่ 4.18 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	LDL-C (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	LDL-C (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	104.15 ± 28.29 (63.1 - 157)	-	113.9 ± 32 (88 - 205.4)	-	0.401
4	110.96 ± 39.19 (60 - 186)	0.507	97.87 ± 21.6 (63 - 159)	0.010	0.284
8	118.78 ± 37.53 (85.6 - 221)	0.242	97.79 ± 30.73 (49 - 162)	0.033	0.118
12	122.84 ± 26.42 (86 - 174)	0.028	107.19 ± 28.67 (69.2 - 165)	0.453	0.145
Δ (12-0)	18.69 ± 28.35 (-28 - 61.7)	-	-6.71 ± 32.45 (-59 - 56)	-	0.036

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

LDL- C = low density lipoprotein cholesterol

มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.028) ของค่าเฉลี่ยแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรกของระยะทดลอง จาก 104.15 ± 28.29 เป็น 122.84 ± 26.42 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนในกลุ่มทดลองพบการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ณ สัปดาห์ที่ 4 และ 8 โดยลดลงจาก 113.9 ± 32 เป็น 97.87 ± 21.6 และ 97.79 ± 30.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในสัปดาห์ใดๆ เลย ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในสัปดาห์แรกอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมอยู่แล้วตามเกณฑ์ของ NCEP ATPIII คือไม่

เกิน 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [40] ทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มควบคุมเป็นการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น แต่ในกลุ่มทดลองเป็นการเปลี่ยนแปลงลดลง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.036)

การเปลี่ยนแปลงของระดับของไตรกลีเซอไรด์

ตารางที่ 4.19 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=13)*		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)***
	TG (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)**	TG (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)**	
0	103.85 ± 70.13 (35 - 255)	-	94 ± 60.69 (34 - 254)	-	0.699
4	106.02 ± 53.44 (30 - 255)	0.848	69.74 ± 35.71 (41 - 179)	0.016	0.044
8	106.08 ± 51.51 (30 - 235)	0.907	91.64 ± 75.23 (38 - 279)	0.821	0.569
12	92.00 ± 44.80 (40 - 198)	0.411	83 ± 58.06 (30 - 253)	0.402	0.658
Δ (12-0)	-11.85 ± 50.11 (-141 – 25)	-	-11 ± 47.46 (-107 - 75)	-	0.964

* ทำการวิเคราะห์จากข้อมูลผู้ป่วย 13 คน

** เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

*** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

TG = triglycerides

จากการทดสอบการกระจายของข้อมูล พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มควบคุมที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงกว่าเกณฑ์ปกติมาก และมีการกระจายต่างไปจากกลุ่ม ดังนั้นในการวิเคราะห์ข้อมูลจึงพิจารณาตัดข้อมูลของผู้ป่วยดังกล่าวออกไป

การวิเคราะห์ข้อมูลค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 เพียงจุดเดียว ส่วนในกลุ่มควบคุมไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ ณ สัปดาห์ใดเลยเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์แรกของระยะทดลอง และเมื่อสิ้นสุดระยะทดลองในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม ($p > 0.05$) นอกเหนือจากยาที่ผู้ป่วยได้รับในการทดลอง จากการวิเคราะห์ปริมาณอาหารที่ผู้ป่วยรับประทานซึ่งพบว่าพลังงานจากอาหารและปริมาณคาร์โบไฮเดรตมีแนวโน้มลดลง อาจส่งผลต่อการลดลงของไตรกลีเซอไรด์ด้วย

การศึกษาของ Valencia [6] พบว่ากรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานสามารถลดระดับคอเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยล้างไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเดือนที่ 4 และ 8 ของการศึกษา อาจต้องมีการติดตามต่อไปเมื่อมีการใช้ยานานมากขึ้นในผู้ป่วยล้างไต

การเปลี่ยนแปลงของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล

ตารางที่ 4.20 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

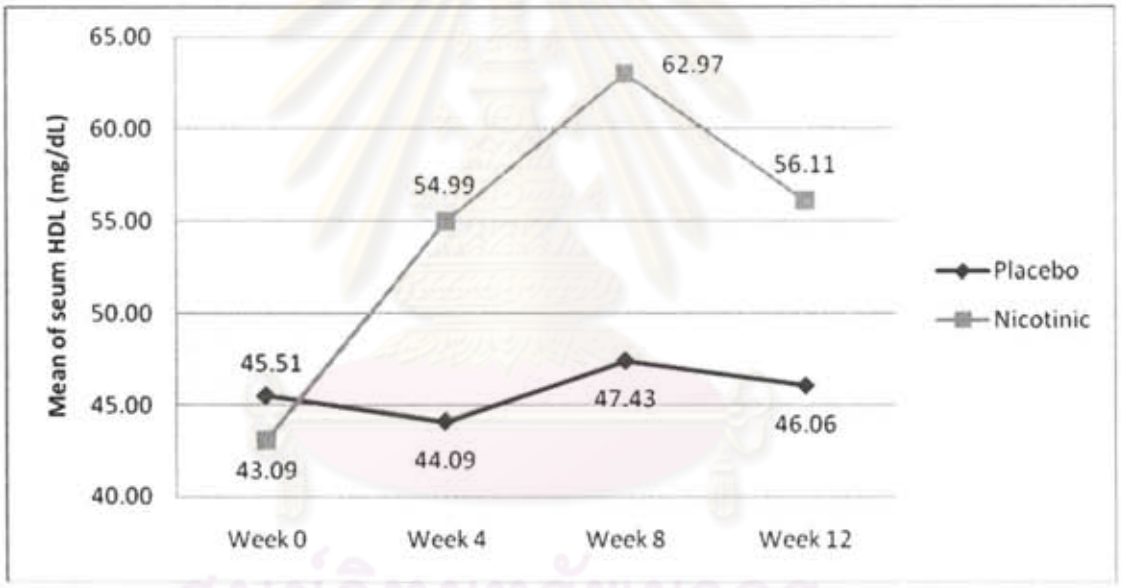
สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	HDL-C (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	HDL-C (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	45.51 ± 17.04 (25 - 86)	-	43.09 ± 13.88 (22 - 68.9)	-	0.684
4	44.09 ± 16.31 (17.3 - 75)	0.645	54.99 ± 21.8 (25.9 - 90)	0.009	0.146
8	47.43 ± 18.23 (18.8 - 79)	0.493	62.97 ± 23.24 (28.3 - 103)	< 0.001	0.060
12	46.06 ± 15.19 (18 - 75)	0.886	56.11 ± 22.72 (24.5 - 113)	0.037	0.181
Δ (12-0)	0.56 ± 14.24 (-27 - 26)	-	13.02 ± 20.97 (-11 - 75)	-	0.077

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

HDL-C = high density lipoprotein cholesterol

เมื่อเริ่มต้นระยะทดลอง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลไม่แตกต่างกัน (p = 0.684) โดยกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย และเมื่อเวลาผ่านไปพบว่ากลุ่มควบคุมไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเลย โดยในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเพียง 0.56 ± 14.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.009) ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 และมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นสูงสุดในสัปดาห์ที่ 8 จาก 43.09 ± 13.88 เป็น 62.97 ± 23.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร คิดเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยร้อยละ 46.14 และในสัปดาห์ที่ 8 นั้นพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.060)



ภาพที่ 10 กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล
ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง

เมื่อสิ้นสุดระยะทดลองในสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล 56.11 ± 22.72 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร คิดเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยร้อยละ 30.22 เมื่อเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.037) ไม่พบความแตกต่างระหว่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง (p = 0.181) แต่การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มทดลอง ที่มากกว่ากลุ่มควบคุมยังคงถือว่าเป็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา

พบว่าการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในการศึกษานี้มากกว่าการศึกษาของ Valencia [6] ที่มีการใช้กรดนิโคตินิกในขนาดสูงสุดที่ 1000 มิลลิกรัมต่อวันเท่ากัน ซึ่งในการศึกษาดังกล่าวพบการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลเพียงร้อยละ 11 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Muller และคณะ [7] พบว่าการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลมากกว่าการศึกษานี้ คือ ประมาณร้อยละ 47 โดยการศึกษาดังกล่าวใช้ขนาดยาสูงสุดที่ 2000 มิลลิกรัม ซึ่งสูงกว่าการศึกษาในครั้งนี้

ดังนั้นการใช้กรดนิโคตินิกร่วมกับการรักษามาตรฐานจึงเป็นประโยชน์ ในผู้ป่วยที่มีระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลต่ำ เนื่องจากจะได้รับผลทั้งการเพิ่มเอชดีแอลและการลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัมไปด้วย หรือการใช้กรดนิโคตินิกเสริมกับการใช้ยาจับฟอสเฟตมาตรฐาน ก็จะช่วยเพิ่มเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลซึ่งเป็นปัจจัยในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง ได้อย่างมีประสิทธิภาพในราคาที่ไม่สูงเกินไป เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกัน

ตารางที่ 4.21 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลรวมในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=7)		กลุ่มทดลอง (n=7)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	TC (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	TC (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	169 ± 33.42	-	184.29 ± 49.06	-	0.509
4	191 ± 67.99	0.273	152.86 ± 28.21	0.079	0.195
8	199.86 ± 72.76	0.195	161.71 ± 37.3	0.110	0.241
12	177.14 ± 31.48	0.380	159.86 ± 29.29	0.095	0.308
Δ (12-0)	8.14 ± 22.74	-	-24.43 ± 32.69	-	0.051

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

TC = total cholesterol

ตารางที่ 4.22 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลองในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=7)		กลุ่มทดลอง (n=7)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	LDL-C (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	LDL-C (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	102.7 ± 28.05	-	124.46 ± 43.28	-	0.286
4	119.61 ± 49.23	0.395	96.17 ± 30.33	0.009	0.309
8	131.06 ± 49.44	0.239	88.47 ± 39.44	0.002	0.100
12	120.3 ± 34.23	0.166	102.31 ± 29.45	0.092	0.313
Δ (12-0)	17.6 ± 29.53	-	-22.14 ± 29.29	-	0.027

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

LDL- C = low density lipoprotein cholesterol

ตารางที่ 4.23 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=6)*		กลุ่มทดลอง (n=7)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)***
	TG (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)**	TG (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)**	
0	104.67 ± 72.57	-	129.86 ± 66.64	-	0.528
4	101.5 ± 72.1	0.891	84.71 ± 45.5	0.006	0.620
8	106.5 ± 66.22	0.950	123.57 ± 98.37	0.761	0.726
12	93.17 ± 56.81	0.678	100.14 ± 79.1	0.245	0.861
Δ (12-0)	-11.5 ± 63.88	-	-29.71 ± 60.97	-	0.610

* ทำการวิเคราะห์จากข้อมูลผู้ป่วย 6 คน

** เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

*** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

TG = triglycerides

ตารางที่ 4.24 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลองในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกติ

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=7)		กลุ่มทดลอง (n=7)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	HDL-C (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	HDL-C (mg/dL) X ± SD	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	50.77 ± 17.77	-	37 ± 13.88	-	0.132
4	51.77 ± 17.08	0.848	49.63 ± 25.07	0.116	0.855
8	55.07 ± 16.74	0.410	59.56 ± 29.54	0.032	0.733
12	52.2 ± 14.06	0.826	51.93 ± 29.92	0.229	0.983
Δ (12-0)	1.43 ± 16.47	-	14.93 ± 29.46	-	0.311

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

HDL-C = high density lipoprotein cholesterol

เมื่อทำการวิเคราะห์ย่อย (subgroup analysis) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และกำลังได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มลดไขมันในเลือดอยู่ด้วย ซึ่งมีจำนวน 14 ราย โดยอยู่ในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง กลุ่มละ 7 ราย พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มควบคุมมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่กลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงลดลง ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.051$)

การเปลี่ยนแปลงของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลนั้น คล้ายกับผลการวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด คือ เมื่อสิ้นสุดระยะทดลอง กลุ่มควบคุมมีการเพิ่มขึ้นของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลเล็กน้อย ส่วนกลุ่มทดลองมีการลดลงของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล โดยการเปลี่ยนแปลงลดลงนั้นมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 และ 8 ($p = 0.009$ และ 0.002) และในสัปดาห์ที่ 12 เมื่อเปรียบเทียบผลต่างของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลกับก่อนเริ่มยา พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่ม ($p = 0.027$)

เช่นเดียวกันกับการวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด ที่สัปดาห์ที่ 12 การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ มีเพียงการลดลงของไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มทดลอง ณ สัปดาห์ที่ 4 เท่านั้นที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.006$)

และการเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลองในกลุ่มผู้ป่วยไขมันในเลือดผิดปกตินั้น มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะภายในกลุ่มทดลองในสัปดาห์ที่ 8 เท่านั้น โดยเป็นการเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 60 จากสัปดาห์เริ่มต้น ($p = 0.032$) ซึ่งอาจเนื่องมาจาก ในสัปดาห์แรกกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือดมีค่าเฉลี่ยระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลต่ำกว่าเมื่อวิเคราะห์จากกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด เมื่อมีการเพิ่มขึ้นจึงเห็นความแตกต่างชัดเจน อย่างไรก็ตามส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มทดลองค่อนข้างสูง ซึ่งอาจทำให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์อื่นๆ ด้วย

สรุปว่าการวิเคราะห์ย่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือด ผลการวิเคราะห์คล้ายกับการวิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.9 ความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน

การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและกรดยูริก

มีรายงานว่าการรับประทานกรดนิโคตินิก สามารถทำให้ระดับน้ำตาลและกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยสูงขึ้น และในเอกสารกำกับยาได้แนะนำให้มีการติดตามระดับน้ำตาลในเลือด เนื่องจากกรดนิโคตินิกอาจทำให้เกิดภาวะ glucose intolerance และให้ติดตามระดับยูริกในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเป็นโรคเกาต์ เนื่องจากระดับของกรดยูริกอาจสูงขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยกรดนิโคตินิก [38]

มีการตรวจวัดระดับ HbA1C ในผู้ป่วยเบาหวานที่กำลังรับการรักษาด้วยยาอยู่ในการศึกษานี้เพียง 1 ราย โดยผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ พบว่าหลังจบการศึกษาในสัปดาห์ที่ 12 ระดับ HbA1C ของผู้ป่วยเปลี่ยนแปลงจากร้อยละ 6.1 เป็นร้อยละ 5.5 และผู้ป่วยรายนี้อยู่ในกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 4.25 แสดงระดับน้ำตาลในเลือดที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	FBS (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	FBS (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	97.64 ± 28.02 (75 - 191)	-	92.64 ± 15.56 (80 - 140)	-	0.564
4	103.29 ± 38.94 (69 - 192)	0.470	96.79 ± 25.24 (81 - 181)	0.225	0.605
8	94.86 ± 28.23 (72 - 185)	0.301	105.71 ± 33.44 (85 - 216)	0.025	0.362
12	95 ± 16.53 (76 - 140)	0.589	98.14 ± 20.3 (80 - 162)	0.042	0.657
Δ (12-0)	-2.64 ± 17.87 (-51 - 19)	-	5.5 ± 9.12 (-9 - 22)	-	0.141

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

FBS = fasting blood sugar

สำหรับการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 พบว่าในกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มในสัปดาห์ที่ 12 ก็ไม่ได้เปลี่ยนแปลงจากเมื่อเริ่มต้นระยะทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดมากที่สุดในกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในเลือด 22 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จาก 140 เป็น 162 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

อย่างไรก็ตาม หากต้องมีการใช้กรดนิโคตินิกในระยะเวลาที่นานกว่าในการศึกษานี้ คงต้องมีการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดในระยะยาวควบคู่ไปด้วย

ตารางที่ 4.26 แสดงระดับกรดยูริกที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	Uric acid (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	Uric acid (mg/dL) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	7.64 ± 2.23 (4.5 - 14.2)	-	7.32 ± 1.2 (5.3 - 9.7)	-	0.639
4	7.26 ± 1.08 (5.5 - 9.1)	0.453	7.37 ± 1.32 (5 - 9.2)	0.891	0.803
8	6.96 ± 1.76 (3.5 - 10.3)	0.258	7.41 ± 1.39 (4.8 - 9.4)	0.759	0.466
12	6.76 ± 1.38 (3.7 - 8.7)	0.152	7.18 ± 1.37 (5.4 - 10.2)	0.642	0.424
Δ (12-0)	-0.89 ± 2.18 (-6.3 - 1.8)	-	-0.14 ± 1.12 (-2.2 - 1.6)	-	0.267

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

เมื่อสิ้นสุดระยะทดลองในสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับกรดยูริกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีระดับกรดยูริกลดลงเล็กน้อย และในแต่ละสัปดาห์ของระยะทดลอง ทั้ง 2 กลุ่มไม่ได้มีค่าเฉลี่ยของกรดยูริกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเลย

การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับ

ในการศึกษานี้ มีการตรวจวัดระดับเอนไซม์ที่บ่งชี้การทำลายของเซลล์ตับ ได้แก่ aspatate aminotransferase (AST), alanine aminotranferase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) โดยหากผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับสูงกว่า 5 เท่าของระดับปกติจะถือว่ามีความผิดปกติในการทำงานของตับ จากผลการตรวจเอนไซม์ต่างๆ ในสัปดาห์ที่ 0 คือเริ่มใช้ยานั้น พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีระดับเอนไซม์ทั้ง 3 ชนิด อยู่ในเกณฑ์ปกติ และทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีระดับเอนไซม์ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 4.27 แสดงระดับเอนไซม์ AST ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	AST (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	AST (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	18.36 ± 6.13 (11 - 35)	-	19.36 ± 8.73 (10 - 38)	-	0.729
4	18.5 ± 6.94 (10 - 37)	0.911	20.57 ± 8.84 (10 - 39)	0.606	0.496
8	18.29 ± 7.65 (10 - 36)	0.963	21 ± 7.73 (11 - 37)	0.371	0.359
12	17.43 ± 5.29 (10 - 28)	0.495	22.5 ± 9.73 (11 - 43)	0.065	0.098
Δ (12-0)	-0.93 ± 4.95 (-8 - 9)	-	3.14 ± 5.84 (-4 - 15)	-	0.057

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

AST = aspatate aminotransferase

ตารางที่ 4.28 แสดงระดับเอนไซม์ ALT ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	ALT (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	ALT (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	16.07 ± 6.47 (9 - 32)	-	14.64 ± 6.78 (10 - 34)	-	0.573
4	15 ± 5.86 (10 - 30)	0.189	14.36 ± 5.69 (10 - 29)	0.881	0.771
8	15.14 ± 8.08 (7 - 39)	0.311	15.64 ± 6.08 (7 - 28)	0.474	0.855
12	16.21 ± 8.35 (9 - 43)	0.935	18.07 ± 8.9 (9 - 43)	0.008	0.574
Δ (12-0)	0.14 ± 6.43 (-14 - 17)	-	3.43 ± 4.07 (-3 - 9)	-	0.118

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ALT = alanine aminotranferase

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.29 แสดงระดับเอนไซม์ ALP ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	ALP (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	ALP (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	70.57 ± 32.19 (28 - 147)	-	70.86 ± 23.04 (36 - 125)	-	0.979
4	74.64 ± 32.65 (34 - 150)	0.106	71.79 ± 19.98 (40 - 112)	0.781	0.782
8	71.36 ± 37.29 (29 - 184)	0.855	63.36 ± 17.34 (35 - 98)	0.074	0.473
12	64.21 ± 23.74 (35 - 107)	0.297	70.21 ± 27.35 (33 - 124)	0.871	0.541
Δ (12-0)	-6.36 ± 21.89 (-40 - 31)	-	-0.64 ± 14.51 (-26 - 25)	-	0.423

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

ALP = alkaline phosphatase

เมื่อเวลาผ่านไปในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีระดับของเอนไซม์ ALT สูงขึ้นเมื่อเทียบกับเมื่อเริ่มใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.008) แต่การเพิ่มขึ้นนั้นไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก เนื่องจากหากมีการทำลายของตับจะพบว่าระดับของเอนไซม์ดังกล่าวควรจะสูงมากขึ้นหลายเท่า เมื่อดูรายละเอียดของผู้ป่วยรายบุคคล พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่มีระดับเอนไซม์เท่ากับ 43 ยูนิตต่อลิตร ทั้ง 2 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง 1 รายและกลุ่มควบคุม 1 ราย และผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ไม่ได้มีเอนไซม์อื่นๆ สูงขึ้นหรือแสดงอาการทางคลินิกใดๆ ที่แสดงถึงภาวะการทำลายของตับ

สำหรับเอนไซม์ AST และ ALP นั้น ในสัปดาห์ที่ 12 มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยทั้งสองกลุ่มอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ใด ๆ เลย

การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ *creatine phosphokinase (CPK)*

ตารางที่ 4.30 แสดงระดับเอนไซม์ CPK ที่สัปดาห์ต่างๆ ของระยะทดลอง

สัปดาห์ที่	กลุ่มควบคุม (n=14)		กลุ่มทดลอง (n=14)		เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (p-value)**
	CPK (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	CPK (U/L) X ± SD (min-max)	เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (p-value)*	
0	147.79 ± 80.4 (48 - 310)	-	123.57 ± 100.5 (15 - 332)	-	0.488
4	161.29 ± 132.03 (59 - 529)	0.558	138.36 ± 105.67 (30 - 424)	0.427	0.616
8	134.14 ± 73.84 (47 - 293)	0.180	245.64 ± 322.51 (33 – 1,175)	0.119	0.227
12	160 ± 102.91 (47 - 413)	0.642	155.64 ± 105.65 (36 - 447)	0.050	0.913
Δ (12-0)	12.21 ± 95.82 (-212 - 161)	-	32.07 ± 55.52 (-49 - 153)	-	0.508

* เปรียบเทียบภายในกลุ่มโดยใช้ paired t-test

** เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test

CPK = creatine phosphokinase

มีการติดตามการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ หรือภาวะการสลายของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) โดยอาศัยเอนไซม์ CPK พบว่าตลอดระยะทดลองผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์ CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในสัปดาห์ที่ 8 มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มทดลอง มีระดับเอนไซม์สูงขึ้นผิดปกติเป็น 1,175 ยูนิตต่อลิตร การซักถามอาการผู้ป่วยไม่พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อแต่อย่างใด ผู้วิจัยจึงสอบถามเพื่อหาสาเหตุอื่น ผู้ป่วยแจ้งว่าในสัปดาห์ก่อนที่จะมีการเจาะเลือดได้ไปนวดแผนโบราณมา ซึ่งการนวดอย่างรุนแรงอาจเป็นสาเหตุให้เกิดการอักเสบของกล้ามเนื้อและทำให้ CPK สูงขึ้นได้ ผู้วิจัยได้ปรึกษาแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยและมีความเห็นตรงกันว่าน่าจะเกิดจากการนวด ดังนั้นผู้ป่วยยังคงได้รับยาต่อไป และการติดตามตรวจวัดระดับเอนไซม์ใน 2 สัปดาห์ถัดไป พบว่าระดับของ CPK เริ่มลดลง และกลับสู่ระดับปกติในสัปดาห์ที่ 12 ของระยะทดลอง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบ และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษามีจำนวน 2 ราย โดยรายแรกนั้นผู้ป่วยเกิดอาการร้อนวูบวาบบริเวณต้นคอ และมีอาการคันตามตัว ในสัปดาห์ที่ 2 ของการใช้ยาเมื่อมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจาก 375 มิลลิกรัมเป็น 500 มิลลิกรัม ผู้ป่วยจึงเริ่มใช้ยาแอสไพรินเพื่อบรรเทาอาการร้อนวูบวาบ โดยรับประทานก่อนกรดนิโคตินิกประมาณครึ่งชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้แอสไพรินได้ 2 วัน ผู้ป่วยมีอาการปากแห้งและตึงที่ริมฝีปาก และยังคงมีอาการร้อนวูบวาบและคันตามตัว จึงมีการปรับลดขนาดยาลงเหลือ 375 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดเริ่มต้น และให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาแอสไพริน เมื่อรับประทานกรดนิโคตินิกต่อไปอีก 3 วัน อาการตึงที่ปากมีมากขึ้น มีรอยไหม้ และเป็นสะเก็ดสีดำที่ปาก ผู้ป่วยเคยมีประวัติได้รับแอสไพรินและยาต้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ibuprofen, mefenamic acid, naproxen มาแล้วหลายครั้ง โดยไม่มีอาการผิดปกติดังกล่าวมาก่อน จากการรวบรวมข้อมูลและประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กรดนิโคตินิก ด้วยแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ของ Naranjo ได้ 5 คะแนน อยู่ในระดับ probable (น่าจะใช่) ผู้วิจัยจึงให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาเพื่อติดตามอาการและอาการดังกล่าวค่อยๆ ดีขึ้นและหายไปในเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ ผู้วิจัยจึงขอให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยรายที่ 2 นั้น ในระหว่างสัปดาห์ที่ 8 ของการใช้ยา ผู้ป่วยได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษาในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับของไตรกลีเซอไรด์และแอลดีแอลคอเลสเตอรอลสูงขึ้นมาก โดยผู้ป่วยได้รับยาเพิ่ม 2 ตัวพร้อมกัน ได้แก่ atorvastatin และ gemfibrozil เมื่อผู้ป่วยรับประทานยาทั้ง 2 ตัว ร่วมกับกรดนิโคตินิกไปได้ประมาณ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดตามต้นแขนและต้นขาอย่างมาก ซึ่งแพทย์ผู้รักษาสงสัยว่าผู้ป่วยอาจเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ หรืออาจเกิดภาวะ rhabdomyolysis จากการใช้ยาคู่ดังกล่าว แพทย์จึงให้ผู้ป่วยหยุดยา atorvastatin และ gemfibrozil และผู้วิจัยได้ระงับการรับประทานกรดนิโคตินิก และมีการตรวจเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) พบว่าผู้ป่วยมีระดับของเอนไซม์สูงขึ้นเพียงเล็กน้อย และผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงภายหลังจากการหยุดยาทั้ง 3 ตัว ซึ่งพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้ออักเสบจากการใช้ยาลดไขมันในกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitor ร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่ม fibrates ได้ อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวก็อาจเกิดขึ้นจากการใช้กรดนิโคตินิกเพียงอย่างเดียว และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเมื่อ

ใช้กรดนิโคตินิกร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitors อย่างไรก็ตามเพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย ผู้วิจัยจึงต้องขอให้ผู้ป่วยออกจากการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบในการศึกษานั้นเป็นอาการที่เคยพบในการศึกษาก่อนหน้านี้ [6, 7, 9, 10] และเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา [38] ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ อาการไม่สบายท้อง ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ มึนศีรษะ

ตารางที่ 4.31 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่พบในการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มควบคุม (n=14)	กลุ่มทดลอง (n=14)
อาการร้อนวูบวาบ		
• มีอาการมาก (เป็นสาเหตุให้ต้องใช้แอสไพริน หรือต้องปรับลดขนาดยาที่ใช้)	-	5
• มีอาการปานกลาง	-	4
• มีอาการน้อย	-	5
• ไม่มีอาการเลย	14	-
อาการปวดท้อง ไม่สบายท้อง	-	1
คลื่นไส้	2	2
มึนศีรษะ ปวดศีรษะ	4	4
ท้องเสีย	2	2
ท้องผูก	1	3

ผู้ป่วยทุกรายในกลุ่มทดลองมีอาการร้อนวูบวาบภายหลังรับประทานยา โดยจะเป็นเมื่อเริ่มรับประทานยาครั้งแรกภายใน 1-3 วัน และอาจมีอาการอีกครั้งเมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยา ผู้ป่วยบางรายยังคงมีอาการร้อนวูบวาบอยู่จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา แต่อยู่ในระดับที่สามารถทนได้และเป็นอยู่ไม่นานภายหลังรับประทานยา สำหรับการเกิดอาการร้อนวูบวาบนั้น จะเกิดขึ้นภายหลังการรับประทานยาประมาณ 30 นาที ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานยาก่อนนอน แต่ผู้ป่วยบางรายจะทราบเนื่องจากยังไม่หลับหรือบางรายรู้สึกร้อนจึงตื่นขึ้นมา อาการดังกล่าวจะเกิดอยู่ประมาณ 10-15 นาทีแล้วหายไป บางรายอาจมีอาการคันตามตัวร่วมด้วย แต่เมื่อผู้ป่วยรับประทานในขนาดที่เหมาะสมกับตนเองต่อเนื่องไป จะพบว่าอาการร้อนวูบวาบลดลง และค่อยๆ ห่างออกจนหายไป ในรายที่มีการใช้แอสไพรินเพื่อบรรเทาอาการบ้างเป็นบางครั้ง เมื่อรับประทาน

ยาต่อเนื่องไป พบว่าจะสามารถทนต่ออาการร้อนวูบวาบได้มากขึ้น ไม่จำเป็นต้องใช้แอสไพรินอีก และอาการร้อนวูบวาบจะค่อยๆ ลดลง ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดผื่นจากการใช้ยา

ผู้ป่วยจะได้รับยาแอสไพริน จำนวน 7 เม็ดพร้อมกับยาที่ได้รับในสัปดาห์แรก และได้รับคำอธิบายในการใช้ยาเพื่อแก้ไขอาการร้อนวูบวาบมากๆ ทีอาจเกิดขึ้นในการรับประทานยาครั้งแรก หรือในช่วงที่มีการเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น โดยหากมีอาการร้อนวูบวาบเกิดขึ้นผู้ป่วยจะรับประทานยาทันทีเพื่อแก้ไขอาการเบื้องต้นแล้วรายงานผู้วิจัย ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำให้รับประทานแอสไพรินก่อนรับประทานยาที่ศึกษา เพื่อป้องกันอาการร้อนวูบวาบในวันถัดไป โดยในวันต่อมาผู้ป่วยทุกรายจะยังคงมีอาการร้อนวูบวาบเช่นเดิมแม้จะรับประทานแอสไพรินป้องกันแล้วก็ตาม จะต้องมีการปรับขนาดยาลดลง จึงไม่มีผู้ป่วยที่ใช้ยาแอสไพรินคู่กับยาที่ศึกษาเพื่อป้องกันอาการร้อนวูบวาบที่เกิดขึ้นตลอดการศึกษาเลย จำนวนยาแอสไพรินที่ใช้ในแต่ละคน แต่ละครั้งจึงไม่เกินคราวละ 2 เม็ด แอสไพรินในขนาด 325 มิลลิกรัมต่อครั้ง เป็นขนาดที่ใช้ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในการศึกษานี้

ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มทดลองมีอาการไม่สบายท้อง ร่วมกับอาการร้อนวูบวาบที่บริเวณหน้าท้อง โดยจะมีอาการในช่วง 2-3 วันแรกของการปรับขนาดยาแต่ละครั้ง ผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่สบายท้องได้ และทนยาต่อยาสูงสุดในขนาด 750 มิลลิกรัม

ผู้ป่วย 2 ราย ในกลุ่มทดลองมีการถ่ายเหลวในช่วง 2-3 วันแรก ของการใช้ยา หลังจากนั้นไม่พบว่าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวอีก ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มทดลองมีอาการท้องผูก ซึ่งผู้ป่วยมีอาการท้องผูกอยู่เดิมเนื่องจากได้รับ actal เป็นยาจับฟอสเฟต ต้องรับประทานยาระบายอยู่เป็นประจำ เมื่อเริ่มรับประทานยาในการศึกษาคู่ไปด้วยผู้ป่วยมีอาการท้องผูกมากขึ้นในสัปดาห์แรก แต่หลังจากนั้นอาการท้องผูกจึงค่อยๆ หายไป

จากสรุปอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้จะเห็นว่า นอกเหนือจากอาการร้อนวูบวาบที่เป็นอาการที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถเพิ่มขนาดยาสูงขึ้นได้นั้น กรดนิโคตินิกเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง และสามารถลดลงได้เมื่อเวลาผ่านไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาในขนาดสูงสุดได้นั้น ผู้ป่วยหลายรายไม่ได้มีอาการร้อนวูบวาบที่รุนแรง และมีแนวโน้มว่าจะสามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นไปได้อีก จึงอาจมีการศึกษาที่ใช้ขนาดยาที่สูงขึ้นและให้ระยะเวลาที่นานมากขึ้น เพื่อให้เห็นผลการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมที่ชัดเจนมากขึ้น และต้องมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว เช่น การทำงานของตับ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำไปด้วย

สำหรับในกลุ่มควบคุม พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายที่เกิดอาการร้อนวูบวาบภายหลังการรับประทานยา แต่เกิดขึ้นใน 2 วันแรกของการใช้ยาแล้วอาการจึงหายไป ผู้ป่วยส่วนมากสามารถใช้ยาในขนาดสูงสุด คือ 1,000 มิลลิกรัมได้ แต่ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถปรับขนาดยาจนสูงสุดได้ โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ท้องผูก 1 ราย อาการคลื่นไส้ร่วมกับมึนศีรษะ 2 ราย ซึ่งขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทั้ง 3 ทนได้ ได้แก่ 500, 375 และ 375 มิลลิกรัมตามลำดับ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในการลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต มีรูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองแบบเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (randomized placebo controlled trial) โดยกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก และผู้ป่วยทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมยังคงได้รับยาจับฟอสเฟตและการรักษาแบบมาตรฐาน การได้รับคำแนะนำเรื่องอาหารโดยนักโภชนาการ และการใช้ยาอย่างถูกต้องโดยเภสัชกร ทำการศึกษา 18 สัปดาห์ ในผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือดที่ยังคงมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมากกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ทำการศึกษาในผู้ป่วยล้างไตด้วยการฟอกเลือด ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลทหารผ่านศึก มูลนิธิโรคไตแห่งประเทศไทย ณ ตึกกัลยาณิวัฒนา โรงพยาบาลสงฆ์ และคลินิกศูนย์แพทย์พัฒนา มีผู้ป่วยให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 60 ราย หลังจากผ่านระยะควบคุมอาหารเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้ตามเกณฑ์ของ K/DOQI คือ 3.5 ถึง 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวน 21 รายจากผู้ป่วยที่ผ่านระยะคัดกรองทั้งหมด 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.86 ผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมและเข้าเกณฑ์การศึกษา จำนวน 28 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานหรือยาหลอก วันละ 1 ครั้ง มีการปรับขนาดยาครั้งละ 1 สัปดาห์ เริ่มจาก 375 มิลลิกรัม จนสูงสุด 1000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีการเจาะเลือดเพื่อวัดผลทุก 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาจนครบระยะทดลอง จำนวน 24 ราย ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ intention-to-treat จากผู้ป่วยทั้งหมด 28 ราย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสิทธิผลของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน

ประสิทธิผลของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในการศึกษานี้ ประเมินจากการลดลงของฟอสฟอรัสในซีรัม การเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมในซีรัมและผลคูณระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส และการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด พบว่า

- กรดนิโคตินิกสามารถลดค่าเฉลี่ยฟอสฟอรัสในซีรัมในกลุ่มทดลองได้ จาก 7.13 ± 1.09 เป็น 5.65 ± 1.22 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในสัปดาห์ที่ 12 โดยเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ($p = 0.007$, <0.001 และ <0.001 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้นของระยะทดลอง ในขณะที่กลุ่มควบคุมสามารถมีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้เฉพาะในสัปดาห์ที่ 4 ของระยะทดลองเท่านั้น แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองในสัปดาห์ใดๆ เลย ($p > 0.05$) แต่การเปลี่ยนแปลงลดลงของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในกลุ่มทดลองถือว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

- ในสัปดาห์ที่ 8 มีการเปลี่ยนแปลงของฟอสฟอรัสในซีรัมของกลุ่มทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 มากที่สุด จาก 7.13 ± 1.09 เป็น 5.37 ± 0.98 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

- ในสัปดาห์ที่ 12 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำคือ 3.5-5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีจำนวน 9 ราย จาก 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.29 ส่วนกลุ่มควบคุมเข้าเกณฑ์เพียง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.72

- ในสัปดาห์ที่ 14 ภายหลังหยุดใช้ยา 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มยังคงรักษาระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้ในระดับเท่าๆ เดิม โดยมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มควบคุม และลดลงอีกเล็กน้อยในกลุ่มทดลอง

- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมในซีรัม และพาราไทรอยด์ฮอร์โมนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัสลดลง โดยกลุ่มทดลองมีผลคูณลดลงอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

- ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของคอเลสเตอรอลรวม, แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ โดยในส่วนของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองสามารถคงระดับของแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม

- พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 และมีการเปลี่ยนแปลงสูงที่สุดในสัปดาห์ที่ 8 จาก 43.09 ± 13.88 เป็น 62.97 ± 23.24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร คิดเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยร้อยละ 46.14 และในสัปดาห์ที่ 8 นั้นพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.060$)

- เมื่อสิ้นสุดระยะทดลองในสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล 56.11 ± 22.72 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร คิดเป็นการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยร้อยละ 30.22 เมื่อเทียบกับสัปดาห์เริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$) ไม่พบความแตกต่างระหว่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง ($p = 0.181$) แต่การเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลในกลุ่มทดลอง ที่มากกว่ากลุ่มควบคุม ยังคงถือว่าเป็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

- ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาจากการนับเม็ดยา เฉลี่ยร้อยละ 96.73

- ผลการวิเคราะห์พลังงาน และปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทาน พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการรับประทานอาหารในปริมาณที่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยได้รับพลังงานจากอาหาร และรับประทานฟอสฟอรัสจากอาหารในปริมาณตามเกณฑ์ที่เหมาะสม และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการบริโภคที่น้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป แต่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน

ความปลอดภัยของกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานในการศึกษานี้ ประเมินจาก การเกิดภาวะร้อนวูบวาบภายหลังรับประทานยา การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด การเปลี่ยนแปลงของกรดยูริก การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ตับ การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์ CPK และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ พบว่า

- ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีอาการร้อนวูบวาบทุกราย แต่อาการจะเป็นอยู่ไม่นานหลังรับประทานยา จะค่อยๆ ลดลงเมื่อผู้ป่วยรับประทานยาต่อไป ในขนาดที่เหมาะสมกับตนเอง

ขนาดยาเฉลี่ยสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ คือ 723.21 ± 302.95 มิลลิกรัม มีมัธยฐาน คือ 875 มิลลิกรัม และเมื่อแยกผู้ป่วยตามเพศ พบว่าเพศชายมีค่าเฉลี่ยขนาดยาสูงสุดสูงกว่าเพศหญิง คือ เพศชาย 850.00 ± 262.20 มิลลิกรัม มัธยฐาน คือ 1,000 มิลลิกรัม และเพศหญิง 406.25 ± 62.50 มิลลิกรัม มัธยฐาน คือ 375 มิลลิกรัม

- อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบได้แก่ คลื่นไส้ มึนศีรษะ ไม่สบายท้อง ท้องเสีย และท้องผูก ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

- มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา 1 ราย เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง โดยผู้ป่วยมีอาการปากไหม้ เป็นสะเก็ดสีดำ แต่อาการดีขึ้นภายหลังหยุดใช้ยา

- ไม่พบการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลในเลือดและกรดยูริกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มทดลอง และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

- ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับและเอนไซม์ CPK อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มทดลอง มีการเพิ่มขึ้นของ ALT อย่างไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก และไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปว่าการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ร่วมกับการรักษาและการให้คำแนะนำเรื่องอาหารและยาตามมาตรฐาน จะมีประโยชน์ในการช่วยลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยล้างไต โดยเฉพาะผลที่เพิ่มเติมจากการใช้ยาจับฟอสเฟตคือ การเพิ่มขึ้นของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล จะเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยฟอสเฟตในเลือดสูงที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือดร่วมด้วย และสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงที่ไม่สามารถใช้ยาจับฟอสเฟตในกลุ่มแคลเซียมได้ โดยยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในขนาดยาที่สูงขึ้นและจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นเพื่อความชัดเจนของผลการศึกษา และการติดตามอาการพึงประสงค์ในระยะเวลาที่นานมากขึ้นด้วย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้

1. ผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัยพร้อมกันทั้งหมด โดยในแต่ละโรงพยาบาลจะเริ่มการศึกษาในแต่ละช่วงของปี ดังนั้นการควบคุมอาหารที่รับประทานอาจจะมีความแตกต่างกันออกไป เนื่องจากในแต่ละเทศกาลประจำปี ผู้ป่วยอาจมีการบริโภคอาหารที่เพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ

2. ผู้ป่วยบางรายมีการปรับขนาดยาจับฟอสเฟต หรืออนุพันธ์วิตามินดี เนื่องจากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงมาก ซึ่งอาจส่งผลรบกวนการวิเคราะห์ผลการศึกษาได้

3. ผู้ป่วยในการศึกษามีระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงกว่าเกณฑ์ที่ K/DOQI แนะนำ และในกลุ่มทดลองมีระดับที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม แต่การมีพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงก็อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยไม่สามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้ดีเท่าที่ควร

4. การที่ผู้ป่วยทราบผลทางห้องปฏิบัติการในแต่ละครั้งของการตรวจวัด อาจส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา และการรับประทานอาหารในช่วงต่อไปได้

ข้อเสนอแนะ

1. การเพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมการทดลอง น่าจะทำให้ความแปรปรวนของค่าเฉลี่ยลดลงและความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับฟอสฟอรัสสูงขึ้น จนทำให้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. อาจทำการศึกษาโดยเพิ่มระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากเมื่อระยะเวลาผ่านไป น่าจะทำให้เห็นความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของผลทางห้องปฏิบัติการชัดเจนมากขึ้น ดังที่พบในการศึกษาของ Valencia และคณะ [6] ที่ทำการศึกษาเป็นเวลา 8 เดือน โดยพบว่าในการศึกษาครั้งนี้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานมีความปลอดภัยในการใช้ และหากมีการศึกษาเพิ่มเติมจะทำให้ทราบถึงความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกในผู้ป่วยล้างไต ในเวลาที่นานขึ้นด้วย

3. การมีระดับพาราไทรอยด์ในเลือดสูง เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ระดับฟอสฟอรัสไม่ลดลง ดังนั้นควรมีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีระดับพาราไทรอยด์แตกต่างกัน ซึ่งการใช้ยาในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมระดับพาราไทรอยด์ได้ น่าจะมีผลลดฟอสฟอรัสได้มากกว่า

4. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยการปรับเพิ่มขนาดกรดนิโคตินิกที่ใช้ให้สูงขึ้น เนื่องจากในการศึกษาของ Muller และคณะ [7] พบว่าผู้ป่วยสามารถทนยาได้ที่ขนาดยาเฉลี่ย 1470 ± 110 มิลลิกรัมต่อวัน และผู้ป่วยสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดสูงสุดที่ 1,000 มิลลิกรัมบางส่วนไม่เกิดอาการร้อนวูบวาบจากการใช้ยา และการใช้ยายังคงมีความปลอดภัย โดยไม่เพิ่มน้ำตาลในเลือด กรดยูริก เอนไซม์ตับ หรือเอนไซม์กล้ามเนื้อ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในขนาดยาที่สูงขึ้น

5. การศึกษาในครั้งนี้ตรวจวัดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมตามเวชปฏิบัติทั่วไป และตามคำแนะนำของ K/DOQI คือ เดือนละ 1 ครั้ง อย่างไรก็ตามหากต้องการความแม่นยำของข้อมูลมากขึ้น อาจต้องมีการตรวจวัดบ่อยมากขึ้น เช่น สัปดาห์ละครั้ง เพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

6. ในการศึกษาที่ผ่านมา มีการหยุดยาจับฟอสเฟตหรือยารักษาความผิดปกติของไขมันที่ผู้ป่วยใช้มาก่อนเข้าร่วมการศึกษา น่าจะทำให้เห็นความแตกต่างของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมจากการรับประทานกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานชัดเจนมากขึ้น

7. จากการศึกษาพบว่า การใช้กรดนิโคตินิกเป็นผลดีต่อระดับไขมันในเลือดชนิดต่างๆ ของผู้ป่วย ดังนั้นอาจทำการติดตามระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยที่ใช้ยาเพื่อการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติอยู่แล้ว ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่ได้มีระดับฟอสฟอรัสในซีรัมสูง เพื่อเป็นการยืนยันว่ากรดนิโคตินิกสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้จริง

8. ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง อาจทำการศึกษาแบบเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้ยา เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงและเข้าเกณฑ์การศึกษามีค่อนข้างน้อย หรืออาจทำการศึกษาโดยใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมันในเลือด โดยเฉพาะกลุ่มที่มีเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลต่ำ และติดตามการเปลี่ยนแปลงของฟอสฟอรัสในซีรัมไปด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Thomas, R., Kanso, A. and Sedor, J. R. Chronic Kidney Disease and Its Complications. Prim Care Clin Office Pract 35 (2008): 329-344.

[2] Pai, A. B., Rohrsheib, M. and Joy, M. S. Renal Disorders: Disorder of Calcium,and Phosphorus Homeostasis. in DiPiro, J. T., et al. (editors), Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, pp. 937-966. New York: The McGraw-Hill, 2008.

[3] วิศิษฏ์ ประสิทธิศิริกุล. Renal Osteodystrophy; Calcium and Phosphorus Disturbances in Chronic Kidney Disease. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง (บรรณาธิการ), Nephrology, หน้า 1372-1390. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2547.

[4] สมฤทัย วัชราวิวัฒน์. Hints in Drug Prescription in Chronic Hemodialysis. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง และ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ (บรรณาธิการ), Essentials in Chronic Hemodialysis, หน้า 341-372. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2548.

[5] Hruska, K. A., Mathew, S., Lund, R., Qiu, P. and Pratt, R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. Kidney International 74 (2008): 148-157.

[6] Restrepo Valencia, C. A. and Cruz, J. Safety and effectiveness of nicotinic acid in the management of patients with chronic renal disease and hyperlipidemia associated to hyperphosphatemia. Nefrologia 28 (2008): 61-66.

[7] Muller, D., et al. Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2 (2007): 1249-1254.

[8] Berns, J. S. Niacin and related compounds for treating hyperphosphatemia in dialysis patients. Semin Dial 21 (2008): 203-205.

[9] Sampathkumar, K., Selvam, M., Sooraj, Y. S., Gowthaman, S. and Ajeshkumar, R. N. Extended release nicotinic acid - a novel oral agent for phosphate control. Int Urol Nephrol 38 (2006): 171-174.

[10] Cheng, S. C., Young, D. O., Huang, Y., Demez, J. A. and Coyne, D. W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 3 (2008): 1131-1138.

[11] Singh, I. M., Shishehbor, M. H. and Ansell, B. J. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target: A Systematic Review. JAMA 298 (2007): 786-798.

[12] Katai, K., et al. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. Nephrol Dial Transplant 14 (1999): 1195-1201.

[13] McCormack, P. L. and Keating, G. M. Prolonged-Release Nicotinic Acid: A Review of its Use in the Treatment of Dyslipidaemia. Drugs 65 (2005): 2719-2740.

[14] Carlson, L. A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review (Review). J Intern Med 258 (2005): 94-114.

[15] Pieper, J. A. Overview of niacin formulations: Differences on pharmacokinetics, efficacy, and safety. Am J Health-Syst Pharm 60 (2003): S9-S14.

[16] Carlson, L. A. Niaspan, the prolonged release preparation of nicotinic acid (niacin), the broad-spectrum lipid drug. Int J Clin Pract 58 (2004): 706-713.

[17] National Kidney Foundation DOQI. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 42 (2003): S1-S201.

[18] Block, G. A., Hulbert-Shearon, T. E., Levin, N. W. and Port, F. K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 31 (1998): 607-617.

[19] Lowrie, E. G. and Lew, N. L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 15 (1990): 458-482.

[20] Marchais, S. J., Metivier, F., Guerin, A. P. and London, G. M. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 14 (1999): 2178-2183.

[21] ชนิดา ปโชติการ และ สุนาฏ เตชางาม. โภชนาการสำหรับผู้ป่วยที่รับการฟอกเลือดและผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องชนิดถาวร. ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง, เกรียง ตั้งสง่า และ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ (บรรณาธิการ). Practical Dialysis. หน้า 1083-1108. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2545.

[22] Young, E. W., et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 44 (2004): 34-38.

[23] รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์. ความชุกของภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง และการใช้ยาจับฟอสเฟตในผู้ป่วยล้างไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551. (เอกสารไม่ตีพิมพ์).

[24] National Kidney Foundation DOQI. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 35 (2001): S1-S140.

[25] Nolan, C. R. Phosphate binder therapy for attainment of K/DOQI bone metabolism guidelines. Kidney Int Suppl (2005): S7-S14.

[26] Qunibi, W. Y., et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). Kidney Int 65 (2004): 1914-1926.

[27] Chertow, G. M., Burke, S. K. and Raggi, P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 62 (2002): 245-252.

[28] Piepho, R. W. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Agents Proven to Raise High-Density Lipoprotein Cholesterol. Am J Cardiol 86(suppl) (2000): 35L-40L.

[29] Wise, A., et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. J Biol Chem 278 (2003): 9869-9874.

[30] Tunaru, S., et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. Nat Med 9 (2003): 352-355.

[31] วิมล พันธุเวทย์. ยาลดระดับไขมันในเลือดไนอาซินกับกลไกการออกฤทธิ์ใหม่. Thai Pharm Health Sci J 11 (2006): 56-63.

[32] Kamanna, V. S. and Kashyap, M. L. Mechanism of Action of Niacin. Am J Cardiol 101[suppl] (2008): 20B-26B.

[33] McKenney, J. New Perspectives on the Use of Niacin in the Treatment of Lipid Disorders. Arch Intern Med 164 (2004): 697-705.

[34] Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P. and Lance, L. L. Drug information handbook. 15 ed. Ohio: Lexi-comp, 2007-2008.

[35] Kempson, S. A., McAteer, J. A., Wu, K. I. and Bacon, R. A. Nicotinamide and the regulation of renal phosphate transport. Prog Clin Biol Res 258 (1988): 185-193.

[36] Wu, K. I., Bacon, R. A., Al-Mahrouq, H. A. and Kempson, S. A. Nicotinamide as a rapid-acting inhibitor of renal brush-border phosphate transport. Am J Physiol 255 (1988): F15-21.

[37] Bodor, E. T. and Offermanns, S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. British Journal of Pharmacology 153 (2008): S68–S75.

[38] แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส. เอกสารกำกับยา Niaspan. 2005.

[39] Musso, C. G., et al. Hyperphosphatemia and nicotinic acid in peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol 40 (2008): 229-230; author reply 231.

[40] Expert Panel on Detection, E., and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 (2001): 2486-2497.

[41] เติมศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 6. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544.

[42] ชวลิต รัตนกุล. โภชนาการสำหรับผู้ป่วย Chronic Hemodialysis (CHD). ใน สมชาย เอี่ยมอ่อง (บรรณาธิการ), Clinical Dialysis, หน้า 1598-1630. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2550.

ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก เอกสารชี้แจงข้อมูลการวิจัย

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(Research Subject Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

: ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดในผู้ป่วยล้างไต

วันที่ชี้แจง : .....

ชื่อและสถานที่ทำงานของผู้วิจัย

ผู้วิจัย

ชื่อ-สกุล เภสัชกร รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์

ที่ทำงาน แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลพญาไท 2 สามเสนใน พญาไท กรุงเทพฯ

ที่อยู่ปัจจุบัน 127/2 ลือชาอพาร์ทเมนต์ พหลโยธิน ซ.1 สามเสนใน พญาไท กรุงเทพฯ

โทรศัพท์ 08-5138-2025

ชื่อ-สกุล พันเอก นายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์

ที่ทำงาน แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพฯ

โทรศัพท์ 02-354-7600 ต่อ 93310

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรือผู้ช่วยผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็น**ความสมัครใจ**ของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า "ท่าน" ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคไตอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากการขับออกของฟอสฟอรัสที่ลดลงเมื่อร่างกายมีความบกพร่องของการทำงานของไต ภาวะดังกล่าวจะก่อให้เกิดการเสียสมดุลของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน , แคลเซียม และวิตามินดี เป็นสาเหตุทั้งทางตรงและทางอ้อมที่จะทำให้ระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน สูงขึ้นและเกิดเป็นปัญหาแทรกซ้อนที่ตามมา ได้แก่ ภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูงชนิดทุติยภูมิ นอกจากนั้น ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงยังเร่งให้มีการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส ซึ่งผู้ป่วยโรคไตอาจพบว่าเกิดมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงหรือแคลเซียมที่สูงจากการได้รับจากการใช้สารจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ ทำให้เกิดการตกตะกอน ขึ้นในบริเวณของเนื้อเยื่อ ต่างๆ ของร่างกาย และที่สำคัญคือ การเกิดการตกตะกอนในระบบหัวใจและหลอด ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเสียชีวิตจากโรคในระบบของหัวใจและหลอดเลือดด้วย

กรดนิโคตินิกหรือไนอะซิน เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยสูงในการรักษาในการรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดที่ใช้กันมานานกว่า 50 ปี พบว่านอกเหนือจากการลดระดับของคอเลสเตอรอลรวม, แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล หรือไตรกลีเซอไรด์ได้แล้ว ยังเป็นยาในกลุ่มรักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดที่สามารถเพิ่มระดับของเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล ได้มากที่สุด ถึงร้อยละ 20-30 ซึ่งถือว่าเป็นปัจจัยป้องกันของการเกิดโรคแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนั้นการศึกษาวิจัยหลายการศึกษา พบว่ากรดนิโคตินิกยังสามารถลดระดับของฟอสฟอรัสในเลือดได้อีกด้วย

ปัญหาที่สำคัญของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์ทันทีนั้นคือ ขนาดที่ต้องใช้ในขนาดสูงและใช้ยาวันละหลายครั้ง อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากการใช้ยา ได้แก่ ภาวะร้อนวูบ การร้อนแดงของผิวหนัง เป็นเหตุให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เกิดไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ทำให้ความนิยมในการใช้ยานี้น้อยลงไป

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนารูปแบบเภสัชภัณฑ์ของนิโคตินิก เป็นรูปแบบการปลดปล่อยเพื่อให้ออกฤทธิ์นาน เพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาได้วันละครั้ง และลดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ อาการร้อนวูบวาบที่ผิวหนัง ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยยังมีประสิทธิผลในการรักษาเช่นเดิม การวิจัยในครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาประสิทธิผล และความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานเพื่อลดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงในผู้ป่วยล้างไต ซึ่งจะเป็นทางเลือกในการรักษา และยังสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย อันจะนำไปสู่ประสิทธิผลในการรักษา สามารถลดอัตราการเสียชีวิต และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยล้างไตได้

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. ท่านมีอายุ 20 ปีขึ้นไป
2. ท่านเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องหรือล้างไตด้วยเครื่องฟอกเลือดมาอย่างน้อย 6 เดือน
3. มีการการพิจารณาของแพทย์ประจำตัวว่าท่านมีความเพียงพอต่อการล้างไต
4. ท่านยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยกรดนิโคตินิกมาก่อน ภายใน 90 วัน ก่อนเริ่มการวิจัย
5. ท่านมีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (ระดับฟอสฟอรัสในเลือดมากกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) และ/หรือ มีความผิดปกติของไขมันในเลือด (ได้แก่ คอเลสเตอรอลรวมมากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ ไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ เอชดีแอล-คอเลสเตอรอลน้อยกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
6. ท่านมีระดับของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดไม่เกิน 800 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร
7. ท่านให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ตามหนังสือแจ้งเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ท่านเป็นโรคมะเร็ง
2. ท่านมีภาวะการทำงานของตับผิดปกติ
3. ท่านมีแผลในทางเดินอาหาร หรือกำลังมีภาวะเลือดออก
4. ท่านเป็นโรคเกาต์
5. ท่านเป็นเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้
6. ท่านแพ้ต่อยาที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ กรดนิโคตินิกหรือแอสไพริน
7. ท่านกำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

การวิจัยครั้งนี้จะทำ ณ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ โรงพยาบาลทหารผ่านศึก โดยมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 30 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะต้องฝึกการควบคุมและบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เพื่อการควบคุมและบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และติดตามระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่อเนื่องไปอีก 2 สัปดาห์ภายหลังสิ้นสุดการใช้ยา รวมระยะเวลาการศึกษา 18 สัปดาห์

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติดังนี้

ท่านจะได้รับคำแนะนำในการควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารจากนักโภชนาการ ท่านจะต้องฝึกการควบคุมและบันทึกปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทานตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อที่จะได้รับยาเม็ดไนอะสแปนและยาหลอก ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ระหว่างการวิจัยท่านจะได้รับการติดตามทางโทรศัพท์ทุกๆ 2 สัปดาห์ เพื่อติดตามการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายจากแพทย์ การเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำนวน 6 ครั้ง เพื่อติดตามประสิทธิผลของการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และติดตามต่อเนื่องไปอีก 2 สัปดาห์ภายหลังสิ้นสุดการใช้ยา

ข้อมูลยาที่ท่านจะได้รับในโครงการวิจัยนี้

ท่านจะได้รับยาเม็ด Niaspan® (ไนอะสแปน) ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยกรดนิโคตินิกในรูปแบบออกฤทธิ์นาน ในขนาดเม็ดละ 375 และ 500 มิลลิกรัม

ความไม่สุขสบายหรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจจะได้รับจากกรรมวิธีการวิจัยมีอะไรบ้าง และวิธีการป้องกันหรือแก้ไขที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

การตรวจเลือด ทำให้เจ็บ เกิดแผลช้ำ หรือหรืออาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เช่น อาการร้อนวูบวาบ ผิวหนังแดง อาจพบระดับยูริกสูงขึ้น ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ โดยในระหว่างการวิจัยทั้งก่อนและหลังจากการได้รับกรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้จะมีการตรวจติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาด้วยผลทางห้องปฏิบัติการอยู่อย่างสม่ำเสมอ และเภสัชกรจะเป็นผู้ติดตามอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นทุก 1 เดือน ที่ท่านได้รับยา และทุก 2 สัปดาห์ทางโทรศัพท์ในระหว่างที่ท่านใช้ยาที่บ้าน หรือหากท่านสังเกตพบความผิดปกติต่างๆเกิดขึ้น ต้องรีบแจ้งให้ผู้วิจัยหรือผู้เกี่ยวข้องในการรักษาทราบโดยทันที เช่น ท่านพบว่า มีอาการใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ หายใจติดขัด มีอาการบวมตามใบหน้า แขนขา ผื่นคันทั่วร่างกาย อาการปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรง อันเป็นอาการแสดงของการแพ้ยา โดยหากมีอาการดังกล่าวเกิดขึ้นขอให้ท่านหยุดการใช้กรดนิโคตินิกชนิดเม็ดออกฤทธิ์นาน และรีบพบแพทย์หรือติดต่อผู้วิจัยทันที เพื่อทางผู้วิจัยและแพทย์จะได้ดำเนินการแก้ไขให้กลับสู่สมดุลปกติ หากแพทย์เห็นว่าท่านต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมเพื่อแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ท่านจะได้รับการรักษาตามสิทธิการรักษาของท่าน หากท่านไม่สามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ผู้วิจัยคาดหวังว่า หากผลการวิจัยในครั้งนี้พบว่ากรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นานนั้นมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย เพื่อใช้ในการลดระดับฟอสฟอรัสในเลือด ก็จะเป็นทางเลือกสำหรับใช้ในการรักษาในผู้ป่วยโรคไต โดยผู้ป่วยจะสามารถใช้ยาได้สะดวกและได้รับประสิทธิผลจากการใช้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้รับผลการรักษาที่น่าพอใจ หรืออาจเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจับฟอสเฟต หรือยารักษาความผิดปกติของไขมันในเลือดกลุ่มอื่นๆ และข้อมูลจากการวิจัยในครั้งนี้ยังอาจสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลสำหรับงานวิจัยขนาดใหญ่ขึ้น เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตต่อไป

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ

ผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่าย ซึ่งประกอบด้วย ค่ายานิโคตินิก ค่าตรวจรักษา ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยในครั้งนี้ ไม่มีค่าตอบแทนแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านก็จะได้รับการรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงด้วยวิธีอื่น ซึ่งเป็นการใช้เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดกลุ่มต่างๆ ตามหลักเกณฑ์การรักษามาตรฐานที่ปฏิบัติกันทั่วไป

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อ
เภสัชกร รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ ที่อยู่ปัจจุบัน เลขที่ 127/2 ลีอชาอพาร์ทเมนต์ พหลโยธิน ซ.1 สามเสนใน พญาไท กรุงเทพฯ รหัสไปรษณีย์ 10400 โทรศัพท์ 08-5138-2025 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง และ
พันเอก นายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 0-2354-7711 ต่อ 93310 ในเวลาราชการ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากเกิดการเจ็บป่วยหรือบาดเจ็บจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ รวมทั้งกรณีฉุกเฉินที่อาจจะเกิดขึ้นจากโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาล ตามสิทธิการรักษาพยาบาลของผู้ป่วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย สามารถสอบถามผู้วิจัยได้ทุกเวลา โดยท่านสามารถติดต่อ เภสัชกร รชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ ที่อยู่ปัจจุบัน เลขที่ 127/2 ลือชาอพาร์ทเมนต์ พหลโยธิน ซ.1 สามเสนใน พญาไท กรุงเทพฯ รหัสไปรษณีย์ 10400 โทรศัพท์ 08-5138-2025 หรือ พันเอก นายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์ แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โทรศัพท์ 0-2354-7711 ต่อ 93310 ในเวลาราชการ หรือ หมายเลข 08-9034-0005 นอกเวลาราชการ

หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่ **สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย พบ. เบอร์โทร** 0-2354-7600-28 **ต่อ** 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้ จะนำเสนอเพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยชื่อนามสกุลที่อยู่ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล มีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย ข้อมูลจะถูกส่งไปให้ผู้ให้ทุนวิจัยหรือคณะกรรมการจริยธรรมฯ และการนำข้อมูลของส่วนตัวของผู้ร่วมวิจัยไปใช้จะต้องได้รับอนุญาตจากผู้เข้าร่วมทุกครั้ง

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัย**ได้ตลอดเวลา** โดยจะไม่มีผลเสียใดๆ เกิดขึ้น ทั้งนี้ท่านอาจถูกขอให้ออกจากโครงการวิจัยในบางกรณี เช่น เมื่อโรคมีอาการรุนแรงขึ้น หรือมีความผิดปกติเกิดขึ้นและอาจส่งผลเสียต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้น โดยผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมทันที

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)
รับรองโดยคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

ชื่อโครงการวิจัย : ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในเลือดในผู้ป่วยล้างไต

วันที่ลงนาม : .....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ และไม่ปิดบังซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยปราศจากการบังคับหรือชักจูง

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับในปัจจุบันและในอนาคต

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยเฉพาะในรูปของสรุปผลการวิจัยโดยไม่มีการระบุชื่อนามสกุลของข้าพเจ้า การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง จะกระทำด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัย ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล ตามที่ระบุในเอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่ผู้วิจัยเก็บไว้ เป็นส่วนตัวข้าพเจ้าเอง 1 ชุด

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว มีความเข้าใจดีทุกประการ และลงนามในใบยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....**ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย**
(.....**ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง**)
ลงชื่อ .....**ผู้ดำเนินโครงการวิจัย**
(.....**ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง**)
ลงชื่อ.....**พยาน**
(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)
ลงชื่อ.....**พยาน**
(.....**ชื่อ -นามสกุล ตัวบรรจง**)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ชุดที่.....

แบบเก็บข้อมูลโครงการวิจัย

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์นาน

เพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย				
HN		**ชื่อ-สกุล**		
เพศ ☐ ชาย ☐หญิง		**วันเดือนปีเกิด**	**อายุ**	
น้ำหนัก		**ส่วนสูง**	**โทร**	
สถานภาพ	☐ โสด ☐ สมรส ☐ หย่าร้าง ☐ ม่าย ☐อื่นๆ.....			☐☐
อาชีพ	☐ข้าราชการ ☐ รัฐวิสาหกิจ ☐ลูกจ้าง/พนักงานบริษัท ☐ รับจ้าง ☐ ค้าขาย ☐ธุรกิจส่วนตัว ☐ บำนาญ ☐ ไม่ได้ประกอบอาชีพ ☐ อื่นๆ.....			☐☐
การศึกษา	☐ ประถมศึกษา ☐ มัธยมศึกษา ☐ อนุ/ปริญญาตรี ☐ สูงกว่าปริญญาตรี			☐☐
สิทธิ	☐ข้าระเอง ☐ เบิกต้นสังกัด ☐ ประกันชีวิต ☐ประกันสังคม ☐อื่นๆ.....			☐☐

ข้อมูลโรคไตเรื้อรังและโรคร่วมอื่นๆ			
สาเหตุของภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย	☐ Hypertension ☐ Diabetic nephropathy ☐ Lupus Nephritis ☐ Analgesic nephropathy ☐ Obstructive nephropathy ☐ Gouty/Uric acid nephropathy ☐ Cystic Kidney Disease ☐ Unknown ☐ อื่นๆ.....	☐ Chronic glomerulonephritis ☐ FSGS ☐ Membranous Nephropathy ☐ MPGN ☐ IgA nephropathy ☐ Mesengial Proliferative ☐ IgM nephropathy ☐ Crescentic glomerulonephritis(RPGN)	☐☐
ระยะเวลาที่เป็น	(Dx)		
โรคร่วม/ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ	☐ Hypertension ☐ CVD ☐ DM ☐ Gout ☐ อื่นๆ.....	☐ Dyslipidemia ☐ Asthma ☐ TB ☐ Cancer.....	☐☐
ประวัติการแพ้ยา	☐ NKDA ☐ ALL.....		☐☐

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลการล้างไตในปัจจุบัน		
ระยะเวลาที่รับการรักษาด้วยการล้างไต	( )	
ประวัติการล้างไต/การปลูกถ่ายไต	CAPD HD Renal Transplantation	☐☐

Mode of Dialysis

HD	จำนวนครั้งต่อสัปดาห์ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ คือ..... 3 ครั้งต่อสัปดาห์ คือ.....		☐☐
	ระยะเวลาต่อครั้ง	ชม.	
	ชนิดตัวกรอง		
	รูปแบบการฟอกเลือด	☐ Conventional ☐ High-flux	☐☐
	น้ำยา dialysate	☐ Normal Ca^{2+}(3.5) ☐ Low Ca^{2+}(2.5) ☐ Very Low Ca^{2+}(2.5)	☐☐
	น้ำหนักแห้ง		
	Residual Urine	ไม่มี ☐ มี.....mL/day	☐☐
CAPD	จำนวนครั้งต่อวัน		☐☐
	น้ำยา dialysate	☐ Baxter ☐ TOPD ☐ Fresenius ☐..... ☐ 1.5%D ☐ 2.5%D ☐ 4.25%D ☐..... ขนาด.....L/bag	☐☐
	ปริมาณ (L/Cycle)		
	Net fluid gain (L/Day)		
	Residual Urine	ไม่มี ☐ มี.....mL/day	☐☐

Note_____

_____

_____

_____

_____

_____

ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ

Week				-4	0	4	8	12	14
ประสิทธิผลในการรักษา									
P									
Ca									
Alb									
iPTH						-	-		-
TC									
LDL-C									
TG									
HDL-C									
ความปลอดภัยในการรักษา									
BUN									
Serum Cr									
Uric acid									
FBS									
HbA1C				-		-	-		-
AST									
ALT									
ALP									
CPK									
Kt/V									

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลการใช้ยาในปัจจุบัน

รายการยา		การปรับเปลี่ยนวิธีใช้ยา				
ชื่อยา/ความแรง	วิธีใช้ยา	0	4	8	12	14
Phosphate binders						
Vitamin D derivatives						
Cardiovascular drugs						
Other						

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลการติดตามการใช้ยา

สัปดาห์ที่	ประเด็นที่ติดตาม	คำแนะนำและแผนการติดตาม
0 **วันที่ติดตาม** ...../.....	☐ ทบทวนวิธีการรับประทานยา ☐ ชี้แจงอาการไม่พึงประสงค์ o อาการทางผิวหนัง o อาการระบบทางเดินอาหาร o อาการปวดกล้ามเนื้อ o อาการอื่นๆ..... ☐ ทบทวนการทำบันทึกอาหาร	
2 (โทรศัพท์) **วันที่ติดตาม** ...../.....	☐ ความร่วมมือในการใช้ยา o การซักถาม o การนับจำนวนเม็ดยา ■ % Compliance = ... ☐ ทบทวนวิธีการรับประทานยา ☐ อาการไม่พึงประสงค์ o อาการทางผิวหนัง o อาการระบบทางเดินอาหาร o อาการปวดกล้ามเนื้อ O อาการอื่นๆ..... ☐ การทำบันทึกอาหาร	

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง แบบบันทึกรายการอาหารสำหรับผู้ป่วย

ชื่อ.....

วันที่บันทึก.....

.....

.....

แบบบันทึกรายการอาหารประจำวัน

วิธีการบันทึกข้อมูลอาหารที่รับประทานในแต่ละวัน

1. ท่านจะต้องเขียนอะไรบ้างในตารางบันทึกนี้
    - เขียนทุกอย่างที่ท่านรับประทาน หรือ ดื่ม รวมทั้งของว่างทุกชนิด
    - ให้รับประทานอาหารตามปกติ เหมือนที่ท่านรับประทานในแต่ละวันที่ผ่านมา
    - กรุณาอย่าลืมบันทึกเครื่องปรุงที่ท่านเติมลงในอาหาร เช่น น้ำปลา ซอสมะเขือเทศ เนย
    - ถ้าท่านปรุงอาหารเอง ให้ท่านช่วยกรุณาจดสูตรอาหารที่ท่านทำขึ้นมา และได้รับประทานไปกี่ส่วน เช่น ข้าวผัดกุ้ง ใช้ข้าว 5 ทัพพี กุ้งขีแฮ้ขนาดกลาง 5 ตัว ท่านรับประทานไป 1 ทัพพี กุ้ง 2 ตัว เป็นต้น
    - ถ้ามีชื่อสินค้า หรือฉลากอาหาร ให้บันทึกชื่อสินค้านั้น หรือเก็บฉลากอาหารมาด้วย
    - ดูตารางการบันทึกอาหารเป็นตัวอย่าง
2. การวัดปริมาณอาหาร
    - กรุณาใช้ช้อน หรือถ้วยตวงอาหารที่ได้มาตรฐานในการกำหนดสัดส่วนอาหาร เช่น นมไร้ไขมัน 1 ถ้วยตวง เนื้อหมูส่วนสะโพก ไม่ติดมัน 2 ช้อนโต๊ะ เป็นต้น
    - ใช้ช้อนอาหาร หรือ ช้อนขนม ในการตวงส่วนประกอบที่จำนวนไม่มาก เช่น น้ำตาล เกลือ
    - ใช้ไม้บรรทัดในการวัดขนาด เช่น ความกว้าง ความยาว หรือเส้นผ่าศูนย์กลาง
3. การใช้คำอธิบาย
    - กรุณาเขียนอธิบายโดยชัดเจน และละเอียด
    - ถ้าท่านไม่ทราบถึงชนิดของอาหารที่รับประทาน ให้พยายามอธิบายรายละเอียดส่วนประกอบของอาหารให้มากที่สุด เท่าที่จะมากได้
    - การบันทึกรายละเอียดได้อย่างถี่ถ้วน ด้วยความร่วมมือของท่าน จะทำให้เราสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้ใกล้เคียงความเป็นจริงมากที่สุด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตัวอย่างการบันทึกรายการอาหารประจำวัน

ชื่อ-นามสกุล	นาย XXXXXXX XXXXXXXX		
วันที่	22 มกราคม 2552		
รายการอาหารที่คุณรับประทานใน 1 วัน			
มื้อ	**ชื่ออาหาร**	**ส่วนประกอบ**	**ปริมาณที่ทาน**
เช้า	กาแฟ	กาแฟ	2 ช้อนชา
		น้ำตาล	2 ช้อนชา
		คอฟฟี่เมต	2 ช้อนชา
	ขนมปัง	ขนมปัง (ฟาร์มเฮ้าส์) ปิ้ง	2 แผ่น
	ผลไม้	ส้มเขียวหวานขนาดกลาง	2 ลูก
กลางวัน	ก๋วยเตี๋ยวราดหน้า	เส้นใหญ่	1 ทัพพี
		เนื้อหมู	2 ช้อนโต๊ะ
		คะน้า	2 ช้อนโต๊ะ
		น้ำมันถั่วเหลือง	2 ช้อนโต๊ะ
		แป้งมัน	1 ช้อนชา
		น้ำตาล	1 ช้อนชา
		น้ำปลา	1 ช้อนชา
		น้ำส้มสายชู	1 ช้อนชา
		พริกป่น	½ ช้อนชา
เย็น	ข้าวสวย	ข้าวสวย	1 ทัพพี
	แกงจืดตำลึงหมูสับ	ตำลึง	2 ช้อนโต๊ะ
		เนื้อหมู	2 ช้อนโต๊ะ
		ซีอิ้วขาว	2 ช้อนชา
	ผัดผักรวมมิตร	กุ้ง	2 ตัวเล็ก
		เห็ดฟาง	3 ดอกเล็ก
		ถั่วลันเตา	15 ฝัก
		ข้าวโพดอ่อน	2 ฝัก
		น้ำมันถั่วเหลือง	1 ช้อนโต๊ะ
	นม	นมไวตามิลค์ 240 ซีซี	1 กล่อง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บันทึกอาหารประจำวัน

ชื่อ-นามสกุล			
วันที่			
รายการอาหารที่คุณรับประทานใน 1 วัน			
มื้อ	ชื่ออาหาร	ส่วนประกอบ	ปริมาณที่ทาน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา *(Naranjo's Algorithm)*

ชื่อ-สกุล..... HN..... อายุ.....ปี

ชื่อยาที่สงสัย..... วันที่ประเมิน.....

ประวัติการแพ้ยา .....

วันที่เริ่มใช้ยา..... วันที่หยุดใช้ยา.....

รายการประเมิน	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1. เคยมีสรุปหรือรายงาน ADR เกี่ยวกับยาที่สงสัยมาแล้ว	+1	0	0
2. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นหลังได้รับยาที่สงสัย	+2	-1	0
3. อาการไม่พึงประสงค์ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อให้ยาต้านที่เฉพาะเจาะจง	+1	0	0
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อได้รับยาที่สงสัยเข้าไปใหม่	+2	-1	0
5. อาการไม่พึงประสงค์สามารถเกิดจากสาเหตุอื่น นอกเหนือจากยาที่สงสัย	-1	+2	0
6. อาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ใหม่เมื่อได้รับยาหลอก	-1	+1	0
7. สามารถตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือของเหลวในร่างกาย ว่ามีความเข้มข้นที่ทำให้เกิดพิษ	+1	0	0
8. อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา หรือลดลงเมื่อลดขนาดยา	+1	0	0
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นนี้มาแล้ว เมื่อได้รับยาในครั้งก่อน	+1	0	0
10. อาการไม่พึงประสงค์นั้นมีหลักฐานที่ได้รับการยืนยัน ด้วยวิธีการอันเหมาะสม	+1	0	0
รวมคะแนน			

ผลการประเมิน ☐ ใช่แน่นอน (Definite) > 9 คะแนน ☐ น่าจะใช่ (Probable) 5-8 คะแนน

☐ เป็นไปได้ (Possible) 1-4 คะแนน ☐ ไม่น่าจะใช่ (Doubtful) < 0คะแนน

.....

.....

.....

.....

.....เภสัชกรผู้ประเมิน.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฟอสฟอรัสคืออะไร

ฟอสฟอรัสเป็นแร่ธาตุชนิดหนึ่ง ที่มีความจำเป็นต่อร่างกาย เก็บอยู่ในกระดูกร้อยละ 80 อยู่ในกล้ามเนื้อร้อยละ 10 และที่เหลืออยู่ในเลือดในรูปของฟอสเฟต

ในเด็กที่กำลังเจริญเติบโต ร่างกายจะต้องการแคลเซียมและฟอสฟอรัส เพื่อใช้ในการสร้างกระดูก และฟอสฟอรัสยังมีความจำเป็น ต่อการทำงานของเซลล์ในร่างกาย เพื่อให้อวัยวะต่างๆ ทำงานเป็นปกติ

เราได้ฟอสฟอรัสจากที่ไหน

ฟอสฟอรัส พบมากในอาหารจำพวก เนื้อสัตว์ ไข่แดง นม เนยแข็ง เครื่องในสัตว์ แมลง ถั่วเมล็ดแห้ง เมล็ดพืช ถั่วเปลือกแข็ง ธัญพืช น้ำอัดลมโคล่า และอาหารแปรรูปต่างๆ ในรูปแบบของสารกันบูด

ร่างกายจัดการกับฟอสฟอรัสอย่างไร

เมื่อรับประทานอาหาร ที่มีฟอสฟอรัส ร่างกายจะดูดซึมจากลำไส้ ส่วนหนึ่งของฟอสฟอรัสที่เข้าสู่กระแสเลือดจะถูกไตขับออกทางปัสสาวะ

ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการทำงานของไต ฟอสฟอรัสก็จะเกิดการสะสมอยู่ในร่างกาย

ผลเสียของการมีฟอสฟอรัสสะสม

1. ฟอสฟอรัสจะไปสะสมตามเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง **ทำให้เกิดอาการคัน**
2. ร่างกายจะสะสายแคลเซียมออกมาจากกระดูก เพื่อจับกับฟอสฟอรัสส่วนเกิน **ทำให้กระดูกบางและเปราะ**
3. แคลเซียมที่จับกับฟอสฟอรัส จะตกตะกอนเป็นก้อนมากตามเนื้อเยื่อต่างๆ **เกิดแผลเรื้อรังตามผิวหนัง**
4. ถ้าเกิดการตกตะกอนในหลอดเลือด คล้ายการเกิดตะกรันในท่อระบายน้ำ จะทำให้หลอดเลือดแข็ง **ทำให้หลอดเลือดที่ใช้ในการฟอกเลือดอุดตันง่าย**
5. มักพบร่วมกับการตกตะกอน ที่หลอดเลือดหัวใจ **ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด**

จะป้องกันการสะสมฟอสฟอรัสในกระแสเลือดอย่างไร

1. การควบคุมปริมาณฟอสฟอรัสในอาหารที่รับประทาน โดยรับประทานประมาณ 800-1000 มิลลิกรัมต่อวัน หลีกเลี่ยงอาหารที่มีฟอสฟอรัสสูงๆ
2. รับประทานยาที่จับฟอสเฟตในลำไส้ เช่น แคลเซียมเม็ด หรืออะลูมินัมเม็ด โดยการรับประทานที่ถูกต้อง ต้องรับประทานพร้อมอาหารคำแรกทันที ถ้าเป็นชนิดที่เคี้ยวได้ ควรเคี้ยวให้ละเอียด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ
3. ฟอกเลือดให้ถี่มากขึ้น เป็นสัปดาห์ละ 4-6 ครั้ง
4. การผ่าตัดต่อมพาราไทรอยด์ที่เป็นพิษออก แต่หากไม่ระวังการรับประทานอาหารก็สามารถกลับมาเป็นซ้ำได้อีก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง

<u>อาหารหลักธรรมชาติ</u>

- นมทุกรูปแบบ นมจืด นมหวาน นมเปรี้ยว นมที่มีไขมันครบส่วน นมพร่องมันเนย นมไขมันต่ำ นมขาดมันเนย นมข้นจืด นมข้นหวาน นมผง
- ผลิตภัณฑ์จากนม เช่น ไอศกรีม ชีส เนยแข็ง (มีรสเค็ม มีโซเดียมมากด้วย)
- ไข่แดง ของไข่ไก่และไข่เป็ด (มีฟอสเฟส 25 เท่าของไข่ขาว)
- เมล็ดพืชแห้ง เช่น เมล็ดแตงโม เมล็ดลอกทานตะวัน เมล็ดฟักทอง
- งาและน้ำมันงา
- ถั่วเมล็ดแห้งต่างๆ และอาหารที่มีถั่วเป็นองค์ประกอบ เช่น ถั่วอบ ถั่ว กวน ถั่วตัด ถั่วทอด งาตัด ถั่วเหลือง น้ำเต้าหู้ เต้าหู้ยวง เต้าหู้ทุกชนิด ฟองเต้าหู้
- ปลาเล็กปลาน้อยที่กินทั้งตัว กุ้งแห้ง
- กบย่าง แย้ย่าง

<u>อาหารแปรรูป</u>

- อาหารที่มีผงฟูเป็นส่วนประกอบ เช่น เค้ก คุกกี้ ขาหมู ขนมปัง โดนัท
- อาหารที่มีอีสต์เป็นส่วนประกอบ เช่น ขนมปัง โดนัท
- อาหารทะเลแช่แข็ง เช่น กุ้ง ปลาทะเล (ผู้ผลิตมักชุบน้ำยาที่มีฟอสเฟต)
- เนื้อสัตว์แปรรูป เช่น ลูกชิ้น ไส้กรอก (ใส่ฟอสเฟตให้มีความหนุ่น)
- เครื่องดื่มโกโก้ ไมโล โอวัลติน
- เครื่องดื่มน้ำอัดลม โดยเฉพาะโคล่า
- ขนมปัง ขนมที่ใส่ผงฟู
- เนื้อสัตว์ โดยเฉพาะเครื่องในสัตว์
- ปลากระป๋อง

เรื่องเพื่อข้อมูลโดย นายแพทย์อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์
แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ฟอสฟอรัสกับโรคไต

เอกสารประกอบโครงการวิจัย
"ประสิทธิผลและความปลอดภัย
ของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น
เพื่อลดฟอสเฟตในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต"

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ช แผ่นพับให้ความรู้เกี่ยวกับไขมันในอาหาร

ไขมัน

เป็นอาหารที่ให้พลังงานเป็นหลัก มีทั้งในสัตว์และพืช ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมควรได้รับอย่างเพียงพอ ไขมัน ยังช่วยในการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน น้ำมันพืช ส่วนใหญ่มีกรดไขมันที่จะเป็นแก่ร่างกาย จึงควรเลือกชนิดของไขมันให้เหมาะสม

ไขมันในเลือด

แพทย์จะสั่งเจาะ 4 ชนิดได้แก่

1. **Total Cholesterol (คอเลสเตอรอลรวม)** หากค่านี้สูงจะทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ง่าย การควบคุมได้แก่การรับประทานอาหารที่ไม่มัน การออกกำลังกาย และการรับประทานยา
2. **Triglyceride (ไตรกลีเซอไรด์)** เป็นไขมันที่ขึ้นเร็วลงเร็วหากไขมันนี้สูงจะเกิดโรคตับอ่อนอักเสบ โรคหัวใจมักจะสัมพันธ์กับเบาหวาน คนอ้วน คนที่ดื่มสุรา การป้องกันทำได้โดยการคุมอาหาร คุมน้ำหนัก การออกกำลังกาย
3. **LDL-Cholesterol (แอลดีแอล- คอเลสเตอรอล)** เป็นไขมันที่ไม่ดีหากมีค่าสูงจะเกิดโรคหัวใจ มักจะพบในอาหารมันๆ
4. **HDL-Cholesterol (เอชดีแอล-คอเลสเตอรอล)** ไขมันชนิดนี้เป็นไขมันที่ดี หากมีค่าสูงจะช่วยป้องกันโรคหัวใจ คนอ้วน ไม่ออกกำลังกาย ไขมันนี้จะต่ำ

ไขมันในอาหาร แบ่งเป็น 3 ชนิด

1. **กรดไขมันอิ่มตัว (Saturated fatty acid) มีมากใน**
   - ไขมันสัตว์ ได้แก่ เนย ครีม ครีมชีส น้ำมันหมู
   - ไขมันจากพืช ได้แก่ น้ำมันมะพร้าว กะทิ

   เป็นไขมันที่ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจขาดเลือด

2. **กรดไขมันไม่อิ่มตัว (Unsaturated fatty acid) มีมากใน**

   น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันรำข้าว น้ำมันถั่วลิสง น้ำมันมะกอก น้ำมันดอกทานตะวัน น้ำมันดอกคำฝอย น้ำมันเมล็ดฝ้าย น้ำมันข้าวโพด มีกรดไขมันที่จำเป็นที่ช่วยลดไขมันในเส้นเลือด

3. **ไขมันทรานส์**

   เป็นน้ำมันพืชที่ผ่านขบวนการเปลี่ยนสภาพจากของเหลวเป็นของแข็งที่อุณหภูมิปกติ ได้แก่ มาการีน เนยขาว ใช้ในการทำเค้ก คุกกี้ ขนมอบต่างๆ เป็นไขมันที่ไม่ดี ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

น้ำมันที่ควรเลือกใช้

น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันรำข้าว น้ำมันข้าวโพด น้ำมันดอกคำฝอย น้ำมันปาล์ม น้ำมันเหล่านี้มีกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่ช่วยลดไขมันในเลือดได้ จึงควรใช้ในการผัดทอดเป็นประจำ

น้ำมันและไขมันที่ควรหลีกเลี่ยง

น้ำมันหมู น้ำมันมะพร้าว เนย ครีม กะทิ หมูสามชั้น หมูกรอบ หนังหมูหัน หนังเป็ด หนังไก่ หมูติดมัน เนื้อติดมัน ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้น

ข้อควรปฏิบัติในการบริโภคไขมัน

- หลีกเลี่ยงไขมันสัตว์ เช่น มันหมู หมูสามชั้น สันคอหมู ขาหมูติดมัน มันไก่
- ถ้าจะกินไก่ให้เลือกส่วนอก น่อง และสะโพก และควรลอกเอาหนังออก
- ควรงดหนังเป็ดพะโล้ กันไก่ กันเป็ด
- ควรงดกินไขมันในนม เนย ครีม ให้กินนมพร่องมันเนย หรือนมขาดมันเนยแทน
- ควรหลีกเลี่ยงไขมันจากมะพร้าวแก่ เช่น กะทิข้น ควรงดแกงเผ็ดใส่กะทิ แกงเขียวหวาน แกงคั่ว แกงกะหรี่ ฯลฯ
- ข้าวซอยใส่กะทิ ก๋วยเตี๋ยวแกง (แขก) ควรใช้กะทิเทียม หรือใช้นมพร่องมันเนยหรือนมขาดมันเนยแทนกะทิ
- งด ขนมใส่กะทิข้น (จากมะพร้าว) เช่น กล้วยบวดชี ขนมปลากริมไข่เค็ม บัวลอย แกงบวด ฯลฯ และงดหยอดกะทิข้นในขนมประเภทลาดูเปียก เต้าส่วน (อาจใช้กะทิเทียม หรือกะทิถั่วพืชได้เช่นเดียวกัน)
- งด ไอศกรีม ทั้งไอศกรีมกะทิ และไอศกรีมที่ทำจากนมและครีม
- ไม่ควรใช้น้ำมันมะพร้าว น้ำมันปาล์ม และไขมันจากสัตว์ เช่น น้ำมันไก่ มันหมู มาหลอมเป็นน้ำมันเพื่อปรุงอาหาร
- ไม่ควรใช้น้ำมันที่ใช้ทอดซ้ำหลายครั้ง เพราะมีสารที่จะก่อให้เกิดมะเร็งได้
- ควรงดใช้ เนยเทียม เนยขาว ครีมเทียม หรืออาหารที่ใช้ไขมันดังกล่าว เช่น เค้ก คุกกี้ ขนมปังพัฟและพาย ฯลฯ เพราะมีทั้งไขมันอิ่มตัวและกรดไขมันทรานส์ ซึ่งมีผลทำให้คอเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้น

ไขมันกับโรคไต

เอกสารประกอบโครงการวิจัย
"ประสิทธิผลและความปลอดภัย
ของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น
เพื่อลดฟอสเฟตในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต"

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ช ตัวอย่างตารางสรุปรายการยาสำหรับผู้ป่วย

รายการยาของ คุณ XXXXXXXXXXXXXXX วันที่ 4 กุมภาพันธ์ 2552

ลำดับ	ชื่อยา	ความแรง (มิลลิกรัม)	ข้อบ่งใช้	วิธีใช้ยา	ตารางการรับประทานยา			
					เช้า	กลางวัน	เย็น	ก่อนนอน
1	Actal (แอคตาล)	360	ยาจับฟอสเฟต	รับประทานครั้งละ 3 เม็ด วันละ 3 ครั้ง **พร้อมมื้ออาหาร**	3 (พร้อม)	3 (พร้อม)	(พร้อม)	-
2	Lasix (ลาซิกส์)	500	ยาขับปัสสาวะ ลดความดันเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เช้า เที่ยง	1	1	-	-
3	Dilatrend (ไดลาเทรนด์)	25	ยาลดความดันเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เช้า	1	-	-	-
4	Madiplot (มาดิพลอต)	10	ยาลดความดันเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เช้า	1	-	-	-
5	Cardura (คาดูร่า)	2	ยาลดความดันเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เช้า เย็น	1	-	1	-
6	Folic acid (โฟลิค เอซิด)	5	ยาบำรุงเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เช้า	1	-	-	-
7	Zimmex (ซิมเม็กซ์)	10	ยาลดไขมันในเลือด	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน	-	-	-	1
8	Sodamint (โซดามิ้นท์)	300	ยาลดความเป็นกรดของเลือด	รับประทานครั้งละ 7 เม็ด วันละ 3 ครั้ง	7	7	7	-

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฌ คำแนะนำการรับประทานยาและตารางบันทึกอาการไม่พึงประสงค์

คำแนะนำ
การรับประทานยา

เอกสารประกอบโครงการวิจัย

"ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้กรดนิโคตินิกรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น เพื่อลดฟอสเฟตในซีรัมของผู้ป่วยล้างไต"

คำแนะนำการรับประทานยาในอะสแปน

1. รับประทานยาในอะสแปนทั้งเม็ด พร้อมน้ำดื่มสะอาด **ห้ามหักแบ่ง บด หรือเคี้ยวเม็ดยา**
2. การรับประทานยาในอะสแปน**ก่อนเข้านอน** ในช่วงเวลาดังกล่าวทุกวัน โดยท่านสามารถ**ดูจำนวนเม็ดยาที่ต้องทาน ได้จากปฏิทินบันทึกการใช้ยา และทำเครื่องหมายจากบาทเม็ดยา เมื่อท่านรับประทานยาแล้ว**
3. หากท่านรับประทานยาในอะสแปนแล้วมีอาการไม่สบายท้อง ให้**รับประทานร่วมกับอาหารว่างที่มีไขมันต่ำ** เช่น ผลไม้ หรือขนมปังจืดพร้อมแครกเกอร์ ได้จำนวนเล็กน้อย
4. **หลีกเลี่ยงอาหารที่มีรสเผ็ดจัดในช่วงอาหารเย็น หรือเครื่องดื่มร้อนๆ** ในช่วงเวลาใกล้เคียงกับการรับประทานยาในอะสแปน เพราะจะทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบเพิ่มขึ้น
5. **หลีกเลี่ยงอาหารและเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์** ในช่วงเวลาใกล้เคียงกับการรับประทานยาในอะสแปน เพราะจะทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบเพิ่มขึ้น
6. **หากเกิดอาการร้อนวูบวาบมาก** สามารถรับประทานยาเม็ดแอสไพรินก่อนการรับประทานยาในอะสแปนประมาณครึ่งชั่วโมง หรือหลังอาหารเย็นทันที แล้วจึงรับประทานยาในอะสแปนก่อนเข้านอนในเวลาเดิม หากท่านมีการใช้ยาแอสไพรินร่วมด้วย กรุณาบันทึกในแบบบันทึกการใช้ยาด้วย
7. **หากเกิดอาการร้อนวูบวาบจนไม่สามารถทนได้ หรือมีอาการผื่นแดงตามตัว หรือมีอาการผิดปกติใดๆ ที่ท่านสงสัยว่าจะเป็นอาการแพ้ยา** ให้หยุดยาแล้วรีบติดต่อผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หากท่านมีข้อสงสัยเพิ่มเติม สามารถติดต่อ

เภสัชกร ชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ โทร 085-138-2025 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

หรือ **พันเอก นายแพทย์ อุปถัมภ์ ศุภสินธุ์**

แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

โทร 02-354-7600 ต่อ 93310 ในวันและเวลาราชการ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ท่านจะได้รับ

ชื่อการค้า

Niaspan® (ในอะสแปน)

ตัวยาสำคัญ

กรดนิโคตินิก หรือ วิตามินบี 3

ในรูปแบบออกฤทธิ์นิ่น (ยาค่อยๆ ปลดปล่อยเพื่อให้ออกฤทธิ์ได้นาน)

ขนาดยาที่ใช้

375 และ 500 มิลลิกรัม โดยจะค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาจนได้ 1000 มิลลิกรัม

การออกฤทธิ์ของยา

กรดนิโคตินิกสามารถลดระดับไขมันในเลือด ซึ่งได้แก่ คอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ซึ่งการมีไขมันต่างๆ เหล่านี้ระดับสูงเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดอยู่ในกระแสเลือด จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด

ข้อดีของยานี้ คือ สามารถเพิ่มระดับของเอชดีแอล คอเลสเตอรอล (ไขมันชนิดที่ดี) ที่จะนำคอเลสเตอรอลจากเลือดและอวัยวะอื่นกลับสู่ตับ ดังนั้นจึงทำหน้าที่ป้องกันหลอดเลือดแข็ง ซึ่งจะลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ

- น้อยกว่า 40 mg/dL เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจขาดเลือด
- อยู่ระหว่าง 40 ถึง 59 mg/dL ยิ่งสูงยิ่งดี
- มากกว่า 60 mg/dL จะป้องกันโรคหัวใจ

การใช้ยาให้ได้ผลดี ต้องร่วมกับการออกกำลังกายและการควบคุมอาหาร

จากการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยล้างไตในต่างประเทศพบว่า กรดนิโคตินิกสามารถลดระดับของฟอสฟอรัสในเลือดของผู้ป่วยล้างไตได้ โดยกลไกที่อาจเป็นไปได้คือ การลดการดูดกลับของฟอสเฟตที่ลำไส้

อาการข้างเคียงที่อาจพบได้และมีการรายงาน

- อาการร้อนวูบวาบตามผิวหนัง
- อาการของทางเดินอาหาร เช่น ไม่สบายท้อง ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน ลดความอยากอาหาร
- วิงเวียน ปวดศีรษะ
- การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ
- ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด
- การเปลี่ยนแปลงของกรดยูริก หรือน้ำตาลในเลือด (ท่านจะได้รับการติดตามด้วยผลทางห้องปฏิบัติการอย่างสม่ำเสมอ แต่หากท่านมีอาการของโรคเก๊าต์ หรือ โรคเบาหวานกำเริบขึ้น ขอให้หยุดยาแล้วติดต่อผู้วิจัยทันที)

อาการเหล่านี้ไม่ถือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา แต่หากท่านมีอาการรุนแรง ขอให้รีบแจ้งผู้วิจัย และท่านอาจถูกขอให้หยุดยาในการวิจัย

อาการที่ไม่ปกติ ที่น่าสงสัยว่าจะเป็นการแพ้ยา

- หายใจลำบาก มีอาการแน่นหน้าอก
- อาการผื่นคันตามผิวหนัง ผื่นลมพิษ
- ปวดกล้ามเนื้อรุนแรง หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง
- อาการอื่นๆ ที่ยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน

หากท่านมีอาการเหล่านี้ หรือสงสัยว่าจะแพ้ยา ขอให้รีบหยุดยาแล้วติดต่อผู้วิจัยได้ที่หมายเลขในกรอบสี่เหลี่ยมในหน้า 2 ตลอด 24 ชั่วโมง หรือรีบไปพบแพทย์ใกล้บ้านทันที

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางบันทึกอาการไม่พึงประสงค์

วันที่มีอาการ	เวลาที่เกิดอาการ	อาการ	ความรุนแรง			
			น้อย	ปานกลาง	มาก	มากที่สุด
ตัวอย่างการบันทึก						
5 ก.พ.	10.00	ร้อนวูบวาบ		✓		
	16.00	ปวดศีรษะ	✓			

อาหารที่มีปริมาณฟอสฟอรัสสูง

อาหารหลักธรรมชาติ

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

อาหารแปรรูป

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ญ ตาราง randomization

ลำดับ	รหัส	เพศ	ยา*	อายุ	จำนวนปีฟอกเลือด	น้ำหนักแห้ง (กก.)
1	A-02	ชาย	B	54.21	18.72	46.50
2	A-03	ชาย	A	52.35	8.25	58.50
3	A-04	หญิง	B	39.24	4.25	45.50
4	A-05	ชาย	A	53.12	16.84	62.50
5	A-06	หญิง	A	50.61	17.08	59.00
6	A-08	ชาย	A	43.26	15.08	62.50
7	A-10	ชาย	B	58.08	5.08	37.00
8	A-11	ชาย	B	52.81	7.05	98.00
9	A-12	ชาย	B	67.41	10.17	51.00
10	B-13	ชาย	A	58.19	2.78	70.50
11	B-14	หญิง	A	24.97	1.92	46.00
12	B-18	หญิง	B	32.60	5.08	47.50
13	B-20	หญิง	B	45.53	11.46	39.00
14	B-21	หญิง	B	53.30	8.25	63.50
15	B-25	ชาย	A	48.24	9.08	81.00
16	B-27	หญิง	A	48.02	5.08	42.50
17	B-28	ชาย	A	73.25	8.06	53.00
18	B-33	ชาย	B	49.50	6.64	94.50
19	C-38	หญิง	A	57.59	11.84	45.50
20	C-40	ชาย	B	37.24	11.92	66.50
21	C-43	ชาย	A	38.63	12.33	55.00
22	C-44	ชาย	B	23.85	7.01	51.00
23	C-45	ชาย	B	43.34	10.63	68.00
24	C-49	ชาย	A	46.95	8.17	65.50
25	C-51	ชาย	B	34.86	11.93	52.00
26	C-53	ชาย	A	52.00	10.38	88.50
27	C-59	ชาย	B	45.52	11.58	52.00
28	C-60	ชาย	A	44.24	7.65	57.00

* A คือยาหลอก , B คือ ยาจริง

ภาคผนวก ฎ ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับฟอสฟอรัสในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)					
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง			
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 14
1	6.60	6.10	6.30	4.60	5.30	6.30
2	5.50	7.90	5.80	6.10	6.00	4.30
3	6.40	6.70	4.30	4.30	4.30	4.30
4	10.00	8.10	6.60	5.00	5.30	5.20
5	5.50	5.90	5.90	6.00	5.00	4.70
6	7.20	6.60	8.10	7.60	5.00	5.90
7	8.20	7.30	6.70	3.30	4.30	4.90
8	7.70	9.60	7.50	6.00	8.30	8.10
9	6.90	6.30	5.40	5.10	5.10	5.10
10	7.72	7.02	5.50	7.44	6.31	8.61
11	6.41	6.94	5.33	5.44	5.79	6.37
12	5.90	6.88	5.51	5.72	6.30	5.70
13	6.80	8.35	6.99	5.98	5.20	4.39
14	6.46	6.25	7.41	5.53	7.44	7.32
15	7.72	8.52	7.23	7.35	6.37	7.47
16	6.65	7.34	5.73	7.25	6.23	9.06
17	6.99	5.97	3.81	6.12	4.30	6.22
18	7.04	6.83	7.34	5.98	5.98	5.98
19	8.40	7.52	5.17	4.39	9.44	2.78
20	5.72	5.71	4.63	4.63	4.95	2.66
21	7.16	5.74	6.29	6.29	6.29	6.29
22	7.80	7.49	6.17	6.37	4.94	7.14
23	7.50	8.70	8.34	6.10	7.08	6.73
24	6.52	5.93	6.80	8.16	8.71	6.57
25	5.55	6.84	3.95	4.67	4.55	4.83
26	7.14	7.07	6.69	5.46	6.26	8.36
27	6.58	6.73	5.82	6.96	5.40	4.73
28	5.86	6.75	5.40	4.52	5.39	5.84

ภาคผนวก ฏ ระดับแคลเซียมในซีรัม (corrected) ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับแคลเซียมในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	11.62	11.32	12.10	11.62
2	10.22	11.12	10.24	10.72
3	10.18	9.72	9.72	9.72
4	10.36	11.32	12.06	10.68
5	10.98	10.80	11.68	11.32
6	11.24	11.66	11.90	12.24
7	8.06	10.00	14.46	9.94
8	9.88	10.10	9.86	9.52
9	10.72	10.76	11.34	11.34
10	9.59	9.89	10.30	9.46
11	10.51	10.54	9.57	9.85
12	9.74	10.48	10.04	9.90
13	7.30	7.89	8.40	6.46
14	9.19	9.09	9.25	8.65
15	10.03	10.89	11.05	9.41
16	10.07	9.96	10.07	10.32
17	10.71	11.30	11.10	3.66
18	10.90	11.24	11.64	11.64
19	10.66	10.54	8.48	11.14
20	10.10	10.02	10.26	10.83
21	9.57	9.72	9.72	9.72
22	9.75	9.85	9.74	11.05
23	10.00	9.86	10.70	10.29
24	7.77	7.59	6.38	7.10
25	8.56	8.52	8.93	9.03
26	10.23	9.73	8.75	10.32
27	9.40	10.23	10.49	10.15
28	10.93	10.07	8.86	9.21

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฐ ระดับแอลบูมินในซีรัมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับแอลบูมินในซีรัม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	3.10	3.10	3.00	3.10
2	3.10	3.10	3.20	3.10
3	3.40	3.60	3.60	3.60
4	3.80	3.60	3.80	3.90
5	3.40	3.50	3.40	3.60
6	3.20	3.30	3.50	3.20
7	3.30	3.00	3.30	3.20
8	3.90	3.50	3.80	3.60
9	3.10	2.80	3.20	3.20
10	4.80	4.79	5.00	5.06
11	4.49	4.55	4.35	4.57
12	4.15	4.42	4.02	4.16
13	4.36	4.22	4.31	4.19
14	4.27	4.11	4.09	4.13
15	4.13	4.35	4.35	4.22
16	3.97	3.89	3.70	4.32
17	4.17	4.21	4.22	4.37
18	4.58	4.46	4.60	4.60
19	4.89	4.55	3.38	4.38
20	3.94	3.71	3.99	4.12
21	4.43	4.64	4.64	4.64
22	4.48	4.52	4.39	4.34
23	4.90	5.00	4.70	4.75
24	4.27	4.18	4.13	4.29
25	5.21	4.73	5.00	4.96
26	4.79	4.33	3.94	4.45
27	4.28	4.71	4.61	4.21
28	4.17	4.41	3.71	4.46

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฑ ผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัส ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ผลคูณแคลเซียมและฟอสฟอรัส (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)^2			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	70.88	71.32	55.66	61.59
2	80.74	64.50	62.46	64.32
3	68.21	41.80	41.80	41.80
4	83.92	74.71	60.30	56.60
5	64.78	63.72	70.08	56.60
6	74.18	94.45	90.44	61.20
7	58.84	67.00	47.72	42.74
8	94.85	75.75	59.16	79.02
9	63.00	52.92	54.57	54.57
10	67.32	54.40	76.63	59.69
11	72.94	56.18	52.06	57.03
12	67.01	57.74	57.43	62.37
13	60.96	55.15	50.23	33.59
14	57.44	67.36	51.15	64.36
15	85.46	78.73	81.22	59.94
16	73.94	57.06	73.01	64.29
17	63.94	43.05	67.93	15.74
18	74.45	82.50	69.61	69.61
19	80.16	54.49	37.21	105.16
20	57.66	46.40	47.49	53.61
21	54.93	61.14	61.14	61.14
22	73.03	60.77	62.04	54.59
23	87.00	82.23	65.27	72.85
24	46.08	51.61	52.06	61.84
25	58.55	33.65	41.70	41.09
26	72.33	65.09	47.76	64.60
27	63.26	59.54	73.01	54.81
28	73.78	54.38	40.06	49.64

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฒ ระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร)	
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 12
1	225.00	350.20
2	215.10	497.60
3	300.30	300.30
4	485.30	450.60
5	531.50	531.30
6	428.50	261.70
7	428.50	386.40
8	457.80	460.60
9	357.80	357.80
10	152.20	148.40
11	615.70	516.00
12	662.60	514.90
13	433.60	388.40
14	556.90	818.70
15	487.50	461.40
16	500.20	698.00
17	56.87	119.40
18	795.40	795.40
19	220.30	177.10
20	536.10	519.10
21	173.40	173.40
22	459.50	290.90
23	680.40	383.20
24	160.80	141.00
25	306.10	194.40
26	193.00	177.80
27	772.00	988.80
28	10.67	35.47

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ณ ระดับคอเลสเตอรอลรวมของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับคอเลสเตอรอลรวม (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	162	157	180	167
2	126	132	159	158
3	173	160	160	160
4	205	205	183	178
5	121	142	146	133
6	177	145	139	146
7	154	127	115	138
8	161	175	152	166
9	206	198.5	189	189
10	205	322	350	192
11	155	178	139	184
12	175	122	124	130
13	151	165	169	181
14	175	167	171	190
15	182	192	174	175
16	165	140	143	156
17	152	124	152	161
18	286	182	213	213
19	194	212	207	206
20	145	149	156	156
21	182	223	223	223
22	206	173	205	154
23	165	171	170	180
24	125	140	170	182
25	143	120	153	138
26	179	122	164	188
27	165	198	199	165
28	190	166	171	172

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ด ระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอลของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับแอลดีแอล-คอเลสเตอรอล (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	99.0	90.3	82.5	69.2
2	76.0	66.3	102.4	94.1
3	94.0	101.3	101.3	101.3
4	157.0	138.8	126.9	129.0
5	96.0	92.0	102.0	86.0
6	100.0	98.3	85.6	94.7
7	103.0	82.4	69.0	82.2
8	88.0	84.8	62.3	107.0
9	113.9	96.4	106.0	106.0
10	72.3	186.0	221.0	134.0
11	107.8	130.0	98.0	129.0
12	111.8	98.0	71.0	75.0
13	92.5	97.0	101.0	128.0
14	109.0	90.0	124.0	165.0
15	118.3	110.0	124.0	136.0
16	82.6	75.0	90.0	96.0
17	63.1	60.0	91.0	107.0
18	205.4	159.0	162.0	162.0
19	119.0	150.0	134.0	155.0
20	100.0	106.0	101.0	113.0
21	143.0	174.0	174.0	174.0
22	162.0	101.0	120.0	103.0
23	110.0	85.0	49.0	81.0
24	76.0	96.0	114.0	136.0
25	91.0	63.0	86.0	106.0
26	117.0	83.0	106.0	146.0
27	115.0	116.0	134.0	102.0
28	130.0	94.0	94.0	103.0

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ต ระดับไตรกลีเซอไรด์ของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับไตรกลีเซอไรด์ (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	68	48	50	76
2	61	66	93	80
3	94	81	81	81
4	117	128	116	85
5	173	234	235	198
6	255	154	129	166
7	125	91	66	105
8	254	179	279	147
9	39	56.3	66	66
10	404	1172	858	282
11	48	110	162	59
12	124	59	45	36
13	34	59	66	72
14	80	41	67	84
15	68	84	87	91
16	35	30	62	40
17	123	143	108	96
18	178	98	253	253
19	43	58	57	59
20	38	50	38	30
21	106	113	113	113
22	69	62	68	80
23	86	52	66	50
24	66	111	108	83
25	73	52	88	30
26	45	47	30	57
27	54	48	50	52
28	210	108	79	69

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ถ ระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอลของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับเอชดีแอล-คอเลสเตอรอล (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	49.0	64.0	79.7	72.0
2	45.0	33.4	36.5	35.4
3	41.0	45.0	45.0	45.0
4	25.0	22.5	22.7	22.5
5	32.0	39.0	38.0	37.0
6	26.0	17.3	18.8	18.0
7	26.0	25.9	28.3	24.5
8	22.0	31.5	31.6	30.0
9	68.9	77.5	83.0	83.0
10	36.8	36.0	51.0	47.0
11	32.5	41.0	26.0	42.0
12	30.4	30.0	56.0	61.0
13	40.8	66.0	66.0	61.0
14	35.5	35.0	46.0	47.0
15	32.5	35.0	41.0	43.0
16	58.6	55.0	54.0	61.0
17	45.7	45.0	52.0	58.0
18	30.6	35.0	35.0	35.0
19	86.0	73.0	79.0	59.0
20	49.0	49.0	62.0	55.0
21	48.0	51.0	51.0	51.0
22	55.0	70.0	84.0	54.0
23	38.0	90.0	103.0	113.0
24	52.0	47.0	57.0	52.0
25	57.0	65.0	79.0	46.0
26	68.0	47.0	61.0	44.0
27	60.0	86.0	83.0	59.0
28	49.0	75.0	76.0	75.0

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ท ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	95	88	98	94
2	87	92	87	94
3	80	91	91	91
4	92	95	93	80
5	75	69	72	94
6	93	103	102	102
7	85	85	97	92
8	107	111	124	104
9	93	90	95	95
10	191	192	185	140
11	77	78	77	76
12	83	89	86	80
13	100	95	108	105
14	140	181	216	162
15	91	95	78	84
16	91	192	111	108
17	108	105	95	96
18	85	87	107	107
19	92	80	86	99
20	86	93	99	97
21	95	77	77	77
22	82	85	85	86
23	90	81	91	81
24	96	96	97	96
25	84	93	98	83
26	92	87	91	103
27	87	86	85	97
28	87	85	77	81

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ธ ระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับยูริกในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	8.4	8.6	8.0	7.5
2	8	8.3	7.4	8.3
3	6.7	7.6	7.6	7.6
4	14.2	8.5	8.0	7.9
5	8.8	9.1	9.5	8.7
6	6.3	7.9	6.7	8.1
7	7.7	8.7	6.3	5.9
8	7.4	7.8	7.7	7.4
9	7.5	7.7	6.3	6.3
10	8.6	7.5	8.0	8.3
11	7.7	6.0	6.8	5.8
12	6.4	5.0	8.9	7.4
13	8.6	8.9	8.8	10.2
14	5.3	5.4	4.8	5.5
15	7.9	6.4	6.7	6.2
16	6.6	8.4	10.3	6.3
17	7.7	7.4	7.6	3.7
18	5.9	6.6	5.4	5.4
19	4.5	5.5	3.5	6.1
20	7.7	7.1	8.0	7.4
21	6.5	6.2	6.2	6.2
22	5.8	9.2	6.5	5.5
23	9.7	8.1	9.4	7.5
24	6.3	6.6	6.6	7.1
25	7.8	6.4	7.2	8.1
26	5.9	6.9	5.2	5.8
27	7.6	6.1	8.8	8.8
28	8.0	6.9	5.0	6.1

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก น ระดับ AST ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับ AST ในเลือด (ยูนิตต่อลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	28	24	23	43
2	11	11	11	11
3	21	21	21	21
4	16	22	19	17
5	13	22	20	22
6	35	37	30	28
7	15	28	18	18
8	20	26	20	22
9	34	39	30	30
10	11	14	13	15
11	14	15	12	12
12	12	14	11	15
13	12	13	12	12
14	13	12	12	12
15	16	16	15	19
16	23	22	36	22
17	19	19	16	20
18	10	10	20	20
19	21	22	26	20
20	22	12	22	18
21	18	12	12	12
22	15	28	25	26
23	20	30	37	29
24	22	15	17	14
25	38	19	30	38
26	20	22	19	22
27	11	12	13	11
28	18	10	10	10

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก บ ระดับ ALT ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับ ALT ในเลือด (ยูนิตต่อลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	17	13	17	25
2	9	10	10	9
3	10	11	11	11
4	20	17	17	16
5	16	22	17	18
6	26	22	22	43
7	14	20	13	14
8	19	18	18	22
9	22	29	19	19
10	10	12	7	12
11	11	12	8	10
12	10	10	10	11
13	10	11	7	11
14	10	11	8	9
15	19	15	15	17
16	32	30	39	18
17	17	12	17	17
18	10	10	17	17
19	14	13	15	17
20	12	10	16	20
21	12	10	10	10
22	12	15	16	18
23	15	21	28	23
24	12	12	15	11
25	34	12	26	43
26	15	13	10	14
27	10	10	13	10
28	12	10	10	15

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ป ระดับ ALP ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับ ALP ในเลือด (ยูนิตต่อลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	91	70	59	115
2	41	46	48	41
3	46	52	52	52
4	61	64	71	51
5	64	73	78	78
6	76	63	77	53
7	58	90	55	55
8	51	40	41	41
9	98	99	72	72
10	73	68	63	42
11	129	135	98	95
12	125	112	98	124
13	53	64	55	48
14	74	74	79	68
15	82	96	82	54
16	147	150	184	107
17	74	73	64	105
18	77	78	65	65
19	54	56	39	48
20	77	74	78	102
21	54	58	58	58
22	36	41	35	33
23	72	74	48	63
24	28	34	29	35
25	68	71	81	87
26	55	80	64	73
27	66	66	69	58
28	50	49	44	59

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ผ ระดับ CPK ในเลือดของผู้ป่วยในแต่ละสัปดาห์

No	ระดับ CPK ในเลือด (ยูนิตต่อลิตร)			
	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	63	107	111	112
2	115	147	117	79
3	43	36	36	36
4	310	529	236	246
5	66	100	66	84
6	255	361	293	413
7	50	42	45	63
8	200	227	184	151
9	15	175	168	168
10	70	83	68	231
11	63	71	66	81
12	51	61	68	110
13	37	30	33	81
14	64	46	46	49
15	259	152	200	47
16	146	123	148	249
17	48	62	47	65
18	288	154	254	254
19	191	138	172	187
20	186	169	161	203
21	126	103	103	103
22	130	202	205	193
23	332	424	745	447
24	139	226	185	220
25	195	164	1175	194
26	127	104	93	88
27	76	100	208	118
28	154	59	84	147

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฝ พลังงานรวมจากอาหารต่อน้ำหนักตัวต่อวันในแต่ละสัปดาห์

No	พลังงานต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมต่อวัน)				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	38.04	48.12	30.28	17.25	35.47
2	29.42	20.89	17.16	10.09	13.94
3	29.93	26.85	32.47	32.47	32.47
4	35.48	37.77	33.88	27.22	35.12
5	14.63	16.07	18.12	20.35	14.38
6	25.89	26.4	25.04	20.21	31.54
7	37.47	42.59	21.21	32.36	17.68
8	17.81	17.35	15.07	12.41	17.36
9	31.71	30.76	31.03	32.43	32.43
10	17.7	25.42	17.54	16.83	17.26
11	23.03	28.7	32.14	29.46	24.49
12	46.17	35.1	30.85	45.08	29.37
13	30.31	28.88	22.18	32.46	34.98
14	19.25	18.57	22.1	16.88	19.6
15	12.37	16.34	15.43	17.71	13.98
16	44.03	31.05	33.47	29.44	24.45
17	27.02	30.33	31.15	29.71	26.61
18	15.15	13.91	22.04	13.68	13.68
19	40.37	40.25	45.86	38.92	28.92
20	15.69	17.85	16.44	16.66	16.99
21	30.84	31.25	44.21	44.21	44.21
22	39.54	33.78	40.01	22.14	16.93
23	29.46	23.35	20.97	16.63	19.09
24	23.24	15.81	20.26	20.43	22.74
25	27.71	31.07	22.79	21.23	23.33
26	23.03	19.26	12.99	16.05	20.42
27	29.56	27.23	24.17	19.57	23.13
28	19.87	14.66	17.85	14.42	14.96

ภาคผนวก พ ร้อยละของพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตต่อพลังงานรวมในแต่ละสัปดาห์

No	ร้อยละของพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตต่อพลังงานรวมต่อวัน				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	55.97	51.92	54.94	63.6	59.4
2	40.31	46.68	47.61	63.82	54.27
3	54.99	60.98	50.44	50.44	50.44
4	59.53	58.31	52.1	60.03	69.66
5	48.65	62.06	52.68	36.86	53.78
6	57.45	51.55	41.89	57.74	57.92
7	46.61	41.32	54.76	50.59	57.62
8	56.94	51.94	53.65	56.67	55.29
9	47.72	54.19	53.14	54.59	54.59
10	59.19	42.6	44.02	47.15	57.63
11	43.37	42.46	49.49	32.74	44.93
12	52.03	48.06	46.74	48.43	48.87
13	44.7	46.86	45.46	66.1	51.67
14	48.63	47.13	47.94	49.22	41.9
15	44.04	55.86	34.59	52.18	48.15
16	50.13	46.15	49.57	41.91	46.18
17	49.85	39.26	38.63	50.14	50.04
18	47.89	49.66	45.48	58.05	58.05
19	44.42	44.59	37.16	34.73	39.09
20	49.26	51.83	34.6	45.36	44.16
21	48.21	51.58	51.08	51.08	51.08
22	42.01	58.89	42.55	61.09	48.27
23	42.53	45.48	39.52	42.77	37.14
24	49.59	51.79	37.54	46.65	34.16
25	52.92	50.83	54	50.89	56.74
26	37.09	44.02	57.05	52.42	55.91
27	51.32	46.86	43.99	44.36	42.28
28	33.82	52.65	30.87	42.74	51.09

ภาคผนวก ฟ ร้อยละของพลังงานจากไขมันต่อพลังงานรวมต่อวันในแต่ละสัปดาห์

No	ร้อยละของพลังงานจากไขมันต่อพลังงานรวม				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	27	34.05	30.16	20.87	23.96
2	35.7	26.21	32.64	19.16	31.19
3	25.83	17.36	31.1	31.1	31.1
4	29.05	29.37	32.72	25.97	21.19
5	35.6	24.41	26.98	45.36	29.67
6	23.6	27.05	31.02	22.87	23.53
7	35.03	40.29	27.68	33.1	24.32
8	28.3	26.1	22.81	24.9	23.65
9	37.16	30.32	31.91	31.89	31.89
10	24.66	39.25	40.94	31.21	28.98
11	37.4	42.45	36.93	49.22	41.57
12	36.54	36.71	32.85	39	37.23
13	34.3	34.21	36.84	21.02	35.15
14	30.51	32.67	37.81	35.88	42.92
15	39.82	30.63	45.59	35.46	30.39
16	30.47	37.71	32.84	37.45	35.89
17	39.66	44.84	35.91	34.4	37.29
18	39.66	35.2	40.83	25.85	25.85
19	35.27	35.27	32.64	39.75	31.79
20	34.56	29.12	46.76	36.63	37.27
21	33.32	28.38	29.45	29.45	29.45
22	45.43	32.49	44.95	32.67	31.03
23	41.73	40.14	43.6	40.74	50.12
24	34.25	30.46	43.49	32.33	46.47
25	30.61	32.06	26.74	31.95	24.9
26	38.76	32.99	31.36	29.26	31.35
27	31.74	33.8	40.99	38.76	42.64
28	52.95	27.62	47.41	38.16	34.88

ภาคผนวก ภ ปริมาณโปรตีนจากอาหารต่อน้ำหนักตัวต่อวันในแต่ละสัปดาห์

No	ปริมาณโปรตีนต่อน้ำหนักตัวต่อวัน (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน)				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	1.65	1.82	1.17	0.69	1.54
2	1.77	1.38	0.82	0.43	0.51
3	1.45	1.39	1.5	1.5	1.5
4	1.1	1.17	1.29	0.95	0.86
5	0.57	0.54	0.92	0.91	0.59
6	1.22	1.41	1.7	0.96	1.45
7	1.71	1.92	0.92	1.32	0.8
8	0.64	0.93	0.86	0.56	0.88
9	1.19	1.18	1.15	1.09	1.09
10	0.71	1.19	0.66	0.89	0.58
11	1.12	1.07	1.08	1.27	0.84
12	1.37	1.32	1.5	1.43	1.03
13	1.59	1.35	1	1.05	1.18
14	1.01	0.94	0.79	0.62	0.74
15	0.53	0.55	0.77	0.55	0.75
16	1.86	1.27	1.49	1.49	1.12
17	0.84	1.22	1.99	1.15	0.88
18	0.47	0.53	0.76	0.56	0.56
19	2.09	2.08	3.48	2.54	2.09
20	0.62	0.84	0.82	0.76	0.81
21	1.42	1.52	2.07	2.07	2.07
22	1.32	0.76	1.33	0.6	0.85
23	1.17	0.85	0.88	0.7	0.61
24	0.93	0.71	0.97	1.07	1.1
25	1.14	1.34	1.09	0.91	1.07
26	1.41	1.12	0.4	0.75	0.68
27	1.24	1.31	1.02	0.81	0.88
28	0.69	0.73	0.97	0.69	0.53

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ม ปริมาณฟอสฟอรัสจากอาหารต่อวันในแต่ละสัปดาห์

No	ปริมาณฟอสฟอรัสต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	708.21	973.94	547.63	316.14	535.81
2	1167.43	648.0	463.33	208.73	325.36
3	739.2	602.41	489.5	489.5	489.5
4	842.93	749.51	763.01	785.82	734.0
5	375.37	355.41	504.55	420.9	339.34
6	746.14	659.69	744.7	677.11	763.26
7	625.39	703.87	390.18	507.71	373.61
8	554.87	1039.85	643.98	616.49	751.18
9	780.64	557.44	426.02	1020.44	1020.44
10	659.64	1059.06	577.35	893.59	541.54
11	631.81	546.62	670.23	483.27	486.36
12	802.67	643.92	905.99	585.48	440.29
13	635.35	515.48	303.85	315.1	581.94
14	453.72	618.18	513.38	514.56	661.39
15	470.99	596.48	456.8	501.88	591.88
16	907.14	594.75	673.94	680.46	638.79
17	522.32	741.13	863.13	743.99	455.89
18	522.32	396.29	623.03	329.02	329.02
19	861.0	868.71	696.54	933.72	739.84
20	402.26	517.84	605.64	508.58	544.02
21	629.34	869.99	1049.45	1049.45	1049.45
22	645.51	472.52	647.53	398.85	366.7
23	745.3	493.44	540.46	493.82	375.63
24	569.7	427.37	566.61	623.01	908.96
25	565.96	768.27	521.59	465.31	499.99
26	1391.69	1079.05	304.71	937.05	664.99
27	656.69	723.69	574.96	467.97	557.05
28	475.85	365.73	678.25	391.11	429.27

ภาคผนวก ย ปริมาณน้ำตาลจากอาหารต่อวันในแต่ละสัปดาห์

No	ปริมาณน้ำตาลต่อวัน (กรัมต่อวัน)				
	ระยะคัดกรอง		ระยะทดลอง		
	Baseline	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12
1	16.52	29.74	18.31	16.29	65.73
2	7.0	5.84	7.21	5.29	6.05
3	4.34	24.59	0.66	0.66	0.66
4	61.17	17.74	14.63	26.99	19.75
5	3.28	2.04	6.55	8.6	1.99
6	6.33	15.5	23.48	19.39	32.47
7	7.92	12.76	3.87	4.23	11.6
8	20.68	13.63	13.84	4.4	8.65
9	1.12	16.95	12.31	2.93	2.93
10	26.84	13.36	14.48	19.29	1.92
11	17.9	3.64	8.03	1.39	9.52
12	40.82	21.76	28.9	14.83	21.57
13	12.45	5.63	15.75	24.2	16.74
14	6.63	15.34	21.5	21.56	9.92
15	3.3	3.92	5.87	9.52	4.51
16	31.56	8.03	17.12	7.98	3.72
17	8.14	13.99	11.31	10.62	11.74
18	8.14	7.83	12.35	9.63	9.63
19	15.0	38.34	28.64	32.73	16.81
20	29.69	24.75	6.58	20.34	17.22
21	6.64	6.27	8.77	8.77	8.77
22	25.67	83.55	42.49	66.78	4.89
23	20.28	19.88	28.02	32.22	10.25
24	3.46	18.47	8.39	26.5	17.18
25	12.1	14.54	10.64	8.38	21.99
26	6.38	32.88	58.05	99.32	86.07
27	13.48	11.57	8.01	14.47	12.97
28	4.67	16.55	10.22	7.28	30.05

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบและผลการประเมิน Naranjo's algorithm

รหัสผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน	ผลการประเมิน
A-02	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
A-02	ท้องเสีย	1	เป็นไปได้
A-03	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
A-04	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
A-04	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
A-05	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
A-06	คลื่นไส้	3	เป็นไปได้
A-10	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
A-11	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
B-18	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
B-18	คลื่นไส้	3	เป็นไปได้
B-18	ท้องผูก	5	น่าจะใช่
B-20	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
B-20	คลื่นไส้	3	เป็นไปได้
B-20	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
B-20	ท้องเสีย	1	เป็นไปได้
B-21	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
B-21	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
B-25	ท้องผูก	5	น่าจะใช่
B-27	คลื่นไส้	3	เป็นไปได้
B-27	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
B-33	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
B-33	ท้องผูก	5	น่าจะใช่
C-40	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
C-40	ปวดท้อง	4	เป็นไปได้
C-40	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
C-43	มึน ปวดศีรษะ	3	เป็นไปได้
C-44	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
C-44	ท้องผูก	5	น่าจะใช่
C-45	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
C-51	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่
C-59	ร้อนวูบวาบ	7	น่าจะใช่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายรชานนท์ ศรีสวัสดิ์วงศ์ เกิดเมื่อวันที่ 13 ตุลาคม พ.ศ. 2525 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก จากมหาวิทยาลัยขอนแก่น ในปีการศึกษา 2547 ภายหลังสำเร็จการศึกษาได้เข้าทำงานที่แผนกเภสัชกรรมผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพญาไท 2 ตั้งแต่ พ.ศ.2548 จากนั้นได้รับทุนการศึกษาจากเครือโรงพยาบาลพญาไท ในปี พ.ศ.2550 เข้าศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย