

เภสัชจลนศาสตร์ของไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน  
ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

นางสาวกมลรัตน์ วัฒนะ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2554  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

Pharmacokinetics of Icodextrin in DM and Non DM in APD Patients

Miss Kamolrach Watana

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไอโคเดกทรินในผู้ป่วยเบาหวานและ  
ไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วย ไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทาง  
ช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

โดย

นางสาว กมลรัตน์ วัฒนนะ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

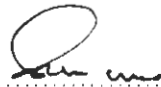
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไสภณ นภทร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิง ศรีญา ภูวนันท์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุขาย ศรีทิพย์วรรณ)

กมลรัตน์ วัฒนะ: เกศัชจนศาสตร์ของไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ. (Pharmacokinetics of Icodextrin in DM and non DM in APD Patients) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. นพ. พิสุทธิ กตเวทิน, 74 หน้า

ที่มา: ไอโคเดกทรินเป็นน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่เป็นสารกลูโคสโพลีเมอร์ น้ำชาชนิดนี้กำจัดน้ำโดยอาศัยความเป็น colloid osmosis ทำให้ต้องทิ้งค้ำน้ำยาไอโคเดกทรินในช่องท้องเป็นเวลานาน ด้วยคุณสมบัติความเป็น colloid ทำให้สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาผนังช่องท้องมีอัตราการแลกเปลี่ยนสารไว (high transporter) ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเบาหวาน ระหว่างหรือหลังจากมีการติดเชื้อภายในช่องท้องอย่างรุนแรง และผู้ที่ผ่านการล้างไตทางช่องท้องต่อเนื่องมานานหลายปี จนถึงปัจจุบันนี้ ยังไม่ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของไอโคเดกทรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า มีโรงพยาบาลที่เข้าร่วมงานวิจัยสองโรงพยาบาลคือโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลตำรวจ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยนอนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 1 วัน ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับการใส่น้ำยาไอโคเดกทริน ปริมาณ 1.5 ลิตรเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ตั้งแต่เวลา 8 โมงเช้าถึง 2 ทุ่ม หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการถ่ายน้ำยาไอโคเดกทรินออกจากช่องท้อง และทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติโดยใช้สารละลายกลูโคสมาตรฐานปริมาณ 9-10 ลิตร จำนวน 5 รอบ ตั้งแต่เวลา 2 ทุ่มถึง 8 โมงเช้า วิเคราะห์ไอโคเดกทรินและสารอนุพันธ์ ในเลือด ปัสสาวะ น้ำในช่องท้องที่จุดเวลาต่างๆ หลังจากนอนโรงพยาบาล 24 ชั่วโมงแล้ว ผู้ป่วยกลับบ้านและนัดตรวจติดตามวันที่ 3, 7, 14, 28 วิเคราะห์ไอโคเดกทรินและสารอนุพันธ์ในเลือด ปัสสาวะ น้ำในช่องท้อง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 12 รายที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติได้เข้าร่วมงานวิจัย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน 8 ราย ไม่เป็นเบาหวาน 4 ราย ผู้ป่วยทุกรายใส่น้ำยาไอโคเดกทรินทางช่องท้องวันละ 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 28 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีอายุมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.017$ ) จากการตรวจสอบสารอนุพันธ์ของไอโคเดกทรินในเลือดพบว่า ชั่วโมงที่ 12-14 หลังใส่น้ำยาไอโคเดกทริน มี DP2, DP3, และ DP4 ในเลือดสูงที่สุดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม plasma AUC ของไอโคเดกทรินสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ body mass index ของผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานและสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยในงานวิจัยทุกรายที่มีปัสสาวะ ตลอดจนการวิจัยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับอินซูลินและกลูโคสในเลือดขณะใช้น้ำยาไอโคเดกทรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

สรุปผลการศึกษา: plasma AUC ของไอโคเดกทรินสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ body mass index ของผู้ป่วยและสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยในงานวิจัยทุกรายที่มีปัสสาวะ การเพิ่มขึ้นของไอโคเดกทรินและสารอนุพันธ์ของไอโคเดกทรินในเลือดหลังจากใส่น้ำยาไอโคเดกทรินทางช่องท้องไม่ได้ทำให้ระดับอินซูลินและกลูโคสในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดลดลงเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....

ปีการศึกษา.....2554.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

## 5374602730: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : ICODEXTRIN / PHARMACOKINETICS / AUTOMATED PERITONEAL DIALYSIS

KAMOLRACH WATANA: PHARMACOKINETICS OF ICODEXTRIN IN DIABETIC AND NONDIABETIC PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. ADVISOR: ASSOC. PROF. TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., CO-ADVISOR: PISUT KATAVETIN, M.D., 74 pp.

Background: Icodextrin is a glucose polymer used to provide sustained ultrafiltration during long peritoneal dialysis dwells especially patients with high and high-average peritoneal membrane characteristics. To date the pharmacokinetics of icodextrin in automated peritoneal dialysis patients has not been studied.

Methods: A prospective nonrandomized pharmacokinetics study was conducted in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) and Police General Hospital. Patients were admitted to clinical research center at KCMH for a 24-hour. Each patient was administered 1.5 L of solution containing 7.5% icodextrin for 12-hour (8.00 am. to 20.00 pm.). Afterwards the solution was drained from the peritoneal cavity and the patients resumed automated peritoneal dialysis using glucose-based solutions with NIPD (1.8-2 L/cycle, 5 cycles) from 20.00 pm. to 8.00 am. Icodextrin and metabolites (DP2 to DP7) were measured in blood, urine and dialysate. After 24 hour patients discharged and requested to return on days 3, 7, 14 and 28 for collection of blood, dialysate, and urine samples on an outpatient basis.

Results: Twelve patients (DM 8, non DM 4) on automated peritoneal dialysis were included in this study. All patients had been used icodextrin during the 12-hour long dwell for at least 28 days. At baseline both groups were similar in all the analyted variables, including clinical characteristics, laboratory measurements, and dialysis parameters (Except in diabetic patients were older ages than non diabetic patients,  $p = 0.017$ ). Peak plasma levels of icodextrin metabolites (DP2-DP4) were observed at 12-14 hour after icodextrin administration in both groups. Plasma AUC of icodextrin was significant correlated with patients' body mass index in non-diabetic patients and significant related to renal creatinine clearance in all patients with sufficient urine output in this study. There were no changes in serum insulin or glucose levels during icodextrin administration in both groups.

Conclusions: This study was found that plasma AUC of icodextrin was significant correlated with patients' body mass index and significant related to residual renal function. The metabolism of absorbed icodextrin and the rise in plasma levels of small glucose polymers (DP2 to DP4) did not result in hyperglycemia or hyperinsulinemia, but may result in a small decrease in serum sodium.

Department : .....Medicine.....  
 Field of Study : .....Medicine.....  
 Academic Year : .....2011.....

Student's Signature : .....  
 Advisor's Signature : .....  
 Co-advisor's Signature : .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักที่คอยอบรมสั่งสอน ตลอดจนช่วยแก้ปัญหาในงานวิจัยและอาจารย์นายแพทย์พิสุทธิ กตเวทิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ช่วยให้ข้อเสนอแนะต่างๆในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทวิชา  
ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยให้งานวิจัยดำเนินลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ แพทย์และพยาบาลผู้ประสานงาน ณ โรงพยาบาลตำรวจ ที่ให้ความเอื้ออาทรไม่ตรีจิตและช่วยตรวจติดตามผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยด้วยความใส่ใจ

ขอขอบคุณ น.ส.พรทิพย์สวรรค์ นวลทอง นิสิตปริญญาเอก สาขาชีวเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยให้งานวิจัยดำเนินไปด้วยดี

ขอขอบคุณ นางสาว รุ่งทิวา วันสุขศรี และ ดร.เกื้อกุล ปิยะจอมขวัญ สถาบันคั้นคว่ำและพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์และอุตสาหกรรมเกษตรมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ช่วยตรวจวิเคราะห์ไอโคเดกทรินและสารอนุพันธ์ของไอโคเดกทริน

ขอขอบคุณรองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิตต์ พนมวัน ณอยุธยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ช่วยให้งานวิจัยสำเร็จไปด้วยดี

ขอขอบคุณ ทูนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และทุนวิจัยของมูลนิธิโรคไตที่ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคไตทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในการทำงานมาโดยตลอด

ขอขอบคุณบิดา มารดา และครอบครัวผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจในการทำงานเสมอ  
ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ยอมเสียสละเวลา และให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจส่งผลให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

## สารบัญ

## หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2. คำถามการวิจัย.....	2
1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4. สมมติฐาน.....	3
1.5. กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6. วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	34
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	34
3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	35
3.4 การสังเกตและการวัด.....	36
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	42
บทที่ 5 อภิปรายผล.....	52

บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	55
รายการอ้างอิง.....	57
ภาคผนวก.....	65
ภาคผนวก ก.....	65
ภาคผนวก ข.....	67
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	74



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างน้ำยา icodextrin กับ  
 สารละลายมาตรฐานกลูโคส..... 31

ตารางที่ 2 Post-marketing adverse reactions of icodextrin.....32

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ..... 43

ตารางที่ 4 Kinetic parameters ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน.....48

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงภาพโครงสร้างโมเลกุล icodextrin..... 12

ภาพที่ 2 แสดงภาพการกระจายตัวของกลูโคสโพลีเมอร์ในผลิตภัณฑ์ Extraneal..... 13

ภาพที่ 3 การดูดซึมของ icodextrin..... 14

ภาพที่ 4 Plasma icodextrin profile..... 14

ภาพที่ 5 Peak plasma concentration versus body weight..... 15

ภาพที่ 6 Plasma levels of icodextrin and maltose..... 15

ภาพที่ 7 แสดงปริมาตร net ultrafiltration ที่ระยะเวลาต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา  
 กลูโคสมาตรฐาน ความเข้มข้น 1.5%, 2.5% และ 4.25% กับน้ำยา icodextrin..... 18

ภาพที่ 8 แสดงภาพรวมการศึกษาลดการวิจัย..... 38

ภาพที่ 9 Internal standard ของเครื่อง HPAE-PAD ในการตรวจอนุพันธ์ของ icodextrin  
 โดยใช้ lactose 50 ppm.....40

ภาพที่ 10 Plasma icodextrin concentrations เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ  
 ไม่เป็นเบาหวานตั้งแต่เวลา 0-24 ชั่วโมง..... 44

ภาพที่ 11 Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน.....44

ภาพที่ 12 Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน..... 45

ภาพที่ 13 Plasma icodextrin concentrations ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 12 ถึงวันที่ 14 และ  
 ชั่วโมงที่ 24 ถึงวันที่ 28 ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน..... 46

ภาพที่ 14 Plasma AUC of icodextrin versus body mass index ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน... 48

ภาพที่ 15 Plasma AUC of icodextrin versus creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกคน..... 49

ภาพที่ 16 Plasma profile for icodextrin metabolites..... 50

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rational)

จากการประกาศนโยบาย “PD First Policy” ของรัฐบาลเมื่อปี พ.ศ. 2551 ซึ่งอนุมัติให้ขยายสิทธิประโยชน์ของโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติครอบคลุมการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ก่อให้เกิดการขยายสัดส่วนการให้บริการการล้างไตทางช่องท้อง (CAPD) เป็นอย่างมากจากเดิมร้อยละ 4.7 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตในปี พ.ศ. 2550 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8.8 ในปี พ.ศ. 2551 และร้อยละ 40 ในกลางปี 2554 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ตั้งเป้าเป็นร้อยละ 50 ภายในระยะเวลา 3 ปีต่อจากนี้ไป ข้อมูลของสปสช. (นับถึงเดือนกันยายน 2554) พบว่ามีสถานพยาบาลที่เปิดให้บริการ CAPD ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติครอบคลุมเกือบทุกจังหวัดทั่วประเทศ ทั้งที่เป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 30 เตียง จนถึงโรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย จำนวน 121 แห่ง มีผู้ป่วยสะสมในระบบกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติกว่า 8,000 ราย (หรือ 10,000 ราย หากรวมทุกสิทธิการรักษาและผู้ไม่ใช่สิทธิ ผู้ป่วยระบบกองทุนสุขภาพถ้วนหน้ามีสัดส่วนเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด) เพิ่มขึ้นจากปีก่อนหน้าดำเนินนโยบาย PD First เกือบ 4 เท่าตัว ประเมินการว่าจะมีผู้ป่วยสะสมในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติเป็น 21,000 รายในปลายปี พ.ศ. 2555 และมีศูนย์บริการกว่า 200 ศูนย์ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในโครงการมีภาวะเบาหวานร่วมกับภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายกว่าร้อยละ 60 และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องหรือที่เรียกว่า ultrafiltration (UF) failure ตั้งแต่แรกเข้ากว่าร้อยละ 40 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน การเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องนี้ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายทางเยื่อผนังช่องท้องได้ นำมาซึ่งการคั่งของน้ำส่วนเกิน หัวใจวาย และเสียชีวิตในท้ายที่สุด พบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเกินกว่า 6 ปีมีภาวะ UF failure สามารถแก้ไขภาวะ UF failure ได้โดยการใช้ยาละลายไตชนิดที่ปลอดจากน้ำตาลกลูโคส ได้แก่ polyglucose solution หรือที่เรียกว่า icodextrin solution ดังนั้นน้ำยา icodextrin จึงมีประโยชน์อย่างมากในผู้ป่วยที่มีภาวะผนังช่องท้องมีอัตราการแลกเปลี่ยนสารไอ ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยเบาหวาน ระหว่างหรือหลังจากมีการติดเชื้อภายในช่องท้องอย่างรุนแรง และผู้ที่ผ่านการล้างไตทางช่องท้องต่อเนื่องมานานหลายปี ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอัตราการแพร่ของอนุภาคต่างๆ ผ่านเยื่อผนังช่องท้องไวเกินควร (high transporter) จึงไม่สามารถกั้นก้างน้ำตาลมาตรฐานในช่องท้องได้นาน เพราะเมื่อทิ้งไว้นานน้ำตาลกลูโคสภายในน้ำยาล้างไตจะแพร่เข้าสู่ร่างกายจนเหลือค้างอยู่ภายในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องไม่มากพอที่จะสร้างความแตกต่างของแรงดัน crystalloid osmotic กับร่างกายได้ ทำให้หมดคุณสมบัติของน้ำยา และใน

บางรายอาจเกิดสมดุลน้ำยาเป็นลบได้ ทำให้ยิ่งสร้างปัญหาแก่ตัวผู้ป่วย แต่เหตุการณ์เหล่านี้จะไม่เกิดขึ้นเมื่อใช้น้ำยา icodextrin เนื่องจากน้ำยา icodextrin ไม่สามารถซึมผ่านเยื่อผนังช่องท้องโดยขบวนการ simple diffusion ได้ไม่ว่าเยื่อผนังช่องท้องจะเป็น high transporter หรือ ไม่ก็ตาม

จากรายงานผลความสำเร็จในการใช้น้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยตนเองและผู้ป่วยที่ทำการล้างไตด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวนมากมาย ลงตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ เช่น ในด้านของ fluid removal, extension of time on therapy, peritoneal small solute removal, peritoneal sodium removal, peritoneal middle molecule removal, volume status, blood pressure, cardiac structure, peritoneal membrane biocompatibility, peritoneal membrane transport over time, decreased glucose load and possible metabolic effects, quality of life ประกอบกับในหลายประเทศขณะนี้มีการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากการรักษาด้วยวิธีการล้างไตทางช่องท้องชนิดต่อเนื่องมาตรฐานเดิม คือ CAPD มีข้อจำกัดหลายประการเช่น มีอัตราการติดเชื้อสูง ต้องมีการเปลี่ยนน้ำยาเป็นช่วงเวลาตลอดวันทำให้การใช้ชีวิตประจำวันไม่สะดวก พบภาวะ ultrafiltration failure ได้บ่อย ประกอบกับความก้าวหน้าของการพัฒนาและออกแบบเครื่องอัตโนมัติที่ใช้สะดวกและง่ายขึ้น และจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ประกอบกับทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวนหลายรายที่ใช้น้ำยา icodextrin โดยได้รับการรักษาแบบ Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis (CCPD) ทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจในเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ของ icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบ CCPD ว่าแตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

## 1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

### คำถามหลัก (Primary research question)

เภสัชจลนศาสตร์ของ icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานแตกต่างกันหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

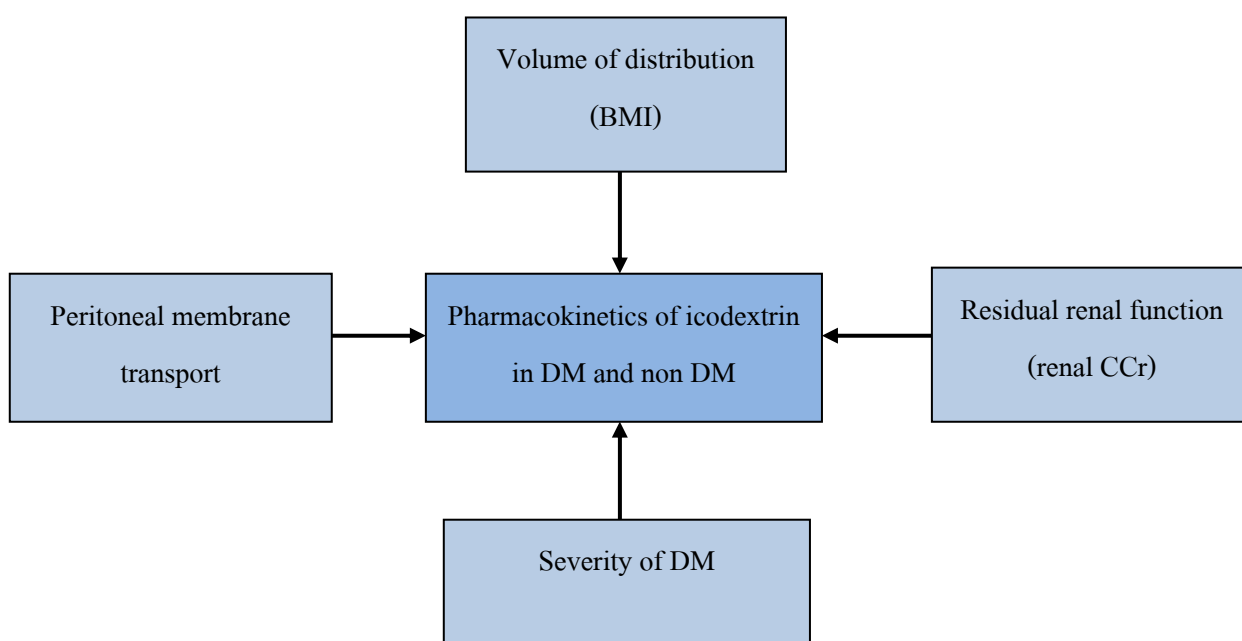
วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ icodextrin ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

วัตถุประสงค์ของ เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงในการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin

#### 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

เกสัชจลนศาสตร์ของ icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบ Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

#### 1.5 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



#### 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- รูปแบบการวิจัย (Research design)  
prospective, nonrandomized, pharmacokinetics study
- ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป
- ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลตำรวจที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

- ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

ในงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบนำร่อง (pilot study) และจากการศึกษาเกี่ยวกับ pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin ที่ผ่านมา พบว่าไม่มีการศึกษาที่แบ่งแยกชัดเจนระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางช่องท้อง ในการวิจัยนี้จึงไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ ในการศึกษาวิจัยนี้ใช้จำนวนตัวอย่าง 12 คน เป็นเบาหวาน 8 คน ไม่เป็นเบาหวาน 4 คน

- การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

Pharmacokinetics parameters ที่ศึกษาในงานวิจัยนี้คือการ plasma kinetics of icodextrin and metabolites: absorption, metabolism, elimination, Cpeak, Tmax, distribution, AUC, plasma half life

### 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของหลักจริยธรรมการวิจัยทั้ง 3 ข้อ ได้แก่

- หลักความเคารพในบุคคล โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกคนจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้องพอเพียง ไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจจะเกิดในระหว่างการวิจัยจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และให้ข้อมูลที่เป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำกลับไปอ่าน หรือปรึกษาญาติ ก่อนตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร
- หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย งานวิจัยนี้มีหลักฐานสนับสนุนถึงผลดีของการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยเบาหวานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องโดยไม่เกิดผลข้างเคียงร้ายแรงแก่ผู้ป่วย คาดว่าจะเกิดประโยชน์และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง
- หลักความยุติธรรม ผู้เข้าร่วมการวิจัยมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

### 1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- ผู้ป่วยที่ต้องการศึกษามีปริมาณน้อยและไม่ได้มีการสุ่มตัวอย่าง
- คนไข้ที่รักษาโรคไตวายเรื้อรังทางช่องท้องส่วนใหญ่จะช่วยเหลือตนเองไม่ค่อยได้ ต้องมีคนดูแล การเดินทางไม่สะดวก และอาจไม่มาตรวจตามนัด แก้ไขโดยอธิบายถึงความสำคัญของการวิจัย ขอความร่วมมือจากผู้ป่วยและสร้างสัมพันธ์ที่ดีระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

- ผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงของเบาหวานแตกต่างกัน
- เชื้อบวมช่องท้องมีประสิทธิภาพต่างกัน
- Residual renal function แตกต่างกัน
- วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความสลับซับซ้อน และใช้เวลานาน

#### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit & application)

- เพื่อเป็นแนวทางในการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยเบาหวานที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis
- ทราบถึงประสิทธิผลและผลข้างเคียงจากการใช้น้ำยา icodextrin

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literatures)

จากการขยายสิทธิประโยชน์ในการบำบัดทดแทนไตให้แก่ผู้ป่วยชาวไทยภายใต้นโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ทำให้เกิดการขยายตัวอย่างรวดเร็วของจำนวนผู้ป่วยและศูนย์ล้างไตทั่วทัวอ (ฟิสิเฟิร์ส) ประเทศ แม้ว่าได้มีการเร่งพัฒนาบุคลากรทางการแพทย์จำนวนมากเพื่อรองรับการขยายตัว เสริมกลยุทธ์การบริหารจัดการเชิงระบบ และจัดอบรมให้ความรู้ทางด้านวิชาการอย่างต่อเนื่อง จนได้ตัวเลขอัตราการติดเชื้อซึ่งเป็นหนึ่งในดัชนีสำคัญในการวัดคุณภาพของการล้างไตทางช่องท้องเป็นที่น่าพอใจของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ แต่ปัญหาสำคัญที่ยังรอการแก้ไขและเป็นปัญหาคอขวดของวงการฟิสิโลก คือปัญหาการเสื่อมคุณภาพของเยื่อผนังช่องท้องจากการสัมผัสน้ำยาฟิสิเป็นเวลาานหรือที่นิยมเรียกปัญหานี้ว่า ultrafiltration (UF) failure พบว่าอุบัติการณ์ของปัญหาจะยิ่งทวีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยล้างไตต่อเนื่องเป็นระยะเวลายาวนานและเป็นเบาหวาน กว่ากึ่งของผู้ป่วยจะเผชิญปัญหานี้เมื่อทำการล้างไตทางช่องท้องยาวนานเกินกว่า 5 ปี ซึ่งขณะนี้เป็นที่ 5 ของโครงการฟิสิเฟิร์ส คาดว่าจะมีผู้ป่วยชาวไทยจำนวนไม่น้อยที่ประสบปัญหานี้ จำเป็นอย่างยิ่งที่ทุกภาคส่วนควรร่วมมือกันป้องกันและแก้ไขปัญหา

เมื่อทำการวิเคราะห์โครงสร้างของเยื่อผนังช่องท้องเชิงกายวิภาคของผู้ป่วยที่มีการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้อง พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงคล้ายคลึงกันคือ มีการหลุดลอกของเซลล์เยื่อ (mesothelial cell) มีการหนาตัวของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ต่อชั้นเยื่อ (connective tissue layer) และการตีบตันของรูภายในหลอดเลือดร่วมกับการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดฝอยที่มีผนังไม่แข็งแรง การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดนี้คล้ายกับการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งเป็นที่คาดการณ์ได้เนื่องจากน้ำยาฟิสิล้างไตทางช่องท้อง (น้ำยาฟิสิ) ที่มีใช้ในท้องตลาดปัจจุบันมีส่วนผสมที่มีน้ำตาลกลูโคสสูงกว่าในพลาสมาเกือบ 10-15 เท่า และด้วยกระบวนการของฟิสิที่ต้องมีการสัมผัสของน้ำยากับเยื่อผนังช่องท้องต่อเนื่องตลอดเวลา จึงไม่อาจหลีกเลี่ยงปัญหาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางกายวิภาคได้ นอกจากน้ำยาฟิสิมีน้ำตาลกลูโคส ความเข้มข้นสูงแล้วยังประกอบด้วยส่วนผสมอื่นที่มีคุณสมบัติไม่เหมาะสมต่อเยื่อผนังช่องท้อง ได้แก่ ความเป็น hyperosmolality (358-510 mOsm/กิโลกรัม น้ำ), มีแลคเตทสูง (35-40 mmol/ลิตร, ความเป็นกรด) pH 5.3-5.5), มีอนุพันธ์ที่เกิดจากการสลายตัวของน้ำตาลกลูโคส (glucose degradation products: GDPs) เมื่อถูกความร้อน และมีสารตกค้างจากพลาสติกบรรจุถุง (plasticizer) โดยองค์ประกอบทั้งหมดเหล่านี้ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อเยื่อผนังช่องท้องและระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ (local host defense mechanism) ทั้งระยะสั้นและระยะยาว



### ส่วนประกอบของน้ำยาฟิโตและการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้อง

ด้วยหลายองค์ประกอบของน้ำยาฟิโตมีความไม่ปลอดภัยต่อเยื่อผนังช่องท้อง จากการศึกษาในเซลล์หลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่าการสัมผัสกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องเพียงข้ามคืนสามารถทำให้เซลล์เยื่อผนังช่องท้องเกิดการบาดเจ็บ หลุดลอก กลายเป็นเซลล์ตัวอ่อน กลายพันธุ์ (epithelial-to-mesenchymal transition: EMT ด้วยกระบวนการและตาย (apoptosis โดยการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดข้างต้นมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับความเข้มข้นของน้ำยา ซึ่งความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสที่สูงและความเป็นกรดของน้ำยาเป็นกลไกสำคัญในการทำให้เซลล์บาดเจ็บและหลุดลอก<sup>(1)</sup> ในขณะที่ความเข้มข้นที่สูงของน้ำตาลกลูโคสและภาวะ hyperosmolality เป็นตัวหลักทำให้เซลล์เกิดการตายด้วยกระบวนการ apoptosis โดยผ่านการเพิ่มการสร้างของ c-jun N-terminal kinase/extracellular-regulated kinase (JNK/ERK) และผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ caspase 3<sup>(2)</sup> นอกจากนี้การตายของเซลล์ยังถูกส่งเสริมด้วยความเป็นกรดและอนุพันธ์ของกลูโคส โดยพบว่า methylglyoxal (MGO) หนึ่งใน GDPs ที่มีมากในน้ำยาฟิโตสามารถทำให้เซลล์เกิดการตายโดยผ่านการเพิ่มขึ้นของ caspase-9 และ tumor protein-53p (53และความเป็นกรดสามารถเพิ่ม pro-apoptotic protein) Bcl-2-associated X protein: Bax) โดยผ่านเอนไซม์ interleukin- $\beta$ 1 converting enzyme (ICE)-like caspases<sup>(3, 4)</sup> อย่างไรก็ตาม คณะผู้วิจัยพบว่าไม่ใช่ปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งของน้ำยาที่ส่งผลเสียต่อเยื่อผนังช่องท้อง หากเป็นการผสมรวมขององค์ประกอบที่ไม่ปลอดภัยต่อเยื่อผนังช่องท้องโดยรวมมากกว่า<sup>(1)</sup>

การหนาตัวขึ้นของเยื่อผนังช่องท้อง หรือการเกิดพังผืด เชื่อว่าผ่านสารตัวกลางคือ transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ซึ่ง TGF- $\beta$ 1 มีบทบาทสำคัญต่อการสะสม extracellular matrix และขบวนการเกิดพังผืด พบหลักฐานจำนวนมากยืนยันความสำคัญของ TGF- $\beta$ 1 ต่อการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังช่องท้องในผู้ป่วยฟิโต โดยเฉพาะหลักฐานจากงานวิจัยที่ทำโดยการฉีด Adenovirus ที่ได้รับการปลูกถ่ายยีนสังเคราะห์ TGF- $\beta$ 1 เข้าไปในผนังช่องท้องของสัตว์ทดลอง หลังจากเซลล์บุผนังติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ เซลล์เหล่านั้นจะเพิ่มการสังเคราะห์โปรตีน TGF- $\beta$ 1 อย่างต่อเนื่อง พบว่าสัตว์ทดลองเกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังช่องท้องคล้ายที่เกิดในผู้ป่วยแต่มีความรุนแรงกว่า และเมื่อทำการปิดการสร้างโปรตีนดังกล่าวพบว่าสามารถแก้ไขความผิดปกติได้<sup>(5)</sup> นอกจากนี้โปรตีน TGF- $\beta$ 1 ที่สูงยังกระตุ้นให้เซลล์ปลดปล่อยและผลิต vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่ง VEGF เป็น growth factor ที่มีความสำคัญต่อขบวนการเกิด neoangiogenesis ในผู้ป่วยเบาหวาน นำมาซึ่งการเพิ่มจำนวนของเส้นเลือดฝอยภายในเยื่อผนังช่องท้องของผู้ป่วย<sup>(6)</sup> เชื่อว่าทั้งกลูโคสและสารอนุพันธ์แลคเตทและความเป็นกรด สามารถกระตุ้นให้ผนังช่องท้องสร้างและปลดปล่อย TGF- $\beta$ 1 และ VEGF ออกมาได้โดยตรง และโดยอ้อมผ่านการกระตุ้นเซลล์ในขบวนการการอักเสบ<sup>(7)</sup>

## นวัตกรรมน้ำยาฟีด

เพื่อให้เยื่อผนังช่องท้องสามารถใช้งานได้ระยะยาว ได้มีการคิดค้นน้ำยาฟีดที่มีความปลอดภัย ต่อเยื่อผนังช่องท้องมากขึ้น โดยการใช้สารประกอบเชิงซ้อนโพลีกลูโคสใหญ่ (polyglucose) แทนการใช้ น้ำตาลกลูโคสเป็น osmotic agent การลดปริมาณแลคเตทในน้ำยา และการเปลี่ยนสภาพความเป็นกรด ต่างของน้ำยาให้เป็นกลางมากขึ้น อาจแบ่งประเภทของน้ำยาฟีดที่ถูกพัฒนาขึ้นใหม่ตามบรรจุภัณฑ์<sup>(8)</sup> ดังนี้ 1) น้ำยาฟีดชนิดที่มีหลายกระเปาะในถุงเดียวกัน (multi-chamber solution) ได้แก่ lactate buffered solution, lactate/bicarbonate buffered solution และ bicarbonate buffered solution 2) (น้ำยาฟีดชนิดที่มี กระเปาะเดี่ยวภายในถุงและไม่มีน้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนประกอบ (single-chamber solution) ได้แก่ polyglucose (Extraneal) solution และ amino-acid-containing solution (Nutrineal) น้ำยาชนิด นี้ใช้แลคเตทเป็นบัฟเฟอร์เช่นเดียวกับน้ำยาฟีดที่มีน้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนประกอบแต่ด้วยความที่ ไม่ใช้น้ำตาลกลูโคสทำให้มี GDPs ต่ำกว่าหรือไม่มีเลย

### Multi-chamber solution

Multi-chamber solution ออกแบบมาเพื่อลดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ของน้ำยามาตรฐานทั้ง ระยะสั้นและระยะยาวจากความเป็นกรด แลคเตทความเข้มข้นสูง และ GDPs ในทางทฤษฎีสามารถ ลดปริมาณ GDPs ภายในน้ำยาระหว่างขบวนการทำให้เสร็จด้วยความร้อนในกระบวนการการผลิต ได้ โดยการทำให้สารละลายมีสภาพเป็นกรด ปลอดภัยจากตัว catalyzer (เกลือแคลเซียมและแมกนีเซียม) และมีกลูโคสความเข้มข้นสูง แต่ในทางปฏิบัติไม่สามารถกระทำได้อีกหากน้ำยาฟีดมีส่วนประกอบต่างๆ รวมอยู่ในถุงเดียวกัน ดังนั้นผู้ผลิตจึงทำการแยกบรรจุองค์ประกอบต่างๆ ของน้ำยาในกระเปาะย่อย และเมื่อต้องการใช้ขณะเตรียมทำการถ่ายน้ำยาเข้าสู่ช่องท้องผู้ป่วย จึงค่อยทำการผสมน้ำยาทุก กระเปาะรวมกันก่อนใช้ จึงเป็นที่มาของ lactate buffered-glucose solution with low GDPs หรือที่มี ชื่อทางการค้าว่า Balance ผลิตโดยบริษัท Fresenius และ Gambrosol Trio ของบริษัท Gambro ด้วยการ ผลิตวิธีนี้สามารถลดปริมาณ GDPs ในน้ำยาได้มาก แต่ไม่สามารถแก้ปัญหาความเป็นกรดและ แลคเตทความเข้มข้นสูงได้ จึงได้มีการคิดค้น Low/no lactate buffered solution ที่มีความเป็นกรดน้อย และมีปริมาณแลคเตทต่ำ ด้วยการใช้ bicarbonate เป็นบัฟเฟอร์แทนแลคเตท แต่ด้วยข้อจำกัดที่ไม่ สามารถผสม bicarbonate ลงไปในถุงน้ำยาที่มีเกลือแคลเซียมและแมกนีเซียมได้เนื่องจากจะก่อให้เกิด ตะกอน calcium carbonate และ magnesium carbonate และเพื่อลดการเกิด GDPs จากสภาพสารละลาย ที่เป็นกลางหรือด่าง ผู้ผลิตจึงได้แยกการบรรจุ bicarbonate ออกจากเกลือแคลเซียมและแมกนีเซียม น้ำยาในกลุ่มนี้มี 2 ชนิด คือ ชนิดที่มี lactate ปริมาณน้อยผสมรวมกับ bicarbonate ได้แก่ Physioneal solution (pH 7-7.4) และชนิดที่ไม่มี lactate เจือปน ได้แก่ BicaVera ผลิตโดยบริษัท Fresenius มีบัฟเฟอร์ ที่เป็น bicarbonate ความเข้มข้น 34 mmol/ลิตร

ได้มีการศึกษาแบบ randomized, double-blind, cross-over ในผู้ป่วย 18 ราย<sup>(9)</sup> เปรียบเทียบระหว่าง น้ำยา bicarbonate (38 mM) และ bicarbonate (25 mM)/lactate (15 mM) containing solution ในผู้ป่วย ที่มี inflow pain จากการที่ใช้น้ำยามาตรฐาน ประเมินความเจ็บปวดด้วย verbal rating scale และ McGill Pain Questionnaire พบว่าทั้งน้ำยา bicarbonate และ bicarbonate/lactate containing solution สามารถลด inflow pain ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ใช้น้ำยามาตรฐาน และพบว่า น้ำยา bicarbonate/lactate ได้ผลดีที่สุด

บริษัทผู้ผลิตได้ทำการศึกษาระยะยาว 5 เดือน ของการใช้น้ำยา (Balance ในผู้ป่วย CAPD จำนวน 8 ราย<sup>(10)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ใช้มีอาการปวดท้องลดลง, มีปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ถ่ายออกมาในน้ำยา effluent fluid น้อยลง และเม็ดเลือดขาวเหล่านั้นมีชีวิตรอดเพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงในประจักษ์ทางอ้อมว่าน้ำยา มีความปลอดภัยต่อเซลล์ในขบวนการอักเสบสูงกว่าและก่อให้เกิดการอักเสบน้อยกว่าน้ำยามาตรฐาน ความปลอดภัยต่อเซลล์เยื่อผนังช่องท้องได้รับการยืนยันจากการศึกษา randomized, controlled cross-over trial ในผู้ป่วยจำนวน 17 ราย ระยะเวลา 3 เดือน ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการอยู่รอดของ เซลล์เยื่อผนังช่องท้องระหว่างที่ใช้น้ำยา Balance กับช่วงที่ใช้น้ำยามาตรฐาน พบว่าเซลล์เยื่อ มีอัตราการแบ่งตัวและอัตราการรอดชีวิตในช่วงที่ใช้น้ำยา Balance สูงกว่าช่วงที่ใช้น้ำยามาตรฐานอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า effluent ที่มาจากน้ำยา Balance มีระดับ fibronectin ( $p = 0.004$ ) และ CA 125 antigen (บ่งชี้ถึง mesothelial mass) ( $p = 0.0004$ ) สูงกว่าน้ำยาที่เก็บขณะผู้ป่วยใช้น้ำยามาตรฐาน ซึ่งช่วยบ่งชี้ว่าเซลล์เยื่อมีความสมบูรณ์มากกว่า<sup>(11)</sup> อย่างไรก็ตามเป็นที่น่าเสียดายว่า จวบจนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้าใดยืนยันว่าการใช้น้ำยากลุ่มนี้ระยะยาวจะช่วยยืดอายุผู้ป่วย การศึกษาที่ใกล้เคียงมากที่สุดคือ การศึกษาในนามว่า “BALANCE” เป็นการศึกษาย้อนหลังทำในผู้ป่วย CAPD ชาวเกาหลีรายใหม่<sup>(12)</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วยน้ำยา Balance มีอัตราการรอดชีวิตดีกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับน้ำยามาตรฐาน ( $p < 0.01$ ) แต่กลับไม่พบความแตกต่างของอัตราการ ตีเชื้อภายในช่องท้อง (peritoneal-free survival หรือ peritonitis rates) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย

การศึกษา *in vitro* biocompatibility ของน้ำยา Physioneal<sup>(13)</sup> พบว่าการใช้น้ำยา Physioneal มีอัตราการรอดชีวิตของเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น และมีค่าความสามารถในการตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่าน้ำยามาตรฐาน พบว่า mesothelial cells มีการมีชีวิตรอดเพิ่มขึ้นและแบ่งตัวดีขึ้น และการตอบสนองต่อ proinflammatory stimuli ดีขึ้น มีการลดลงของ angiogenesis และ peritoneal fibrosis อีกการศึกษาทำในผู้ป่วย CAPD 15 ราย เปรียบเทียบระหว่างน้ำยามาตรฐาน และน้ำยา bicarbonate/lactate-buffered เป็นเวลา 3 เดือน<sup>(14)</sup> พบว่า *ex vivo* function ของ macrophage เพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ใช้น้ำยา bicarbonate/lactate-buffered แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน กลุ่มที่ได้ใช้น้ำยามาตรฐาน นอกจากนี้การศึกษา prospective, randomization อีกการศึกษาทำในผู้ป่วย 14 รายที่ทำ APD เป็นเวลา 1 ปี<sup>(15)</sup> เทียบระหว่างน้ำยามาตรฐาน และน้ำยา bicarbonate/lactate-

buffered พบว่า phagocytotic activity เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ), AGE concentration ลดลง ( $p < 0.05$ ) และ effluent CA 125 concentration เพิ่มขึ้น ( $p < 0.05$ ) ในผู้ป่วยที่ใช้ น้ำยา bicarbonate/lactate-buffered และยังพบว่า effluent IL-6 มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เทียบกับน้ำยามาตรฐาน

การศึกษา น้ำยา BicaVera ใน *in vitro* และ *ex vivo* เพื่อดูผลของน้ำยาต่อการกลายพันธุ์ของเซลล์บุผนังช่องท้อง<sup>(16)</sup> พบว่าน้ำยามาตรฐานทำให้เซลล์ mesothelium เปลี่ยนแปลงรูปร่าง มีการ down regulation ของ E.cadherin (ดัชนีบ่งบอกภาวะ EMT) และมีการเพิ่มขึ้นของ VEGF แต่ปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นไม่มากเมื่อเซลล์สัมผัสกับน้ำยา BicaVera นอกจากนี้ยังพบว่า effluent mesothelial cells ที่มาจากน้ำยา BicaVera ที่ทิ้งค้างในช่องท้องของผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์, มีการลดลงของการผลิต proinflammatory cytokines และ chemokines (เช่น interleukin 8) น้อยกว่า effluent mesothelial cells ที่ได้มาจากน้ำยามาตรฐาน การศึกษาแบบ prospective cohort ในผู้ป่วย CAPD 12 ราย<sup>(17)</sup> โดยผู้ป่วยใช้น้ำยามาตรฐาน เป็นเวลา 6 เดือน (ช่วงเริ่มต้น) หลังจากนั้นเปลี่ยนมาใช้น้ำยา BicaVera เป็นเวลา 6 เดือน (ช่วงกลาง) และกลับมาใช้น้ำยามาตรฐานอีกเป็นเวลา 6 เดือน (ช่วงท้าย) แล้วตรวจสอบของ dialysate CA 125 ในช่วงเริ่มต้น ช่วงกลาง ช่วงท้าย พบว่า dialysate CA 125 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วงที่ใช้น้ำยา BicaVera และลดลงหลังจากกลับมาใช้น้ำยามาตรฐาน การศึกษาแบบ prospective cohort ในผู้ป่วย CAPD 12 รายที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำยามาตรฐาน<sup>(18)</sup> พบว่าเมื่อผู้ป่วยเปลี่ยนมาใช้น้ำยา BicaVera เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วย มีการเพิ่มขึ้นของ left ventricular ejection fraction และมีการลดลงของ left ventricle end systolic and diastolic diameter และ left ventricular mass index อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการทำงานของหัวใจดีขึ้นกว่าช่วงที่ใช้น้ำยามาตรฐาน

โดยสรุปการใช้น้ำยาในกลุ่มนี้มีจุดเด่นคือ สามารถลดความเป็นกรดของน้ำยาฟิไต ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องน้อยลง มีความปลอดภัยต่อเซลล์บุผนังช่องท้องและเซลล์ในขบวนการอักเสบมากขึ้น และยังพบว่าการใช้ น้ำยาในกลุ่มนี้อาจชะลอการเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้อง ได้คงต้องรอการข้อมูลเพิ่มเติมสนับสนุน

### Amino acid-based solution

เดิมทีบริษัทผู้ผลิตตั้งใจว่าจะใช้น้ำยา amino acid มาแก้ไขภาวะการขาดโปรตีนและพลังงาน (protein and energy malnutrition) ในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ที่เกิดจากปัจจัยต่างๆ 1) ภาวะ metabolic acidosis ภาวะเลือดเป็นกรดก่อให้เกิดการย่อยสลายโปรตีน โดยการกระตุ้น glucocorticoid-dependent ubiquitin-proteasome pathway และการ decarboxylation ของ branched-chain amino acids 2) การอักเสบเรื้อรังจากปฏิกิริยาทางเคมีของกลูโคสและภาวะยูรีเมีย 3) การสูญเสีย

โปรตีนและกรดอะมิโนในขณะล้างไต พบว่าผู้ป่วยที่ทำ CAPD และ APD มีปริมาณการสูญเสียกรดอะมิโนเฉลี่ยวันละ 2-4 กรัมและโปรตีนเฉลี่ยวันละ 5-15 กรัม 4) การรับประทานโปรตีนและพลังงานที่ไม่เพียงพอ พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีปริมาณ pro-inflammatory cytokines ที่ทำให้เกิดภาวะเบื่ออาหารและผอมลง เช่น tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 $\beta$  และ IL-6 เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความพยายามที่จะแก้ไขภาวะการขาดโปรตีนและพลังงานในผู้ป่วยไม่ประสบความสำเร็จเท่าที่ควร ทำให้บริษัทผู้ผลิตหันมาให้ความสนใจนำข้อดีด้านอื่นของน้ำยามานำเสนอ ซึ่งก็คือการมีปริมาณ GDPs ต่ำ การศึกษา *in vivo* ในหนูที่ได้รับน้ำยา amino acid พบว่าสามารถเพิ่ม longevity ของ peritoneal membrane ได้ดีกว่าการใช้น้ำยามาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(19)</sup> และพบว่าการใช้น้ำยา 1.1% amino acid สามารถคงรูปร่างของ human peritoneal mesothelial cells ยืดอายุเฉลี่ยของเซลล์ได้ดีกว่าในกลุ่มที่ใช้น้ำยามาตรฐาน 1.36% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(20)</sup> การศึกษาในผู้ป่วยที่ทำ CAPD จำนวน 22 คน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าระดับ CA 125 ในน้ำยาที่ปล่อยออกมาช่วงที่ใช้น้ำยา 1.1% amino acid มากกว่าช่วงที่ใช้น้ำยามาตรฐานกลูโคสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.007$ )<sup>(21)</sup>

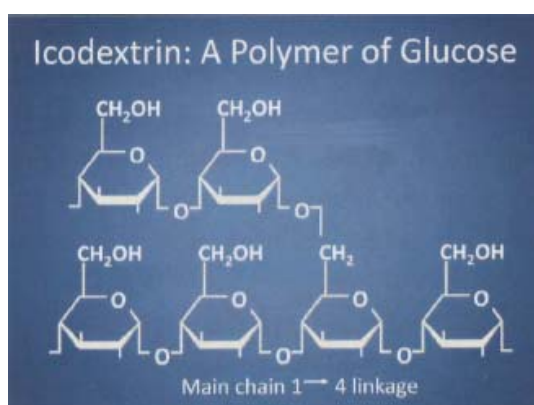
น้ำยา amino acid มีให้เลือกใช้ความเข้มข้นเดียว คือ 1.1% ประกอบด้วยกรดอะมิโนชนิดจำเป็นจำนวน 9 ชนิด และไม่จำเป็นจำนวน 6 ชนิด แต่ในสัดส่วนน้ำหนักใกล้เคียงกัน มีแลคเตท 40 mmol/ลิตร มีค่าความเป็นกรดต่าง 6.7 และมี osmolality เท่ากับ 365 mOsm/กก.น้ำ ผลิตโดยบริษัท Baxter ในชื่อการค้าว่า Nutrineal solution เมื่อทิ้งค้ำน้ำยา Nutrineal เป็นเวลา 4-6 ชั่วโมง พบว่ากว่าร้อยละ 80 ของกรดอะมิโนจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านเยื่อผนังช่องท้อง ดังนั้นหากใช้น้ำยาวันละ 2 ลิตร ผู้ป่วยจะได้รับกรดอะมิโนวันละ 18 กรัม แม้หลายการศึกษาพบว่าน้ำยา Nutrineal ให้ปริมาณ UF ใกล้เคียงกับการใช้น้ำยา 1.36% glucose<sup>(22)</sup> แต่ไม่สามารถทิ้งค้ำในช่องท้องได้นานเท่าน้ำตาลกลูโคส ด้วยเหตุผลที่อัตราการดูดซึมของกรดอะมิโนไวกว่าน้ำตาลกลูโคส

กล่าวโดยสรุป แม้ในทางทฤษฎีน้ำยาล้างไตทางช่องท้องชนิดนี้ช่วยน่าจะเพิ่มระดับโปรตีนและโภชนาการของผู้ป่วย ลดปริมาณน้ำตาลที่เข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย แต่ยังคงขาดหลักฐานที่น่าเชื่อถือยืนยันประโยชน์ดังกล่าว และด้วยความที่มีปริมาณ GDPs และความเป็นกรดน้อยจึงน่าดีต่อเยื่อผนังช่องท้อง การทำงานของไต และ host defense ภายในช่องท้อง ซึ่งต้องรอการศึกษาในผู้ป่วยเพิ่มเติมยืนยันผลดังกล่าว อย่างไรก็ตามน้ำยายังมีส่วนประกอบที่เป็นแลคเตท และมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถใช้น้ำยาได้เกินวันละ 1 ถุงเนื่องจากอาจทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของยูเรียและทำให้เลือดเป็นกรด ทำให้ขณะนี้ยังไม่แนะนำให้ใช้น้ำยาชนิดนี้ในการรักษาหลัก

## Icodextrin-based หรือ Polyglucose solution

### 1. Description

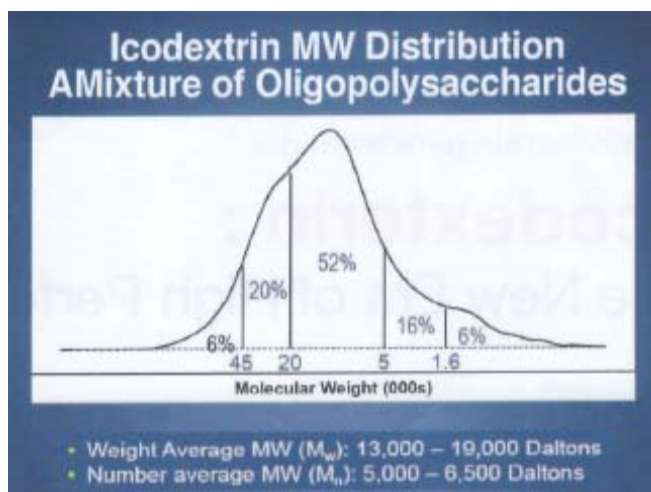
น้ำยา icodextrin ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมีขนาดความเข้มข้นเดียวคือร้อยละ 7.5 บรรจุอยู่ในถุงพีวีซี 2 ลิตร ผลิตโดยบริษัทแบ็คเตอร์ เฮิร์ลแคร์ ในชื่อผลิตภัณฑ์ Extraneal มีเกลือแร่ ค่าความเป็นกรดต่างและปริมาณแอสคาตาบิลด์เกี่ยวข้องกับน้ำยาล้างไตมาตรฐานกลูโคส (1 ลิตรของ Extraneal มี icodextrin 75 กรัม, lactate 40 mEq/ลิตร, Na 132 mEq/ลิตร, Ca 3.5 mEq/ลิตร, Mg 0.5 mEq/ลิตร, Cl 96 mEq/ลิตร) ตัวสารที่เป็นพื้นเพื่อสำคัญในการออกฤทธิ์ของน้ำยา คือ กลูโคสโพลีเมอร์ ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 16,800 ดาลตัน โพลีเมอร์ชนิดนี้เกิดจากการเชื่อมต่อกันของน้ำตาลกลูโคสเป็นสายตรงด้วยพันธะ  $\alpha$  1,4 glycosidic linkage ในสัดส่วนร้อยละ 90 และต่อเป็นกิ่งก้านสาขาแยกออกจากสายหลักด้วยพันธะ  $\alpha$  1,6 glycosidic linkage อีกน้อยกว่าร้อยละ 10 (ภาพที่ 1) ด้วยคุณสมบัติของพันธะกิ่งที่เป็น  $\alpha$  1,6 linkage ทำให้ยากต่อการย่อยสลายด้วยเอนไซม์อะไมเลสในร่างกายผู้ป่วย<sup>(23-25)</sup>



**ภาพที่ 1:** แสดงโครงสร้างของโมเลกุล icodextrin ซึ่งเป็นกลูโคสโพลีเมอร์ที่เกิดจากโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคสเชื่อมต่อกันเป็นสายตรงด้วยพันธะ  $\alpha$  1, 4 glycosidic linkage และต่อเป็นกิ่งก้านสาขาด้วยพันธะ  $\alpha$  1,6 glycosidic linkage

อย่างไรก็ตามเนื่องจากกลูโคสโพลีเมอร์นี้ได้จากการย่อยสลายแป้งข้าวโพด ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ ไม่ได้เกิดจากการสังเคราะห์ ทำให้ผลิตภัณฑ์ Extraneal มีความหลากหลายในชนิดของกลูโคสโพลีเมอร์ภายในน้ำยา (ภาพที่ 2) โดยจำนวนกลูโคสโพลีเมอร์ที่มีสัดส่วนมากที่สุดคือ โพลีเมอร์ที่มีกลูโคสเรียงตัวต่อกันจำนวน 20 โมเลกุลจึงนิยมเรียกกลูโคสโพลีเมอร์ผสมนี้ว่า icodextrin ซึ่ง “icoxa” หมายความว่า 20 และ “dextrin” หมายถึงโพลีเมอร์ที่เกิดจากโมเลกุลของน้ำตาลกลูโคสเรียงต่อกัน ด้วยความที่เป็นสารโมเลกุลค่อนข้างใหญ่ (ขนาดหนึ่งในสี่ของขนาดอัลบูมิน) ทำให้ปริมาณการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายน้อย โดยเฉลี่ยถูกดูดกลับผ่านทางท่อน้ำเหลืองในอัตรา 1 มล. ต่ออนาที ส่วน

ใหญ่ของกลูโคสโพลีเมอร์ที่ดูดซึมเข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยจะถูกกำจัดทิ้งออกมาทางช่องท้องใหม่ ในช่วงที่ไม่ได้ใส่น้ำยา ด้วยเหตุนี้จึงไม่สามารถทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin ได้เกินกว่าวันละ 1 รอบ



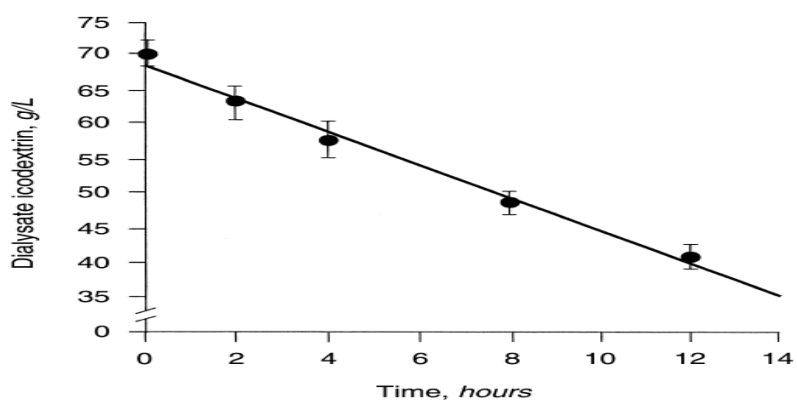
ภาพที่ 2: แสดงการกระจายตัวของกลูโคสโพลีเมอร์ในผลิตภัณฑ์ Extraneal®

## 2. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics

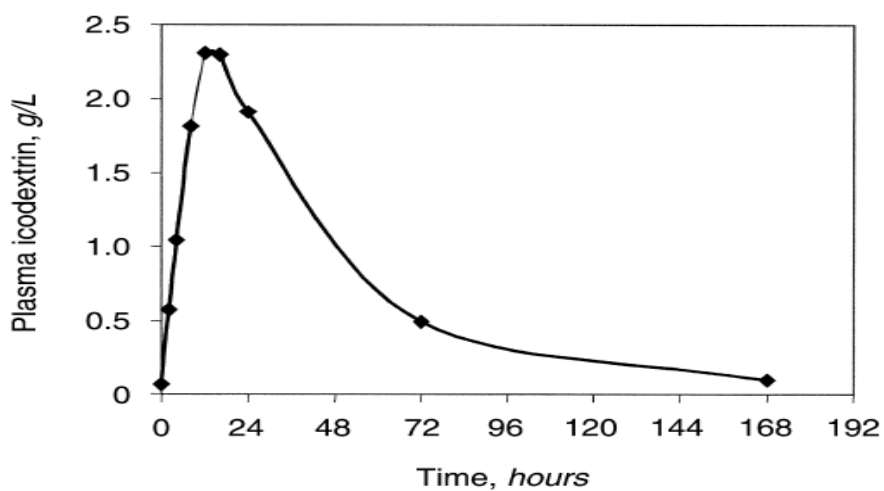
### 2.1 Absorption

การดูดซึมของ icodextrin จากเยื่อผนังช่องท้องใช้ zero-order kinetics โดยเฉลี่ยถูกดูดกลับผ่านทางท่อน้ำเหลืองโดยขบวนการ convective transport ในอัตรา 1 มล.ต่อนาทีหรือเท่ากับ 54 กรัมใน 12 ชั่วโมง จากการศึกษา pharmacokinetic study ในผู้ป่วย CAPD จำนวน 13 รายที่ใช้ น้ำยา icodextrin แบบ single-dose exchange โดยค้ำน้ำยา icodextrin ในช่องท้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง<sup>(26)</sup> พบว่าร้อยละ 40.1 หรือประมาณ 60.24 กรัมของ icodextrin ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด icodextrin มี median disappearance rate constant ( $K_0$ ) เท่ากับ 5.02 กรัมต่อชั่วโมง ระดับ icodextrin ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นขณะค้ำน้ำยา icodextrin ทางช่องท้องและลดลงหลังถ่ายน้ำยา icodextrin ออกจากช่องท้อง (first-order elimination) ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ icodextrin ในกระแสเลือดพบในช่วงท้ายของการค้ำน้ำยา (median  $C_{peak}$  = 2.23 กรัมต่อลิตร, median  $T_{max}$  = 12.7 ชั่วโมง) ระดับ icodextrin และ metabolites ในเลือดจะเข้าสู่สภาพปกติประมาณ 1 สัปดาห์หลังหยุดการล้างช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin (ภาพที่ 3 และ 4) และพบว่า icodextrin มีค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 14.73 ชั่วโมงและมี median clearance rate เท่ากับ 1.09 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตและอัตราการกำจัด icodextrin ออกจากร่างกายสัมพันธ์กับอัตราการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $R^2 = 0.544$ ,  $p < 0.01$  สำหรับ plasma half life และ  $R^2 = 0.517$ ;  $p <$

0.01 สำหรับ clearance rate) median distribution volume ของ icodextrin เท่ากับ 20.06 ลิตร median AUC คำนวณด้วย trapezoidal method เท่ากับ 153.69 กรัมต่อลิตรต่อชั่วโมง นอกจากนี้พบว่าระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของ icodextrin สัมพันธ์กับน้ำหนักของผู้ป่วย ( $R^2 = 0.805, p < 0.001$ ) โดยผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของ icodextrin ยิ่งน้อย (ภาพที่ 5)

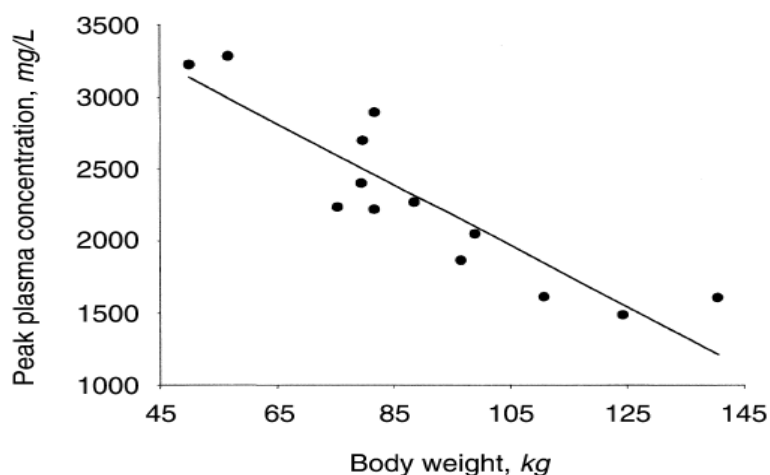


ภาพที่ 3: การดูดซึมของ icodextrin



ภาพที่ 4: Plasma icodextrin profile

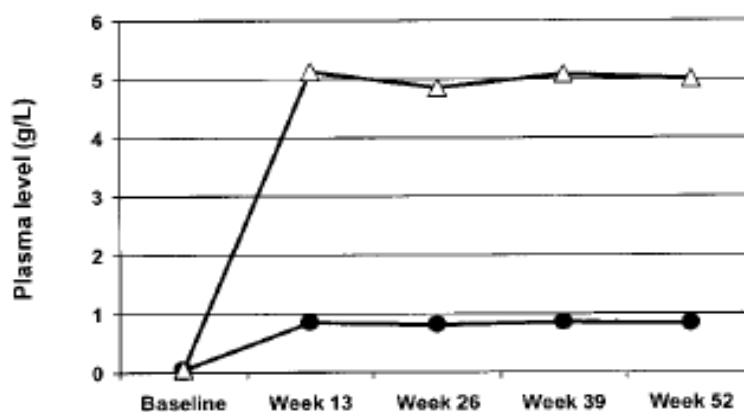




ภาพที่ 5: Peak plasma concentration versus body weight

จากการศึกษา efficacy และ safety ของน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วย CAPD และ APD จำนวน 175 รายที่ใช้น้ำยา icodextrin แบบ multiple dose exchange ทำการศึกษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์<sup>(27)</sup> พบว่าระดับของ icodextrin และ metabolites ในเลือดมีการเพิ่มขึ้นขณะใช้น้ำยา icodextrin และคงที่ตลอดการศึกษา ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 52 (ภาพที่ 6)

พบการเพิ่มขึ้นของระดับ icodextrin และ metabolites ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับ baseline ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 13, 26, 39 และ 52 ( $p < 0.001$ )



ภาพที่ 6: Plasma levels of icodextrin and maltose

## 2.2 Elimination

อัตราการกำจัด icodextrin ทางปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้อง พบว่า การกำจัด icodextrin ออกทางปัสสาวะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ residual renal function ( $p < 0.01$ ) และพบว่าโดยส่วนใหญ่ของ icodextrin metabolites ในกระแสเลือดถูกกำจัดทิ้งออกมาทางช่องท้องในช่วงที่ไม่ได้ล้างช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin ในรูปของ maltose (DP2), maltotriose (DP3)

## 2.3 Metabolism

icodextrin ที่เข้าสู่กระแสเลือดจะถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์อะไมเลสเกิดเป็นสารอนุพันธ์ oligosaccharide ต่างๆ ได้แก่ maltose (DP2), maltotriose (DP3), maltotetraose (DP4), maltopentaose (DP5), maltohexaose (DP6), and maltoheptaose (DP7) เป็นต้น สารอนุพันธ์เหล่านี้จะถูกย่อยสลายต่อด้วยเซลล์ของระบบ reticuloendothelium ต่อไปเป็นน้ำตาลกลูโคสด้วยเอนไซม์ maltase และ isomaltase

พบการเปลี่ยนแปลงใน intraperitoneal concentrations ของ icodextrin metabolites ในน้ำยา dialysate 2 รูปแบบ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ small polymers (DP2-DP4) และลดลงของ larger polymers (DP5-DP7) แสดงถึงว่ามี intraperitoneal metabolism ของ glucose polymers แต่ระดับการเพิ่มขึ้นของ dialysate metabolites ไม่มีส่วนทำให้ dialysate osmolality เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาที่ศึกษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ ในผู้ป่วย APD จำนวน 39 ราย พบว่าระดับน้ำตาล maltose ในกระแสเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก baseline หลังหยุดใช้น้ำยา icodextrin เป็นเวลา 2 สัปดาห์

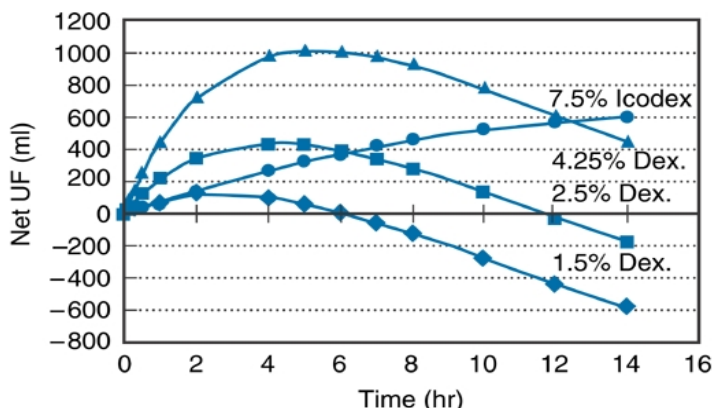
ไม่มีหลักฐานว่า การเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาล maltose ในกระแสเลือด เนื่องจากการใช้น้ำยา icodextrin เป็นเวลานานเป็นอันตราย ในการศึกษาแบบ clinical trial อีกอันหนึ่งที่ใช้ น้ำยา icodextrin เป็นเวลา 9 ปีพบว่าไม่พบผลข้างเคียงจากการสะสมของระดับน้ำตาล maltose ในผู้ป่วย เช่นเดียวกับ ผลการศึกษาที่ศึกษาเป็นแบบ open-label, randomized trial เป็นเวลา 2 ปีในผู้ป่วย APD ที่ได้รับการรักษาโดยใช้น้ำยา icodextrin (daytime dwell 14-15 ชั่วโมง) พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ใช้น้ำยา icodextrin ระดับ maltose ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นจาก  $0.05 \pm 0.01$  กรัมต่อลิตร ที่ baseline เป็น  $1.14 \pm 0.13$  กรัมต่อลิตร ในช่วงที่ติดตามผู้ป่วย ( $p < 0.001$ ) แต่ไม่มีผลข้างเคียงทางคลินิกจากระดับน้ำตาล maltose ที่สูงขึ้นในกระแสเลือด

## 2.4 Pharmacokinetic profile, compared with glucose

Icodextrin ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมผ่านทางท่อน้ำเหลืองในอัตรา 1 มล.ต่อนาทีหรือเท่ากับ 54 กรัมใน 12 ชั่วโมง ในทางตรงกันข้าม สารละลายมาตรฐานกลูโคส ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมผ่าน paracellular pathways ตลอด peritoneal membrane เป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยที่จะดูดซึมผ่านทางท่อน้ำเหลือง

## 3. Mechanism of action

น้ำยาล้างไตทางช่องท้องทำการกำจัดน้ำส่วนเกินจากร่างกายของผู้ป่วยผ่านเยื่อผนังช่องท้องโดยอาศัยคุณสมบัติความมี osmolality สูง (hyperosmolality) ที่เกิดจากน้ำตาลกลูโคสของน้ำยาเทียบกับร่างกายผู้ป่วย ตามกฎพื้นฐานทางเคมีฟิสิกส์ น้ำจะเคลื่อนผ่านจากบริเวณที่มี osmolality ต่ำไปสูง หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือเคลื่อนที่จากฝั่งที่มีแรงดัน crystalloid osmotic pressure ต่ำไปยังฝั่งที่มีแรงดันสูงกว่า ดังนั้นน้ำส่วนเกินจึงถูกดึงออกมาสู่น้ำยาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาที่ปล่อยน้ำยาทิ้งค้างไว้ในช่องท้อง ในขณะที่เดียวกันน้ำตาลซึ่งมีความเข้มข้นสูงในช่องท้อง (มากกว่าความเข้มข้นภายในพลาสมาเกือบ 10 เท่า) จะค่อยๆเคลื่อนเข้าสู่หลอดเลือดของผู้ป่วยด้วยขบวนการแพร่ (simple diffusion) ยังผลให้ความแตกต่างของแรงดัน crystalloid osmotic (pressure gradient) ซึ่งเกิดจากคุณสมบัติของกลูโคสในน้ำยาค่อยๆ ลดต่ำลง ก่อให้เกิดการลดปริมาณการเคลื่อนของน้ำ (fluid flux) ผ่านเยื่อผนังช่องท้อง จึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ไม่สามารถทิ้งค้ำน้ำยา 1.5% dextrose ไว้ในช่องท้องของผู้ป่วยได้นานเกินกว่า 6 ชั่วโมง (ภาพที่ 7) ต่างจากน้ำยา icodextrin ที่มีแรงดัน crystalloid osmotic ใกล้เคียงกับร่างกาย (iso-osmolality, 285 mOsm/L) แต่สามารถดึงน้ำผ่านเยื่อผนังช่องท้องโดยอาศัยแรงดัน colloid osmotic เป็นหลัก ซึ่งแรงดัน colloid นี้เกิดจากคุณสมบัติของกลูโคสโพลีเมอร์ พบว่าน้ำยา icodextrin ทำให้เกิด colloid osmosis ผ่าน small intercellular pores บริเวณ peritoneal capillary endothelium แต่เนื่องจากน้ำยา icodextrin เป็น iso-osmolality เทียบกับ plasma จึงไม่สามารถทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของน้ำผ่าน ultra-small pores ได้ และเมื่อทิ้งน้ำยา icodextrin ค้างไว้ในช่องท้อง กลีโอะแร้และของเสี้ยวจะค่อยๆ หายไป แพร่เข้ามาสู่น้ำยาในช่องท้องด้วยขบวนการ simple diffusion แต่โมเลกุล icodextrin จะไม่สามารถแพร่ออกไปจากช่องท้องได้เนื่องจากมีโมเลกุลใหญ่ ทำให้น้ำยาค่อยๆ สะสมจำนวนโมเลกุลของสาร (icodextrin, กลีโอะแร้ ของเสี้ยว และสารอื่นๆ) เพิ่มขึ้นเรื่อยๆตามระยะเวลาที่ทิ้งค้ำไว้ในช่องท้องจนมี osmolality รวม (colloid+crystalloid) มากกว่าในร่างกาย น้ำจึงค่อยๆ ถูกดึงออกมาจากร่างกาย การกำจัดน้ำด้วยขบวนการ colloid osmotic pressure gradient ต้องอาศัยเวลาในการค่อยๆ สะสมจำนวนโมเลกุลของอนุภาคในน้ำยาดังนั้นต้องทิ้งค้ำน้ำยา icodextrin ไว้ในช่องท้องนานพอ จึงจะมีประสิทธิภาพ แต่ไม่นานเกินไปจนทำให้อัตราการขจัดของเสี้ยวโดยรวมทั้งวันลดลง โดยทั่วไปนิยมทิ้งค้ำน้ำยา icodextrin ไว้ในช่องท้องของผู้ป่วย 8-12 ชั่วโมง



ภาพที่ 7: แสดงปริมาณ net ultrafiltration ที่ระยะเวลาต่างๆ เทียบระหว่างน้ำยามาตรฐานกลูโคส ความเข้มข้น 1.5%, 2.5% และ 4.25% dextrose กับน้ำยา icodextrin<sup>(28, 29)</sup>

#### 4. Clinical efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis

##### 4.1 Benefits of UF and enhanced fluid removal

น้ำยา icodextrin เมื่อทำ long-dwell สามารถเพิ่ม net ultrafiltration ได้ทั้งในผู้ป่วยที่ทำ CAPD และ APD, ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น high-average, high peritoneal transport รวมทั้งผู้ป่วยที่เป็น acute peritonitis ในการขจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกาย

MIDAS trial<sup>(30)</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective, multicenter, randomization เป็นเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วย 209 รายที่ทำ CAPD เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา 1.36%, 3.86% glucose กับน้ำยา icodextrin (overnight dwell, 8-12 ชั่วโมง) พบว่าน้ำยา icodextrin ได้ ultrafiltration มากกว่าน้ำยา 1.36% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ negative net UF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 1.36% glucose และได้ ultrafiltration, negative net UF เทียบเท่ากับน้ำยา 3.86% glucose และ North American CAPD trial ทำการศึกษาแบบ prospective, randomization ศึกษาเป็นเวลา 1 เดือนในผู้ป่วย 175 รายที่ทำ CAPD เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา 2.27% glucose กับน้ำยา icodextrin (overnight dwell, 12 ± 4 ชั่วโมง) พบว่าน้ำยา icodextrin ได้ ultrafiltration มากกว่าน้ำยา 2.27% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ negative net UF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 2.27% glucose สุดท้ายการศึกษาของ European APD Trial ทำการศึกษาแบบ prospective, randomization เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา 2.27% glucose กับน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยที่ทำ APD จำนวน 39 ราย (dwell time 14 ± 2 ชั่วโมง) ทำการศึกษาเป็นเวลา 4 เดือน พบว่าน้ำยา icodextrin ได้ ultrafiltration มากกว่ากลุ่มที่ได้น้ำยา 2.27% glucose อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติและ negative net UF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 2.27% glucose

การศึกษาแบบ prospective, multicenter, randomization ทำการศึกษาในผู้ป่วย 50 ราย เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin (long dwell) กับผู้ป่วยที่ได้น้ำยา 2.27% glucose ทำการศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin เพิ่ม fluid removal และไม่มีผลกับ residual renal function เมื่อติดตามเป็นเวลา 6 เดือนเทียบกับผู้ที่ได้น้ำยา 2.27% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(31)</sup> และอีกการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ residual renal function ในผู้ป่วยที่ทำ APD ติดตามเป็นเวลา 1 ปี พบว่าน้ำยา icodextrin ไม่มีผลต่อ residual renal function เทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคสที่ทำให้มีการลดลงของ residual renal function<sup>(32)</sup>

การศึกษาในผู้ป่วย APD จำนวน 92 รายที่ผนังเยื่อช่องท้องเป็นแบบ high-average และ high peritoneal transport พบว่าน้ำยา icodextrin (long dwell) มี fluid และ solute removal สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้น้ำยา 3.86% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(33)</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยที่ทำ APD จำนวน 36 ราย ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ultrafiltration และ dwell time ผลการศึกษาสรุปว่า ค่าเฉลี่ยของ ultrafiltration ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มเวลาในการใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้อง (เทียบระหว่าง 10 ชม. กับ 14 ชม.,  $p = 0.83$ ) แต่พบว่า ค่าเฉลี่ยของ ultrafiltration มากขึ้นในเพศชาย (เทียบกับเพศหญิง) และเป็น high peritoneal membrane transport (เทียบกับ low transporters)<sup>(34)</sup>

การศึกษาที่พบว่าน้ำยา icodextrin มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็น peritonitis การศึกษาทำในผู้ป่วยที่ทำ CCPD โดยใช้น้ำยา icodextrin (long daytime dwell) พบว่าขณะเกิด peritonitis daytime dwell ultrafiltration มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับขณะไม่เกิด peritonitis ในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส แต่ ultrafiltration ยังคงเดิมในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin ในขณะที่เกิดหรือไม่เกิด peritonitis และพบว่า icodextrin metabolites เพิ่มขึ้นในกระแสเลือดในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin และ metabolites เหล่านี้ไม่เปลี่ยนแปลงขณะเกิด peritonitis<sup>(35, 36)</sup>

การศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่าน้ำยา icodextrin มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน การศึกษาแรกเป็นการศึกษาแบบ retrospective analysis ในผู้ป่วย 40 ราย ผู้ป่วยเป็นเบาหวาน 17 ราย และไม่เป็นเบาหวาน 23 รายที่ทำ CCPD (long- day dwell ด้วยน้ำยา icodextrin ) เป็นเวลา 30 วัน พบว่า ultrafiltration ในผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin สูงกว่าในกลุ่มที่เป็นเบาหวานเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ )<sup>(37)</sup> การศึกษาที่สองเป็นแบบ multicenter, open-label, randomized controlled trial ทำการศึกษาเป็นเวลา 12 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานที่มี high-average และ high peritoneal transport characteristics เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin (N = 30) กับผู้ป่วยที่ได้น้ำยา 2.27% glucose (N = 29) โดยทำ long dwell exchange พบว่า ultrafiltration ใน

กลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin สูงกว่ากลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และพบว่าในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin มี metabolic control ดีกว่ากลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคสในด้านต่างๆ เช่น glucose absorption และการใช้ insulin, fasting serum glucose, triglycerides, glycated hemoglobin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(38)</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ refractory fluid overload พบว่าน้ำยา icodextrin เพิ่มปริมาณ ultrafiltration ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ผนังเยื่อช่องท้องเป็นแบบ high peritoneal membrane transport<sup>(39)</sup>

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ น้ำยา icodextrin พบว่ามีการลดลงของ residual glomerular filtration ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ underhydration<sup>(40)</sup>

#### 4.2 Peritoneal sodium removal

การทำ APD ปกติ การขจัด sodium จะน้อยกว่า CAPD การใช้ น้ำยา icodextrin ใน daytime dwell ร่วมกับการใช้เวลานานขึ้นในช่วง nocturnal dwell สามารถเพิ่มการขจัด sodium<sup>(41)</sup>

น้ำยา icodextrin สามารถเพิ่มการขจัด sodium ในการล้างไตทางช่องท้องได้มากกว่าน้ำยา 2.27% glucose ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องทั้งแบบ CAPD และ APD การเพิ่มขึ้นของการขจัด sodium ในการล้างไตทางช่องท้องเกิดเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ ultrafiltration volume

#### 4.3 Peritoneal small solute removal

การเพิ่มขึ้นของ dialysate volume จากการใช้ น้ำยา icodextrin สามารถเพิ่มการขจัดสารโมเลกุลเล็กเช่น creatinine และ urea ได้

Wolfson และคณะ<sup>(27)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blind, controlled trial เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา icodextrin กับน้ำยา 2.27% glucose (once-daily, long dwell 12 ±4 ชม., fill volume 2-2.5 ลิตร) ใน 2 การศึกษา การศึกษาแรกประเมิน efficacy ในด้าน net ultrafiltration และ peritoneal clearance of creatinine และ urea ในผู้ป่วย CAPD 175 ราย ทำการศึกษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และการศึกษาที่สองทำการศึกษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วย CAPD และ APD เพื่อดู long term safety และ long term effects ของน้ำยา icodextrin ในแง่ body weight และ quality of life พบว่า net ultrafiltration และ clearances of urea และ creatinine เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยา icodextrin ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ body weight หลังการรักษา 52 สัปดาห์ ซึ่งตรงข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำยา 2.27% glucose มีการเพิ่มของ body weight เกือบ 2 กิโลกรัม ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) และพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการนอนโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน และมีคุณภาพชีวิต

ลดลงเมื่อเทียบกับช่วงต้นการศึกษา อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin มีความรู้สึกในด้านสุขภาพทั่วไปดีกว่ากลุ่มที่ใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

การศึกษาทำในผู้ป่วย peritoneal dialysis ที่ได้รับการทำ APD เปรียบเทียบการใช้น้ำยา icodextrin กับน้ำยา 2.27% glucose ในผู้ป่วย 39 รายเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าน้ำยา icodextrin (long dwell) เพิ่ม ultrafiltration, มีการเพิ่มขึ้นของ peritoneal clearance และ sodium removal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ได้น้ำยา 2.27% glucose โดยไม่มีผลต่อ urine volume และ residual renal function<sup>(42)</sup>

#### 4.4 Peritoneal middle molecule removal

การใช้น้ำยา icodextrin สามารถเพิ่มการขจัดสาร  $\beta_2$ -microglobulin (เป็น protein ที่ทำให้เกิด amyloidosis ในผู้ป่วยที่ทำ dialysis) ทางช่องท้องได้ โดยมีการศึกษาการใช้น้ำยา icodextrin 1 ครั้งต่อวันเทียบกับการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส พบว่า  $\beta_2$ -microglobulin สามารถถูกขจัดออกได้มากกว่าถ้าใช้น้ำยา icodextrin ผลการศึกษานี้สนับสนุนสมมติฐานว่าน้ำยา icodextrin ทำงานผ่านทาง small pores และน้ำยา icodextrin ทำให้เกิด solvent drag ซึ่งสอดคล้องกับอีกหนึ่งการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยที่ทำ CAPD ด้วยน้ำยา icodextrin ตอนกลางคืน ก่อนให้น้ำยา icodextrin และหลังให้น้ำยา icodextrin 4 อาทิตย์ มีการเพิ่มขึ้นของการขจัด  $\beta_2$ -microglobulin ร้อยละ 28

น้ำยา icodextrin ยังสามารถเพิ่มการขจัดสาร leptin (เป็น protein ที่เกี่ยวกับการเกิดความรู้สึกอยากอาหาร และภาวะขาดสารอาหาร) ได้เมื่อเพิ่ม ultrafiltration<sup>(43)</sup>

#### 4.5 Volume status, blood pressure, and cardiac structure

การมีภาวะน้ำเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความดันโลหิตสูงและกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต และทำให้เกิด cardiovascular disease ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้อง

การศึกษา randomized, open-label study ศึกษาผลของน้ำยา icodextrin ต่อ fluid status (extracellular water), blood pressure regulation และ echocardiographic parameters เป็นเวลา 4 เดือน ในผู้ป่วย 40 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ น้ำยา icodextrin (long dwell exchange) มีการลดลงของ extracellular water และ left ventricular mass อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ น้ำยา 1.36% glucose ผลของน้ำยา icodextrin ต่อ extracellular water ไม่ขึ้นกับ peritoneal membrane characteristics แต่ขึ้นกับ initial fluid state ของผู้ป่วย<sup>(44)</sup>

การศึกษาหนึ่งพบว่าน้ำยา icodextrin (daytime dwell) ได้ควบคุมสมดุลของน้ำในร่างกาย (total water compartments) น้ำหนัก และความดันโลหิต วัดโดย multifrequency bioelectrical impedance ได้ดีกว่าเทียบกับน้ำยา 2.27% glucose ในผู้ป่วยที่ทำ APD 14 ราย<sup>(45)</sup>

การศึกษาที่เป็น open-label study ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานพบว่ามีการลดลงของ left ventricle end diastolic diameter, baseline ambulatory blood pressure ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin การเปลี่ยนแปลงนี้สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลง body fluid levels.<sup>(46)</sup> ในการศึกษาสุดท้ายเป็น retrospective study ทำในผู้ป่วยที่ทำ peritoneal dialysis 10 ราย พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ cardiovascular function และการควบคุมน้ำในร่างกายได้อย่างคงที่ในผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(47)</sup>

#### 4.6 Peritoneal membrane biocompatibility

Biocompatibility ของน้ำยา peritoneal dialysis นิยามคือ การไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ peritoneal membrane function ในการล้างไตทางช่องท้องเป็นระยะเวลานาน. สารละลายที่เป็น bioincompatible peritoneal dialysis ถ้าใช้เป็นเวลานานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ peritoneal membrane structure และการทำงาน และสัมพันธ์กับการเกิด high peritoneal transport status, ultrafiltration failure, ทำให้คุณภาพในการขับของเสียต่างๆลดลง

การเสื่อมของ peritoneal membrane ในระหว่างการล้างไตทางช่องท้องเกิดเนื่องจากการสะสมของ GDPs และ reactive carbonyl compounds (RCOs) ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องและในเลือด ผลต่อมาทำให้เกิด advanced glycation end-products (AGEs). GDPs ถูกสร้างในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องจากการฆ่าเชื้อด้วยความร้อน. GDPs มี direct cytotoxicity (inhibition of cell proliferation) และ indirectly โดยเร่งให้เกิด AGEs. AGEs เกี่ยวข้องกับการเสื่อมการทำงานของ peritoneal membrane ได้หลายอย่าง เช่น protein and extracellular matrix crosslinking, inflammation, chemotaxis, angiogenesis, vascular smooth muscle cell proliferation, การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide production.

การใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคสในการล้างไตทางช่องท้องมีลักษณะหลายอย่างที่ทำให้เกิด bioincompatible เนื่องจาก high glucose concentration, high osmolarity, high lactate concentration, low PH, high levels of GDPs. การใช้ น้ำยา icodextrin จัดการปัญหา bioincompatibility โดย low glucose concentration, iso-osmolarity, low GDP level.

การที่จะได้ ultrafiltration ที่เหมาะสม ความเข้มข้นของสารละลายกลูโคสที่ใช้ในการล้างไตทางช่องท้องทั่วไปประมาณ 15-40 เท่าของสภาวะปกติของร่างกาย. การเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคสได้



ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ peritoneal membrane จากกลไก mesothelial cell gene expression, AGE formation, the presence of GDPs

การใช้น้ำยา icodextrin ลดปริมาณกลูโคสที่สัมผัสกับ peritoneal membrane ซึ่งทำให้ลด glucose-associated cytotoxicity จึง preserve peritoneal membrane และการที่น้ำยา icodextrin มี low levels of GDPs ช่วยเพิ่ม vitro cell viability and proliferation

การศึกษา *in vitro* study เปรียบเทียบ RCOs ทุกชนิดในน้ำยา 1.36% glucose, 3.86% glucose และน้ำยา icodextrin พบว่าน้ำยา icodextrin มีระดับ RCOs ทุกชนิดต่ำเมื่อเทียบกับ 3.86% glucose. ระดับของ RCOs ต่ำในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 1.36% glucose ยกเว้นระดับ formaldehyde เท่ากันในน้ำยาทั้ง 2 ชนิด<sup>(48)</sup>

การคำนวณพบว่าการใช้น้ำยา icodextrin แทนน้ำยา 3.86% glucose ในผู้ป่วย CAPD ที่ทำการล้างไตทางช่องท้องเวลากลางคืน สามารถลด glucose exposure ต่อ peritoneal membrane ได้ประมาณร้อยละ 49 และลดการดูดซึมของ GDPs 3 ชนิด ที่พบว่าทำให้เกิด glucose-induced toxicity (ลดลงของ 3-deoxyglucosone ร้อยละ 48, glyoxal ร้อยละ 47, methylglyoxal ร้อยละ 24) สารละลายมาตรฐานกลูโคสที่ใช้ล้างไตทางช่องท้อง มี osmolality สูงกว่าในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (346-, 396-, 485 mOsm สำหรับ 1.36%, 2.27%, 3.86% glucose) ในทางตรงกันข้ามน้ำยา icodextrin มี iso-osmolality เท่ากับในเลือด จึงช่วยลดภาวะ hyperosmolality และภาวะ hyperosmolality มีผลต่อ peritoneal leukocytes and mesothelial cell function ซึ่งได้มีการศึกษาอย่างมากในสัตว์ทดลอง ความรู้ในปัจจุบันพบว่าน้ำยา icodextrin ไม่มีผลต่อ mesothelial cell function ซึ่งมี iso-osmolality เท่ากับในเลือด (282 mOsm). มี 4 การศึกษาพบว่าน้ำยา icodextrin ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับของ CA 125 ในน้ำยา dialysate (CA 125 เป็น marker ของ mesothelial cell mass) เมื่อเทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(49-51)</sup> และมีหนึ่ง การศึกษารายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของ CA 125 ของน้ำยา dialysate ในผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin เปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคสที่มีการลดลงเล็กน้อย อีกการศึกษาพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ proliferation of mesothelial cells ในน้ำยา dialysate ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เทียบกับผู้ที่ได้น้ำยา 2.27% glucose<sup>(52)</sup> และการศึกษาล่าสุดพบว่ามีการ improvements ของ function of peritoneal mesothelial cells, peritoneal macrophages, peripheral blood polymorphonuclear cells and monocytes เทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(53)</sup>

#### 4.7 Peritoneal membrane transport over time

มีการศึกษาแบบ prospective cohort ในผู้ป่วยที่ทำ APD ที่ไม่มีปีศาจจำนวน 177 รายที่ใช้น้ำยา icodextrin พบว่า peritoneal membrane ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเวลาผ่านไป 1-2 ปีหลังใช้น้ำยา icodextrin

น้ำยา icodextrin และจากการทำ post-hoc analysis ของ EAPOS study พบว่า การใช้ น้ำยา icodextrin สามารถรักษา membrane transport characteristics ได้ดีเมื่อเทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(54)</sup>

#### 4.8 Extension of time on therapy

มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่า น้ำยา icodextrin สามารถเพิ่มระยะเวลาการล้างไตทางช่องท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะ ultrafiltration failure ได้

การศึกษาที่เป็นแบบ prospective หนึ่งพบว่า ในผู้ป่วย 39 รายที่ต้องเปลี่ยนไปทำ hemodialysis เนื่องจากมี refractory fluid overload โดยผู้ป่วยไม่สามารถรักษาได้ด้วยการกำจัดน้ำ การใช้ยาขับปัสสาวะ และการใช้ hypertonic glucose exchanges ( $\geq 1$  exchange ของน้ำยา 3.86% glucose ต่อวัน) และเวลาในการใส่น้ำยามาตรฐานกลูโคสในช่องท้องเหมาะสมแล้ว พบว่า น้ำยา icodextrin สามารถยืดระยะเวลาการทำ peritoneal dialysis ไปได้อีกประมาณ 1.21 ปี<sup>(55)</sup> และอีกหนึ่งการศึกษาที่เป็นแบบ prospective เหมือนกันทำในผู้ป่วย peritoneal dialysis 17 ราย (CCPD และ CAPD) ที่มี refractory fluid overload ที่ต้องเปลี่ยนไปทำ hemodialysis พบว่า น้ำยา icodextrin สามารถยืดระยะเวลาการทำ peritoneal dialysis ไปได้อีกประมาณ 11.6 เดือน<sup>(56)</sup>

การศึกษา retrospective review เกี่ยวกับน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วย 53 รายที่ทำ CAPD และ APD ซึ่ง 33 ใน 53 รายมี ultrafiltration failure พบว่า 20 รายสามารถที่จะใช้น้ำยา icodextrin ต่อไปได้ได้อีกประมาณ 22 เดือน<sup>(57)</sup>

การศึกษาแบบ cross-sectional study พบว่าผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin มีการลดลงของ drop-out rates ประจำปีในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องในประเทศญี่ปุ่นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส โดยมี 3007 คนในกลุ่มที่ใช้น้ำยา icodextrin และ 4107 คนในกลุ่มที่ใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส และอัตราการตายลดลงในกลุ่มที่ได้ใช้น้ำยา icodextrin เทียบกับกลุ่มที่ใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(58)</sup>

#### 4.9 Decreased glucose load and possible metabolic effects

การดูดซึมกลูโคสปริมาณมาก (150-300 กรัมต่อวัน) สัมพันธ์กับการใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคสในการล้างไตทางช่องท้องและทำให้เกิด metabolic complications ได้แก่ภาวะอ้วนและความผิดปกติของไขมันในเลือด. การที่น้ำยา icodextrin มีขนาดใหญ่ ทำให้จำกัดการดูดซึมจากผนังเยื่อช่องท้อง ทำให้ลด carbohydrate load อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาแบบ prospective, open-labeled, multicenter study เพื่อดูผลของน้ำยา icodextrin ต่อ glycemic และ lipid parameters ในผู้ป่วยเบาหวานที่ทำ CAPD จำนวน 51 ราย พบว่า ภาวะรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ HbA1C เทียบกับ baseline และผู้ป่วยที่มี HbA1C  $\geq$

6.5% พบว่ามีการลดลงของ HbA1C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, mean total/LDL cholesterol และ triglycerides มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าการลดลงจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่มี baseline total cholesterol  $\geq 220$  mg/dL, LDL cholesterol  $\geq 120$  mg/dL, triglycerides  $\geq 150$  mg/dL แต่ HDL cholesterol ไม่มีการเปลี่ยนแปลง<sup>(59)</sup>

การศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ทำ CAPD 209 ราย พบว่าในการล้างไตทางช่องท้องเป็นเวลา 8 ชั่วโมงตอนกลางคืน การดูดซึม carbohydrate ลดลงอย่างมีความสัมพันธ์ทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) ในผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 3.86% glucose เช่นเดียวกับการศึกษา crossover study เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เปรียบเทียบผลของน้ำยา icodextrin กับสารละลายมาตรฐานกลูโคสในผู้ป่วย 17 รายที่ทำ APD พบว่า ได้ ultrafiltration มากขึ้นจากการใช้น้ำยา icodextrin ร่วมกับการลดลงของการดูดซึมกลูโคสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

การศึกษา randomized, double-blind, multicenter ของ Finkelstein และคณะ<sup>(60)</sup> ในผู้ป่วยที่ทำ APD ซึ่งมีผนังเยื่อช่องท้องเป็นแบบ high-average และ high peritoneal transport characteristics พบว่ามีการลดลงของการดูดซึม carbohydrate ในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin เทียบกับน้ำยา 3.86% glucose (ร้อยละ 35.6 vs ร้อยละ 92 สัปดาห์ที่ 2,  $p < 0.0001$ ) การที่มีการดูดซึม carbohydrate น้อยและได้ ultrafiltration ปริมาณมาก ทำให้ได้ UF efficiency ratio (net UF volume (mL) per gram of carbohydrate absorbed from the long-dwell dialysate) ที่เพิ่มขึ้น. UF efficiency ratio ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin สูงกว่ากลุ่มที่ได้น้ำยา 3.86% glucose อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(32)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษา randomized, cross-over study ในผู้ป่วย APD 17 รายพบว่าน้ำยา icodextrin ลด glucose load (median 67.5 กรัมต่อวัน vs 35.6 กรัมต่อวัน;  $p < 0.005$ ) และ absorption (median 14.0 กรัมต่อวัน vs 35.6 กรัมต่อวัน;  $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส

ในปัจจุบันนี้ไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบ carbohydrate absorption เปรียบเทียบระหว่างน้ำยา icodextrin และสารละลายมาตรฐานกลูโคสในผู้ป่วยที่เป็น low or low-average peritoneal transport

ในหลายการศึกษาน้ำยา icodextrin มีข้อมูลทาง lipid และ lipoprotein เป็นที่น่าพอใจเทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส การศึกษาในผู้ป่วย 179 รายที่ทำ CAPD พบว่ามีการดีขึ้นของไขมันในเลือดสูงหลังการรักษา 6 เดือน ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin โดยผู้ป่วยมีการลดของ total และ LDL-C โดยค่าของไขมันไม่มีการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส การลดลงของไขมันในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เห็นชัดเจนในผู้ป่วยที่มี baseline hypercholesterolemia (total cholesterol  $\geq 6.5$  mmol/L) เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ randomized, crossover study เปรียบเทียบผลของน้ำยา icodextrin กับน้ำยา 1.36%, 2.27% และ 3.86% glucose เรื่อง lipid metabolism ในผู้ป่วย CAPD ที่ไม่มีเบาหวาน 21 ราย พบว่า 6 สัปดาห์หลังการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin ได้มีการลดลงของ total cholesterol จาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $5.43 \pm 0.85$  to  $4.86 \pm 0.70$  mmol/L,  $p <$

0.001) และ LDL-C ( $3.38 \pm 0.87$  to  $2.93 \pm 0.73$  mmol/L,  $p = 0.001$ ) ระดับ free fatty acids และ triglyceride ในเลือดมีแนวโน้มลดลง ( $0.16 \pm 0.10$  to  $0.13 \pm 0.08$  mmol/L,  $p = 0.06$ ; และ  $2.14 \pm 1.96$  to  $1.92 \pm 1.03$  mmol/L ตามลำดับ) ขณะที่ HDL-C ลดลงหลังการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ( $0.95 \pm 0.27$  to  $0.90 \pm 0.24$  mmol/L,  $p = 0.0029$ ) แต่ the plasma: HDL-C ไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(61)</sup>

การศึกษา retrospective study ในผู้ป่วย 8 รายที่มี hypertriglyceridemia พบว่าเมื่อแทนที่น้ำยา 2.27% glucose ด้วยน้ำยา icodextrin ในผู้ป่วย CAPD มีการลดลงของระดับ serum triglyceride 2 เดือนหลังการรักษา ( $523$  to  $331$  mg/dL,  $p < 0.04$ ) แต่การลดลงของ apolipoprotein (Apo) B, Apo A, the total cholesterol, HDL-C และ lipoprotein levels ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปลี่ยนจากสารละลายมาตรฐานกลูโคสเป็นน้ำยา icodextrin และมีการศึกษาแบบ randomized, crossover study ในผู้ป่วย CAPD พบว่ามีการลดลงของ total cholesterol, HDL-C, LDL-C และมีแนวโน้มการลดลงของ triglycerides แต่ไม่สำคัญทางสถิติ

มี 4 การศึกษาที่รายงานว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ triglyceride หรือ cholesterol ในผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin การศึกษาของ Amici และคณะ ทำในผู้ป่วย CAPD ที่ไม่เป็นเบาหวาน ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin พบว่าถึงแม้ผู้ป่วยมีการลดลงของระดับ insulin เทียบกับผู้ป่วยที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส แต่ไม่พบความแตกต่างในระดับ triglyceride หรือ cholesterol ระหว่าง 2 กลุ่ม<sup>(62)</sup> เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Gursu และคณะ ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่ไม่เป็นเบาหวาน ที่ได้รับสารละลายมาตรฐานกลูโคสหรือน้ำยา icodextrin และการศึกษาของ Kanbay และคณะ เปรียบเทียบ standard glucose-based regimen, amino acid-based, icodextrin-based regimen ในผู้ป่วย CAPD พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่าง 3 กลุ่มในระดับของ total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, lipoprotein<sup>(63, 64)</sup> การศึกษาสุดท้าย เป็นการศึกษาเป็นเวลา 18 เดือนในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องที่เปลี่ยนจากสารละลายมาตรฐานกลูโคสเป็นน้ำยา icodextrin ระดับ cholesterol, LDL, triglycerides ไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดการศึกษา<sup>(65)</sup>

ประโยชน์ในแง่ของระดับ insulin ในเลือด ได้มีการศึกษาในหลายการศึกษา ในการศึกษาแรกของ Amici และคณะ วัด insulin sensitivity (โดยวิธี HOMA) ในผู้ป่วย CAPD ที่ไม่เป็นเบาหวาน 27 ราย มี 12 ราย ใช้น้ำยา icodextrin (overnight exchange) และ 15 รายได้รับสารละลายมาตรฐานกลูโคส ทำการศึกษาเป็นเวลา 9 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้น้ำยา icodextrin พบว่ามีระดับ insulin ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $28.6 \pm 6.0$  vs  $36.1 \pm 10.2$ , respectively,  $p < 0.02$ ) และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ insulin sensitivity อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วัดค่า HOMA index มีค่าสูง ( $2.7 \pm 0.5$  vs  $2.2 \pm 0.7$ , respectively,  $p = 0.04$ ) การใช้น้ำยา icodextrin มีการลดลงของ carbohydrate load แต่ความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $128 \pm 31$  vs  $142 \pm 43$  g/day, respectively)<sup>(66, 67)</sup> ในอีกหนึ่งการศึกษาพบการลดลงของ HOMA scores และระดับ insulin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย CAPD ที่ไม่

เป็นเบาหวาน 17 รายที่ใช้น้ำยา icodextrin เทียบกับ 27 รายที่ใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(68)</sup> เช่นเดียวกับ ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องที่ไม่มีเบาหวานและไม่มีปัสสาวะ 12 รายที่เปลี่ยนจากสารละลายมาตรฐานกลูโคส เป็นน้ำยา icodextrin พบว่ามีการลดลงของระดับ insulin ในเลือด เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ open-label, pre-test/post-test โดยการใช้ น้ำยา icodextrin แทนสารละลายมาตรฐานกลูโคส พบว่าความต้องการ insulin ต่อวันลดลง 7 รายใน 12 รายที่ทำ CAPD หรือ APD และพบว่าการควบคุมน้ำตาลดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin เทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส

#### 4.10 Quality of life

การศึกษา randomized controlled study ของ Wolfson และคณะ ในผู้ป่วย CAPD และ APD 41 รายที่ใช้น้ำยา icodextrin และ 25 รายที่ใช้น้ำยา 2.27% glucose ประเมิน quality of life โดยใช้ Kidney Disease Quality of Life instrument ที่ baseline และ 52 สัปดาห์หลังการรักษา โดยรวม quality of life ลดลงในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ใช้น้ำยา icodextrin ผู้ป่วยรู้สึกดีมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคสใน 1 ปีที่ผ่านมาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (30% vs 4%,  $p < 0.05$ ) ความแตกต่างทางคลินิกที่สำคัญ (แตกต่างกันมากกว่า  $> 5$  คะแนนระหว่าง 2 กลุ่ม) ของ KDQoL มีทั้ง ความเจ็บปวดกล้ามเนื้อ, การติดของข้อ, ความอ่อนกำลัง, อาการมีน้ีระะ ในกลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin อาการต่างๆไม่ค่อยมีเทียบกับกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส<sup>(41)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษา phase III, double-blind, controlled study ได้ศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ น้ำยา icodextrin เทียบกับสารละลายมาตรฐานกลูโคส ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง 93 ราย (58 ราย ใช้น้ำยา icodextrin และ 35 รายใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคส) ได้ตอบแบบสอบถามของ KDQoL ที่ baseline และ 13 สัปดาห์หลังการรักษา ที่ 13 สัปดาห์หลังการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้ น้ำยา icodextrin มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ดีกว่าในด้านต่างๆเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส เช่นในด้าน muscle spasms or twitching, cramps during exchange or treatment, itchy skin, lack of appetite, lack of strength, fatigue, weakness, blurred vision การเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในกลุ่มที่ได้ สารละลายมาตรฐานกลูโคสดีกว่ากลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin ในด้านของ joint pain และ problem with exit site และเมื่อเปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มที่ baseline และที่ 13 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงของคะแนนในด้านดีพบใน 13 ข้อในกลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin เทียบกับ 1 ข้อในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส ใน 13 ข้อที่สนับสนุนข้อดีของน้ำยา icodextrin มีด้าน general health, physical functioning, faintness, dizziness, low blood pressure, high blood pressure, dry skin<sup>(69)</sup> และในอีกหนึ่งการศึกษาแบบ prospective, multicenter study เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยสูงอายุที่ทำ CAPD ที่ได้ น้ำยา icodextrin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ามีการดีขึ้นของ quality of life หลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 12<sup>(70)</sup>

Paniagua และคณะทำการศึกษาแบบ prospective, randomized, controlled trial เปรียบเทียบ quality of life ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องที่เป็นเบาหวาน ที่ใช้น้ำยา icodextrin กับ สารละลายมาตรฐานกลูโคส โดย Quality of life ประเมินโดยใช้ Spanish version of the Kidney Disease and Quality of Life-Short Form (KDQoL-SF1.3) เทียบ 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 90 วัน การดีขึ้นของ quality of life ถูกประเมินจากเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทางด้าน physical component score ( $\pm 5.7$ ) และ mental score ( $\pm 6.3$ ) ที่ baseline, mean physical component score (PCS) 34.3 ในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส และ 32.9 ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin เวลา 90 วัน มีแคร์ร้อยละ 8.6 ในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส ที่มีการเพิ่มขึ้นของ PCS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับกลุ่มที่ได้ น้ำยา icodextrin ซึ่งเพิ่มขึ้นร้อยละ 25.9 โดยรวมร้อยละ 48 ในกลุ่มที่ได้สารละลายมาตรฐานกลูโคส มี clinical improvement เทียบกับร้อยละ 81.5 ในกลุ่มที่ได้น้ำยา icodextrin ( $p = 0.01$ ) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้าน mental component score ทางผู้วิจัยจึงสรุปว่าน้ำยา icodextrin เพิ่ม physical quality of life ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีเบาหวาน<sup>(71)</sup>

## 5. การใช้น้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- **Use of icodextrin in congestive heart failure (CHF)**

ภาวะหัวใจวายระยะสุดท้ายจะทำให้มี excessive TBW และ sodium retention เนื่องจากการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจแย่งทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ความสามารถของไตที่จะขับน้ำและเกลือลดลง ผลทำให้มี volume overload ทำให้เกิดภาวะหัวใจวายเป็นมากขึ้น และในที่สุดการทำงานของไตจะแย่งตามมา

กลวิธีที่จะหยุดวงจรการแย่งของการทำงานของหัวใจและไตมีทั้งการ aggressive sodium restriction, inotropic agents, vasodilators, diuretics อย่างไรก็ตาม ผลจากภาวะ renal hypoperfusion ทำให้ไตไม่ค่อยตอบสนองต่อ diuretics การใช้ angiotensin-converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor blockers ถูกจำกัดเนื่องจากการทำงานของไตที่แย่ง การรักษาในปัจจุบันในผู้ป่วยที่มี refractory CHF มีทั้ง heart transplantation, การใช้ intra-aortic balloon pump หรือ การผ่าตัดต่างๆ อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกคนที่มี refractory CHF ที่จะรักษาด้วยวิธีการต่างๆเหล่านี้ได้

การกำจัดน้ำออกจากร่างกายโดยวิธี ultrafiltration มีความสำเร็จในผู้ป่วยที่มีภาวะ CHF ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ conventional pharmacotherapy การทำ ultrafiltration สามารถลด cardiac preload และ afterload, ลด endogenous vasoconstrictor mediators, การเพิ่มขึ้นของ renal perfusion และการตอบสนองต่อ diuretics ในปัจจุบัน ultrafiltration techniques ต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากขั้นตอนและเครื่องมือต่างๆ การทำ ultrafiltration โดยการทำ peritoneal dialysis เป็นวิธีการ

รักษาที่สามารถทำได้ โดยไม่ต้องนอนโรงพยาบาล สามารถทำที่บ้านได้ และสามารถขจัดน้ำส่วนเกินได้อย่างต่อเนื่อง

ในหนึ่งการศึกษา ผู้ป่วย 8 รายที่มีภาวะหัวใจวายที่รุนแรง ได้น้ำยา icodextrin (2 ลิตร) ในสัปดาห์แรกหลังการรักษา daily ultrafiltration ประมาณ 750-1,400 มิลลิลิตร และ weight loss ประมาณ 4-6.3 กิโลกรัม หลังจากนั้น ultrafiltration ถูกปรับเปลี่ยนเพื่อลดน้ำหนักตามที่ต้องการ (มากที่สุด 20 กิโลกรัมใน 1 เดือน) ไม่มีภาวะความดันโลหิตต่ำเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเกิดขึ้นถึงแม้ baseline blood pressure ไม่เกิน 115/60 มิลลิเมตรปรอท ในผู้ป่วย 4 รายมีภาวะไตวายที่รุนแรงมากขึ้น และต้องการ  $\geq 3$  daily glucose exchanges ผู้ป่วย 3 รายได้ ultrafiltration ที่เพียงพอจากการใช้น้ำยา icodextrin และผู้ป่วย 1 รายได้ทำ heart transplant หลัง 29 เดือน พบว่าอัตราการนอนโรงพยาบาลลดลงจาก 1.5 ครั้งต่อเดือนใน 6 เดือน ก่อนที่มีการทำ ultrafiltration เป็น 0.2 ครั้งต่อเดือนในการติดตามเป็นเวลา 12 เดือน ในการศึกษานี้ ไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้น้ำยา icodextrin และมี 4 ครั้งของ peritonitis ต่อ 100 patient-months<sup>(72)</sup>

ในอีกการศึกษาที่ใช้น้ำยา icodextrin ในผู้ป่วย 4 รายที่มีภาวะ CHF ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย diuretic (NYHA class IV) และ moderate chronic kidney disease ที่ไม่ต้องล้างไต ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางช่องท้องด้วยการใช้น้ำยา icodextrin เป็นเวลา 6-12 เดือน ผู้ป่วยทุกคนมีการลดลงของน้ำหนัก (8.3-10.4 กิโลกรัม) มีการเพิ่มขึ้นของ ejection fraction (4%-7%) และมีการเพิ่มขึ้นของ NYHA functional class, inferior vena cava diameter ลดลงในผู้ป่วย 3 ราย (4-, 9-, 10 mm) แต่มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย 1 ราย (3 mm)<sup>(73)</sup>

ในอีกการศึกษาทำการศึกษาผู้ป่วย 4 รายที่มีภาวะหัวใจวายที่รุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย diuretic และได้รับการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin 1-1.5 ลิตรทำ 2 ครั้งต่อวัน ผลการรักษาพบว่าสามารถคุมเรื่องบวมได้ และมีการเพิ่มขึ้นในการทำงานของไต ระดับ potassium ที่ปกติในเลือด ทำให้สามารถสั่ง ACEI และ spironolactone ให้ผู้ป่วยได้ทำให้ quality of life ของผู้ป่วยดีขึ้น และอัตราการนอนโรงพยาบาลลดลง<sup>(74)</sup>

Bertoli และคณะศึกษาผู้ป่วย 2 รายที่มี severe refractory NYHA class III-IV CHF ที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ตอนกลางคืน พบว่ามีการดีขึ้นของ volume control, ลดลงของ pulmonary capillary wedge pressure และ right atrial pressure ผลทำให้ลด symptoms of congestion และเพิ่มขึ้นของ functional class ลด morbidity การรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ลดการใช้ inotropes ของผู้ป่วยและลด risk of mortality จากผลข้างเคียงของยาเหล่านี้<sup>(75)</sup>

สุดท้าย การศึกษาแบบ retrospective study ในผู้ป่วย 5 รายที่มีภาวะหัวใจวายที่รุนแรงซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ conventional therapy การเริ่มการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยา icodextrin เพิ่ม functional class และ quality of life ของผู้ป่วยให้ดีขึ้น และอัตราการนอน

โรงพยาบาลลดลง และมีการเพิ่มของ survival ในผู้ป่วย 3 รายมีการเพิ่มของ echocardiographic measures มีเพียง 1 รายที่มี peritonitis จากการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin<sup>(76)</sup>

## 6. Warnings, Precautions, Side effects

- **คำเตือน**

ควรวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยวิธีที่เป็น glucose-specific method เพื่อหลีกเลี่ยงการรบกวนจากระดับน้ำตาล maltose ที่ได้จากอนุพันธ์ของ icodextrin วิธีการตรวจกลูโคสด้วย GDH-PQQ หรือ glucose-dye-oxidoreductase-based methods ไม่ควรใช้ ถ้าใช้การตรวจกลูโคสด้วยวิธี GDH-PQQ หรือ glucose-dye-oxidoreductase-based methods ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยน้ำยา icodextrin ทำให้แปลผลว่ามีน้ำตาลกลูโคสสูงได้และทำให้มีการสั่งการรักษาด้วย insulin มากกว่าที่ร่างกายต้องการ และทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia, loss of consciousness, coma, neurological damage, death ยิ่งกว่านั้นการที่มีระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดสูงเนื่องจากการรบกวนของระดับน้ำตาล maltose ทำให้บดบังอาการของ hypoglycemia ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยตามมา<sup>(77)</sup>

มีการเปรียบเทียบ incidence ของ peritonitis ใน peritoneal dialysis solution ชนิดต่างๆ ( glucose, icodextrin, nutrineal ) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน<sup>(78)</sup>

Leo Martis และคณะได้รายงานผู้ป่วยที่มีภาวะ aseptic peritonitis ในผู้ที่ใช้น้ำยา icodextrin ชุดที่ผลิตในช่วง ค.ย. 2554 ถึง ม.ค. 2546 ซึ่งเกิดจากการ contamination ของน้ำยา icodextrin จาก peptidoglycans จาก Alicyclobacillus acidocaldarius ซึ่งเกิดจากระบวนการผลิต หลังจากที่เป็นบริษัทได้ทำการแก้ไขข้อผิดพลาดในกระบวนการผลิต ไม่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวอีก<sup>(79)</sup>

Encapsulating peritoneal sclerosis เป็น complication ที่พบบได้น้อยมากแต่มีความสำคัญ พบได้ในผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องโดยใช้สารละลายมาตรฐานกลูโคสรวมถึงผู้ป่วยที่ใช้น้ำยา icodextrin

- **ข้อควรระวัง**

อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายมีภาวะ hyponatremia เกิดขึ้น ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเจือจางเกลือโซเดียมในกระแสเลือดอันเนื่องมาจากการปรากฏของอนุพันธ์ maltose และ maltotriose ภายในหลอดเลือดที่เกิดจากการย่อยสลายของกลูโคสโพลีเมอร์ในน้ำยา icodextrin กล้ายสภาวะที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย manitol แต่การเพิ่มขึ้นของ plasma oligosaccharide level และ serum osmolality (ประมาณ 5 mOsm/L) ไม่มีผลต่อ ultrafiltration<sup>(80)</sup>

ไม่มีข้อมูลที่เพียงพอเกี่ยวกับการใช้น้ำยา icodextrin ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร



นอกจากนี้ยังอาจพบการลดต่ำของ serum amylase ได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยา icodextrin แต่ไม่มีผลต่อ serum lipase ดังนั้น การแปลผลค่า serum amylase ในผู้ป่วยที่เป็น acute pancreatitis ต้องกระทำด้วยความระวัง<sup>(81)</sup>

- ผลข้างเคียง

ได้มีการศึกษาแบบ controlled clinical trials ในผู้ป่วย 493 รายที่ใช้ยา icodextrin (daily, long dwell 8-16 ชั่วโมง) rash เป็น adverse event ที่พบบ่อยที่สุด (5.5% icodextrin, 1.7% control) ผู้ป่วย 7 รายต้องหยุดการรักษาเนื่องจาก rash และมี 1 รายที่หยุดเนื่องจาก exfoliative dermatitis<sup>(25, 82)</sup> ตารางที่ 1 และ 2

rash ส่วนมากพบเป็นผื่นแดงธรรมดา ผื่นมักขึ้นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้ามักเกิดใน 3 อาทิตย์แรก หลังจากได้น้ำยา โดยส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง ไม่จำเป็นต้องรับการรักษาใดๆ และจะหายได้เองเมื่อระยะเวลาผ่านไปโดยไม่ต้องหยุดการใช้ยา

ตารางที่ 1: ผลข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างน้ำยา icodextrin และสารละลายมาตรฐานกลูโคส

	น้ำยา icodextrin	สารละลายมาตรฐานกลูโคส
จำนวนผู้ป่วย	493	347
peritonitis	26%	25%
Upper respiratory infection	15%	13%
hypertension	13%	8%
rash	10%	5%
headache	9%	7%
Abdominal pain	8%	6%
Flu syndrome	7%	6%
Nausea	7%	5%
cough	7%	4%
edema	6%	5%
Accidental injury	6%	4%
Chest pain	5%	4%
Dyspepsia	5%	4%
Hyperglycemia	5%	4%

ตารางที่ 2: Post-marketing adverse reactions of icodextrin

<b>System</b>	<b>Adverse reactions</b>
<b>Infections and Infestations</b>	Fungal peritonitis, Bacterial Peritonitis, Catheter site infection, Catheter related infection
<b>Blood and Lymphatic system disorders</b>	Thrombocytopenia, Leukopenia
<b>Immune system disorders</b>	Leukocytoclastic vasculitis, Serum sickness, Hypersensitivity
<b>Metabolic and Nutrition disorders</b>	Shock hypoglycemia, Fluid overload, Dehydration, Fluid imbalance
<b>Nervous system disorders</b>	Hypoglycemic coma, Burning sensation
<b>Eye disorders</b>	Vision blurred
<b>Respiratory, Thoracic, Mediastinal disorders</b>	Bronchospasm, Stridor
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Sclerosing encapsulating peritonitis, Aseptic peritonitis, Peritoneal cloudy effluent, Ileus, Ascites, Inguinal hernia, Abdominal discomfort
<b>Skin and Subcutaneous disorders</b>	Toxic epidermal necrolysis, Erythema multiforme, Angioedema, Urticaria generalized, Toxic skin eruption, Swelling face, Periorbital edema, Exfoliative rash, Skin exfoliation, Prurigo, Rash (including macular, papular, erythematous, exfoliative), Dermatitis (including allergic and contact), Drug eruption, Erythema, Onychomadesis, Dry skin, Skin chapped, Blister
<b>Musculoskeletal, Connective tissue disorders</b>	Arthralgia, Back pain, Musculoskeletal pain
<b>Reproductive system and Breast disorders</b>	Penile edema, Scrotal edema
<b>General disorders and Administrative site conditions</b>	Discomfort, Pyrexia, Chills, Malaise, Drug effect decreased, Drug ineffective, Catheter site erythema, Catheter site inflammation, Infusion related reaction (including Infusion site pain, Instillation site pain)

## 7. Indications and contraindications

- **ข้อบ่งชี้**

ใน International Society for Peritoneal Dialysis: ใช้ในผู้ป่วยที่มี low UF (< 400 มิลลิลิตร ใน 4 ชั่วโมง) และเป็น high transporters, ใน Australian group: ใช้ในผู้ป่วยที่มี symptomatic fluid overload, UF failure, acute peritonitis, high transport characteristics, diabetes mellitus, และใน The European Best Practice Guidelines: ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ fluid overload from UF failure, high transport characteristics

- **ข้อห้ามใช้**

น้ำยา icodextrin ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้สารที่เป็น starch-based polymers, ในผู้ป่วยที่เป็น maltose หรือ isomaltose intolerance, ในผู้ป่วยที่มีภาวะ glycogen storage disease หรือ pre-existing severe lactic acidosis (acute renal failure, inborn errors of metabolism, การรักษาโดยใช้ยา metformin และ nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors)

### บทสรุป

น้ำยาล้างไตทางช่องท้องรุ่นใหม่มีผลดีต่อเยื่อผนังช่องท้องจากหลักฐานต่างๆ ที่กล่าวมาข้างต้น เนื่องจากน้ำยามี GDP ต่ำ ทำให้ mesothelial cells มีชีวิตรอดและการแบ่งตัวมากขึ้น (มีการเพิ่มขึ้นของ CA 125 และ fibronectin ใน peritoneal effluent) นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำยาในกลุ่มนี้อาจมีส่วนช่วยขบวนการ host defense ภายในช่องท้อง อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลมากพอสำหรับการลดอุบัติการณ์การติดเชื้อในช่องท้อง และยังมีผลดีต่อระบบต่างๆของร่างกายเทียบกับน้ำยาล้างไตมาตรฐานทั้งในแง่ของการควบคุมน้ำและเกลือดีซึ้น, การลดลงของการทำงานของไตซ้ำกว่า มีการลดการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสเข้ากระแสเลือด, ลดภาวะ insulin resistance, ปรับเมตาบอลิซึมของ adipocytokine ต่างๆ (มีการลดลงของ leptin และเพิ่มขึ้นของ adiponectin) และลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย (Procedure)

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

prospective, nonrandomized, pharmacokinetics study

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

##### 3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลตำรวจที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

##### เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางหน้าท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติด้วยน้ำยา icodextrin โดยได้รับการรักษาแบบ CCPD
- ผู้ป่วยเพศชายหรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

##### เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- มีเยื่อผนังช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อภายใน 1 เดือน
- มีการติดเชื้อเอชไอวี, ไวรัสตับอักเสบบี, ไวรัสตับอักเสบซี
- มีประวัติแพ้สาร glucose polymers หรือประวัติ glycogen storage disease
- มีประวัติเป็นโรคเป็นมะเร็งหรือโรคตับที่รุนแรง
- ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

##### 3.2.2 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ในงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบนำร่อง (pilot study) และจากการศึกษาเกี่ยวกับ pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin ที่ผ่านมา พบว่าไม่มีการศึกษาที่แบ่งแยกชัดเจนระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทดแทนไตโดยการล้างไตทางหน้าท้องในการวิจัยนี้จึงไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ ในการวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 12 รายแบ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวาน 8 รายและผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 4 ราย

### 3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- **Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)** หมายถึงการล้างไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่องด้วยตนเอง
- **UF failure (ultrafiltration failure)** หมายถึงภาวะคั่งของน้ำในร่างกายซึ่งมีการจำกัดปริมาณน้ำดื่มแล้วเกิดจากความเสื่อมของเยื่อผนังช่องท้องซึ่งสามารถทดสอบได้จากการทำ PET
- **Bioincompatibility** หมายถึงการที่ร่างกายเกิดปฏิกิริยาการอักเสบต่อสารทางชีวภาพที่เป็นสิ่งแปลกปลอมสำหรับร่างกายของมนุษย์
- **peritoneal equilibrium test (PET)** หมายถึงวิธีทดสอบมาตรฐานเพื่อแบ่งชนิดของเยื่อผนังช่องท้องและประสิทธิภาพในการแลกเปลี่ยนน้ำและสารต่างๆผ่านเยื่อผนังช่องท้อง แปลผลออกมาในค่า D/P creatinine, D/D0 glucose, Na dipping , Kt/V Urea, Total Creatinine Clearance (CCr)

การแบ่งชนิดของเยื่อผนังช่องท้องจำแนกตามค่า D/P creatinine, D/D0 glucose

$$\text{D/P creatinine} = \frac{\text{Dialysate concentration of creatinine}}{\text{Plasma concentration of creatinine}}$$

$$\text{D/D0 glucose} = \frac{\text{Dialysate concentration of glucose at 2,4 hrs}}{\text{Dialysate concentration of glucose at 0 hr}}$$

Transporter Classification	D/P creatinine	D/D0 glucose	Net ultrafiltration
High Transporter	0.82-1.03	0.12-0.26	(-470)–(35)
High Average Transporter	0.66-0.81	0.27-0.37	(35)–(320)
Average Transporter	0.65	0.38	320
Low Average Transporter	0.50-0.64	0.39-0.48	(320)–(600)
Low Transporter	0.34-0.49	0.49-0.61	(600)–(1,276)

- **Kt/V Urea** หมายถึง อัตราส่วนที่แสดงถึงค่าความพอเพียงของการล้างไตคำนวณได้จากค่าการขจัดยูเรียจากพลาสมาหารด้วยค่าการกระจายตัวของยูเรียในร่างกาย

- **Total creatinine clearance (CCr)** หมายถึง ค่าที่แสดงถึงความพอเพียงของการขจัด creatinine จำนวนได้จากผลรวมของค่าการขจัด creatinine ทางไตกับค่าการขจัด creatinine ทางเยื่อผนังช่องท้อง
- **GFR** หมายถึง ค่าการกรองของเสียของไตโดยคิดจากปริมาณปัสสาวะที่กรองผ่านไตในหนึ่งนาที (ml/min)
- **APD (Automated Peritoneal Dialysis)** หมายถึงการล้างไตทางช่องท้องทุกรูปแบบที่ใช้เครื่องอัตโนมัติเข้าช่วยในการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตเข้าและออกจากผู้ป่วย
- **CCPD (Continuous Cyclic Peritoneal Dialysis)** เป็นการรักษาด้วยวิธี APD ชนิดเดียวที่มีการล้างไตอย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง โดยตั้งโปรแกรมของเครื่องให้ปล่อยน้ำยาล้างไตเข้าช่องท้องอย่างเดียวยุโรปสุดท้ายของช่วงที่ทำด้วยเครื่อง (last fill bag)
- **NIPD (Nightly Intermittent Peritoneal Dialysis)** เป็นการรักษาด้วยวิธี APD ที่มีการล้างไตเฉพาะช่วงเวลากลางคืน ไม่ต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง และไม่มีการแช่น้ำยาล้างไตไว้ในช่องท้องช่วงเวลากลางวัน ทำให้ท้องแห้งในเวลากลางวัน (dry-day-abdomen)

### 3.4 วิธีการศึกษา

ผู้เข้าร่วมในงานวิจัยทั้ง 12 ราย เข้านอนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 1 วัน ที่ศูนย์ CRC (clinical research center) ที่ตึกอปร. ชั้น 7 ในวันที่มาเก็บข้อมูลการศึกษาวิจัย 24 ชั่วโมง

#### การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

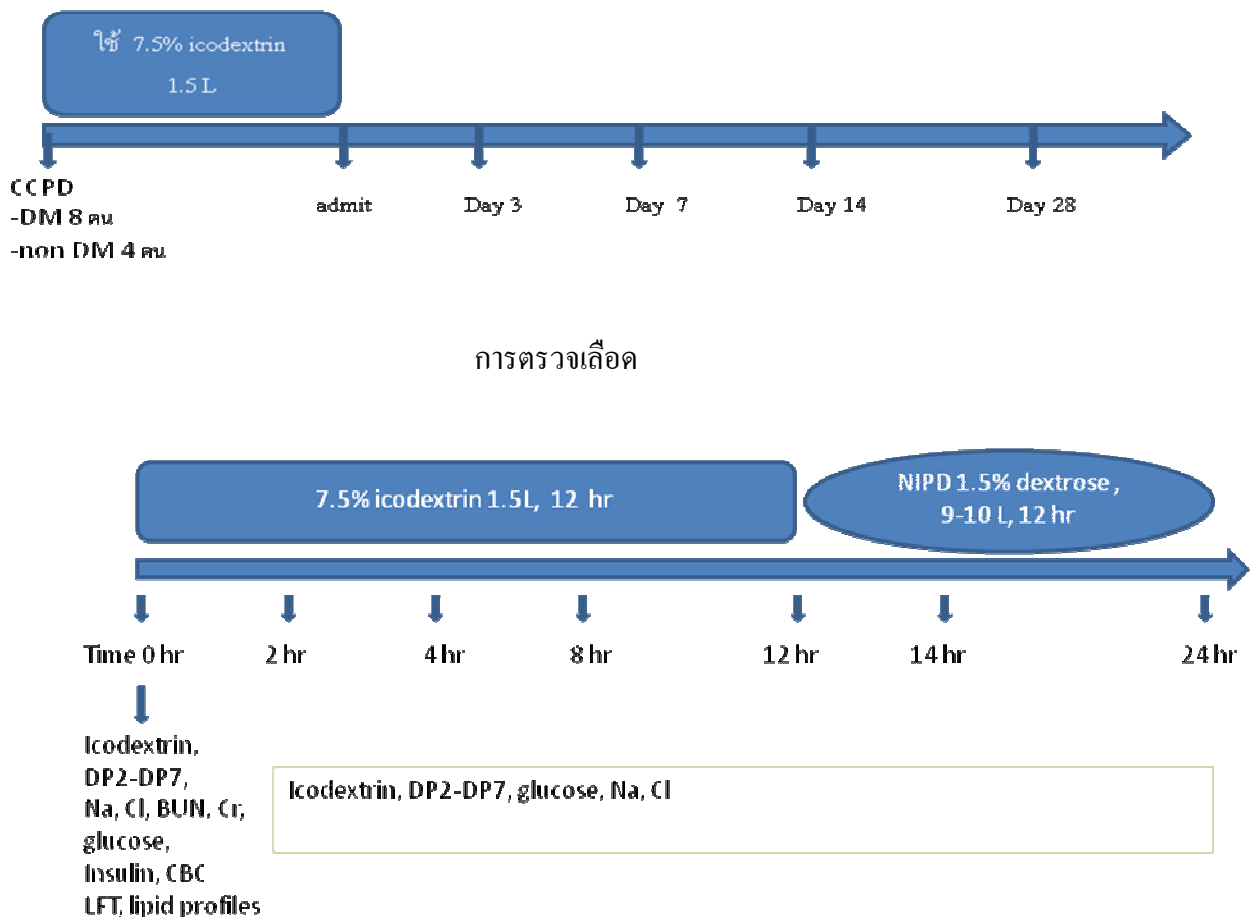
##### วิธีการ

- บรรจุผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการเข้านอนโรงพยาบาล เป็นเวลา 1 วัน
- ทำการเจาะเลือดประมาณ 20 มล. ตรวจวัดค่า blood chemistries (glucose, insulin , LFT, lipid profiles, BUN, Cr, CBC, sodium, chloride ) , icodextrin, metabolites of icodextrin (DP2-DP7) ที่เวลา 0 (time 0)
- ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยา 7.5% icodextrin ปริมาตร 1.5 ลิตร ค้างน้ำยาในช่องท้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง (ตั้งแต่เวลา 8.00น.-20.00น.) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะทำการล้างไตทางช่องท้องต่อด้วยเครื่องอัตโนมัติโดยใช้การรักษาแบบ Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis โดยใช้น้ำยา 1.5% dextrose peritoneal dialysis ถุงละ 5 ลิตร จำนวน 2 ถุง ใช้ exchange volume 1.8-2 ลิตร ทำ 5 cycle ในเวลา 12 ชั่วโมง (ตั้งแต่เวลา 20.00 น.-8.00 น.)

- ตรวจเลือดชั่วโมงที่ 2, 4, 8, 12, 14, 24 เพื่อวัดค่าความเข้มข้นของ icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7), glucose, sodium และ chloride ชั่วโมงที่ 24 วิเคราะห์การทำงานทางห้องปฏิบัติการข้างต้นแต่เจาะเลือดระดับ insulin เพิ่ม
- ตรวจน้ำยาล้างช่องท้องชั่วโมงที่ 0, 2, 4, 8, 12, 24 โดยชั่วโมงที่ 0, 2, 4, 8 ทำโดยการถ่ายน้ำยาล้างช่องท้องออกมาปริมาณ 200 มล. กลับตุนน้ำยา 3-4 ครั้ง ดูดน้ำยาส่งตรวจปริมาณ 10 มล. แล้วปล่อยน้ำยากลับเข้าช่องท้องส่วนที่เหลือ และช่วงเวลา 20.00 น.-8.00 น.แต่ละ cycle ของน้ำยาที่ปล่อยออก (cycle ที่ 1-4) ดูดน้ำยาส่งตรวจปริมาณ 10 มล., ชั่วโมงที่ 12, 24 (cycle ที่ 5) ทำโดยการถ่ายน้ำยาทั้งหมดออกจากช่องท้องผู้ป่วย แล้วเลือกเก็บปริมาณ 10 มล. เช่นเดียวกัน น้ำยาที่ได้ทั้งหมดจะทำการวัดค่าความเข้มข้นของ icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7), sodium, chloride, urea และ osmolality
- หากผู้ป่วยมีปัสสาวะมากกว่า 100 มล. จะทำการเก็บปัสสาวะทั้งหมด (24 ชั่วโมง) วิเคราะห์ค่าความเข้มข้นของ icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7), sodium, chloride, urea และ osmolality
- เมื่อครบกำหนด 24 ชั่วโมง จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ตรวจติดตามผลวันที่ 3, 7, 14 วันที่ตรวจติดตามเจาะเลือดและเก็บน้ำยา dialysate ที่เวลา 18.00 น.(ปล่อยน้ำยา icodextrin) เพื่อวิเคราะห์ค่า sodium, chloride, BUN, Cr, glucose, insulin , icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7) ในเลือด และวิเคราะห์ค่า sodium, chloride, urea, osmolality , icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7) ในน้ำยา dialysate  
วันที่ 28 ตรวจเลือดเวลา 8.00 น.ในเลือดวิเคราะห์การทำงานของ sodium, chloride, BUN, Cr, glucose, insulin , icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7) LFT, CBC, Lipid profiles  
การเก็บน้ำยา dialysate เริ่มในคืนก่อนนัดมาตรวจเก็บน้ำยา dialysate ปริมาณ 10 มล. ตอน 18.00 น.(ตอนปล่อยน้ำยา icodextrin) และเช้าวันมาตรวจตอน 8.00 น.เก็บน้ำยา dialysate ปริมาณ 10 มล.จากปริมาณน้ำยาทั้งหมดที่ปล่อยออกมา (icodextrin และ dextrose solution) น้ำยาที่ได้ทั้งหมดจะทำการวัดค่าความเข้มข้นของ icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7), sodium, chloride, urea และ osmolality

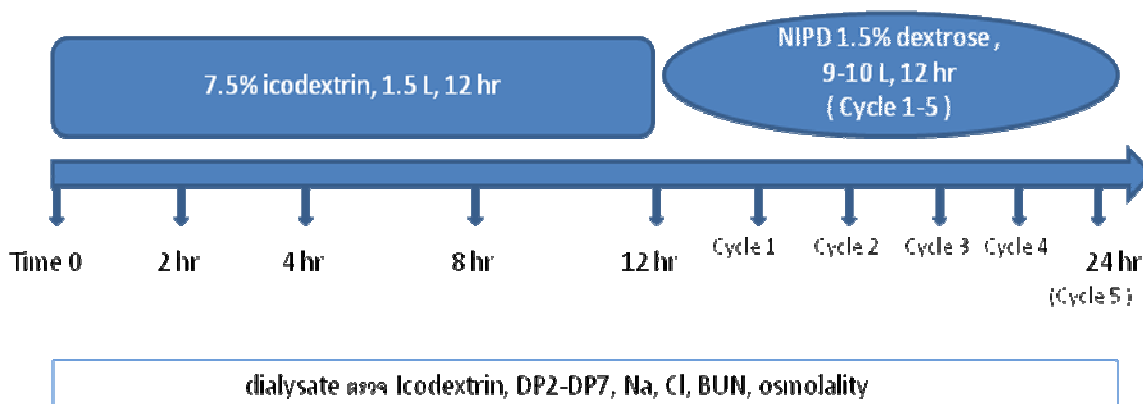
- หากผู้ป่วยมีปัสสาวะมากกว่า 100 มล. จะทำการเก็บปัสสาวะทั้งหมด (24 ชั่วโมง) วิเคราะห์ค่าความเข้มข้นของ icodextrin, icodextrin metabolites (DP2-DP7), sodium, chloride, urea และ osmolality
- นำค่าต่างๆที่ตรวจวิเคราะห์ไปศึกษา pharmacokinetics of icodextrin เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน พร้อมคำนวณดัชนี การดูดซึม การกระจายตัว การขับถ่ายและการเมแทบอลิซึม พร้อมสังเกตอาการข้างเคียง ด้านเมแทบอลิกและการเปลี่ยนแปลงค่าความเข้มข้นของเกลือแร่ในเลือด

ภาพที่ 8: ภาพรวมการศึกษาดูดการวิจัย

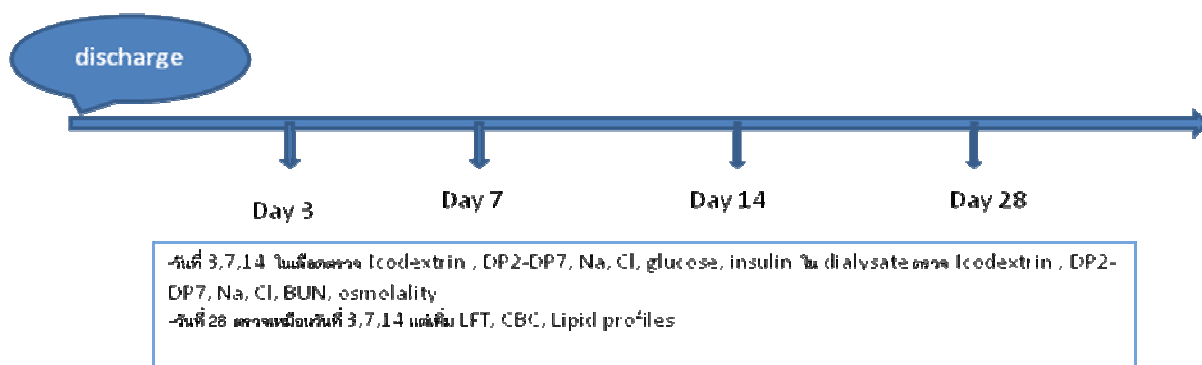




## การตรวจน้ำยา dialysate



## วันนัดตรวจติดตาม



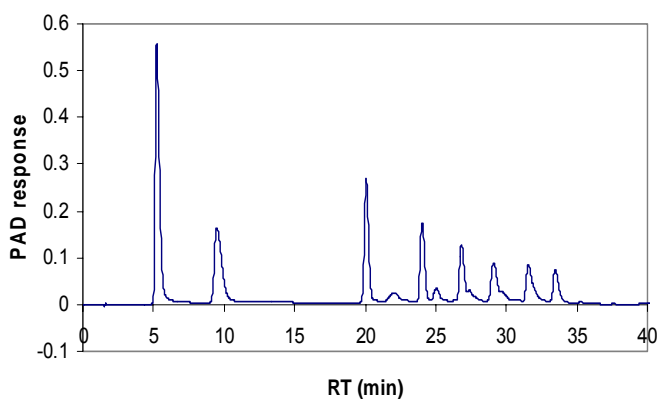
## 3.5 การวัด

วิเคราะห์ค่าความเข้มข้นของ icodextrin ในเลือด ปัสสาวะ น้ำยา dialysate โดยเทคนิค hydrolysis glucose polymer เป็น glucose ด้วยเอนไซม์ amyloglucosidase เพื่อที่แน่ใจว่ามีการสลายอนุพันธ์ได้สมบูรณ์ free glucose ก่อนทำการ hydrolysis ได้ตรวจก่อนทำการ hydrolysis total icodextrin และการวัด total icodextrin ประกอบด้วยผลรวมของ glucose polymers ทั้งหมดที่มี degree of polymerization  $\geq$  maltose (DP2) การวัดระดับ icodextrin ในกระแสเลือด ทำโดยการนำ plasma ปริมาณ 25 uL ทำการเจือจางกับ acetate buffer (pH 4.53) ปริมาณ 175 uL หลังจากนั้นนำไปเจือจางกับ 1mg/mL ของ amyloglucosidase enzymes 200 uL และนำไป incubated ที่อุณหภูมิ 55 °C ประมาณ 30 นาทีเพื่อที่จะได้เกิด complete hydrolysis ของ icodextrin เป็นน้ำตาลกลูโคส ปริมาณกลูโคสที่ตรวจวัดทั้งก่อน hydrolysis และหลัง hydrolysis ตรวจโดยใช้ glucose hexokinase enzyme และปริมาณความเข้มข้นของ icodextrin วัดจากผลต่างของ glucose หลังทำการ hydrolysis ลบก่อนทำ

การ hydrolysis คุณด้วย dilution factor การวัด icodextrin ในน้ำยา dialysate นำตัวอย่างปริมาณ 0.1 mL เจือจางกับ 0.9 mL ของเอนไซม์ amyloglucosidase ทำตามวิธีที่กล่าวไว้ข้างบน ตัวอย่างน้ำยา dialysate ที่ได้มาจากการล้างไตทางช่องท้องต่อโดยใช้สารละลายกลูโคสมาตรฐาน ตัวอย่างน้ำยาจะนำไป preincubated (1:2) ด้วยเอนไซม์ glucose oxidase เพื่อขจัด baseline glucose

วิเคราะห์ห่อนุพันธ์ของ icodextrin ได้แก่ maltose (DP2), maltotriose (DP3), maltotetraose(DP4), maltopentaose (DP5), maltohexaose (DP6) และ maltoheptaose (DP7) ด้วยวิธี high performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection (HPAE-PAD) ตามวิธีการของ Burke และคณะ<sup>(83)</sup> โดยวิธีการทาง chromatography แบบแลกเปลี่ยนประจุ (Ion Exchange Chromatography) ใช้เครื่อง High Performance Anion Exchange Chromatography ซึ่งประกอบด้วย Pulsed Amperometric Detector (HPAEC-PAD) และคอลัมน์ Carbopac PA1 ในการวิเคราะห์ โดยใช้คอลัมน์ Carbopac PA1 (250 x 4 mm) ควบคุม pulsed potentials และช่วงของเวลาดังนี้ E1 = +0.05 V (0.4s), E2 = +0.75 V (0.2s) และ E3 = -0.15 V (0.4s), Integrate (0.2-0.4s) สำหรับ mobile phase ที่ใช้ประกอบด้วย eluent A คือ โซเดียมไฮดรอกไซด์ เข้มข้น 100 มิลลิโมลาร์ และ eluent B คือ โซเดียมอะซิเตตเข้มข้น 500 มิลลิโมลาร์ ละลายในโซเดียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น 100 มิลลิโมลาร์ โดยควบคุมให้มีอัตราการไหลของ mobile phase เท่ากับ 0.25 มิลลิลิตรต่อนาที และควบคุมการชะผ่านคอลัมน์เป็นแบบ gradient เตรียมกราฟมาตรฐานน้ำตาลแต่ละชนิดโดยละลายน้ำตาลแต่ละชนิดด้วยน้ำโดยให้น้ำตาลมาตรฐานให้อยู่ในช่วงความเข้มข้น 2 ช่วง คือ ความเข้มข้นอยู่ในช่วง 0.5 ถึง 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 10 ถึง 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และทำการเตรียมตัวอย่างน้ำตาลที่ทราบความเข้มข้นที่แน่นอนเพื่อใช้ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบความแม่นยำของการวิเคราะห์แคคคาไรด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ผลการประเมินความแม่นยำพบว่าเมื่อใช้น้ำตาลแลคโตสเป็น internal standard จะให้ค่าความแม่นยำที่ดี และมีค่า % recovery สูง (ภาพที่ 9)

ภาพที่ 9: HPAE-PAD (lactose 50 ppm as internal standard)



Sugar/internal std.	RT (min)
DP1	5.33
lactose	9.77
DP2	20.30
DP3	24.33
DP4	27.13
DP5	29.63
DP6	32.07
DP6	33.97

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- การสรุปข้อมูล (Summarization of data): ข้อมูลเชิงปริมาณ วัดผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean  $\pm$  SD.) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$
- การนำเสนอข้อมูล: ตาราง กราฟ
- สถิติที่ใช้ในการวิจัย: ใช้ Nonparametric test

ความแตกต่างของข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ Mann-Whitney U test, ความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลาในกลุ่มเดียวกันใช้ Wilcoxon signed-rank test, การดูความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัว ใช้ Spearman rank-order correlation

- ใช้ Stata program version 11.0 ในการคำนวณ parameters ของ plasma kinetics ของ icodextrin

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

การวิจัยนี้เริ่มเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2554 ถึง 31 มีนาคม 2555 มีโรงพยาบาลที่เข้าร่วมทั้งหมด 2 โรงพยาบาล คือ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลตำรวจ มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวน 12 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวาน 8 ราย ผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน 4 ราย ผู้ป่วยทุกคนเข้าร่วมการวิจัยจนสิ้นสุดการวิจัย ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 9 ใน 12 ราย (6 ใน 8 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ 3 ใน 4 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน) ยังไม่ถึง steady state ของ plasma icodextrin levels เนื่องจากผู้ป่วยใช้น้ำยา icodextrin  $\leq 2$  สัปดาห์ก่อนที่จะเข้าร่วมการวิจัย

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวน 12 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวาน 8 ราย ผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน 4 ราย พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีอายุมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.017$ ) ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีอายุเฉลี่ย  $72.50 \pm 13.61$  ปี ผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานมีอายุเฉลี่ย  $48.50 \pm 7.18$  ปี โดยสาเหตุหลักของไตวายเรื้อรังเกิดจากเบาหวานมีจำนวนผู้ป่วย 8 ราย ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 3 ราย โรคไตอักเสบ lupus 1 ราย โรคที่พบร่วมด้วยส่วนใหญ่คือ โรคความดันโลหิตสูง เส้นเลือดหัวใจตีบ เส้นเลือดสมองตีบ โรค gout จำนวนการใช้ยาลดความดันโลหิต และค่าเฉลี่ยความดัน systolic BP และ diastolic BP ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม body mass index ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีการควบคุมเบาหวานโดยใช้ยาอินซูลินฉีดได้ผิวหนัง 3 ราย การควบคุมอาหาร 4 ราย การรับประทานยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 1 ราย และ HbA1C ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานเฉลี่ย  $6.57 \pm 1.74$  %

การประเมินภาวะโภชนาการพบว่าค่าเฉลี่ยของ serum albumin อยู่ในช่วง  $3.26 \pm 0.37$  กรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ  $3.45 \pm 0.50$  กรัมต่อเดซิลิตรในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานอื่นๆ พบว่าทั้งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลพื้นฐานของผนังช่องท้องในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องอยู่ที่  $22.06 \pm 15.96$  เดือนในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ  $30.50 \pm 19.77$  เดือนในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานค่า weekly Kt/V  $2.05 \pm 0.34$  และ weekly CCr  $54.06 \pm 16.76$  ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานค่า weekly Kt/V  $2.08 \pm 0.15$  และ weekly CCr  $47.31 \pm 16.86$  การประเมินการทำงานของไตพบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณปัสสาวะมีค่าเฉลี่ย  $576 \pm 266.88$  ซีซีต่อวันและ CCr  $5.11 \pm 3.31$  ซีซีต่อนาทีในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและปริมาณปัสสาวะมีค่าเฉลี่ย  $990 \pm 565$  ซีซีต่อวันและ CCr  $2.83 \pm 1.86$  ซีซีต่อนาทีในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3: แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ

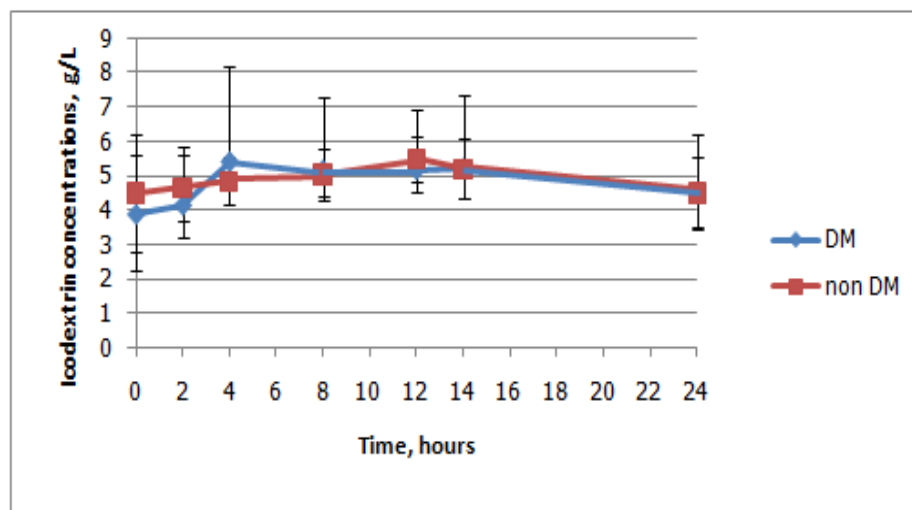
Parameter	DM - group	Non DM-group	p-value
N	8	4	
Age (years)	$72.5 \pm 13.6$	$48.5 \pm 7.1$	0.017
Gender (female/male)	4/4	3/1	NS
Weight (kg)	$61.3 \pm 11.7$	$61.4 \pm 14.1$	NS
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$23.6 \pm 4.3$	$24.3 \pm 6.2$	NS
Numbers of anti-HT drugs	$3.6 \pm 1.9$	$3.2 \pm 0.9$	NS
SBP (mmHg)	$148.0 \pm 10.4$	$130.7 \pm 46.5$	NS
DBP (mmHg)	$78.7 \pm 12.7$	$74.0 \pm 18.9$	NS
Serum albumin (g/dL)	$3.3 \pm 0.4$	$3.4 \pm 0.5$	NS
Hemoglobin (g/dL)	$9.8 \pm 2.2$	$11.9 \pm 0.8$	NS
WBC ( $\text{cells/mm}^3$ )	$6,131 \pm 1,178$	$5,915 \pm 1,964$	NS
Cholesterol (mg/dL)	$161.3 \pm 37.9$	$220.2 \pm 77.9$	NS
Triglyceride (mg/dL)	$165.2 \pm 65.3$	$195.2 \pm 119.5$	NS
HDL (mg/dL)	$39.7 \pm 8.9$	$43.0 \pm 10.1$	NS
LDL (mg/dL)	$91.1 \pm 31.8$	$144.0 \pm 66.6$	NS
SGOT (u/L)	$25.7 \pm 18.5$	$18.2 \pm 3.5$	NS
SGPT (u/L)	$25.8 \pm 21.8$	$13.0 \pm 3.5$	NS
ALP (u/L)	$104.2 \pm 32.2$	$80.0 \pm 33.4$	NS
Onset of PD (months)	$22.0 \pm 15.9$	$30.5 \pm 19.7$	NS
4 hr D/P Cr			
- H, HA	3	1	NS
- L, LA	3	2	NS
Weekly Kt/V	$2.0 \pm 0.3$	$2.08 \pm 0.1$	NS
Weekly CCr (L/week)	$54.0 \pm 16.7$	$47.3 \pm 16.8$	NS
Urine (mL/day)	$576.0 \pm 266.8$	$990 \pm 565$	NS
Creatinine clearance (mL/min)	$5.1 \pm 3.3$	$2.8 \pm 1.8$	NS

### การดูดซึมของ icodextrin

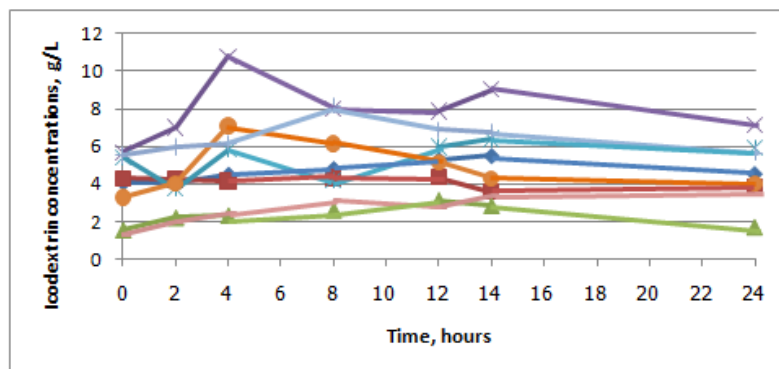
การศึกษานี้เป็นการศึกษา pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin โดยการใช้ น้ำยา icodextrin 1 ถุงเป็นเวลา 12 ชั่วโมงทุกวันเป็นเวลา 28 วัน

Plasma icodextrin concentrations หลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องที่เวลา 0, 2, 4, 8, 12, 14 และ 24 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน (ภาพที่ 10)

ภาพที่ 10: Plasma icodextrin concentrations เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานตั้งแต่เวลา 0-24 ชั่วโมง

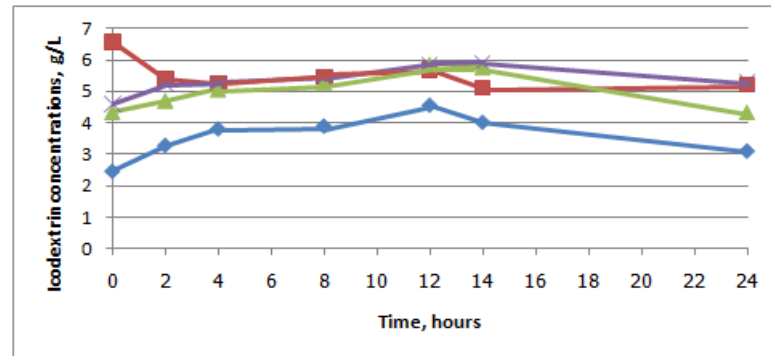


ภาพที่ 11: Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน



Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน หลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องตั้งแต่ 0-24 ชั่วโมง พบว่าระดับ plasma icodextrin concentrations สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4 หลังจากใส่น้ำยา (เส้นแต่ละเส้นในกราฟแทนผู้ป่วยแต่ละราย)

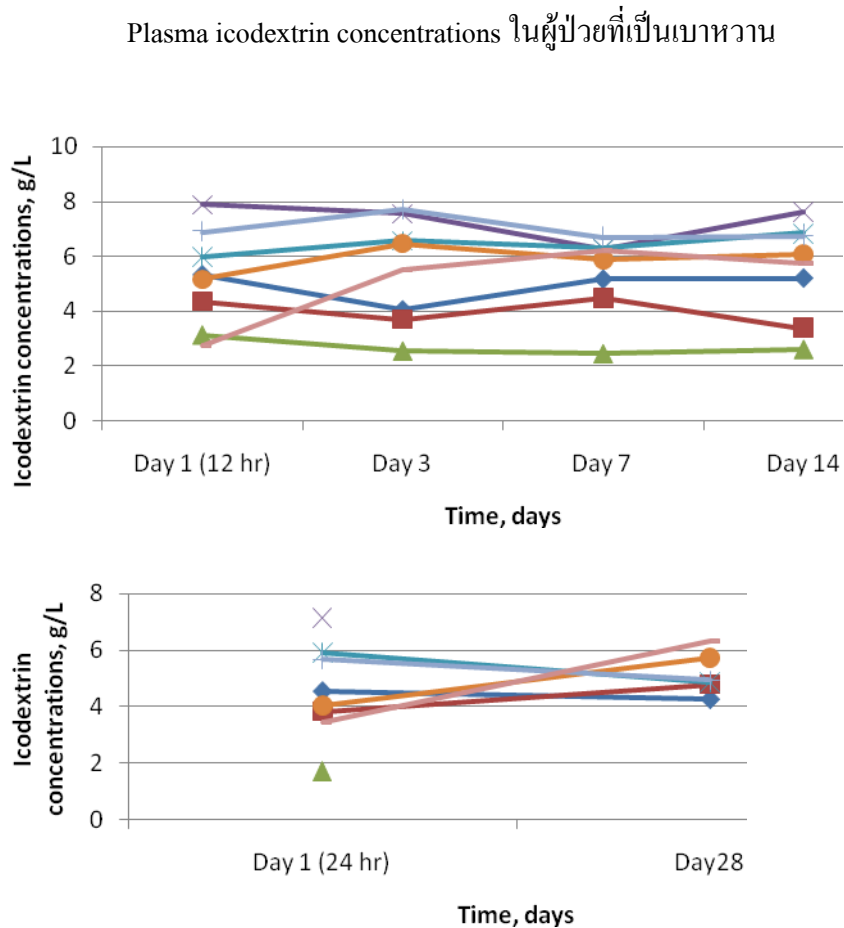
ภาพที่ 12: Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน



Plasma icodextrin concentrations ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 0-24 ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน พบว่าระดับ plasma icodextrin concentrations สูงขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับชั่วโมง 0 (เส้นแต่ละเส้นในกราฟแทนผู้ป่วยแต่ละราย)

Plasma icodextrin concentrations ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ steady state ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ทั้ง trough level (ชั่วโมงที่ 24 กับวันที่ 28) และ peak level (ชั่วโมงที่ 12 กับวันที่ 14) และ plasma icodextrin concentrations มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มทั้ง trough level และ peak level แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 13)

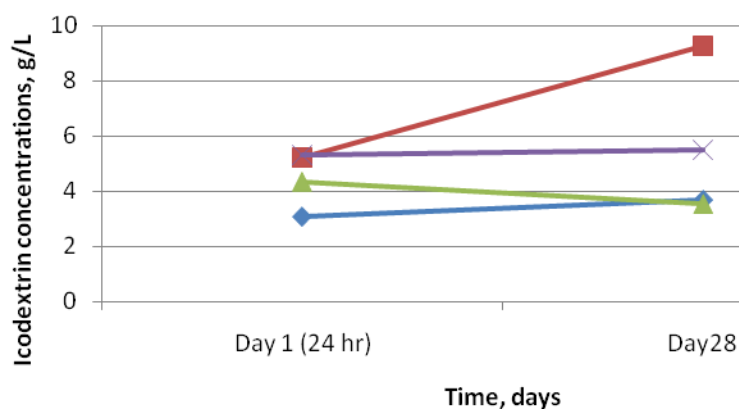
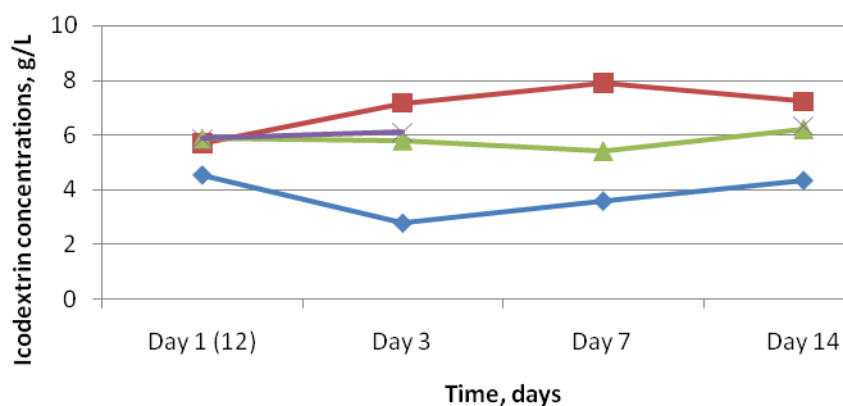
ภาพที่ 13: Plasma icodextrin concentrations ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 12 ถึงวันที่ 14 และชั่วโมงที่ 24 ถึงวันที่ 28 ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน



พบว่า Plasma icodextrin concentrations เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ steady state ทั้ง trough level (ชั่วโมงที่ 24 กับวันที่ 28) และ peak level (ชั่วโมงที่ 12 กับวันที่ 14) ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน (เส้นแต่ละเส้นในกราฟแทนผู้ป่วยแต่ละราย)



### Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

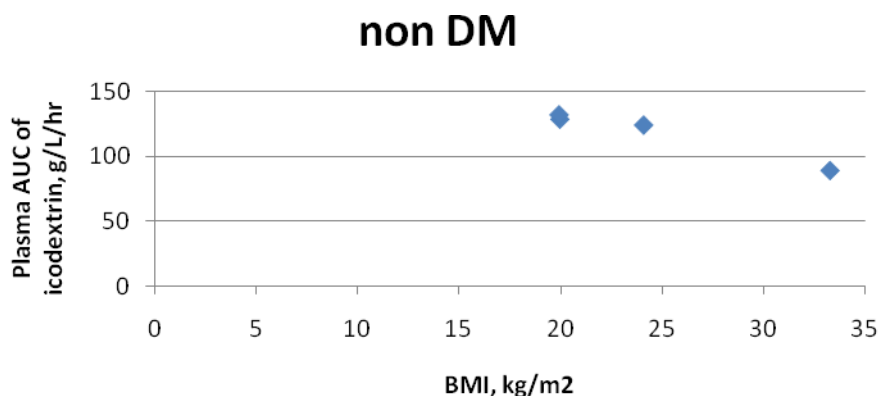


พบว่า Plasma icodextrin concentrations เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ steady state ทั้ง trough level (ชั่วโมงที่ 24 กับวันที่ 28) และ peak level (ชั่วโมงที่ 12 กับวันที่ 14) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (เส้นแต่ละเส้นในกราฟแทนผู้ป่วยแต่ละราย)

#### Plasma kinetics ของ icodextrin และ metabolites

Peak plasma concentrations ของ icodextrin  $6.1 \pm 2.6$  กรัมต่อลิตร พบที่ 11.5 ชั่วโมงหลังใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้องในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ  $5.7 \pm 0.8$  กรัมต่อลิตร พบที่ 9.5 ชั่วโมงหลังใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้องในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ทั้ง peak plasma concentration และ time to maximum concentration ของน้ำยา icodextrin ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

Plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ body mass index ของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ( $r = -1.0, p < 0.01$ ) แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับของยาในเลือดและการกระจายตัวของยา (ภาพที่ 14)



ภาพที่ 14: Plasma AUC of icodextrin versus body mass index ของผู้ป่วย

Mean, SD, kinetics parameters ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในตารางที่ 4 โดย plasma half life ของ icodextrin 79.7 ชั่วโมง, clearance rate 0.77 ลิตรต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ plasma half life 72.2 ชั่วโมง, clearance rate 0.59 ลิตรต่อชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ทั้ง plasma half life และ clearance สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปีสภาวะ ( $r = -0.887, p < 0.001$  สำหรับ plasma half life vs creatinine clearance และ  $r = 0.887, p < 0.001$  สำหรับ clearance vs creatinine clearance) เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานพบว่าทั้ง plasma half life และ clearance สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วย ( $r = -0.927, p = 0.003$  สำหรับ plasma half life vs creatinine clearance และ  $r = 0.927, p = 0.003$  สำหรับ clearance vs creatinine clearance)

พบว่า kinetic parameters อื่นๆ เช่น clearance rate, volume of distribution, AUC, plasma half life ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ตารางที่ 4: Kinetic parameters ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

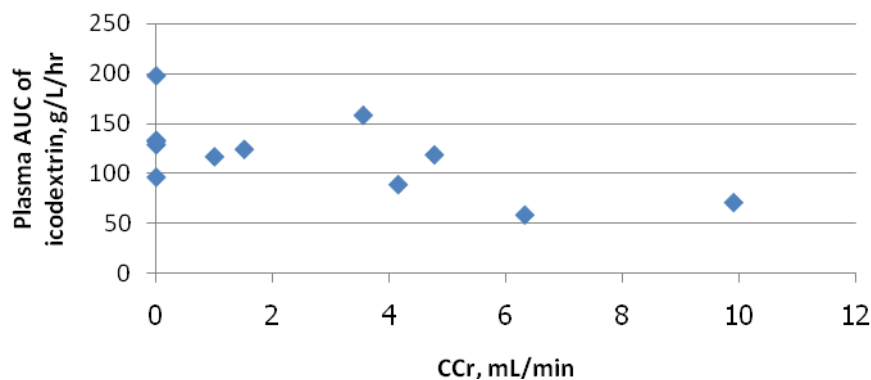
DM	Ke 1/hr	Clearance Rate, L/hr	Tmax, hours	Cpeak, g/L	Vd, L	AUC, g/L/hr	Half life, hours
Mean	0.016	0.77	11.5	6.1	38.3	118.8	79.7
SD	0.015	1.27	6.5	2.6	25.6	45.4	74.4
Minimum	0.003	0.06	4.0	3.1	19.8	58.6	14.0
Maximum	0.050	3.63	24.0	10.8	85.2	197.7	225.0

Non DM	Ke 1/hr	Clearance Rate, L/hr	Tmax, hours	Cpeak, g/L	Vd, L	AUC, g/L/hr	Half life, hours
Mean	0.017	0.59	9.5	5.7	28.4	118.5	72.2
SD	0.012	0.59	6.4	0.8	12.3	19.9	66.5
Minimum	0.004	0.07	0.0	4.5	17.1	88.9	23.0
Maximum	0.030	1.38	14.0	6.6	45.9	132.1	166.0

(คำย่อ: Ke = the elimination rate constant, Tmax = time to maximum concentration, Cpeak = peak plasma concentration, Vd = volume of distribution, AUC = area under the curve calculated by the trapezoidal method)

Plasma AUC ของ icodextrin ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ( $p = 0.865$ ) และ plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปัสสาวะ ( $r = -0.645$ ,  $p = 0.023$ , ภาพที่ 15)

ภาพที่ 15: Plasma AUC of icodextrin versus creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกคนในงานวิจัย



ระดับของ DP2, DP3, และ DP4 ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นหลังใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้อง ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ค่าสูงสุดในเลือดของ DP2, DP3, DP4 อยู่ที่ 12-14 ชั่วโมงหลังใส่น้ำยา icodextrin ระดับสูงสุดของ DP2, DP3, DP4 ในเลือดมีค่าเท่ากับ 1.01 กรัมต่อลิตร, 0.72 กรัมต่อลิตร, 0.24 กรัมต่อลิตร ตามลำดับในผู้ป่วยเบาหวานและ 1.29 กรัมต่อลิตร, 0.83 กรัมต่อลิตร, 0.29 กรัมต่อลิตร ตามลำดับในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน



### Serum Sodium และ Sodium Removal

ระดับ serum sodium ลดลงมากที่สุดที่ชั่วโมงที่ 12 หลังใส่ icodextrin (เริ่มต้น  $133.50 \pm 2.39$  ที่ชม.0 เป็น  $131.50 \pm 2.90$  mmol/L ที่ชม.12) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.053$ ) และตลอด 24 ชั่วโมง มีการลดลงจากค่าเริ่มต้นชั่วโมง 0 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การลดลงของ serum sodium สัมพันธ์กับ plasma icodextrin ที่เพิ่มขึ้น

### Serum insulin และ glucose

ระดับ serum insulin ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอด 24 ชั่วโมงทั้งผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีการเปลี่ยนแปลงจาก  $11.11 \pm 10.89$   $\mu$ IU/mL ที่ชั่วโมง 0 เป็น  $11.92 \pm 7.82$   $\mu$ IU/mL ชั่วโมงที่ 24 ( $p = 0.463$ ) ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานมีการเปลี่ยนแปลงจาก  $7.20 \pm 7.81$   $\mu$ IU/mL เป็น  $6.07 \pm 5.88$   $\mu$ IU/mL ชั่วโมงที่ 24 ( $p = 0.285$ )

ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ระดับน้ำตาลในเลือดไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอด 12 ชั่วโมงที่ใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้อง

### Serum Biochemistry

ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ใส่น้ำยา icodextrin เปรียบเทียบระหว่างวัน admit กับ วันตรวจติดตามวันที่ 28 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้น serum alkaline phosphatase สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวัน admit มีค่า  $96.17 \pm 33.32$  u/L เป็น  $106 \pm 36.23$  u/L วันที่ 28 ( $p = 0.008$ )

### Safety profile

ตลอดการศึกษาวิจัยทั้ง 28 วันในผู้ป่วย 12 ราย พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิด rash, peritonitis, abdominal pain

## บทที่ 5

### การอภิปรายผล (Discussion)

#### การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษา pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบกับระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่ใช่เบาหวาน และใช้น้ำยา icodextrin 1 ลูกทุกวันเป็นเวลา 28 วัน (repeated dose) ซึ่งการศึกษาที่เคยทำมาเป็นการศึกษา pharmacokinetics of icodextrin ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยตนเองและศึกษา pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin แบบ single dose

การศึกษานี้มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวน 12 รายที่เข้าร่วมงานวิจัย แบ่งเป็นผู้ป่วยเบาหวาน 8 ราย ผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน 4 ราย ผู้ป่วยทุกรายเข้าร่วมการวิจัยจนสิ้นสุดการวิจัย ในการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 9 ใน 12 ราย (6 ใน 8 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ 3 ใน 4 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน) ที่ยังไม่ถึง steady state ของ plasma icodextrin levels เนื่องจากผู้ป่วยใช้น้ำยา icodextrin  $\leq 2$  สัปดาห์ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา ดังนั้นจากการศึกษาพบว่า plasma icodextrin concentrations มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มทั้ง trough level (ชั่วโมงที่ 24 กับวันที่ 28) และ peak level (ชั่วโมงที่ 12 กับวันที่ 14) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ plasma icodextrin concentrations ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ steady state ระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่ใช่เบาหวาน ทั้ง trough level และ peak level ผลการศึกษานี้แสดงว่ามีแนวโน้มที่จะมีการสะสมของ icodextrin ในเลือดได้ถ้าผู้ป่วยใช้น้ำยา icodextrin เป็นระยะเวลานาน

Plasma icodextrin concentrations หลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องที่เวลา 0, 2, 4, 8, 12, 14 และ 24 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่ใช่เบาหวาน

Plasma icodextrin concentrations ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน หลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องตั้งแต่ 0-24 ชั่วโมง พบว่าระดับ plasma icodextrin concentrations สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ชั่วโมงที่ 4 หลังจากใส่น้ำยา ผลการวิจัยนี้อาจเป็นไปได้ว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นเบาหวานมี metabolism ของยาในกระแสเลือดที่นานขึ้น

Peak plasma concentrations ของ icodextrin  $6.1 \pm 2.6$  กรัมต่อลิตร พบที่ 11.5 ชั่วโมงหลังใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและ  $5.7 \pm 0.8$  กรัมต่อลิตร พบที่ 9.5 ชั่วโมง

หลังใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ทั้ง peak plasma concentration และ time to maximum concentration ของน้ำยา icodextrin ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และพบว่า kinetic parameters อื่นๆ เช่น clearance rate, volume of distribution, AUC, plasma half life ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ทั้ง plasma half life และ clearance สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปัสสาวะ ( $r = -0.887, p < 0.001$  สำหรับ plasma half life vs creatinine clearance และ  $r = 0.887, p < 0.001$  สำหรับ clearance vs creatinine clearance) เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานพบว่าทั้ง plasma half life และ clearance สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วย ( $r = -0.927, p = 0.003$  สำหรับ plasma half life vs creatinine clearance และ  $r = 0.927, p = 0.003$  สำหรับ clearance vs creatinine clearance)

Plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ body mass index ของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ( $r = -1.0, p < 0.01$ ) แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างระดับของยาในเลือดและการกระจายตัวของยา

Plasma AUC ของ icodextrin ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ( $p = 0.865$ ) และ plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปัสสาวะ ( $r = -0.645, p = 0.023$ ) ผลการวิจัยนี้ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ การใช้น้ำยา icodextrin เป็นเวลานานและไม่มีปัสสาวะอาจมีการสะสมของน้ำยา icodextrin ในกระแสเลือดได้ ควรมีการติดตามและเฝ้าระวังผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ

การศึกษา pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ทำการล้างช่องท้องด้วยตนเอง (CAPD) (โดยผู้ป่วยจำนวน 13 รายได้ทำการล้างไตทางช่องท้องโดยการใส่น้ำยา icodextrin 2 ลิตรเป็นเวลา 12 ชั่วโมงตอนกลางวัน หลังจากนั้นผู้ป่วยได้ทำการล้างไตทางช่องท้องต่อด้วยสารละลายกลูโคสมาตรฐานอีก 3 ถุง (ถุงละ 2 ลิตร) ถุงละ 4 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมง) พบว่า plasma AUC ของ icodextrin มีค่า 153.69 กรัมต่อลิตรต่อชั่วโมง ในการศึกษาวิจัยนี้ plasma AUC ของ icodextrin มีค่า 118.72 กรัมต่อลิตรต่อชั่วโมง ซึ่งการที่ plasma AUC ของผู้ป่วยแตกต่างกันอาจเนื่องจาก ปริมาณของน้ำยา icodextrin ที่ใส่ในช่องท้องไม่เท่ากัน ในงานวิจัยที่ทำในผู้ป่วย CAPD ใส่ 2 ลิตร ในงานวิจัยนี้ใส่ 1.5 ลิตร และผู้ป่วย APD มีอัตราการขจัดยาออกจากช่องท้องมากกว่าผู้ป่วยที่ทำ CAPD

ระดับของ DP2, DP3, DP4 (metabolites ของ icodextrin) ในเลือดเพิ่มขึ้นหลังใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้องในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน ค่าสูงสุดในเลือดของ DP2, DP3, DP4 อยู่ที่ 12-14 ชั่วโมงหลังใส่น้ำยา ระดับ DP3, DP4 ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่

ชั่วโมงที่ 12 หลังใส่น้ำยาในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน เช่นเดียวกันผลรวมของ DP2-DP7 ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ชั่วโมงที่ 12 วันที่ 7 วันที่ 14 ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน แต่ DP3, DP4 และผลรวมของ DP2-DP7 ในเลือดไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน จากผลการวิจัยนี้อาจเป็นไปได้ว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นเบาหวานมีการ metabolism ของ icodextrin metabolites ในเลือดที่นานขึ้น

Plasma icodextrin metabolites (DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP7) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานทุกช่วงเวลา

ระดับ DP5, DP6, DP7 ในเลือด ไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้อง เทียบกับ baseline ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

Icodextrin ที่เข้าไปในเลือดจะเปลี่ยนแปลงเป็น glucose polymers ขนาดเล็ก (DP2-DP4) เป็นส่วนใหญ่ และพบว่าทั้ง icodextrin ที่ถูกดูดซึมเข้าไปในเลือดและ glucose polymers ขนาดเล็กไม่ได้ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia และ hyperinsulinemia แตกต่างจากสารละลายกลูโคสมาตรฐาน ทำให้เกิดได้ทั้งภาวะ hyperglycemia และ hyperinsulinemia เนื่องจากน้ำตาลกลูโคสที่ดูดซึมเข้าไปในเลือด สาเหตุที่ icodextrin ไม่ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia และ hyperinsulinemia เนื่องจาก icodextrin มีอัตราการดูดซึมที่ช้ากว่าสารละลายกลูโคสมาตรฐาน และการ metabolism ของ icodextrin เป็นน้ำตาลกลูโคสเกิดภายในเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย มากกว่าในระบบไหลเวียนเลือดของร่างกาย

ระดับ sodium ในเลือด มีการลดลงซึ่งสัมพันธ์กับ plasma levels ของ icodextrin ที่เพิ่มขึ้น สนับสนุนสมมุติฐานที่ว่าระดับ sodium ในเลือดที่ลดลงเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ plasma osmolality เนื่องจาก icodextrin metabolites และจากการศึกษาวิจัย ระดับ sodium ในเลือดลดลงเล็กน้อยและไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย

ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากผู้ป่วยใช้น้ำยา icodextrin เป็นเวลา 28 วัน เปรียบเทียบกับวัน admit ยังไม่ทราบเหตุผลว่าเกิดจากอะไร อาจเป็นไปได้ว่ามีการสะสมของน้ำยา icodextrin ที่ตับคงต้องติดตามต่อไป



## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

#### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษา pharmacokinetics ของน้ำยา icodextrin ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน และใช้น้ำยา icodextrin 1 ถูทุกวันเป็นเวลา 28 วัน (repeated dose) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ในงานวิจัย 9 ใน 12 ราย ยังไม่ถึง steady state ของ plasma icodextrin levels เนื่องจากผู้ป่วยใช้น้ำยา icodextrin  $\leq 2$  สัปดาห์ก่อนที่จะเข้าร่วมการวิจัย จากการศึกษาพบว่า plasma icodextrin concentrations มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทั้ง trough level และ peak level แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ plasma icodextrin concentrations ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ steady state ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ทั้ง trough level และ peak level

Plasma icodextrin concentrations หลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้องที่เวลา 0, 2, 4, 8, 12, 14 และ 24 ชั่วโมง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ทั้ง peak plasma concentration และ time to maximum concentration ของน้ำยา icodextrin ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และพบว่า kinetic parameters อื่นๆ เช่น clearance rate, volume of distribution, AUC, plasma half life ก็ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ทั้ง plasma half life และ clearance ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปัสสาวะเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่พบความสัมพันธ์นี้เช่นกัน

Plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ body mass index ของผู้ป่วย

Plasma AUC ของ icodextrin ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และ plasma AUC ของ icodextrin สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ renal creatinine clearance ของผู้ป่วยทุกรายในงานวิจัยที่มีปัสสาวะ

การที่ plasma AUC ของ icodextrin แตกต่างกันระหว่างการทำ CAPD (ในการศึกษา pharmacokinetics ที่ทำในผู้ป่วย CAPD 13 คน) กับ APD อาจเนื่องจาก ปริมาณของน้ำยา icodextrin ที่

ใส่ทางช่องท้องไม่เท่ากัน ในงานวิจัยที่ทำในผู้ป่วย CAPD ใส่ 2 ลิตร ในงานวิจัยนี้ใส่ 1.5 ลิตร และผู้ป่วย APD มีอัตราการขจัดยาออกจากช่องท้องมากกว่าผู้ป่วยที่ทำ CAPD

Plasma icodextrin metabolites (DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP7) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มและทุกช่วงเวลา

ระดับ DP5, DP6, DP7 ในเลือด ไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากใส่น้ำยา icodextrin ทางช่องท้อง เทียบกับ baseline ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

การเพิ่มขึ้นของ icodextrin และ metabolites ของ icodextrin ในเลือดหลังจากใส่น้ำยา icodextrin ในช่องท้องไม่ได้ทำให้เกิดภาวะ hyperglycemia และ hyperinsulinemia แต่ทำให้ sodium ในเลือดลดลงเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

## รายการอ้างอิง

- (1) Manuprasert W, Kanchanabuch S, Eiam-Ong S, Kanjanabuch T. The in vitro toxicity of peritoneal dialysis fluid. *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 4:S140-7.
- (2) Kaifu K, Kiyomoto H, Hitomi H, Matsubara K, Hara T, Moriwaki K, *et al.* Insulin attenuates apoptosis induced by high glucose via the PI3-kinase/Akt pathway in rat peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:809-15.
- (3) Amore A, Cappelli G, Cirina P, Conti G, Gambaruto C, Silvestro L, *et al.* Glucose degradation products increase apoptosis of human mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:677-88.
- (4) Park HJ, Lyons JC, Ohtsubo T, Song CW. Acidic environment causes apoptosis by increasing caspase activity. *Br J Cancer* 1999;80:1892-7.
- (5) Margetts PJ, Bonniaud P, Liu L, Hoff CM, Holmes CJ, West-Mays JA, *et al.* Transient overexpression of TGF- $\beta$ 1 induces epithelial mesenchymal transition in the rodent peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:425-36.
- (6) Szeto CC, Lai KB, Chow KM, Szeto CY, Wong TY, Li PK. Differential effects of transforming growth factor-beta on the synthesis of connective tissue growth factor and vascular endothelial growth factor by peritoneal mesothelial cell. *Nephron Exp Nephrol* 2005;99:e95-e104.
- (7) Ha H, Lee HB. Effect of high glucose on peritoneal mesothelial cell biology. *Perit Dial Int* 2000;20 Suppl 2:S15-8.
- (8) McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007;71:486-90.
- (9) Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, *et al.* Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* 1998;53:1061-7.
- (10) Passlick-Deetjen J, Lage C. Lactate-buffered and bicarbonate-buffered solutions with less glucose degradation products in a two-chamber system. *Perit Dial Int* 2000;20 Suppl 2:S42-7.
- (11) Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Jorres A, Lage C, *et al.* Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated

with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:917-24.

- (12) Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, *et al.* Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005;25:248-55.
- (13) Hoff CM. In vitro biocompatibility performance of Physioneal. *Kidney Int Suppl* 2003:S57-74.
- (14) Mackenzie RK, Jones S, Moseley A, Holmes CJ, Argyle R, Williams JD, *et al.* In vivo exposure to bicarbonate/lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improves ex vivo peritoneal macrophage function. *Am J Kidney Dis* 2000;35:112-21.
- (15) Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, Plum J. Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2101-6.
- (16) Fernandez-Perpen A, Perez-Lozano ML, Bajo MA, Albar-Vizcaino P, Correa PS, Del Peso G, *et al.* Influence of Bicarbonate/Low-Gdp Peritoneal Dialysis Fluid (Bicavera) on *in Vitro* and *Ex Vivo* Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells. *Perit Dial Int* 2012. Jan 3 (Epub ahead of print)
- (17) Theodoridis M, Passadakis P, Kriki P, Gioka T, Panagoutsos S, Mourvati E, *et al.* The alteration of dialysate cancer antigen 125 concentration under a biocompatible bicarbonate peritoneal dialysis solution and the preservation of the mesothelial cell viability. *Ren Fail* 2008;30:161-7.
- (18) Theodoridis M, Tziakas D, Passadakis P, Kantartzi K, Roumeliotis A, Thodis E, *et al.* The effect of bicarbonate peritoneal dialysis solutions on cardiac structural and functional alterations. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:4061-7.
- (19) Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:1257-65.

- (20) Chan TM, Leung JK, Sun Y, Lai KN, Tsang RC, Yung S. Different effects of amino acid-based and glucose-based dialysate from peritoneal dialysis patients on mesothelial cell ultrastructure and function. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1086-94.
- (21) Martikainen TA, Teppo AM, Gronhagen-Riska C, Ekstrand AV. Glucose-free dialysis solutions: inductors of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit Dial Int* 2005;25:453-60.
- (22) Olszowska A, Waniewski J, Werynski A, Anderstam B, Lindholm B, Wankowicz Z. Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients using glucose-based and amino acid-based solutions. *Perit Dial Int* 2007;27:544-53.
- (23) Krediet RT, เถลิงศักดิ์ การจนบุษย์ บันทึกการประชุมทางวิชาการ เรื่อง Icodextrin: the new era of high performance peritoneal dialysis. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และ แอ็กเตอร์ (ประเทศไทย)
- (24) Frampton JE, Plosker GL. Icodextrin: a review of its use in peritoneal dialysis. *Drugs* 2003;63:2079-105.
- (25) Baxter. Extraneal: (icodextrin) peritoneal dialysis solution. Deerfield, IL: Baxter Healthcare Corporation. 2010 [cited 2011 Oct 1]. Available from: [http://www.baxter.com/downloads/patients\\_and\\_caregivers/products/extraneal\\_pi.pdf](http://www.baxter.com/downloads/patients_and_caregivers/products/extraneal_pi.pdf).
- (26) Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, *et al.* Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62 Suppl 81:S23-33.
- (27) Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1055-65.
- (28) Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG, *et al.* Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996;50:979-86.
- (29) Douma CE, Hiralall JK, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT. Icodextrin with nitroprusside increases ultrafiltration and peritoneal transport during long CAPD dwells. *Kidney Int* 1998;53:1014-21.

- (30) Wolfson M, Ogrinc F, Mujais S. Review of clinical trial experience with icodextrin. *Kidney Int* 2002;62 Suppl 81:S46-52.
- (31) Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, *et al.* Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2338-44.
- (32) Adachi Y, Nakagawa Y, Nishio A. Icodextrin preserves residual renal function in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006;26:405-7.
- (33) Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T, *et al.* Superiority of icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:546-54.
- (34) Jeloka TK, Ersoy FF, Yavuz M, Sahu KM, Camsari T, Utas C, *et al.* What is the optimal dwell time for maximizing ultrafiltration with icodextrin exchange in automated peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2006;26:336-40.
- (35) Posthuma N, ter Weel PM, Donker AJ, Peers EM, Oe PL, Verbrugh HA. Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2341-4.
- (36) Gokal R, Mistry CD, Peers EM. Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Perit Dial Int* 1995;15:226-30.
- (37) Ahmad M, Jeloka T, Pliakogiannis T, Tapiawala S, Zhong H, Bargman JM, *et al.* Icodextrin produces higher ultrafiltration in diabetic than in non-diabetic patients on continuous cyclic peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2008;40:219-23.
- (38) Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicente-Martinez M, Furlong MD, *et al.* Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 2009;29:422-32.
- (39) Wiggins KJ, Rumpsfeld M, Blizzard S, Johnson DW. Predictors of a favourable response to icodextrin in peritoneal dialysis patients with ultrafiltration failure. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:33-6.
- (40) Konings CJ, Kooman JP, Gladziwa U, van der Sande FM, Leunissen KM. A decline in residual glomerular filtration during the use of icodextrin may be due to underhydration. *Kidney Int* 2005;67:1190-1.

- (41) Rodriguez-Carmona A, Fontan MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:705-13.
- (42) Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1055-65.
- (43) Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, *et al.* Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:862-71.
- (44) Opatrna S, Opatrny K, Jr., Racek J, Sefrna F. Effect of icodextrin-based dialysis solution on peritoneal leptin clearance. *Perit Dial Int* 2003;23:89-91.
- (45) Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, *et al.* Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003;63:1556-63.
- (46) Woodrow G, Oldroyd B, Stables G, Gibson J, Turney JH, Brownjohn AM. Effects of icodextrin in automated peritoneal dialysis on blood pressure and bioelectrical impedance analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:862-6.
- (47) Paniagua R, Orihuela O, Ventura MD, Avila-Diaz M, Cisneros A, Vicente-Martinez M, *et al.* Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73:S125-30.
- (48) Hiramatsu T, Furuta S, Kakuta H. Favorable changes in lipid metabolism and cardiovascular parameters after icodextrin use in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2007;23:58-61.
- (49) Ishikawa N, Miyata T, Ueda Y, Inagi R, Izuhara Y, Yuzawa H, *et al.* Affinity adsorption of glucose degradation products improves the biocompatibility of conventional peritoneal dialysis fluid. *Kidney Int* 2003;63:331-9.
- (50) Moriishi M, Kawanishi H, Watanabe H, Tsuchiya S. Effect of icodextrin-based peritoneal dialysis solution on peritoneal membrane. *Adv Perit Dial* 2005;21:21-4.
- (51) Parikova A, Zweers MM, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal effluent markers of inflammation in patients treated with icodextrin-based and glucose-based dialysis solutions. *Adv Perit Dial* 2003;19:186-90.

- (52) Ho-dac-Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG, Krediet RT. Longitudinal follow-up of CA125 in peritoneal effluent. *Kidney Int* 1997;51:888-93.
- (53) Bajo MA, Selgas R, Castro MA, del Peso G, Diaz C, Sanchez-Tomero JA, *et al.* Icodextrin effluent leads to a greater proliferation than glucose effluent of human mesothelial cells studied *ex vivo*. *Perit Dial Int* 2000;20:742-7.
- (54) Thomas S, Schenk U, Fischer FP, Mettang T, Passlick-Deetjen J, Kuhlmann U. In vitro effects of glucose polymer-containing peritoneal dialysis fluids on phagocytic activity. *Am J Kidney Dis* 1997;29:246-53.
- (55) Davies SJ, Brown EA, Frandsen NE, Rodrigues AS, Rodriguez-Carmona A, Vychytil A, *et al.* Longitudinal membrane function in functionally anuric patients treated with APD: data from EAPOS on the effects of glucose and icodextrin prescription. *Kidney Int* 2005;67:1609-15.
- (56) Johnson DW, Vincent K, Blizzard S, Rumpsfeld M, Just P. Cost savings from peritoneal dialysis therapy time extension using icodextrin. *Adv Perit Dial* 2003;19:81-5.
- (57) Johnson DW, Arndt M, O'Shea A, Watt R, Hamilton J, Vincent K. Icodextrin as salvage therapy in peritoneal dialysis patients with refractory fluid overload. *BMC Nephrol* 2001;2:2.
- (58) Wilkie ME, Plant MJ, Edwards L, Brown CB. Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 1997;17:84-7.
- (59) Kuriyama R, Tranaeus A, Ikegami T. Icodextrin reduces mortality and the drop-out rate in Japanese peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2006;22:108-10.
- (60) Babazono T, Nakamoto H, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Nakayama M, *et al.* Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2007;27:409-15.
- (61) Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Garcia Lopez E, Garcia Falcon T, Diaz Cambre H. Use of icodextrin during nocturnal automated peritoneal dialysis allows sustained ultrafiltration while reducing the peritoneal glucose load: a randomized crossover study. *Perit Dial Int* 2007;27:260-6.



- (62) Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R. Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int* 2001;21:275-81.
- (63) Amici G, Orrasch M, Da Rin G, Bocci C. Hyperinsulinism reduction associated with icodextrin treatment in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001;17:80-3.
- (64) Kanbay M, Bavbek N, Delibasi T, Koca C, Kaya A, Altay M, *et al.* Effect of peritoneal dialysis solution type on serum lipid levels in end-stage renal disease. *Ren Fail* 2007;29:309-13.
- (65) Gursu EM, Ozdemir A, Yalinbas B, Gursu RU, Canbakan M, Guven B, *et al.* The effect of icodextrin and glucose-containing solutions on insulin resistance in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2006;66:263-8.
- (66) Guerrero A, Montes R, Martin-Herrera C, Ruiz A, Remon C, Fernandez-Ruiz EJ, *et al.* [Clinical experience with icodextrin. Multicenter study]. *Nefrologia* 2001;21:574-80.
- (67) Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89:348-9.
- (68) Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. *Endocr J* 2001;48:81-6.
- (69) Canbakan M, Sahin GM. Icodextrine and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2007;29:289-93.
- (70) Guo A, Wolfson M, Holt R. Early quality of life benefits of icodextrin in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2002;62 Suppl 81:S72-S79.
- (71) Nakamoto H, Babazono T, Kasai K, Kuriyama S, Sugimoto T, Nakayama M, *et al.* Successful use of icodextrin in elderly patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2005;21:168-74.
- (72) Paniagua R, DR W, J D, *et al.* The impact of icodextrin on quality of life in diabetic patients on peritoneal dialysis: results of a randomized controlled clinical trial. 34th Annual Meeting of the European Society for Artificial Organs; September 5-8, 2007; Krems, Austria.

- (73) Dratwa M, Mesquita M, Paciorkowski F, *et al.* Peritoneal ultrafiltration (UF) with Extraneal for overhydration due to congestive heart failure (CHF) and nephrotic syndrome. *Perit Dial Int* 2000;20:121.
- (74) Bandiani G, Camaiora E, De Lucia ED, *et al.* Use of icodextrin in the treatment of patients with congestive heart failure ( CHF) and fluid overload. *Perit Dial Int* 2001;21 Suppl 2:S105.
- (75) Hellberg O, Wilstrom G. Continuous ambulatory peritoneal ultrafiltration using icodextrin to treat congestive heart failure resistant to diuretics. *Perit Dial Int* 2001;21 Suppl 1:S26.
- (76) Bertoli SV, Ciurlino D, Maccario M, Martino S, Bigatti G, Traversi L, *et al.* Home peritoneal ultrafiltration in patients with severe congestive heart failure without end-stage renal disease. *Adv Perit Dial* 2005;21:123-7.
- (77) Diez Ojea B, Rodriguez Suarez C, *et al.* Peritoneal dialysis role in heart failure treatment, experience in our center. *Nefrologia* 2007;27:605-11.
- (78) Flore KM, Delanghe JR. Analytical interferences in point-of-care testing glucometers by icodextrin and its metabolites: an overview. *Perit Dial Int* 2009;29:377-83.
- (79) Duranay M, Kanbay M, Turgut F, Altay M, Akcay A. Comparison of incidence of peritonitis between peritoneal dialysis solution types. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c57-60.
- (80) Goffin E, Tintillier M, Devuyst O. Aseptic peritonitis due to peptidoglycan. *Lancet* 2005;366:289-90; author reply 90.
- (81) Ota K, Akiba T, Nakao T, Nakayama M, Maeba T, Park MS, *et al.* Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7.5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int* 2003;23:356-61.
- (82) Schoenicke G, Grabensee B, Plum J. Dialysis with icodextrin interferes with measurement of serum alpha-amylase activity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1988-92.
- (83) Cnossen TT, Konings CJ, van der Sande FM, Leunissen KM, Kooman JP. Clinical effects of icodextrin in peritoneal dialysis. *NDT Plus* 2008;1 Suppl 4:iv18-iv22
- (84) Burke RA, Hvizd MG, Shockley TR. Direct determination of polyglucose metabolites in plasma using anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997;693:353-7.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก: ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง

เภสัชจลนศาสตร์ของไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ: Pharmacokinetics of Icodextrin in DM and Non DM in APD Patients

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... .ศ.พ.....  
.....นางสาว/นาง/ข้าพเจ้า นาย  
ที่อยู่.....  
ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....  
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และจะได้รับการชดเชยจาก.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น

โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้าเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ. ....

..... ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ. ....

ภาคผนวก ข: เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

### ชื่อโครงการวิจัย

เภสัชจลนศาสตร์ของไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงกมลรัตน์ วัฒนนะ

ที่อยู่ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251 ต่อ 202 ในเวลาราชการ มือถือ 082-8706262

### แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รองศาสตราจารย์นายแพทย์เฉลิมศักดิ์ กาญจนบุษย์

ที่อยู่ หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4251 ต่อ 211 ในเวลาราชการ

### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติทั้งที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานโดยได้รับการรักษาโดยการล้างไตอย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารฉบับนี้

### คำชี้แจงเกี่ยวกับการใช้ไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง

จากการประกาศนโยบายของรัฐบาลเมื่อปี พ.ศ. 2551 ซึ่งอนุมัติให้ขยายสิทธิประโยชน์ของโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติครอบคลุมการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ก่อให้เกิดการขยายสัดส่วนการให้บริการการล้างไตทางช่องท้องเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในโครงการมีภาวะเบาหวานร่วมกับภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายกว่าร้อยละ

60 และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เยื่อผนังช่องท้องจะสูญเสียคุณสมบัติในการขับน้ำ (ultrafiltration failure) ตั้งแต่แรกเข้ากว่าร้อยละ 40 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวาน ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายทางเยื่อผนังช่องท้องได้ นำมาซึ่งการคั่งของน้ำส่วนเกิน หัวใจวาย และเสียชีวิตในท้ายที่สุด และพบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเกินกว่า 6 ปีมีภาวะเยื่อผนังช่องท้องที่สูญเสียคุณสมบัติในการขับน้ำ สามารถแก้ไขภาวะนี้ได้โดยการใช้ยาละลายไตชนิดที่ปลอดภัยจากน้ำตาลกลูโคส ได้แก่ กลูโคสโพลีเมอร์ หรือที่เรียกว่า ไอโคเดกทริน (icodextrin) น้ำยาดังกล่าวเป็นอนุพันธ์ของแป้งที่ได้จากการย่อยสลายแป้งข้าวโพดด้วยเอ็นไซม์ ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ช้ากว่าน้ำตาลกลูโคสมาก ทำให้สามารถดึงน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อผนังช่องท้องที่สูญเสียคุณสมบัติในการขับน้ำได้ มีรายงานการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับน้ำยาไอโคเดกทริน พบว่าในผู้ป่วยที่มีปัญหาเยื่อผนังช่องท้องที่สูญเสียคุณสมบัติในการขับน้ำ และจำเป็นต้องยกเลิกการล้างไตทางช่องท้อง เมื่อทดลองเปลี่ยนมาใช้ยาไอโคเดกทริน พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการรักษาด้วยวิธีการล้างไตทางช่องท้องต่อไปได้อีกเกือบ 2 ปี และมีงานวิจัยจากหลายสถาบันลงตีพิมพ์เมื่อปี พ.ศ. 2546 เพื่อศึกษาสมมูลน้ำในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ควบคุมได้ยาก มีความจำเป็นต้องใช้น้ำยาละลายไตชนิดที่ใช้น้ำตาลกลูโคสที่มีความเข้มข้นของน้ำยากลูโคสมากกว่า %2.5 และตรวจพบภาวะค่าครีเอตินีนในน้ำยาล้างช่องท้องต่อค่าครีเอตินีนในเลือด  $> 0.65$  (ภาวะที่เยื่อผนังช่องท้องสามารถแลกเปลี่ยนของเสียได้ดีแต่น้ำที่ขับออกจากร่างกายได้น้อยถ้าใส่น้ำยากลูโคสในช่องท้องเป็นเวลานานมากกว่า 6 ชั่วโมง) พบว่าการใช้น้ำยาไอโคเดกทริน สามารถแก้ไขสมดุลของน้ำโดยวิเคราะห์จากปริมาณน้ำทั้งหมดของร่างกายและปริมาณน้ำนอกเซลล์ และแก้ไขให้ผู้ป่วยได้น้ำหนักแห้งมากกว่าการใช้น้ำยาละลายไตทางช่องท้องมาตรฐาน

จากรายงานผลความสำเร็จในการใช้น้ำยาไอโคเดกทรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยตนเองและผู้ป่วยที่ทำการล้างไตด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวนมากมาย ลงตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ ประกอบกับทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติจำนวนหลายรายที่ใช้น้ำยาไอโคเดกทริน ทางผู้วิจัยจึงมีความสนใจในเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ (กระบวนการของร่างกายในการจัดการยาเมื่อเปรียบเทียบกับเวลา หรือการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกาย ณ เวลาต่างๆ ประกอบด้วยกระบวนการสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ใน 4 ขั้นตอน คือ การดูดซึม (absorption), การกระจายยา (distribution), กระบวนการเผาผลาญ (metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (elimination) เปรียบระหว่างผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับ การล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีภาวะเบาหวานและไม่มีภาวะเบาหวาน เพื่อเป็นแนวทางในการล้างไตทางช่องท้องด้วยน้ำยาไอโคเดกทริน ในผู้ป่วยเบาหวานที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

นายที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ไอโคเดกทริน

**วัตถุประสงค์หลัก** เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของน้ำยาไอโคเดกทรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวาน

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ในประเทศไทย) คือ 12 คน

แหล่งทุนวิจัย: ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ทุนมูลนิธิโรดไคแห่งประเทศไทย

## วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเจาะเลือด ขอเก็บตัวอย่างของน้ำยาล้างช่องท้อง และเก็บปัสสาวะตลอด 24 ชั่วโมง ตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในโครงการวิจัย และขอเจาะเลือดและปัสสาวะ ตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ในวันที่มาตรวจติดตาม

## คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่เป็นเบาหวาน 8 คน และกลุ่มที่ไม่เป็นเบาหวาน 4 คน โดยผู้ป่วยจะเข้านอนโรงพยาบาลเป็นเวลา 1 วันเพื่อตรวจเลือด (การเจาะเลือดแต่ละครั้งประมาณ 10 ซีซี) ที่เวลา 0, 2, 4, 8, 12, 14, 24 ชั่วโมง ตรวจน้ำยาล้างช่องท้องที่เวลา 0, 2, 4, 8, 12, 24 ชั่วโมง ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (ในผู้ที่มีปัสสาวะมากกว่า 100 ซีซีต่อวัน) หลังจากได้ทำการเก็บตัวอย่างครบแล้ว จะจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล และนัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามวันที่ 3, 7, 14, 28 เพื่อตรวจเลือด และปัสสาวะ และนำค่าต่างๆที่ตรวจวิเคราะห์ไปศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (กระบวนการของร่างกายในการจัดการยาเมื่อเปรียบเทียบกับเวลา หรือการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในร่างกาย ณ เวลาต่างๆ ประกอบด้วยกระบวนการสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ใน ขั้นตอน 4 คือ การดูดซึม )Absorption), การกระจายยา )Distribution) , กระบวนการเผาผลาญ )Metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย )Excretion)) ของน้ำยาไอโคเดกทรินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและไม่เป็นเบาหวานในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

การใช้น้ำยาไอโคเดกทริน ทำโดยใส่น้ำยา 7.5% ไอโคเดกทริน ปริมาตร 1.5 ลิตร ค้างน้ำยาในช่องท้องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง (ตั้งแต่เวลา 8.00น.-20.00น.) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะทำการล้างไตทางช่องท้องต่อโดยใช้เครื่องอัตโนมัติช่วยในการเปลี่ยนน้ำยาล้างช่องท้องในเวลากลางคืนขณะที่ผู้ป่วยกำลังนอนหลับ( Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis) โดยใช้น้ำยา 1.5% กลูโคสต่อเป็นเวลา 12 ชั่วโมง (ตั้งแต่เวลา 20.00 น.-8.00 น.)

หลังเสร็จสิ้นการวิจัย ตัวอย่างเลือดจะถูกทำลายโดยการแช่น้ำยาฆ่าเชื้อ และไปผ่านขบวนการอบนิ่งฆ่าเชื้อ แล้วไประบบการทำลายสารของโรงพยาบาลต่อไป

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การใช้ยาไอโคเดกทรินสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับน้ำยา พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังจากการใช้น้ำยาไอโคเดกทริน ในอัตรา 1 ต่อ 50 ส่วนมากพบเป็นผื่นแดงธรรมดา ผื่นมักขึ้นบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า มักเกิดใน 3 อาทิตย์แรกหลังจากได้น้ำยา โดยส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง ไม่จำเป็นต้องรับการรักษาใดๆ และจะหายได้เองเมื่อระยะเวลาผ่านไปโดยไม่ต้องหยุดการใช้น้ำยา

เสียเวลา ไม่สะดวก ไม่สบาย ความเสี่ยงต่อร่างกายจากการเจาะเลือด

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืดและโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัยแพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที



### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ ประเมินอาการข้างเคียงของท่านและให้การ รักษาที่เหมาะสม โดยท่านไม่เสียค่าใช้จ่ายหากอาการดังกล่าวเป็นผลมาจากการเข้าร่วมใน โครงการวิจัย (ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายทั้งหมดเมื่อผู้ร่วมในโครงการวิจัยเข้าอนใน โรงพยาบาล)

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้ป่วยอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากผลการวิจัย อย่างไรก็ตามผลการวิจัยน่าจะเป็น ประโยชน์อย่างยิ่งต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานที่ทำการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่อง อัดโนมัติโดยใช้น้ำยาไอโคเดกทรินในการรักษาในอนาคต

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์ จริงและขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีม ผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิงกมลรัตน์ วัฒนะ ที่เบอร์ 082-870-6262 ตลอด 24 ชั่วโมง

### ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ ท่านได้มาพบแพทย์

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ ในวันที่เข้าพักในโรงพยาบาลเพื่อเก็บตัวอย่าง 24 ชั่วโมง เป็นเงิน 1,000 บาท และในวันที่มาตรวจติดตามทุกครั้ง ครั้งละ 500 บาท รวม 4 ครั้ง

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด (การขอยกเลิกการให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัย สามารถติดต่อแพทย์หญิงกมลรัตน์ วัฒนะได้ ที่หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์)

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา

### การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพจุฬา. (หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก)

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

## สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล: นางสาว กมลรัตน์ วัฒนนะ

วันเดือนปีเกิด: 29 พฤษภาคม พ.ศ. 2521

ภูมิลำเนา: กรุงเทพมหานคร

#### ประวัติการศึกษา:

- ระดับประถมศึกษาตอนต้น โรงเรียนราชวินิตประถม
- มัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนราชวินิตมัธยม
- มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา
- แพทยศาสตร์บัณฑิต วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล
- วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการปฏิบัติงาน: แพทย์ที่เลี้ยงประจำโรงพยาบาลสระบุรี จ.สระบุรี

ตำแหน่งการทำงานปัจจุบัน: นายแพทย์ ระดับ 6 สังกัด สำนักงานแพทย์ กรุงเทพมหานคร (ลาศึกษาต่อ)  
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์  
มหาวิทยาลัย

#### กิจกรรมประกาศ:

- ประธานศูนย์พัฒนาคุณภาพโรงพยาบาลลาดกระบังกรุงเทพมหานคร สังกัดสำนักงานแพทย์
- ประธาน PCT โรงพยาบาลลาดกระบังกรุงเทพมหานคร
- หัวหน้าแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลลาดกระบังกรุงเทพมหานคร
- หัวหน้าศูนย์วินิจฉัยโรค ศูนย์เบาหวาน และคลินิกเลิกบุหรี่ โรงพยาบาลลาดกระบัง  
กรุงเทพมหานคร
- ตัวแทนของโรงพยาบาลลาดกระบังกรุงเทพมหานครในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจขาด  
เลือด ร่วมกับโรงพยาบาลเครือข่าย