

การศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงในผู้ป่วย
โรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม: งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular stiffness in ESRD
patients receiving hemodialysis: a randomized controlled trial



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อ ภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม: งานวิจัยเชิงทดลอง แบบสุ่ม
โดย	น.ส.นวลจันทร์ทิพย์ นัยรักษ์เสรี
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์จิรัฎฐ์ พรรณจิตต์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

----- คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

----- ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ประเดิมชัย คงคำ)

----- อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์)

----- อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์จิรัฎฐ์ พรรณจิตต์)

----- กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงณิชา สมหล่อ)

----- กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส ไตรตานนท์)

นวลจันทร์ทิพย์ นัยรักษ์เสรี : การศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อภาวะการแข็งตัวของหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม: งานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม. (Effect of Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular stiffness in ESRD patients receiving hemodialysis: a randomized controlled trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ศ. ดร.ปวีณา สุสัณฐิตพงษ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ.จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์

ที่มา: ภาวะพร่องวิตามินเคในเลือดถือเป็นความเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดและนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งสูญเสียความยืดหยุ่นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต อย่างไรก็ตามประโยชน์ของการให้วิตามินเคเสริมต่อโครงสร้างและหน้าที่ความแข็งแรงสมบูรณ์ของหลอดเลือดนั้นยังเป็นเรื่องที่ถกเถียงกันในวงกว้าง และยังต้องการหลักฐานงานวิจัยสนับสนุนเพิ่มเติม การศึกษานี้จึงถูกจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้วิตามินเคหรือยาเมนาควิโนน-7ต่อการดำเนินของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

กระบวนการและระเบียบวิธีวิจัย: เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มในพหุสถาบันชนิดมีกลุ่มควบคุม จัดทำขึ้นในศูนย์ไตเทียม 4 แห่งในจังหวัดกรุงเทพมหานคร ประเทศไทย โดยรวบรวมผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งหมด 96 คนซึ่งมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งรุนแรงจากการประเมิน carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV \geq 10 เมตรต่อวินาที) เข้ามาในการศึกษา โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจะได้รับการสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ได้แก่ กลุ่มรักษาที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 (ขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวัน) ในระยะเวลา 24 สัปดาห์ (n=50) และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 (n=46) โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดด้วย cfPWV ระหว่างและหลังการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัย 96 คนมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ระหว่างการรักษาที่ 12 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มรักษาที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 มีแนวโน้มของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-13.0 \pm 20.7% vs -6.8 \pm 21.1%.

สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
ปีการศึกษา	2564	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370121630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Menaquinone-7, Arterial stiffness, Chronic hemodialysis, Carotid-femoral pulse wave velocity

Nuanjanthip Naiyaraksaeree : Effect of Menaquinone-7 supplementation to reduce vascular stiffness in ESRD patients receiving hemodialysis: a randomized controlled trial . Advisor: Prof. Paweena Susantitaphong, Ph.D. Co-advisor: Jeerath Phannajit, M.D.

Background: Vitamin K deficiency is one of the most important risk factors of vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease and dialysis patients. However, the benefit of vitamin K supplementation on structural and functional vascular health are still not established. This study was aimed to evaluate the efficacy of menaquinone-7 (MK-7) supplementation on arterial stiffness in chronic hemodialysis (HD) patients.

Methods: This open-label multicenter randomized clinical trial was conducted in 96 HD patients who had arterial stiffness, defined by high carotid femoral pulse wave velocity (cfPWV ≥ 10 m/s). The patients were randomly assigned to receive oral MK-7 (375 mcg once daily) for 24 weeks (n = 50) or standard care (control group; n = 46). The change of cfPWV was evaluated as primary outcome.

Results: The baseline parameters were comparable between two groups. At 12 weeks, patients who received MK-7 had a trend in decreasing in cfPWV compared with standard care ($-13.0 \pm 20.7\%$ vs $-6.8 \pm 21.1\%$, $p=0.18$). This effect is more prominent in diabetes patients ($-9.9 \pm 13.8\%$ vs $1.9 \pm 17.2\%$, $p = 0.065$). In addition, the MK-7 group had lower rate of arterial stiffness progression compared with control group (21.4% vs 34.1%, $p = 0.20$), especially in diabetes patients (21.4%

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2021

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และ นายแพทย์จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษา อย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ให้คำปรึกษาและ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอบพระคุณพยาบาลผู้ปฏิบัติงานและเจ้าหน้าที่ศูนย์ฟอกเลือด ณ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลสวนเบญจกิติ เฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ศูนย์ไตเทียม โรงพยาบาลกรุงเทพคริสเตียน และศูนย์ไตเทียมมูลนิธิโรคไต โรงพยาบาลสงฆ์ ที่ให้ความช่วยเหลือเป็น อย่างดีในการเก็บข้อมูลและตัวอย่างเลือด

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือเรื่อง การเก็บข้อมูลวิจัย และการตรวจวัดระดับสารต่างๆในเลือดผู้ป่วย

ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่านที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมี ส่วนในงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นवलจันทร์ทิพย์ นัยรักษ์เสรี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
ตาราง.....ฉ	ฉ
รูปภาพ.....ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)..... 1	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)..... 3	3
1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question) 3	3
1.2.2 คำถามการวิจัยรอง (Secondary research question) 3	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)..... 3	3
1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก..... 3	3
1.3.2 วัตถุประสงค์รอง..... 3	3
1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)..... 4	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework) 4	4
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ..... 4	4
1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)..... 5	5
1.8.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)..... 5	5
1.8.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)..... 5	5
1.8.3 หลักความยุติธรรม (Justice) 6	6

1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	6
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)	6
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures).....	7
รูปภาพที่ 3 แสดงหน้าที่ของวิตามินเคทำหน้าที่เป็น cofactor ให้กับเอนไซม์ gamma glutamyl carboxylase เพื่อเติมหมู่ carboxyl ให้กับ vitamin K dependent proteins ให้อยู่ในรูป carboxylated form ที่สามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่(22)	10
บทที่ 3 วิธีการดำเนินวิจัย.....	17
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	17
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	17
3.2.1 ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)	17
3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques).....	18
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	18
3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	18
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย การสังเกตและการวัด.....	19
3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	19
3.5.2. การสังเกตและการวัด.....	22
3.5.3. การฟอกเลือดและยามาตรฐานในศูนย์ไตเทียม.....	22
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	23
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	23
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	24
4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data)	24
4.2. ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและการรักษาด้วยยาเมนาควิโนน-7	28
4.3 การเปลี่ยนแปลงผลทางห้องปฏิบัติการหลังการรักษาด้วยยาเมนาควิโนน-7	32
4.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....	32

บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	33
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	37
6.1 สรุปผลการวิจัย	37
6.2 ข้อเสนอแนะ	37
บรรณานุกรม	38
บรรณานุกรม	43
ประวัติผู้เขียน	45



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงโครงสร้าง,หน้าที่และแหล่งที่พบของวิตามินเค 1, วิตามินเค 2 บางชนิดที่พบในบ่อย และวิตามินเค 3(14, 20).....	9
ตารางที่ 2 แสดงงานวิจัยที่ศึกษาถึงรูปแบบของ MGP ในระบบไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง	11
ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาของการให้ยาวิตามินเคในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต.15	
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	25
ตารางที่ 5 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยใช้ cfPWV สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม.....	30
ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวาน เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยใช้ cfPWV สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม.....	31
ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่ม ควบคุมที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับก่อนรักษา.....	32

รูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
รูปภาพที่ 2 แสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ matrix Gla protein ในร่างกายมนุษย์(18).....	8
รูปภาพที่ 3 แสดงหน้าที่ของวิตามินเคทำหน้าที่เป็น cofactor ให้กับเอนไซม์ gamma glutamyl carboxylase เพื่อเติมหมู่ carboxyl ให้กับ vitamin K dependent proteins ให้อยู่ในรูป carboxylated form ที่สามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่(22)	10
รูปภาพที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา.....	25
รูปภาพที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า cfPWV ในกลุ่มที่รักษาที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7และกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24	28
รูปภาพที่ 6 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงcfPWV ก่อนการรักษากับระหว่างการรักษา (12 สัปดาห์) และก่อนการรักษากับหลังการรักษา (24 สัปดาห์) ในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแสดงเป็นค่าสัมบูรณ์การเปลี่ยนแปลงของ cfPWV	29
รูปภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง cfPWV ก่อนการรักษากับระหว่างการรักษา (12 สัปดาห์) และก่อนการรักษากับหลังการรักษา (24 สัปดาห์) โดยแสดงเป็นร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV.....	29

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้หลอดเลือดเสื่อมสภาพและเป็นตัวพยากรณ์การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดก่อนที่จะมี Plaque เกิดขึ้นในชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือดแดง (tunica media) และหลอดเลือดชั้นใน (tunica intima) ก่อให้เกิดผลเสียต่อระบบไหลเวียนเลือดในร่างกาย เช่น ความดันโลหิตซิสโตลิกสูงขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวาหนาตัว ทำให้การไหลเวียนของหลอดเลือดโคโรนารีลดลงในช่วงหัวใจคลายตัวและทำให้เกิดผังพืดบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจในเวลาต่อมา เป็นต้น(1, 2) ดังนั้นการประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยการประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจึงถูกนำมาใช้เป็นตัวแทนภาวะสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดในปัจจุบัน(3) เพื่อป้องกันและรักษาก่อนที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด (vascular calcification) เป็นภาวะที่เกิดจากการสะสมของผลึกแคลเซียมที่ผิดปกติในเนื้อเยื่อของหลอดเลือด รวมไปถึงกล้ามเนื้อหัวใจและลิ้นหัวใจ โดยสามารถเกิดได้ทั้งในชั้นกล้ามเนื้อหรือผนังชั้นในของหลอดเลือด โดยเฉพาะภาวะแคลเซียมเกาะบริเวณชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือดนั้นสามารถเกิดได้ทุกตำแหน่งของหลอดเลือด แต่พบได้บ่อยในหลอดเลือดขนาดกลางที่มีชั้นกล้ามเนื้อเป็นส่วนประกอบมาก เช่น หลอดเลือดแดง aorta, carotid และ femoral เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะแคลเซียมเกาะบริเวณชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือดมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในหลอดเลือดแดงอีลาสติกขนาดใหญ่ (large elastic artery)(4) การลดลงของความยืดหยุ่นหลอดเลือดนี้เองทำให้เกิดความดันโลหิตสูงตามมา ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจโดยเฉพาะห้องล่างซ้ายหนาตัวและทำงานหนักมากขึ้น ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหัวใจล้มเหลวในเวลาต่อมา ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสามารถตรวจพบภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดบริเวณกล้ามเนื้อได้บ่อยกว่าและการดำเนินโรคนั้นมักจะทรุดลงอย่างรวดเร็วเมื่อผู้ป่วยได้รับการฟอกเลือด(5) นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดได้แก่ การบาดเจ็บของเซลล์บุผนังชั้นในของหลอดเลือด (endothelial cell injury), ภาวะสมดุลแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดมากเกิน เป็นต้น(6) ซึ่งล้วนแต่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เกิดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ในปัจจุบันพบว่า ยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากการควบคุมปัจจัยเสี่ยงของ

โรคหัวใจและหลอดเลือดและปัจจัยเสี่ยงจากการฟอกเลือดเช่น ลดการใช้ยาจับฟอสเฟตที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ เปลี่ยนไปใช้ non-calcium based phosphate binder แทน และการลดระดับความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือด เป็นต้น(7)

กลไกสำคัญที่มีส่วนทำให้เกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือด (vascular calcification) คือ การแปรสภาพของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC) และเซลล์ Pericyte ไปเป็นเซลล์ osteoblast-like ซึ่งทำให้เกิดการสะสมของคอลลาเจนและ bone matrix protein ได้แก่ osteopontin, bone sialoprotein, osteocalcin, fetuin และ matrix GLA protein (MGP) โดยการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดจะถูกควบคุมโดยสมดุลระหว่างตัวเหนี่ยวนำ (Inducer) และตัวยับยั้ง (inhibitor)(8, 9) matrix GLA protein เป็นหนึ่งในตัวยับยั้งกลไกการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดที่มีศักยภาพสูง สามารถยับยั้งการตกตะกอนของผลึกแคลเซียมในหลอดเลือดโดยตรงและต่อต้าน bone morphogenetic protein 2 (BMP2) ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นการแปรสภาพของ VSMCs ให้กลายเป็นเหมือนเซลล์ osteoblast มากขึ้น (10) กลไกการทำงานของ matrix GLA protein จำเป็นต้องอาศัยวิตามินเคเป็นตัวกระตุ้นกลไก carboxylation และ phosphorylation อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดมีระดับวิตามินเคในเลือดต่ำกว่าประชากรทั่วไป เนื่องจากการจำกัดอาหารประเภทผักและผลไม้อย่างเคร่งครัด(11) และจากการวิจัยพบระดับ uncarboxylated-MGP สูงในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดซึ่งเป็นรูปแบบของ matrix GLA protein ที่ยังไม่สามารถทำงานได้ ซึ่งสนับสนุนภาวะขาดวิตามินเคในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมากขึ้น(12, 13) วิตามินเคสามารถแบ่งออกได้หลายชนิดตามโครงสร้างได้แก่ วิตามินเคชนิดที่ 1 หรือ phylloquinone, วิตามินเคชนิดที่ 2 หรือเมนาควิโนน เป็นต้น เมนาควิโนน-7 เป็นชนิดย่อยของวิตามินเคชนิดที่ 2 มักพบในอาหารหมัก, ซีสและอาหารเสริมสกัดจากถั่วหมัก ซึ่งเมนาควิโนน-7 มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่าวิตามินเคชนิดอื่นและมีความคงตัวในกระแสเลือดมากกว่า(14)

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีข้อมูลบางส่วนสนับสนุนการให้ยาเมนาควิโนน-7 เสริมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด โดยพบว่า ยาเมนาควิโนน-7 สามารถเพิ่มระดับวิตามินเคในเลือดจากการตรวจพบระดับ uncarboxylated-MGP ในเลือดที่ลดลง ซึ่งนำไปสู่การลดการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดได้(15, 16) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาเป็นรูปแบบobservational study เป็นส่วนมากหรือเป็นการศึกษาผลของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อ surrogate marker ในเลือดก่อนและหลังการได้รับยา เป็นต้น ซึ่งยังได้ผลสรุปที่ไม่ชัดเจนถึงประสิทธิผลของยาเมนาควิโนน-7 ต่อการชะลอภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ทางคณะผู้วิจัยจึงจัด

ทำการศึกษาขึ้นโดยวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา โดยการวัดค่า carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) เป็นตัวแทนของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)

การใช้ยาเมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาหรือไม่

1.2.2 คำถามการวิจัยรอง (Secondary research question)

การใช้ยาเมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับระดับวิตามินเค การผลิตเปลี่ยนของเซลล์กระดูก และผลตรวจทางเมตาบอลิกอย่างไรบ้าง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาทั้งก่อนและหลังการรักษา

การใช้เมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้นมีผลข้างเคียงหรือไม่ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาเมนาควิโนน-7 ต่อการเปลี่ยนแปลงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา โดยการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วย carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV)

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ก่อนและหลังการรักษา

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการผลิตเซลล์กระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมทั้งก่อนและหลังการได้รับยาเมนาควิโนน-7 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

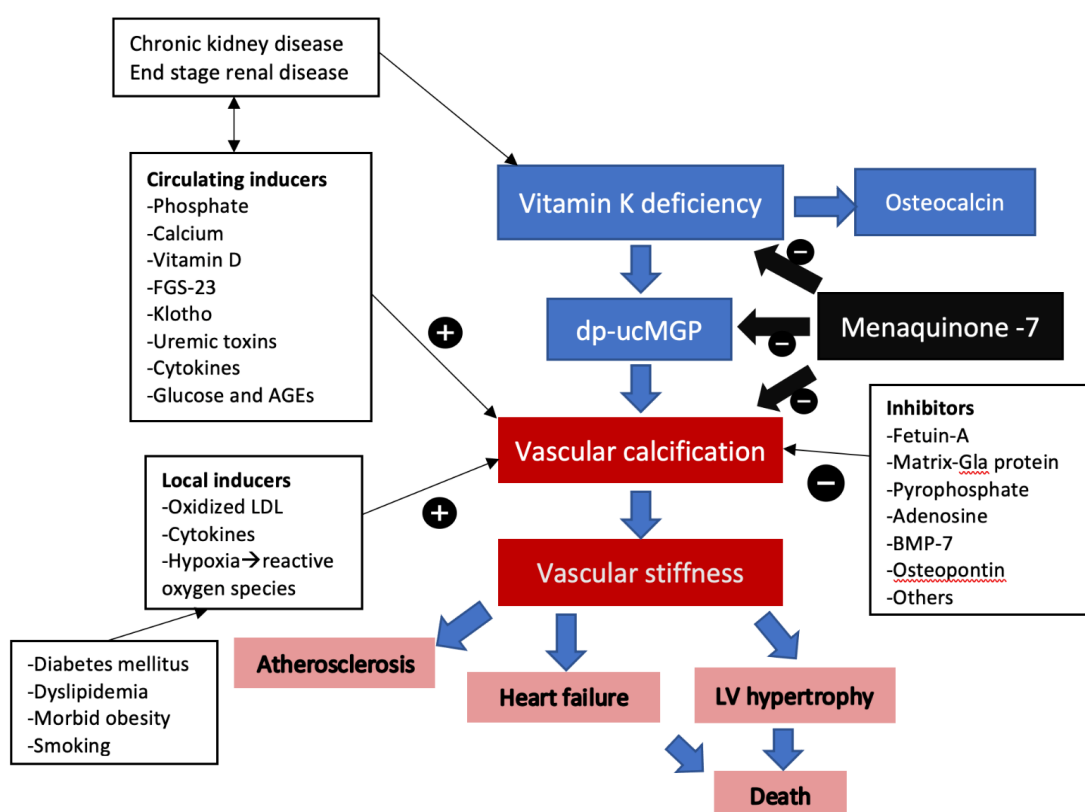
เพื่อศึกษาผลข้างเคียงและความปลอดภัยของยาเมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

ยาเมนาควิโนน-7 สามารถชะลอหรือลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเมื่อได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัย (Research design):

การวิจัยเชิงทดลองลักษณะ Open Label, Prospective, Multi-center Randomized Controlled Trial

ประชากรเป้าหมาย (Target population):

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 เดือนขึ้นไป อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด carotid-femoral pulse wave velocity ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

ประชากรตัวอย่าง (sample population):

ผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 เดือนขึ้นไป อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด carotid-femoral pulse wave velocity ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ณ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลสวนเบญจกิติ เฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลกรุงเทพคริสเตียนและศูนย์ไตเทียมมูลนิธิโรคไตโรงพยาบาลสงฆ์

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง วัดด้วยเครื่องมือ cfPWV

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

Carotid femoral pulse wave velocity (cfPWV) หรือ เครื่องมือตรวจวินิจฉัยโรคหลอดเลือดตีบส่วนปลายแบบไม่รุกล้ำ การคำนวณความเร็วของเลือดที่ผ่านหลอดเลือด ณ เวลาหนึ่ง โดยคำนวณจากระยะทางของ pulse wave จากหลอดเลือดแดง carotid ไปสู่ femoral ทหารด้วยเวลาที่ pulse wave เดินทาง โดยค่ามาตรฐานตามคำแนะนำของ European Society of Cardiology กำหนดค่า cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

1.8 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Considerations)

1.8.1 หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในโครงการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องอ่านเอกสารชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบถึงเหตุผล ที่มาและรายละเอียดของการวิจัย หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับงานวิจัยเพิ่มเติม สามารถซักถามจากแพทย์ ผู้ทำวิจัยหรือทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้ นอกจากนี้ยังสามารถติดต่อแพทย์และทีมงานได้โดยการติดต่อทางโทรศัพท์และอีเมล

ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ ประจำตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัย ตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในการวิจัยนี้ ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัย

1.8.2 หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับทราบถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระหว่างการดำเนินโครงการวิจัย และผู้เข้าร่วมการวิจัย

ได้รับทราบข้อมูลความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย คือ ผลข้างเคียงของการรับประทาน ยาเมนาควิโนน-7 ได้แก่ อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้และอาเจียน น้ำหนักขึ้นระหว่างรับประทานยา และทราบถึงแนวทางการป้องกันและรักษาผลข้างเคียง ได้แก่ การให้ยาลดอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วม ด้วย เป็นต้น

นอกจากนี้การวิจัยมีความเสี่ยงเพียงเล็กน้อยกับอาสาสมัคร ความลับของอาสาสมัครอาจถูกเปิดเผย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีสิ่งที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมการวิจัย แต่ผลการศึกษาจากการวิจัยนี้จะนำไปสู่การพัฒนาด้านการดูแลผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้นไปในอนาคต

1.8.3 หลักความยุติธรรม (Justice)

โครงการวิจัยนี้มีการกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกและออกที่ชัดเจน ผู้ป่วยทุกคนที่เข้าเกณฑ์จะได้รับเชิญเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และมีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา และได้รับการดูแลตามแนวทางมาตรฐานการฟอกเลือดอย่างเท่าเทียมกันทุกราย

1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากโครงการวิจัยนี้ เป็นการศึกษาถึงประสิทธิผลของยาเมนาควิโนน-7ต่อการชะลอภาวะ หลอดเลือดแดงแข็งผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งทำการวัดผลการศึกษา ที่ 12 และ 24 สัปดาห์ ทำให้ไม่สามารถทำนายการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระยะยาวได้

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจไม่ได้ปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยตลอดการศึกษา จึงต้องมีการจัดระบบการ ติดตาม ตรวจสอบความสม่ำเสมอในการรับประทานยาอย่างใกล้ชิดรวมถึงตรวจสอบในเรื่องของการ เปลี่ยนแปลงขนาดยา เพิ่มหรือลดยาอื่นระหว่างเข้าร่วมวิจัย

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

หากผลการศึกษาพบว่า ยาเมนาควิโนน-7 สามารถชะลอหรือลดภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดแดง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมได้ จะนำไปสู่การลดความเสี่ยงและ ภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจาก โรคหัวใจ และอาจนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย เครื่องไตเทียม การรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยยาเมนาควิโนน-7 อาจนำไปสู่มาตรฐานใหม่ ในการรักษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ระดับรุนแรงต่อไปในอนาคต

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

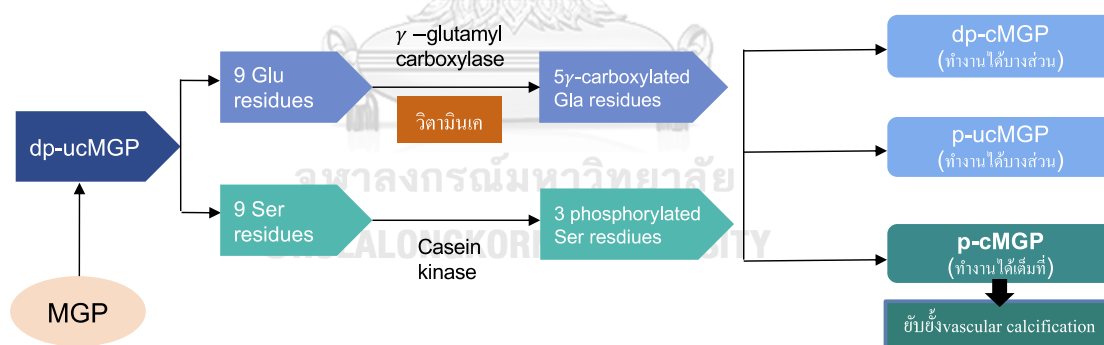
ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือด นำมาซึ่งการเสียคุณสมบัติในการยืดหยุ่นของหลอดเลือด (vascular compliance) โดยปกติแล้วหลอดเลือดแดงมีบทบาทนำเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกายและรับแรงดันเลือดจากหัวใจมายังเนื้อเยื่อและอวัยวะ โดยระหว่างที่หัวใจบีบตัวจะมีกระแสเลือด (blood flow) ไหลจากหัวใจมายังหลอดเลือดเกิดเป็นคลื่นของแรงดันเลือด (pressure wave or pulse wave) โดยเคลื่อนที่ในอัตราเร็ว 5-15 เมตรต่อวินาที ซึ่งเร็วกว่าความเร็วของกระแสเลือด (blood flow) หลังจากคลื่นของแรงดันเลือดเคลื่อนที่ มายังตำแหน่งหลอดเลือดที่แตกเป็นสาขา คลื่นแรงดันเลือดจะสะท้อนและกลับมายังหัวใจ ลักษณะของคลื่นของแรงดันเลือดจะขึ้นอยู่กับความเร็วของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย และความยืดหยุ่นของระบบหลอดเลือด(3) โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อความยืดหยุ่นของระบบหลอดเลือด เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง อายุมาก นำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติความยืดหยุ่นของหลอดเลือด ภาวะดังกล่าวทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หรือมีการลดลงของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดง (arterial elasticity or compliance) ซึ่งภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีความสัมพันธ์กับโรคหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้งยังเป็นตัวพยากรณ์การเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย

โดยทั่วไปภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดสามารถเกิดได้ทั้งบริเวณชั้นในของผนังหลอดเลือดและชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือด แต่กลไกหลักสำคัญในการเกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นจะพบได้มากกว่าที่ชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือด ซึ่งจะมีลักษณะของการสะสมของผลึกแร่ธาตุโดยทั่วทั้งแขนงหลอดเลือดที่มีกล้ามเนื้อเรียบเป็นองค์ประกอบหลักเช่น หลอดเลือดแดง femoral ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตามมา ส่งผลให้ความดันโลหิตในช่วงซิสโตลิกสูงขึ้นและช่วงไดแอสโตลิกต่ำลง กล้ามเนื้อหัวใจโดยเฉพาะห้องล่างซ้ายหนาตัวขึ้นและส่งผลให้เกิดเลือดไปเลี้ยงหลอดเลือดโคโรนารีลดลงในช่วงที่หัวใจคลายตัว ถ้าในภาวะนี้เกิดร่วมไปกับ coronary plaque จะยิ่งทำให้ผลของโรครุนแรงมากขึ้น ความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและหัวใจล้มเหลวมากยิ่งขึ้น นำไปสู่การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่า Moe SM. และคณะพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดสามารถพบภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดโคโรนารีจากการฉีดยาได้มากกว่าถึง 2-5 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอายุเท่ากันที่ไม่ได้เป็นโรคไต(17) ปัจจัยที่พบว่าส่งเสริมให้เกิดภาวะแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น ได้แก่ สมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่มากเกินไป

ร่วมกับกลไกของการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของ vascular smooth muscle cells (VSMCs) ไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่คล้าย osteoblast หรือ chondrocyte ในหลอดเลือด เกิดการกระตุ้นการสะสมของแคลเซียมตามผนังหลอดเลือดมากยิ่งขึ้น(10)

การทำงานของ VSMCs ขึ้นอยู่กับสมดุลของตัวเหนี่ยวนำและตัวยับยั้งกลไก โดยเชื่อว่าตัวยับยั้งกลไกการทำงานของ VSMCs มีปริมาณลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ตัวยับยั้งกลไกที่สำคัญได้แก่ matrix Gla protein, fetuin-A, Bone Matrix Protein-7 (BMP-7) เป็นต้น Matrix Gla Protein (MGP) เป็นโปรตีนกลุ่ม N-terminal carboxylated (Gla) เป็นโปรตีนขนาด 14 กิโลดาลตัน ประกอบด้วยกรดอะมิโน 84 ตัว โดยมี glutamic acid residues 9 ตัวและ serine residues 5 ตัว MGP ถูกสังเคราะห์จาก VSMCs และกระดูกอ่อนแล้วหมุนเวียนอยู่ในกระแสเลือด MGP จะถูกหลั่งออกมาในรูปแบบของ dephosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein (dp-ucMGP) ซึ่งเป็นรูปแบบที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive form) โดยจะสามารถทำงานได้อย่างเต็มทีนั้น (active form) จะต้องอยู่ในรูป phosphorylated-carboxylated matrix Gla protein (p-cMGP) ซึ่งต้องอาศัยวิตามินเคเป็น cofactor สำคัญในกระบวนการ carboxylation(18) ดังแสดงในรูปภาพที่ 2

รูปภาพที่ 2 แสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ matrix Gla protein ในร่างกายมนุษย์(18)

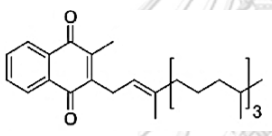
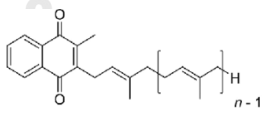
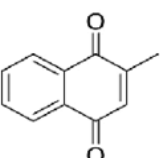


คำย่อ: MGP, matrix gla protein; Glu, glutamic acid; Gla, gamma-carboxy-glutamic acid; Ser, serine; dp-ucMGP, dephosphorylated-uncarboxylated MGP; p-ucMGP, phosphorylated-uncarboxylated MGP; p-cMGP, phosphorylated-carboxylated MGP

วิตามินเคที่พบในธรรมชาติมีเพียง 2 รูปแบบ ได้แก่ วิตามินเค 1 (phylloquinone) และวิตามินเค 2 (menaquinone, MK) โดยวิตามินเค 1 พบมากในผักใบเขียวและน้ำมันจากพืช ส่วนวิตามินเค 2 มีหลายชนิด ขึ้นกับจำนวนของหมู่ isoprene ที่แขนงข้าง (side chain) โดยมีจำนวนตั้งแต่ 4 ถึง 15 หมู่ ซึ่งเป็นตัวกำหนดชื่อของวิตามินเค 2 แต่ละชนิด วิตามินเค 2 ชนิด MK-4 เป็น

วิตามินที่พบมากที่สุดในร่างกาย โดย MK-4 จะพบมากในเนื้อสัตว์ นอกจากนี้ยังสามารถสังเคราะห์เองภายในร่างกายด้วยการเปลี่ยนจากวิตามินเค 1 และวิตามินเค 3 (menadione) สำหรับวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ถึง 9 พบมากในอาหารประเภทหมักดอง โดยเฉพาะถั่วหมัก (natto) โดยทั่วไปวิตามินเค 2 มีความแรงและค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานมากกว่าวิตามินเค 1 ส่วนวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานกว่า MK-4 และมีความสามารถในการถูกดูดซึมเข้าร่างกาย (bioavailability) ได้ดีกว่า (19) ส่วนวิตามินเค 3 ได้จากการสังเคราะห์จาก provitamin และจากการการเปลี่ยนแปลงวิตามินเค 2 ที่ถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้ามาในกระแสเลือด วิตามินเค 3 ไม่สามารถทำหน้าที่เหมือนวิตามินเครูปแบบอื่นได้และไม่นำมาใช้สำหรับเป็นอาหารเสริมในมนุษย์

ตารางที่ 1 แสดงโครงสร้าง,หน้าที่และแหล่งที่พบของวิตามินเค 1, วิตามินเค 2 บางชนิดที่พบในบ่อย และวิตามินเค 3(14, 20)

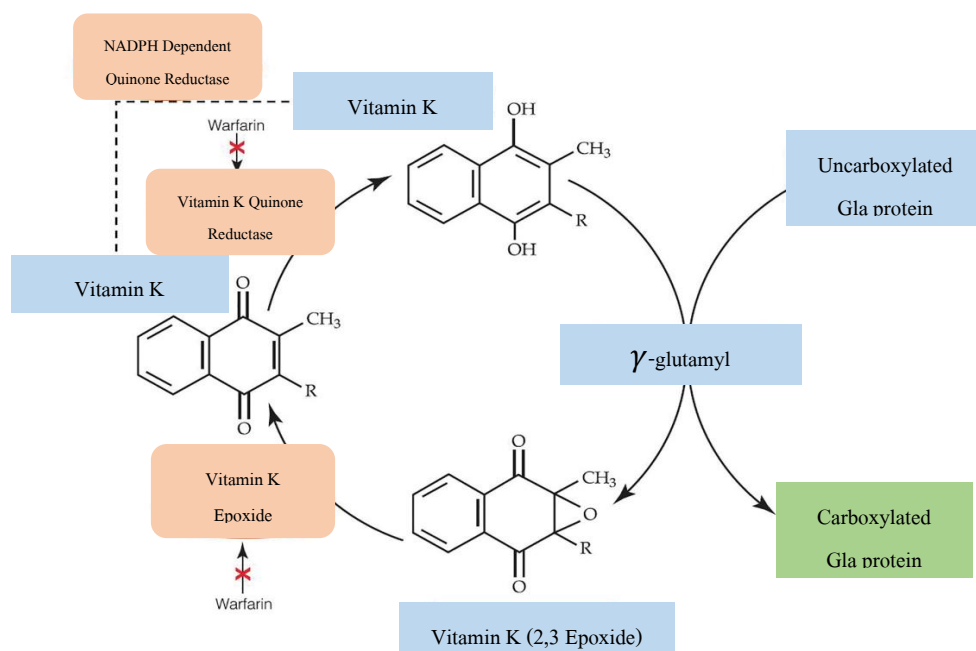
ชนิดวิตามินเค	โครงสร้าง	หน้าที่ในร่างกายมนุษย์	แหล่งที่พบ
วิตามินเค 1 Phylloquinone		ช่วยในการแข็งตัวของเลือด โดยเป็น cofactor ในการเติมหมู่ carboxyl ให้กับ Gla containing proteins ซึ่งพบใน factors II, VII, IX, และ X	ผักใบเขียว เช่น ผักขม,บรอกโคลี,หน่อไม้ฝรั่ง เป็นต้น องุ่น, ลูกพลัม, น้ำมันถั่วเหลือง,โยเกิร์ต, มายองเนส, เนยเทียม
วิตามินเค 2 Menaquinone-4 (MK-4)		เป็น cofactor ในการสร้าง osteocalcin, matrix Gla protein ซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการขนส่งแคลเซียมในเลือด, ป้องกันการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดและเสริมความหนาแน่นให้กับกระดูก	- อาหารจากสัตว์ เช่น เนย, ไข่แดง, ตับไก่, ออกไก่ เนื้อบด, ไส้กรอก - สังเคราะห์จากแบคทีเรียในลำไส้
วิตามินเค 2 Menaquinone-7 (MK-7)			- ได้จากอาหารเช่นเดียวกับวิตามิน MK4 - อาหารหมักและอาหารเสริมจากผลิตภัณฑ์เหล่านี้ เช่น ถั่วหมัก (Natto), เนยแข็ง เป็นต้น
วิตามินเค 3 Menadione		อยู่ในระหว่างการศึกษาคูสมบัติในการรักษามะเร็งตับ, มะเร็งต่อม	สังเคราะห์จาก provitamin

		ถูกหมัก และการรักษาพิษจากยา kinase inhibitor ต่อผิวหนัง(21)	
--	--	---	--

วิตามินเคทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ vitamin K-dependent carboxylase ซึ่งทำหน้าที่ในการเปลี่ยน glutamic acid ให้เป็น glutamic acid residues ซึ่ง glutamic acid residues เป็นส่วนประกอบสำคัญของโปรตีนบางชนิดซึ่งทำหน้าที่ดังนี้

1. การแข็งตัวของเลือด โดยการทำงานของ factor VII, IX, X และ prothrombin จำเป็นต้องมีวิตามินเคทำหน้าที่เป็น cofactor ในการทำงานของเอนไซม์ gamma glutamyl carboxylase(4)
2. กระตุ้นการทำงานของ protein C และ protein S
3. การสร้างกระดูกและควบคุมสมดุลแคลเซียมในกระดูก วิตามินเคเป็น cofactor ของโปรตีนที่ใช้ในกระบวนการ mineralization ของกระดูกเช่น osteocalcin, matrix Gla protein เป็นต้น
4. การสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) การทำงานของ matrix Gla protein นั้นต้องอาศัยวิตามินเคเป็น cofactor ในการเติมหมู่ carboxyl ให้กลายเป็น carboxylated matrix Gla protein ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ในการยับยั้งการตกตะกอนของแคลเซียมและฟอสเฟตในผนังหลอดเลือดแดงได้ดังแสดงในรูปที่ 2

รูปภาพที่ 3 แสดงหน้าที่ของวิตามินเคทำหน้าที่เป็น cofactor ให้กับเอนไซม์ gamma glutamyl carboxylase เพื่อเติมหมู่ carboxyl ให้กับ vitamin K dependent proteins ให้อยู่ในรูป carboxylated form ที่สามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่(22)



ในคนปกติมีคำแนะนำสำหรับการบริโภควิตามินเคอย่างเพียงพอ (Adequate Intake, AI) โดยเพศหญิงควรบริโภควิตามินเค 90 ไมโครกรัมต่อวันและ 120 ไมโครกรัมต่อวันสำหรับเพศชาย อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยไตเรื้อรังพบว่า มีการบริโภควิตามินเค 1 เฉลี่ยอยู่ที่เพียง 97.5 ไมโครกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังถึงร้อยละ 72 ไม่สามารถบริโภควิตามินเค 1 ได้ถึงปริมาณที่แนะนำต่อวัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่บริโภควิตามินเค 1 ในปริมาณที่มากกว่าคำแนะนำสัมพันธ์กับ อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.78; 95%: 0.64-95; p = 0.016) และลดอัตราการเสียชีวิต (HR 0.85; 95%CI: 0.72-0.99, p=0.047)(23) โดยตั้งข้อสันนิษฐานว่า เป็นผลมาจากการจำกัดอาหารอย่างเข้มงวดในคนไข้โรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะอาหารโพแทสเซียมสูง เช่น ผักใบเขียว ผลไม้ ทำให้ปริมาณการบริโภควิตามินเค 1 ต่ำไปด้วย ส่วนการจำกัดอาหารฟอสเฟตสูง เช่น ผลิตภัณฑ์จากนมวัว ก็มีผลทำให้ผู้ป่วยได้รับวิตามินเค 2 ไม่เพียงพอเช่นกัน นอกจากนี้การจำกัดอาหารอย่างเข้มงวดแล้ว ภาวะพร่องวิตามินเคในผู้ป่วยไตเรื้อรังยังเกิดขึ้นได้ความต้องการวิตามินเคในปริมาณมากขึ้น เพื่อที่จะผลิตเซลล์กระดูกและยับยั้งกระบวนการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดในสิ่งแวดล้อมที่มี uremic toxin คั่งมากมายในร่างกายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากการศึกษาวิจัยผ่านมาพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภาวะพร่องของวิตามินเคในร่างกายจะมีระดับพลาสมา dp-ucMGP สูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับระดับการทำงานของไต และพบมากขึ้น ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 5 ดังแสดงในตารางที่ 2(24) ถึงแม้ว่าระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่ใช้ในการประเมินภาวะพร่องวิตามินเคยังมีระดับที่แตกต่างกันบ้างในแต่ละการศึกษา แต่ระดับที่นิยมในปัจจุบันคือมากกว่าหรือเท่ากับ 500 พิโคโมลต่อลิตร และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย พบว่าค่าเฉลี่ยพลาสมา dp-ucMGP ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 656 พิโคโมลต่อลิตร สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น(25)

ตารางที่ 2 แสดงงานวิจัยที่ศึกษาถึงรูปแบบของ MGP ในระบบไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ผู้แต่ง, ปี.ศ.	รูปแบบการศึกษา	จำนวนประชากร	ระยะไตเสื่อม	รูปแบบMGP ที่ตรวจวัด	ผลการศึกษา
Schurgersและคณะ, 2010(26)	Prospective cohort	107	CKD ระดับ 2-5, HD	dp-ucMGP	dp-ucMGPเพิ่มขึ้นตามระยะไตเสื่อมเรื้อรังที่มากขึ้น

Puzantianและคณะ, 2018(27)	Prospective cohort	137	CKD ระดับ 2-5	dp-ucMGP	dp-ucMGPเพิ่มขึ้นตามอัตราการกรองของไตที่ต่ำลง
Schlieperและคณะ, 2011(12)	Cross-sectional	188	HD	dp-ucMGP, dp-cMGP	ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีdp-ucMGPและdp-cMGPสูงกว่าประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
Westenfeldและคณะ, 2012(28)	Interventional	53	HD	dp-ucMGP	ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีdp-ucMGPสูงกว่าประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
Fainและคณะ, 2018(29)	Cross-sectional	37	HD	dp-ucMGP	ผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีdp-ucMGPสูงกว่าประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
Janszและคณะ, 2018(30)	Cross-sectional	82 HD, 31PD, 36 KT		dp-ucMGP	dp-ucMGPในผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องและผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตแล้วมีระดับต่ำกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม
Boxmaและคณะ, 2012(31)	Prospective cohort	60	KT	dp-ucMGP	dp-ucMGPในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีระดับสูงกว่าประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
Keyzerและคณะ, 2015(32)	Prospective cohort	518	KT	dp-ucMGP	dp-ucMGPในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีระดับสูงกว่าประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
Mansourและคณะ, 2017(33)	Interventional	60	KT	dp-ucMGP	dp-ucMGPในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีระดับสูงกว่า

					ประชากรที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง
--	--	--	--	--	------------------------------

คำย่อ: CKD, chronic kidney disease; dp-cMGP, dephosphorylated-carboxylated matrix Gla protein; dp-ucMGP, dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla protein; HD, Hemodialysis; KT, Kidney transplant; ucMGP, uncarboxylated matrix Gla protein

Matrix Gla protein เป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้การสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) และเนื้อเยื่อ ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยวิตามินเคเป็น cofactor ที่สำคัญในกระบวนการ ดังนั้นภาวะพร่องวิตามินเคในร่างกายจึงอาจนำมาสู่การสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดภาวะสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาของ Schurges และคณะ ซึ่งวัดระดับพลาสมา dp-ucMGP และแคลเซียมที่สะสมในหลอดเลือดเอออร์ตาด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ระบบเกลียวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2-5 รวมไปถึงผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตแล้วจำนวน 107 คนพบว่า ระดับพลาสมา dp-ucMGP สูงขึ้นตามระยะไตเสื่อมเรื้อรังที่มากขึ้น และยังพบว่าระดับพลาสมา dp-ucMGP มีความแปรผันโดยตรงกับคะแนนแคลเซียมที่สะสมในหลอดเลือดเอออร์ตา (aortic calcification score)(26) สองคลัสเตอร์ไปกับการศึกษาของ Thamratnookoon และคณะ ซึ่งทำการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 83 คนโดยการวัดระดับพลาสมา dp-ucMGP และวัดความแข็งของหลอดเลือดแดงด้วยเครื่องประเมินสภาวะหลอดเลือดแดงแข็งทั้ง pulse wave velocity (PWV) และ carotid-ankle vascular index (CAVI) รวมถึงภาพถ่ายรังสีเพื่อวัดคะแนนแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนท้อง (abdominal aortic calcification score, AAC score) ผลการศึกษาพบว่า ระดับพลาสมา dp-ucMGP สูงขึ้นตามระยะไตเสื่อมเรื้อรังที่มากขึ้นเช่นเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้า และยังพบว่าระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่สูงขึ้นสัมพันธ์โดยตรงกับระดับแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนท้องที่มากขึ้น (odd ratio 1.002; 95% CI 1.001–1.004; p = 0.004)(15)

สำหรับความสัมพันธ์ของภาวะพร่องวิตามินเคกับภาวะสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมนั้น ผลจากการศึกษานั้นยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด โดยการศึกษาของ Delanaye และคณะในผู้ป่วยฟอกเลือด 160 คน พบระดับพลาสมา dp-ucMGP มีความแปรผันโดยตรงกับระดับแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนท้องจากการถ่ายภาพรังสี (vascular calcification score, Kauppila method)(10) อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันเช่น การศึกษาของ Schleiper และคณะในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วย

เครื่องไตเทียม 188 คน พบว่า แม้ระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่เพิ่มขึ้นสามารถบอกถึงภาวะพร่องวิตามินเคในระดับหลอดเลือดแดงได้ แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดจากภาพถ่ายรังสีเอ็กซเรย์และอัลตราซาวด์(12) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Meuwese และคณะในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 97 คน ก็ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับพลาสมา dp-ucMGP กับระดับการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcification) เช่นเดียวกัน(34)

จากการค้นพบภาวะพร่องวิตามินเคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจส่งผลกระทบต่อภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดมากขึ้น จึงเป็นคำถามที่น่าสนใจของงานวิจัยในปัจจุบันว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะได้ประโยชน์จากการเสริมวิตามินเคเพื่อช่วยชะลอภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้หรือไม่ โดยการศึกษาย้อนหลัง Rotterdam พบว่า ประชากรชาวเนเธอร์แลนด์ 4,807 คนที่มีอายุ 55 ปีขึ้นไปรับประทานวิตามินเค 2 ในระดับที่ต่ำกว่าสัมพันธ์กับภาวะการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดที่รุนแรงขึ้น และมีอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ของการบริโภควิตามินเค 1 กับภาวะการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด(35)

การศึกษาทดลองนำร่องโดย Schlieper และคณะด้วยการให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต 17 คนทานวิตามินเค 2 ขนาด 135 ไมโครกรัมต่อวันนาน 6 สัปดาห์พบว่า ระดับพลาสมา dp-ucMGP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (27%, $p = 0.0027$) ซึ่งสอดคล้องไปกับการลดลงของระดับพลาสมา ucOC และ uncarboxylated factor II(12) ต่อมางานวิจัยทดลองแบบสุ่มของ Westenfeld และคณะในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 53 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มให้ทานวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ในขนาด 45, 135 และ 360 ไมโครกรัมต่อวันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า MK-7 สามารถลดระดับพลาสมา dp-ucMGP, ucOC และ PIVKA-II ได้ การเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้ภาวะพร่องวิตามินเคเหล่านี้ยังสัมพันธ์กับระยะเวลาและขนาดยาที่ได้รับ โดยระยะเวลาที่นานขึ้นและขนาดยาที่ใช้สูงขึ้นนั้นทำให้ระดับ dp-ucMGP, ucOC และ PIVKA-II ลดลงตามลำดับ(28) ซึ่งถือเป็นการศึกษาแรกที่พบว่า วิตามินเค 2 สามารถนำมาใช้รักษาภาวะพร่องวิตามินเคได้ หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาทดลองเพื่อค้นหาขนาดของยาวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ในการลดระดับ inactive MGP ของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตดังแสดงในตารางที่ 3 โดยพบผลการรักษานั้นเป็นไปในทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่าระดับวิตามินเคในเลือดที่ตีขึ้นสัมพันธ์ไปกับการลดลงของภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดอย่างชัดเจน

ตารางที่ 3 แสดงผลการศึกษาของการให้ยาวิตามินเคในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ผู้วิจัย, ปีค.ศ.ที่ตีพิมพ์	รูปแบบ การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย, ระยะโรคไต	การรักษา, ระยะเวลา	ตัวชี้วัด ผลการรักษา	ผลการศึกษา
Schlieperและ คณะ, 2011(12)	Prospective	17, ESKD	วิตามินเค2 ขนาด 135 ไมโครกรัม/ วัน, 6 สัปดาห์	dp-ucMGP	วิตามินเค2 สามารถลด ระดับ dp-ucMGP ได้ 27% (p=0.0027)
Westensheld และคณะ, 2012(28)	Prospective	53, ESKD	วิตามินเค2 ขนาด 45, 135, 360 ไมโครกรัม/วัน, 6 สัปดาห์	dp-ucMGP	วิตามินเค2 สามารถลด ระดับ dp-ucMGP 17.9%, 36.7% และ 61.1% แปรผันตามขนาด ยาที่เพิ่มขึ้น 45, 135, 360 ไมโครกรัม/วัน ตามลำดับ (p<0.005)
Caluweและ คณะ, 2014(36)	Prospective	200, ESKD	วิตามินเค2 ขนาด 60, 720, 1,000 ไมโครกรัม/วัน, 6 สัปดาห์	dp-ucMGP	วิตามินเค2 สามารถลด ระดับ dp-ucMGP 17%, 33% และ 46% แปรผัน ตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 60, 720, 1,000 ไมโครกรัม/ วัน ตามลำดับ (p<0.001)
Aounและคณะ, 2017(37)	Prospective	50, ESKD	วิตามินเค2 ขนาด 360ไมโครกรัม/วัน, 4 สัปดาห์	dp-ucMGP	วิตามินเค2 สามารถลด ระดับ dp-ucMGP ได้ 86% (p<0.05)

คำย่อ: dp-ucMGP, dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla protein; ESKD, End stage kidney disease

การศึกษาล่าสุดชื่อ K4Kidneys เป็นงานวิจัยทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3B-4 ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มจำนวน 80 คนทานวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวันนาน 12 เดือน ส่วนอีก 79 คนได้รับยาหลอก ผลลัพธ์ของการศึกษากลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบค่า cfPWV ก่อนและหลังรักษาที่ 12 เดือนในกลุ่มที่ทานวิตามินเค 2 และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (treatment effect -0.12 (95%CI -0.93, 0.69; p=0.77)(38) ซึ่งผลดังกล่าวอาจจะเป็นจากกลุ่มประชากรในการศึกษาที่อาจจะมี ความรุนแรงของการพร่องวิตามินเคยังไม่มากพอ เนื่องจากมีระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่พบในการศึกษามีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วไป รวมถึงระยะเวลาในงานวิจัยอาจจะยังไม่นานพอที่จะเห็นผลในการลดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด

สำหรับในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งยังพบภาวะพร่องวิตามินเคและภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป การศึกษาของ Mansour และคณะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 52 คนได้รับวิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ในรูปแบบรับประทานขนาด 360 ไมโครกรัมต่อวันนาน 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า MK-7 สามารถลดภาวะพร่องวิตามินเคและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตได้ เนื่องจาก cfPWV มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสอดคล้องกับระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(33)

การศึกษาความปลอดภัยและผลข้างเคียงจากยา MK-7 พบว่า ความเป็นพิษเฉียบพลันของยา MK-7 ต่อหนูทดลองด้วยการให้ยาขนาดสูง 2,000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อหนูทดลองที่ 14 วันหลังจากได้รับยาขนาดสูง ในการศึกษาเดียวกันนี้ไม่พบผลข้างเคียงของยา MK-7 ในขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมในระยะยาวที่ 90 วัน โดยการสังเกตอาการ การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและการตรวจตา(39) ในแง่ความปลอดภัยต่อมนุษย์จากการรวบรวมการศึกษาการทดลองแบบสุ่มด้วยยาเมนาควิโนน-7 ในคนไข้โรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่ผ่านมา ยังไม่พบรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิตหรือภาวะหลอดเลือดอุดตัน มีเพียงแต่รายงานถึงอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการอึดแน่นท้อง คลื่นไส้หรือถ่ายเหลว เป็นต้น(12, 28) เช่นเดียวกันในการศึกษาผลของยาเมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3B-4 ของ Witham และคณะ มีรายงานผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารมากที่สุดแต่ไม่พบผลทางคลินิกที่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอัตราการเสียชีวิตและต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไตมีรายงานเพียง 3% และ 1% ตามลำดับในกลุ่มที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 โดยไม่ได้ระบุสาเหตุที่ชัดเจน รวมถึงไม่ได้มีรายงานเรื่องอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่เพิ่มมากขึ้น (38)

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาพบว่า การศึกษาผลลัพธ์ของการให้วิตามินเค 2 ชนิด MK-7 ต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งนั้นยังไม่สามารถสรุปข้อมูลได้เพียงพอต่อการนำไปใช้เป็นการ

รักษาที่มาตรฐาน ผู้ทำวิจัยจึงได้จัดทำงานวิจัยนี้ขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผลของให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วยเทคนิค cfPWV

บทที่ 3 วิธีการดำเนินวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ open label, prospective, multi-center randomized controlled trial

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากร (Population) และกลุ่มตัวอย่าง (Sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

ประชากรตัวอย่าง (sample population) : ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ณ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลสวนเบญจกิติ เฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลกรุงเทพคริสเตียน และศูนย์ไตเทียมมูลนิธิโรคไต โรงพยาบาลสงฆ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. เป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 1 เดือน โดยได้รับการฟอกเลือดอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์
3. มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. กำลังได้รับการรักษาหรือกำลังใช้วิตามินเคทุกชนิดก่อนเข้าร่วมวิจัย
2. ใช้น้ำละลายลิ้มเลือดวอร์ฟาริน (warfarin)

3. เคยได้รับการผ่าตัดบายพาสต่อเส้นเลือดเลี้ยงหัวใจ (coronary artery bypass graft, CABG) หรือเคยได้รับการใส่ขดลวดในหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary stent)
4. ไม่สามารถเข้ารับการวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยเทคนิค cfPWV เช่น มีปัญหาของรยางค์ ภาวะถูกตัดแขนหรือขาหรือมีภาวะหลอดเลือดรยางค์ผิดปกติรุนแรง เป็นต้น
5. เป็นผู้เข้าร่วมวิจัยในงานวิจัยอื่นๆ ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาที่อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของงานวิจัยนี้
6. กำลังตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมอย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ณ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลสวนเบญจกิติ เฉลิมพระเกียรติ 84 พรรษา ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลกรุงเทพคริสเตียน และศูนย์ไตเทียมมูลนิธิโรคไต โรงพยาบาลสงฆ์ด้วยวิธีการเลือกสุ่มตัวอย่างแบบบล็อก (block randomization)

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

Carotid femoral pulse wave velocity (cfPWV) หรือ เครื่องมือตรวจวินิจฉัยโรคหลอดเลือดตีบส่วนปลายแบบไม่รุกราน การคำนวณความเร็วของเลือดที่ผ่านหลอดเลือด ณ เวลาหนึ่ง โดยคำนวณจากระยะทางของ pulse wave จากหลอดเลือดแดง carotid ไปสู่หลอดเลือดแดง femoralหารด้วยเวลาที่ pulse wave เดินทาง โดยคำนวณตามคำแนะนำของ European Society of Cardiology ค่า cfPWV ≥ 10 เมตรต่อวินาที เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

3.4 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดโดยเทคนิค cfPWV ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (กลุ่มได้รับยา, กลุ่มควบคุม) โดยกำหนด type I error (α) = 0.05, power ($1-\beta$) = 80% และ matching ratio = 1

คำนวณโดยใช้สูตรดังนี้

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi(z - z_{1-\alpha/2}) + \Phi(-z - z_{1-\alpha/2}), \quad z = \frac{\mu_A - \mu_B}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}}$$

$\kappa = n_A/n_B$ is the matching ratio = 1

σ = standard deviation

Φ = the standard Normal distribution function

Φ^{-1} = the standard Normal quantile function

α = Type I error

β = Type II error, meaning $1 - \beta$ is power

เนื่องจากยังไม่มีผลการประสิทธิผลของยาเมนาควิโนน-7 ต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมาก่อน จึงอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมา ก่อนหน้าที่มีรูปแบบการศึกษาใกล้เคียงกัน จากการศึกษาของ Mansour A. และคณะ(33) เป็นการศึกษาแบบ prospective, single center, single arm เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV ก่อนและหลังการให้ยาเมนาควิโนน-7 ขนาด 360 ไมโครกรัมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่า หลังการได้รับยาเมนาควิโนน-7 สามารถลดค่าเฉลี่ย cfPWV ได้ถึงร้อยละ 14.2 ในระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยค่าเฉลี่ย cfPWV ก่อนได้รับยา = 9.8 ± 2.2 เมตรต่อวินาที และค่าเฉลี่ย cfPWV หลังได้รับยา = 8.4 ± 1.5 เมตรต่อวินาที ดังนั้นจะต้องใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 40 คน และถ้ากำหนด dropout rate เท่ากับ 20% ต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 96 คน แบ่งเป็นกลุ่มได้รับยา 48 คนและกลุ่มควบคุม 48 คน

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย การสังเกตและการวัด

3.5.1 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้วิจัยประสานงานกับทีมผู้ดูแลในแต่ละศูนย์ เพื่อพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) รวมถึงเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) ชี้แจงวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ขั้นตอนการวิจัยและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น ให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยซักถาม และตอบข้อสงสัยจนผู้เข้าร่วม

วิจัยที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย

2. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจะได้รับการประเมินภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (arterial stiffness) ด้วยการวัด cfPWV ทำโดยให้ผู้ป่วยนอนราบ 180 องศา พันสายวัดความดันที่ต้นขาขวา วัดระยะทางหลอดเลือดแดง carotid ไปยังขอบบนของสายวัดความดันที่ต้นขา และระยะทางจากหลอดเลือดแดง femoral ไปยังขอบบนของสายวัดความดันที่ต้นขา วาง probe อัลตราซาวด์ตรวจจับชีพจรบริเวณคอต้นขา เครื่องมือจะทำการวัดความดันโลหิตและตรวจคลื่นชีพจรโดยคำนวณระยะทางที่คลื่นชีพจรเดินทางจากบริเวณหลอดเลือดแดง carotid ไปสู่ หลอดเลือดแดง femoral แล้วเครื่องจะคำนวณผลออกมา โดยวัดก่อนและหลังการรักษาทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม (เกณฑ์การวินิจฉัยสำหรับ cfPWV ค่านี้น้อยกว่า 10 เมตรต่อวินาทีแสดงถึงภาวะปกติ หากมากกว่าหรือเท่ากับ 10 เมตรต่อวินาทีขึ้นไป ถือว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง)
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับรุนแรงจากการวัด cfPWV มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เมตรต่อวินาที จะถูกเลือกมาเข้าร่วมงานวิจัย ผู้วิจัยทำการสุ่มแบบมีชั้นภูมิ (stratified sampling) โดยใช้ปัจจัยภาวะเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน stratify ผู้ป่วยในขั้นต้น เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า เบาหวานเป็นปัจจัยที่คาดว่าจะส่งผลลัพธ์ให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวที่รวดเร็วมากขึ้นและยังพบค่า cfPWV ในผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วยจะมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวาน(40, 41) จากนั้นจะใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างประชากรเพื่อรับการรักษา โดยทีมวิจัยจะใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบบล็อก โดยมีขนาดบล็อกเท่ากับ 4 และอัตราส่วนการจัดกลุ่มเป็น 1:1 (Computerized randomization, 1:1, block of 4) เพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มการศึกษา ได้แก่
 - **กลุ่มรักษา** จะได้รับประทานยาวิตามินเคชนิดที่สองหรือเมนาควิโนน-7 ขนาด 375 ไมโครกรัมทุกวัน เวลาก่อนนอนและให้รับประทานห่างจากยาจับฟอสเฟตอย่างน้อย 3 ชั่วโมง เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ ขนาดของยาเมนาควิโนน-7 อ้างอิงตามการศึกษาก่อนหน้านี้(28) ซึ่งในการศึกษานี้ได้ขยายเวลาการให้ยาเมนาควิโนน-7 จาก 6 สัปดาห์ในการศึกษาเดิม เนื่องจากการขยายระยะเวลาในการให้ยาที่นานขึ้นจะทำให้ระดับของ dp-ucMGP ลดลงแปรผันโดยตรงกับระยะเวลาที่ได้รับยา ในกรณีที่มีผลข้างเคียง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน จะได้รับการพิจารณาให้ยา domperidone 10 มิลลิกรัมทานร่วมด้วย สำหรับที่มาของยาเมนาควิโนน-7 ผู้ผลิต

ยา คือ บริษัทฟาร์มา นอร์ด เอส.อี.เอ. จำกัด ซึ่งเป็นผู้ผลิตยาเมนาควิโนน-7 รายเดียวในประเทศไทย

● **กลุ่มควบคุม** ไม่ได้รับประทานยา

เทคนิค Block randomization : block of 4 กำหนดให้กลุ่มทดลองแต่ละกลุ่มเป็น 1 : 1

คำนวณจำนวนวิธีการเรียงลำดับ = $N! / [T! * (N - T)]$

N = ขนาดของกลุ่มย่อย = 4

T = จำนวนกลุ่มที่จะทำการทดสอบ = 2

จำนวนวิธีการเรียงลำดับ = $(4 \times 3 \times 2 \times 1) / (2 \times 1)(2 \times 1) = 6$ วิธี

A = กลุ่มรักษาที่ได้รับประทานยาเมนาควิโนน-7

B = กลุ่มควบคุม

สามารถเรียงลำดับในกลุ่มย่อยที่มีขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 4 คน ได้ 6 วิธี ได้แก่

Block 1 = AABB Block 2 = BBAA Block 3 = ABAB

Block 4 = BABA Block 5 = ABBA Block 6 = BAAB

ใช้ตารางสุ่มตัวอย่าง กำหนดว่าจะเริ่มจากแถวและสดมภ์ที่เท่าไร ไปทางขวามือ จะได้ตัวเลขเรียงลำดับออกมา ทำโดยผู้ช่วยวิจัยและทำการปิดผนึกซอง โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้เข้าร่วมจะไม่ทราบลำดับการรักษา

4. เก็บข้อมูลพื้นฐานจากข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลจากเวชระเบียน

- ชักประวัติ อายุ เพศ ข้อมูลโรคร่วมอื่นๆ ยาที่ใช้ปัจจุบัน และการสูบบุหรี่

ประวัติโรคไตเรื้อรัง ประวัติการบำบัดการทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือด ระยะเวลาที่ได้รับการฟอกเลือด ความเพียงพอของการฟอกเลือด (dialysis adequacy) การสั่งการรักษา ระหว่างการฟอกเลือด เช่น ความถี่ของการฟอกเลือด ระดับแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือด เป็นต้น

- วัดความดันโลหิต ซ้ำจร ส่วนสูง น้ำหนัก รอบเอว

- เจาะเลือด BUN ก่อนและหลังฟอกเลือด, creatinine, fasting plasma glucose, calcium, phosphate, albumin, low density lipoprotein cholesterol (LDL), total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL), hemoglobin, intact parathyroid hormone (iPTH) โดยวัดก่อนที่ 0 สัปดาห์ ระหว่างการศึกษา(ที่ 12 สัปดาห์) และหลังการรักษา (ที่ 24 สัปดาห์) ทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม โดยทำการเจาะเลือดก่อนผู้ป่วยเข้ารับการฟอกเลือด ซึ่งจะเจาะครั้งละ 20 มิลลิลิตร ตลอดโครงการจะมีการเจาะเลือดทั้งหมด 3 ครั้ง รวมปริมาณ 60 มิลลิลิตร

-ในการเจาะเลือดครั้งเดียวกันนั้น จะมีการเก็บตัวอย่างทางชีวภาพเพื่อส่งตรวจระดับวิตามินเคในเลือด (dp-ucMGP), วิตามินดี (vitamin D) และ osteocalcin โดยวัดก่อนที่ 0 สัปดาห์ ระหว่างการศึกษา(ที่ 12 สัปดาห์) และหลังการรักษา (ที่ 24 สัปดาห์) ทั้งในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม

3.5.2. การสังเกตและการวัด

การวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งด้วยการวัด cfPWV โดยใช้เครื่องมือมาตรฐาน ด้วยเครื่อง SphygmoCor XCEL Model EM4C (AtCor medical) จะวัดก่อนเพื่อคัดกรองผู้เข้าร่วมที่มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ยึดตามค่า cfPWV ที่ผิดปกติ คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เมตรต่อวินาที โดยการวัดจะทำโดยเจ้าหน้าที่ที่ผ่านการอบรมการวัด cfPWV เพื่อให้ได้ค่าที่เที่ยงตรงมากที่สุด โดยจะวัดก่อนการฟอกเลือดภายใน 24 ชั่วโมงเพื่อกำจัดปัจจัยกวนในเรื่องของความดันโลหิตและน้ำในร่างกายผู้ป่วย เมื่อคัดผู้ป่วยเข้าการวิจัยและทำการ randomization (กลุ่มให้ยาและกลุ่มไม่ให้ยา) โดยใช้ block randomization ก่อนให้ยาเมนาควิโนน-7 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจค่า biochemistry ที่ได้กล่าวไปในข้อ 3 หลังจากนั้นจะมีการเจาะเลือดระหว่างการรักษา (ที่ 12 สัปดาห์) และหลังรักษา (ที่ 24 สัปดาห์) cfPWV จะวัดก่อนให้ยาและหลังการได้รับยาที่ 12 และ 24 สัปดาห์

cfPWV บ่งบอกถึงภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตั้งแต่หลอดเลือดแดงเอออร์ตา (aorta) หลอดเลือดแดง carotid และหลอดเลือดแดง femoral ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับเป็นสากล โดยคำนวณจากความยาวของหลอดเลือดเอออร์ตาและแขนงหารด้วยเวลาที่คลื่นชีพจรใช้เดินทาง โดยค่ามาตรฐานตามคำแนะนำของ European Society of Hypertension พบว่า ค่า cfPWV ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เมตรต่อวินาที เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง

3.5.3. การฟอกเลือดและยามาตรฐานในศูนย์ไตเทียม

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการฟอกเลือดด้วยวิธีมาตรฐานโดยใช้ตัวกรองชนิด high flux โดยเปิดความเร็วการไหลของเลือดที่ 250-400 มิลลิลิตรต่อนาที และเปิดความเร็วการไหลของน้ำยาฟอกเลือดที่ 500-800 มิลลิลิตรต่อนาที ความถี่ของการฟอกเลือดคือ 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ระยะเวลาการฟอกเลือด 4 ชั่วโมงต่อครั้ง ความเข้มข้นแคลเซียมในน้ำยาฟอกเลือดอยู่ระหว่าง 2.5-3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร (meq/L) ความพอเพียงของการฟอกเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ต้องมีค่าความเพียงพอของการฟอกเลือด (spKt/V) มากกว่าหรือเท่ากับ 2.1 กรณีได้รับการฟอกเลือด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ต้องมีค่า spKt/V มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 โดยยี่ห้อตัวกรอง ความถี่ของการฟอกเลือดขึ้นอยู่กับอายุรแพทย์โรคไตที่ได้ดูแลผู้ป่วยมาก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยจะได้รับยาจับฟอสเฟตทั้งชนิดที่มีแคลเซียมและ/หรือไม่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบตามมาตรฐาน ยาวิตามินดี calcitriol และยา cal mimetic ถูกนำมาใช้เพื่อควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ให้มีระดับระหว่าง 130-585

พื้โครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยในระหว่างเข้าร่วมงานวิจัยจะไม่มีกรปรับยาจับฟอสเฟตทั้งชนิดที่มีแคลเซียมและ/หรือไม่มีแคลเซียม วิตามินดีและยา calcimimetic เนื่องจากมีผลต่อผลลัพธ์ในงานวิจัย ยกเว้นกรณีมีอาการผิดปกติหรือผลเลือดผิดปกติที่จำเป็นต้องได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการรับประทานอาหารที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกไตด้วยเครื่องไตเทียม เช่น การจำกัดอาหารฟอสเฟตและโซเดียมสูง เป็นต้น

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลโดยสร้างแบบฟอร์มในการกรอกข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานต่างๆ และการวัด cfPWV ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษาที่ 12 สัปดาห์ และหลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ส่วนผลข้างเคียงของการได้รับยาเมนาควิโนน-7 จะได้รับการบันทึกทุกเดือนหรือเมื่อคนไข้แจ้งอาการข้างเคียงให้กับทีมผู้วิจัยโดยตรง

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลจะถูกนำเสนอในรูปแบบของค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือในรูปแบบของสัดส่วนหรือเปอร์เซ็นต์ แล้วแต่ลักษณะของข้อมูล ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยในสองกลุ่มเปรียบเทียบจะถูกวิเคราะห์ด้วย Paired t-test ในกรณีข้อมูลไม่เป็นลักษณะ normal distribution จะถูกวิเคราะห์ด้วย Mann-Whitney U-Test และ Wilcoxon signed-rank test ส่วนข้อมูลที่เป็นแบบ categorical variables จะถูกเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test

ความแตกต่างระหว่างภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในสองกลุ่มวิจัยก่อนและภายหลังการรักษาจะถูกเปรียบเทียบและวิเคราะห์ด้วยสถิติ Paired t-test และเปรียบเทียบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง cfPWV ด้วยสถิติ Independent t-test โดย stratified ด้วยภาวะเบาหวานหรือไม่มีภาวะเบาหวาน ผลการเปลี่ยนแปลงของ biochemistry ก่อนการรักษา ระหว่างการรักษา (12สัปดาห์) และหลังการรักษา(24 สัปดาห์) จะทำการเปรียบเทียบและวิเคราะห์ด้วยสถิติ linear mixed effect model โดยการเปรียบเทียบระหว่าง 0 และ 12 สัปดาห์ด้วย Paired t-test

ในการวิเคราะห์ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้โปรแกรมสถิติ Stata version 16.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด

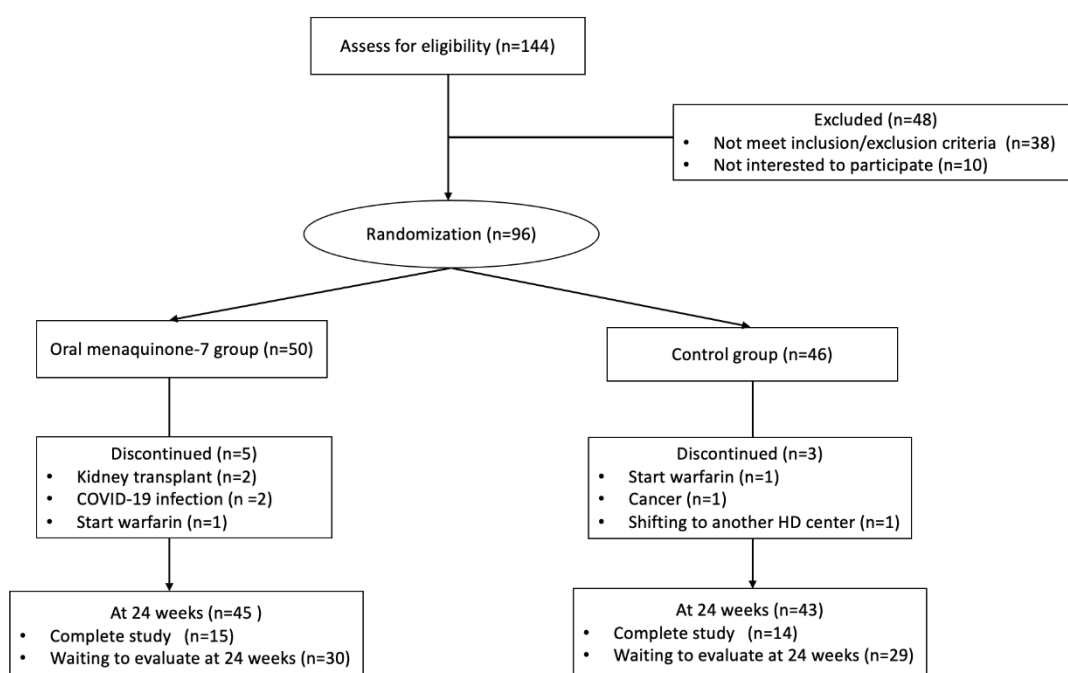
บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ประชากรศึกษาและข้อมูลทางคลินิก (Study Population and Clinical Data)

ประชากรที่ถูกคัดเลือกจำนวน 144 ราย ได้รับการประเมินตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและออก เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยถูกคัดออก 48 ราย เนื่องจากไม่เป็นไปตามเกณฑ์คัดเลือกเข้าและไม่สนใจที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยเหลือประชากรทั้งหมด 96 ราย ถูกคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยและทำการสุ่มแบบบล็อก (block randomization) และแบบมีชั้นภูมิ (stratified sampling) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วยหรือไม่มีภาวะเบาหวาน เพื่อจัดผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มรักษาที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 จำนวน 50 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาจำนวน 46 ราย ดังแสดงในรูปภาพที่ 5 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายในกลุ่มรักษา ถอนตัวจากการศึกษา เนื่องจากไม่สามารถมาตรวจติดตามในงานวิจัยจากการติดเชื้อโควิด-19 จำนวน 2 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไต 2 ราย และมีความจำเป็นต้องใช้ยาฟารินเนื่องจากมีหัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ราย ในกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่ถอนตัวจากการศึกษา เนื่องจากได้รับยาฟารินจากการพบภาวะลิ้มเลือดอุดตันบริเวณเส้นฟอกไต 1 ราย ตรวจพบมะเร็งและจำเป็นต้องทำการรักษา 1 ราย ไม่สะดวกมาตรวจติดตามเนื่องจากการย้ายศูนย์ฟอกเลือด 1 ราย

จากข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 4 ไม่พบว่ามี ความแตกต่างของข้อมูลประชากรพื้นฐาน โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตเรื้อรัง น้ำหนักตัว ส่วนสูง ความดันโลหิต ยาโรคประจำตัว ความถี่ของการฟอกเลือด ความพอเพียงของการฟอกเลือด และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเข้าร่วมการศึกษา ถึงแม้ว่าในกลุ่มควบคุมจะมีสัดส่วนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ค่ามัธยฐานความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิกมากกว่ากลุ่มรักษาเล็กน้อย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลเลือดพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับฮีโมโกลบิน A1C และระดับฮอริโมนพาราไธรอยด์ จะมีค่าสูงกว่าในกลุ่มรักษามากกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้ป่วยที่เคยมีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน พบว่ามีสัดส่วนในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปภาพที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา



CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

Baseline characteristics	Treatment group (n=50)	Control group (n=46)	p-value
Age (years)	59.7 ± 11.3	60.0 ± 11.8	0.88
Male (n/%)	26 (52%)	26 (57%)	0.66
Dry weight (kg)	57.1 ± 11.4	59.1 ± 13.2	0.43
Blood pressure (mmHg)			
Systolic BP	148.0 ± 20.2	155.5 ± 21.1	0.078
Diastolic BP	81.5 ± 12.7	86.2 ± 13.3	0.078

Cause of ESKD (n/%)			0.99
Diabetic nephropathy	17 (34%)	14 (30%)	
Hypertension	3 (6%)	2 (4%)	
Glomerulonephritis	12 (24%)	12 (26%)	
Others	3 (6%)	3 (7%)	
Unknown cause	15 (30%)	15 (33%)	
Previous kidney transplant (n/%)	1 (2%)	6 (13%)	0.038
Underlying diseases (n/%)			
Diabetes mellitus	16 (32%)	14 (30%)	0.87
Hypertension	46 (92%)	43 (93%)	0.78
Coronary artery disease	2 (4%)	2 (4%)	0.93
Current smoking (n/%)	0 (0%)	3 (7%)	0.067
Anti-hypertensive drugs no. (n/%)			0.88
None	41 (82%)	36 (78%)	
1-4	4 (8%)	4 (9%)	
>4	5 (10%)	6 (13%)	
Lipid lowering drug use (n/%)	37 (74%)	32 (70%)	0.63
Phosphate binder no. (n/%)			0.29
0	5 (10%)	6 (13%)	
1	34 (68%)	27 (59%)	
2	11 (22%)	10 (22%)	
3	0 (0%)	3 (7%)	
Antiplatelet drug use (n/%)	14 (28%)	12 (26%)	0.83
Oral calcium use (n/%)	37 (74%)	36 (78%)	0.63
Aluminum hydroxide use (n/%)	5 (10%)	5 (11%)	0.89
Lanthanum carbonate use (n/%)	7 (14%)	9 (20%)	0.46

Sevelamer use (n/%)	7 (14%)	6 (13%)	0.89
Vitamin D3 use (n/%)	25 (50%)	23 (50%)	1.00
Calcimimetic drug use (n/%)	3 (6%)	4 (9%)	0.61
HD vintage (years)	6.5 (2.5-17.3)	10.2 (3.9-19.2)	0.30
HD frequency (n/%)			0.080
2 times/week	3 (6%)	8 (17%)	
3 times/week	47 (94%)	38 (83%)	
Dialysate calcium (meq/L)			0.41
2	0 (0%)	2 (4%)	
2.5	31 (62%)	25 (54%)	
3	7 (14%)	9 (20%)	
3.5	12 (24%)	10 (22%)	
Residual urine (ml/day)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.77
HD adequacy (KT/V)	2.0 (1.8-2.3)	1.9 (1.8-2.1)	0.26
Pre-dialysis BUN (mg/dL)	59.0 ± 16.5	55.5 ± 13.7	0.27
Serum creatinine (mg/dL)	9.3 ± 2.3	10.2 ± 2.6	0.066
Calcium (mg/dL)	11.2 ± 14.5	9.3 ± 0.8	0.37
Phosphate (mg/dL)	4.2 ± 1.4	4.3 ± 1.3	0.71
Serum albumin (mg/dL)	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.8	0.14
FBS (mg/dL)	115.0 ± 63.2	97.9 ± 24.8	0.095
HbA1C (%)	5.9 ± 1.3	5.4 ± 0.8	0.054
Total cholesterol (mg/dL)	167.4 ± 36.4	160.5 ± 30.4	0.39
Triglyceride (mg/dL)	117.1 ± 74.5	108.4 ± 57.3	0.58
LDL-C (mg/dL)	93.2 ± 35.5	98.6 ± 39.9	0.50
HDL-C (mg/dL)	56.6 ± 19.6	52.1 ± 15.9	0.33
iPTH (pg/mL)	473.0 ± 456.7	416.6 ± 493.3	0.58
Hemoglobin (mg/dL)	10.5 ± 1.3	10.2 ± 1.7	0.39

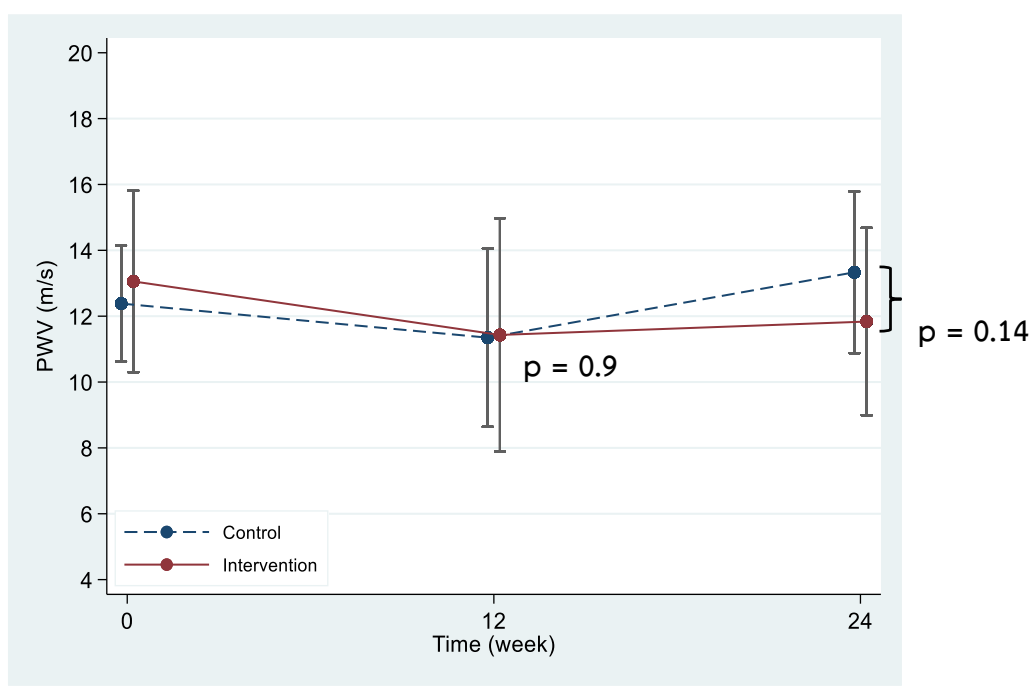
คำย่อ: BP, blood pressure; BUN, blood urea nitrogen; FBS, fasting blood sugar; HD, hemodialysis; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; iPTH, intact parathyroid hormone; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol

4.2. ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งและการรักษาด้วยยาเมนาควิโนน-7

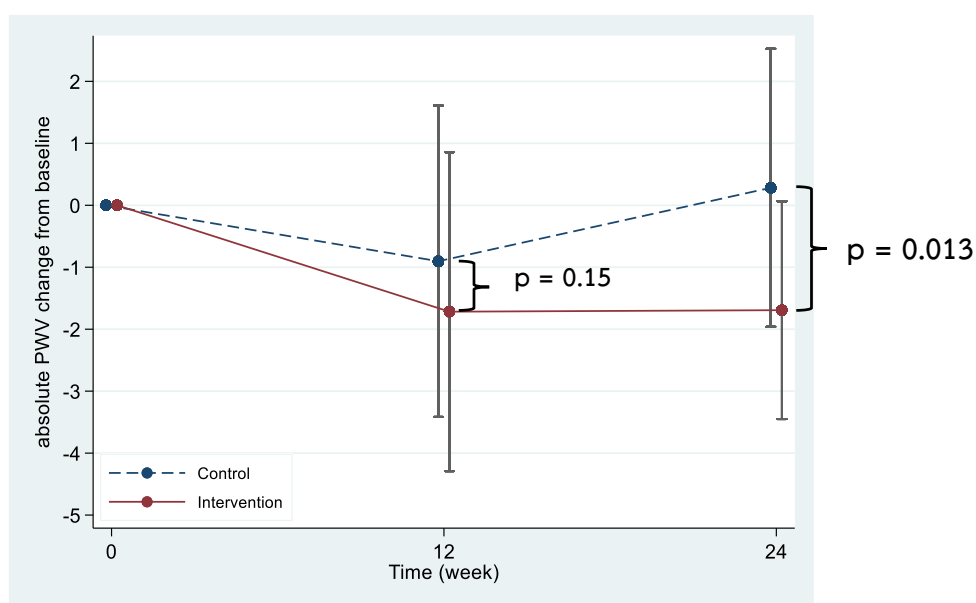
การได้รับยาเมนาควิโนน-7 ขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวันติดต่อกันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่วัดด้วย cfPWV จาก 13.1 ± 2.8 เป็น 11.4 ± 3.5 เมตรต่อวินาที เช่นเดียวกับในกลุ่มควบคุมมีค่า cfPWV จาก 12.4 ± 1.8 เป็น 11.3 ± 2.7 เมตรต่อวินาที (รูปที่ 6) โดยที่พบการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV ในกลุ่มรักษาลดลง $-13.0 \pm 20.7\%$ ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมที่มีค่า cfPWV ลดลงร้อยละ $-6.8 \pm 21.1\%$ แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.18$) ดังแสดงในรูปที่ 8 สัดส่วนของคนไข้ในกลุ่มควบคุมพบการดำเนินของหลอดเลือดแดงแข็งมากขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษา โดยในกลุ่มควบคุมมีจำนวน 14 คนหรือร้อยละ 34 ที่มีค่า cfPWV เพิ่มขึ้นกว่าก่อนการรักษา ส่วนกลุ่มรักษามีจำนวนคนไข้ 9 คนหรือร้อยละ 21 ที่มีค่า cfPWV เพิ่มขึ้นกว่าก่อนการรักษา

หลังการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ($n=29$) พบว่า การได้รับยาเมนาควิโนน-7 ขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวันติดต่อกันเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์สามารถลดค่าเฉลี่ยของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่วัดด้วย cfPWV จาก 13.1 ± 2.8 เป็น 11.8 ± 2.9 เมตรต่อวินาที ในขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในกลุ่มควบคุม (cfPWV จาก 12.4 ± 1.8 เป็น 13.3 ± 2.5 เมตรต่อวินาที) ดังแสดงในรูปที่ 6 เช่นเดียวกับร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV ในกลุ่มรักษามีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 8 (กลุ่มรักษา $-12.2 \pm 13.1\%$, กลุ่มควบคุม $2.5 \pm 17.0\%$, $p = 0.014$)

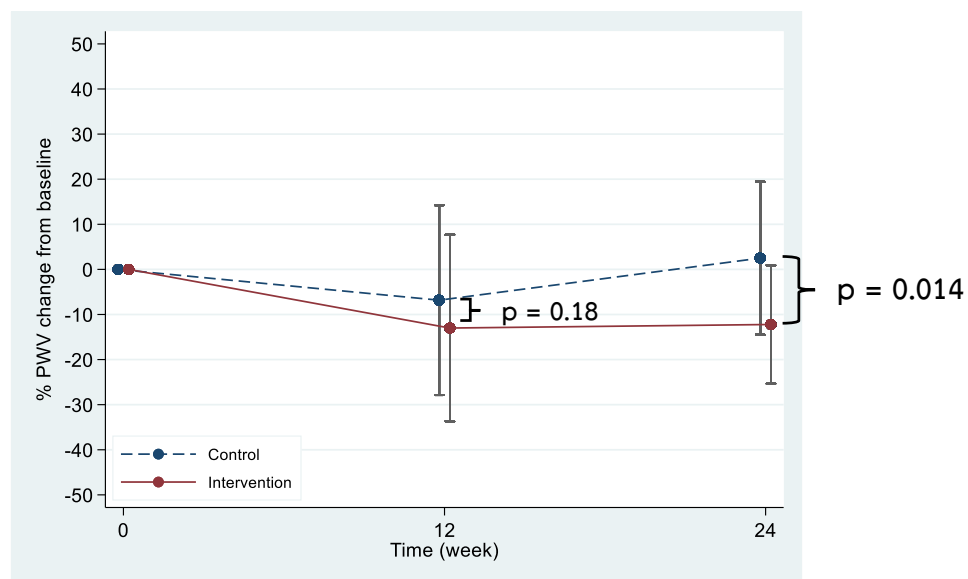
รูปภาพที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่า cfPWV ในกลุ่มที่รักษาที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 และกลุ่มควบคุม สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24



รูปภาพที่ 6 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงcfPWV ก่อนการรักษากับระหว่างการรักษา (12 สัปดาห์) และก่อนการรักษากับหลังการรักษา (24 สัปดาห์) ในกลุ่มรักษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแสดงเป็นค่าสัมบูรณ์การเปลี่ยนแปลงของ cfPWV



รูปภาพที่ 7 แสดงความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง cfPWV ก่อนการรักษากับระหว่างการรักษา (12 สัปดาห์) และก่อนการรักษากับหลังการรักษา (24 สัปดาห์) โดยแสดงเป็นร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV



เมื่อพิจารณาถึงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 และมีภาวะเบาหวานร่วมด้วยมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งลดลงจากการวัด cfPWV ที่ 12 สัปดาห์ (%การเปลี่ยนแปลงของ cfPWV กลุ่มรักษา $-9.9 \pm 13.8\%$ เทียบกับกลุ่มควบคุม $1.9 \pm 17.2\%$, $p = 0.065$) และที่ 24 สัปดาห์ ($-9.0 \pm 13.8\%$ เทียบกับกลุ่มควบคุม $-9.7 \pm 9.3\%$, $p = 0.002$) โดยเริ่มเห็นความต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 24 สัปดาห์ (ตารางที่ 5) ส่วนกลุ่มที่ไม่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วยนั้นพบว่า มีการลดลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 และกลุ่มควบคุมที่ 12 สัปดาห์ (กลุ่มรักษา $-14.6 \pm 23.5\%$ เทียบกับกลุ่มควบคุม $-10.4 \pm 21.7\%$, $p = 0.49$) และ 24 สัปดาห์ (กลุ่มรักษา $-16.0 \pm 17.7\%$ เทียบกับกลุ่มควบคุม $-16.5 \pm 6.1\%$, $p = 0.96$) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยใช้ cfPWV สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม

Subgroup DM	Treatment group (n=16)	Control group (n=14)	p-value
cfPWV week 0	15.0 ± 2.7	12.9 ± 1.8	0.024

Week 12			
-cfPWV	13.6 ± 3.5	12.9 ± 2.2	0.55
-Absolute cfPWV change	-1.4 ± 1.9	0.2 ± 2.1	0.056
-Percent change of cfPWV	-9.9 ± 13.8	1.9 ± 17.2	0.065
-Increased cfPWV from baseline (n/%)	3 (21.4%)	7 (58.3%)	0.054
Week 24	n=9	n=10	
-cfPWV	13.4 ± 2.0	14.4 ± 2.0	0.29
-Absolute cfPWV change	-1.6 ± 1.8	1.3 ± 1.8	0.003
-Percent change of cfPWV	-9.7 ± 9.3	10.1 ± 13.3	0.002

คำย่อ: cfPWV; Carotid-femoral pulse wave velocity, DM; Diabetes mellitus

ตารางที่ 6 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวาน เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งโดยใช้ cfPWV สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 24 ในกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุม

Subgroup non-DM	Treatment group (n=34)	Control group (n=32)	p-value
cfPWV week 0	12.2 ± 1.7	12.1 ± 2.3	0.95
Week 12			
-cfPWV	10.4 ± 3.1	10.7 ± 2.7	0.64
-Absolute cfPWV change	-1.9 ± 2.9	-1.3 ± 2.6	0.48
-Percent change of cfPWV	-14.6 ± 23.5	-10.4 ± 21.7	0.49
-Increased cfPWV from baseline (n/%)	6 (21.4%)	7 (24.1%)	0.81
Week 24	n=6	n=4	
-cfPWV	9.5 ± 2.3	10.7 ± 0.8	0.37
-Absolute cfPWV change	-1.8 ± 1.8	-2.2 ± 0.9	0.69
-Percent change of cfPWV	-16.6 ± 17.7	16.5 ± 6.1	0.96

คำย่อ: cfPWV; Carotid-femoral pulse wave velocity, DM; Diabetes mellitus

4.3 การเปลี่ยนแปลงผลทางห้องปฏิบัติการหลังการรักษาด้วยยาเมนาควิโนน-7

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาแคลเซียม ฟอสเฟต ฮีโมโกลบิน A1C ระดับไขมันในเลือด และระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ พบว่า ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการในทั้งสองกลุ่มที่ 12 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 7 แสดงการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรักษาและกลุ่มควบคุมที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับก่อนรักษา

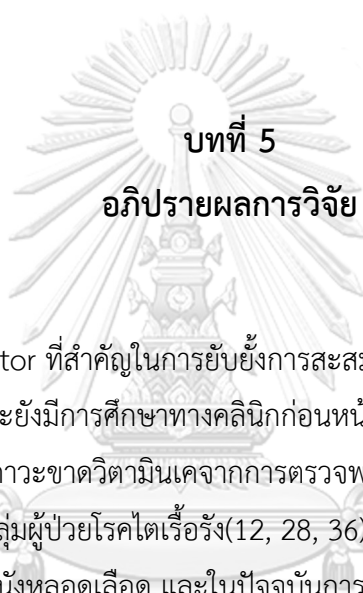
	Treatment group	Control group	p-value
Calcium (mg/dL)	-2.4 ± 15.3	-0.1 ± 1.0	0.32
Phosphate (mg/dL)	0.2 ± 1.6	0.4 ± 1.7	0.58
HbA1C (%)	0.0 ± 0.6	0.1 ± 0.7	0.29
LDL-C (mg/dL)	-5.5 ± 33.0	-13.2 ± 34.1	0.3
Total cholesterol (mg/dL)	8.2 ± 36.5	-6.3 ± 17.3	0.32
Triglyceride (mg/dL)	-10.5 ± 36.3	15.9 ± 49.5	0.28
HDL-C (mg/dL)	1.2 ± 6.9	-2.1 ± 10.9	0.53
iPTH (pg/mL)	115.2 ± 354.8	63.9 ± 358.8	0.6

คำย่อ: HbA1C, Hemoglobin A1C; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; iPTH, intact parathyroid hormone; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol

4.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากการศึกษา ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงจากการใช้ยาเมนาควิโนน-7 แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดไม่รุนแรงในกลุ่มรักษาในผู้ป่วย 3 ราย ได้แก่ อาการคลื่นไส้มวนท้อง

จำนวน 2 รายโดยทุกรายมีอาการหลังทานยาเมนาควิโนน-7 ประมาณ 1-4 ชั่วโมง ในช่วงสัปดาห์แรก หลังจากเริ่มให้รับประทานยา แต่อาการเหล่านี้ทุเลาลงด้วยการให้ทานยา domperidone แก้กลิ่นไส้ อาเจียนเมื่อมีอาการ หลังจากผ่านไป 2 สัปดาห์อาการดีขึ้นและสามารถทานยาต่อได้ตามปกติ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายมีอาการใจสั่นขณะพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบ ภาวะหัวใจเต้นเร็วบิดพลิ้ว (atrial fibrillation) และได้รับการตรวจ echocardiography แล้วไม่พบ ลิ้มเลือดอุดตันในช่องหัวใจ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดวา ฟารินจากการลงความเห็นของแพทย์อายุรกรรมโรคหัวใจ จึงจำเป็นต้องถูกถอนออกจากการศึกษาใน สัปดาห์ที่ 7 ของการเข้าร่วมงานวิจัย



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

วิตามินเคเป็น cofactor ที่สำคัญในการยับยั้งการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification) และยังมีการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้มากมายพบว่า การรับประทาน วิตามินเคเสริมสามารถแก้ไขภาวะขาดวิตามินเคจากการตรวจพบระดับ dp-ucMGP ที่ลดลงหลังการ รับประทานยาโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง(12, 28, 36) ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการ เกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด และในปัจจุบันการวัด pulse wave velocity เป็นที่ นิยมนำมาใช้สำหรับวัดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในระดับ functional ที่เป็นมาตรฐานนิยมใช้กัน ทั่วไป อย่างไรก็ตามการศึกษาล่าสุดของ Withams และคณะพบว่า การให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3B-4 รับประทานวิตามินเคเสริมหรือเมนาควิโนน-7 ขนาด 360 ไมโครกรัมนาน 12 เดือน ยังไม่ สามารถลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากการวัด cfPWV ได้(38) แต่การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่อง ระดับการพร่องวิตามินเคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังอยู่ในระดับน้อยกว่าปกติทั่วไป จึงอาจยังไม่เห็นผลลัพธ์ของ การลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ชัดเจนจากการเสริมวิตามินเคในช่วงเวลา 12 เดือน ดังนั้นผู้วิจัยจึง ได้จัดทำงานวิจัยนี้ซึ่งเป็น open label, randomized controlled trial ขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิผล ของการให้ยาเมนาควิโนน-7 ต่อการลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งวัดด้วย cfPWV ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ ได้รับการพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งผู้วิจัยได้พิจารณาแล้วว่า เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อ การเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นกลุ่มที่มีภาวะพร่องวิตามินเคสูงสุด จากการศึกษที่ผ่านมา(26, 30) โดยผลลัพธ์การศึกษาของเราพบว่า ยาเมนาควิโนน-7 ไม่สามารถลด ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากการวัด cfPWV เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในสัปดาห์ที่ 12 และ 24

อย่างไรก็ตามผู้วิจัยพบว่า ในกลุ่มรักษาที่ได้รับวิตามินเคนั้นมีแนวโน้มค่า cfPWV ที่ลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 เป็นต้นไป แม้จะยังไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เริ่มเห็นแนวโน้มของการลดลงของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมากขึ้นของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเมนาควิโนน-7 ในสัปดาห์ที่ 24 หลังการรักษาโดยพบการลดลงทั้งค่าสัมบูรณ์การเปลี่ยนแปลงของ cfPWV และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ cfPWV โดยผลลัพธ์ในการศึกษาเป็นไปตามสมมติฐานการศึกษา ก่อนหน้านี้ที่พบว่า การให้วิตามินเคเสริมสามารถลดภาวะพร่องวิตามินเค นำไปสู่การชะลอภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และในอนาคตอาจจะเป็นเป้าหมายสำคัญของการป้องกันโรคหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอีกด้วย

เป็นที่น่าสนใจว่า เมื่อวิเคราะห์ประสิทธิภาพผลของวิตามินเคในกลุ่มย่อยโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะเบาหวานและไม่มีภาวะเบาหวานพบว่า ในกลุ่มที่มีภาวะเบาหวานและได้รับการรักษาด้วยวิตามินเค นั้น มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษาและเห็นแนวโน้มการลดลงชัดเจนยิ่งขึ้นในสัปดาห์ที่ 24 หลังการรักษา โดยที่ไม่พบลักษณะเช่นนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานที่มีการดำเนินของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมากขึ้นในกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเมนาควิโนน-7 แม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มรักษาจะมีข้อมูลพื้นฐานของของระดับน้ำตาลในเลือดและฮีโมโกลบิน A1C ก่อนการให้ยามากกว่ากลุ่มควบคุมก็ตาม เป็นที่ทราบกันดีว่า ผู้ป่วยเบาหวานที่แม้ไม่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วยนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดการสะสมของแคลเซียมในผนังหลอดเลือดมากกว่าประชากรทั่วไป อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้านี้พบความสัมพันธ์ของภาวะเบาหวานกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เพิ่มขึ้นจากการวัด pulse wave velocity และยังมีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับระดับ dp-ucMGP ในเลือดที่มากขึ้น(42, 43) จากการทบทวนวรรณกรรมในอดีตพบว่า วิตามินเคอาจมีบทบาทในเพิ่มความไวต่อการหลังอินซูลินของตับอ่อน (insulin sensitivity) ทำให้สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้(44) อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้ยังไม่พบระดับฮีโมโกลบิน A1C ที่ลดลงในสัปดาห์ที่ 12 ส่วนกลไกอื่นๆได้แก่ วิตามินเคเป็น cofactor ที่สำคัญของ osteocalcin ซึ่งในปัจจุบันเราพบว่า osteocalcin สามารถเพิ่มการหลัง insulin ผ่านการกระตุ้นเซลล์เบต้าในตับอ่อนให้สร้างและทำงานมากขึ้น (β -cell proliferation) และ osteocalcin ยังกระตุ้นการใช้น้ำตาลจากกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ลดการสร้างกลูโคสจากตับ (hepatic gluconeogenesis) ผ่าน adiponectin อีกด้วย(44) อีกกลไกที่น่าสนใจนั้นพบว่า ภาวะต้านต่ออินซูลินในเบาหวานมีผลต่อกระบวนการอักเสบในร่างกายที่เพิ่มขึ้นผ่าน inflammatory mediators เช่น interleukin-6 (IL-6) และ NF κ B เป็นต้น(45, 46) ซึ่งหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า วิตามินเคชนิดที่ 2 สามารถลดการหลังสารอักเสบเหล่านี้ในร่างกายมนุษย์ได้ ซึ่งสนับสนุนในผลลัพธ์การศึกษานี้ จากการที่ผู้ป่วยไตเรื้อรังมักจะมีภาวะการอักเสบในร่างกายสูง

กว่าคนปกติเนื่องจากการมีสะสมของเสียในเลือดระหว่างที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด เมื่อรวมกับภาวะเบาหวานด้วยแล้วจึงนำไปสู่การอักเสบที่มากยิ่งขึ้นในร่างกาย ยาเมนาควิโนน-7 จึงอาจเป็นยาที่น่าสนใจตัวหนึ่งในการรักษาการอักเสบและลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย

สำหรับขนาดของยาเมนาควิโนน-7 ที่ใช้ในการศึกษาทดลองก่อนหน้านี้จะอยู่ในขนาด 360 ไมโครกรัมต่อวัน รับประทานในรูปแบบเม็ดเดี่ยวทุกวัน ซึ่งให้ในระยะเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จึงจะสามารถลดระดับภาวะพร่องวิตามินเคในเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม(28, 36) ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตได้รับ MK-7 ในรูปแบบรับประทานขนาด 360 ไมโครกรัมต่อวันนาน 8 สัปดาห์ สามารถลดภาวะพร่องวิตามินเคและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตได้จากการวัด cfPWV และยังสอดคล้องกับระดับพลาสมา dp-ucMGP ที่ลดลงอีกด้วย(33) โดยในการศึกษานี้ใช้ยาเมนาควิโนน-7 ขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวันนาน 24 สัปดาห์ เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้วิตามินเคด้วยขนาดที่มากขึ้นและระยะเวลายาวนานขึ้น จะสัมพันธ์กับการพร่องของวิตามินเคในเลือดที่ลดลง(28, 36) และผลการศึกษานี้ก็พบว่า ยาเมนาควิโนน-7 ในขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวันสามารถชะลอภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและมีภาวะเบาหวานร่วมด้วย ซึ่งมีความสอดคล้องไปกับการศึกษาหลายอันก่อนหน้านี้ ผู้วิจัยยังมีความเห็นว่า หากมีการศึกษาต่อเนื่องในระยะยาวถึงประสิทธิผลของยาเมนาควิโนน-7 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้และกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ไม่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย อาจพบผลการลดลงของการรักษาภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ชัดเจนมากขึ้นอีก เนื่องจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็งเสียความยืดหยุ่นไปนั้นเป็นกระบวนการที่ดำเนินไปอย่างช้าๆในเวลาหลายปี และยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมากมายในผู้ป่วยไตเรื้อรังนั้นที่การศึกษานี้อาจจะยังไม่สามารถควบคุมได้ทั้งหมด เช่น ระดับไขมันและน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วย ภาวะการอักเสบเรื้อรังและของเสียยูริมีก (uremic toxin) ในร่างกายผู้ป่วยแต่ละคน เป็นต้น

สำหรับผลการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการหลังการให้ยาเมนาควิโนน-7 ที่ 12 สัปดาห์ทางผู้วิจัยไม่พบความเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาแคลเซียม ฟอสเฟต ฮีโมโกลบิน A1C ระดับไขมันในเลือด และระดับฮอร์โมนพาราไธรอยด์ในทั้งสองกลุ่มการศึกษา แสดงถึงการรักษาด้วยวิตามินเคนั้นไม่มีผลกระทบต่อผลเลือดทางเมตาบอลิกของผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าสังเกตว่า ในกลุ่มที่ได้รับเมนาควิโนน-7 มีระดับไขมันคลอเลสเตอรอลชนิด LDL และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลง แม้จะไม่พบความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับหลักฐานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้วิตามินเคชนิดที่ 2 สามารถลดระดับ

ไขมันคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ผ่านกลไกการลดการสะสมของไขมันในร่างกาย ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มการไวต่อการหลั่งอินซูลินของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนด้วย(44, 47)

ผลข้างเคียงของยาเมนาควิโนน-7 จากการศึกษาพบว่า มีผลต่อระบบทางเดินอาหารเพียงเล็กน้อยเช่นคลื่นไส้อาเจียน มวนท้อง ซึ่งสามารถบรรเทาด้วยการให้ยาลดอาการคลื่นไส้และไม่กระทบต่อการรับประทานยาต่อเนื่องของผู้ป่วย แม้ว่าขนาดยาที่ใช้ในการศึกษามีขนาดสูงกว่าการศึกษาอื่นๆ เพียงเล็กน้อยก็ยังไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง นอกจากนี้การรับประทานยาในช่วงก่อนนอนจะช่วยลดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย ส่วนรายงานการเกิดลิ้มเลือดอุดตันจากการใช้วิตามินเคขนาดสูงนั้นไม่พบรายงานในการศึกษานี้เช่นเดียวกับการรายงานผลข้างเคียงจากการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้(28, 36, 48) ผู้วิจัยมีความเห็นว่า ยาเมนาควิโนน-7 นอกจากมีประโยชน์ในเรื่องการลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งแล้ว ยังมีผลข้างเคียงน้อยมากเทียบกับประโยชน์ที่ได้รับ และยังไม่มียารายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิตจากการศึกษาในอดีตจนถึงปัจจุบัน

ข้อจำกัดของการศึกษาคือ ผลลัพธ์ในการศึกษาแสดงด้วยการวัด cfPWV แสดงถึงการมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งนั้นเป็นเพียง functional marker ซึ่งไม่ใช่ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) เช่น อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ภาวะห้องหัวใจล่างซ้ายหนาตัวผิดปกติ เป็นต้น เนื่องจากข้อจำกัดของระยะเวลาในการศึกษาที่ค่อนข้างสั้นเพียง 24 สัปดาห์ ทำให้ไม่ทราบผลระยะยาวของยาเมนาควิโนน-7 ที่มีผลต่อทางคลินิก นอกจากนี้การศึกษายังมีข้อจำกัดในเรื่องของการประเมินภาวะพร่องวิตามินเคในเลือดของผู้ป่วยก่อนเข้าการศึกษา เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจ dp-ucMGP ต่อผู้ป่วยหนึ่งคนมีราคาสูงกว่าที่ผู้วิจัยกำหนดไว้ในค่าใช้จ่าย ทำให้ไม่สามารถทราบภาวะการพร่องวิตามินเคที่แท้จริงของผู้ป่วย



บทที่ 6

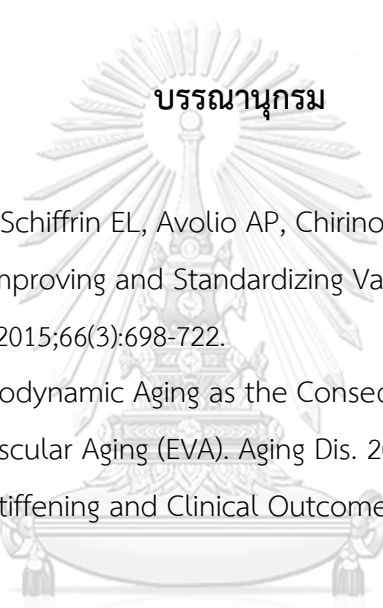
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การให้ยาเมนาควิโนน-7 รับประทานเสริมขนาด 375 ไมโครกรัมต่อวัน ในระยะเวลา 24 สัปดาห์พบว่า มีแนวโน้มในการลดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากการวัดด้วย cfPWV ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ซึ่งผลลัพธ์เดียวกันนี้ชัดเจนยิ่งขึ้นในผู้ป่วยที่ภาวะเบาหวานร่วมด้วย อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ผลลัพธ์ทางคลินิกของระบบไหลเวียนโลหิตและหัวใจเพิ่มเติมในอนาคต

6.2 ข้อเสนอแนะ

ดังที่กล่าวไปข้างต้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงผลลัพธ์ที่เป็น surrogate marker ไม่ใช่ผลลัพธ์ทางคลินิก ดังนั้นการจะนำวิตามินเคไปใช้ต่อไป ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ในระยะยาว ทั้งในด้านการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดและหัวใจในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม นอกจากนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในระดับชีวเคมีถึงปริมาณการพ่องวิตามินเคในเลือดของผู้ป่วยและศึกษาความสัมพันธ์ของการลดลงของภาวะพ่องวิตามินเคในเลือดกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่ลดลง เพื่อที่จะยืนยันผลลัพธ์ของการรักษาด้วยวิตามินเคอย่างแท้จริง



บรรณานุกรม

1. RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
2. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis*. 2014;5(2):109-13.
3. Kato A. Arterial Stiffening and Clinical Outcomes in Dialysis Patients. *Pulse (Basel)*. 2015;3(2):89-97.
4. Verberckmoes SC, Persy V, Behets GJ, Neven E, Hufkens A, Zebger-Gong H, et al. Uremia-related vascular calcification: more than apatite deposition. *Kidney Int*. 2007;71(4):298-303.
5. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1478-83.
6. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2013;17 Suppl 1(0 1):S17-21.
7. Disthabanchong S. Lowering vascular calcification burden in chronic kidney disease: Is it possible? *World J Nephrol*. 2013;2(3):49-55.
8. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(9):528-36.

9. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(4):398-412.
10. Delanaye P, Krzesinski J-M, Warling X, Moonen M, Smelten N, Médart L, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2014;15(1):145.
11. Caluwé R, Verbeke F, De Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):23-33.
12. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):387-95.
13. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JW, Dalmeijer GW, Westerhuis R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2012;82(5):605-10.
14. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:6254836.
15. Thamratnopkoon S, Susantitaphong P, Tumkosit M, Katavetin P, Tiranathanagul K, Praditpornsilpa K, et al. Correlations of Plasma Dephosphorylated Uncarboxylated Matrix Gla Protein with Vascular Calcification and Vascular Stiffness in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2017;135(3):167-72.
16. Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, Moonen M, Smelten N, Médart L, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2014;15(1).
17. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(5):500-9.
18. Fusaro M, Gallieni M, Porta C, Nickolas TL, Khairallah P. Vitamin K effects in human health: new insights beyond bone and cardiovascular health. *J Nephrol*. 2020;33(2):239-49.

19. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. *Nutrients*. 2020;12(4).
20. Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, Uwano M, Yamaguchi N, Uenishi K, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007;53(6):464-70.
21. Chen J, Jiang Z, Wang B, Wang Y, Hu X. Vitamin K(3) and K(5) are inhibitors of tumor pyruvate kinase M2. *Cancer Lett*. 2012;316(2):204-10.
22. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. *Curr Dev Nutr*. 2019;3(9):nzz077.
23. Shea MK, Booth SL. Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. *Nutrients*. 2016;8(1):8.
24. Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res*. 2008;45(5):427-36.
25. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Stamou A, Leivaditis K, Kantartzi K, Panagoutsos S, et al. The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
26. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):568-75.
27. Puzantian H, Akers SR, Oldland G, Javaid K, Miller R, Ge Y, et al. Circulating Dephospho-Uncarboxylated Matrix Gla-Protein Is Associated With Kidney Dysfunction and Arterial Stiffness. *Am J Hypertens*. 2018;31(9):988-94.
28. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):186-95.

29. Fain ME, Kapuku GK, Paulson WD, Williams CF, Raed A, Dong Y, et al. Inactive Matrix Gla Protein, Arterial Stiffness, and Endothelial Function in African American Hemodialysis Patients. *Am J Hypertens*. 2018;31(6):735-41.
30. Jansz TT, Neradova A, van Ballegooijen AJ, Verhaar MC, Vervloet MG, Schurgers LJ, et al. The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203157.
31. Boxma PY, van den Berg E, Geleijnse JM, Laverman GD, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Vitamin k intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein levels in kidney transplant recipients. *PLoS One*. 2012;7(10):e47991.
32. Keyzer CA, Vermeer C, Joosten MM, Knapen MHJ, Drummen NEA, Navis G, et al. Vitamin K Status and Mortality After Kidney Transplantation: A Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(3):474-83.
33. Mansour AG, Hariri E, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Protogerou AD, et al. Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients—a single-arm, single-center clinical trial. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017;11(9):589-97.
34. Meuwese CL, Olauson H, Qureshi AR, Ripsveden J, Barany P, Vermeer C, et al. Associations between Thyroid Hormones, Calcification Inhibitor Levels and Vascular Calcification in End-Stage Renal Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132353.
35. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004;134(11):3100-5.
36. Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1385-90.
37. Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K(2), A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):191.
38. Witham MD, Lees JS, White M, Band M, Bell S, Chantler DJ, et al. Vitamin K Supplementation to Improve Vascular Stiffness in CKD: The K4Kidneys Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(10):2434-45.

39. Pucaj K, Rasmussen H, Møller M, Preston T. Safety and toxicological evaluation of a synthetic vitamin K₂, menaquinone-7. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(7):520-32.
40. Prener SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-9.
41. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k₂ in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J*. 2014;29(3):172-7.
42. Sardana M, Vasim I, Varakantam S, Kewan U, Tariq A, Koppula MR, et al. Inactive Matrix Gla-Protein and Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Hypertension*. 2017;30(2):196-201.
43. Pivin E, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, Ehret G, et al. Inactive Matrix Gla-Protein Is Associated With Arterial Stiffness in an Adult Population-Based Study. *Hypertension*. 2015;66(1):85-92.
44. Li Y, Chen Jp, Duan L, Li S. Effect of vitamin K₂ on type 2 diabetes mellitus: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018;136:39-51.
45. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229-36.
46. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(6):212-7.
47. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K₂ and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet*. 1998;351(9104):724.
48. Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K₂, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrology*. 2017;18(1):191.

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นवलจันทร์ทิพย์ นัยรักษ์เสรี
วัน เดือน ปี เกิด	31 มีนาคม 2533
สถานที่เกิด	จังหวัดนครราชสีมา
วุฒิการศึกษา	สาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	33/104 เดอะแบงก์คอก คอนโดมิเนียม ถนนทรัพย์ แขวงสีพระยา เขตบาง รัก จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10500



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY