

## Amino Acid ชนิดรับประทาน

ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุการณ์การเลือกยา
Keto-analogues and essential amino acids; Essential keto acids	film-coated caplet	ไม่คัดเลือกเข้าบัญชีฯ <b>เหตุผล:</b> เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอถึงประโยชน์ของการให้ keto - analogues เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้จำกัดอาหารโปรตีนดีแล้ว ในการลด progression ของ kidney disease

### 1. ข้อสรุป

ยา amino acid ชนิดรับประทานที่ประกอบด้วย Keto-analogues and essential amino acids ได้รับการเสนอจากบริษัทเพื่อพิจารณาในข้อบ่งใช้คือ เป็นโปรตีนที่ให้เสริมในผู้ป่วยโรคไตทั้งกลุ่มผู้ป่วย diabetic nephropathy และ non-diabetic nephropathy ซึ่งต้องจำกัดปริมาณโปรตีนที่ได้รับต่อวัน ข้อมูลจาก Martindale-The complete drug reference<sup>(1)</sup> ระบุว่า การศึกษาบางฉบับรายงานว่า การจำกัดโปรตีนในอาหารสามารถลดการดำเนินไปของภาวะ renal failure แต่การควบคุมโปรตีนในระดับ low-protein diets ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสามารถลดการเกิด end-stage renal disease โดยการรักษาด้วยวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดการดำเนินไปของโรคไตคือ การให้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors

แนวทางการรักษาในต่างประเทศ The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment: Prevention of Progression of Kidney Disease, 2004<sup>(2)</sup> กล่าวว่า การจำกัดโปรตีนในอาหารระดับต่ำ (low protein diet 0.6 g/kg/day) เพื่อชะลอการเสื่อมของไตยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าประโยชน์สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในการเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) มาจากการที่ได้รับสารอาหารอื่น ๆ ลดลงด้วยหรือไม่ การศึกษารูปแบบ Randomized controlled trial พบ 1 การศึกษา<sup>(3)</sup> ที่ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย 50 ราย ที่มีค่า GFR = 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ severe protein-restricted diet (0.30 g/kg/day) + keto-analogues และ hydroxanalogues of amino acids (Group A; n = 25) กับกลุ่มที่ได้รับ moderate protein-restricted diet 0.65 g/kg/day (Group B; n = 25) ในระยะเวลา 3 ปี ผลการทดลองคือไม่พบความแตกต่างของ renal survival ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโปรตีนทั้ง 2 regimen

สำหรับการศึกษารูปแบบ systematic review และ meta-analysis ไม่พบการศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของ Keto-analogues and essential amino acids ในผู้ป่วยโรคไตโดยตรง มีการศึกษาที่กล่าวว่า การได้รับ low protein diet ไม่สัมพันธ์กับการชะลอการเสื่อมของไต<sup>(4)</sup> และไม่ทำให้การทำงานของไตดีขึ้น<sup>(5)</sup> ในขณะที่บางรายงานกล่าวว่าสามารถลดอัตราการตายได้เมื่อเทียบกับการไม่ได้จำกัดโปรตีน<sup>(6)</sup> ดังนั้นจากการสืบค้นข้อมูลทั้งหมดอาจกล่าวได้ว่า ผลของการศึกษาเกี่ยวกับ low protein diet อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยสามารถจำกัดโปรตีนในอาหารได้เอง โดยผู้ป่วยจะได้รับ Keto-analogues amino acids ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคไตและทางเดินปัสสาวะ ได้ให้ความเห็นเพิ่มเติมในกรณีนี้ว่า Keto-analogues amino acids จะมีประสิทธิภาพเมื่อแพทย์ผู้สั่งใช้ยามั่นใจได้ว่ามีระบบการจัดการที่ดี มีการดูแลและควบคุมให้การใช้ยาเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด เช่น มีหลักฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ การเก็บปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อคำนวณ ปริมาณ dietary protein intake ที่ถูกต้อง และใช้ติดตามผลการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยว่าเป็นไปตามแผนการรักษาของแพทย์ หรือไม่ โดยทั่วไปเป็นแนวทางปฏิบัติที่สถานพยาบาลทำได้น้อย ดังนั้นจึงยังไม่ควรคัดเลือกยาไว้ในบัญชีเมื่อยังไม่มียาระบบการจัดการที่จะทำให้การใช้ยาเกิดประโยชน์สูงสุด

## 2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

นำเสนอข้อมูลที่ได้จากการสืบค้นซึ่งเป็นข้อมูลชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ เนื่องจากมีหลักฐานที่กล่าวถึงประสิทธิภาพของยา Ketoanalogues and essential amino acids Essential keto acids อย่างจำกัด

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปที่ได้จากแบบเสนอรายการยาของบริษัท

Generic name	ชื่อการค้า	รูปแบบ	ส่วนประกอบ	ข้อบ่งใช้
Ketoanalogues and essential amino acids Essential keto acids	Tonar <sup>®</sup>	film-coated caplet	$\alpha$ -ketoisoleucine Ca 67 mg, $\alpha$ -ketoleucine Ca 101 mg, $\alpha$ -ketophenylalanine Ca 68 mg, $\alpha$ -ketovaline Ca 86 mg, DL- $\alpha$ -hydroxy methionine Ca 59 mg, L-lysine acetate 105 mg, L-threonine 53 mg, L-tryptophan 23 mg, L-histidine 38 mg, L-tyrosine 30 mg, total nitrogen 36 mg, total Ca 50 mg	ใช้ป้องกันและรักษาอาการ uremia ที่เกิดจากขบวนการเมตาโบลิซึมของโปรตีนบกพร่องในผู้ป่วย chronic renal insufficiency ที่ได้รับสารอาหารโปรตีน 40 กรัมต่อวัน หรือน้อยกว่าสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือผู้ป่วยที่มีค่า glomerular filtration rate อยู่ระหว่าง 5-10 มล./นาที

### 3.1. ข้อมูลจาก MARTINDALE - The Complete Drug Reference<sup>(1)</sup>

การจำกัดโปรตีนในอาหารสามารถลดการดำเนินไปของภาวะ renal failure แต่การควบคุมโปรตีนในระดับ low-protein diets ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าสามารถลดการเกิด end-stage renal disease โดยการรักษาด้วยวิธีอื่นที่มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดการดำเนินไปของโรคไตคือ การให้ยากลุ่ม ACE inhibitors ซึ่งเป็นยาที่มีอยู่ในบัญชี

#### Renal failure

- Low-protein diets may be of value in preventing or slowing the progression of chronic renal failure (Ref.). Patients with renal failure who adopt a protein-restricted diet have fewer symptoms of uraemia than those on a normal diet. Some results have also suggested that protein restriction can slow the

**progression of renal failure, but the value of low-protein diets in delaying the onset of end-stage renal disease has been the subject of much controversy.**

(1) Two large multicentre studies provided little evidence of a substantial benefit, (2,3) but a systematic review (4) provided support for dietary protein restriction in adults, although another such review (5) could not find evidence of benefit in children. Animal studies suggest that modification of the protein source from animal to soya protein might slow renal disease progression, especially at high intakes. (6)

- Generally, low-protein diets providing between 600 to 800mg/kg daily have been recommended, (1,7-9) although a very low-protein diet providing 300mg of vegetable origin protein, supplemented with a mixture of essential amino acids, has been recommended for highly motivated patients with advanced renal failure. (1)
- Once the patient starts dialysis, however, protein losses through the dialysis membrane or peritoneum may require an increase of protein intake to between 1.2 and 1.3g/kg daily. (7,9) Because energy intake needs to remain constant, food selection has to change qualitatively. (7) Sodium, potassium and phosphate intake also need to be controlled. (7,9) During dialysis, restricting dietary phosphate while maintaining sufficient protein intake may be difficult, and modification of the protein source may be necessary. (10)
- After kidney transplantation, if renal function stabilises, protein restriction is again advisable; (7) between 1.3 and 1.5g/kg daily is recommended initially, then 1g/kg daily for maintenance. (9) However, adverse effects of immunosuppressant drugs may complicate the dietary targets, with the patient at risk of diabetes, dyslipidaemia, and possible hypertension. (7) The importance of salt restriction and reduction of the sodium dialysate content in controlling hypertension in renal patients has been emphasised. (11)
- **It has been suggested that the benefit of other interventions such as the use of ACE inhibitors.** (12) as well as the difficulties in obtaining patient compliance with such a restrictive diet, (13) may have limited the benefits to be obtained from protein restriction, but there is also evidence that response and outcome vary depending on the cause of renal failure. (3,14)

**Reference**

1. Aparicio M, et al. Low protein diets and outcome of renal patients. *J Nephrol* 2001; 14: 433-9. (PubMed id:11783598)
2. Locatelli F, et al. Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299-1304. (PubMed id:1674294)
3. Klahr S, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84. (PubMed id:8114857)
4. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Available in *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 3. Chichester: John Wiley; 2009 (accessed 22/07/10). (PubMed id:19588328)
5. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. Available in *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Issue 4. Chichester: John Wiley; 2007 (accessed 03/04/09). (PubMed id:17943919)
6. Lentine K, Wrono EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 333-6. (PubMed id:15073493)
7. Fouque D. Why is the diet intervention so critical during chronic kidney disease? *J Ren Nutr* 2003; 13: 173. (PubMed id:12874740)
8. Mitch WE, Remuzzi G. Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 234-7. (PubMed id:14694178)
9. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 404-9. (PubMed id:14993863)
10. Cupisti A, et al. Phosphate control in chronic uremia: don't forget diet. *J Nephrol* 2003; 16: 29-33. (PubMed id:12649532)
11. Shaldon S. Dietary salt restriction and drug-free treatment of hypertension in ESRD patients: a largely abandoned therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1163-5. (PubMed id:12105235)
12. Shiigai T, et al. Dietary protein restriction and blood-pressure control in chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1994; 331: 405. (PubMed id:8028635)
13. Barsotti G, Giovannetti S. Low-protein diet and chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 442. (PubMed id:1678098)
14. Locatelli F, et al. Low-protein diet and chronic renal failure. *Lancet* 1991; 338: 442-3. (PubMed id:1678098)

### 3.2. ข้อมูลจาก The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment: Prevention of Progression of Kidney Disease, 2004<sup>(2)</sup>

แนวทางการรักษาในต่างประเทศ The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment: Prevention of Progression of Kidney Disease, 2004 กล่าวว่า การจำกัดโปรตีนในอาหารระดับต่ำ (low protein diet 0.6 g/kg/day) เพื่อชะลอการเสื่อมของไตยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจนว่าประโยชน์สูงสุดที่ผู้ป่วยได้รับในการเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) มาจากการได้รับสารอาหารอื่นๆที่ลดลงด้วยหรือไม่ (Level I evidence)

#### GUIDELINES

- A protein-controlled diet consisting of 0.75–1.0 g/kg/day, is recommended for adults with chronic renal disease (CKD). The administration of a low protein diet (0.6 g/kg/day) to slow renal failure progression is not justified when the reported clinically modest benefit on glomerular filtration rate (GFR) decline is weighed against the concomitant significant declines in clinical and biochemical parameters of nutrition. (Level I evidence)
- For children, reduction of dietary protein intake to the lowest safe amounts recommended by the World Health Organisation (0.8–1.1 g/kg/day depending on age) has not been shown in a small randomized controlled trial (RCT) to decrease the progression of CKD and is therefore not currently recommended. (Level II evidence)

A prospective, single-centre, open-label, RCT of a severe (0.30 g/kg/day) protein-restricted diet supplemented with a preparation of ketoanalogues, hydroxanalogues of amino acids and amino acids (Group A) vs a moderate protein-restricted diet (0.65 g/kg/day, Group B) was conducted in 50 patients with a GFR < 19 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Malvy et al 1999). Follow-up ranged between 3 months and 3 years. **There were no statistically significant differences between the two dietary regimens** with respect to renal survival, although a Type 2 statistical error could not be excluded.

### 3.3. ข้อมูลจากบทความ Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease<sup>(7)</sup>

ข้อมูลที่มีในปัจจุบันนี้ยังมีความขัดแย้งกันเกี่ยวกับประโยชน์ที่ได้รับจากการจำกัดโปรตีนในระดับต่ำของผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเรื้อรัง ผู้เขียนให้ความเห็นว่า ยังไม่สามารถวิเคราะห์และสรุปหลักฐานเกี่ยวกับผลดีและผลเสียจากการได้รับโปรตีนในระดับต่ำที่มีหรือไม่มี ketoanalogues ร่วมด้วย

Kalantar-Zadeh, K. *et al. Nat. Rev. Nephrol.* 7, 369–384 (2011); published online 31 May 2011; doi:10.1038/nrneph.2011.60

#### Nutritional therapy and ketoanalogues

PEW is also common in patients with nondialysis-dependent CKD,<sup>3</sup> in whom a decline in protein and calorie intake usually develops when glomerular filtration rate (GFR) falls to <25–35 mL/min/1.73 m<sup>2.113</sup> although such changes may start when the GFR is as high as 55 mL/min/1.73 m<sup>2.114</sup> Although the influence of actual protein and energy intake on outcomes is not well-studied in patients with nondialysis-dependent CKD, various biochemical markers of nutrition and inflammation correlate with increased mortality and rates of cardiovascular events (Figure 4).<sup>20,115–117</sup> Enteral protein intake has, however, not been well-examined as a therapeutic strategy in this patient population, largely because of the belief that a low intake of protein is necessary to slow the progression of CKD and improve outcomes.<sup>118,119</sup> A high intake of protein could affect GFR through various mechanisms, including alterations of

glomerular hemodynamics.<sup>120</sup> Restricted protein intake (for instance <0.8 g/kg per day or even <0.6 g/kg per day<sup>121–124</sup> as compared with the 1.2 g/kg per day that is recommended for patients on dialysis), in particular in combination with ketoanalogues of amino acids, has been used successfully to delay the progression of CKD in some,<sup>125,126</sup> but not all,<sup>127,128</sup> studies. The benefit of a low protein diet might, at least in part, be related to its low phosphorus content,<sup>121,122</sup> as a decreased phosphorus burden can slow the progression of renal failure and improve other outcomes in individuals with nondialysis-dependent CKD.<sup>129–131</sup>

Whereas a low protein diet can be implemented by adhering to dietary restriction, manufactured disease-specific and hypercaloric oral supplements can improve management of CKD without causing malnutrition.

However, very few studies have examined the use of oral nutritional supplements in patients with nondialysis-dependent CKD. In a Spanish study of 22 patients with nondialysis-dependent CKD on a low protein diet (0.6 g/kg per day), half the patients also received a portion of their prescribed dietary proteins and calories via a low protein and hypercaloric supplement for 6 months.<sup>132</sup> In the group receiving the oral supplement, the nutritional measures were better and their protein intake seemed to be closer to the target low protein diet objective than that of the control group. Patients receiving the supplement also had better adherence and a smaller decrease in renal function than the control group.<sup>132</sup>

The Modification of Diet in Renal Disease study examined the effect of a low protein diet versus a very low protein diet supplemented with keto acids and amino acids on GFR and on the incidence of end-stage renal disease and death.<sup>133</sup> Intention to treat analyses did not indicate any benefit with the very low protein diet.<sup>133</sup> **In a series of post hoc analyses of the Modification of Diet in Renal Disease study, a lower achieved protein intake (0.5–1 g/kg per day) was associated with slowing of the progression of CKD,<sup>134</sup> but the very low protein diet supplemented with a mixture of essential keto acids and amino acids (0.28 g/kg per day) compared with a low protein diet (0.58 g/kg per day) was associated with increased mortality and accelerated progression of renal failure.<sup>135</sup> As it is unclear why some patients achieved low protein intake but others did not,<sup>134,135</sup> these results might not be construed as conclusive evidence towards the benefit or harm of a low protein diet with or without ketoanalogues.** Nevertheless, enthusiasm about the use of ketoanalogues seems to be increasing,<sup>136–140</sup> as reflected in a consensus statement that mentions beneficial effects that include: a decrease in uremic toxins; reduced proteinuria; salutary effects on mineral and bone disorders and on lipid profile; as well as a potential delay in the progression of kidney disease and dialysis initiation with reduced likelihood of engendering malnutrition.<sup>141</sup> We believe that ketoanalogues could have a role in the treatment of patients with nondialysis-dependent CKD, especially if combined with a tailored low protein diet with high-biological-value supplements or oral nutritional supplements specifically designed for this patient population.<sup>132</sup> Emerging data indicate that in patients on peritoneal dialysis, ketoanalogues could contribute to preserving residual renal function,<sup>136</sup> although their role in the treatment of patients on maintenance hemodialysis with minimal residual renal function is questionable. Caution with regard to the use of ketoanalogues should be exercised even in patients on peritoneal dialysis as long-term safety of these dietary regimens in the clinical setting has not yet been established.

#### Competing interests

K. Kalantar-Zadeh declares an association with Abbott Nutrition, B. Braun, National Kidney Foundation, Novo Nordisk, NutrePletion, Pentec Health. N. J. Cano declares an association with Baxter, B. Braun, Danone, Fresenius Kabi, Nestlé. C. Chazot declares an association with Fresenius Medical Care. C. Kovesdy declares an association with Abbott Nutrition. R. Mak declares an association with Abbott. R. Mehrotra declares an association with Baxter Healthcare. P. Stenvinkel declares an association with Abbott. T. A. Ikizler declares an association with Abbott Nutrition, Abbott Renal Care, Fresenius Medical Care, Renal Advantage. See the article online for full details of the relationships. The other authors declare no competing interests.

### 3.4. BNF 59<sup>th</sup> Edition (UK)

No data

### 3.5. AHFS drug information 2010 (USA)

No data

### 3.6. BMJ Clinical evidence (UK)

No results matched your search for ketoanalogue/ essential amino acid/ amino acid ที่เกี่ยวข้องกับกับข้อบ่งใช้

### 3.7. EBM Guideline

Advanced Search “Essential keto acid in All Fields OR Essential amino acid in All Fields OR Ketoanalogues in All Fields AND uremia in All Fields AND chronic renal insufficiency in All Fields” พบ 3 การศึกษา แต่ไม่สามารถเข้าถึงงานวิจัยฉบับเต็ม (Full paper) ได้

#### 1) Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults<sup>(6)</sup>

วิเคราะห์จากการ 40 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยรวม 2,000 คน ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 1,002 คน ได้รับโปรตีนต่อวันขนาดต่ำกว่าปกติ และอีก 998 คน ได้รับโปรตีนต่อวันขนาดสูงกว่าปกติ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วย 281 คน เสียชีวิตจากโรคไต ซึ่งในจำนวนนี้ผู้ป่วย 113 คนอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ low protein diet และ 168 คนอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ higher protein diet (RR 0.68, 95% CI 0.55 – 0.84, P = 0.0002) ผู้วิจัยสรุปว่า การจำกัดโปรตีนในอาหารของผู้ป่วยโรคไตสามารถลดอุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากโรคไตได้ 32% เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้จำกัดการรับประทานโปรตีน สำหรับปริมาณโปรตีนที่เหมาะสมไม่สามารถสรุปได้จากการศึกษา

Intervention Review

The Cochrane Library

Denis Fouque and Maurice Laville

Published Online : 8 JUL 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3

#### Main results

Ten studies were identified from over 40 studies. A total of 2000 patients were analysed, 1002 had received reduced protein intake and 998 a higher protein intake. **There were 281 renal deaths recorded, 113 in the low protein diet and 168 in the higher protein diet group (RR 0.68, 95% CI 0.55 to 0.84, P = 0.0002).** To avoid one renal death, 2 to 56 patients need to be treated with a low protein diet during one year.

#### Authors' conclusions

Reducing protein intake in patients with chronic kidney disease reduces the occurrence of renal death by 32% as compared with higher or unrestricted protein intake. The optimal level of protein intake cannot be confirmed from these studies.

#### 2) Protein restriction for children with chronic kidney disease<sup>(4)</sup>

ทำการวิเคราะห์จาก 2 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยเด็กรวม 250 คน ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 124 คน ถูกจำกัดโปรตีนในอาหาร และ 126 คนเป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาคือไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของผลลัพธ์ที่ทำการศึกษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคไตในทั้งสองกลุ่ม (RR 1.12, 95% CI 0.54 - 2.33) และการดำเนินไปของโรคไต (creatinine clearance at two years: MD 1.47, 95% CI -1.19 to 4.14) ผู้วิจัยสรุปว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับโปรตีนในอาหารอย่างจำกัดจะมีอัตราการตายจากโรคไตลดลงร้อยละ 32 เมื่อเทียบกับ

ผู้ป่วยโรคไตกลุ่มที่ไม่ได้จำกัดโปรตีนในอาหารหรือได้รับโปรตีนในปริมาณสูงกว่า ทั้งนี้ปริมาณโปรตีนที่เหมาะสมในแต่ละวันยังไม่สามารถสรุปได้จากการศึกษา

Intervention Review

The Cochrane Library

Swasti Chaturvedi and Colin Jones

Published Online : 7 OCT 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD006863

#### Main results

Two studies (250 children) were identified, 124 received a protein restricted diet and 126 a control diet. **No significant differences was found in the number of renal deaths (RR 1.12, 95% CI 0.54 to 2.33), progression of kidney disease** (creatinine clearance at two years: MD 1.47, 95% CI -1.19 to 4.14) or growth (weight - MD -0.13, 95% CI -1.10 to 0.84; height - MD -1.99, 95% CI -4.84 to 0.86).

#### Authors' conclusions

Reducing protein intake does not appear to have significant impact in delaying the progression to ESKD in children.

### 3) Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials<sup>(5)</sup>

ทำการวิเคราะห์จากงานวิจัยชนิด RCTs 8 ฉบับที่ทำการศึกษารื่องการได้รับ Low protein diet ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 ที่มีโรคไตแทรกซ้อน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลลัพธ์ที่วัดคือ การเปลี่ยนแปลงของค่า GFR หรือ creatinine clearance rate (CCR) และภาวะ albuminuria หรือ proteinuria ผลการศึกษพบว่า การเปลี่ยนแปลงของค่า GFR หรือ CCR ไม่สัมพันธ์กับการได้รับ Low protein diet ดังนั้นผู้วิจัยจึงสรุปว่า การได้รับอาหารที่มีโปรตีนต่ำไม่ได้ช่วยให้ค่าการทำงานของไตดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 ที่มีโรคไตแทรกซ้อน

*Am J Clin Nutr 2008;88:660-6. Printed in USA. © 2008 American Society for Nutrition*

*Yu Pan, Li Li Guo, and Hui Min Jin*

**Background:** A low-protein diet (LPD) has been proposed for many years to delay the progression of diabetic nephropathy. However, the efficacy of an LPD with respect to renal outcome is disputed.

**Objective:** We aimed to determine the effect of an LPD on renal function in patients with type 1 or 2 diabetic renal diseases by using a meta-analysis of randomized controlled trials.

**Design:** Medline, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched. Eight studies met the inclusion criteria for our meta-analysis: a duration of 6 mo, use of a randomized control group, availability of outcome data for changes in glomerular filtration rate (GFR) or creatinine clearance rate (CCR), and albuminuria or proteinuria in patients with type 1 or 2 diabetic nephropathy. Data were combined by means of a fixed-effects model. Weighted mean differences (WMD) were calculated for the change in GFR or CCR, glycated hemoglobin (HbA1c), and serum albumin between the LPD and control groups. A random-effects model was also used to calculate the standardized mean difference for the change in urinary albumin excretion or proteinuria.

**Results:** Overall, a change in WMD for GFR or CCR was not significantly associated with an LPD, but a decrease in WMD for HbA1c was significant in the LPD group (P < 0.005). Although the benefit of LPD therapy on proteinuria was significant (P < 0.003), great heterogeneity was observed. In a subgroup analysis, LPD resulted in lower serum albumin concentrations.

**Conclusion:** LPD was not associated with a significant improvement of renal function in patients with either types 1 or 2 diabetic nephropathy.

### 3.8. Pubmed

**Search term :** ((( "Amino Acids, Essential"[Mesh]) AND "Uremia"[Mesh]) AND "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] **ไม่พบข้อมูล (= 0)**

Search term : ("Amino Acids, Essential"[Mesh] AND "Uremia"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] มีงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง/กล่าวถึง 2 การศึกษา จากงานวิจัยทั้งหมด 5 ฉบับ (= 5)

▪ **Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure.**<sup>(3)</sup>

ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย 50 ราย ที่มีค่า GFR = 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup> แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ severe protein-restricted diet (0.30 g/kg/day) + keto-analogues และ hydroxyanalogues of amino acids (Group A; n = 25) กับกลุ่มที่ได้รับ moderate protein-restricted diet 0.65 g/kg/day (Group B; n = 25) ในระยะเวลา 3 ปี ผลการทดลองคือไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของ renal survival ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโปรตีน ทั้ง 2 regimen

J Am Coll Nutr. 1999 Oct;18(5):481-6.

Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H.

Centre René Labusquière and INSERM U.330, Université Victor Segalen Bordeaux 2, France.

OBJECTIVE: To compare a severe protein restriction diet supplemented with ketoanalogues to a moderate protein restriction diet in order to limit glomerular filtration rate (GFR) decrease in an advanced renal insufficiency stage.

DESIGN: Prospective randomised study conducted to compare a severe protein restriction diet (0.30 g/kg/day) supplemented with a preparation of ketoanalogues, hydroxyanalogues of aminoacids and aminoacids (Group A) to a moderate protein restriction diet (0.65 g/kg/day) (Group B).

PATIENTS: 50 uremic patients included (25 in each group) with GFR is <20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

RESULTS: There were no statistically significant differences between the two dietary regimens for the renal survival. But uremia decreased significantly in Group A (22.7+/-5.2 to 18.5+/-6.7 mmol/L) and increased in Group B (26.8+/-9.0 to 34.9+/-9.9 mmol/L). Calcemia increased in Group A from 2.28+/-0.18 to 2.42+/-0.17 mmol/L, p<0.01 with a stable phosphoremia while calcemia decreased in Group B (2.33+/-0.18 to 2.25+/-0.17 mmol/L, p<0.05). At the end of the study, Group A was different from Group B for calcemia (2.42+/-0.17 vs. 2.25+/-0.17 mmol/L, p<0.01), phosphoremia (1.39+/-0.30 vs. 1.80+/-0.65 mmol/L, p<0.02), alkaline phosphatase (61.42+/-22.93 vs. 78.8+/-27.0, p<0.05) and parathormone plasma levels (2.71+/-1.55 vs. 5.91+/-1.41 ng/mL, p<0.001).

COMMENTS: Compared to a moderate protein restriction (0.65 g/kg/day), a severe protein restriction (0.3 g/kg/day) supplemented by ketoanalogues does not limit GFR decrease when GFR is below 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, but improves phosphocalcic plasma parameters.

PMID: 10511331 [PubMed - indexed for MEDLINE]

### 3.9. ข้อมูลด้านความปลอดภัยจากเอกสารกำกับยาของบริษัทผู้ผลิต/นำเข้า

CONTRA INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypercalcemia, amino acid metabolism disturbance.</li> <li>▪ Special precaution: up to now there is no experience in the administration to the pregnancy and pediatric.</li> </ul>
SIDE EFFECTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypercalcemia may be occurred. Monitor the concentration of calcium in the serum regularly. Give the adequate calorie.</li> </ul>
WARNING AND PRECAUTIONS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The administration of calorie to the patient should be sufficient.</li> <li>▪ Caution when use concomitant with other drugs which contains calcium, because can cause hypercalcemia. Therefore, it will be necessary if conducted the testing of calcium serum concentration</li> </ul>



	<p>periodically.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Concomitant use with other drug which interact with calcium (such as Tetracycline)</li> <li>■ Caution when administered to the children and pregnant women, since the safety of Tonar on the children and pregnant women has not been established.</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4. การอภิปรายโดยคณะกรรมการที่เกี่ยวข้อง

การประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสารโรคไตและทางเดินปัสสาวะครั้งที่ 6/2555

##### อภิปราย

- มีหลักฐานเชิงวิชาการที่มีคุณภาพที่สนับสนุนว่า low protein diet ในขนาด 0.6 g protein / Kg / day ช่วยลด progression ของ kidney disease แต่ยังไม่มีความชัดเจนทางวิชาการที่ดีจำนวนมากพอที่จะสรุปได้ว่าการให้อาหาร very low protein diet ร่วมกับ Keto -amino acid ช่วยชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง
  - การได้รับประโยชน์จากการจำกัดโปรตีนร่วมกับการใช้ ketoanalogue อาจเป็นผลมาจากการจำกัดโปรตีนจากอาหารที่ผู้ป่วยสามารถทำได้จริงมากกว่าการรับประทาน ketoanalogue ร่วมด้วย
  - Ketoanalogue จะมีประสิทธิภาพเมื่อแพทย์ผู้สั่งใช้ยามั่นใจได้ว่ามีระบบการจัดการที่ดี มีการดูแล ควบคุมให้เป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด เช่น มีหลักฐานการตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ แพทย์ได้สั่งให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชม. เพื่อกำหนด ปริมาณ dietary protein intake ที่ถูกต้อง เพื่อใช้ติดตามผลการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยว่าเป็นไปตามแผนการรักษาของแพทย์ หรือไม่
  - Recommendation ของ K/DOQI guidelines ปีล่าสุดยังคงแนะนำให้ผู้ป่วยได้รับ protein 0.8 g / kg / day
- มติที่ประชุม

ไม่เลือก ketoanalogue ไว้ในบัญชี เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนที่เพียงพอถึงประโยชน์ของการให้ ketoanalogue เพิ่มในผู้ป่วยที่ได้จำกัดอาหารโปรตีนดีแล้ว ในการลด progression ของ kidney disease

##### Reference

1. NUTRITIONAL AGENTS AND VITAMINS: Dietary Modification [database on the Internet]. Thomson Reuters. 2012 [cited 2012 Jun 12]. Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
2. HARRIS D, THOMAS M, JOHNSON D, NICHOLLS K, GILLIN A. The CARL Guidelines – Prevention of Progression of Kidney Disease. In: Caring for Australasians with Renal Impairment, editor. Westmead; 2006.
3. Malvy D, Maingourd C, Pengloan J, Bagros P, Nivet H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogue in advanced renal failure. J Am Coll Nutr. 1999;18(5):481-6.
4. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic kidney disease Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:1-2.
5. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2008;88:660-8.

6. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults: Intervention Review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:1-2.

7. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:369-84.