

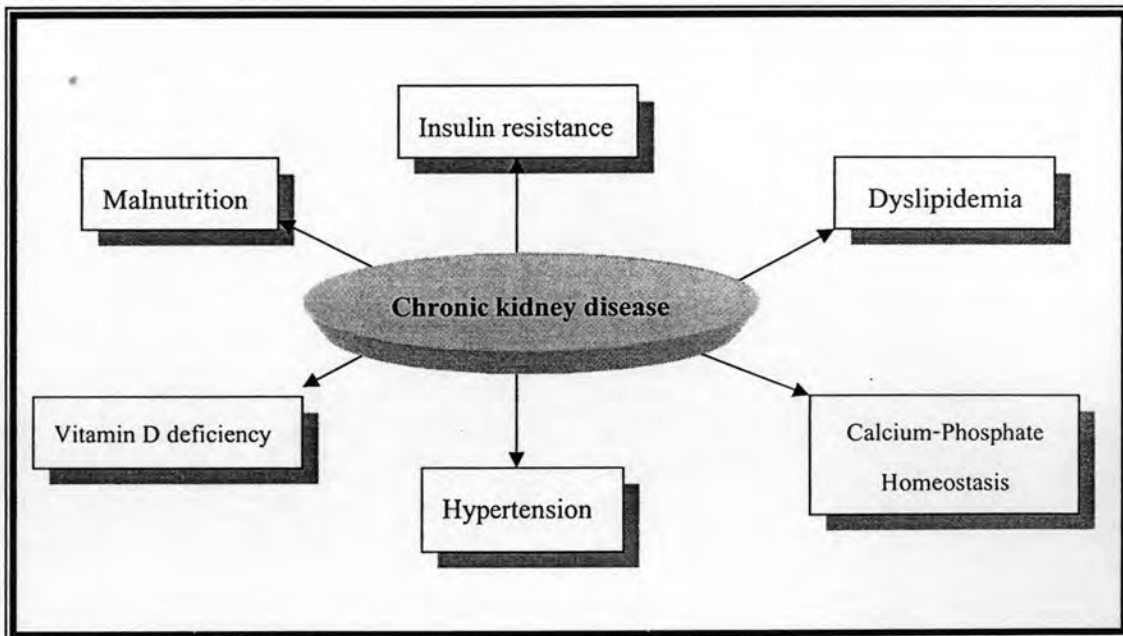


เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อภาวะคีโตนูรินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาดังกล่าว ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนูรินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ยากลุ่ม thiazolidinedione กับภาวะคีโตนูริน เกณฑ์จลนศาสตร์ รูปแบบ และข้อบ่งชี้การใช้ยา rosiglitazone และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

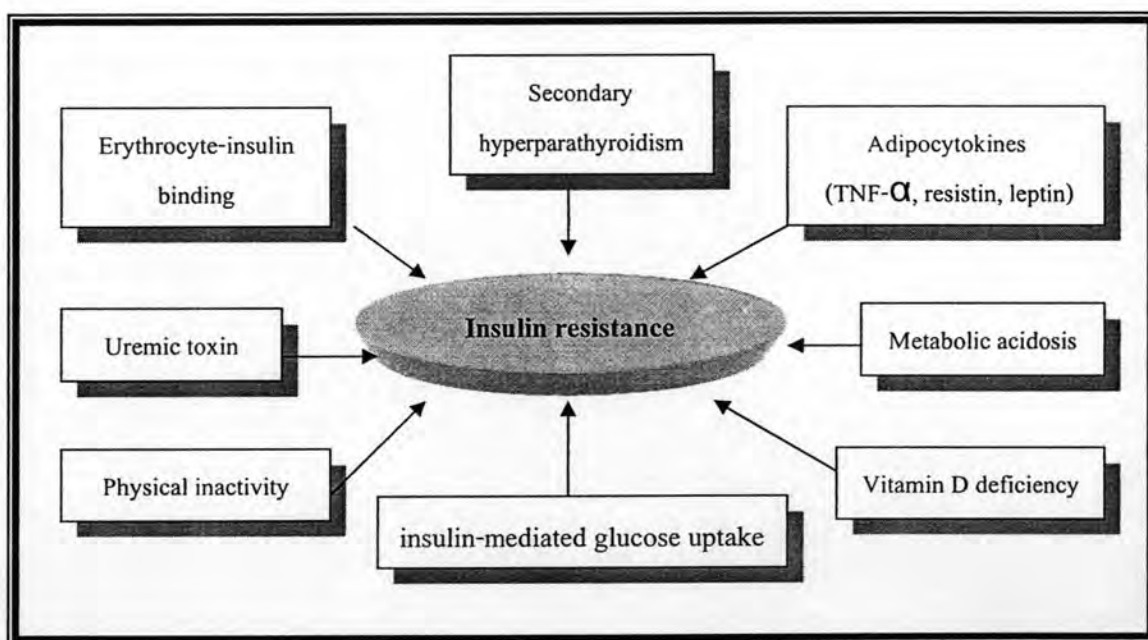
2.1 ภาวะคีโตนูรินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage kidney disease; ESKD) จะแสดงกลุ่มอาการผิดปกติที่เรียกว่า “ภาวะยูริเมีย” (uremic syndrome) ซึ่งภาวะยูริเมียที่พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังนี้มีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมและระบบต่อมไร้ท่อ อาทิเช่น ภาวะคีโตนูริน ความดันโลหิตสูง ไ้ไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะขาดวิตามินดี และความบกพร่องของสมดุลแคลเซียม-ฟอสเฟต [1] ดังรูปที่ 4



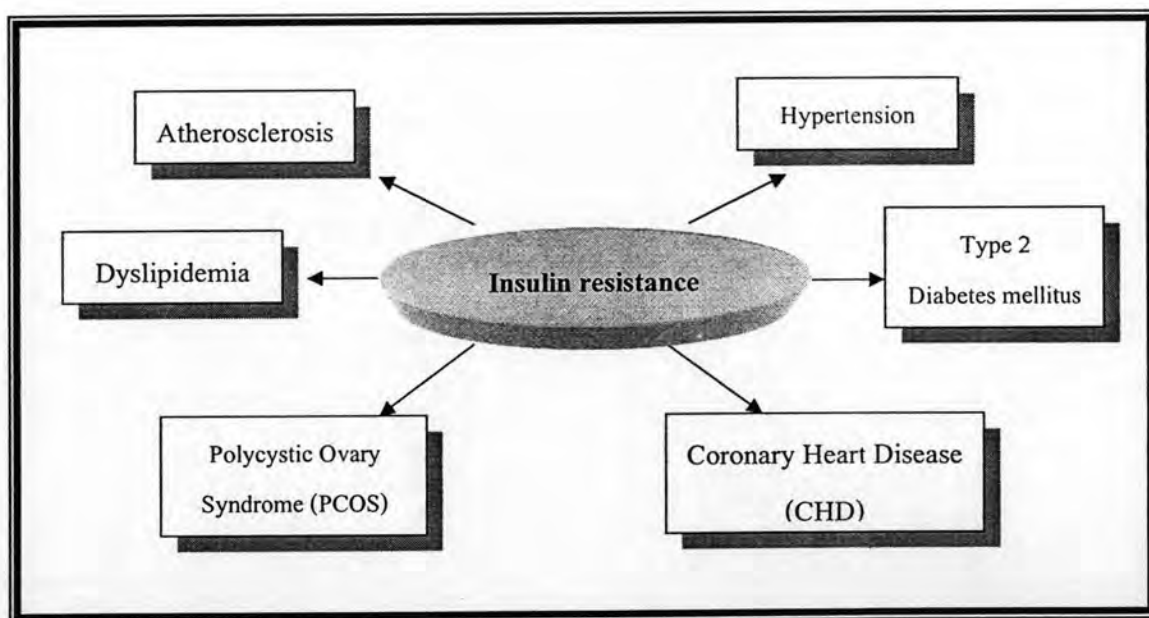
รูปที่ 4 ภาวะผิดปกติทางกระบวนการเมตาบอลิซึมและระบบต่อมไร้ท่อในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

“ภาวะดื้ออินซูลิน” เป็นความผิดปกติหนึ่งที่พบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะยูรีเมีย ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารสูงเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อทดสอบด้วยการให้กลูโคสจะพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ และในผู้ป่วยบางรายอาจจะมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติแต่มีระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารสูงกว่าปกติ ซึ่งสาเหตุและกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัดน่าจะเกี่ยวข้องกับความผิดปกติส่วนใดส่วนหนึ่งของกระบวนการเมตาบอลิซึมกลูโคสใน 4 กลไก ได้แก่ (1) ความผิดปกติของการออกฤทธิ์ของอินซูลินในการกระตุ้นกลูโคสเข้าสู่เซลล์เนื้อเยื่อส่วนปลาย (2) ตับสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้น (3) การหลั่งอินซูลินลดลงเนื่องจากความผิดปกติของในตอบสนองของเบต้าเซลล์ต่อกลูโคส (4) การกำจัดออกของอินซูลินบกพร่อง [2,3] ซึ่งจากการศึกษาโดยให้อินซูลินทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (euglycemic, hyperinsulinemic clamp studies) พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว ขณะที่การเข้าเซลล์ของกลูโคสเป็นไปอย่างช้าๆ เป็นการยืนยันว่าภาวะดื้ออินซูลินเกิดขึ้นบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย โดยไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของตับในการสร้างหรือนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์แต่อย่างใด [4] ส่วนปัจจัยที่เป็นสาเหตุในการเกิดภาวะดื้ออินซูลินนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังรูปที่ 5 โดยเฉพาะความผิดปกติของตัวนำส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมันซึ่งกระตุ้นด้วยอินซูลิน (insulin-mediated glucose uptake) [5]



รูปที่ 5 สาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีความสัมพันธ์อย่างสูงกับการเกิดภาวะหลอดเลือดตีบตัน (atherosclerosis) โรคหัวใจโคโรนารี (coronary heart disease; CHD) ซึ่งนำไปสู่การตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากรทั่วไปแสดงให้เห็นว่าระดับอินซูลินที่สูงกว่าปกติในภาวะดื้ออินซูลินมีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเกิดหลอดเลือดตีบตัน โดยดูจากหลักฐานทางการแพทย์คือ ภาพถ่ายรังสีของหลอดเลือดหัวใจ (coronary angiography) ความหนาของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ลำคอ (carotid artery) ที่เพิ่มขึ้น การมีระดับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) เพิ่มขึ้นทำให้มีโอกาสเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) เพิ่มขึ้น [6-7] และจากการศึกษาของ Shinohara และคณะ (2002) [8] ถึงความสัมพันธ์ของภาวะดื้ออินซูลินกับอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งเข้ารับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD) จำนวน 183 ราย นาน 67 เดือนโดยภาวะดื้ออินซูลินพิจารณาจากค่า homeostasis model assessment method (HOMA-IR) จากการศึกษาครั้งนี้สรุปว่า ภาวะดื้ออินซูลิน (มีค่า HOMA-IR สูง) สามารถทำนาย (independent predictor) อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR, 4.60; 95% CI, 1.83 – 11.55; p = 0.001)



รูปที่ 6 โรคแทรกซ้อนต่างๆ ที่เกิดจากภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

แม้การรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) จะทำให้ภาวะดื้ออินซูลินดีขึ้นแต่ไม่อาจหายเป็นปกติได้ จากการศึกษาของ DeFronzo และคณะ (1978) [9] ถึงภาวะดื้ออินซูลินใน

ผู้ป่วยยูรีเมียโดยวิธี euglycemic glucose clamp พบว่าการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 10 สัปดาห์สามารถลดภาวะคีโตนซูลินลงได้ การศึกษาของ Kobayashi และคณะ (2000) [11] เพื่อเปรียบเทียบวิธีการรักษาทดแทนไตที่มีต่อภาวะคีโตนซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระหว่าง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) โดยวิธี euglycemic glucose clamp พบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนการล้างไตมีค่า insulin-mediated glucose disposal rate (GDR) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงการตอบสนองต่ออินซูลินลดลงมาก แต่ค่า GDR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) หลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 4.9 และ 5.4 สัปดาห์ตามลำดับ

ปัจจุบันยังมีข้อมูลน้อยมากเกี่ยวกับผลของการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีต่อการตอบสนองต่ออินซูลินซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญ จากการศึกษาของ Delarue และคณะ (1994) [12] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 9 รายเพื่อเปรียบเทียบระดับกลูโคสและอินซูลินในร่างกายที่ตอบสนองต่อกลูโคสที่ให้แบบรับประทาน กับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในปริมาณเท่ากันคือ 50 กรัม พบว่าระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังคงสูงกว่าแม้เวลาผ่านไปเกิน 4 ชั่วโมง เนื่องจากกลูโคสยังคงถูกดูดซึมผ่านเยื่อช่องท้องอย่างต่อเนื่องและกลูโคสทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิโคซสามารถให้พลังงานทางกระบวนการเมตาบอลิซึมได้อย่างเต็มที่ ซึ่งปริมาณกลูโคสและอินซูลินที่สูงขึ้นนี้อาจนำไปสู่ภาวะคีโตนซูลินได้ในที่สุด

ปี ค.ศ. 1998 Delarue และคณะ [13] ได้แสดงให้เห็นถึงกลไกการเกิดภาวะคีโตนซูลินและกระบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 6 รายเทียบกับคนสุขภาพดีที่มีมวลกายปราศจากไขมัน (fat free mass) ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดเริ่มต้นใกล้เคียงกัน หลังให้กลูโคสรูปแบบรับประทานขนาด 1.2 กรัมต่อกิโลกรัมมวลกาย พบว่าปริมาณกลูโคสและอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าคนสุขภาพดี จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องก่อให้เกิดภาวะคีโตนซูลินส่งผลให้มีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงตามมา ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Lameire และคณะ (1998) [14] ที่พบว่าผู้ป่วย 5 รายแสดงอาการของโรคเบาหวานหลังเริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจากผู้ป่วยทั้งหมด 310 ราย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาล้างไตความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง

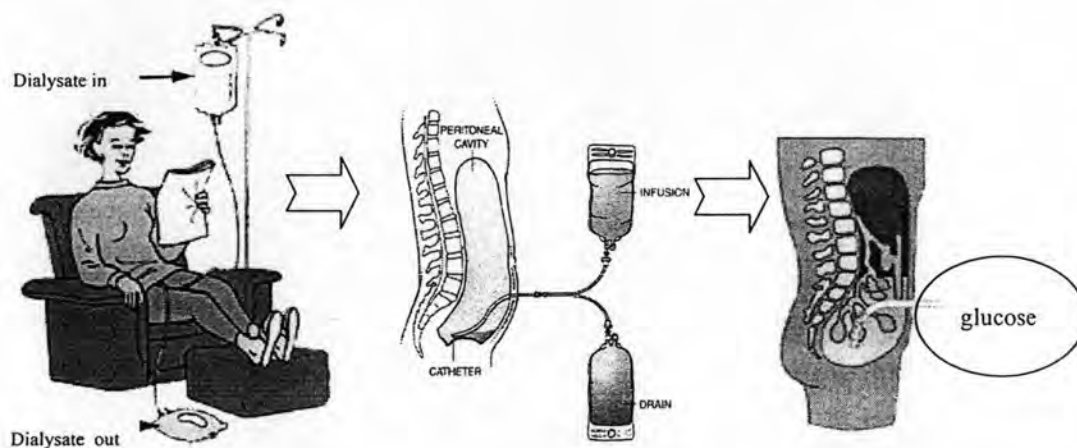
การศึกษาของ Lin และ คณะ (2003) [15] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 15 รายเทียบกับคนสุขภาพดีพบว่าระดับกลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma

glucose) ทั้ง 2 กลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($13.5 \pm 2.2 \mu\text{IU/ml}$ กับ $8.0 \pm 1.2 \mu\text{IU/ml}$ ตามลำดับ) ค่า HOMA-IR (ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้วัดภาวะคือต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 0.6 กับ 1.8 ± 1.2 ; $p < 0.05$) และการทำ oral glucose tolerance test (OGTT) พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (glucose intolerance) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนสุขภาพดี จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะคืออินซูลินและภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่องตามลำดับ

Tuzeu และคณะ (2005) [16] ได้ศึกษาถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ (beta-cell) และการตอบสนองต่ออินซูลิน โดยพิจารณาจากค่า HOMA ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานจำนวน 45 ราย เทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 51 ราย และคนสุขภาพดี 50 ราย ผลการศึกษาพบว่าระดับกลูโคสเริ่มต้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่างกันอย่างไรไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA [การทำงานของเบต้าเซลล์ (%B)] ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดี โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA [การตอบสนองต่ออินซูลิน (%S)] ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยฟอกเลือดและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาชี้สรุปว่า การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนำไปสู่การเกิดภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องมาจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต

จากการศึกษาข้างต้นสามารถอธิบายได้ว่าการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรใช้น้ำตาลกลูโคสความเข้มข้นสูงมากเพื่อก่อให้เกิดแรงดันออสโมติกดึงน้ำออกจากร่างกายผู้ป่วย โดยร้อยละ 70 ของกลูโคสในน้ำยาล้างไตจะถูกดูดซึมผ่านเข้าสู่ร่างกายและกลูโคสเกือบทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิโคซซึ่งสามารถให้พลังงานแก่ผู้ป่วยได้อย่างเต็มที่ เนื่องจากกลูโคสเหล่านี้ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรงโดยไม่ผ่านทางเดินอาหารจึงมีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ต่างจากกลูโคสที่ได้จากการบริโภค หรืออาจเกิดจากอัตราการดูดซึมของกลูโคสทางเยื่อช่องท้องช้ากว่าทางเดินอาหาร จึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดยังคงสูงอยู่ตลอดเวลา จึงนำไปสู่การเกิดภาวะอินซูลินในเลือดสูงและภาวะคืออินซูลิน ทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ยากขึ้นหลังเริ่มล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

นอกจากนี้ในแต่ละวันผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะได้รับกลูโคสจากน้ำยาล้างไตเฉลี่ย 150 ถึง 300 กรัม หรือเท่ากับร้อยละ 20 ของปริมาณพลังงานที่ผู้ป่วยต้องการ จากการศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะมีไขมันสะสมเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะภายในช่องท้อง (intra-abdominal fat) และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 5.4 กิโลกรัมภายในปีแรกหลังเริ่มล้างไต แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนการกระจายของไขมันในร่างกายสันนิษฐานว่าเป็นผลโดยตรงของน้ำตาลกลูโคสปริมาณมากในช่องท้องกระตุ้นให้เยื่อผนังช่องท้องเร่งเปลี่ยนกลูโคสให้เป็นไขมันสะสม ซึ่งไขมันที่มีมากภายในช่องท้องมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และการลดลงของระดับ HDL [18-20]



รูปที่ 7 การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (continuous ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) นำไปสู่การเกิดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต

ภาวะดื้ออินซูลินเป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดแดง โรคหัวใจโคโรนารี และโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดต่างๆ ตามมาซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ดังนั้นการลดภาวะดื้ออินซูลินย่อมส่งผลอย่างสูงต่ออัตราการตายในผู้ป่วยดังกล่าว [21]

2.2 ยาในกลุ่ม thiazolidinedione กับภาวะดื้ออินซูลิน

Thiazolidinedione (rosiglitazone และ pioglitazone) เป็นยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 กลุ่มใหม่โดยออกฤทธิ์กระตุ้น peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR γ) ซึ่งเป็นตัวรับอยู่ที่นิวเคลียสและเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนทั้งหลายในกระบวนการเมตาบอลิ

ซิมของกลูโคส ที่สำคัญคือยาในกลุ่มนี้ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้นและลดภาวะคืออินซูลิน เป็นหลัก รวมทั้งยังกระตุ้นกระบวนการเผาผลาญไขมัน (fat metabolism) การย่อยสลายไฟบริน (fibrinolysis) กระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation) การรวมตัวของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) การสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะ (albuminuria) การทำงานของเยื่อหลอดเลือด (endothelial function) กระบวนการต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และกระบวนการเมตาบอลิซึมอื่นๆ โดยเฉพาะฤทธิ์ปกป้องไต (renoprotective) ดังสรุปในตารางที่ 1 [22-23]

ดังนั้นน่าจะเป็นผลดีในการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione เพื่อลดภาวะคืออินซูลินที่เกิดขึ้น ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายได้จากการตอบสนองต่ออินซูลินที่บกพร่องในผู้ป่วยยูริเมียเกิดขึ้นมากบริเวณเนื้อเยื่อส่วนปลาย โดยเฉพาะที่กล้ามเนื้อ (muscle) และเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการแสดงออก PPAR- γ มากเช่นกันและเป็นตำแหน่งสำคัญที่ยากลุ่ม thiazolidinedione ออกฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ resistin ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากเซลล์ไขมัน (adipocyte) และมีบทบาทสำคัญในภาวะคืออินซูลิน นอกจากนี้ PPAR- γ ยังมีมากที่กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) และมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มการแสดงออกของ adipocyte lipid binding protein และ muscle fatty acid binding protein ซึ่งกรดไขมันอิสระ (fatty acid) มีบทบาทสำคัญต่อภาวะคืออินซูลินโดยเป็นตัวยับยั้งกระบวนการนำกลูโคสเข้าเซลล์และยังเพิ่มการสร้างกลูโคสจากตับด้วย ดังนั้นการเข้าเซลล์ของกรดไขมันอิสระที่เพิ่มขึ้นจากการกระตุ้น PPAR- γ ด้วย thiazolidinedione จึงทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้นด้วย นอกจากนี้ thiazolidinedione ยังออกฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของ glucose transporter 4 ซึ่งเป็นตัวขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้ออีกด้วย [15, 24-26] ดังรูปที่ 8

ตารางที่ 1 แสดงถึงกลไกการทำงานของยา thiazolidinedione-PPAR γ ที่มีต่อการทำงานของไต

ระบบการไหลเวียนเลือด (haemodynamic effects)

ลดความดันโลหิต

ขยายหลอดเลือดแดงขาออกของหน่วยไตโกลเมอรูลัส (postglomerular efferent arteriola)

กระบวนการเมตาบอลิซึม (Metabolic effects)

ลดภาวะคืออินซูลิน

ลดการสูญเสียอัลบูมินทางปัสสาวะ (urinary albumin excretion; UAE)

ฤทธิ์ต้านกระบวนการอักเสบและกระบวนการสร้างเซลล์

(Anti-inflammatory and antiproliferative effects)

ลดการสร้างสารที่หลั่งจากเซลล์แมคโครฟาจ (cytokine production by macrophage)

ลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน

ลดการเกิดไฟบรินในเซลล์ mesangial จากการกระตุ้นด้วยสาร TGF-beta 1

ลดการเกิดนิวเคลียสผิดปกติ (polymorphonuclear infiltration)

ลดการแสดงออกของ ICAM-1 และ VCAM-1 บริเวณเยื่อบุผิวและช่องว่างของท่อไต

ยับยั้งการเติบโตของเซลล์และลดการสร้างแมทริกซ์ในไฟโบรบลาสต์ของไต

ยับยั้งการแบ่งตัวของมีเซนเจิลจากการกระตุ้นด้วย VEGF และ PDGF

ลดการหลั่งคอลลาเจนชนิดที่ 4 และไฟโบรเนคติน

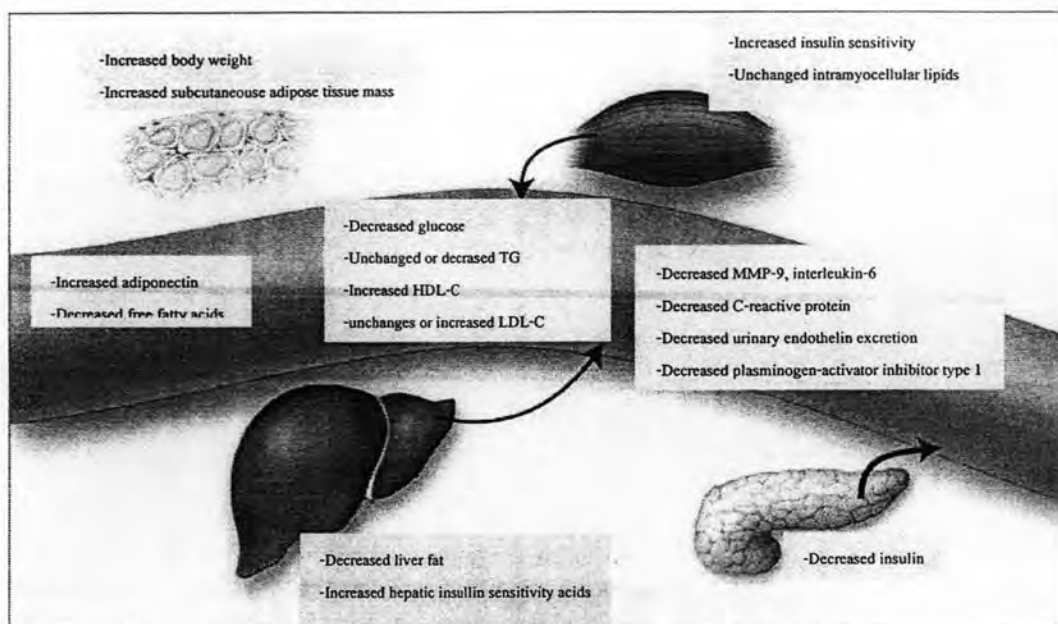
ลดการรวมตัวของกรดอะมิโน โพรลีน (proline)

ลดฤทธิ์ของ TIMP-1, TIMP-2 และ MMP-9

ด้านพยาธิสภาพ (Mechanic effects)

ลดความบวมพร่องในการหดตัวของเซลล์มีเซนเจิล

NO, nitric oxide; UAE, urinary albumin excretion; TGF-beta 1, transforming growth factor-beta 1; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TIMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-2; MMP-9, metalloproteinase-9 [23]



รูปที่ 8 แสดงกลไกการทำงานของยาในกลุ่ม thiazolidinedione-PPAR γ ต่อระบบต่างๆในร่างกาย เช่น การทำงานของอินซูลินที่เนื้อเยื่อต่างๆ การควบคุมขบวนการเมตาบอลิซึมของไขมัน ผลต่อตับ ตับอ่อน เนื้อเยื่อส่วนปลาย ไต หัวใจและหลอดเลือด [22]

ในปัจจุบันมีการศึกษาน้อยมากถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร จากการศึกษาของ Lin และคณะ(2003) [15] ในการใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione เพื่อลดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย 15 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นคนสุขภาพดี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่า HOMA-IR สูงกว่ากลุ่มควบคุมก่อนเริ่มต้นการวิจัย หลังจากให้ rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์พบว่าค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 2.5 , 2.2 ± 1.5 , 2.1 ± 1.5 ตามลำดับ; $p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับค่า insulin sensitivity index (ISI) ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (3.5 ± 0.4 , 5.0 ± 0.7 , 5.3 ± 0.7 ตามลำดับ; $p < 0.05$)

จากการศึกษา Lin แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะยูริเมียแต่ไม่เป็นเบาหวาน และได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่า HOMA-IR มากกว่าคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการให้ยา rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดขณะอดอาหาร ระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหาร และค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร่วมกับค่า insulin sensitivity index (ISI) ขณะทำ oral glucose tolerance test (OGTTs) เพิ่มขึ้นเป็น

การแสดงให้เห็นว่ายา rosiglitazone ทำให้ภาวะคีโตนชูลินที่เกิดจากภาวะยูริเมียและการล้างไตทางช่องท้องลดลง โดยที่ไม่มีผลต่อการหลังของอินซูลินแต่ดูเหมือนว่ายาช่วยทำให้การทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนดีขึ้น จากการศึกษาของ Lin สรุปว่าในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจะมีระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในเลือดหลังให้กลูโคสแบบรับประทานเพิ่มขึ้นซึ่งแสดงถึงภาวะคีโตนชูลิน แต่หลังจากให้ยา rosiglitazone พบว่าระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในเลือดขณะอดอาหารลดลง นั่นคือ rosiglitazone สามารถลดภาวะคีโตนชูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้และอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะคีโตนชูลิน นอกจากนี้ thiazolidinedione ยังสามารถให้ได้ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยมีความปลอดภัยสูงเมื่อเทียบกับยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่นซึ่งมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ด้วยเหตุผลด้านเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาล หรืออาจก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้

Wong และคณะ (2005) [17] ได้ทำการศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อระดับ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นค่าแสดงกระบวนการอักเสบในร่างกายและปริมาณอินซูลินชนิดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับการรักษาด้วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรจำนวน 52 ราย โดยถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่ฉีดอินซูลินเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ฉีดอินซูลินร่วมกับรับประทานยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ โดยปริมาณอินซูลินที่ฉีดจะปรับตามระดับฮีโมโกลบิน A1C (HbA1C) และระดับน้ำตาลก่อนเข้าร่วมการวิจัย (ซึ่งผู้ป่วยทุกรายสามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเกณฑ์ที่กำหนดก่อนเข้าร่วมการวิจัย) ผลการศึกษาพบว่าระดับ HbA1C, ระดับน้ำตาลในเลือด, ปริมาณอินซูลินฉีด และระดับ CRP เท่ากันก่อนเริ่มการวิจัย แต่ปริมาณอินซูลินฉีดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ให้ rosiglitazone ร่วมด้วย (27.88 ± 17.6 เหลือ 22.4 ± 15.21 ยูนิต/วัน; $P < 0.001$) และปริมาณอินซูลินที่ฉีดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-21.5% กับ $+0.5\%$ ตามลำดับ; $P = 0.03$) ในขณะที่ระดับ HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากัน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ยา rosiglitazone ยังมีระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.21 กับ 8.59 mg/L ตามลำดับ; $P = 0.03$) จากการศึกษาสรุปว่าการให้ rosiglitazone ร่วมกับอินซูลินฉีดทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น กระบวนการอักเสบในร่างกายลดลง และมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

อีกประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจคือ ขนาดและรูปแบบการให้ยา rosiglitazone ที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุดในการลดภาวะคีโตนชูลิน จากการศึกษาของ Phillips และคณะ (2001) [27] แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของรูปแบบการให้ยาที่มีต่อประสิทธิภาพในการควบคุมระดับน้ำตาลและภาวะคีโตน

อินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าการให้ยาขนาด 2 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งสามารถลดภาวะ
ดีอินซูลินได้มากกว่าการให้ยาขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งทั้งๆที่ขนาดยารวมต่อวันเท่ากัน ซึ่งใน
การศึกษาของ Lin [15] ช้างตันใช้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้ง โดยให้เหตุผลว่า
rosiglitazone เป็นยาที่จับกับโปรตีนสูงถึงร้อยละ 99.8 มีการขจัดยาทางตับเป็นสำคัญ และมีน้ำหนัก
โมเลกุลใหญ่ขนาด 474 ดาลตัน โดยเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่แตกต่างกันในภาวะการทำงานของ
ไตปกติ ภาวะไตวายเรื้อรัง หรือในผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมซึ่งจะกล่าวต่อไป



ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตน

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Shinohara และคณะ (2002) [8]	183 ราย / 67 เดือน	ความสัมพันธ์ของภาวะคีโตนในผู้ป่วย อัตรการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ไม่เป็นโรคเบาหวานซึ่งเข้ารับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)	พิจารณาจากค่า Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) ซึ่งแสดงถึงภาวะคีโตน	ภาวะคีโตน (มีค่า HOMA-IR สูง) สามารถทำนาย (independent predictor) อัตรการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
DeFronzo และคณะ (1978) [9]	10 สัปดาห์	ศึกษาถึงภาวะคีโตนในผู้ป่วยยูรีเมียที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis; HD)	วิธี euglycemic glucose clamp	การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมแบบ 3 ครั้งต่อสัปดาห์นาน 10 สัปดาห์สามารถลดภาวะคีโตนลงได้
Kobayashi และคณะ (2000) [11]	HD 10 ราย/ 4.9 สัปดาห์ CAPD 9 ราย/ 5.4 สัปดาห์	เพื่อเปรียบเทียบผลของการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมกับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่มีต่อภาวะคีโตน	โดยวิธี euglycemic glucose clamp พิจารณาจากค่า insulin-mediated glucose disposal rate (GDR) ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงการตอบสนองต่ออินซูลิน	ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายก่อนการล้างไตมีค่า GDR ลดลงมาก แต่ค่า GDR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนาน 4.9 และ 5.4 สัปดาห์ตามลำดับ

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Delarue และคณะ (1994) [12]	9 ราย	เพื่อเปรียบเทียบระดับกลูโคสและอินซูลินในร่างกายที่ตอบสนองต่อกลูโคสที่ให้แบบรับประทาน กับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน	ให้กลูโคสแบบรับประทาน เทียบกับกลูโคสที่ได้จากน้ำยาล้างไตผ่านทางเยื่อช่องท้องในปริมาณที่เท่ากันคือ 50 กรัม	ระดับกลูโคสและระดับอินซูลินในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังคงสูงกว่าแม้เวลาผ่านไปเกิน 4 ชั่วโมง เนื่องจากกลูโคสยังคงถูกดูดซึมผ่านเยื่อช่องท้องอย่างต่อเนื่องและกลูโคสทั้งหมดอยู่ในรูปออกซิไดซ์สามารถให้พลังงานทางขบวนการเมตาบอลิซึมได้อย่างเต็มที่ ซึ่งปริมาณกลูโคสและอินซูลินที่สูงขึ้นนี้อาจนำไปสู่ภาวะคีโตนในที่สุด
Delarue และคณะ (1998, 2001) [13,18]	6 ราย	เพื่อศึกษากลไกการเกิดภาวะคีโตนอินซูลินและขบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	ให้กลูโคสรูปแบบรับประทาน ขนาด 1.2 กรัมต่อกิโลกรัมมวลกายในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรเทียบกับคนสุขภาพดีที่มีมวลกายปราศจากไขมัน (fat free mass) ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลินในเลือดเริ่มต้นใกล้เคียงกัน	พบว่าหลังให้กลูโคสแบบรับประทาน ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงกว่าคนสุขภาพดี แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องก่อให้เกิดภาวะคีโตนอินซูลินส่งผลให้มีปริมาณกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงตามมา
Lameire และคณะ (1998) [14]	310 ราย	เพื่อศึกษาถึงขบวนการเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังหลังเข้ารับการรักษาไตทางช่องท้องแบบถาวร	การศึกษาเชิงพรรณนาแบบสังเกตไปข้างหน้า (observation study)	ผู้ป่วย 5 รายแสดงอาการของโรคเบาหวานหลังเริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ใช้ยาล้างไตความเข้มข้นสูงบ่อยครั้ง

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะดื้ออินซูลิน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Lin และ คณะ (2003) [15]	15 ราย/ 12 สัปดาห์	1. เพื่อเปรียบเทียบขบวนการเมตาบอลิซึมของกลูโคสในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวานเทียบกับคนสุขภาพดี 2. เพื่อศึกษาถึงผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน	ให้ยา rosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมวันละครั้งนาน 12 สัปดาห์ โดยพิจารณาจาก 1. ระดับกลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose) 2. ระดับอินซูลินขณะอดอาหาร (fasting insulin level) 3. ค่า Homeostasis Model Assessment Index; HOMA-IR (ซึ่งเป็นดัชนีที่ใช้วัดภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน) 4. การทำ oral glucose tolerance test (OGTT) เพื่อวัดภาวะความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (glucose intolerance) 5. ค่า insulin sensitivity index (ISI)	ก่อนให้ยา rosiglitazone ระดับกลูโคสขณะอดอาหารทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (13.5 ± 2.2 $\mu\text{IU/ml}$ กับ 8.0 ± 1.2 $\mu\text{IU/ml}$ ตามลำดับ) ค่า HOMA-IR ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 0.6 กับ 1.8 ± 1.2 ; $p < 0.05$) และการทำ OGTT พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนสุขภาพดี หลังจากให้ rosiglitazone นาน 4 และ 12 สัปดาห์พบว่าค่า HOMA-IR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3.2 ± 2.5 , 2.2 ± 1.5 , 2.1 ± 1.5 ตามลำดับ; $p < 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับค่า ISI ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (3.5 ± 0.4 , 5.0 ± 0.7 , 5.3 ± 0.7 ตามลำดับ; $p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรก่อให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินและภาวะทนต่อกลูโคสบกพร่อง และการให้ยา rosiglitazone สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรได้ซึ่งอาจส่งผลระยะยาวต่อการลดลงของอัตราการการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากภาวะดื้ออินซูลิน

ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคีโตนูตริคในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคีโตนูตริค (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
Tuzeu และคณะ (2005) [16]	CAPD 45 ราย HD 51 ราย	ศึกษาถึงการทำงานของเบต้าเซลล์ (beta-cell) และการตอบสนองต่ออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร (CAPD) ที่ไม่เป็นเบาหวาน เทียบกับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (HD) และคนสุขภาพดี	พิจารณาจากค่า HOMA (การทำงานของเบต้าเซลล์ (%B), การตอบสนองต่ออินซูลิน (%S))	ระดับกลูโคสเริ่มต้นในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรกับผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมต่างกันอย่างไม่มีความสำคัญทางสถิติ แต่ระดับอินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA (%B) ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรสูงกว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและคนสุขภาพดีโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า HOMA (%S) ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยฟอกเลือดและคนสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่า การล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรนำไปสู่การเกิดภาวะคีโตนูตริคในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่เป็นเบาหวาน เนื่องมาจากปริมาณกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูงในน้ำยาล้างไต
Wong และคณะ (2005) [17]	52 ราย / 24 สัปดาห์	ผลของยา rosiglitazone ที่มีต่อระดับ C-reactive protein (CRP) และปริมาณการคีโตนูตริคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร	ระดับ HbA1C, ระดับน้ำตาลในเลือด, ปริมาณอินซูลินฉีด และระดับ CRP (แสดงถึงกระบวนการอักเสบในร่างกาย) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ที่ฉีด -	ในกลุ่มที่ให้ rosiglitazone พบว่าปริมาณอินซูลินฉีดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (27.88 ± 17.6 เหลือ 22.4 ± 15.21 ยูนิต/วัน; $P < 0.001$) และน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (-21.5% กับ $+0.5\%$ ตามลำดับ; $P = 0.03$) ในขณะที่ระดับ HbA1C และระดับน้ำตาลในเลือดเท่ากัน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ rosiglitazone ยังมีระดับ CRP ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมี

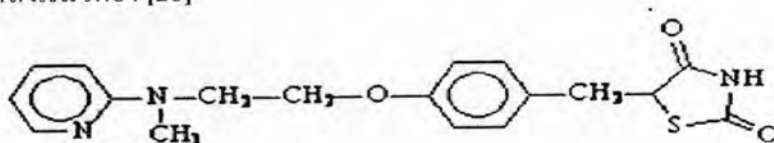
ตารางที่ 2 สรุปงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรและผลของยากกลุ่ม thiazolidinedione ต่อภาวะคืออินซูลิน (ต่อ)

การศึกษา	จำนวนผู้ป่วย / ระยะเวลา	วัตถุประสงค์	วิธีการ/ ตัวแปรที่ศึกษา	ผลการศึกษา
			อินซูลินเพียงอย่างเดียว (กลุ่มควบคุม) เทียบกับกลุ่มที่ฉีดอินซูลินร่วมกับรับประทานยาrosiglitazone ขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน (กลุ่มศึกษา)	นัยสำคัญทางสถิติ (0.21 กับ 8.59 mg/L ตามลำดับ; P = 0.03) จากการศึกษาี้สรุปว่าเมื่อให้ rosiglitazone ร่วมกับการฉีดอินซูลินทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น กระบวนการอักเสบในร่างกายลดลง ทั้งยังมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร

2.3 เกษัชจลนศาสตร์ รูปแบบ และข้อบ่งชี้การใช้ยา rosiglitazone

2.3.1 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

Rosiglitazone เป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่ม thiazolidinedione จะจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณร้อยละ 99.8 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน และถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยา N-demethylation และ hydroxylation ที่ตับเป็นสำคัญ ข้อมูลการศึกษา *in vitro* แสดงให้เห็นว่า rosiglitazone ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P450 isoenzyme 2C8 เป็นหลัก และ 2C9 เป็นส่วนน้อย เมตาบอลิท์ของยานี้จะไม่มีฤทธิ์เท่าตัวยาตัวจริง การให้ [¹⁴C] rosiglitazone โดยการรับประทานหรือให้ทางหลอดเลือดดำพบว่าประมาณร้อยละ 64 และ 23 ของปริมาณยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะ และอุจจาระตามลำดับ และไม่มียาในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงถูกขับออกทางปัสสาวะ ระดับยาจะขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตนาน 3.5-4 ชั่วโมง และจะเห็นผลการรักษาสูงสุดภายใน 8-12 สัปดาห์หลังเริ่มให้ยา [26]



รูปที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของยา rosiglitazone

จากการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โดย Chapelsky และคณะ (2003) [49] พบว่าหลังจากให้ยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัม (4 มิลลิกรัม 2 เม็ด) เพียงครั้งเดียว ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามค่าการขจัดออกของครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) ดังนี้ การทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (CrCl 60-80 มิลลิลิตร/นาที) 15 ราย, ปานกลาง (CrCl 30-59 มิลลิลิตร/นาที) 18 ราย และรุนแรง (CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 29 มิลลิลิตร/นาที) 12 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ (CrCl มากกว่า 80 มิลลิลิตร/นาที) 12 ราย พบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone (AUC , C_{max} , $T_{1/2}$) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 4 กลุ่ม, $AUC_{0-\infty}$ ของยาในรูปอิสระ (ไม่จับกับอัลบูมิน) มีค่าสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย (ประมาณร้อยละ 10-20) ในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องซึ่งไม่มีผลในทางคลินิก ส่วนในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงพบว่ามีสัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มขึ้นร้อยละ 39 ทำให้เกิดการขจัดยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ค่า $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} มีค่าลดลงร้อยละ 19-24 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการทำงานของไตปกติ (ตารางที่ 3) เมื่อพิจารณาถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (ปวดศีรษะ, คลื่นไส้อาเจียน, เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น, ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ) ในกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องพบว่ามีเพียงเล็กน้อยและไม่

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มที่ไตทำงานปกติ ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปว่าการทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปไม่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone จึงไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวซึ่งการปรับขนาดยาขึ้นกับการตอบสนองต่อผลการรักษาในแต่ละราย

จากการศึกษาของ Thompson-Cuilin K และคณะ(2002) [50] เพื่อศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมรูปแบบรับประทานเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 10 รายเทียบกับคนที่มีสุขภาพดี พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone (AUC , C_{max} , $T_{1/2}$) ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในวันที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด (nondialysis day) มีค่าเฉลี่ย (SD) ดังนี้ 2192 (598) ng·h/mL, 338 (114) ng/mL, 3.70 (0.75) ตามลำดับซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับคนสุขภาพดี สำหรับวันที่ได้รับการฟอกเลือด (dialysis day) พบว่าค่า AUC เท่ากับ 1977 (688) ng·h/mL และค่า C_{max} เท่ากับ 333 (85) ng/mL ไม่แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ดังนั้นจึงสรุปว่ายา rosiglitazone สามารถให้ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมโดยไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ดังแสดงในตารางที่ 2

แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงให้เห็นถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาของ ทัดดา และคณะ (2004) [51] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเพียง 5 ราย ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยให้ยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมรูปแบบรับประทานเพียงครั้งเดียว พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยามีค่าผันแปรมาก ซึ่งค่า t_{max} , $t_{1/2}$ และ Ke ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Thompson-Cuilin K คือ 1.5 h., 3.72(1.79) hr., 0.23(0.12) hr⁻¹ แต่ $AUC_{0-\infty}$, C_{max} ของการศึกษานี้มีค่าสูงกว่า คือ 3905(1603) ng·h/mL, 1008(241) ng/mL และเมื่อเทียบกับคนที่มีการทำงานของไตปกติพบว่า ค่า $AUC_{0-\infty}$ และ C_{max} มีค่าเพิ่มขึ้น แต่ค่า t_{max} และ $t_{1/2}$ มีค่าลดลงดังตารางที่ 2 เนื่องจากยังขาดข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา rosiglitazone ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวร ดังนั้นขนาดและรูปแบบการให้ยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงต้องรอการศึกษาทางคลินิกต่อไป

2.3.2 ข้อบ่งชี้การใช้ยา

- ใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
- ใช้ rosiglitazone ควบคู่ไปกับการควบคุมอาหาร และการออกกำลังกายเพื่อทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ดีขึ้น

● ใช้ rosiglitazone เดี่ยวๆ (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานกลุ่ม sulfonyleurea, metformin หรืออินซูลิน (combination therapy) ในกรณีที่การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายร่วมกับการรักษาด้วยยาตัวใดตัวหนึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้เพียงพอ [26]

ตารางที่ 3 Pharmacokinetic parameters ของยา rosiglitazone

Renal f ^a Parameters	Normal ^a	Mild ^a	Moderate ^a	Severe ^a	HD ^b	CAPD ^c
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2838±781	3126±1239	3236±1054	2290±589	2192±598	3905±1603
C _{max} (ng/mL)	461±88	454±108	475±104	359±105	338±114	1008±241
t _{max} (h)	2.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (0.5-4.0)	2.0 (1.5-4.0)	2.0 (0.9-4.0)	1.5
t _{1/2} (h)	4.1 ± 1.1	4.5 ± 1.9	4.5 ± 0.8	4.1 ± 1.0	3.70±0.75	3.72±1.79
Unbound AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	4.23±1.56	5.09±2.32	5.04±2.42	4.76±1.66	NA	NA
Unbound C _{max} (ng/mL)	0.716±0.191	0.727±0.162	0.739±0.237	0.810±0.28	NA	NA
%fu	0.16 ± 0.03	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.22 ± 0.06	NA	NA
CL/F (L/h)	3.07 ± 1.02	2.87 ± 0.93	2.67 ± 0.69	3.73 ± 1.05	NA	NA
V _{ss} /F (L)	20.0 ± 3.3	19.3 ± 4.1	18.6 ± 3.7	26.0 ± 7.0	NA	NA

^a แบ่งตามความบกพร่องในการทำงานของไต; การศึกษาของ Chapelsky และคณะ (2003) [49]

^b HD = heamodialysis; การศึกษาของ Thompson-Culkin K และคณะ(2002) [50]

^c CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis; การศึกษาของ ทัดดา และคณะ (2004) [51]

Renal f^a = renal function; AUC = area under concentration curve; C_{max} = concentration maximum;

t_{max} = time to concentration maximum; % fu = % fraction unbound; CL/F = clearance rate;

V_{ss}/F = distribution volume at steady state; h = hour; Not available (NA) = ไม่มีข้อมูล

2.3.3 ข้อห้ามใช้

- ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ diabetic ketoacidosis
- ผู้ป่วยที่แพ้ยา rosiglitazone หรือ pioglitazone หรือแพ้สารประกอบใดๆในยาดังกล่าว
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ตาม New York Heart Association (NYHA) [26]

2.3.4 ขนาดของยา

Rosiglitazone มีขนาด 2, 4 และ 8 มิลลิกรัม ขนาดที่ใช้ 2-8 มิลลิกรัมต่อวัน ขนาดยาปกติ สำหรับเริ่มต้นการรักษาคือ rosiglitazone 4 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้รับประทานครั้งเดียวหรือแบ่งให้ วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ใช้เวลาประมาณ 1-4 สัปดาห์ถึงจะเริ่มเห็นผลในการลด ระดับน้ำตาลและระดับอินซูลิน การตอบสนองสูงสุดมักจะเกิดขึ้นหลังใช้ยาไปแล้วประมาณ 6-8 สัปดาห์ [26]

2.3.5 รูปแบบทางเภสัชกรรม

Rosiglitazone เป็นเม็ดยามีลักษณะเป็นรูปห้าเหลี่ยมและเคลือบฟิล์มใน 1 เม็ดประกอบด้วย rosiglitazone maleate ซึ่งเทียบเท่ากับ rosiglitazone 2 , 4 และ 8 มิลลิกรัม [26]

2.4 อาการอันไม่พึงประสงค์

จากการทดลองทางคลินิกแบบ double blind ถึงอุบัติการณ์และประเภทของอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยา rosiglitazone แบบยาเดี่ยว (monotherapy) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 3,300 รายเป็นเวลา 6 เดือนหรือมากกว่า และอีก 2,000 รายเป็นเวลา 12 เดือนหรือมากกว่า มีรายงาน ดังตารางที่ 4 [26]

1. การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection)	9.9 %
2. ปวดศีรษะ (headache)	5.9 %
4. ปวดหลัง (back pain)	4.0 %
5. ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia)	3.9 %
6. อ่อนเพลีย (fatigue)	3.6 %
7. ท้องเสีย (diarrhea)	2.3 %
8. ภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)	0.6 %

จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา rosiglitazone ไม่พบรายงานการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) หรือการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ปัจจุบันแนะนำให้ตรวจการทำงานของตับ (liver function test) อย่างน้อย aspartate aminotransferase (AST) , alanine aminotransferase (ALT) ก่อน ให้ยา และติดตามทุกๆ 2 เดือนในปีแรก ให้หยุดยาถ้าระดับเอนไซม์ตับมากกว่า 2.5 เท่าของค่าบน ของค่าปกติ [26,28]

จากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวจากยา กลุ่ม thiazolidinedione มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการตอบสนองต่ออินซูลินและการควบคุมระดับน้ำตาลที่ดีขึ้น จากตารางที่ 5 แสดงให้เห็นว่ายา rosiglitazone ในขนาดสูงสุด (8 มิลลิกรัม/วัน) ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2-3 กิโลกรัมเมื่อค่า HbA1c ลดลงร้อยละ 1 ทั้งที่ให้แบบยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่น [22]

ชนิดและรูปแบบการให้ยา	ผู้ทำการศึกษา (ปี)	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาที่ศึกษา (สัปดาห์)	ระดับ HbA1c ที่ลดลง (%)	weight gain (kg.)
Monotherapy	Lebovitz et al.(2001)	327	26	1.5	4.5
Combination therapy	Fonseca et al. (2000)	223	26	1.2	3.1
		70	26	1.5	3.3
Sulfonylurea	Vongthavaravat et al.(2002)	348	26	1.2	NA*
Insulin	Raskin et al.(2001)	207	26	1.3	4.4

* Not available (NA) = ไม่มีข้อมูล

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลไกการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวซึ่งเกิดจากยาในกลุ่ม thiazolidinedione แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับทั้งขนาดของยาและปัจจัยของผู้ป่วยเอง ซึ่งอาจอธิบายได้ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่กระตุ้น PPAR- γ โดยเฉพาะบริเวณเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการแบ่งตัวของเซลล์ไขมัน (adipocyte differentiation) และการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสในร่างกาย (glucose metabolism) ดังนั้นการกระตุ้น PPAR- γ จึงทำให้เกิดการสร้างเซลล์ไขมัน (adipogenesis) โดยเฉพาะไขมันชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) แต่มีผลน้อยมากกับไขมันบริเวณอวัยวะภายใน (visceral fat) จึงดูเหมือนเกิดการย้ายที่ของเซลล์ไขมันจากอวัยวะส่วนกลาง (central adiposity) เช่น ตับ (intrahepatic) ช่องท้อง (abdominal fat tissue) และอวัยวะภายในไปยังอวัยวะส่วนปลายสะสมเป็นไขมันใต้ผิวหนัง หรือในบางการศึกษาอธิบายว่าอาจเกิดจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมัน (fat cell proliferation) การเพิ่มความอยากอาหารเนื่องจากการสร้าง leptin ลดลง การขับปริมาณน้ำตาลในปัสสาวะลดลง (glycosuria) การไม่ควบคุมอาหาร และการสะสมของสารน้ำ (fluid retention) เป็นต้น [29-30]

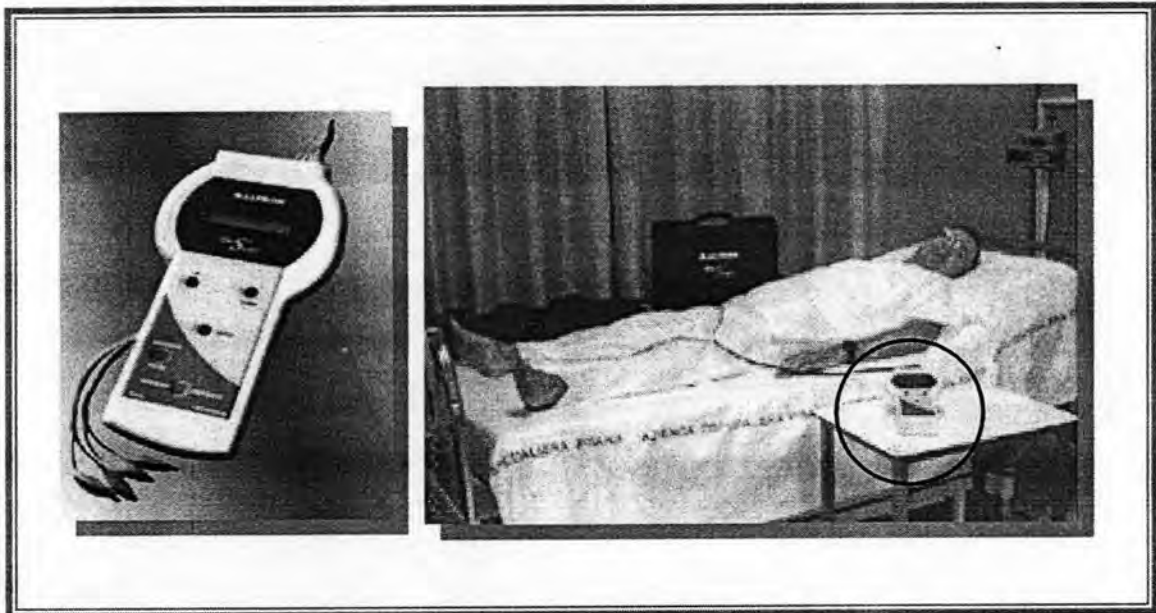
โดยเฉพาะการสะสมของสารน้ำซึ่งเกิดขึ้นได้กับยาทุกตัวในกลุ่ม (class effect) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลวหรือใช้ยาอินซูลินร่วมด้วย การวิจัยทางคลินิกหลายๆการวิจัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา thiazolidinedione มีอุบัติการณ์การเกิดบวมน้ำได้มากกว่ายาหลอก 3 ถึง 4

เท่าซึ่งกลไกการเกิดยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่ดูเหมือนว่าจะมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งการขับโซเดียมที่ไตลดลง มีการกั่งของโซเดียมและน้ำในร่างกาย การเสริมฤทธิ์กับยาอินซูลินทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดทำให้โซเดียมถูกดูดกลับที่ท่อไตเพิ่มขึ้นปริมาตรของน้ำนอกหลอดเลือดจึงเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการบวม โดยเฉพาะบริเวณอวัยวะส่วนปลาย การทำงานเพิ่มขึ้นของระบบซิมพาเทติก (sympathetic activity) การเปลี่ยนแปลงการขนส่งไอออน (interstitial ion transport) การเปลี่ยนแปลงความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้ม (endothelial permeability) เนื่องจากผลของยาที่มีต่อหลอดเลือด (vascular effect) หรือเป็นผลจากการแสดงออกของ PPAR- γ ที่มีต่อสารควบคุมความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหลอดเลือด อย่างเช่น vascular endothelial growth factor ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจก่อให้เกิดภาวะบวมน้ำได้ทั้งสิ้น [31-33]

การให้ thiazolidinedione เดี่ยวๆหรือให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่นทำให้ปริมาตรของพลาสมา (plasma volume) เพิ่มขึ้น จากการรายงานของบริษัทผู้ผลิต [26] พบว่าเมื่อให้ rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อวันทั้งรูปแบบยาเดี่ยวและให้ร่วมกับยาเบาหวานชนิดอื่นนาน 8 สัปดาห์ พบว่าพลาสมาปริมาตรเพิ่มขึ้นประมาณ 1.8 ลิตร, ฮีโมโกลบินมีค่าลดลง 0.8 ถึง 1.1 กรัม/เดซิลิตร และฮีมาโตคริตมีค่าลดลงร้อยละ 2.3 ถึง 3.6 ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวและค่าทางโลหิตวิทยาที่ลดลงมักพบในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาและหลังจากนั้นจะคงที่ เรียกภาวะที่ค่าฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตลดลงจากการที่มีสารน้ำเพิ่มขึ้นว่า “ภาวะ hemodilution” โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นเวลานาน ผู้ป่วยสูงอายุ ใช้น้ำอินซูลินร่วมด้วย มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) โรคหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease) ร่วมด้วย จากรายงานการศึกษาของ Rosiglitazone Clinical Trial Study Group ที่ทำในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะบวมน้ำถึงร้อยละ 78 ในกลุ่มที่ใส่ rosiglitazone เมื่อเทียบกับยาหลอก [32]

จากการศึกษาของ Carey และคณะ (2002) [34] เมื่อทำการประเมินแยกสัดส่วนของร่างกาย (body composition) ได้แก่ ส่วนที่เป็นไขมัน (body fat), ส่วนที่ปราศจากไขมัน (fat-free mass) และส่วนที่เป็นสารน้ำ (body fluid) ด้วยเครื่อง BIA ซึ่งเป็นเครื่องที่มีความไวสูงพบว่าส่วนที่เป็นน้ำเพิ่มขึ้น 2 ลิตร และมีส่วนที่เป็นไขมันเพิ่มขึ้นเช่นกันซึ่งอาจส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้ ในขณะที่ส่วนปราศจากไขมันไม่เพิ่มขึ้น จึงสันนิษฐานว่าน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นจากยา rosiglitazone อาจเป็นผลมาจากการกั่งของสารน้ำในร่างกาย หรืออาจเกิดจากการสะสมของไขมันเนื่องจากการเคลื่อนย้ายของไขมันในร่างกายหลังใช้ยา

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ต้องพึงระวังการใช้ยา thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตซึ่งอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและปริมาตรของของเหลวภายในหลอดเลือด (intravascular volume expansion) ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดภาวะโลหิตจาง ภาวะบวม น้ำ และโรคหัวใจล้มเหลวได้ โดยอาการเหล่านี้ล้วนแต่เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยล้างไต เนื่องจากการควบคุมภาวะสมดุลของของเหลวภายในหลอดเลือดเป็นไปได้ยาก แต่อาการบวม น้ำที่เกิดขึ้นจากยา thiazolidinedione มีความรุนแรงเพียงเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องหยุดการใช้ยาแต่อย่างใด [35] และในการวิจัยครั้งนี้ได้ใช้เครื่องมือเทคนิคพิเศษที่มีชื่อว่า Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) ดังแสดงในรูปที่ 10 ซึ่งสามารถวัดแยกสัดส่วนของร่างกายโดยไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด (non-invasive) แก่ผู้ป่วย ทั้งยังเป็นเครื่องที่มีความไวสูง ราคาไม่แพง สะดวกและง่ายต่อการวัด เพื่อเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์และศึกษาถึงความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นกับการกั่งของสารน้ำและการย้ายที่ของเซลล์ไขมันดังกล่าว [42-48]



รูปที่ 10 แสดงเครื่อง Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) Maltron® รุ่น BioScan 916 Analyser และวิธีการวัดผู้ป่วยซึ่งวัดได้ง่าย รวดเร็ว ไม่เจ็บ ไม่มีอันตราย สามารถเคลื่อนย้ายไปได้ทุกที่ ไม่ต้องอาศัยความชำนาญและการฝึกฝนมาก และราคาไม่แพง [43-44]

อย่างไรก็ตามการใช้ thiazolidinedione ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรยังมีข้อมูลน้อยมากซึ่งการศึกษาวิจัยทางคลินิกของ thiazolidinedione ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของยา rosiglitazone (ซึ่งเป็นยากกลุ่ม thiazolidinedione ตัวหนึ่ง) ที่มีต่อภาวะคืออินซูลินในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องแบบถาวรที่ไม่เป็นเบาหวาน รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา