

ผลของยา Diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB เพื่อชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวาน
Effect of Diltiazem and ACEI/ARB to prolong Progression of Diabetic
Nephropathy

เสกสรรค์ แพ้วฒนากุล พ.บ.
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลอุทัยธานี
จังหวัดอุทัยธานี

Saksan Phawattanakul M.D.
Department of Medicine
Uthaithani Hospital
Uthaithani

สวรรค์ประชารักษ์เวชสาร
ปีที่ 16 ฉบับที่ 1 มกราคม – เมษายน 2562

Sawanpracharak Medical Journal
Vol. 16 No. 1 January – April 2019

บทคัดย่อ

- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลการชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวานโดยใช้ยา Diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา ACEI/ARB เพียงอย่างเดียว
- สถานที่ศึกษา** : แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลอุทัยธานี
- รูปแบบการวิจัย** : Prospective randomized single-blinded trial
- กลุ่มตัวอย่าง** : ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลและความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ซึ่งได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลอุทัยธานีตั้งแต่วันที่ 12 ตุลาคม 2560 ถึง 11 ตุลาคม 2561 จำนวน 70 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลองได้รับยา Diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB จำนวน 36 คน และกลุ่มควบคุมได้รับยา ACEI/ARB อย่างเดียว จำนวน 34 คน
- วิธีการศึกษา** : ติดตามการรักษาไปจนครบ 1 ปี เปรียบเทียบอัตราการกรองของไต ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันโลหิตและระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดระหว่างสองกลุ่ม
- ผลการศึกษา** : เมื่อสิ้นสุดการรักษา 1 ปีพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเปลี่ยนแปลงจาก 520.7 มิลลิกรัม/กรัม เป็น 190.1 มิลลิกรัม/กรัม และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจาก 803.7 มิลลิกรัม/กรัม เป็น 833.0 มิลลิกรัม/กรัม ($P < 0.001$) ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีการลดลงของอัตราการกรองของไตการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต (mean arterial pressure) และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการวิจัยโดยไม่เกี่ยวกับอัตราการกรองของไตที่ลดลง ได้แก่ อาการบวมของขาในกลุ่มทดลอง 1 ราย
- สรุป** : ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและคุมความดันโลหิตสูงได้ดีแล้วการเพิ่มยา Diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB มีประโยชน์ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดีขึ้น
- คำสำคัญ** : ยา Diltiazem, โปรตีนในปัสสาวะ, การชะลอการเสื่อมของโรคไต, ไตจากเบาหวาน

Abstract

- Objective** : To study the renoprotective effects of the combinations of Diltiazem and ACEI/ARB treatment compared with the ACEI/ARB treatment of diabetic nephropathy.
- Setting** : Out-patient department at Uthaithani Hospital, Uthaithani
- Design** : Prospective randomized single-blinded trial
- Subjects** : All 70 diabetic nephropathy patients who were well controlled of blood sugar and blood pressure, continuing treated at Uthaithani Hospital during 12th October 2017 and 11th October 2018. Patients were randomized to the treatment group (diltiazem + ACEI/ARB) 36 cases and control group (ACEI/ARB) 34 cases.
- Method** : The follow-up period was one year of treatment. Analyzing with descriptive statistics to compare the glomerular filtration rate, the proteinuria, blood pressure and HbA1C between two groups.
- Result** : The mean of proteinuria in treatment group was reduced from 520.7 mg/g to 190.1 mg/g but the proteinuria was increased from 803.7 mg/g to 833.0 mg/g in the control group. It showed the proteinuria of the treatment group was significantly lower than control group ($P < 0.001$). The glomerular filtration rate, mean arterial pressure and HbA1C were not different in both groups. One patient left the group of treatment due to pedal edema but it did not related with the glomerular filtration rate.
- Conclusion** : This study reveals that the combination of Diltiazem and ACE/ARB can reduce proteinuria in diabetic nephropathy with good control of blood pressure and HbA1C.
- Keywords** : Diltiazem, Proteinuria, Prolong progression, Diabetic nephropathy

บทนำ

โรคไตจากเบาหวานเป็นโรคที่พบได้บ่อย เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก^(1,2) และเมื่อมีการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะสุดท้ายผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือการผ่าตัดปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง⁽³⁾ อีกทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงและเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิต แนวทางการชะลอการเสื่อมของไตที่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT), meta-analysis และ KDIGO guideline 2012⁽⁴⁾ สนับสนุนว่าการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดี (HbA1c น้อยกว่า ร้อยละ 7) และการควบคุมระดับความดัน

โลหิตให้อยู่ในระดับต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท สามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวานได้ ตั้งแต่ระยะแรกๆรวมทั้งลดจำนวนผู้ป่วยที่จะดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้โดยกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรก ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือยากลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB)⁽⁵⁾ เนื่องจากช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ แต่มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย แม้จะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและคุมความดันโลหิตสูงได้ดีตาม KDIGO guideline 2012⁽⁴⁾ ก็ยังไม่สามารถลดทั้งปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดการเสื่อมลงของอัตราการกรองของไต (estimated

glomerular filtration rate : eGFR) ได้ส่วนยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นเช่น beta blocker และ diuretic ยังไม่พบหลักฐานในการชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวาน อีกทั้งการใช้ยา ACEI หรือ ARB ก็จำเป็นต้องเฝ้าระวังระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นอันจะก่อให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วยโดยเฉพาะในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการเริ่มยาและผู้ป่วยบางกลุ่มที่ได้ยา ACEI จะมีอาการไอ⁽⁶⁾ ส่วนยาลดความดันโลหิตกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blocker สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้และลดได้ดีกว่ายากกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blocker⁽⁷⁾ มีการศึกษาผู้ป่วยเบาหวานที่มี microalbuminuria โดยใช้ยา diltiazem ซึ่งเป็นยากกลุ่ม non-dihydro calcium channel blocker ร่วมกับยา ACEI เปรียบเทียบกับการได้รับยา ACEI อย่างเดียว พบว่าการให้ยา diltiazem ร่วมกับยากกลุ่ม ACEI ลดการดำเนินโรคจาก microalbuminuria กลายเป็น macroalbuminuria⁽⁸⁾ ซึ่งปริมาณโปรตีนในปัสสาวะยิ่งมากยิ่งเป็นสัญญาณถึงการเสื่อมของไตมากขึ้น^(9,10) โรงพยาบาลอุทัยธานีเป็นโรงพยาบาลระดับจังหวัด จำนวน 365 เตียง และรักษาผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่ของจังหวัดอุทัยธานี ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนไม่น้อยที่ผลการรักษายังมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูงและไม่สามารถชะลอการเสื่อมของโรคไตได้ เนื่องจากงานวิจัยที่ศึกษาถึงประโยชน์ของยา diltiazem ในการช่วยชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานยังมีอยู่จำนวนไม่มากและ diltiazem เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติและราคาไม่แพง จึงควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ผลดีของการรักษาด้วยยาดังกล่าวโดยข้อมูลที่ได้จากวิจัยนี้จะเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานในกลุ่มนี้ต่อไปการศึกษานี้มีจึงวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวานโดยใช้ยา diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา ACEI/ARB เพียงอย่างเดียว

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาทดลองอำพรางฝ่ายเดียว (prospective randomized single-blinded trial) ในโรงพยาบาลอุทัยธานีตั้งแต่วันที่ 12 ตุลาคม 2560 ถึง 11 ตุลาคม 2561 การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลอุทัยธานีเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเกณฑ์ (HbA1c น้อยกว่าร้อยละ 7 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) และควบคุมความดันโลหิตได้เหมาะสม (BP น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท) มีผลการตรวจปัสสาวะ (urine protein/urine creatinine ratio : UPCR) อย่างน้อยสองครั้งต่อปี และพบว่ามี UPCR มากกว่าปกติ (มากกว่า 150 มิลลิกรัม/กรัม) และมีอัตราการกรองของไต (eGFR) มากกว่า 15 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร จำนวน 70 คน ผู้ป่วยได้รับการชี้แจง ลงนามในหนังสือยินยอมร่วมการศึกษา ได้รับการตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลอุทัยธานี

ทำการสุ่มผู้ป่วยเพื่อแบ่งเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มทดลอง (diltiazem + ACEI/ARB) และกลุ่มควบคุม (ACEI/ARB อย่างเดียว) โดยสุ่มแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามบริบทที่ใกล้เคียงกันและได้ขนาดตัวอย่างที่ใกล้เคียงกัน จากนั้นได้จับฉลากเพื่อกำหนดกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ผลการจับฉลากพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มทดลองและผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองจะได้รับยา diltiazem ขนาด 60 มิลลิกรัมรับประทานสามเวลาหลังอาหาร ร่วมกับยา enalapril ขนาด 5 ถึง 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งถึงสองครั้งหลังอาหารหรือยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งถึงสองเม็ดวันละครั้งหลังอาหารส่วนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับยา Enalapril ขนาด 5 ถึง 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งถึงสองครั้งหลังอาหารหรือยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งถึงสองเม็ดวันละครั้งหลังอาหารไปจนครบ 1 ปี โดยผู้

ร่วมการทดลองแต่ละคนไม่ทราบว่าตนเองอยู่ในกลุ่มทดลองหรือกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการและตรวจทางห้องปฏิบัติการภายในสี่สัปดาห์รวม 2 ครั้ง หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการและตรวจทางห้องปฏิบัติการทุก 2 ถึง 3 เดือนจนครบ 1 ปี โดยตลอดการศึกษาจะปรับขนาดยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่น และปรับขนาดยาเบาหวานเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับความดันโลหิตและระดับน้ำตาลให้ได้ตามเป้าหมาย (BP น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทและ HbA1c น้อยกว่า ร้อยละ 7 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) ผู้ป่วยจะถือว่าสิ้นสุดการศึกษาเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาและติดตามนาน 1 ปี หรือผู้ป่วยมีอาการรองของไตลดลงอย่างชัดเจนทางคลินิกคือ eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 หรือมี eGFR น้อยกว่า 15 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร หรือจำเป็นต้องได้รับการทดแทนไตหรือผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่น่าจะเกิดจากการรักษาเกิดขึ้นและมีผลทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษา

การศึกษานี้ทำการศึกษาโดยใช้ประชากรทั้งหมด คือ ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลและความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ ซึ่งได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลอุทัยธานีตั้งแต่วันที่ 12 ตุลาคม 2560 ถึง 11 ตุลาคม 2561 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์โดยใช้สถิติ Unpaired t-test และ Chi-square สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ และใช้สถิติ Mann Whitney U สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและผลการรักษาผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ P น้อยกว่า 0.05 โดยกำหนดให้ผู้ป่วยที่ยุติการรักษา ก่อนครบ 1 ปีจะได้รับการวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat analysis ผลการรักษาที่นำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบได้แก่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) อัตรากรองของไต (eGFR) ความดันโลหิต (mean arterial pressure) และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1c) นำเสนอผลการศึกษาโดยแสดงในรูปแบบ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน และพิสัย

ผลการศึกษา

พบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีผู้ป่วยเพศชายใกล้เคียงกับเพศหญิงและเป็นผู้สูงอายุ มีอายุเฉลี่ย 63.5 ± 13.7 ปี ใช้สิทธิหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ 34 ราย (ร้อยละ 48.6) ผู้ป่วยมีน้ำหนักนักรอบเอวและดัชนีมวลกาย (body mass index : BMI) มากกว่าปกติ (BMI 26.8 ± 5.7 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) มีระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ควบคุมได้ดี (systolic blood pressure 122.4 ± 10.5 มิลลิเมตรปรอทและ diastolic blood pressure 69.6 ± 7.9 มิลลิเมตรปรอท) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดอยู่ในเกณฑ์ดี (HbA1c 6.4 ± 1.2 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) อัตรากรองของไตลดลงอยู่ในระดับเล็กน้อย (eGFR 68.3 ± 26.8 มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (ร้อยละ 37.1) มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะปานกลาง (662.0 ± 106.5 มิลลิกรัม/กรัม) (ตารางที่ 1) เมื่อทำการสุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุมพบว่าจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองเท่ากับ 34 คน และกลุ่มควบคุมเท่ากับ 36 คน

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งอาการแสดงและผลทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้นความดันโลหิต (mean blood pressure) ที่กลุ่มควบคุมจะมีความดันโลหิต (mean arterial pressure) ค่าต่ำกว่ากลุ่มทดลอง (ตารางที่ 2)

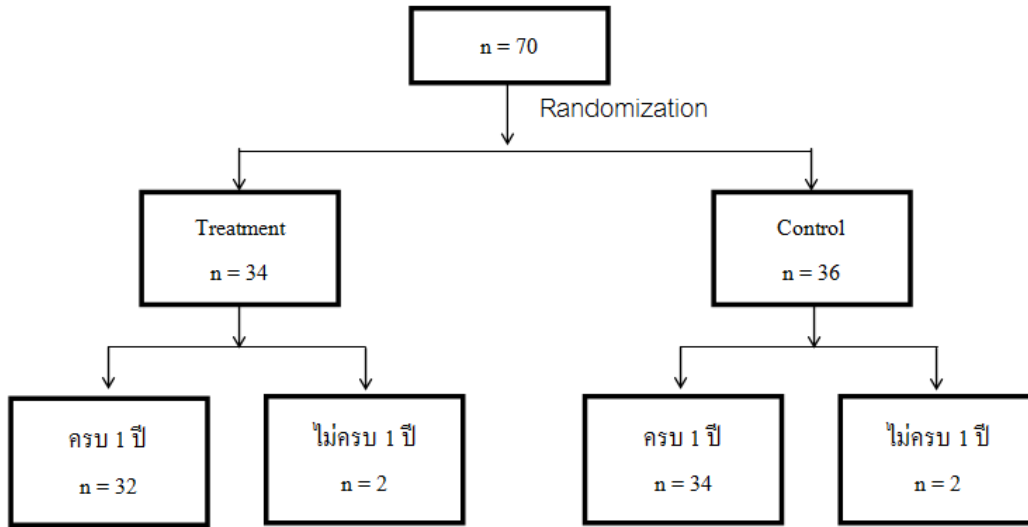
ผู้ป่วยกลุ่มทดลอง 34 คน พบว่าได้รับการรักษาและติดตามนาน 1 ปี จำนวน 32 คน (ร้อยละ 94.1) หยุดการรักษาก่อนครบ 1 ปี จำนวน 2 คน (ร้อยละ 5.9) สาเหตุที่หยุดการรักษาเกิดจากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการวิจัย 1 คน (ร้อยละ 2.9) คืออาการบวมของขามากขึ้นโดยไม่เกี่ยวกับหน้าที่ไตที่ลดลงและสูญหายระหว่างการศึกษา (loss to follow up) 1 คน (ร้อยละ 2.9) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 36 คน พบว่าได้รับการรักษาและติดตามนาน 1 ปี จำนวน 34 คน (ร้อยละ 94.4) และหยุดการรักษาก่อนครบ 1 ปี จำนวน 2 คน

(ร้อยละ 5.6) สาเหตุที่หยุดการรักษาเกิดจากผู้ป่วย โดยสาเหตุการเสียชีวิตไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัย
สูญหายระหว่างการศึกษา (loss to follow up) (รูปที่ 1)
1 คน (ร้อยละ 2.8) และเสียชีวิต 1 คน (ร้อยละ 2.8)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มทดลอง Diltiazem+ ACEI/ARB (n=34)	กลุ่มควบคุม ACEI/ARB (n=36)	P-value
เพศชายจำนวน (ร้อยละ)	19 (52.8)	18 (52.9)	0.894
อายุ (ปี) means (S.D.)	65.8 (11.7)	61.4 (15.2)	0.714
ความสูง (เซนติเมตร) means (S.D.)	158.7 (8.0)	158.3 (8.6)	0.874
น้ำหนัก (กิโลกรัม) means (S.D.)	68.4 (18.1)	67.7 (15.3)	0.871
Body mass index means (S.D.)	26.8 (5.7)	26.9 (5.7)	0.948
Systolic blood pressure (mmHg) means (S.D.)	124.7 (9.7)	120.2 (10.8)	0.071
Diastolic blood pressure (mmHg) means (S.D.)	71.0 (6.7)	68.4 (8.7)	0.166
Mean arterial pressure (mmHg) means (S.D.)	88.5 (5.5)	85.2 (8.0)	0.049
Hemoglobin (gm/dl) means (S.D.)	12.3 (1.6)	11.6 (2.0)	0.140
Serum creatinine (mg/dl) means (S.D.)	1.1 (0.4)	1.1 (0.5)	0.701
eGFR (ml/min/1.73 m ²) means (S.D.)	65.2 (23.9)	71.1 (29.3)	0.361
UPCR (mg/g) median (range)	511.3 (163-2,802.4)	804.4 (155.9-7,154.2)	0.253
HbA1C means (S.D.)	6.4 (1.0)	6.4 (1.4)	0.961
CKD staging จำนวน (ร้อยละ)			0.455
Stage 1	7 (19.4)	13 (38.2)	
Stage 2	10 (27.8)	9 (26.5)	
Stage 3	15 (41.7)	11 (32.4)	
Stage 4	2 (5.6)	3 (8.8)	

รูปที่ 1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



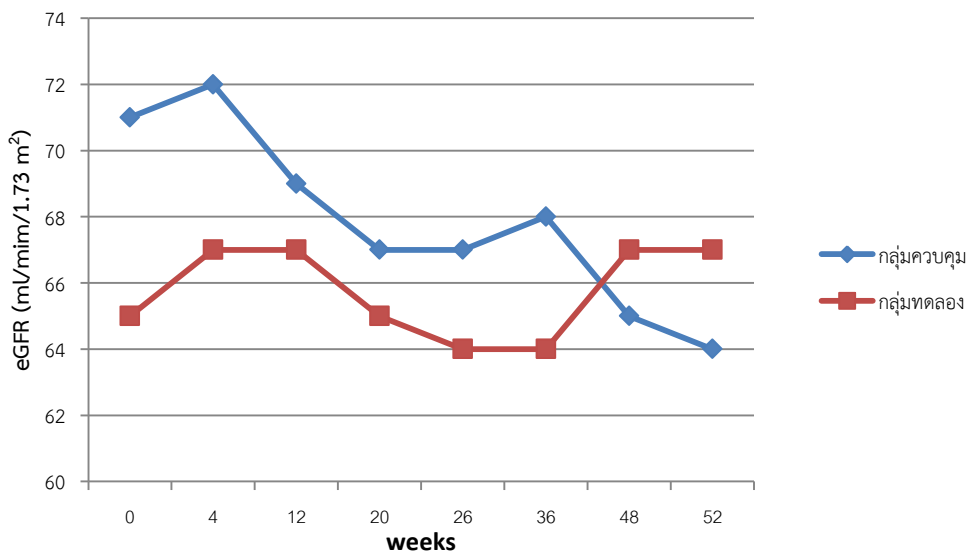
อัตราการกรองของไต (eGFR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอดระยะเวลาการวิจัย 1 ปี ที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 20, 26, 36, 48 และ 52 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีการลดลงของอัตราการกรองของไตไม่แตกต่างจาก

ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (P> 0.05) นั่นคือการเพิ่มยา diltiazem ไม่มีผลชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตได้ (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอัตราการกรองของไต (eGFR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สัปดาห์ที่	อัตราการกรองของไต (eGFR) (mL/min/1.73 m ²) means (S.D.)				P value
	จำนวนคน	กลุ่มทดลอง	จำนวนคน	กลุ่มควบคุม	
0	34	65.2 (23.9)	36	71.1 (29.1)	0.361
52	32	67.6(21.9)	34	64.9(32.7)	0.696

รูปที่ 2 อัตราการกรองของไต (eGFR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม



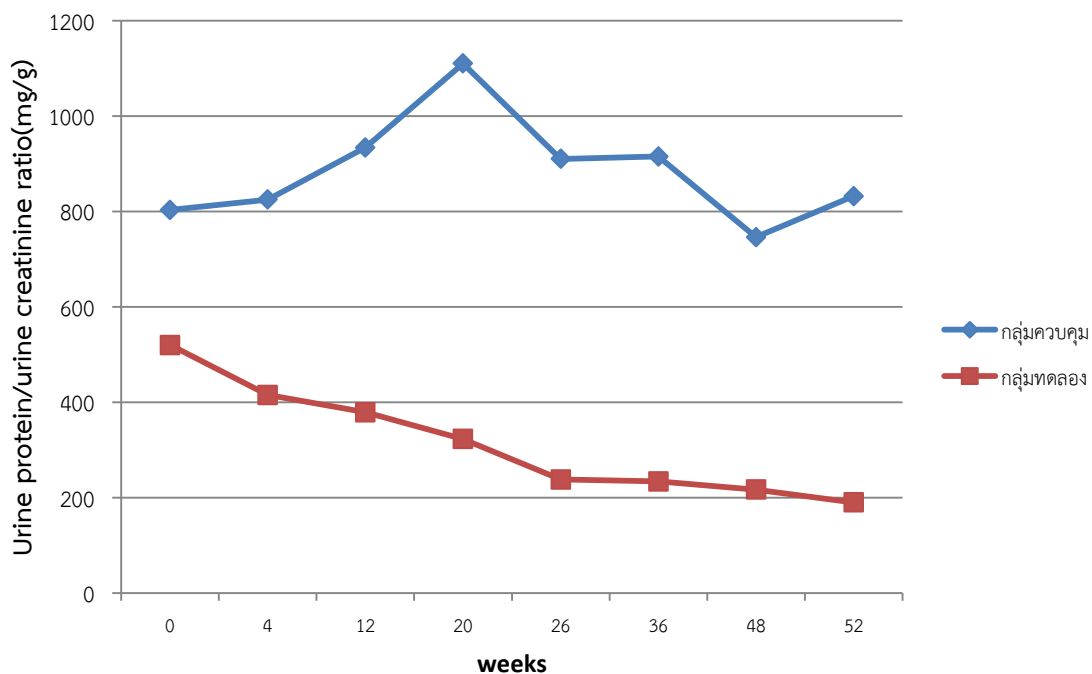
ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอดระยะเวลาการวิจัย 1 ปี ที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 20, 26, 36, 48 และ 52 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มทดลองมีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

(UPCR) มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ($P < 0.05$) นั่นคือการเพิ่มยา diltiazem ช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ (ตารางที่ 3 และรูปที่ 3)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สัปดาห์ที่	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) (mg/g) median				P value
	จำนวนคน	กลุ่มทดลอง	จำนวนคน	กลุ่มควบคุม	
0	34	31.09	36	39.67	0.068
4	33	31.15	36	38.53	0.115
12	33	28.71	36	39.96	0.015
20	32	29.11	35	38.47	0.043
26	32	24.88	34	41.62	<0.001
36	32	24.20	34	42.25	<0.001
48	32	23.98	34	41.74	<0.001
52	32	20.25	34	45.97	<0.001

รูปที่ 3 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (UPCR) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม



ความดันโลหิต (mean arterial pressure) และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตลอดระยะเวลาการวิจัย 1 ปีพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีความดันโลหิต (mean arterial pressure) ที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12, 20, 26, 36, 48 และ 52 และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด

(HbA1C) ที่สัปดาห์ที่ 0, 12, 26 และ 48 ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง ($P>0.05$) นั่นคือ การเพิ่มยา Diltiazem ไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือดของผู้ป่วย (ตารางที่ 4-5 และรูปที่ 4-5)

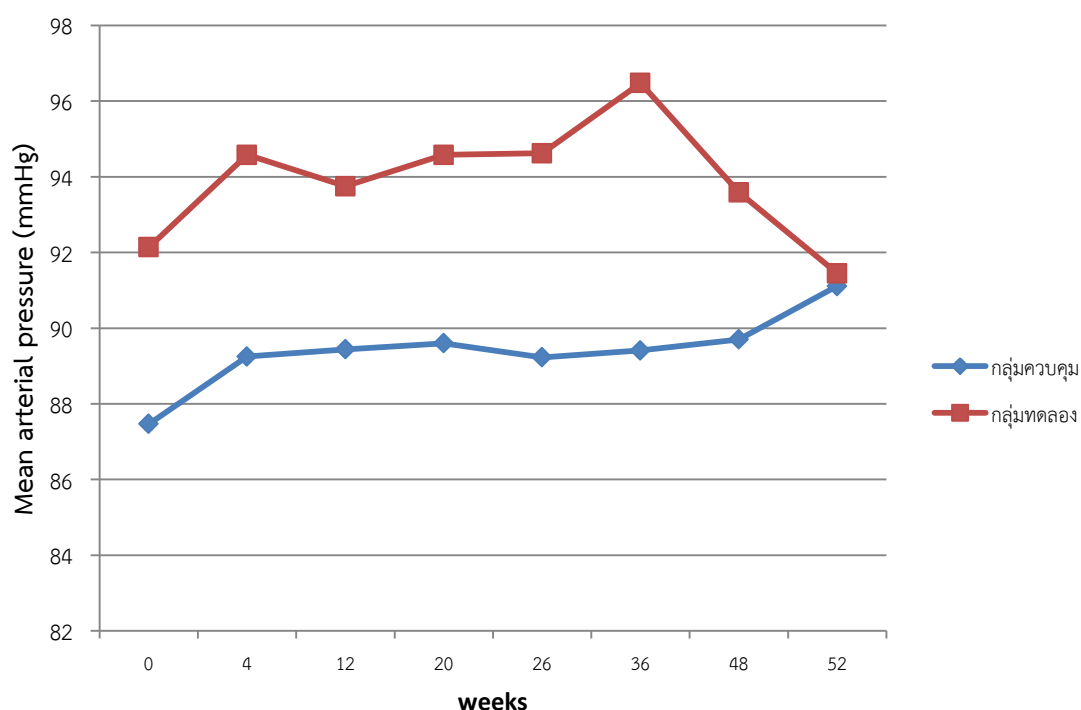
ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความดันโลหิต (Mean arterial pressure) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สัปดาห์ที่	ความดันโลหิต (Mean arterial pressure) (mmHg) means (S.D.)				P value
	จำนวนคน	กลุ่มทดลอง	จำนวนคน	กลุ่มควบคุม	
0	34	92.1 (7.5)	36	87.5 (9.9)	0.031
52	32	91.5(8.1)	34	91.1(6.7)	0.855

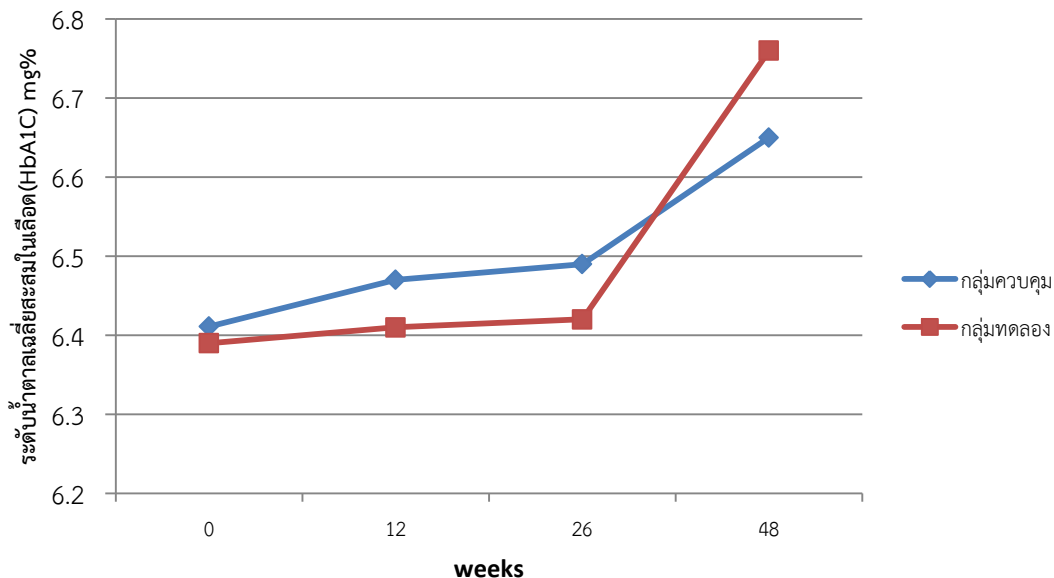
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

สัปดาห์ที่	ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) means (S.D.)				P value
	จำนวนคน	กลุ่มทดลอง	จำนวนคน	กลุ่มควบคุม	
0	34	6.4(0.9)	36	6.41(1.3)	0.961
48	32	6.8(0.6)	34	6.6(0.5)	0.394

รูปที่ 4 ความดันโลหิต (Mean arterial pressure) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม



รูปที่ 5 ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ของผู้ป่วยทั้งสอง



วิจารณ์

ในการศึกษานี้ตลอดระยะเวลาการวิจัย 1 ปี พบว่าอัตราการกรองของไตของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองและผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีอัตราการกรองของไตลดลงไม่แตกต่างกันตลอดการติดตามรักษาแต่ผู้ป่วยในกลุ่มทดลองซึ่งได้รับยา diltiazem 180 มิลลิกรัม ร่วมกับ ACEI/ARB สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมซึ่งได้ยา ACEI/ARB อย่างเดียวซึ่งผลการศึกษานี้ได้ผลไม่ต่างจากของ Manuel Perez-Maraver และคณะ⁽⁸⁾ ซึ่งใช้ขนาดยา diltiazem 120 มิลลิกรัม ดังนั้นจากผลการศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้ยา diltiazem ร่วมกับยา ACEI หรือ ARB มีประโยชน์ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นได้และพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการชะลอไตเสื่อมคือความดันโลหิต (blood pressure) และน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1C) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกัน

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตปกติ คือ ยา ACE หรือ ARB เนื่องจากลดภาวะแทรกซ้อนในระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งยัง

สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและช่วยชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตได้⁽¹¹⁻¹³⁾ แต่มีผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนไม่น้อยที่ใช้ยา ACE หรือ ARB แม้จะสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและคุมความดันโลหิตสูงได้ดีตาม KDIGO guideline 2012⁽⁴⁾ ก็ยังไม่สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการเสื่อมของอัตราการกรองของไต (eGFR) ได้มีการศึกษาซึ่งเดิมพบว่า ใช้ยา ACEI ร่วมกับ ARB ลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ผลดีกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่ง⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามจาก ONTARGET trial^(19,20) พบว่าทำให้มีอุบัติการณ์ของการเกิด ESRD สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญต่อมาที่มีการศึกษาการใช้ยา aliskiren พบประสิทธิภาพในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและช่วยชะลอการลดลงของหน้าที่ไตได้ แต่ยาเหล่านี้ยังมีราคาสูงมากและมีข้อมูลการศึกษาในมนุษย์ไม่มาก⁽²¹⁾

มีการศึกษาของ Bakris และคณะ⁽²²⁾ พบว่า ยากลุ่ม non-dihydro calcium channel blocker ร่วมกับยา ACEI สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและช่วยชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้มากกว่า

กลุ่มได้รับยา ACEI เพียงอย่างเดียวแต่ตลอดเวลาการศึกษา 5 ปี ในกลุ่มทดลองมีผลลดความดันโลหิตสูงได้มากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจมีผลทำให้กลุ่มทดลองลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตได้ผลดีกว่ากลุ่มควบคุม

การศึกษาที่ผ่านมาของ ManuelPerez-Maraver และคณะ⁽⁸⁾ พบว่ายา diltiazem ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blocker ร่วมกับยา ACEI สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าการได้รับยา ACEI เพียงอย่างเดียวแต่ไม่ได้ศึกษาถึงการชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไต

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในการศึกษานี้ที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดการวิจัยโดยไม่เกี่ยวกับหน้าที่ไตที่ลดลง 1 คน คือ อาการบวมของขามากขึ้นโดยเกิดในผู้ป่วยกลุ่ม diltiazem ซึ่งอาการบวมเป็นผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อยในยากลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blocker เช่น diltiazem ดังนั้นการใช้ยา diltiazem ร่วมกับ ACEI หรือ ARB แม้ไม่มีผลช่วยชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้แต่มีประโยชน์ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งปริมาณโปรตีนในปัสสาวะยิ่งมากยิ่งเป็น

สัญญาณถึงการเสื่อมของไตมากขึ้น^(9,10) แต่ต้องใช้อย่างระมัดระวังเพราะอาจเกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาได้โดยเฉพาะอาการบวม

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการติดตามผู้ป่วยในเวลาเป็นเวลานาน และผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีโรคร่วมซึ่งมีการรับประทานยา NSAID ซึ่งอาจมีผลต่ออัตราการกรองของไต ดังนั้นการศึกษาในอนาคตอาจต้องศึกษาเป็นเวลานานมากขึ้นและตัดประชากรมีการใช้ยา NSAID ก่อนการศึกษาหรือระหว่างการศึกษาออกจากการศึกษาวิจัย

สรุป

ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและคุมความดันโลหิตได้ดีแล้วการเพิ่มยา diltiazem ร่วมกับยา ACEI/ARB มีประโยชน์ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นายแพทย์สุรชัย โชคครรชิตไชย ผู้อำนวยการโรงพยาบาลอุทัยธานี นายแพทย์จิระ พัฒนพงษ์ศักดิ์ หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม เพื่อนร่วมงานทุกท่านและคุณรัตนา อุดมทพันธุ์ ที่ให้ความช่วยเหลืออนุเคราะห์และให้คำปรึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2013 Report [Internet]. Chuasuwana A, Praditpornsilpa K, editors. 2013. Available from: <http://www.nephrothai.org/images/TRT-Annual-report/Annual-ReportThailand-Renal-Replacement-Therapy-2013.pdf>
2. Adarkwah CC, Gandjour A, Akkerman M, Evers SM. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the prevention of diabetic nephropathy in The Netherlands-a Markov model. PLoS One 2011; 6(10):e26139.
3. Aekplakorn W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Sangthong R, Inthawong R, Putwatana P, et al. Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults: the Thai National Health Examination Survey IV. Diabetes Care 2009; 34:1980-5.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2013; 3(1):1-150.

5. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(7):2170-9.
6. MICROMEDEX® [Database on the internet]. Colorado: Thomson Reuters (Healthcare); c1974-2017. DRUGDEX® System, ACE Inhibitor-Induced Cough; [cited 2017 Feb 20]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
7. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1991-2002.
8. Pérez-Maraver M, Carrera MJ, Micaló T, Sahun M, Vinzia C, Soler J, et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 70:13-9.
9. Gorritz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev*. 2012; 26(1):3-13.
10. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(4):516-23.
11. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351:1952-61.
12. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
13. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of The angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
14. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67:799-812.
15. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Packham D. Dual blockade of the renin-angiotensin system compared with a 50% increase in the dose of angiotensin-converting enzyme inhibitor: effects on proteinuria and blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2272-4.
16. Laverman GD, Navis G, Henning RH, de Jong PE, de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62:1020-5.
17. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and meta-regression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475-85.

18. Kunz R, Friedric C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30-48.
19. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
20. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* 2011; 123: 1098-107.
21. Dong YF, Liu L, Yamamoto E, Kataoka K, Nakamura T, Fukuda M, et al. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice. *J Hypertens* 2010; 28(7):1554-65.
22. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S: Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(5):1641-50.