

# รายงานการวิจัย

## เรื่อง

ผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนต่อการทำงานของไตและผนังเยื่อช่องท้อง และผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockage on Peritoneal Membrane Function and Economic Outcome in Peritoneal Dialysis Patients

## โดย

นางสาวชิตชนก เรือนก้อน  
นางสาวรัตนาภรณ์ อารีพันธ์  
นายศิริยุทธ พัฒนโสภณ

หน่วยงานที่สังกัด  
คณะเภสัชศาสตร์

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณเงินรายได้ ประจำปี 2561  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## คำนำ

ปัจจุบันโรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการเสียชีวิต เมื่อมีการดำเนินของโรคไปสู่โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตซึ่งเป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง จากผลการประกาศใช้นโยบาย “ฟิตเฟิร์มส์” ในประเทศไทยซึ่งกำหนดให้การรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ส่งผลให้เกิดการขยายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการวิธีดังกล่าวผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดการเสียชีวิตและความล้มเหลวจากการรักษาสูงซึ่งเป็นผลมาจากการทำงานของไตที่ลดลง ร่วมกับการเกิดการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้อง

เมื่อพิจารณาจากหลักฐานต่างๆ ที่มีอยู่พบว่าการศึกษเกี่ยวกับประสิทธิผลของทางเลือกในการรักษาเพื่อชะลอการเสื่อมของไต และเยื่อผนังช่องท้องมีอยู่อย่างจำกัด ตลอดจนถึงไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของทางเลือกการรักษาในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องโดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริบทของประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อหามาตรการในการป้องกันการเสื่อมสมรรถภาพของเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่มีประสิทธิผลและความคุ้มค่าสูงสุด อันจะเป็นการพัฒนาคุณภาพมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วย รองรับการรักษาขยายตัวของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องได้รับการล้างไตทางช่องท้องต่อไปในอนาคต

คณะผู้จัดทำวิจัย

## บทคัดย่อ

**ที่มาและความสำคัญ:** ถึงแม้ว่าการศึกษาในปัจจุบันจะแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนจะสามารถป้องกันการเสื่อมของการทำงานของไตรวมถึงชะลอการเสื่อมของการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องได้ อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดที่อยู่ในกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนยังไม่เป็นที่แน่ชัด ยิ่งไปกว่านั้นยังคงไม่มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าคุ้มทุนของการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าวในการป้องกันการเสื่อมของไตและเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องโดยเฉพาะการศึกษาในประเทศไทย

**ระเบียบวิธีวิจัย:** การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษารูปแบบการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์หอคอยแบบสุ่ม โดยรวบรวมการศึกษาทั้งการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม และการศึกษาเชิงสังเกตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเข้าด้วยกันเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน ซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, direct renin inhibitors และ mineralocorticoid receptor antagonists เปรียบเทียบกับการใช้ยาลดความดันกลุ่มอื่นๆ หรือยาหลอก โดยทำการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ได้แก่ PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, CINAHL และ the Cochrane Library จนถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2562 โดยไม่มีการจำกัดภาษาที่ใช้ ผลลัพธ์หลักของการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วยการทำงานของไตที่เหลืออยู่วัดจากค่า glomerular filtration rate, ปริมาณปัสสาวะ, ภาวะปัสสาวะไม่ออกหรือมีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 20 มิลลิลิตรต่อวัน, การทำงานของเยื่อผนังช่องท้องโดยวัดจากค่า creatinine ratio (D/P Cr) และความปลอดภัยในการใช้ยาโดยวัดจากอัตราการหยุดยาจากทุกสาเหตุ การวิเคราะห์ข้อมูลจะทำโดยใช้สถิติ A random-effects model และการรายงานผลจะใช้ค่า standardized mean differences (SMDs) หรือ odds ratios (ORs) ร่วมกับค่า 95% confidence intervals สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง และตัวแปรแบ่งกลุ่มตามลำดับ

นอกจากการศึกษารูปแบบวิเคราะห์หอคอยแล้วการศึกษาครั้งนี้ยังได้ทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนในการป้องกันการเสียชีวิตในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องด้วย จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจะมีอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 4.2 รายต่อปี และจากการศึกษารูปแบบวิเคราะห์หอคอยพบว่าการใช้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ 0.47 เท่าเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา ผู้วิจัยยังได้รวบรวมข้อมูลด้านอรรถประโยชน์ค่ารักษาพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยล้างไตจากการศึกษาที่ผ่านมาเพื่อใช้ในการสร้างแบบจำลอง Markov model สำหรับเปรียบเทียบความคุ้มค่าคุ้มทุนในการใช้ยาในกลุ่มดังกล่าว

**ผลการศึกษา:** จากการทบทวนและคัดเลือกวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 10 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วย 484 ราย) และการศึกษาเชิงสังเกตจำนวน 10 การศึกษา (จำนวนผู้ป่วย 3,305 ราย) ที่มีการใช้ยาในกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตัวเอง สำหรับผลลัพธ์ด้านการชะลอการเสื่อมของการทำงานของไตที่เหลืออยู่พบว่ายาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs สามารถเพิ่มระดับ rGFR เมื่อเทียบกับ

การใช้ยาโดยมีค่าความแตกต่างมาตรฐานเฉลี่ยอยู่ในช่วง 0.45 ถึง 0.55 หน่วย โดยที่ผลดังกล่าวจะพบได้ในกรณีที่มีการใช้ยาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 12 เดือน และพบว่ายาในกลุ่มดังกล่าวไม่ส่งผลต่อค่าปริมาณบัสสาวะของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังพบว่ายังมีเพียงยาในกลุ่ม ACEIs ที่สามารถลดอัตราการเกิดภาวะบัสสาวะไม่ออกในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (OR 0.62; 95%CI, 0.41-0.95)

สำหรับผลการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์การวิเคราะห์กรณีพื้นฐานพบว่าการรักษาด้วยยาออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ แต่ในขณะเดียวกันก็เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเช่นกัน จากการคำนวณต้นทุนอรรถประโยชน์ส่วนเพิ่ม (ICUR) มีค่าเท่ากับ 379,798 บาทต่อ 1 ปีสุขภาวะ และจากผลการวิเคราะห์ความไวพบว่าหากใช้ค่าความคุ้มทุนที่ 3 เท่าของรายได้เฉลี่ยต่อประชากรของประเทศไทย พบว่าการใช้ยาออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนมีโอกาที่จะมีความคุ้มทุนสูงถึงร้อยละ 92

**สรุปผลการศึกษา:** การใช้ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs มีประสิทธิภาพและมีความคุ้มค่าในการป้องกันการเสื่อมของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง อย่างไรก็ตามผลของยาในกลุ่มดังกล่าวที่เกี่ยวข้องกับการชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องยังคงไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากขาดการศึกษาทางคลินิกที่ดี

## Abstract

**Background:** Although existing evidence revealed that blockade of renin-angiotensin-aldosterone systems (RAAS) have positive effects on the residual kidney function (RKF) as well as peritoneal membrane, the comparative effectiveness of specific RAAS blockade remains unknown. Moreover, there are only a few studies on the economic value of these medications in peritoneal dialysis, especially in Thailand. The effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade to slow the deterioration of the renal function and peritoneal membrane, as well as economic value in peritoneal dialysis patients, are still gaps in research at present.

**Methods:** We performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) of randomized, controlled trials (RCTs) and non-RCTs (quasi-experimental and cohort studies) in adult peritoneal dialysis (PD) patients to evaluate the effects of RAAS inhibitors on RKF and peritoneal membrane function. Specific RAAS blockade classes were angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), direct renin inhibitors (DRIs), and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) for any indication against each other or placebo/active control. We searched electronic databases, including PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, CINAHL, and the Cochrane Library, from inception to May 31, 2019, without language restrictions. Key parameter outcomes including residual glomerular filtration rate (rGFR), urine volume, the incidence of anuria (urine volume <200 mL/day), dialysate-to-plasma creatinine ratio (D/P Cr), and acceptability of treatment (all-cause discontinuation). A random-effects NMA was performed to compare indirect treatment effects for each outcome using a frequentist model. The summary of findings was expressed as pooled standardized mean differences (SMDs) or odds ratios (ORs), with its 95% confidence intervals (CIs) for continuous and dichotomous outcomes, respectively.

Alongside network meta-analysis, we also conduct a cost-utility analysis of RAAS blockade Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. From a clinical study, it is shown that the annual rate of death is 4.3% per year. In Meta-Analysis showed the Relative risk for decreased mortality rate from the RAAS blockade treatment is 0.47 (95%CI 0.43, 0.51). We obtained utility, treatment cost, and annual mortality rate from the literature review and developed a Markov model with and without RAAS blockade treatment

**Results:** We identified 10 RCTs (n=484) and 10 non-RCTs (n=3,305) provided comparisons among RAAS blockade classes, with mainly received continuous ambulatory peritoneal dialysis. For the change of RKF in preserve rGFR from baseline, ACEIs and ARBs were substantially more efficacious than active control with medium treatment effects (SMD range 0.45 to 0.55). However, the protective effect of ACEIs and ARBs on the preservation of rGFR was found only in the duration of treatment over 12 months (SMD range 0.41 to 0.76). No substantial difference

among treatment comparisons for change in urine volume was observed. Interestingly, only ACEIs shown a significantly decreased risk of anuria compared with active controls (OR 0.62; 95%CI, 0.41-0.95). Evidence for peritoneal membrane function is inconclusive owing to limited data. No specific RAAS blockade classes were superior to active control or each other in terms of acceptability of treatment. For the economic evaluation in the base-case analysis, treatment with RAAS blockade leads to higher benefits and higher costs when compared with the no-treatment strategy. The ICUR is 379,798 baht per QALYs. sensitivity analysis shows that the probability of cost-effectiveness for a cut-off point at 3 times of GDP per capita of Thailand is 92%

**Conclusions:** ACEIs or ARBs treatment were substantially efficacious and cost-effective than active control and ranked as the most effective for the preservation of RKF, while the effects of RAAS blockade on peritoneal membrane function are inconclusive. However, outcome definition not standardized as well as limited by the quality of evidence.

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ	2
บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	3
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	5
บทนำ	8
ระเบียบวิธีวิจัย	11
การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย	12
การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์	15
ผลการวิจัย	21
การวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย	21
การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์	32
การวิจารณ์ผลการทดลอง	36
บทสรุปและข้อเสนอแนะ	39
เอกสารอ้างอิง	40
ภาคผนวก	47

## บทนำ

ปัจจุบันโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก รวมถึงในประเทศไทย และเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงการเสียชีวิต (1) เมื่อมีการดำเนินของโรคไปสู่โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ซึ่งในปัจจุบันมีอยู่ 3 วิธี ได้แก่ การฟอกเลือด (hemodialysis), การล้างไตทางหน้าท้อง (peritoneal dialysis) และการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) แม้การปลูกถ่ายไตจะเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุด (2) แต่ก็มีข้อจำกัดทั้งในด้านบุคลากรและทรัพยากร ทำให้มีผู้ป่วยที่รอรับการปลูกถ่ายไตหลายพันรายต่อปี สำหรับการรักษาด้วยฟอกไตสำหรับฟอกเลือด ผู้ป่วยต้องเดินทางมาโรงพยาบาลสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง ครั้งละ 4-5 ชั่วโมง ทำให้มีค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนของผู้ป่วย และค่าบริการทางการแพทย์ รวมทั้งยังมีข้อจำกัดในจัดหาเครื่องไตเทียมให้เพียงพอ และการกระจายของหน่วยบริการทำให้ผู้ป่วยบางส่วนประสบกับปัญหาการเข้าถึงบริการ (3)

ล้างไตทางช่องท้องอย่างต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) เป็นหนึ่งในวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ผู้ป่วยสามารถทำเองที่บ้าน จากผลการประกาศนโยบาย “พีดีเฟิร์สท์” (“PD First” policy) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ทำให้มีการขยายตัวของผู้ป่วยในกลุ่มนี้อย่างรวดเร็ว ปัจจุบันในปี พ.ศ. 2556 พบว่าในประเทศไทยมีผู้ป่วยที่ลงทะเบียนรับการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องสะสมกว่า 15,000 ราย (4)

ล้างไตทางช่องท้องอาศัยกระบวนการแลกเปลี่ยนสสารและน้ำระหว่างน้ำยาฟอกไต และพลาสมาของผู้ป่วยผ่านผนังเยื่อช่องท้อง (peritoneal membrane) ซึ่งเป็นการบำบัดทดแทนไตที่ทำอย่างต่อเนื่อง สม่ำเสมอคล้ายกับสภาวะของการทำงานของไตในคนปกติ นอกจากนี้การฟอกไตทางช่องท้องยังช่วยชะลอการเสื่อมของไตที่ยังคงเหลืออยู่ (residual renal function) ซึ่งการทำงานของไตที่เหลืออยู่เพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายนั้นมีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากมีส่วนช่วยในการกำจัดของเสียและน้ำส่วนเกิน ตลอดจนการทำงานของต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมต่างๆ เช่น การสร้างเม็ดเลือดแดง และวิตามินดี ทำให้ผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องมีอัตราการตายที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ฟอกไตทางเส้นเลือดในระยะ 2-3 ปีแรก (5-7) อย่างไรก็ตามการล้างไตทางช่องท้องก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น พบภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ และความล้มเหลวในการรักษาสูงจากการเสื่อมสมรรถภาพของเยื่อผนังช่องท้องเมื่อทำการรักษาเป็นเวลานาน ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 4-12 จะเกิดการเสื่อมสมรรถภาพของการขับน้ำ (UF failure) และการคั่งของน้ำส่วนเกิน (volume overload) ในช่วงปีแรกของการรักษา และเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 30-50 ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องมานานกว่า 6 ปี เชื่อว่าสาเหตุของการเสื่อมดังกล่าวเป็นผลมาจากการอักเสบเรื้อรังจากคุณสมบัติของน้ำยาล้างช่องท้องที่ไม่เหมาะสมต่อผนังเยื่อช่องท้อง (biocompatibility solution) (5-11)

การศึกษาในปัจจุบันพบว่า Angiotensin II (Ang II) มีบทบาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องทั้งการเกิดพังผืด และการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่จำนวนมากที่มีผนังไม่แข็งแรง ง่ายต่อการรั่วซึมของสสาร (neovascularization) โดยผ่านตัวกลางที่สำคัญคือ transforming growth factor (TGF)- $\beta$  และ vascular endothelial growth factor (VEGF)(12, 13) ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองและใน

เซลล์เพาะเลี้ยงจำนวนมากยืนยันถึงประสิทธิภาพของยายับยั้งการสร้าง (angiotensin converting enzyme inhibitor: ACEI) และยาต้านการออกฤทธิ์ของ ATII (angiotensin receptor type1 antagonist: ARB) ในการป้องกันและชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องจากน้ำยาล้างช่องท้อง (14-17) Yao และคณะ (18) พบว่า losartan (ARB) สามารถยับยั้งการสร้าง TGF- $\beta$  ของ human peritoneal mesothelium cell จากการกระตุ้นด้วยน้ำตาลความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง Duman และคณะ (19) ได้ศึกษาผลของ ACEI และ ARB ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังหน้าท้องในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่มีน้ำตาลความเข้มข้นสูง และพบว่า Ang II เป็นตัวการสำคัญของการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังหน้าท้องสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานาน และการให้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ด้วยการกินหรือผสมร่วมกับน้ำยาล้างช่องท้องสามารถชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังหน้าท้องดังกล่าวโดยยับยั้งการสร้าง TGF- $\beta$  และ VEGF (20)

แม้จะมีการศึกษาที่ค่อนข้างชัดเจนถึงประสิทธิผลของยา ACEI และ ARB ในการชะลอการเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามประโยชน์ของยาดังกล่าวในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องยังไม่มี ความชัดเจน Coronel และคณะ (21, 22) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 17 ราย ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและเบาหวานร่วมด้วย โดยให้ captopril หรือ irbesartan เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าสามารถลดการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Virasak และคณะ (23) ได้ให้ candesartan (ARB) ขนาด 8-16 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 7 รายนาน 12 สัปดาห์ พบว่าการสูญเสียอัลบูมินทางช่องท้องลดลง และกลับสู่ระดับเดิมภายหลังการหยุดยา โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต การขจัดน้ำและของเสียชนิดต่างๆทางช่องท้อง Wassawon และคณะ (24) ได้ทำการศึกษาแบบรูปแบบทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial; RCT) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจำนวน 69 รายที่มีความดันโลหิตสูง โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา enalapril 24 ราย, ยา enalapril ร่วมกับ losartan 23 ราย และกลุ่มควบคุม 22 ราย ติดตามการศึกษานาน 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบผลการทดสอบก่อนและหลังเข้าร่วมการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้นของค่าอัตราส่วนการขจัดของเสียและน้ำส่วนเกิน รวมถึงมีการเพิ่มขึ้นของระดับอัลบูมินในซีรัม ร่วมกับการลดลงของปริมาณโปรตีนในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบผลระหว่างกลุ่มที่ได้รับ enalapril และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ losartan กับกลุ่มควบคุมกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในขณะเดียวกันการศึกษาของ Ripley และคณะ (25) กลับไม่พบการเปลี่ยนแปลงการขจัดของเสียของเยื่อผนังหน้าท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 6 ราย ที่ได้รับ ACEI ทั้งการกิน enalapril และ enalaprilat ทางช่องท้องแม้ว่าระดับพลาสมา ACE activity จะถูกยับยั้งแล้ว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Agrahakar และคณะ (26) ที่ไม่พบว่า ARB สามารถลดการสูญเสียโปรตีนทางช่องท้องได้

นอกจากนี้มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกของยากกลุ่มนี้ เช่น Kolesnyk และคณะ (27) ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 217 รายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องอย่างน้อย 2 ปี พบว่ามีการลดลงของการขจัดของเสียทางช่องท้องตามระยะเวลาการล้างไตที่เพิ่มขึ้น และการได้รับยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถชะลอการเสื่อมดังกล่าวได้ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ACEI หรือ ARB มีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยากกลุ่มดังกล่าว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wei Fang และคณะ (28) ที่พบว่าการได้รับยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ถึงร้อยละ 62

อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้นมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น มีขนาดตัวอย่างจำนวนน้อย มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสั้นกว่า 6 เดือน ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหุ้มผนังช่องท้องต้องใช้ระยะเวลาติดตามยาวนานกว่า 6 เดือนขึ้นไป และการศึกษาส่วนใหญ่ใช้การสูญเสียโปรตีนในช่องท้องซึ่งเป็นดัชนีทางอ้อมแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหุ้มผนังช่องท้องซึ่งเป็นดัชนีที่ไม่ไวพอทำให้การแปลผลการศึกษาทำได้ยาก

เมื่อพิจารณาจากหลักฐานต่างๆ ดังที่กล่าวมาจะพบว่าข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของยากกลุ่ม ACEI และ ARB ในการชะลอการเสื่อมของเยื่อหุ้มผนังช่องท้องมีอยู่อย่างจำกัดทั้งในแง่ของคุณภาพ ขนาดการศึกษา ระยะเวลาในการติดตาม และการประเมินผลลัพธ์ ตลอดจนยังไม่มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยากกลุ่มดังกล่าวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริบทของประเทศไทย ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเกี่ยวกับผลของการยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอความเสื่อมของผนังเยื่อหุ้มช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ เพื่อหามาตรการในการป้องกันการเสื่อมสมรรถภาพของเยื่อหุ้มผนังช่องท้องของผู้ป่วย CAPD ที่มีประสิทธิผลและความคุ้มค่าสูงสุด อันจะเป็นการพัฒนาคุณภาพมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วย รองรับการขยายตัวของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องได้รับการล้างไตทางช่องท้องต่อไปในอนาคต

## ระเบียบวิธีการวิจัย/การทดลอง

ในการดำเนินการวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

**ส่วนที่ 1** การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิमानเพื่อประสิทธิผลของยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของไต และเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

**ส่วนที่ 2** การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

**ส่วนที่ 1** การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หือภิมานเพื่อประสิทธิผลของยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของไต และเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

### รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์หือภิมาน จากรายงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของการใช้ยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยคัดเลือกงานวิจัยประเภท randomized control trial (RCT), experimental study และ cohort study ที่ทำในไทยหรือต่างประเทศ และตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ถึง ค.ศ. 2018

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้สำหรับการศึกษานี้เป็นการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบครั้งนี้ คือ รายงานการวิจัย หรือวิทยานิพนธ์ที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของการใช้ยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเป็นรายงานการวิจัยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดดังต่อไปนี้

1. เป็นรายงานการศึกษาที่มีการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นตัวแปรต้น
2. เป็นรายงานการศึกษาที่ศึกษาตัวแปรผลลัพธ์ เป็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของผนังเยื่อช่องท้อง หรือการทำงานของไตที่เหลืออยู่
3. เป็นรายงานการศึกษาในประชากรหรือกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง
4. เป็นรายงานการศึกษาที่เป็นการวิจัยประเภท RCT, experimental study และ cohort study ที่ทำในไทยหรือต่างประเทศ และตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ถึง ค.ศ. 2017

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มี 3 ประเภท ได้แก่

1. แบบคัดกรองงานวิจัย (research screening form) สร้างขึ้นตามเกณฑ์ในการคัดเลือก ได้แก่ เป็นรายงานการวิจัยที่ศึกษาผลของยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นตัวแปรต้น ผลลัพธ์ที่ศึกษา คือ การชะลอการเสื่อมของผนังเยื่อช่องท้อง หรือการทำงานของไตที่เหลืออยู่ มีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และการรายงานการวิจัยประเภท RCT, experimental study และ cohort study ที่ทำในไทยหรือต่างประเทศ และตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ถึง ค.ศ. 2017 โดยผ่านเกณฑ์ที่กำหนดไว้ทุกข้อ
2. แบบประเมินคุณภาพงานวิจัย (critical appraisal form) เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินคุณภาพเชิงระเบียบวิธีวิจัยของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์หือภิมาน แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ 1) แบบประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงทดลอง (RCT) ได้แก่ revised version of risk of bias tool 2) แบบประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงสังเกต ได้แก่ Newcastle-Ottawa Scale
3. แบบบันทึกผลการสกัดข้อมูล (data extraction form) เป็นแบบฟอร์มที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นเองเพื่อใช้ในการลงบันทึกข้อมูลจากงานวิจัยหรือบทความที่คัดเลือกมาเพื่อวิเคราะห์หือภิมานครั้งนี้ เพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากงานวิจัย ประกอบด้วย

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัย ได้แก่ ชื่อผู้ทำวิจัย ชื่อวารสาร ปีที่ตีพิมพ์ วิธีการดำเนินการวิจัย กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา จำนวนกลุ่มตัวอย่าง

ตอนที่ 2 เนื้อหาสาระของงานวิจัย ได้แก่ ชื่อยาที่ใช้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา ระยะเวลาการติดตามผล วิธีการวัดผลลัพธ์ เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ผลของการวิจัย และข้อเสนอแนะของผู้ทำการวิจัย

### การควบคุมคุณภาพของเครื่องมือ

ควบคุมคุณภาพโดยทดสอบความตรงกันของผู้บันทึก 2 คน ได้แก่ ผู้วิจัยและผู้ทรงคุณวุฒิ 1 ท่าน โดยมีการนำแบบคัดกรองงานวิจัย แบบประเมินคุณภาพงานวิจัยทั้ง 2 ชุด และแบบบันทึกการสกัดข้อมูล ไปทดลองรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยจำนวน 5 เรื่อง หลังจากนั้นนำผลการลงบันทึกมาเปรียบเทียบเพื่อหาความสอดคล้องตรงกันของการบันทึก (interrater agreement) ถ้าพบความแตกต่างจะพิจารณาหาข้อบกพร่องเพื่อปรับปรุงจนกว่าจะได้ความเห็นที่ตรงกันก่อนนำไปใช้จริง

### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

#### 1. การสืบค้นรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ห่อภิมาณครั้งนี้เป็นรายงานวิจัยที่ได้มาจากการสืบค้นด้วยวิธีการดังต่อไปนี้

1.1 การสืบค้นด้วยมือ (hand searching) โดยสำรวจจากวารสารต่างๆ ที่เกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง จากหนังสือดัชนีวารสารทางการแพทย์ จากรายการเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรมของงานวิจัยที่ค้นได้ และบทคัดย่อจากการประชุมสัมมนาที่มีการเสนอผลการวิจัย และการสืบค้นวิทยานิพนธ์ในห้องสมุดโดยดูจากชื่อเรื่องของงานวิจัย ใช้คำสำคัญสำหรับการสืบค้น (key words) ที่เป็นภาษาอังกฤษใช้คำว่า angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEI], angiotensin receptor blockers [ARB], peritoneal membrane function, residual renal function, peritoneal dialysis ทั้งนี้คำสำคัญอาจมีการปรับเปลี่ยนตามผลการสืบค้นแต่ละครั้งเพื่อนำมาใช้ในการระบุคำสำคัญสำหรับการสืบค้นในครั้งถัดไป

1.2 การสืบค้นด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized searching) โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์และบริการสืบค้นออนไลน์ทางอินเทอร์เน็ต ใช้คำสำคัญในการสืบค้น (key words) เช่นเดียวกับการสืบค้นด้วยมือ

1.2.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์วิทยาศาสตร์สุขภาพ (health science electronic database) ผ่านทางระบบข้อมูลที่มีบริการในห้องสมุดดังต่อไปนี้ MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, Cochrane library, CINAHL, Science direct, International Clinical Trials Register (ICTRP), ClinicalTrial.gov

1.2.2 บริการสืบค้นออนไลน์ของสถาบัน หรือองค์กรที่ให้บริการเผยแพร่ข้อมูลทางการแพทย์ที่เกี่ยวกับการศึกษาและวิจัยในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress, American Society of Nephrology; Kidney Week, Renal Week, International Society of Nephrology; World Congress of Nephrology, Annual Dialysis Conference, Annual Conference on Peritoneal Dialysis, International Symposium on Hemodialysis และ Annual Symposium on Pediatric Dialysis

1.2.3 ฐานข้อมูลอื่นๆ ประกอบด้วย ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ และฐานข้อมูลงานวิจัยที่ไม่ได้รับการตีพิมพ์ (gray literature) ได้แก่ Thai Library Integrated System (ThaiLIS), ProQuest Medical library, OpenThesis, British Library e-thesis online service (EThOS) and Open Access Theses and

Dissertations (OATD), Open gray, Grey Literature Report, System for international on gray literature in Europe (SINGLE) และ Gray literature network service

## 2. การรวบรวมข้อมูล

เมื่อได้รายงานวิจัยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดแล้ว ผู้วิจัยดำเนินการรวบรวมข้อมูลโดยมีขั้นตอนดังนี้

2.1 คัดเลือกงานวิจัยสำหรับนำมาวิเคราะห์หรืออภิปรายโดยใช้แบบคัดกรองงานวิจัย ซึ่งมีการตรวจสอบการคัดเลือกโดยผู้ทรงคุณวุฒิที่อ่านและประเมินงานวิจัยแยกกับผู้วิจัยหากพบว่ามี การคัดเลือกงานวิจัยที่ไม่ตรงกันจะมีการปรึกษาเพื่อหาข้อยุติและข้อตกลงร่วมกันในการคัดเลือกงานวิจัยโดยคัดเลือกงานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกทุกข้อ

2.2 อ่านรายงานวิจัยรอบที่หนึ่ง ซึ่งมีการตรวจสอบการประเมินคุณภาพงานวิจัยร่วมกันผู้ทรงคุณวุฒิที่ประเมินแยกกับผู้วิจัยโดยมีการทำความเข้าใจความตกลงกันในกรณีที่มีความเห็นไม่ตรงกัน

2.3 อ่านรายงานวิจัยรอบที่สองเป็นการอ่านอย่างละเอียดเพื่อสกัดข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์การวิจัย และบันทึกในแบบบันทึกผลการสกัดข้อมูล

2.4 ตรวจสอบความตรงของการบันทึกข้อมูล โดยมีการตรวจสอบกับการบันทึกโดยผู้ทรงคุณวุฒิที่อ่านและประเมินงานวิจัยแยกกันกับผู้วิจัย หากพบว่ามี การบันทึกที่ไม่ตรงกันจะมีการปรึกษาเพื่อหาข้อยุติและข้อตกลงร่วมกันในการลงบันทึก

## 3. การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการรวบรวมผลการวิจัยเข้าด้วยกัน จะเลือกพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการแสดงผลลัพธ์สุทธิที่ได้จากการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ซึ่งขึ้นกับลักษณะของข้อมูล ถ้าผลการศึกษาเป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง เช่น การเปลี่ยนแปลงการทำงานของผนังเยื่อช่องท้อง จะใช้ความแตกต่างของค่าเฉลี่ย (mean difference) แต่ถ้าผลการศึกษาเป็นข้อมูลแบบแบ่งกลุ่ม เช่น อัตราการตาย หรือความล้มเหลวจากการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง จะใช้ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) แล้วจึงแปลงเป็นขนาดอิทธิพล

### 3.1 ประเมินความคล้อยคลึง

การประเมินความคล้อยคลึงด้วยการทดสอบทางสถิติที่นิยมใช้คือ Q-statistic ซึ่งอาศัยหลักการทดสอบไคสแควร์ หรือ Cochran Q test โดยตั้งสมมุติฐานว่าผลการศึกษาระหว่างงานวิจัยมีค่าไม่แตกต่างกัน ซึ่งต้องมีค่า  $p > 0.1$  หากไม่มีความแตกต่างของผลการศึกษาระหว่างงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์จะสามารถรวมผลที่ได้ในแต่ละงานเข้าด้วยกันด้วยการวิเคราะห์หาค่าประมาณผลรวม (pooled estimate) ต่อไป

### 3.2 การประมาณผลรวม

การวิเคราะห์หาค่าประมาณผลรวมค่าของงานวิจัยต่างๆสามารถใช้แบบจำลองทางสถิติได้ 2 รูปแบบ คือแบบอิทธิพลคงที่ (fix effect) ถ้าตั้งสมมุติฐานว่าทุกงานวิจัยมีอิทธิพลเหมือนกัน หากตั้งสมมุติฐานว่าทุกงานวิจัยไม่ได้มีอิทธิพลเหมือนกัน จะใช้อิทธิพลแบบสุ่ม (random effect)

### 3.3 การสรุปและนำเสนอรายงาน

นำผลการวิเคราะห์ข้อมูลมาสรุป และอภิปรายผลซึ่งรายงานการวิจัยจะอยู่ในรูปค่ากลางประมาณผลรวมขนาดอิทธิพล ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% โดยนำเสนอในรูปของกราฟที่เรียกว่า forest plot ซึ่งแสดงให้เห็นภาพความสัมพันธ์ได้ชัดเจนและเข้าใจง่าย

**ส่วนที่ 2** การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

### **รูปแบบการศึกษา**

การประเมินต้นทุน-ประสิทธิผล โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) วิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel จากมุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในการมารับการรักษาพยาบาล และมุมมองระบบสุขภาพ (health system perspective) หรือผู้ให้บริการ (social perspective) ซึ่งคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในการมารับการรักษาพยาบาล ภายใต้กรอบเวลาตลอดชีพ (lifelong time horizon)

### **ประชากร**

ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการรักษาทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง (CAPD) มาอย่างน้อย 3 เดือน โดยผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB จะถูกตัดออกจากการศึกษา

### **เทคโนโลยีและตัวเปรียบเทียบ**

การให้ยากกลุ่มยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน ได้แก่ ACEI หรือ ARB เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยากกลุ่มดังกล่าว

### **ผลลัพธ์ทางสุขภาพ**

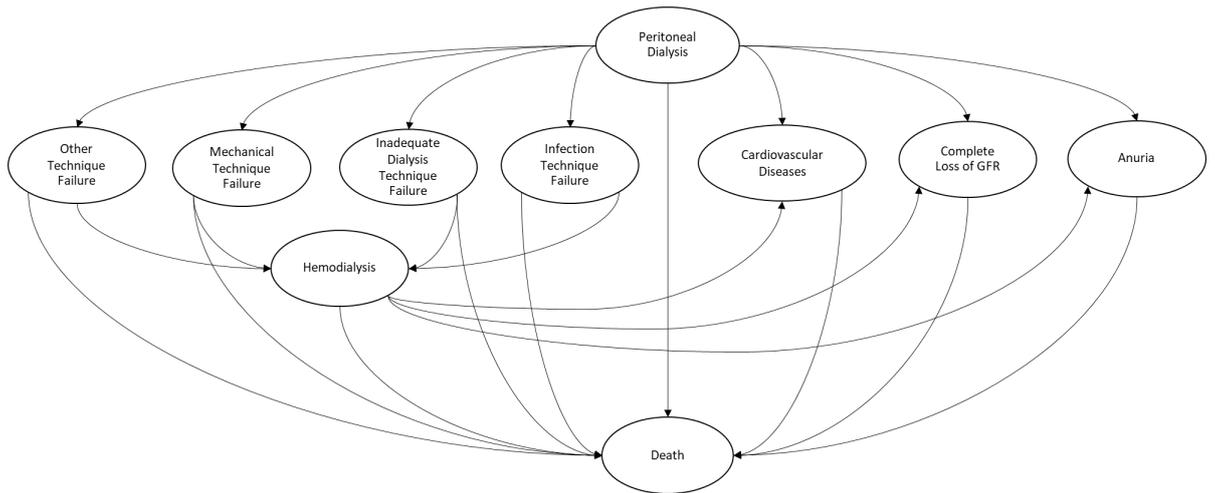
การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของอรรถประโยชน์ (utility) ในที่นี้คือปีสุขภาพ (quality-adjusted life years; QALYs) ซึ่งได้จากผลคูณระหว่างช่วงอายุขัย (life expectancy) และคะแนนอรรถประโยชน์

### **อัตราการปรับลด**

มีการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นในอนาคต ในอัตราร้อยละ 3 ต่อปี

### **โครงสร้างแบบจำลอง**

การประเมินต้นทุน-ประสิทธิผลในการศึกษานี้ กำหนดสถานะสุขภาพในแบบจำลอง Markov model จำนวน 3 สถานะซึ่งผู้วิจัยสร้างขึ้นร่วมกับการพิจารณาของผู้เชี่ยวชาญ โดยกำหนดให้มีการเปลี่ยนแปลงสถานะทุกๆ 1 ปี (1-year cycle length) และติดตามจนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองทั้งหมดเสียชีวิตลง (life time) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 สถานะทางสุขภาพในแบบจำลอง

### สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB สามารถชะลอการเสื่อมของเยื่อบุผนังช่องท้อง การทำงานของไตที่เหลืออยู่ รวมทั้งลดอัตราการล้มเหลวจากการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง และอัตราการเสียชีวิตได้ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากกลุ่มดังกล่าว

### ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ข้อมูลตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองประกอบด้วย 4 ส่วนหลักๆ คือ ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ ข้อมูลประสิทธิผลของการได้รับยากกลุ่ม ACEI และ ARB ข้อมูลต้นทุน และข้อมูลอรรถประโยชน์ โดยใช้ข้อมูลของประเทศไทย หรือข้อมูลที่ลักษณะประชากรใกล้เคียงกับประเทศไทย รายละเอียดดังต่อไปนี้

- ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพเกี่ยวกับอัตราการเกิดความล้มเหลวในการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง และอัตราการเสียชีวิตได้จากรายงานการลงทะเบียนการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (Thailand Renal Replacement Therapy Registry Report) โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และการเสียชีวิตจากผลของสถานะสุขภาพข้างต้นได้จากรายงานผลการวิจัยที่ศึกษาในประชากรไทย แยกตามเพศและอายุ (ตารางที่ 1)
- ข้อมูลประสิทธิผลของการใช้ยากกลุ่ม ACEI และ ARB ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed, Embase, Cochrane, Medline และ Google scholar โดยใช้คำสำคัญในการค้นคือ angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACEI], angiotensin receptor blockers [ARB], peritoneal membrane function, peritoneal dialysis โดยมีผลลัพธ์เป็นอัตราการล้มเหลวจากการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง และอัตราการเสียชีวิต (ตารางที่ 1)
- ข้อมูลต้นทุนในการศึกษานี้ใช้มุมมองทั้งทางสังคม และมุมมองทางระบบสุขภาพในการวิเคราะห์ จึงพิจารณาทั้งต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) เช่น ค่าจัดตั้งหน่วยบริการล้างไต ค่ายา ค่ารักษาพยาบาล ค่าหัตถการ และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) เช่น ค่าเดินทางมาโรงพยาบาล ค่าอาหาร ค่าที่พัก และค่าเสียโอกาสเนื่องจากการขาดงาน ทั้งนี้ไม่พิจารณานำต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) อันเกิดจากความเจ็บป่วยมาใช้คำนวณเนื่องจากได้รับพิจารณาอยู่ในผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปปีสุขภาวะแล้ว โดยการวิเคราะห์ที่ใช้

มุมมองทางสังคมนั้น ใช้ต้นทุนทุกชนิดที่กล่าวมาข้างต้นในการวิเคราะห์ ในขณะที่การวิเคราะห์โดยใช้มุมมองทางระบบสุขภาพนั้นคิดเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์เท่านั้น ต้นทุนจะปรับมาเป็นต้นทุนปีปัจจุบัน (ปี 2562) โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค

- ข้อมูลอัตราประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม (ตารางที่ 1)

#### การวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูล

เปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลที่เปลี่ยนแปลงไปโดยในกรณีที่ต้นทุนประสิทธิผลเพิ่มขึ้น จะทำการคำนวณและนำเสนอข้อมูลเป็นต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio)

$$ICER = \frac{\text{total cost}_{\text{RAS inhibitor}} - \text{total cost}_{\text{non-RAS inhibitor}}}{\text{QALY}_{\text{RAS inhibitor}} - \text{QALY}_{\text{non-RAS inhibitor}}}$$

#### การวิเคราะห์ความไว

วิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis; PSA) โดยใช้เทคนิค Monte Carlo simulation ซึ่งกำหนดค่าการกระจายของตัวแปรตามความเหมาะสม จากนั้นการจำลองผลลัพธ์ซ้ำกัน 1,000 ครั้ง และหาต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาในกลุ่ม ACEI และ ARB กับการไม่ได้รับยาในกลุ่มดังกล่าว ภายใต้มุมมองทางสังคม และนำเสนอเป็น cost-effectiveness scatter plot และ cost-effectiveness acceptability curve เพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับตัดสินใจ

ตารางที่ 1 ความน่าจะเป็น และคุณภาพชีวิตสำหรับการวิเคราะห์

Transition Probability	Base value	SE	distribution	Ref
Annual probability of switching from PD to HD	0.07	0.020	Beta	(29)
Annual probability of infection technique failure among PD patients	0.20	0.010	Beta	(30, 31)
Annual probability of inadequate dialysis technique failure among PD patients	0.06	0.006	Beta	(30, 31)
Annual probability of mechanical technique failure among PD patients	0.06	0.006	Beta	(30, 31)
Annual probability of other technique failure among PD patients	0.03	0.004	Beta	(30, 31)
Annual probability of cardiovascular disease among PD patients	0.07	0.005	Beta	(32)
Annual probability of complete loss of GFR among PD patients	0.13	0.013	Beta	(33)
Annual probability of anuria among PD patients	0.18	0.019	Beta	(34)
Annual rate of hospitalization among PD patients	0.80	0.063	Gamma	(35)
Annual probability of cardiovascular disease among HD patients	0.13	0.008	Beta	(36)
Annual probability of complete loss of GFR among HD patients	0.13	0.010	Beta	(33)
Annual probability of anuria among HD patients	0.23	0.032	Beta	(37)
Annual rate of hospitalization among HD patients	0.71	0.060	Gamma	(35)
Annual probability of dying among PD patients				
PD duration 3-12 months	0.05	0.011	Beta	(38)
PD duration 12-24 months	0.07	0.014		
PD duration 24-36 months	0.15	0.026		
PD duration 36-48 months	0.18	0.039		
PD duration 48-60 months	0.24	0.046		
PD Duration 60-120 months	0.22	0.044		
Annual probability of dying among HD patients				
HD duration 3-12 months	0.17	0.015	Beta	(38)
HD duration 12-24 months	0.16	0.016		
HD duration 24-36 months	0.19	0.022		
HD duration 36-48 months	0.16	0.026		
PD duration 48-60 months	0.24	0.046		
PD Duration 60-120 months	0.22	0.044		
Annual rate of hospitalization among complete loss of GFR patient	0.37	0.049	Gamma	(39)
Annual rate of Peritonitis among PD patient	0.47	0.008	Gamma	(40)
Annual probability of dying among infection technique failure patients	0.17	0.008	Beta	(31)
Annual probability of dying among inadequate dialysis failure patients	0.12	0.011	Beta	(31)
Annual probability of dying among mechanical failure patients	0.11	0.011	Beta	(31)
Annual probability of dying among other technique failure patients	0.22	0.018	Beta	(31)
Annual probability of dying among PD patients with cardiovascular disease	0.26	0.015	Beta	(32)
Annual probability of dying among PD patients with anuria	0.23	0.042	Beta	(41)
Annual probability of dying among PD patients with complete loss of GFR	0.18	0.009	Beta	(33)
Annual probability of dying among PD patients during hospitalization	0.08	0.010	Beta	(42)
Factor associated with survival in peritoneal dialysis patient	Mean (SD)	SE	Distribution	Ref
GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) at start peritoneal dialysis	7.5	3.3	Normal	(43)
Decline rate of GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) per month	0.13	0.23	Normal	(43)
Ultrafiltration rate (mL/day) at start peritoneal dialysis	800	200	Normal	(44)

Decline rate of Ultrafiltration (mL/day) per year	138	33	Normal	(8)
Urine output (mL/day) at start peritoneal dialysis	670	201	Normal	(45)
Decline rate of urine output (mL/day) per year	242	72.6	Normal	(45)
Age (year) at start peritoneal dialysis	56	13	Normal	(46)
Risk coefficient for baseline hazard	RR	95%CI	Distribution	Ref
Risk increased per 1 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> GFRs decline	1.91	1.43, 2.56	LogNormal	(43)
Risk increased per 100 mL/day ultrafiltration decline	1.20	1.003, 1.44	LogNormal	(44)
Risk increased per 250 mL/day urine output decline	1.36	1.20, 1.52	LogNormal	(45)
Risk increased for every 5 years age	1.14	1.13, 1.15	LogNormal	(46)
Efficacy of RAAS blockade treatment	RR	95%CI	Distribution	Ref
Relative risk for prevent GFR decline in PD patients	0.82	0.17, 1.47	Normal	(47)
Relative risk for prevent all-cause mortality in PD patients	0.47	0.43, 0.51	LogNormal	(32, 48)
Relative risk for prevent anuria in PD patients	0.62	0.41, 0.95	LogNormal	(47)
Relative risk for prevent CVD in PD patients	0.84	0.76, 0.93	LogNormal	(32)
Direct Medical Cost	Mean	SD	Distribution	Ref
Cost of dressing Set per year	4140	828	Gamma	Survey
Cost of peritonitis Treatment per episode	4895	979	Gamma	Survey
Cost of drug for comorbidities per year	45406	9081	Gamma	Survey
Cost of doctor fee per visit	120	24	Gamma	Survey
Cost of Admission per episode	22037	4407	Gamma	Survey
Cost of Dialysate solution per year	210508	42102	Gamma	Survey
Cost of Catheter change per year	4200	840	Gamma	Survey
Cost of Temporary HD per session	2000	400	Gamma	Survey
Cost of Laboratory test per year	2160	432	Gamma	Survey
Cost of Maintenance HD Cost per year	461462	92292	Gamma	Survey
Cost of HD complication per year	218587	43717	Gamma	Survey
Utility parameters	Mean	SD	Distribution	Ref
Utility for PD without complication	0.80	0.22	Beta	Survey
Utility for HD without complication	0.71	0.17	Beta	Survey
Utility disable in infection complication	-0.03	0.02	Beta	Survey
Utility disable in CVD complication	-0.17	0.12	Beta	(49)
Utility disable in full loss GFR or Anuria	-0.04	0.02	Beta	(50)

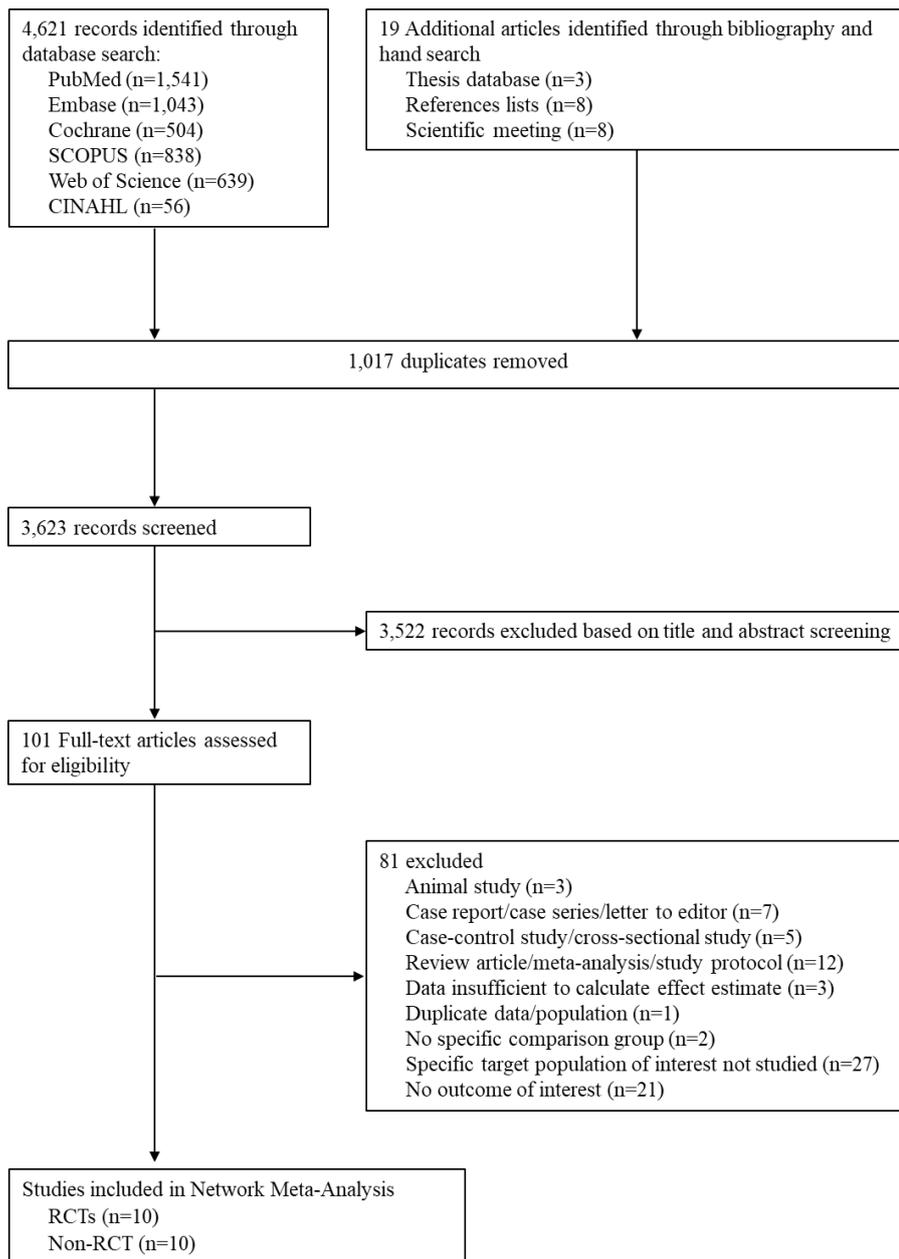
Transition Probability	Base value	SE	distribution
Annual probability of technique failure among PD patients	0.038	0.002	Beta
Annual probability of cardiovascular disease among PD patients	0.056	0.038	Beta
Annual probability of anuria among PD patients	0.068	0.028	Beta
Annual probability of dead among PD patients	0.092	0.003	Beta
Annual probability of cardiovascular disease among technique failure patients	0.140	0.031	Beta
Annual probability of anuria among technique failure patients	0.121	0.031	Beta
Annual probability of dead among technique failure patients	0.090	0.004	Beta
Risk factor associated with mortality	RR	95%CI	Distribution
Relative risk for Cardiovascular disease in dialysis patient	1.40	1.25, 1.57	LogNormal
Relative risk for anuria in dialysis patient	1.81	1.23, 2.65	LogNormal
Efficacy of RAAS blockade treatment			Distribution
Relative risk for prevent all-cause mortality in PD patients	0.47	0.43, 0.51	LogNormal
Relative risk for prevent anuria in PD patients	0.62	0.41, 0.95	LogNormal
Relative risk for prevent CVD in PD patients	0.84	0.76, 0.93	LogNormal
Direct Medical Cost			Distribution
Annual cost of Maintenance PD per year	181872	22848	Gamma
Annual cost of Maintenance technique failure per year	194400	50400	Gamma
Annual cost of cardiovascular disease treatment	48575	35217	Gamma
Annual cost of RAAS blockade treatment	5394	3337	Gamma
Utility parameters			Distribution
Utility for PD without complication	0.83	0.23	Beta
Utility for Technique failure without complication	0.81	0.17	Beta
Utility disable in CVD complication	-0.16	0.04	Beta
Utility disable in full loss GFR or Anuria	-0.22	0.04	Beta

## ผลการทดลอง

**ส่วนที่ 1** การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายประสิทธิผลของยา ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วย ล้างไตทางช่องท้อง

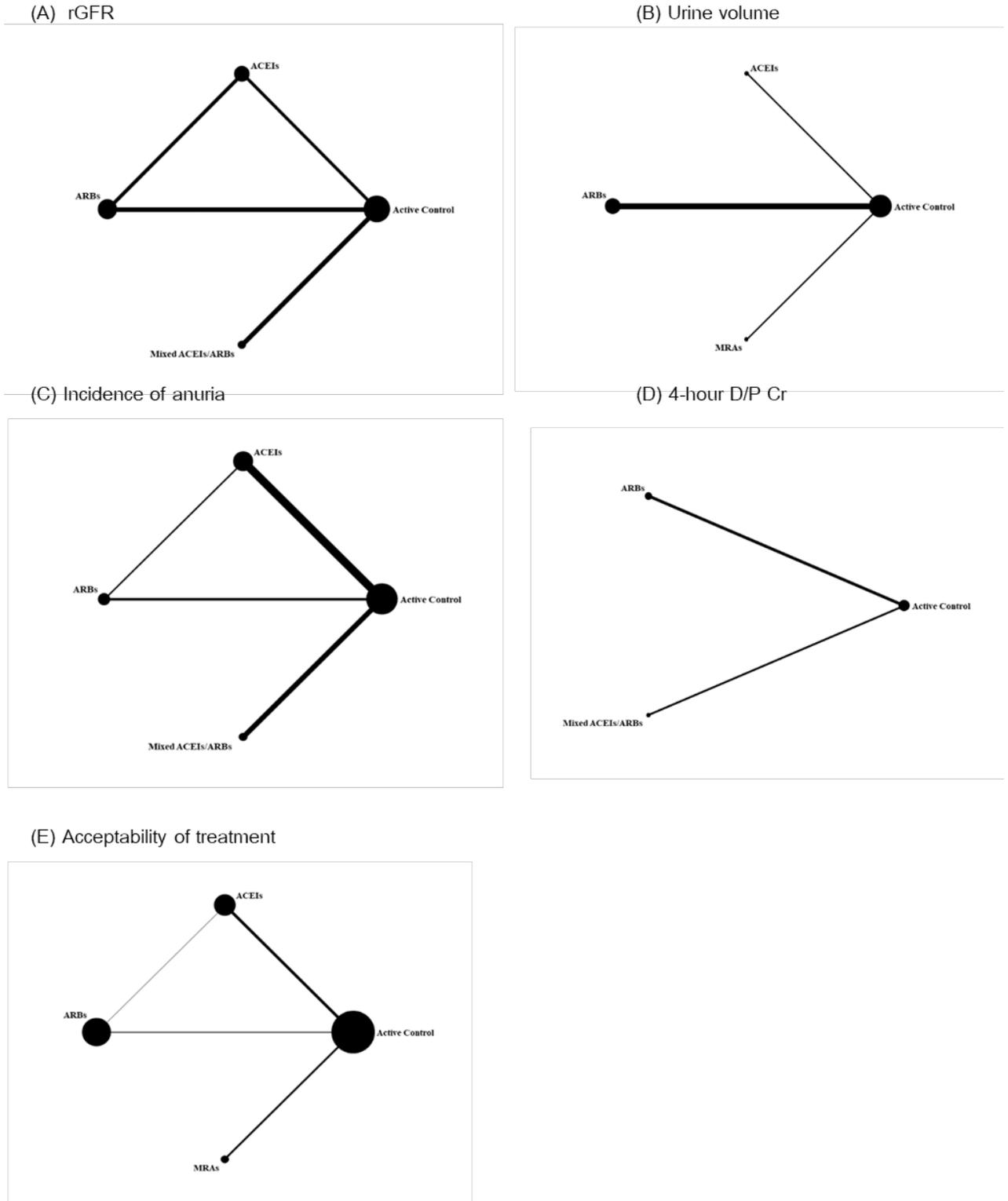
### ผลการสืบค้นข้อมูล และการคัดเลือกการศึกษา

จากการสืบค้นข้อมูลผ่านทางฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, EMBASE, Cochrane, SCOPUS, Web of Science, CINAHL และฐานข้อมูลอื่นๆ ได้แก่ ฐานข้อมูลวิทยานิพนธ์ เอกสารอ้างอิง งานประชุม วิชาการ พบว่ามีการศึกษาที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 4,640 ฉบับ หลังจากนั้นทำการจากคัดเลือกงานวิจัยโดยการ อ่านชื่อเรื่อง และบทคัดย่อ รวมถึงคัดงานวิจัยที่เข้าช้อนออกทำให้เหลืองานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกจำนวน 101 ฉบับ จากนั้นผู้วิจัยทำการอ่านงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกเข้ามาอย่างละเอียด โดยใช้เกณฑ์การคัด เข้า และเกณฑ์การคัดออกของงานวิจัยตามที่กำหนดไว้ทำให้ได้งานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ผลการศึกษา จำนวน 20 ฉบับ แบ่งเป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม จำนวน 10 ฉบับ และงานวิจัยเชิง ทดลองที่ไม่มีการสุ่ม หรืองานวิจัยเชิงสังเกตจำนวน 10 ฉบับ (ดังแสดงในภาพที่ 1)



ภาพที่ 2 แผนภาพการสืบค้นข้อมูล และการคัดเลือกงานวิจัย

จากการศึกษาที่คัดเลือกเข้ามาพบว่าเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างยากกลุ่ม ACEIs และกลุ่มควบคุมจำนวน 4 ฉบับ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยากกลุ่ม ARBs และกลุ่มควบคุมจำนวน 5 ฉบับ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง spironolactone กับกลุ่มควบคุมจำนวน 2 ฉบับ การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยากกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs กับกลุ่มควบคุมจำนวน 7 ฉบับ และเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยากกลุ่ม ACEIs กับกลุ่ม ARBs จำนวน 2 ฉบับ (ดังแสดงในภาพที่ 2)



ภาพที่ 3 แผนภาพ network plot แสดงการเปรียบเทียบยาในแต่ละกลุ่ม ตามผลลัพธ์หลักของการศึกษา

การศึกษาทั้งหมด 20 การศึกษา มีผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่ถูกนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด 3,789 ราย โดยมีอายุอยู่ในช่วง 40-67 ปี ค่าการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (residual Glomerular filtration rate; rGFR) อยู่ในช่วง 0.6-8.4 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยอยู่ในช่วง 7 วัน ถึง 66 เดือน สำหรับข้อมูลพื้นฐานอื่นๆของการศึกษาดังแสดงใน [ตารางที่ 2](#)

## ผลของยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการทำงานของไตที่เหลืออยู่

จากผลการวิเคราะห์ห้กิมานพบว่ายาในกลุ่ม ACEIs และ ARBs มีประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของค่า rGFR ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมโดยมีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานอยู่ในช่วง 0.45-0.55 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงในตารางที่ 3) โดยพบว่าผลของการชะลอการลดลงของการทำงานของไตของยากลุ่มดังกล่าวจะพบได้ในกรณีที่มีการติดตามผลการรักษาที่นานกว่า 12 เดือนขึ้นไป โดยมีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานอยู่ในช่วง 0.41-0.76 แต่ไม่พบผลดังกล่าวในการศึกษาที่มีระยะเวลาติดตามผลที่น้อยกว่า 12 เดือน (ดังแสดงในรูปที่ 4) อย่างไรก็ตามไม่พบว่ายากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนมีผลต่อการชะลอการลดลงของปริมาณปัสสาวะในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่ม ACEIs สามารถลดอัตราการเกิดการไม่มีปัสสาวะออก (anuria) ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้โดยมีค่า odd ratio อยู่ที่ 0.62 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ในช่วง 0.41 ถึง 0.95)

## ผลของยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการทำงานของผนังเยื่อช่องท้อง

จากผลการวิเคราะห์ห้กิมานพบว่าการใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs สามารถชะลอการเสื่อมของผนังช่องท้องไตโดยมีค่าอัตราส่วนของค่าครีเอตินินในน้ำยาล้างไตต่อค่าครีเอตินินในเลือด (dialysate to plasma creatinine ratio; D/P Cr ratio) ลดลงโดยมีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานเท่ากับ -1.60 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ในช่วง -2.16 ถึง -1.04) ซึ่ง D/P Cr ratio ในขณะเดียวกันยากลุ่มดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการกำจัดน้ำส่วนเกินใน 4 ชั่วโมง (4 hour ultrafiltration; UF) เพิ่มขึ้นโดยมีผลต่างค่าเฉลี่ยมาตรฐานเท่ากับ 1.36 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ในช่วง 0.02 ถึง 2.70)

## ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยของยายับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน

ผลการวิเคราะห์ห้กิมานพบว่ายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ไอแห้ง ความดันโลหิตต่ำ วิงเวียน และการติดเชื้ในช่องท้อง รวมถึงการหยุดยาจากทุกสาเหตุ ไม่แตกต่างกันกับกลุ่มเปรียบเทียบ (ดังแสดงในตารางที่ 3 และตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามรายงานผลจากการศึกษา 1 ฉบับ (51) พบว่ายา spironolactone ทำให้เกิดภาวะเต้านมโตในเพศชาย (gynaecomastia) มากกว่ากลุ่มควบคุม 6.4 เท่า (OR 6.40; 95% CI 1.37 to 29.92)

## ผลการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

จากผลการวิเคราะห์ความไวของการศึกษาพบว่าผลการศึกษาด้านอุบัติการณ์การเกิดภาวะปัสสาวะไม่ออก การกำจัดน้ำส่วนเกิน การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และการหยุดยาจากทุกสาเหตุไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อทำการวิเคราะห์ความไวโดยการตัดการศึกษาจากประเทศจีน การศึกษารูปแบบข้ามสลับ (cross-over design) และการศึกษาที่ให้การรักษาด้วยยากลุ่ม ACEIs ผสมกับยากลุ่ม ARBs อย่างไรก็ตามพบว่ายากลุ่ม ARBs เป็นยากลุ่มเดียวที่ยังคงมีผลต่อการชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ และยังมีผลต่อการชะลอการลดลงของปริมาณปัสสาวะโดยมีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย

มาตรฐานเท่ากับ 3.19 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 2.51 ถึง 3.87) เมื่อวิเคราะห์โดยการตัดการศึกษาที่ทำในประเทศจีนออก นอกจากนี้ผลการวิเคราะห์โดยการตัดการศึกษารูปแบบข้ามสลับ และการศึกษาที่ให้การด้วยยากลุ่ม ACEIs ผสมกับยากลุ่ม ARBs ออกพบว่าการวิเคราะห์ดังกล่าวไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า D/P Cr ratio และ 4-hour UF ในขณะที่เดียวกันพบว่าเมื่อทำการตัดการศึกษารูปแบบข้ามสลับออกทำให้ยาในกลุ่ม ACEIs สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงคือไอแห้งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### **ผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของผลการศึกษา (Heterogeneity) และอคติในการตีพิมพ์**

จากผลการวิเคราะห์ความแตกต่างของผลการศึกษาพบว่าผลลัพธ์ที่ทำการวิเคราะห์ส่วนใหญ่มีความแตกต่างของผลการศึกษาดำ ยกเว้นผลลัพธ์การศึกษาด้านปริมาณบัสสวาระ ไอแห้ง และการหยุดยาจากทุกสาเหตุที่มีความแตกต่างของผลการศึกษาสูง ( $I^2 \geq 0.16$ ) อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ meta-regression ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรพื้นฐานของการศึกษา หรือลักษณะของประชากรในการศึกษากับการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต ปริมาณบัสสวาระ อัตราการเกิดภาวะบัสสวาระไม่ออก และการหยุดยาจากทุกสาเหตุ

นอกจากนั้นการตรวจความสอดคล้อง (inconsistency) ระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อม โดยวิธี loop-specific and node-splitting ไม่พบความไม่สอดคล้องกันระหว่างหลักฐานทางตรงและหลักฐานทางอ้อมในการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย รวมถึงการตรวจอคติในการตีพิมพ์โดยวิธี funnel plots พบว่าไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ในทุกผลลัพธ์ของการศึกษายกเว้นผลลัพธ์ด้านการเปลี่ยนแปลงปริมาณบัสสวาระ

ตารางที่ 2 แสดงรายละเอียดของการศึกษา และกลุ่มประชากรในการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

Author, Year	Design	Country Enrollment	Sample Size	Intervention	Control	Mean Age $\pm$ SD, Year	Female, N (%)	Mean rGFR $\pm$ SD, mL/min	Mean Urine Volume $\pm$ SD, mL/day	PD Modality	Follow-Up Period, Mean $\pm$ SD	Risk of Bias
Favazza et al, 1992 (52)	RCT: open label, crossover study	Italy	9	Enalapril (40 mg/day)	Nifedipine (60 mg/day), Clonidine (0.45mg/day)	64.0 $\pm$ 5.4	3 (33.3)	3.9 $\pm$ 0.8	NR	CAPD	14 days	1/8
Moist et al, 2000 (53)	Non-RCT: prospective cohort study	USA	1,032	ACEI user	Non-ACEI users	55.5 $\pm$ 14.6	490 (47.5)	7.5 $\pm$ 2.7 <sup>b</sup>	NR	CAPD, APD	11.9 $\pm$ 1.7 months	7/9
Johnson et al, 2003 (54)	Non-RCT: prospective cohort study	Australia	146	ACEI users	Non-ACEI users	54.8 $\pm$ 16.3	83 (56.8)	4.9 $\pm$ 2.3 <sup>b</sup>	NR	CAPD, APD	20.5 $\pm$ 14.8 months	7/9
Li et al, 2003 (55)	RCT: open-label, parallel study	Hong Kong	60	Ramipril (5 mg/day)	Active control	58.6 $\pm$ 12.1	22 (36.7)	3.6 $\pm$ 2.0 <sup>b</sup>	NR	CAPD	12 months	3/8
Phakdeekitcharoen et al, 2004 (56)	RCT: open label, crossover study	Thailand	21	Candesartan (8 mg/day)	Enalapril (10 mg/day)	44.8 $\pm$ 10.1	7 (33.3)	2.0 $\pm$ 2.4	NR	CAPD	1 months	1/8
Suzuki et al, 2004 (57)	RCT: open-label, parallel study	Japan	34	Valsartan (40-80 mg/day)	Active control	63.5 $\pm$ 3.5	16 (47.0)	4.3 $\pm$ 1.7 <sup>b</sup>	1045.0 $\pm$ 220.6	CAPD	24 months	3/8
Rojas-Campos et al, 2005 (58)	Non-RCT: quasi experimental (crossover) study	Mexico	20	Losartan (50-200 mg/day)	Prazosin (2-6 mg/day), verapamil (80-240 mg/day)	42.9 $\pm$ 16.6	4 (20.0)	NR	NR	CAPD	7 days	1/8
Wang et al, 2005 (59)	RCT: open-label, parallel study	China	32	Valsartan (40-80 mg/day)	Active control	42.0 $\pm$ 11.5	12 (35.3)	4.9 $\pm$ 2.2 <sup>b</sup>	1085 $\pm$ 696.3	CAPD	28 $\pm$ 13 months	1/8
Furuya et al, 2006 (60)	Non-RCT: quasi experimental (crossover) study	Japan	8	Candesartan (8 mg/day)	Active control	66.8 $\pm$ 8.8	4 (50.0)	NR	1035 $\pm$ 383.5	CAPD, APD	3 months	1/8
Jearnsujitwimol et	Non-RCT: quasi	Thailand	7	Candesartan (8-16	Active control	62.0 $\pm$ 3.6	2 (28.6)	0.6 $\pm$ 0.4	16.9 $\pm$ 8.2	CAPD	12 weeks for	1/8

al, 2006 (23)	experimental (crossover) study			mg/day)							treatment, 6 week for control	
Zhong et al, 2007 (61)	RCT: open-label, parallel study	China	44	Irbesartan (300 mg/day)	Active control	44.0 ± 14.6	14 (31.8)	4.5 ± 2.7 <sup>b</sup>	1255 ± 425.1	CAPD	12 months	1/8
Wontanawatot et al, 2009 (24)	RCT: open-label, parallel study	Thailand	46	Enalapril (40 mg/day)	Active control	48.1 ± 12.0	25 (54.3)	NR	NR	CAPD	6 months	1/8
Jing et al, 2010 (62)	Non-RCT: retrospective cohort study	China	66	ACEI/ARB users	Non-ACEI/ARB users	52.5 ± 12.2	24 (36.4)	4.6 ± 2.7	NR	CAPD	12 months	6/9
Kolesnyk et al, 2011 (63)	Non-RCT: prospective cohort study	Netherland	452	ACEI/ARB users	Non-ACEI/ARB users	50.8 ± 10.6	154 (34.1)	4.9 ± 2.4 <sup>b</sup>	NR	Not specified	3 years	8/9
Basturk et al, 2012 (64)	Non-RCT: prospective cohort study	Turkey	43	ACEI users	Non-ACEI users	40.2 ± 18.7	19 (44.2)	NR	332 ± 476.3	CAPD	6 months	6/9
Reyes-Marín et al, 2012 (65)	RCT: open-label, parallel study	Mexico	60	Enalapril (10 mg/day)	Losartan (50 mg/day)	45.8 ± 19.0	24 (40.0)	3.9 ± 1.8	NR	APD	12 months	1/8
Ito et al, 2014 (51)	RCT: open-label, parallel study	Japan	158	Spironolactone (25 mg/day)	Active control	56.5 ± 13.4	45 (28.5)	NR	1009.2 ± 762.2	Not specified	24 months	3/8
Szeto et al, 2015 (66)	Non-RCT: retrospective cohort study	Hong Kong	645	ACEI/ARB users	Non-ACEI/ARB users	57.2 ± 12.7	286 (44.3)	3.7 ± 2.3 <sup>b</sup>	NR	CAPD	66.3 ± 34.7 months	7/9
Yongsiri et al, 2015 (67)	RCT: double-blind, crossover study	Thailand	20	Spironolactone (25 mg/day)	Placebo	52.4 ± 12.4	12 (60.0)	NR	895.0 ± 582.0	CAPD	1 months	3/8
Shen et al, 2017 (68)	Non-RCT: retrospective cohort study	USA	886	ACEI/ARB users	Non-ACEI/ARB users	65.5 ± 13.6	390 (44.0)	8.4 ± 4.8 <sup>b</sup>	991.6 ± 648.8	CAPD, CCPD	12.0 ± 10.8 months	8/9

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์หลักของการศึกษาจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ และการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่าย

Treatment Comparison <sup>a</sup>	Findings from RCTs					Findings from RCTs and Non-RCTs					SOE
	No. of Studies Included	Pairwise Meta-Analysis			Network Meta-Analysis <sup>c</sup>	No. of Studies Included	Pairwise Meta-Analysis			Network Meta-Analysis <sup>d</sup>	
		Effect Estimate (95% CI)	I <sup>2</sup> (P-Value)	τ <sup>2</sup>	Effect Estimate (95% CI)		Effect Estimate (95% CI)	I <sup>2</sup> (P-Value)	τ <sup>2</sup>	Effect Estimate (95% CI)	
<b>Change in rGFR, mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>											
ACEIs	2 (62)	0.17 (-0.80 to 1.15)	70% (0.069)	0.353	SMD 0.52 (-0.07 to 1.11)	2 (62)	0.17 (-0.80 to 1.15)	70% (0.069)	0.353	SMD 0.55 (0.06 to 1.04)	Low
ARBs	3 (104)	0.82 (0.17 to 1.47)	59% (0.086)	0.195	SMD 0.62 (0.10 to 1.14)	3 (104)	0.82 (0.17 to 1.47)	59% (0.086)	0.195	SMD 0.62 (0.19 to 1.04)	Low
Mixed ACEIs/ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	2 (711)	0.41 (0.25 to 0.57)	0% (0.620)	<0.001	SMD 0.45 (0.03 to 0.86)	Insufficient
<b>Change in Urine Volume, mL/day</b>											
ACEIs	NA	NA	NA	NA	NA	1 (43)	SMD 0.20 (-0.45 to 0.86)	NA	NA	SMD 0.20 (-2.39 to 2.80)	Insufficient
ARBs	3 (112)	SMD 1.38 (-0.07 to 2.82)	91% (<0.001)	1.466	SMD 1.39 (-0.29 to 3.08)	4 (120)	SMD 1.07 (-0.07 to 2.21)	87% (<0.001)	1.164	SMD 1.08 (-0.25 to 2.41)	Low
MRAs	1 (20)	SMD -0.24 (-0.86 to 0.39)	NA	NA	SMD -0.24 (-3.11 to 2.63)	1 (20)	SMD -0.24 (-0.86 to 0.39)	NA	NA	SMD -0.24 (-2.83 to 2.35)	Insufficient
<b>Incidence of Anuria</b>											
ACEIs	1 (60)	OR 0.58 (0.36 to 0.94)	NA	NA	OR 0.62 (0.41 to 0.95)	4 (1,265)	OR 0.69 (0.57 to 0.83)	0.0% (0.436)	<0.001	OR 0.69 (0.57 to 0.83)	Low
ARBs	2 (76)	OR 0.89 (0.45 to 1.73)	0.0% (0.903)	<0.001	OR 0.77 (0.46 to 1.29)	2 (76)	OR 0.89 (0.45 to 1.73)	0.0% (0.724)	<0.001	OR 0.81 (0.51 to 1.31)	Low
Mixed ACEIs/ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	2 (1,338)	OR 0.88 (0.75 to 1.03)	0.0% (0.409)	<0.001	OR 0.88 (0.75 to 1.03)	Insufficient
<b>Change in D/P Cr Ratio</b>											
ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	2 (28)	SMD 0.04 (-0.48 to 0.57)	0.0% (0.957)	<0.001	SMD 0.04 (-0.48 to 0.57)	Insufficient
Mixed ACEIs/ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	1 (66)	SMD -1.60 (-2.16 to -1.04)	NA	NA	SMD -1.60 (-2.16 to -1.04)	Insufficient
<b>Acceptability of Treatment</b>											
ACEIs	3 (131)	OR 1.57 (0.52 to 4.71)	26.4% (0.257)	0.266	OR 1.49 (0.59 to 3.80)	4 (185)	OR 0.93 (0.26 to 3.26)	59.0% (0.062)	0.897	OR 0.93 (0.37 to 2.37)	Low
ARBs	3 (116)	OR 1.12 (0.23 to 5.43)	0.0% (0.831)	<0.001	OR 1.21 (0.29 to 5.09)	6 (151)	OR 1.08 (0.29 to 3.99)	0.0% (0.996)	<0.001	OR 1.06 (0.29 to 3.84)	Low
MRAs	2 (178)	OR 1.46 (0.75 to 2.84)	0.0% (0.850)	<0.001	OR 1.45 (0.59 to 3.57)	2 (178)	OR 1.46 (0.75 to 2.84)	0.0% (0.850)	<0.001	OR 1.42 (0.40 to 5.05)	Low

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

Treatment Comparison	No. of Studies	No. of Participants	Effect Estimate (95% CI)	P Value	Heterogeneity			
					Q Statistic	P Value	I <sup>2</sup> (95% CI)	τ <sup>2</sup>
<b>Dry cough</b>								
ACEIs vs. active control	3	176	OR 5.38 (0.34 to 85.78)	0.234	5.29	0.071	62% (0-89)	3.726
ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	2	81	OR 0.34 (0.01 to 9.76)	0.525	3.78	0.052	74% (44-88)	4.409
<b>Hypotension</b>								
ACEIs vs. active control	1	54	OR 0.58 (0.03 to 9.74)	0.702	NA	NA	NA	NA
ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	1		OR 1.25 (0.37 to 4.28)	0.722	NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Dizziness</b>								
ACEIs vs. active control	1	60	OR 6.56 (0.31 to 136.92)	0.225	NA	NA	NA	NA
ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	1	20	OR 2.11 (0.18 to 25.35)		NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (ต่อ)

Treatment Comparison	No. of Studies	No. of Participants	Effect Estimate (95% CI)	P Value	Heterogeneity			
					Q Statistic	P Value	I <sup>2</sup> (95% CI)	τ <sup>2</sup>
<b>Gynaecomastia</b>								
ACEIs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	1	158	OR 6.40 (1.37 to 29.92)	0.018	NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Peritonitis</b>								
ACEIs vs. active control	3	176	OR 0.79 (0.34 to 1.84)	0.578	1.40	0.497	0% (0-90)	<0.001
ARBs vs. active control	1	34	OR 0.60 (0.11 to 3.21)	0.551	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	1	158	OR 0.96 (0.44 to 2.06)	0.909	NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	1	60	OR 1.22 (0.36 to 4.17)	0.754	NA	NA	NA	NA
<b>Hospitalisation</b>								
ACEIs vs. active control	1	60	OR 1.14 (0.41 to 3.17)	0.795	NA	NA	NA	NA
ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRAs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mixed ACEIs/ARBs vs. active control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ACEIs vs. ARBs	1	60	OR 1.17 (0.54 to 2.57)	0.754	NA	NA	NA	NA

รูปที่ 4 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต (rGFR) แบ่งตามระยะเวลาการรักษา

(ก) การเปลี่ยนแปลงของ rGFR ที่ระยะเวลาการรักษาน้อยกว่า 6 เดือน และที่ระยะเวลาการรักษา ระหว่าง 6 ถึง 12 เดือน

Duration of Treatment <6 Months				
Duration of Treatment ≥6, <12 Months	ACEIs	0.10 (-0.28 to 0.47)	NA	-0.13 (-0.51 to 0.25)
	0.18 (-0.66 to 1.02)	ARBs	NA	-0.22 (-0.66 to 0.21)
	NA	NA	Mixed ACEIs/ARBs	NA
	0.84 (-0.00 to 1.69)	0.66 (-0.06 to 1.39)	NA	Active Control

(ข) ผลการเปลี่ยนแปลงของ rGFR ที่ระยะเวลาการรักษาน้อยกว่า 12 เดือน และที่ระยะเวลาการรักษามากกว่า 12 เดือน

Duration of Treatment <12 Months				
Duration of Treatment ≥12 Months	ACEIs	0.01 (-0.70 to 0.71)	NA	0.51 (-0.20 to 1.22)
	0.06 (-0.35 to 0.47)	ARBs	NA	0.50 (0.20 to 1.20)
	0.35 (-0.10 to 0.80)	0.29 (-0.11 to 0.68)	Mixed ACEIs/ARBs	NA
	0.76 (0.34 to 1.18)	0.70 (0.34 to 1.06)	0.41 (0.25 to 0.57)	Active Control

**โครงการที่ 2** ผลการศึกษาการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยาขับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง

**ผลการวิเคราะห์กรณีหลัก**

จากการวิเคราะห์ผลของการใช้ยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการลดลงของการทำงานของไตพบว่าต้นทุนของการป้องกันการลดลงของ rGFR 1 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร เท่ากับ 4563 บาทต่อปี (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของการป้องกันการลดลงของ rGFR 1 หน่วยของยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน

	RAAS Blockade	Control	Incremental
Mean rGFR	1.68	1.04	0.64
Treatment cost	4,380	1,460	2,920
Cost per 1 Unit of rGFR preserve (Thai Bath)			4,563

สำหรับการวิเคราะห์กรณีหลักโดยใช้ Markov model เมื่อคำนวณแบบที่ปรับลดในอัตราร้อยละ 3 ต่อปี การใช้ยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนมีต้นทุนที่สูงกว่าการไม่ใช้ยา โดยต้นทุนตลอดชีพรวมค่าใช้จ่ายในการล้างไตทางช่องท้องที่ปรับลดแล้วของยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนเท่ากับ 12,335,182 บาท และกลุ่มที่ไม่ใช้ยาเท่ากับ 11,699,208 บาท อายุคาดของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาโดยไม่ปรับลดตามค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 10.45 ปี และอายุคาดของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช้ยาโดยไม่ปรับลดตามค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 8.20 ปี เมื่อคำนวณเป็นอายุคาดที่ปรับลดตามค่าอรรถประโยชน์ (Quality-adjusted life year; QALYs) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับ 7.76 ปี และผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเท่ากับ 6.09 ปี ทำให้เมื่อคำนวณอายุคาดส่วนเพิ่มและต้นทุนของยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนเทียบกับกลุ่มไม่ใช้ยาเท่ากับ 1.67 ปี และ 635,974 บาทตามลำดับ เมื่อคำนวณค่าดังกล่าวมา incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาจะได้เท่ากับ 379,798 บาทต่อ 1 QALYs (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของยากดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรน

Deterministic Results	Treatment	Control	Incremental
QALYs	7.76	6.09	1.67
Costs	12,335,182	11,699,208	635,974
ICUR			379,798

**การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) และการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)**

ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยการเปลี่ยนรูปแบบการล้างไตจากการล้างไตแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (CAPD) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์หลักเป็นการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องล้างไตอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis; APD) พบว่าค่า ICUR เพิ่มขึ้นจาก 379,798 บาทต่อ 1 QALYs เป็น 431,676 บาทต่อ 1 QALYs นอกจากนี้การเปลี่ยน

จากน้ำยาล้างไตที่มีส่วนผสมของกลูโคสไปเป็น Icodextrin พบว่าค่า ICUR เพิ่มขึ้นจาก 379,798 บาทต่อ 1 QALYs เป็น 568,655 บาทต่อ 1 QALYs เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของค่าเครื่องล้างไตอัตโนมัติ และค่าน้ำยา Icodextrin ที่มีราคาแพงขึ้น สำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อยอื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน ระดับความดันโลหิตที่สูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท ช่วงอายุที่เริ่มล้างไตทางช่องท้อง ระดับ rGFR เริ่มต้น และประสิทธิภาพของผนังหน้าท้องเริ่มต้น พบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า ICUR มากนัก (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (sub group analysis)

Variables	Incremental Cost	Incremental QALYs	ICURs
PD modality			
CAPD (base case)	635,974	1.67	379,798
APD	820,565	1.90	431,676
Dialysate Solution			
Glucose base (base case)	635,974	1.67	379,798
Icodextrin base	998,547	1.76	568,655
Diabetes Meletus			
No DM (base case)	635,974	1.67	379,798
DM	741,531	1.92	387,177
Blood pressure at baseline			
<140/90 (base case)	635,974	1.67	379,798
≥140/90	692,630	1.74	397,935
Age at entry			
40-50 yr.	526,979	1.38	380,731
50-60 yr. (base case)	659,753	1.74	379,427
60-70 yr.	685,633	1.81	379,038
eGFR at entry			
15-10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	623,158	1.64	379,979
10-5 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (base case)	658,885	1.74	379,549
5-0 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	680,586	1.79	379,330
Transport status at entry			
High	734,368	1.94	377,835
Average-High	713,122	1.88	378,446
Average-Low	681,793	1.80	379,109
Low (base case)	635,974	1.67	379,798

จากผลการวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (one-way sensitivity analysis) พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วย CAPD และค่าใช้จ่ายในการล้างไตทางช่องท้องเป็น 2 ปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อค่า ICUR มากที่สุดโดยส่งผลให้ค่า ICUR เปลี่ยนแปลงไป 110,140 และ 113,293 บาทต่อ QALYs ตามลำดับ สำหรับปัจจัยอื่นๆที่ส่งผลต่อค่า ICUR ได้แก่ ค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลงในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงค่ารักษาโรคหัวใจและ

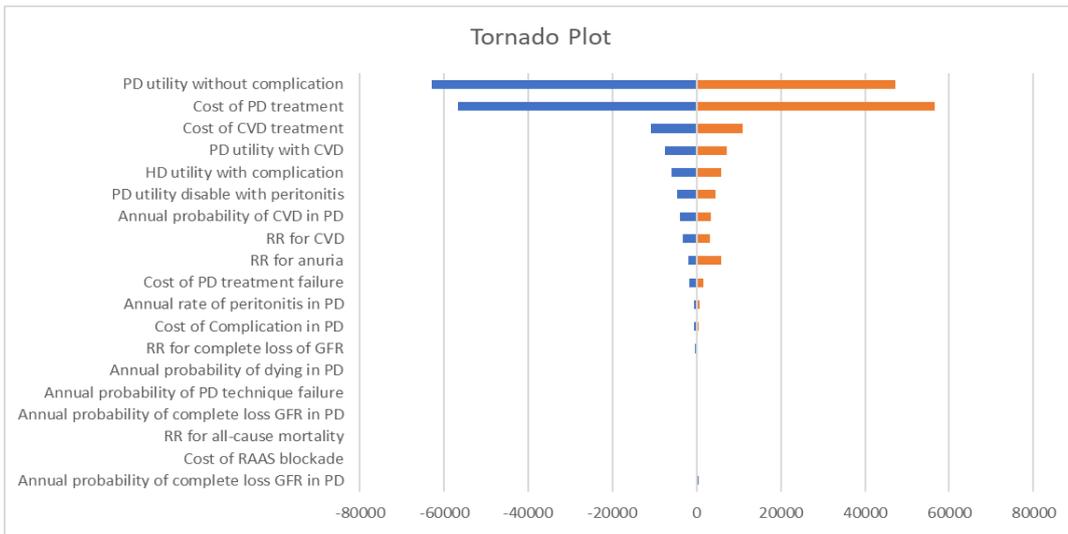
หลอดเลือดสามารถส่งผลให้ค่า ICUR เปลี่ยนแปลงไป 14793 และ 21912 บาทต่อ QALYs ตามลำดับ (รายละเอียด ตารางที่ 8 และภาพที่ 5)

เมื่อทำการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis) โดยใช้การวิเคราะห์แบบ Monte-Carlo simulation โดยทำการวิเคราะห์ 5000 ครั้งพบว่าข้อมูลร้อยละ 98 แสดงให้เห็นว่ายาามีประสิทธิภาพในการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพดีกว่าการไม่ใช้ยาในขณะเดียวกันก็เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษามากขึ้น (ภาพที่ 6) โดยถ้าค่าความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทตามแนวทางการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย (69) จะพบว่าการใช้ยากลุ่มยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนนั้นไม่มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง แต่เมื่อใช้ค่าความคุ้มค่าที่ 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชากร (GDP per capita) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 629080 บาทต่อ 1 QALYs ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก (70) การรักษาด้วยยากลุ่มยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนนั้นจะมีโอกาสที่จะคุ้มค่าอยู่ที่ร้อยละ 92 (ภาพที่ 7)

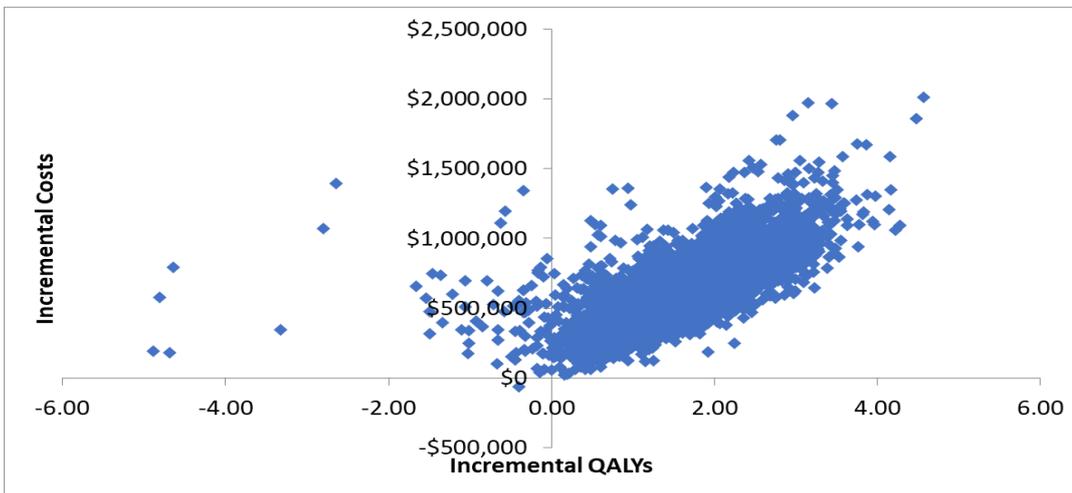
ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis)

	Base case	Min	Max	Upper bound	Lower bound
Transition probability				ICURs	ICURs
Annual probability of IDTF	0.008	0.006	0.01	378437	378014
Annual probability of CVD in PD	0.019	0.015	0.024	374802	382303
Annual probability of complete loss GFR in PD	0.040	0.033	0.047	378387	378079
Annual probability of Anuria in PD	0.046	0.024	0.068	377852	378380
Annual probability of dying in PD	0.043	0.037	0.049	378443	377971
Annual rate of peritonitis in PD	0.597	0.535	0.659	378968	377521
Cost of Treatment	Base value	Low	High	Lower ICER	Upper ICER
Cost of PD treatment	267374	213900	320848	321577	434870
Cost of RAAS blockade	2920	2336	3504	378223	378223
Cost of Peritonitis treatment per episode	4895	3916	5874	377670	378776
Cost of PD treatment failure	96000	76800	115200	376582	379864
Cost of CVD treatment	185530	99853	271207	367267	389179
health Utility	Base value	Low	High	Lower ICER	Upper ICER
PD utility without complication	0.800	0.680	0.920	441149	331008
PD utility with CVD	0.687	0.567	0.807	385764	370971
PD utility with anuria or full loss of GFR	0.795	0.675	0.915	372439	384189
PD utility disable with peritonitis	0.03	0.01	0.05	373702	382855
Efficacy of RAAS blockade	Base value	Low	High	Lower ICER	Upper ICER
RR for anuria	0.47	0.43	0.51	378367	378080
RR for all-cause mortality	0.62	0.41	0.95	380302	372401
RR for complete loss of GFR	0.61	0.41	0.91	378067	378531
RR for CVD	0.84	0.76	0.93	375082	381630

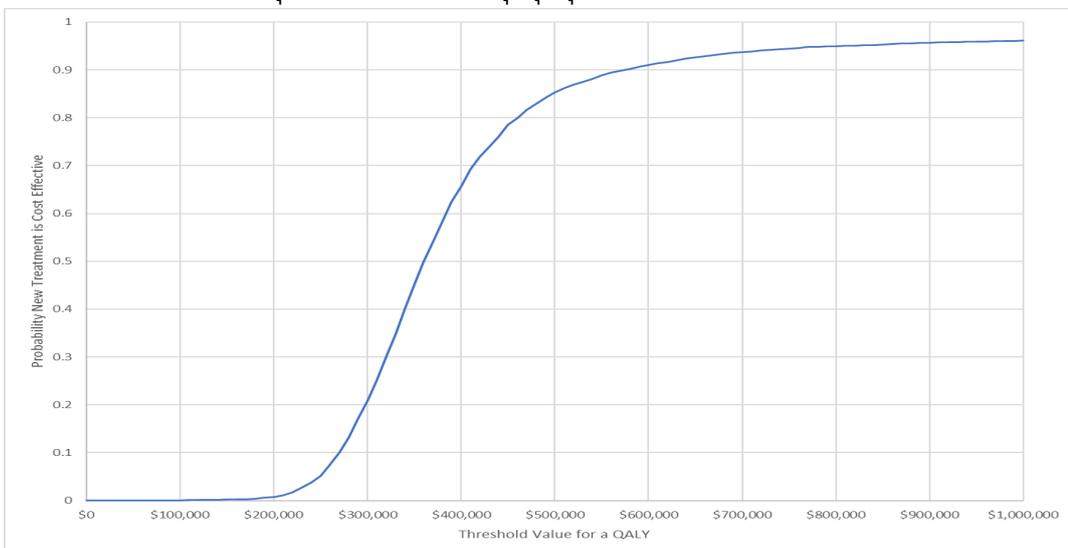
ภาพที่ 5 การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way Sensitivity analysis)



ภาพที่ 6 การวิเคราะห์ความไวด้วยวิธี Monte-Carlo simulation (Probabilistic Sensitivity Analysis)



ภาพที่ 7 การวิเคราะห์ต้นทุนหรือประโยชน์และจุดคุ้มทุน (Cost-Utility analysis acceptability curve)



## การวิจารณ์ผลการทดลอง

การศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณเครือข่ายในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนกับกลุ่มควบคุมจากผลการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนทั้งยากลุ่ม ACEIs กลุ่ม ARBs และยา spironolactone มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอกในการชะลอการเสื่อมของการทำงานของไต และผนังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยที่ผลดังกล่าวไม่แตกต่างกันเมื่อทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ACEIs กลุ่ม ARBs หรือยา spironolactone รวมถึงไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นจากกลุ่มควบคุม ทั้ง ไอแห้ง ความดันโลหิตต่ำ วิงเวียน และการติดเชื้อในช่องท้อง รวมถึงการหยุดยาจากทุกสาเหตุ อย่างไรก็ตามยากลุ่ม ARBs เป็นยากลุ่มเดียวที่มีผลต่อการลดอัตราการเกิดภาวะปัสสาวะไม่ออกในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบการศึกษารูปแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณก่อนหน้าพบว่าการศึกษาในครั้งนี้ได้มีการนำการศึกษารูปแบบการศึกษาอื่น ๆ นอกเหนือจากการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ได้แก่ การศึกษาเชิงทดลองแบบไม่มีการสุ่ม หรือการศึกษาเชิงสังเกตเข้ามาร่วมวิเคราะห์ด้วย ทำให้ช่วยลดข้อจำกัดบางอย่างของการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมได้ เช่น ขนาดตัวอย่างที่มีขนาดเล็กหรือระยะเวลาติดตามผู้ป่วยที่สั้นเกินไปทำให้เพิ่มอำนาจการทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการใช้ทางคลินิกได้มากขึ้น จากผลการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Akbari และคณะ พบว่าการใช้ยากลุ่ม ACEIs และ ARBs สามารถชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (eGFR) ที่ 12 เดือน เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่าความแตกต่างเฉลี่ยเท่ากับ 0.91 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 คือ 0.14 ถึง 1.68 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang และคณะที่พบว่าการใช้ยากลุ่ม ARBs สามารถชะลอการลดลงของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ (eGFR) ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีค่าความแตกต่างเฉลี่ยเท่ากับ 1.11 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 คือ 0.38 ถึง 1.83 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) เช่นเดียวกับกับผลการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าการใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs มีประสิทธิภาพในการชะลอการเสื่อมของไตที่เหลืออยู่ได้ดีกว่าการใช้ยาลดความดันกลุ่มอื่นๆ โดยเฉพาะการใช้ยาที่นานกว่า 12 เดือนที่จะให้ประสิทธิภาพในการชะลอการลดลงของการทำงานของไต และป้องกันการเกิดภาวะปัสสาวะไม่ออกในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้เมื่อเทียบกับการใช้ยาที่น้อยกว่า 6 เดือน

การล้างไตทางช่องท้องเป็นเวลานานสามารถทำให้เกิดการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องได้จากการอักเสบซึ่งถูกกระตุ้นโดยน้ำยาล้างไตที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลสูง การใช้ยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนสามารถช่วยลดการเสื่อมของผนังช่องท้องและการเกิดพังผืดที่เกิดขึ้นได้ การศึกษาของ Basturk และคณะพบว่าการใช้ยากลุ่ม ACEIs และ ARBs สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ ACEs และสามารถลดภาวะโปรตีนรั่วทางช่องท้องได้ ซึ่งค่อนข้างสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้ที่พบว่าการได้รับยากลุ่ม ACEIs และ ARBs สามารถชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องโดยมีการลดลงของค่าอัตราส่วนของค่าครีเอตินินในน้ำยาล้างไตต่อค่าครีเอตินินในเลือด และเพิ่มอัตราการกำจัดน้ำส่วนเกินได้ แต่อย่างไรก็ตามผลการวิเคราะห์ดังกล่าวมาจากการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มเปรียบเทียบทำให้ยังไม่สามารถสรุปถึงประโยชน์ของยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง

ระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนต่อการชะลอการเสื่อมของผนังหน้าท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องได้ ซึ่งผลดังกล่าวยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษาถึงผลด้านความปลอดภัยของยาพบว่ายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนทั้งหมดไม่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือการหยุดยาจากทุกสาเหตุที่แตกต่างกันกับกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามจากผลการวิเคราะห์ผลด้านความปลอดภัยพบว่าในการศึกษามีการรายงานผลด้านความปลอดภัยค่อนข้างน้อย และการศึกษาที่มีการรายงานผลด้านความปลอดภัยส่วนใหญ่จะมาจากการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ทำให้ค่าความเชื่อมั่นที่ได้จากการวิเคราะห์มีช่วงที่กว้างทำให้ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยมีความน่าเชื่อถือค่อนข้างน้อย

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการศึกษารูปแบบวิเคราะห์หอคอยหรือหอคอยในครั้งนี้ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้มีการตีพิมพ์ รวมถึงได้รวบรวมการศึกษาอื่น ๆ ที่ไม่ใช่การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม รวมถึงการสืบค้นข้อมูลไม่ได้มีการจำกัดภาษาที่ใช้ ทำให้การศึกษานี้มีการรวบรวมข้อมูลที่มากขึ้นและสามารถสะท้อนการใช้ยาในทางคลินิกได้มากขึ้นกว่าการศึกษารูปแบบวิเคราะห์หอคอยที่ผ่านมา

อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้นี้ยังมีข้อจำกัดบางอย่าง ได้แก่ 1) การที่การศึกษาได้รวบรวมงานวิจัยที่ไม่ใช่การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อเพิ่มอำนาจการทดสอบ อาจทำให้มีตัวแปรรบกวนเกิดขึ้นจากการศึกษาที่ไม่มีการสุ่ม หรือการศึกษาเชิงสังเกต 2) การวิเคราะห์หอคอยที่ได้อาจมีความไม่สอดคล้องกันของผลการศึกษาเนื่องจากการวัดผลลัพธ์ทั้งปริมาณบัสสภาวะ การทำงานของเยื่อผนังช่องท้อง การกำจัดน้ำส่วนเกิน และการทำงานของไตที่เหลืออยู่ในแต่ละการศึกษามีการวัดผลที่ต่างกันไป รวมถึงไม่มีการรายงานผลลัพธ์ดังกล่าวก่อนและหลังการได้รับยาในบางการศึกษา ส่งผลให้การทำการวิเคราะห์ผลย่อยที่ผู้วิจัยวางแผนในการวิเคราะห์ไว้ไม่สามารถทำได้ 3) การศึกษาในครั้งนี้ได้มีการรวบรวมการศึกษาในรูปแบบข้ามสลับเข้ามาในการวิเคราะห์ทำให้อาจเกิดอคติที่เรียกว่า carry-over effect โดยทำให้ไม่สามารถแยกความแตกต่างของผลลัพธ์ได้ว่าเกิดจากยาที่ได้รับก่อนหรือหลังจากมีการข้ามสลับกลุ่มได้ 4) ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยชาวเอเชียซึ่งได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) เป็นส่วนใหญ่ทำให้ผลการศึกษาที่ได้อาจจะไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับประชากรกลุ่มอื่น ๆ ที่มีเชื้อชาติต่างกัน หรือการได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธีอื่น ๆ ได้ดีมากนัก 5) จำนวนการศึกษาภายในกลุ่ม aldosterone antagonist เช่น spironolactone มีจำนวนน้อยทำให้จำนวนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ผลลัพธ์มีน้อยทำให้ไม่สามารถสรุปของยาในกลุ่มดังกล่าวในการชะลอการเสื่อมของไตที่เหลืออยู่ และการเสื่อมของการทำงานของผนังช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องได้

สำหรับการศึกษาที่ต้นทุนหรือประโยชน์ของการใช้ยากลับยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนพบว่าการใช้ยากลับดังกล่าวในการป้องกันการลดลงของ rGFR นั้นค่อนข้างต่ำเพียง 4,563 บาทต่อค่า rGFR 1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ซึ่งค่า rGFR ดังกล่าวมีความสำคัญอย่างมากต่อผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทุกๆ rGFR 1 1 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตรที่เพิ่มขึ้นสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ 12-39 (71-74) และในการวิเคราะห์ด้วย Markov model พบว่าการใช้ยากลับยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนมีค่า ICUR อยู่ที่

379,798 บาทต่อ 1 QALYs ซึ่งตัวเลขดังกล่าวอาจจะเห็นว่ามันไม่คุ้มค่านัก แต่เมื่อพิจารณาจากค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของการล้างไตทางช่องท้องในประเทศไทย (75) ที่ผ่านมามีพบว่าการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องจะมีค่าใช้จ่ายอยู่ในช่วง 447,000 - 495,000 บาทต่อ 1 QALYs ดังนั้นจะเห็นได้ว่าค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยานั้นเป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องปกติ ไม่ได้เกิดขึ้นจากยากลุ่มยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนที่ผู้ป่วยได้รับ หรืออาจกล่าวได้ว่าการให้ยากกลุ่มยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเทอโรนสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยโดยไม่ได้เพิ่มค่าใช้จ่ายที่มากขึ้นกว่าการล้างไตทางช่องท้องตามปกติ นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลทุติยภูมิที่รวบรวมขึ้นจากการศึกษาที่ผ่านมา ร่วมกับข้อมูลปฐมภูมิได้แก่ข้อมูลต้นทุนและอรรถประโยชน์ที่เป็นข้อมูลศึกษาจากโรงพยาบาลและผู้ป่วยในประเทศไทย ทำให้การประยุกต์ใช้ผลการศึกษามีความเหมาะสมและใกล้เคียงกับบริบทของประเทศไทยมากขึ้น

อย่างไรก็ตามข้อมูลด้านประสิทธิผลการรักษาเกี่ยวข้องกับภาระการเชื่อมต่อของการทำงานของผนังช่องท้องที่มีในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเพราะยังขาดข้อมูลที่เป็นการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่ส่งผลต่อการประเมินความคุ้มค่าของยา ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ไม่ได้พิจารณาถึงประสิทธิผลของยาต่อการชะลอความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องทำให้ความคุ้มค่าคุ้มทุนของการใช้ยาอาจจะน้อยกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้ข้อมูลอัตราการรอดชีพจากการศึกษาที่ผ่านมามีพบว่าการรักษาด้วย CAPD มีอัตราการเสียชีวิตที่ต่ำกว่าการรักษาด้วย HD ซึ่งเป็นการรักษาทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวจากการรักษาด้วย CAPD โดยเฉพาะในช่วง 2-3 ปีแรกที่เริ่มการรักษา แต่ในปีที่ 4 อัตราการตายในกลุ่ม CAPD เพิ่มขึ้นจนกระทั่งสูงกว่า HD เล็กน้อย ในส่วนอัตราการตายในปีที่ 5 เป็นต้นไปนั้นได้มาจากรายงานอัตราการรอดชีพของกลุ่ม dialysis รวมทั้งหมดไม่ได้จำแนกกลุ่มซึ่งในการวิเคราะห์นี้ได้กำหนดให้ค่าความน่าจะเป็นตั้งแต่ปีที่ 5 เป็นต้นไปของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากันทำให้ค่า QALYs ที่ได้จากการวิเคราะห์หลังจากปีที่ 5 นั้นมีค่าความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย

## บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ภายใต้หลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนต่อประโยชน์ในการชะลอการเสื่อมของการทำงานของไตที่เหลืออยู่ และการเสื่อมของการทำงานของเยื่อผนังช่องท้องที่มีอยู่อย่างจำกัดในปัจจุบัน การศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่ามิทานเครือข่ายในครั้งนี้จะช่วยเพิ่มความเชื่อมั่นในการตัดสินใจใช้ยากลุ่มดังกล่าวให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ที่เหนือกว่าความเสี่ยงในการใช้ยากลุ่ม ACEIs และ ARBs ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาของ International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) เกี่ยวกับการจัดการปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ ผลการศึกษาครั้งนี้แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ในระยะเวลาที่นานกว่า 12 เดือนเป็นต้นไปเป็นทางเลือกแรก ซึ่งจะช่วยเพิ่มความพอเพียงในการล้างไตทางช่องท้องรวมถึงสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้

อย่างไรก็ตามงานวิจัยในปัจจุบันยังไม่มี การเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยากลุ่ม aldosterone antagonist กับยากลุ่ม ACEIs และ ARBs ในการผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง ในขณะเดียวกันการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา และระยะเวลาการใช้ยาของยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวที่ชัดเจนซึ่งยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นดังกล่าวเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่า การใช้ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยได้เฉลี่ย 2.25 ปีเมื่อไม่มีการปรับลดด้วยค่าอรรถประโยชน์ และได้ 1.67 ปีเมื่อมีการปรับลดด้วยค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องโดยมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น 379,798 บาทต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นซึ่งค่าใช้จ่ายดังกล่าวไม่ได้เป็นค่าใช้จ่ายที่นอกเหนือจากการล้างไตปกติของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาต่อการชะลอการเสื่อมของผนังหน้าท้องซึ่งไม่ได้นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ดังนั้นในอนาคตหากมีการศึกษาในประเด็นดังกล่าวที่ชัดเจนมากขึ้นจำเป็นต้องทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์เพิ่มเติมต่อไป

กล่าวโดยสรุปคือการศึกษาในปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งระบบเรนินแองจิโอเทนซินแอลโดสเตอโรนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องยังคงมีจำนวนน้อย อย่างไรก็ตามผลการวิเคราะห์ห่ามิทานเครือข่ายในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยากลุ่ม ACEIs และ ARBs เป็นการศึกษาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการชะลอการเสื่อมของไตที่เหลืออยู่ โดยสามารถชะลอการลดลงของ rGFR การป้องกันการการเกิดภาวะปัสสาวะไม่ออกในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง โดยที่ไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาลดความดันชนิดอื่น นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องโดยไม่เพิ่มค่าใช้จ่ายในการล้างไตเพิ่มขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Foley RN, Murray Am Fau - Li S, Li S Fau - Herzog CA, Herzog Ca Fau - McBean AM, McBean Am Fau - Eggers PW, Eggers Pw Fau - Collins AJ, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. (1046-6673 (Print)).
2. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2093-109.
3. Praditpornsilpa K, Lekhyananda S, Premasathian N, Kingwatanakul P, Lumpaopong A, Gojaseni P, et al. Prevalence trend of renal replacement therapy in Thailand: impact of health economics policy. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S1-S6.
4. Dhanakijcharoen P, Sirivongs D, Aruyapitipan S, Chuengsaman P, Lumpaopong A. The "PD First" policy in Thailand: three-years experiences (2008-2011). *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S153-S61.
5. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2851-60.
6. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(6):428-32.
7. Tokgoz B. Clinical advantages of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2009;29 Suppl 2:S59-S61.
8. Davies SJ. Longitudinal relationship between solute transport and ultrafiltration capacity in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(6):2437-45.
9. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(3):498-506.
10. Heimbürger O, Waniewski J, Werynski A, Tranaeus A, Lindholm B. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. *Kidney Int.* 1990;38(3):495-506.
11. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, et al. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int.* 2000;20 Suppl 4:S5-S21.
12. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia. Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest.* 1992;90(2):456-61.

13. Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, et al. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(6):1541-9.
14. Border WA, Noble NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int*. 1997;51(5):1388-96.
15. Fracasso A, Baggio B, Ossi E, Del Prete D, Bonfante L, Bazzato G, et al. Glycosaminoglycans prevent the functional and morphological peritoneal derangement in an experimental model of peritoneal fibrosis. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):105-10.
16. Peters H, Border WA, Noble NA. Targeting TGF-beta overexpression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int*. 1998;54(5):1570-80.
17. Rizkalla B, Forbes JM, Cooper ME, Cao Z. Increased renal vascular endothelial growth factor and angiopoietins by angiotensin II infusion is mediated by both AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3061-71.
18. Yao Q, Qian JQ, Lin XH, Lindholm B. Inhibition of the effect of high glucose on the expression of Smad in human peritoneal mesothelial cells. *Int J Artif Organs*. 2004;27(10):828-34.
19. Duman S, Wieczorowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial*. 2004;20:31-6.
20. Sauter M, Cohen CD, Wörmle M, Mussack T, Ladurner R, Sitter T. ACE inhibitor and AT1-receptor blocker attenuate the production of VEGF in mesothelial cells. *Perit Dial Int*. 2007;27(2):167-72.
21. Coronel F, Berni A, Cigarrán S, Calvo N, Herrero JA. Effects of angiotensin II receptor blocker (irbesartan) on peritoneal membrane functions. *Adv Perit Dial*. 2004;20:27-30.
22. Coronel F, Hortal L, Naranjo P, Cruceyra A, Barrientos A. Captopril, proteinuria and peritoneal protein leakage in diabetic patients. *Nephron*. 1989;51(3):443-.
23. Jearnsujitwimol V, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T, Wathanavaha A, Pansin P. The effect of angiotensin II receptor blocker on peritoneal membrane transports in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Med Assoc Thai*. 2006;89 Suppl 2:S188-S95.
24. Wontanawatot W, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A, Kanjanabuch T. An update on RAAS blockade and peritoneal membrane preservation: the ace of art. *J Med Assoc Thai*. 2011;94 Suppl 4:S175-S83.
25. Ripley EB, Gehr TW, Kish CW, Sica DA. Hormonal, blood pressure, and peritoneal transport response to short-term ACE inhibition. *Perit Dial Int*. 1994;14(4):378-83.
26. Agraharkar M DY MW, Henry S, Kuo TF, Ahuja T. Angiotensin II receptor blockade (ARB) and peritoneal protein loss in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2861 - 76.

27. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and All receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2007;27(4):446-53.
28. Fang W, Oreopoulos DG, Bargman JM. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3704-10.
29. Jaar BG, Plantinga LC, Crews DC, Fink NE, Hebah N, Coresh J, et al. Timing, causes, predictors and prognosis of switching from peritoneal dialysis to hemodialysis: a prospective study. *BMC Nephrol.* 2009;10:3-.
30. Shen JI, Mitani AA, Saxena AB, Goldstein BA, Winkelmayer WC. Determinants of peritoneal dialysis technique failure in incident US patients. *Perit Dial Int.* 2013;33(2):155-66.
31. Chen JHC, Johnson DW, Hawley C, Boudville N, Lim WH. Association between causes of peritoneal dialysis technique failure and all-cause mortality. (2045-2322 (Electronic)).
32. Shen JI, Saxena AB, Montez-Rath ME, Chang TI, Winkelmayer WC. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use and cardiovascular outcomes in patients initiating peritoneal dialysis. (1460-2385 (Electronic)).
33. van der Wal WM, Noordzij M Fau - Dekker FW, Dekker Fw Fau - Boeschoten EW, Boeschoten Ew Fau - Krediet RT, Krediet Rt Fau - Korevaar JC, Korevaar Jc Fau - Geskus RB, et al. Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. (1460-2385 (Electronic)).
34. Liao CT, Chen Ym Fau - Shiao C-C, Shiao Cc Fau - Hu F-C, Hu Fc Fau - Huang J-W, Huang Jw Fau - Kao T-W, Kao Tw Fau - Chuang H-F, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. (1460-2385 (Electronic)).
35. Oliver MJ, Al-Jaishi AA, Dixon SN, Perl J, Jain AK, Lavoie SD, et al. Hospitalization Rates for Patients on Assisted Peritoneal Dialysis Compared with In-Center Hemodialysis. (1555-905X (Electronic)).
36. Eknoyan G, Beck Gj Fau - Cheung AK, Cheung Ak Fau - Daugirdas JT, Daugirdas Jt Fau - Greene T, Greene T Fau - Kusek JW, Kusek Jw Fau - Allon M, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. (1533-4406 (Electronic)).
37. Teruel-Briones JI Fau - Fernandez-Lucas M, Fernandez-Lucas M Fau - Rivera-Gorrin M, Rivera-Gorrin M Fau - Ruiz-Roso G, Ruiz-Roso G Fau - Diaz-Dominguez M, Diaz-Dominguez M Fau - Rodriguez-Mendiola N, Rodriguez-Mendiola N Fau - Quereda-Rodriguez-Navarro C, et al. Progression of residual renal function with an increase in dialysis: haemodialysis versus peritoneal dialysis. (1989-2284 (Electronic)).

38. Termorshuizen F, Korevaar Jc Fau - Dekker FW, Dekker Fw Fau - Van Manen JG, Van Manen Jg Fau - Boeschoten EW, Boeschoten Ew Fau - Krediet RT, Krediet RT. Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. (1046-6673 (Print)).
39. Prasad N, Patel MR, Chandra A, Rangaswamy D, Sinha A, Bhadauria D, et al. Measured Glomerular Filtration Rate at Dialysis Initiation and Clinical Outcomes of Indian Peritoneal Dialysis Patients. (0971-4065 (Print)).
40. Kanjanabuch T, Chanchaoenthana W Fau - Katavetin P, Katavetin P Fau - Sritippayawan S, Sritippayawan S Fau - Praditpornsilpa K, Praditpornsilpa K Fau - Ariyapitipan S, Ariyapitipan S Fau - Eiam-Ong S, et al. The incidence of peritoneal dialysis-related infection in Thailand: a nationwide survey. (0125-2208 (Print)).
41. Wang AY, Woo J Fau - Wang M, Wang M Fau - Sea MM-M, Sea Mm Fau - Sanderson JE, Sanderson Je Fau - Lui S-F, Lui Sf Fau - Li PK-T, et al. Important differentiation of factors that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degrees of residual renal function. (0931-0509 (Print)).
42. Laurin LP, Harrak H, Elftouh N, Ouimet D, Vallee M, Lafrance JP. Outcomes of Infection-Related Hospitalization according to Dialysis Modality. (1555-905X (Electronic)).
43. Perez Fontan M, Remon Rodriguez C, da Cunha Naveira M, Borrás Sans M, Rodríguez Suarez C, Quiros Ganga P, et al. Baseline Residual Kidney Function and Its Ensuing Rate of Decline Interact to Predict Mortality of Peritoneal Dialysis Patients. (1932-6203 (Electronic)).
44. Janda K Fau - Krzanowski M, Krzanowski M Fau - Dumnicka P, Dumnicka P Fau - Kusnierz-Cabala B, Kusnierz-Cabala B Fau - Miarka P, Miarka P Fau - Sulowicz W, Sulowicz W. Peritoneal solute transport rate as an independent risk factor for total and cardiovascular mortality in a population of peritoneal dialysis patients. (1197-8554 (Print)).
45. Bargman JM, Thorpe Ke Fau - Churchill DN, Churchill DN. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. (1046-6673 (Print)).
46. Changsirikulchai S, Sriprach S, Thokanit NS, Janma J, Chuengsaman P, Sirivongs D. Survival Analysis and Associated Factors in Thai Patients on Peritoneal Dialysis Under the PD-First Policy. (1718-4304 (Electronic)).
47. Phatthanasobhon S, Nochaiwong S, Thavorn K, Noppakun K, Panyathong S, Suteeka Y, et al. Effectiveness of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade on Residual Kidney Function and Peritoneal Membrane Function in Peritoneal Dialysis Patients: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):19582-.

48. Fang W, Oreopoulos Dg Fau - Bargman JM, Bargman JM. Use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers and survival in patients on peritoneal dialysis. (1460-2385 (Electronic)).
49. Davies EW, Matza LS, Worth G, Feeny DH, Kostelec J, Soroka S, et al. Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13(1):90.
50. Neri L, McEwan P, Sennfält K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012;10(1):139.
51. Ito Y, Mizuno M, Suzuki Y, Tamai H, Hiramatsu T, Ohashi H, et al. Long-term effects of spironolactone in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1094-102.
52. Favazza A, Motanaro D, Messa P, Antonucci F, Gropuzzo M, Mioni G. Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril, and nifedipine. *Perit Dial Int*. 1992;12(3):287-91.
53. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(3):556-64.
54. Johnson DW, Mudge DW, Sturtevant JM, Hawley CM, Campbell SB, Isbel NM, et al. Predictors of decline of residual renal function in new peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2003;23(3):276-83.
55. Li PK-T, Chow K-M, Wong TY-H, Leung C-B, Szeto C-C. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on residual renal function in patients receiving peritoneal dialysis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):105-12.
56. Phakdeekitcharoen B, Leelasa-nguan P. Effects of an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker on potassium in CAPD patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):738-46.
57. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Okada H, Nakamoto H. Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1056-64.
58. Rojas-Campos E, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, González L, Martín-del-Campo F, González-Ortiz M, et al. Effect of oral administration of losartan, prazosin, and verapamil on peritoneal solute transport in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2005;25(6):576-82.
59. Wang J XM. Protective effects of valsartan on residual renal function in patients on CAPD. *Chinese Journal of Blood Purification*. 2005;4(11):605-6.

60. Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A. Impact of angiotensin II receptor blocker on plasma levels of adiponectin and advanced oxidation protein products in peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2006;24(5-6):445-50.
61. Zhong H SZ, Cui TL. Effects of irbesartan on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Chin J Nephrol* 2007;23(7):413-6.
62. Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):27-32.
63. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Treatment with angiotensin II inhibitors and residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2011;31(1):53-9.
64. Basturk T, Unsal A, Koc Y, Nezaket E, Ahbap E, Sakaci T, et al. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on peritoneal protein loss and solute transport in peritoneal dialysis patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(8):877-83.
65. Reyes-Marin FA, Calzada C, Ballesteros A, Amato D. Comparative study of enalapril vs. losartan on residual renal function preservation in automated peritoneal dialysis. A randomized controlled study. *Rev Invest Clin.* 2012;64(4):315-21.
66. Szeto C-C, Kwan BC-H, Chow K-M, Chung S, Yu V, Cheng PM-S, et al. Predictors of residual renal function decline in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2015;35(2):180-8.
67. Yongsiri S, Thammakumpee J, Prongnamchai S, Tengpraettanakorn P, Chueansuwan R, Tangjaturonrasme S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone for hypokalemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2015;19(1):81-6.
68. Shen JI, Saxena AB, Vangala S, Dhaliwal SK, Winkelmayer WC. Renin-angiotensin system blockers and residual kidney function loss in patients initiating peritoneal dialysis: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):196-.
69. Limwattananonta S. Thai Health Technology Assessment Guideline. 2 ed. Wacharin PP Printing: Chulalongkorn University Book Center; 2013. 292 p.
70. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016;94(12):925-30.
71. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SM, Zhu X, Lazarus JM. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(3):523-34.
72. Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Wang AY, Law MC, Lui SF, et al. Importance of dialysis adequacy in mortality and morbidity of chinese CAPD patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):400-7.

73. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD )-2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1293-302.
74. Liao C-T, Chen Y-M, Shiao C-C, Hu F-C, Huang J-W, Kao T-W, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2909-14.
75. Teerawattananon Y, Mugford M, Tangcharoensathien V. Economic evaluation of palliative management versus peritoneal dialysis and hemodialysis for end-stage renal disease: evidence for coverage decisions in Thailand. *Value Health.* 2007;10(1):61-72.

## ภาคผนวก

### Appendix-I. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item	
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review <i>incorporating a network meta-analysis (or related form of meta-analysis)</i> .	✓
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: <b>Background:</b> main objectives <b>Methods:</b> data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal; and <i>synthesis methods, such as network meta-analysis</i> . <b>Results:</b> number of studies and participants identified; summary estimates with corresponding confidence/credible intervals; <i>treatment rankings may also be discussed. Authors may choose to summarize pairwise comparisons against a chosen treatment included in their analyses for brevity.</i> <b>Discussion/Conclusions:</b> limitations; conclusions and implications of findings. <b>Other:</b> primary source of funding; systematic review registration number with registry name.	✓
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known, <i>including mention of why a network meta-analysis has been conducted</i> .	✓
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed, with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	✓
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists and if and where it can be accessed (e.g., Web address); and, if available, provide registration information, including registration number.	✓
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. <i>Clearly describe eligible treatments included in the treatment network, and note whether any have been clustered or merged into the same node (with justification)</i> .	✓
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	✓
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	✓
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	✓

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

\*Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

†Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

**Appendix-I. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting Systematic Review Involving a Network  
Meta-analysis (Continued)**

Section/Topic	Item #	Checklist Item	
<b>METHODS</b>			
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	✓
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	✓
<b>Geometry of the network</b>	<b>S1</b>	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	✓
Risk of bias within individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	✓
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). <i>Also describe the use of additional summary measures assessed, such as treatment rankings and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) values, as well as modified approaches used to present summary findings from meta-analyses.</i>	✓
Planned methods of analysis	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies for each network meta-analysis. This should include, but not be limited to: <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Handling of multi-arm trials;</i></li> <li>● <i>Selection of variance structure;</i></li> <li>● <i>Selection of prior distributions in Bayesian analyses; and</i></li> <li>● <i>Assessment of model fit.</i></li> </ul>	✓
<b>Assessment of Inconsistency</b>	<b>S2</b>	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken to address its presence when found.	✓
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	✓
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses if done, indicating which were pre-specified. This may include, but not be limited to, the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sensitivity or subgroup analyses;</li> <li>● Meta-regression analyses;</li> <li>● <i>Alternative formulations of the treatment network; and</i></li> <li>● <i>Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (if applicable).</i></li> </ul>	✓

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

\*Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

†Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

**Appendix-I. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting Systematic Review Involving a Network  
Meta-analysis (Continued)**

Section/Topic	Item #	Checklist Item	
<b>RESULTS<sup>†</sup></b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	✓
<b>Presentation of network structure</b>	<b>S3</b>	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.	✓
<b>Summary of network geometry</b>	<b>S4</b>	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomised patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.	✓
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	✓
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment.	✓
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: 1) simple summary data for each intervention group, and 2) effect estimates and confidence intervals. <i>Modified approaches may be needed to deal with information from larger networks.</i>	✓
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence/credible intervals. <i>In larger networks, authors may focus on comparisons versus a particular comparator (e.g. placebo or standard care), with full findings presented in an appendix. League tables and forest plots may be considered to summarize pairwise comparisons.</i> If additional summary measures were explored (such as treatment rankings), these should also be presented.	✓
<b>Exploration for inconsistency</b>	<b>S5</b>	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, <i>P</i> values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network.	✓
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies for the evidence base being studied.	✓
Results of additional analyses	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression analyses, <i>alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses, and so forth.</i>	✓

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

\*Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

<sup>†</sup>Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

**Appendix-I. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting Systematic Review Involving a Network  
Meta-analysis (Continued)**

Section/Topic	Item #	Checklist Item	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy-makers).	✓
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). <i>Comment on the validity of the assumptions, such as transitivity and consistency. Comment on any concerns regarding network geometry (e.g., avoidance of certain comparisons).</i>	✓
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	✓
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. This should also include information regarding whether funding has been received from manufacturers of treatments in the network and/or whether some of the authors are content experts with professional conflicts of interest that could affect use of treatments in the network.	✓

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

\*Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

†Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

**Appendix-II.** Systematic Review Search Strategy: PubMed, From Inception to 31 May, 2019

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	(((((Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR ACE Inhibitors) OR Kininase II Antagonists) OR Kininase II Inhibitors)	54,939
#2	(((((Angiotensin Receptor Blockers) OR Angiotensin Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Blockers) OR ARBs)	33,446
#3	(((((Aldosterone Receptor Antagonists) OR Aldosterone Antagonists) OR Mineralocorticoid Receptor Antagonists) OR Mineralocorticoid Antagonists)	13,731
#4	((Renin Inhibitor) OR Direct Renin Inhibitors)	8,243
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86,221
#6	((((((((((Benazepril) OR Captopril) OR Enalapril) OR Fosinopril) OR Lisinopril) OR Moexipril) OR Perindopril) OR Quinapril) OR Ramipril) OR Trandolapril)	286,700
#7	((((((((((Eprosartan) OR Olmesartan) OR Valsartan) OR Losartan) OR Telmisartan) OR Candesartan) OR Azilsartan) OR Irbesartan)	19,853
#8	((Spironolactone) OR Eplerenone)	9,013
#9	Aliskiren	1,206
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	54,520
#11	#5 OR #10	94,716
#12	((((((((((Renal Replacement Therapy) OR Dialysis) OR Renal Dialysis) OR Peritoneal Dialysis) OR Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) OR Automated Peritoneal Dialysis) OR CAPD) OR APD)	270,323
#13	((((((((((((((Renal function) OR Residual renal function) OR Glomerular filtration rate) OR Urine volume) OR Proteinuria) OR Membrane function) OR Ultrafiltration rate) OR Protein loss) OR Peritoneal equilibration test) OR Peritoneal membrane function) OR Peritoneal protein loss) OR Peritoneal dialysis adequacy) OR Adverse drug event) OR Adverse drug reaction) OR Drug Side Effect)	2,050,366
#14	#12 AND #13	114,694
#15	#11 AND #14	1,997
#16	((((((((((Case reports[Publication Type]) OR Comment[Publication Type]) OR Editorial[Publication Type]) OR Guideline[Publication Type]) OR Letter[Publication Type]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR News[Publication Type]) OR Newspaper article[Publication Type]) OR Practice guideline[Publication Type]	3,871,760
#17	#15 NOT #16	1,724
#18	#17 Filters: Humans	1,541

**Appendix-II. Systematic Review Search Strategy: Embase (via OVID), From Inception to 31 May, 2019 (Continued)**

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Converting Enzyme Antagonists or ACE Inhibitors or Kininase II Antagonists or Kininase II Inhibitors).mp.	32,535
#2	(Angiotensin Receptor Blockers or Angiotensin Receptor Antagonists or Angiotensin II Receptor Antagonists or Angiotensin II Receptor Blockers or ARBs).mp.	13,866
#3	(Aldosterone Receptor Antagonists or Aldosterone Antagonists or Mineralocorticoid Receptor Antagonists or Mineralocorticoid Antagonists).mp.	2,693
#4	(Renin Inhibitor or Direct Renin Inhibitors).mp.	3,973
#5	1 OR 2 OR 3 OR 4	42,731
#6	(Benazepril or Captopril or Enalapril or Fosinopril or Lisinopril or Moexipril or Perindopril or Quinapril or Ramipril or Trandolapril).mp.	83,556
#7	(Eprosartan or Olmesartan or Valsartan or Losartan or Telmisartan or Candesartan or Azilsartan or Irbesartan).mp.	50,796
#8	(Spironolactone or Eplerenone).mp.	28,613
#9	aliskiren plus amlodipine/ or aliskiren plus valsartan/ or aliskiren/ or aliskiren plus hydrochlorothiazide/ or aliskiren plus amlodipine plus hydrochlorothiazide/ or Aliskiren.mp	3,347
#10	6 OR 7 OR 8 OR 9	141,467
#11	5 OR 10	163,474
#12	(Renal Replacement Therapy or Dialysis or Renal Dialysis or Peritoneal Dialysis or Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis or Automated Peritoneal Dialysis or CAPD or APD).mp.	190,689
#13	(Renal function or Residual renal function or Glomerular filtration rate or Urine volume or Proteinuria or Membrane function or Ultrafiltration rate or Protein loss or Peritoneal equilibration test or Peritoneal membrane function or Peritoneal protein loss or Peritoneal dialysis adequacy or Adverse drug event or Adverse drug reaction or Drug Side Effect).mp.	1,549,039
#14	12 AND 13	39,969
#15	11 AND 14	1,860
#16	exp Animals/ not (exp Animals/ and Humans/)	12,385,120
#17	15 NOT 16	1,043

**Appendix-II. Systematic Review Search Strategy: Scopus, From Inception to 31 May, 2019 (Continued)**

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	(TITLE-ABS-KEY (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (ACE Inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY (Kininase II Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Kininase II Inhibitors))	58,361
#2	(TITLE-ABS-KEY (Angiotensin Receptor Blockers) OR TITLE-ABS-KEY (Angiotensin Receptor Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Angiotensin II Receptor Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Angiotensin II Receptor Blockers) OR TITLE-ABS-KEY (ARBs))	74,259
#3	(TITLE-ABS-KEY (Aldosterone Receptor Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Aldosterone Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Mineralocorticoid Receptor Antagonists) OR TITLE-ABS-KEY (Mineralocorticoid Antagonists))	25,273
#4	(TITLE-ABS-KEY (Renin Inhibitor) OR TITLE-ABS-KEY (Direct Renin Inhibitors))	26,481
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	124,580
#6	(TITLE-ABS-KEY (Benazepril) OR TITLE-ABS-KEY (Captopril) OR TITLE-ABS-KEY (Enalapril) OR TITLE-ABS-KEY (Fosinopril) OR TITLE-ABS-KEY (Lisinopril) OR TITLE-ABS-KEY (Moexipril) OR TITLE-ABS-KEY (Perindopril) OR TITLE-ABS-KEY (Quinapril) OR TITLE-ABS-KEY (Ramipril) OR TITLE-ABS-KEY (Trandolapril))	79,009
#7	(TITLE-ABS-KEY (Eprosartan) OR TITLE-ABS-KEY (Olmesartan) OR TITLE-ABS-KEY (Valsartan) OR TITLE-ABS-KEY (Losartan) OR TITLE-ABS-KEY (Telmisartan) OR TITLE-ABS-KEY (Candesartan) OR TITLE-ABS-KEY (Azilsartan) OR TITLE-ABS-KEY (Irbesartan))	45,017
#8	(TITLE-ABS-KEY (Spironolactone) OR TITLE-ABS-KEY (Eplerenone))	29,976
#9	TITLE-ABS-KEY (Aliskiren)	2,730
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	133,632
#11	#5 OR #10	201,108
#12	TITLE-ABS-KEY ( renal AND replacement AND therapy ) OR TITLE-ABS-KEY ( dialysis ) OR TITLE-ABS-KEY ( renal AND dialysis ) OR TITLE-ABS-KEY ( peritoneal AND dialysis ) OR TITLE-ABS-KEY ( continuous AND ambulatory AND peritoneal AND dialysis ) OR TITLE-ABS-KEY ( automated AND peritoneal AND dialysis ) OR TITLE-ABS-KEY ( capd ) OR TITLE-ABS-KEY ( apd )	227,993
#13	( TITLE-ABS-KEY ( renal AND function ) OR TITLE-ABS-KEY ( residual AND renal AND function ) OR TITLE-ABS-KEY ( glomerular AND filtration AND rate ) OR TITLE-ABS-KEY ( urine AND volume ) OR TITLE-ABS-KEY ( proteinuria ) OR TITLE-ABS-KEY ( membrane AND function ) OR TITLE-ABS-KEY ( ultrafiltration AND rate ) OR TITLE-ABS-KEY ( protein AND loss ) OR TITLE-ABS-KEY ( peritoneal AND equilibration AND test ) OR TITLE-ABS-KEY ( peritoneal AND membrane AND function ) OR TITLE-ABS-KEY ( peritoneal AND protein AND loss ) OR TITLE-ABS-	1,598,153

	KEY ( peritoneal AND dialysis AND adequacy ) OR TITLE-ABS-KEY ( adverse AND drug AND event ) OR TITLE-ABS-KEY ( adverse AND drug AND reaction ) OR TITLE-ABS-KEY ( drug AND side AND effect )	
#14	#12 AND #13	46,035
#15	#11 AND #14	2,970
#16	( ALL ( case reports ) OR ALL ( case series ) OR ALL ( comment ) OR ALL ( editorial ) OR ALL ( guideline ) OR ALL ( letter ) OR ALL ( meta-analysis ) OR ALL ( news ) OR ALL ( newspaper article ) OR ALL ( practice guideline ) )	25,067,658
#17	#15 AND NOT #16	838

**Appendix-II. Systematic Review Search Strategy: Web of Science, From Inception to 31 May, 2019 (Continued)**

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	TS=((((((Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR ACE Inhibitors) OR Kininase II Antagonists) OR Kininase II Inhibitors)	26,197
#2	TS=((((((Angiotensin Receptor Blockers) OR Angiotensin Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Blockers) OR ARBs)	21,774
#3	TS=((((((Aldosterone Receptor Antagonists) OR Aldosterone Antagonists) OR Mineralocorticoid Receptor Antagonists) OR Mineralocorticoid Antagonists)	4,270
#4	TS=((Renin Inhibitor) OR Direct Renin Inhibitors)	9,399
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	42,587
#6	TS=((((((((Benazepril) OR Captopril) OR Enalapril) OR Fosinopril) OR Lisinopril) OR Moexipril) OR Perindopril) OR Quinapril) OR Ramipril) OR Trandolapril)	15,510
#7	TS=((((((((Eprosartan) OR Olmesartan) OR Valsartan) OR Losartan) OR Telmisartan) OR Candesartan) OR Azilsartan) OR Irbesartan)	20,670
#8	TS=((Spironolactone) OR Eplerenone)	5,818
#9	TS=Aliskiren	1,679
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	39,134
#11	#5 OR #10	64,288
#12	TS=((((((((Renal Replacement Therapy) OR Dialysis) OR Renal Dialysis) OR Peritoneal Dialysis) OR Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) OR Automated Peritoneal Dialysis) OR CAPD) OR APD)	91,071
#13	TS=((((((((((((Renal function) OR Residual renal function) OR Glomerular filtration rate) OR Urine volume) OR Proteinuria) OR Membrane function) OR Ultrafiltration rate) OR Protein loss) OR Peritoneal equilibration test) OR Peritoneal membrane function) OR Peritoneal protein loss) OR Peritoneal dialysis adequacy) OR Adverse drug event) OR Adverse drug reaction) OR Drug Side Effect)	550,836
#14	#12 AND #13	19,296
#15	#11 AND #14	642
#16	TS=((((((((((case reports) OR case series) OR comment) OR editorial) OR guideline) OR letter) meta-analysis) OR news) OR newspaper article) OR practical guideline)	86,937
#17	#15 NOT #16	639

**Appendix-II. Systematic Review Search Strategy: CINAHL, From Inception to 31 May, 2019 (Continued)**

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	AB ((((((Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR ACE Inhibitors) OR Kininase II Antagonists) OR Kininase II Inhibitors)	16,700
#2	AB ((((((Angiotensin Receptor Blockers) OR Angiotensin Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Blockers) OR ARBs)	15,728
#3	AB (((Aldosterone Receptor Antagonists) OR Aldosterone Antagonists) OR Mineralocorticoid Receptor Antagonists) OR Mineralocorticoid Antagonists)	2,252
#4	AB ((Renin Inhibitor) OR Direct Renin Inhibitors)	4,411
#5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	29,284
#6	AB (((((((Benazepril) OR Captopril) OR Enalapril) OR Fosinopril) OR Lisinopril) OR Moexipril) OR Perindopril) OR Quinapril) OR Ramipril) OR Trandolapril)	9,808
#7	AB (((((((Eprosartan) OR Olmesartan) OR Valsartan) OR Losartan) OR Telmisartan) OR Candesartan) OR Azilsartan) OR Irbesartan)	12,023
#8	AB ((Spironolactone) OR Eplerenone)	3,057
#9	AB (Aliskiren)	886
#10	S6 OR S7 OR S8 OR S9	23,528
#11	S5 OR S10	9,666
#12	AB (((((((Renal Replacement Therapy) OR Dialysis) OR Renal Dialysis) OR Peritoneal Dialysis) OR Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) OR Automated Peritoneal Dialysis) OR CAPD) OR APD)	63,287
#13	AB (((((((((((Renal function) OR Residual renal function) OR Glomerular filtration rate) OR Urine volume) OR Proteinuria) OR Membrane function) OR Ultrafiltration rate) OR Protein loss) OR Peritoneal equilibration test) OR Peritoneal membrane function) OR Peritoneal protein loss) OR Peritoneal dialysis adequacy) OR Adverse drug event) OR Adverse drug reaction) OR Drug Side Effect)	355,134
#14	S12 AND S13	9,377
#15	S11 AND S14	56

**Appendix-II.** Systematic Review Search Strategy: Cochrane Library, From Inception to 31 May, 2019 (Continued)

<b>Search Number</b>	<b>Input Terms</b>	<b>Items Found</b>
#1	(((((Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors) OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonists) OR ACE Inhibitors) OR Kininase II Antagonists) OR Kininase II Inhibitors)	6,976
#2	(((((Angiotensin Receptor Blockers) OR Angiotensin Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Antagonists) OR Angiotensin II Receptor Blockers) OR ARBs)	4,147
#3	(((((Aldosterone Receptor Antagonists) OR Aldosterone Antagonists) OR Mineralocorticoid Receptor Antagonists) OR Mineralocorticoid Antagonists)	1,302
#4	((Renin Inhibitor) OR Direct Renin Inhibitors)	1,738
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10,621
#6	((((((((((Benazepril) OR Captopril) OR Enalapril) OR Fosinopril) OR Lisinopril) OR Moexipril) OR Perindopril) OR Quinapril) OR Ramipril) OR Trandolapril)	9,470
#7	((((((((((Eprosartan) OR Olmesartan) OR Valsartan) OR Losartan) OR Telmisartan) OR Candesartan) OR Azilsartan) OR Irbesartan)	7,669
#8	((Spironolactone) OR Eplerenone)	2,071
#9	Aliskiren	675
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	17,746
#11	#5 OR #10	21,573
#12	((((((((((Renal Replacement Therapy) OR Dialysis) OR Renal Dialysis) OR Peritoneal Dialysis) OR Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) OR Automated Peritoneal Dialysis) OR CAPD) OR APD)	17,498
#13	((((((((((((((Renal function) OR Residual renal function) OR Glomerular filtration rate) OR Urine volume) OR Proteinuria) OR Membrane function) OR Ultrafiltration rate) OR Protein loss) OR Peritoneal equilibration test) OR Peritoneal membrane function) OR Peritoneal protein loss) OR Peritoneal dialysis adequacy) OR Adverse drug event) OR Adverse drug reaction) OR Drug Side Effect)	171,840
#14	#12 AND #13	6,190
#15	#11 AND #14	504

**Appendix-II. CHEERS checklist**

Section/item	Item No	Recommendation	Reported on page No/ line No
<b>Title and abstract</b>			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation or use more specific terms such as "cost-effectiveness analysis", and describe the interventions compared.	
Abstract	2	Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base case and uncertainty analyses), and conclusions.	
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	3	Provide an explicit statement of the broader context for the study.  Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions.	
<b>Methods</b>			
Target population and subgroups	4	Describe characteristics of the base case population and subgroups analysed, including why they were chosen.	
Setting and location	5	State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made.	
Study perspective	6	Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated.	
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen.	
Time horizon	8	State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate.	
Discount rate	9	Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate.	
Choice of health outcomes	10	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed.	
Measurement of effectiveness	11a	<i>Single study-based estimates:</i> Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data.	
	11b	<i>Synthesis-based estimates:</i> Describe fully the methods used for identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data.	
Measurement and valuation of preference based outcomes	12	If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes.	
Estimating resources and costs	13a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe approaches used to estimate resource use associated	

Section/item	Item No	Recommendation	Reported on page No/ line No
		with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	
	13b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	
Currency, price date, and conversion	14	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate.	
Choice of model	15	Describe and give reasons for the specific type of decision-analytical model used. Providing a figure to show model structure is strongly recommended.	
Assumptions	16	Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytical model.	
Analytical methods	17	Describe all analytical methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (such as half cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty.	
<b>Results</b>			
Study parameters	18	Report the values, ranges, references, and, if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended.	
Incremental costs and outcomes	19	For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios.	
Characterising uncertainty	20a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe the effects of sampling uncertainty for the estimated incremental cost and incremental effectiveness parameters, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective).	

Section/item	Item No	Recommendation	Reported on page No/ line No
	20b	<i>Model-based economic evaluation</i> : Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions.	
Characterising heterogeneity	21	If applicable, report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information.	
<b>Discussion</b>			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	22	Summarise key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalisability of the findings and how the findings fit with current knowledge.	
<b>Other</b>			
Source of funding	23	Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe other non-monetary sources of support.	
Conflicts of interest	24	Describe any potential for conflict of interest of study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors recommendations.	

For consistency, the CHEERS statement checklist format is based on the format of the CONSORT statement checklist