

ผลของยาไฟโอกลิตาไซนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ



นาย วุทธินันท์ สุขโต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

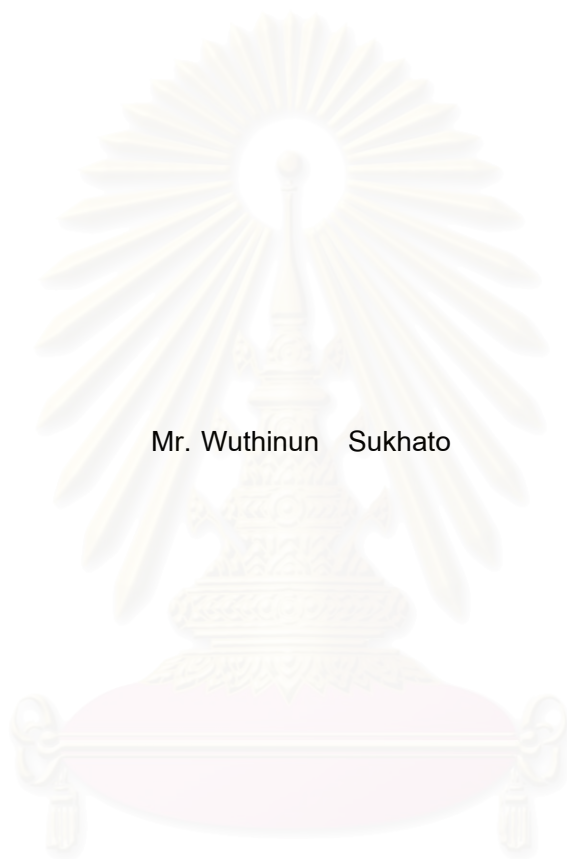
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7122-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF PIOGLITAZONE ON PROTEINURIA IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY



Mr. Wuthinun Sukhato

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2004
ISBN 974-17-7122-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาไฟโกลิตาโซนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วย
โรคไตชนิดไอจีเอ

โดย นายวุทธิพันธ์ สุขโต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานีนทร์ อินทรกำชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวณกระต่าย)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

วุทธินันท์ สุขโต: ผลของยาไพโอกลิตาโซนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ (EFFECT OF PIOGLITAZONE ON PROTEINURIA IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เอี่ยมอ่อง, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ; 59 หน้า. ISBN 974-17-7122-3.

ความเป็นมา โรคไตชนิดไอจีเอเป็นโรคไตชนิดไตอักเสบที่พบได้บ่อยที่สุดทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทย และเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดในการรักษาโรคไตชนิดไอจีเอ ดังนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องหาวิธีการรักษาใหม่ๆ เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไตหรือรักษาอาการเสื่อมนั้นให้กลับมาเป็นปกติ ปัจจุบันมีหลักฐานในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองที่สนับสนุนว่า ยาในกลุ่มไธอะโซลิดีนไดโอนมีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตจากโรคของไกลเมอรูลัส

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของยาไพโอกลิตาโซนซึ่งเป็นยาในกลุ่มไธอะโซลิดีนไดโอนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 8 รายได้รับยาไพโอกลิตาโซนในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ, ค่าอัตราการกรองของครีอะตินินและปริมาณที่จีเอฟเบต้าก่อนและหลังให้ยา

ผลการศึกษา หลังจากได้รับยาไพโอกลิตาโซนในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงร้อยละ 29.4 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$) แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณที่จีเอฟเบต้าในปัสสาวะและค่าอัตราการกรองของครีอะตินิน

สรุป ยาไพโอกลิตาโซนสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ

ภาควิชา..... อายูรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา..... อายูรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา..... 2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674791630 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS : PIOGLITAZONE / IgA NEPHROPATHY / URINARY TGF- β / PROTEINURIA

WUTHINUN SUKHATO : EFFECT OF PIOGLITAZONE ON PROTEINURIA IN PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., THESIS CO-ADVISOR : TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D. 59 pp. ISBN 974-17-7122-3.

Background: IgA nephropathy is one of the most common primary glomerular disease worldwide. However, there is no conclusive standard treatment to reduce the progression of chronic kidney disease in patients with IgA nephropathy. In recent trials, thiazolidinediones could reduce glomerulosclerosis in non-diabetic models. Thiazolidinediones may reduce glomerulosclerosis and chronic kidney disease progression in non-diabetic kidney diseases.

Objective: To determine effect of pioglitazone on proteinuria in patients with IgA nephropathy

Methods: Eight patients with IgA nephropathy in Chulalongkorn Hospital were enrolled in a prospective, longitudinal study. These patients initiated 30 mg/day of pioglitazone. The outcomes included pre-pioglitazone versus post - pioglitazone of proteinuria, creatinine clearance and urine TGF- β 1 level were analyzed by paired t-test

Results: The patients were followed for 14 weeks. During the follow up , the patients received pioglitazone for 12 weeks . In univariate analysis , there was significant improvement on proteinuria (29.4%reduction,before 2.62 +/-1.13 ,after 1.85 +/- 1) and no significant change in urine TGF- β 1 and creatinine clearance.

Conclusions: This is the first pilot study that showed, pioglitazone has protective effect on proteinuria in patients with IgA nephropathy

DepartmentMedicine..... Student's signature

Field of study.....Medicine..... Advisor's signature

Academic year 2004..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เลี่ยมอ่อน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ พันตำรวจโท นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยเหลือในการตรวจวินิจฉัยปริมาณทีเจเอฟเบตาในปัสสาวะ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไตทุกท่านผู้ให้ความช่วยเหลือรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ผู้ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างปัสสาวะ

ขอขอบคุณ บริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด ผู้ให้ยาไพโอกลิตาโซนเพื่อใช้ในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ขอขอบคุณแพทย์หญิง กนกพร มงคลพิทักษ์สุข ภรรยาผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัย.....	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	3
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 โรคไตชนิดไอจีเอ.....	5
2.2 การประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคไตในทางคลินิก.....	14
2.3 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs)	19
2.4 ยาในกลุ่มโธอะโซลิดีนไดโอนกับโรคไต.....	26
2.5 ยาไฟโอกลิตาโซน.....	31
3. วิธีการวิจัย.....	35
3.1 ประชากร.....	35

บทที่	หน้า
3.2 การสังเกตและการวัด.....	36
3.3 สิ่งแทรกแซง.....	38
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	38
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	39
4. ผลการวิจัย.....	40
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	40
4.2 ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตเฉลี่ย, ค่า Hct, FBS, BUN, Cr, AST.....	41
4.3 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ.....	42
4.4 ค่า creatinine clearance และ GFR.....	44
4.5 ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ.....	44
4.6 ผลอันไม่พึงประสงค์จากยาไพโอกลิตาโซน	45
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	46
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	46
5.2 อภิปรายผล.....	46
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	47
รายการอ้างอิง.....	49
ภาคผนวก.....	57
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	59

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 อาการแสดงทางคลินิกของโรคไตชนิดไอจีเอ.....	9
2.2 ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยบอกการพยากรณ์โรคไตชนิดไอจีเอ.....	10
2.3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ช่วยบอกการพยากรณ์โรคไตชนิดไอจีเอ.....	10
2.4 การศึกษาแบบ Randomized controlled trial สำหรับการรักษาโรคไตชนิดไอจีเอ ...	12
2.5 แนวทางในการรักษา IgA nephropathy.....	13
2.6 การศึกษา MDRD และ REIN	14
2.7 บทบาทของ PPAR- γ	25
2.8 คุณสมบัติและเภสัชจลนศาสตร์ของยาไฟโอกลิตาโซน.....	33
2.9 ผลข้างเคียงของยาไฟโอกลิตาโซน.....	34
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	40
4.2 พยาธิสภาพของไตของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย.....	41
4.3 ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตและระดับไขมันในเลือด.....	42
4.4 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ ค่า clearance ของครีอะตินิน และ GFR.....	42

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	กลไกที่โมเลกุลของ IgA ไปสะสมอยู่ใน glomeruli และทำให้เกิดโรค IgA nephropathy.....	6
2.2	ภาพจำลองโครงสร้างทางโมเลกุลของ IgA ปกติ.....	7
2.3	พยาธิกำเนิดของโรคไตชนิดไอจีเอ.....	8
2.4	ความสัมพันธ์ของ GFR (inulin clearance) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับค่า clearance ของครีอะตินิน และระดับครีอะตินินในเลือด.....	17
2.5	TGF- β receptor และกลไกการเกิด signal transduction ของ TGF- β	21
2.6	แสดงพยาธิกำเนิดของความเสื่อมของไตจาก TGF- β	21
2.7	PPARs ทั้ง 3 isotypes และ domain ต่างๆของ PPARs.....	22
2.8	กลไกทางโมเลกุลในการตอบสนองทางชีวภาพของยากลุ่ม thiazolidinediones.....	23
2.9	ตำแหน่งเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ PPAR- α และ PPAR- γ	24
2.10	กลไกในการออกฤทธิ์ของ thiazolidinediones ในร่างกายมนุษย์.....	25
2.11	สูตรโครงสร้างของยาไฟโอกลิตาโซน.....	31
4.1	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนและหลังให้ยา.....	43
4.2	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยวัดเป็นอัตราส่วนของโปรตีนและครีอะตินินก่อนและหลังให้ยา.....	43
4.3	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยวัดเป็นอัตราส่วนของโปรตีนและครีอะตินินก่อนและหลังให้ยาในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย.....	44

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACEI	=	angiotensin converting enzyme inhibitors
ARB	=	angiotensin receptor blocker
CCr	=	creatinine clearance
ELISA	=	enzyme-linked immunosorbent assay
GFR	=	glomerular filtration rate
PPAR	=	peroxisome proliferator-activated receptors
TGF- β	=	transforming Growth Factor- β
UPCR	=	urine protein-to-creatinine ratio
PGZ	=	pioglitazone



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคไตชนิดไอจีเอ (IgA nephropathy) เป็นโรคไตอักเสบชนิดหนึ่งที่พบได้บ่อยที่สุดในโลก (1,2) รวมทั้งในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยไทยที่ได้รับการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตประมาณร้อยละ 15 ถึง 25 เป็นโรคไตชนิดนี้ (1) และโรคไตชนิดไอจีเอยังเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ทั้งทั้งที่เป็นโรคที่พบได้บ่อยแต่ก็ยังไม่มียาที่มีข้อสรุปที่แน่ชัดในการรักษาโรคไตชนิดไอจีเอ เนื่องจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial มีจำนวนน้อย, การแบ่งระดับความรุนแรงของ renal pathology ในแต่ละสถาบันไม่เหมือนกัน, ลักษณะอาการทางคลินิกของโรคค่อนข้างหลากหลาย ถึงแม้ว่าการรักษาในปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นการให้ steroid, fish oil, immunosuppressive drugs หรือ ACEI/ARB จะทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการดีขึ้น แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเหล่านี้ ดังนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องหาวิธีการรักษาใหม่ ๆ เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไตหรือรักษาอาการเสื่อมนั้นให้กลับมาเป็นปกติ

ยาไทอะโซลิดีนไดโอน (thiazolidinedione: TZDs) เป็นยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่มใหม่ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มการตอบสนองของร่างกายต่ออินซูลิน (insulin sensitizer) มีหลักฐานที่สนับสนุนว่า ยาในกลุ่มนี้น่าจะมีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตจากโรคของไกลโคเมอรูลัส จากการศึกษานี้ในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง (3) พบว่ายา TZDs สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (4,5) ลดการสร้างคอลลาเจนและ transforming growth factor- beta (TGF- β) (6-8) ตลอดจนลดความเปลี่ยนแปลงของ mesangial cell และ glomerular basement membrane ได้ (9,10) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการประเมินการดำเนินของโรคไต

การศึกษานี้จึงเกิดขึ้นเพื่อประเมินผลของยา TZDs ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการศึกษาจะใช้ยาไพโอกลิตาโซน (pioglitazone) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม TZDs ในการศึกษา

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

ยา pioglitazone สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอในระยะเวลา 3 เดือนได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ยา pioglitazone สามารถชะลอการลดลงของ creatinine clearance ของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอในระยะเวลา 3 เดือนได้หรือไม่
2. ยา pioglitazone สามารถลดปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอในระยะเวลา 3 เดือนได้หรือไม่

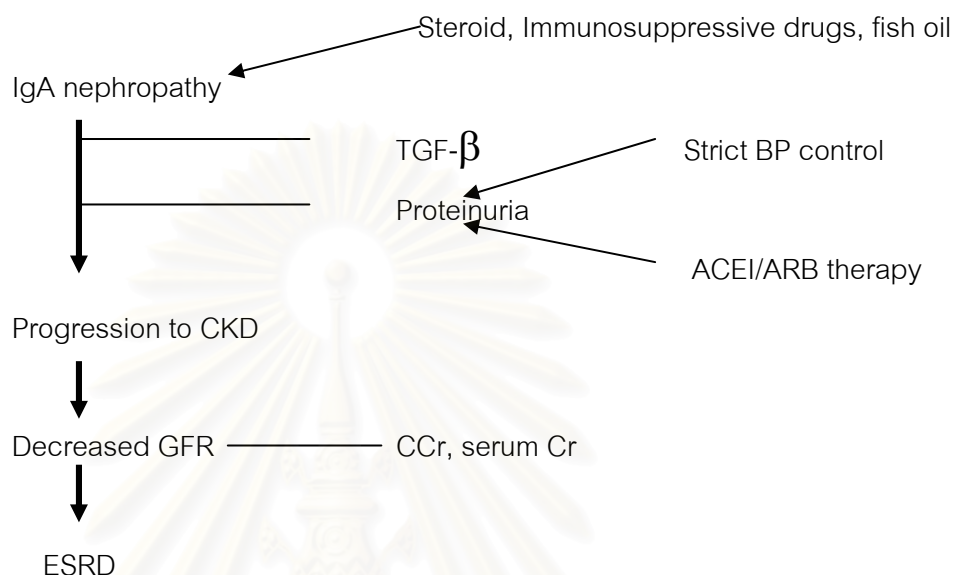
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงผลของยา pioglitazone ต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ
2. เพื่อศึกษาถึงผลของยา pioglitazone ต่อค่า creatinine clearance ของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ
3. เพื่อศึกษาถึงผลของยา pioglitazone ต่อปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ยา pioglitazone สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอในระยะเวลา 3 เดือนได้

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ experimental study โดยผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับยา pioglitazone ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน โดยทำการศึกษาคัดตามผู้ป่วยก่อนและหลังให้ยาเป็นเวลานาน 3 เดือน

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

ปัจจุบันยาในกลุ่ม TZDs เป็นยารักษาโรคเบาหวานโดยออกฤทธิ์เป็น insulin sensitizer ยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำกรณีที่ให้ยาในกลุ่มนี้ในกรณีที่ใช้เป็นยาตัวเดียว ส่วนอุบัติการณ์การเกิดภาวะตับอักเสบของยา pioglitazone และ rosiglitazone นั้นต่ำมากและทางผู้วิจัยก็ได้มีการป้องกันโดยการตรวจติดตามอาการทางคลินิก ระดับน้ำตาลในเลือดและระดับ liver enzyme เป็นระยะ ๆ ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำเพื่อศึกษาผลของยาโรอะโซลิดีนไดโอนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ไม่ใช่การดำเนินโรคของไตโดยตรง จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ผลต่อการดำเนินโรคของไตโดยตรง ก่อนที่จะสามารถนำไปใช้กับประชากรทั่วไปได้

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบถึงผลของยาในกลุ่ม TZDs ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอซึ่งนับเป็นการรักษาแบบใหม่ที่จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตนอกเหนือจากการรักษาที่มีอยู่เดิมและสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับโรคไตชนิดอื่น ๆ ที่มีพยาธิกำเนิดคล้ายคลึงกัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคไตชนิดไอจีเอ (1)

IgA nephropathy เป็นโรคไตในกลุ่ม primary glomerular disease ซึ่งรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2511 โดยพยาธิแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Jean Berger ในอดีตถือว่าเป็นโรคไตซึ่งไม่ร้ายแรงจนมีคำเรียกว่า “ benign recurrent hematuria “ แต่ในปัจจุบันพบว่าโรคไตชนิดนี้เป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะไตวายเรื้อรัง

โรคไตชนิดไอจีเอเป็นโรคไตที่มี immune complex ที่มีแอนติบอดีชนิดไอจีเอ (IgA) เป็นส่วนประกอบส่วนใหญ่ สะสมอยู่ที่เนื้อไตบริเวณ mesangium (mesangial deposition) ทำให้เกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ (mesangial proliferation) และของสารโปรตีนนอกเซลล์ (extracellular matrix)

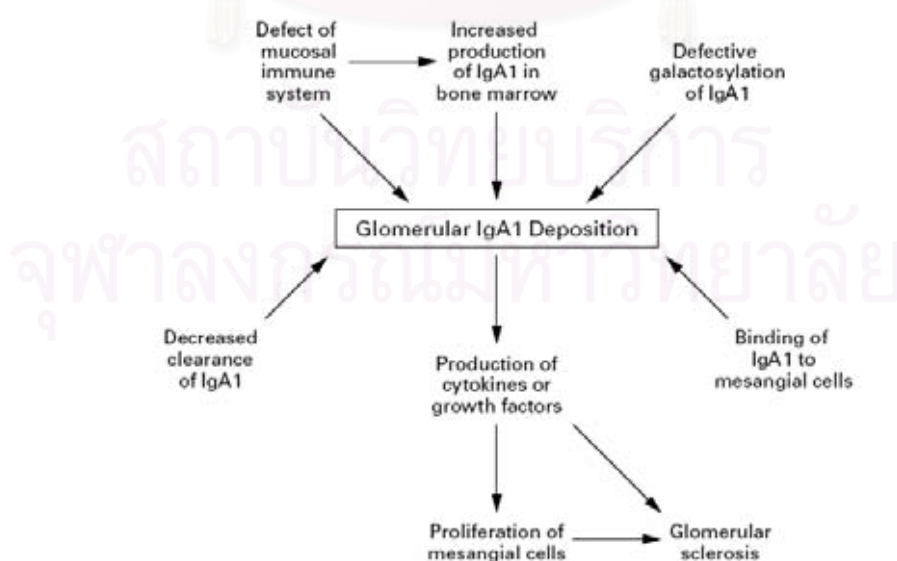
อุบัติการณ์และความชุกของโรคไตชนิดไอจีเอนอกจากจะแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ เพศ และอายุ เช่น จีนผิวขาวและชนเอเชียมีโอกาสที่จะเป็นมากกว่าชนผิวดำ ผู้ชายมีโอกาสที่จะเป็นมากกว่าผู้หญิง เด็กมีโอกาสเป็นน้อยกว่าผู้ใหญ่ เป็นต้น นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับความถี่ในการตรวจคัดกรองปัสสาวะในแต่ละประเทศและข้อบ่งชี้ในการเจาะตรวจชิ้นเนื้อไตของประเทศนั้น ๆ

2.1.1 พยาธิกำเนิดของโรค (1) , (13)

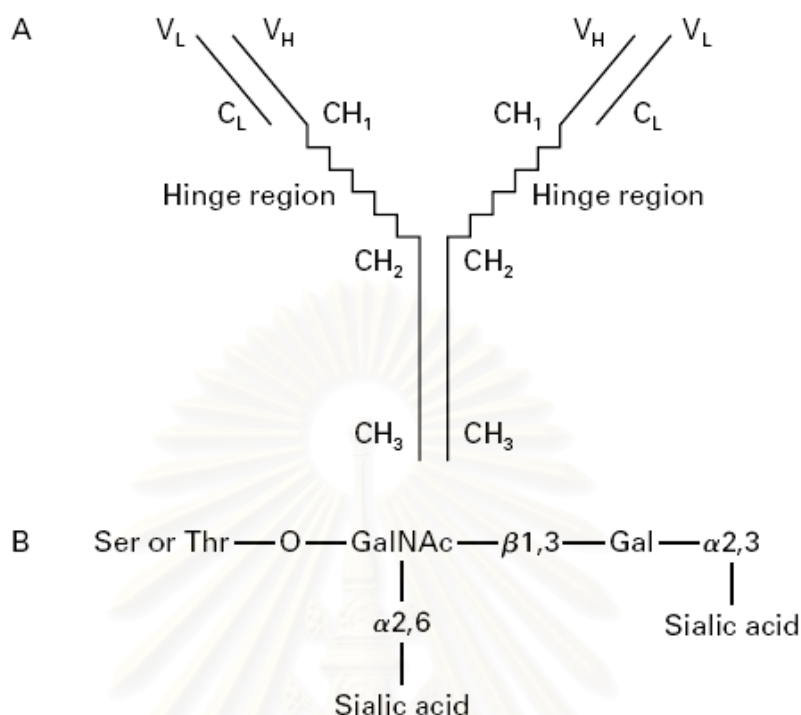
มีเพียงหนึ่งในสามของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีระดับไอจีเอในพลาสมาสูงขึ้น ซึ่งพลาสมาไอจีเอที่สูงขึ้นอาจจะไม่ได้ก่อโรค ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยโรค multiple myeloma มีระดับไอจีเอในพลาสมาสูงมากแต่ก็ไม่ได้เป็นโรคไตชนิดไอจีเอ ดังนั้นความผิดปกติของไอจีเอในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอน่าจะเกิดจากความผิดปกติเชิงคุณภาพมากกว่าความผิดปกติในเชิงปริมาณ

การศึกษาในช่วงระยะหลังพบว่ามีความผิดปกติของกระบวนการ glycosylation ของโมเลกุล IgA1 บนตำแหน่ง O-linked carbohydrate side chains เนื่องจาก hinge region ของโมเลกุล IgA1 ลักษณะพิเศษแตกต่างจาก immunoglobulin ชนิดอื่น คือประกอบขึ้นจากการผสมกันระหว่างกรดอะมิโนเพียง 3 ชนิด ได้แก่ proline, serine และ threonine มีความยาวของกรดอะมิโนรวมทั้งสิ้น 18 ตัว โดย serine และ threonine จะเป็นตำแหน่งที่มีคาร์โบไฮเดรตเข้ามาเกาะด้วยพันธะ O-linked glycan โดยคาร์โบไฮเดรตที่มาเกาะนี้อาจจะเป็นโมเลกุลเดี่ยว โมเลกุลคู่ หรือ

มากกว่าสองโมเลกุล ในขณะที่ IgA2 จะไม่มีทั้ง hinge region และ O-linked glycan คาร์โบไฮเดรตตัวแรกที่มาเชื่อมติดกับกรดอะมิโนคือ N-acethylgalactosamine (GalNAc) พบว่า pIgA1 ที่สกัดได้จาก mesangium และพลาสมาของผู้ป่วย IgA nephropathy มี O-linked carbohydrate side chains สั้นกว่า (hypoglycosylation) ที่พบในคนปกติ คือไม่มีน้ำตาลกาแลคโตสในโครงสร้างโมเลกุล ดังนั้น O-linked carbohydrate side chains บน pIgA1 ที่พบจึงเป็นชนิดที่มีปลายเป็น GalNAc เมื่อปริมาณ a2,3 sialic acid ที่ส่วนปลายลดลง ความเป็นประจุลบของโมเลกุล IgA1 ก็น้อยลงตามไปด้วย ร่วมกับการที่ carbon ตำแหน่งที่ 1 ของโมเลกุล GalNAc วางลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติต่าง ๆ ตามมาดังนี้ คือ 1) IgA1 จะเกิดการจับกลุ่มรวมตัวกันเองเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ (self aggregation) ซึ่งง่ายต่อการตกตะกอน 2) ยึดติดกับ extracellular matrix glycoprotein ได้แก่ type IV collagen, laminin และ fibronectin ได้ง่าย ก่อให้เกิดการสะสมบริเวณเนื้อเยื่อ mesangium 3) ลดการถูกทำลายโดยตับ ตับจะทำหน้าที่จับกินและย่อยสลาย IgA เมื่อโมเลกุลของ IgA มีปริมาณของกรด sialic acid ลดลง ความสามารถในการทำลายของตับก็ลดลงด้วย 4) เพิ่มความสามารถในการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่านทาง mannose-lectin pathway 5) เป็น neoantigen สำหรับการสร้าง immunoglobulin ชนิด IgG และ IgM โดยปกติ carbohydrate side chains จะทำหน้าที่ปิดบัง amino acid sequences บริเวณ hinge region ไม่ให้ T-lymphocyte รับรู้ เมื่อมีการลดลงของ carbohydrate side chains ส่วนของ amino acid sequences บริเวณ hinge region จึงเปิดออก เกิดเป็น autoantigen กระตุ้นให้ร่างกายสร้าง antibody ส่งผลให้เกิดเป็น circulating immune complex และตกตะกอนใน mesangium ในที่สุด



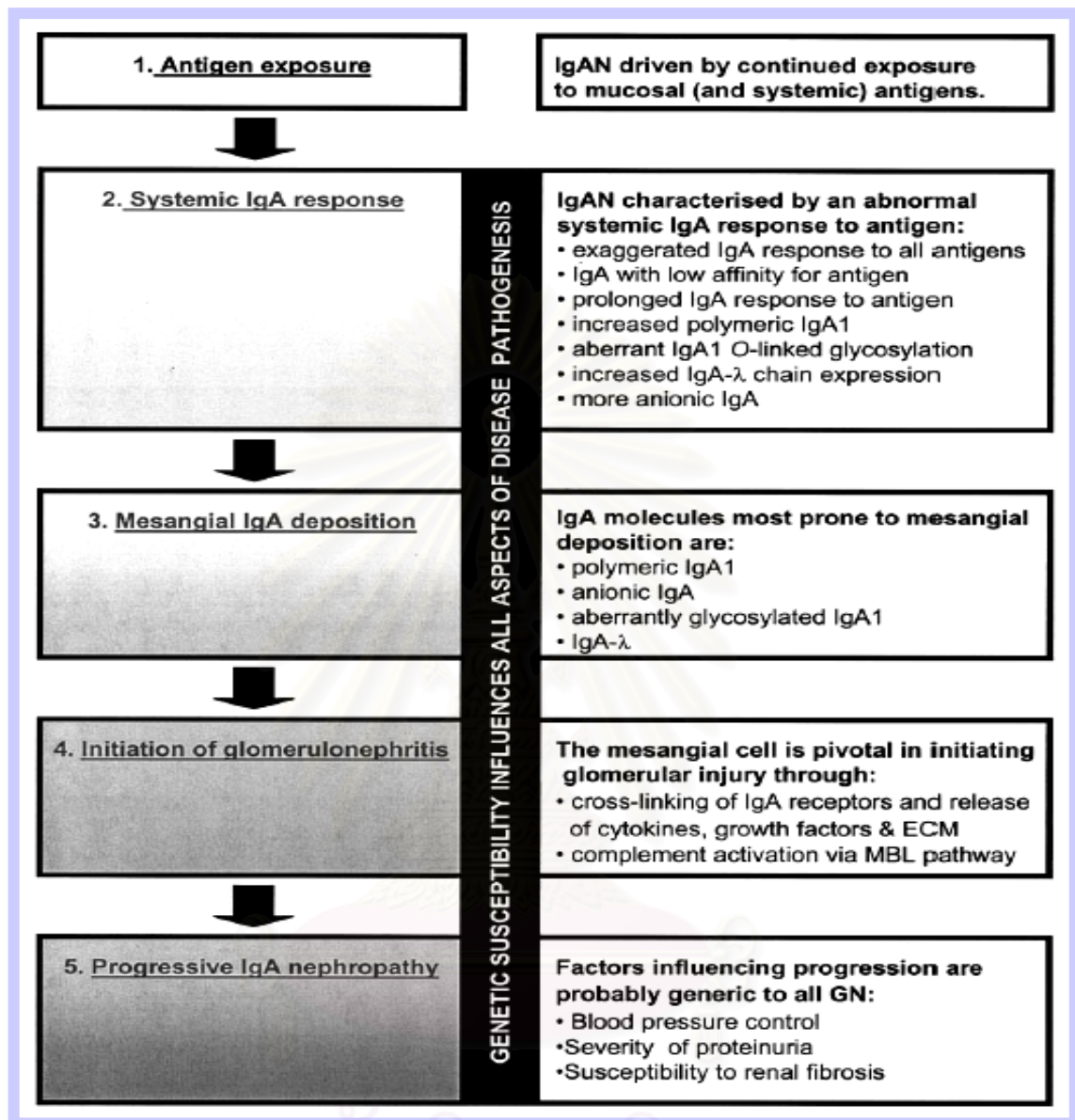
รูปที่ 2.1 กลไกที่โมเลกุลของ IgA ไปสะสมอยู่ใน glomeruli และทำให้เกิดโรค IgA nephropathy



รูปที่ 2.2 ภาพจำลองโครงสร้างทางโมเลกุลของ IgA ปกติ

2.1.2 ลักษณะทางคลินิกของโรคไตชนิดไอจีเอ (1)

โรคไตชนิดไอจีเอ เป็นโรคที่มีอาการทางคลินิกหลายแตกต่างกัน คือ gross hematuria, microscopic hematuria, กลุ่มอาการเนฟรติก, ไตวายเฉียบพลันและไตวายเรื้อรังไม่มีลักษณะทางคลินิกที่จำเพาะในการวินิจฉัยภาวะโรคไตชนิดไอจีเอ การตรวจทาง serology ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคไตชนิดไอจีเอ ระดับของพลาสมาชนิดไอจีเอและ complement จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ การทำ kidney biopsy ยังคงเป็น gold standard ในการวินิจฉัยและยังช่วยให้ทราบถึงความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรคด้วย



รูปที่ 2.3 พยาธิกำเนิดของโรคไตชนิดไอจีเอ

ตารางที่ 2.1 อาการแสดงทางคลินิกของโรคไตชนิดไอจีเอ

Clinical presentation of IgA nephropathy	
-Recurrent macroscopic hematuria provoke by mucosal infection (synpharyngitis)	40-50%
-Microscopic hematuria with or without proteinuria	30-40%
-Nephrotic syndrome	5%
-Rapidly progressive glomerulonephritis	<10%
-Hypertension and chronic kidney disease	
-Recurrent glomerulonephritis after transplantation	

2.1.3 การดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยไตชนิดไอจีเอ (1) , (14)

ลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ เพศชาย อายุมาก ความดันโลหิตสูง มี impaired renal function มี persistent nephrotic proteinuria มี persistent microscopic hematuria ร่วมกับโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าวันละ 1 กรัม

ลักษณะทางพยาธิสภาพที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ การตรวจพบ diffuse proliferative lesions (class IV by Haas classification) , crescent formation, หรือการตรวจพบ glomerulosclerosis, tubular atrophy หรือ interstitial fibrosis (class V by Hass classification)

ตารางที่ 2.2 ลักษณะทางคลินิกที่ช่วยบอกการพยากรณ์โรคไตชนิดไอจีเอ

Clinical prognostic factors of IgA nephropathy

- Strong predictors
 - Severe proteinuria at presenting and during follow up
 - Arterial hypertension at presentation and during follow up
 - Elevated serum creatinine at presentation
 - Weak predictors
 - Absence of any history of recurrent macroscopic hematuria
 - Male sex
 - Older age at presentation
 - Marked erythrocyturia
-

ตารางที่ 2.3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ช่วยบอกการพยากรณ์โรคไตชนิดไอจีเอ

Histologic prognosis factors

- Strong predictors
 - Widespread global and/or segmental glomerulosclerosis
 - Marked tubulointerstitial lesions
 - Elevated glomerular and/or tubulointerstitial score of lesion
 - Classes of highest severity of overall damage
 - Weak predictors
 - Marked extracapillary proliferation
 - Marked arteriolar hyalinosis
 - Extension of IgA deposits into the walls of peripheral capillary loops by IF
-

2.1.4 การรักษา (1, 15-29)

การรักษาโรคไตชนิดไอจีเอในปัจจุบันยึดถือตามการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ซึ่งมีปริมาณไม่มาก ดังแสดงในตารางที่ 2.4

มีการศึกษาโดยใช้ยาหลายตัวเพื่อรักษาโรคไตชนิดไอจีเอ พอจะสรุปได้ดังนี้ คือ

- Corticosteroid แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีพยาธิสภาพเหมือน minimal change disease หรือมี moderate glomerular inflammation and sclerosis ที่มีระดับครีอะตินินน้อยกว่า 1.5 มก/ดล. โดยให้ยาสเตียรอยด์อย่างน้อย 6 เดือน แต่ไม่เกิน 2 ปี
- ACEI หรือ ARB เป็นยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ลด intraglomerular pressure ทำให้ยาในสองกลุ่มนี้ใช้กันอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยที่โรคไต รวมทั้งโรคไตชนิดไอจีเอ ยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งไม่ให้ angiotensin II กระตุ้น mesangial cell แบ่งตัวและสร้าง extracellular matrix เพิ่มมากขึ้น แนะนำให้ใช้ ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอทุกรายที่มีความดันโลหิตสูง หรืออาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตปกติร่วมกับมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน
- Immunosuppressive drugs บทบาทของ immunosuppressive drugs ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอไม่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาชนิด RCT มีน้อย การให้ cytotoxic drugs น่าจะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วยอาการ rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) แต่ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีพลาสมาครีอะตินินมากกว่า 3 มก/ดล.
- Fish oil การใช้ fish oil เพื่อชะลอการเสื่อมของไต มีทั้งรายงานที่บอกว่ามีประโยชน์ และไม่มีประโยชน์ มีข้อแนะนำให้ใช้ fish oil ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันร่วมกับมีพลาสมาครีอะตินินมากกว่า 1.5 มก/ดล. แต่ไม่เกิน 3 มก/ดล.

ตารางที่ 2.4 การศึกษาแบบ Randomized controlled trial สำหรับการรักษาโรคไตชนิดไตอักเสบ

RCTs	Character	Drugs	Renal lesions	F/U (month)	No.of patients	comment
Lai (17) 1986	NS, SCr<3	Pred	mild/mod/ severe	38	17	Remission of NS
Pozzi (18) 1999	SCr<1.5 Upr1-3.5	Pred	mild/mod	60	43	Proteinuria reduced Improve renal survival
Shoji (19) 2000	SCr<1.5 Upr<1.5	Pred	Mod	12	11	Histologic improvement
Yoshikawa (20) 1999	Active Normal CCr	Aza+pre d+Dy+w	Mod/severe	24	40	Proteinuria reduced
Woo (21) , (22) 1987,1991	SCr<1.5 Upr<5 g	Cy+Dy+ w	Mod	36	39	Proteinuria reduced Renal function unchanged
Walker (23) 1990	Upr>1 g	Cy+Dy+ W	Mod	23	25	Proteinuria reduced Renal function unchanged
Ballerdie (24) 2002	Progressiv e renal failure	Cy,Aza+ Pred	Severe	24	19	Rate of renal function loss reduced
Lai (25) 1998	Upr>1.5 g	CsA	Mod	3	9	Proteinuria reduced Fall in renal function
Benett (26) 1989	SCr<3	fish oil	Mod	24	17	No benefit on renal function
Petterson (27) 1994	Upr>0.5	fish oil	Unclear	6	15	No benefit on renal function
Donadio (28) , (29) 1994	SCr<3	fish oil	mod	24	55	Slow progression of renal failure

Abbreviations: SCr=serum creatinine, Upr=urine protein, Cy=cyclophosphamide,

Aza=azathioprine, Dy=dypiridamole, W=warfarin, Mod=moderate

ตารางที่ 2.5 แนวทางการรักษา IgA nephropathy (1)

-Proteinuria < 0.5 g/day	observe
-Proteinuria > 0.5 g/day แต่น้อยกว่า 1.0 g/day	No specific trial
-Proteinuria > 0.5 g/day และ SCr < 1.4 mg/dl	Consider fish oil: 12 g/day for 2 years ร่วมกับ ACEI ถ้าไม่ตอบสนองอาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น alternate day prednisolone 0.5 mg/kg for 6 months
-Proteinuria > 0.5 g/day และ SCr > 1.4	Consider fish oil: 12 g/day for 2 years ร่วมกับ ACEI ถ้าไม่ตอบสนองอาจพิจารณาเปลี่ยนเป็น immuran หรือ MMF ร่วมกับ low dose steroid
-NS with minimal change pattern	Prednisolone 0.5-1 mg/kg/day for up to 8 weeks
-Recurrent macroscopic hematuria (preserved renal function)	No specific treatment (no role for antibiotics or tonsillectomy)
-Macroscopic hematuria with acute renal failure	Acute tubular obstruction – Supportive measures only
-Crescentic IgA nephropathy	Induction - Prednisolone 0.5-1 mg/kg/day for up to 8 weeks - Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/day for up to 8 weeks - +/- Daily plasmapheresis for 7 days Maintainance - Prednisolone in reducing dose - Azathioprine 2.5 mg/kg/day
-CRF, SCr > 3.0 mg/dl	Slow progression therapy
-Transplantation	No special measure required

2.2 การประเมินผลการรักษาโรคไตในทางคลินิก

2.2.1 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะกับภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง

โปรตีนในปัสสาวะเป็นดัชนีชี้วัดการเสื่อมของไตที่ดีและไวกว่าการวัดการทำงานของไต โดยวิธีคำนวณ glomerular filtration rate (GFR) การศึกษา MDRD และ REIN พบว่าการเสื่อมของไตสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นในปัสสาวะการมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากขึ้น ก็จะมีการเสื่อมของไตมากขึ้นโดยแสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของ GFR มากขึ้น (ดังแสดงในตารางที่ 2) และยังพบว่าถ้าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลงก็จะสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาหาวิธีการต่าง ๆ มากมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ จนถึงในปัจจุบันพบว่า การควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม การให้ยา ACEI หรือ ARB สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ (30) , (31)

ตารางที่ 2.6 การศึกษา MDRD และ REIN

MDRD (n=585) Baseline GFR: 38.6 +/- 0.4 ml/min				
Baseline proteinuria (g/d)	<1.0	1-3	>3.0	
GFR decline (ml/min per yr per 1.73 m ²)	1.7+/- 0.3	4.9+/- 0.5	8.3+/- 0.7	
REIN (n=352) Baseline GFR: 43.8 +/- 1.0 ml/min				
Baseline proteinuria (g/d)	<2.0	2-3	3-4.5	>4.5
GFR decline (ml/min per yr per 1.73 m ²)	2.5+/- 0.04	4.6+/- 0.1	6.5 +/-0.1	9.5+/-0.2

ก. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะ และปริมาณของปัสสาวะที่เก็บได้ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$24\text{-hr urine protein (g/day)} = [\text{Upro (mg/dl)} / 1000] \times [\text{V (ml/day)} / 100]$$

โดย 24-hr urine protein = ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นกรัมต่อวัน (g/day)

Upro = ระดับโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

V = ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงหรือ 1 วัน หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน (ml/day)

การหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะด้วยวิธีนี้ สามารถบอกปริมาณจริง (absolute value) ของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้ และเป็นวิธีที่เคยได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุด (gold standard) ในการวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะแต่ต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ บางครั้งอาจเก็บปัสสาวะได้ไม่ครบและบางครั้งเก็บปัสสาวะมามากเกินจริง ทำให้ปริมาณปัสสาวะที่ในการคำนวณปริมาณโปรตีนในปัสสาวะผิดไปจากความเป็นจริง

ข. สัดส่วนของโปรตีนเทียบกับครีอะตินินในปัสสาวะ (UPCR)

การใช้ระดับโปรตีนในปัสสาวะเพียงอย่างเดียว อาจใช้ประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างคร่าว ๆ แต่จะมีความผิดพลาดได้มากจากความเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะซึ่งเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาขึ้นกับปริมาณน้ำในร่างกาย

เนื่องจากร่างกายจะขับครีอะตินินออกมาในปัสสาวะ ในอัตราที่ค่อนข้างจะคงที่ และระดับของครีอะตินินในปัสสาวะก็จะเปลี่ยนแปลงตามปริมาณของปัสสาวะเช่นเดียวกับระดับโปรตีนในปัสสาวะ การนำระดับของโปรตีนในปัสสาวะมาเทียบกับระดับครีอะตินินในปัสสาวะจึงสามารถลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะได้ และสามารถนำไปใช้ในการประเมินปริมาณโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้ดี

สัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับของครีอะตินินในปัสสาวะ (UPCR) สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะ และระดับของครีอะตินินในปัสสาวะ แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$\text{UPCR} = \text{Upro (mg/dL)} / \text{Ucr (mg/dL)}$$

โดย $\text{UPCR} =$ สัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนเทียบกับระดับของครีอะตินินในปัสสาวะ

$\text{Upro} =$ ความเข้มข้นของโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

$\text{Ucr} =$ ความเข้มข้นของครีอะตินินในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

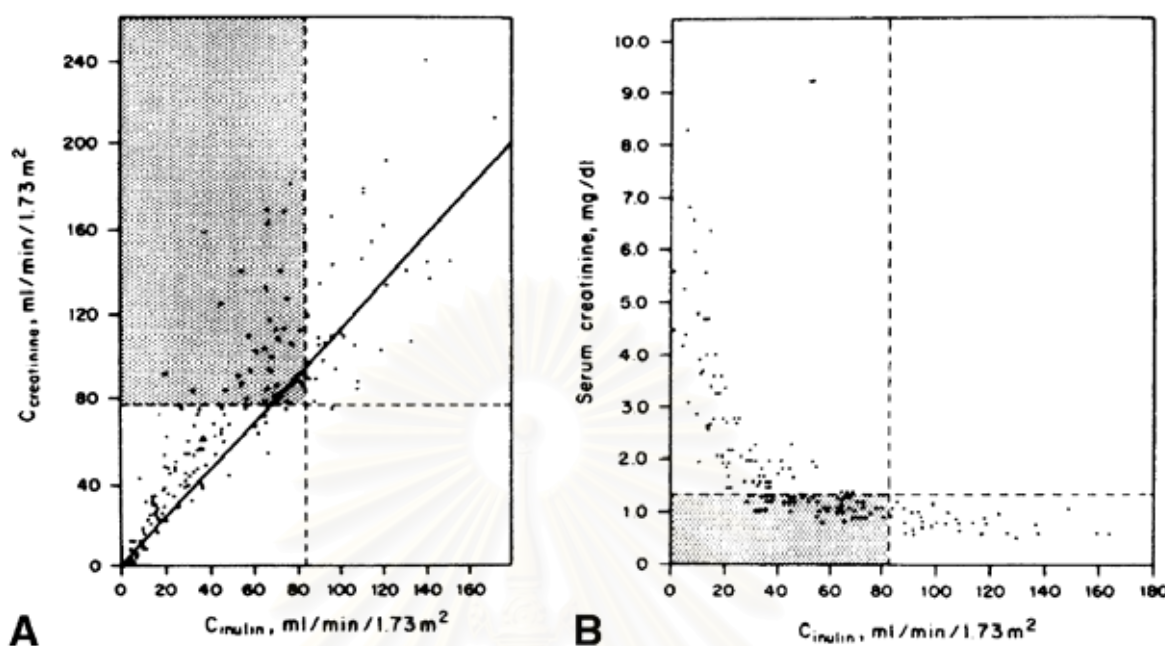
การประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้ UPCR นี้ มีความสัมพันธ์ดี (good correlation) กับการวัดปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (32-34) แต่มีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า เนื่องจากไม่ขึ้นกับปริมาณปัสสาวะทำให้ไม่มีปัญหาจากความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ นอกจากนี้ UPCR ยังสามารถคำนวณได้จากการเก็บปัสสาวะเพียงครั้งเดียว (spot urine) อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่สามารถบอกปริมาณจริง (absolute value) ของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้

2.2.2 การวัดปริมาณการทำงานของไต

ไตมีหน้าที่หลายประการ นอกจากการขับของเสียเช่น ครีอะตินิน และยูเรีย (excretory function) แล้ว ยังมีหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย (regulatory function) และยังเป็นที่สร้าง erythropoietin รวมถึงเป็นที่เปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้เต็มที่ (hormonal function) อีกด้วย แต่การประเมินการทำงานของไตนิยมใช้ความสามารถของไตในการขับของเสียเป็นหลัก เนื่องจากสามารถวัดได้ง่ายที่สุด และการทำงานในด้านอื่นของไตก็มักจะลดลงในผู้ป่วยที่การขับของเสียลดลง แม้ว่าอาจจะไม่ได้มีความสัมพันธ์กันแบบเส้นตรง

ความสามารถของไตในการขับของเสียขึ้นกับอัตราการกรองของพลาสมาผ่านทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate; GFR) ซึ่งสามารถวัดได้จาก การหาค่า clearance ของสารที่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัส โดยไม่มีการดูดกลับ (tubular reabsorption) และการขับ (tubular secretion) ทางท่อไต รวมถึงไม่มีการสร้าง (synthesized) และสลาย (metabolized) ที่ไต ได้แก่ inulin และ radioactive markers ต่างเช่น ^{125}I -iothalamate และ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriamine-pentaacetic acid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) เป็นต้น (35) แต่สารเหล่านี้ไม่ใช่สารที่ร่างกายสร้างขึ้น การหาค่า clearance ของสารเหล่านี้จึงจำเป็นต้องให้สารเหล่านี้เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยก่อน

ในทางคลินิกนิยมใช้ระดับครีอะตินินในเลือดและค่า clearance ของครีอะตินินในการประเมิน GFR เนื่องจากครีอะตินินเป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเองในปริมาณที่ค่อนข้างคงที่ในแต่ละวันโดยขึ้นกับปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle mass) และสามารถหาค่าได้จากการตรวจเลือดและปัสสาวะโดยตรง ไม่ต้องมีการให้สารแปลกปลอมเข้าไปในร่างกาย แม้ว่าครีอะตินินจะมีการขับที่ท่อไตบางส่วน ทำให้ clearance ของครีอะตินินจะมีค่าสูงกว่า GFR ประมาณร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 40 (36) ดังรูปที่ 2.4A



รูปที่ 2.4 ความสัมพันธ์ของ GFR (inulin clearance) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับ (A) ค่า clearance ของครีอะตินิน และ (B) ระดับครีอะตินินในเลือด โปรดสังเกตพื้นที่สีเทาซึ่งแสดงถึงผู้ป่วยที่มี GFR ต่ำ แต่ค่า clearance ของครีอะตินินและระดับครีอะตินินในเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ก. ระดับครีอะตินินในเลือด และสมการทำนาย GFR จากระดับครีอะตินินในเลือด

ระดับครีอะตินินในเลือด อาจใช้ประเมิน GFR ได้อย่างหยาบ ๆ โดยผู้ป่วยที่มีระดับครีอะตินินในเลือดสูง จะมี GFR ต่ำ อย่างไรก็ตามการใช้ระดับครีอะตินินในเลือดในการประเมิน GFR มีความคลาดเคลื่อนได้สูง เนื่องจากระดับครีอะตินินในเลือดขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ นอกจาก GFR ด้วย ที่สำคัญคือ ปริมาณครีอะตินินที่สร้างในแต่ละวัน (creatinine generation) ปริมาณการขับและทำลายครีอะตินินทางอื่นนอกเหนือจากไต (extra-renal creatinine elimination) และปริมาณการขับครีอะตินินทางท่อไต ดังสมการ

$$Pcr = [Gcr - Ecr - TScr] / GFR$$

โดย Pcr = ระดับครีอะตินินในเลือด

Gcr = ปริมาณการสร้างครีอะตินิน

Ecr = ปริมาณการขับและทำลายครีอะตินินทางอื่นนอกเหนือจากไต

TScr = ปริมาณการขับครีอะตินินทางท่อไต

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับครีอะตินินในเลือดมีความคลาดเคลื่อน คือปริมาณการสร้างครีอะตินิน ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุหรือน้ำหนักตัวน้อย มีปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle mass) น้อย ทำให้มีการสร้างครีอะตินินน้อย และระดับครีอะตินินในเลือดจะต่ำกว่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี GFR ลดลงมาก ๆ ร่างกายจะปรับตัวโดยการเพิ่มการขับครีอะตินินทางท่อไต และเพิ่มการขับและทำลายครีอะตินินทางอื่นนอกเหนือจากไต ผู้ป่วยบางรายจึงอาจจะมีระดับครีอะตินินในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้ง ๆ ที่ GFR ต่ำกว่าปกติ (36) ดังรูปที่ 2.4B

จากข้อจำกัดของการใช้ระดับครีอะตินินในเลือดโดยตรงในการประเมินการทำงานของไต ทำให้มีการศึกษาเพื่อพยายามสร้างสมการที่สามารถใช้ทำนาย creatinine clearance หรือ GFR จากระดับครีอะตินินในเลือดได้อย่างถูกต้อง โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการสร้างครีอะตินิน เช่น น้ำหนักตัว อายุ เพศ และเชื้อชาติ ซึ่งในปัจจุบันมีสมการที่ใช้ในการทำนาย creatinine clearance หรือ GFR หลายสมการแต่สมการทำนาย creatinine clearance ที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุด คือสมการของ Cockcroft-Gault (37) เนื่องจากสามารถจดจำได้ไม่ยาก และสามารถคำนวณได้ค่อนข้างง่าย มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของการใช้สมการนี้หลายการศึกษา พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้อง (โดยมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 30) ได้ประมาณร้อยละ 50 ถึง 96 ของผู้ป่วย (38)

ส่วนสมการของ MDRD study ซึ่งอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งผิวขาวและผิวดำที่มี GFR หลากหลายตั้งแต่ต่ำกว่า 10 จนถึงมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) รวมกว่าหนึ่งพันคน (39) ถือเป็นสมการที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในปัจจุบัน มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของการใช้สมการนี้หลายการศึกษา พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้อง (โดยมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 30) ได้ประมาณร้อยละ 84 ถึง 92 ของผู้ป่วย (38) แต่สมการนี้มีข้อเสียที่สำคัญคือ จำยากและไม่สามารถคำนวณด้วยเครื่องคิดเลขธรรมดาได้ แม้ว่าจะสามารถคำนวณได้ด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์หรือทางอินเทอร์เน็ตที่ www.kdoqi.org การนำสมการนี้มาใช้ในทางคลินิกจึงยังไม่แพร่หลายนัก

ข. ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ค่า creatinine clearance สามารถหาได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อตรวจหา ระดับครีเอตินินในปัสสาวะพร้อมกับเจาะเลือดหาระดับครีเอตินินแล้วนำมาคำนวณหา creatinine clearance โดยใช้สูตร

$$\text{CrCl (ml/min)} = [\text{Ucr (mg/dl)} \times \text{V (ml/day)}] / [\text{Pcr (mg/dl)} \times 1440]$$

โดย CrCl = ค่า clearance ของครีเอตินิน หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาที (ml/min)
 Ucr = ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)
 V = ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงหรือ 1 วัน หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน (ml/day)
 Pcr = ระดับครีเอตินินในเลือด หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

การใช้ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในการทำนาย GFR มีความคลาดเคลื่อนมากกว่าการใช้สมการทำนาย GFR จากระดับครีเอตินินในเลือด เนื่องจาก ปริมาณ ครีเอตินินที่ขับออกทางปัสสาวะในแต่ละวันจะมีความผันแปร (day-to-day variation) และ มีความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ บางครั้งอาจเก็บปัสสาวะได้ไม่ครบและบางครั้งเก็บปัสสาวะมา มากเกินจริง ทำให้ปริมาณปัสสาวะที่ใช้ในการคำนวณ creatinine clearance ผิดไปจากความเป็นจริง

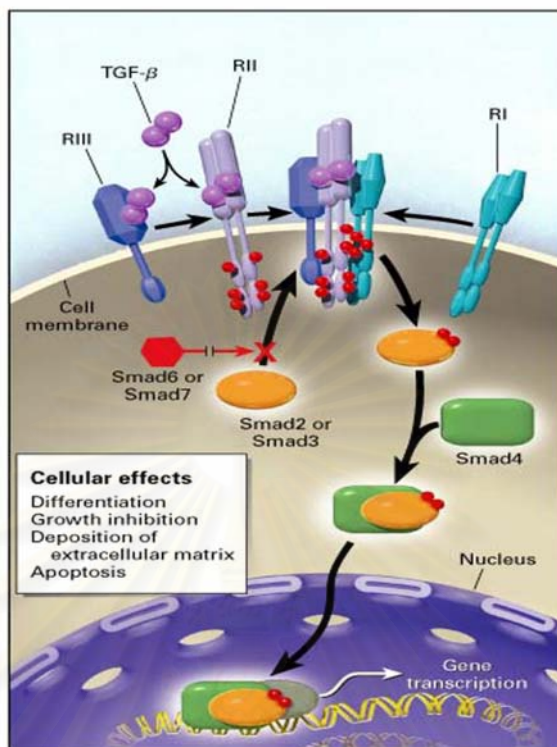
2.2.3 ปริมาณ Transforming Growth Factor β (TGF- β) ในปัสสาวะ

TGF- β เป็น cytokine ชนิดหนึ่งในกลุ่ม dimeric polypeptide growth factors ซึ่งประกอบไปด้วย TGF- β , activin และ bone morphogenetic protein (BMP) เซลล์เกือบทุกชนิดในร่างกายสามารถสร้างและหลั่ง TGF- β ได้และมี receptor ต่อ TGF- β โดย TGF- β จะควบคุม proliferation differentiation และ apoptosis ของเซลล์ ตลอดจนควบคุมสมดุลของ extracellular matrix จึงมีทำหน้าที่มากมายหลายอย่างตั้งแต่ การสร้างอวัยวะในช่วงที่เป็น embryo การสมานแผล การสร้างหลอดเลือด ไปจนถึงกระบวนการอักเสบและกระบวนการต้านการอักเสบ และการเกิด fibrosis (40,41) TGF- β มี 3 isoforms คือ TGF- β 1 TGF- β 2 และ TGF- β 3 ซึ่งสร้างมาจากยีนที่ต่างกัน TGF- β isoform ต่าง ๆ เหล่านี้จะทำงานในเนื้อเยื่อต่างชนิดกัน จะโดยพบ mRNA expression ของ TGF- β 1 ซึ่งเป็น isoform ที่สำคัญที่สุดได้ใน endothelial cells hematopoietic cells และ

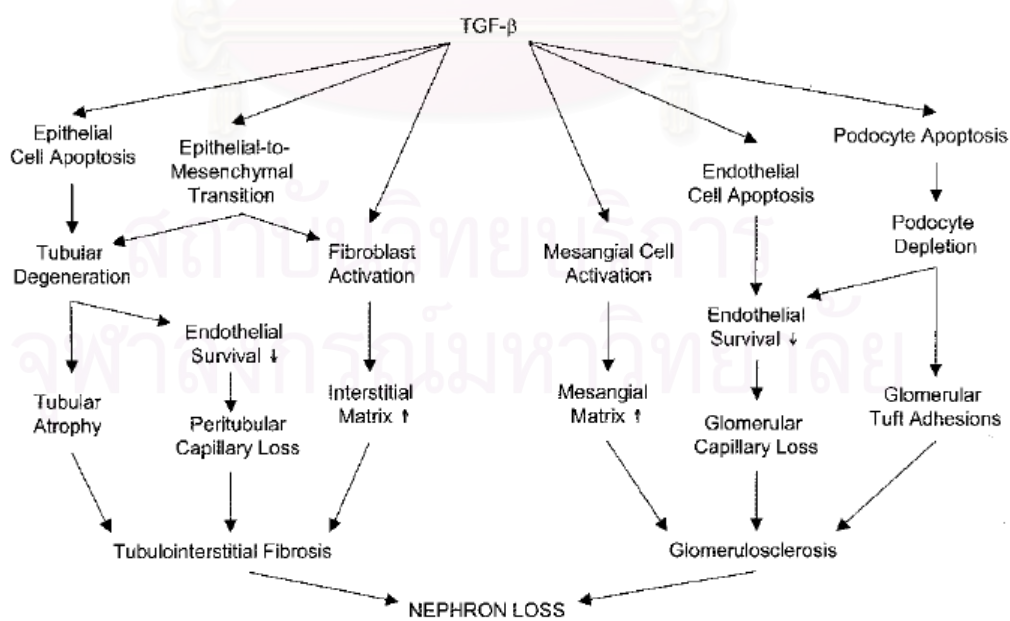
connective-tissue cells ส่วน mRNA expression ของ TGF- β 2 นั้นพบได้ใน epithelial cells และ neuronal cells และจะพบ mRNA expression ของ TGF- β 3 ได้ใน mesenchymal cells แต่ TGF- β ทั้ง 3 isoforms จะออกฤทธิ์ผ่านทาง receptor เดียวกันและเกิดการตอบสนองที่ไม่แตกต่างกัน (40)

ในขั้นตอนแรกเซลล์จะสร้าง TGF- β ออกมาในรูปของ large precursor ซึ่งจะถูกลดเป็น TGF- β และ latency-associated peptide ก่อนจะถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ แต่ TGF- β และ latency-associated peptide จะยังจับกันอยู่ด้วย non-covalent bonds หลังจากที่ถูกลดออกมาจากเซลล์แล้ว TGF- β ส่วนใหญ่จะสะสมอยู่ใน extracellular matrix ในรูปของ latent complex ระหว่าง TGF- β , latency-associated peptide และ latent TGF- β - binding protein ซึ่งสามารถอยู่ได้นาน มี half life ประมาณ 90 นาที latent TGF- β - binding protein นี้จะจับกับ TGF- β ด้วย disulfide bonds และป้องกันไม่ให้ TGF- β ไปจับกับ TGF- β receptor ได้ ร่างกายจะอาศัย thrombospondin-1 หรือ plasmin ในการปลดปล่อย TGF- β ออกมาจาก latent complex เพื่อที่จะสามารถไปจับกับ receptor และออกฤทธิ์ได้ แต่ free TGF- β นี้มี half life เพียงประมาณ 2 นาทีเท่านั้น (40)

บนผิวเซลล์มีโปรตีนที่เป็น TGF- β receptor 3 ชนิด คือ TGF- β receptor type I, II และ type III ซึ่ง receptor ทั้ง 3 ชนิดนี้จะทำงานร่วมกัน โดย TGF- β จะจับกับ TGF- β receptor type III ซึ่งมีมากที่สุด แล้วนำไปส่งต่อให้ type II receptor หรือ TGF- β อาจจับกับ TGF- β receptor type II โดยตรง ต่อมา protein kinase บน intracellular domain ของ type II receptor จะกระตุ้นการรวมกับ type I receptor และกระตุ้น protein kinase บน intracellular domain ของ type I receptor ซึ่งจะกระตุ้น Smad signaling pathway โดยทำให้เกิด phosphorylation ของ Smad2 หรือ Smad3 แล้วรวมกับ Smad4 เป็น transcription factor กระตุ้นการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องต่อไป (41,42) ดังรูปที่ 2.5



รูปที่ 2.5 TGF-β receptor และกลไกการเกิด signal transduction ของ TGF-β (42)



รูปที่ 2.6 แสดงพยาธิกำเนิดของความเสื่อมของไตจาก TGF-β

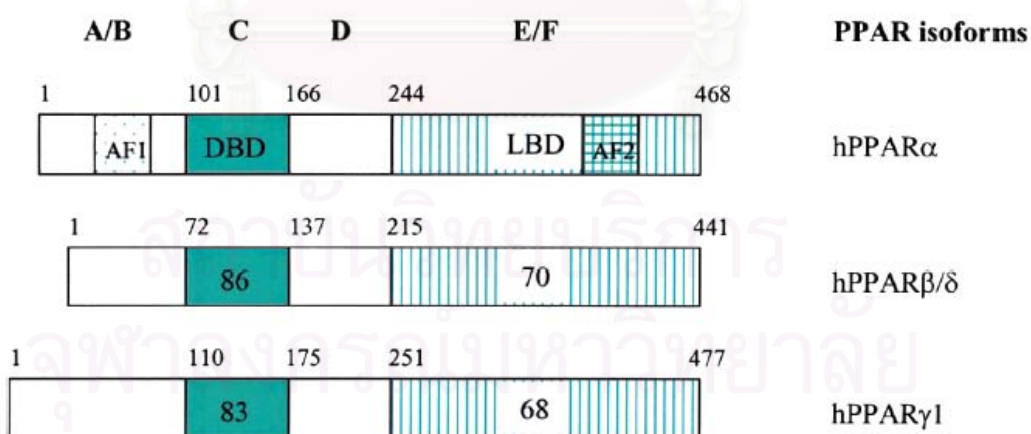
จากการศึกษาของ Haramaki (43) และคณะในปี ค.ศ. 2001 และของ Park (44) และคณะ ในปี ค.ศ.2003 พบว่าในผู้ป่วยโรคไตชนิดไตอักเสบมีปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น และ Haramaki (43) ยังแสดงให้เห็นด้วยว่าปริมาณ TGF- β 1 ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการเกิด crescent formation

นอกจากผู้ป่วยโรคไตชนิดไตอักเสบแล้ว พบว่าปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตอื่น ๆ ด้วย เช่น โรคไตจากเบาหวาน, membranous glomerulonephritis (45), focal segmental glomerulosclerosis (46), เป็นต้น และในการศึกษาที่ใช้ปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะในการประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคไตต่าง ๆ พบว่าปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะลดลงจนเห็นความแตกต่างของการรักษาได้ภายในเวลา 1 ถึง 6 เดือนหลังการรักษา (43,44,47-49)

2.3 Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) (50-52)

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) เป็นหนึ่งใน nuclear receptors ซึ่งกำหนดการแสดงออกของยีนโดยมีสารประกอบต่าง ๆ (ligands) มาจับและกระตุ้น

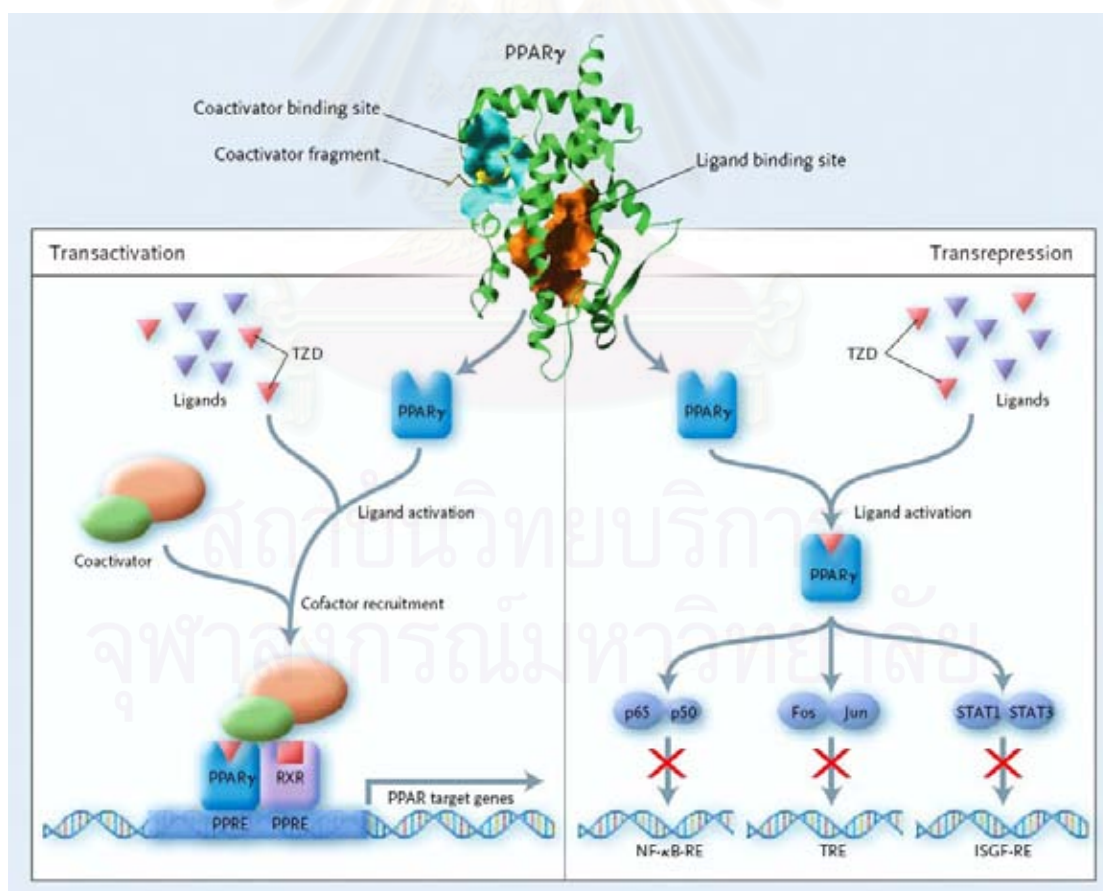
ปัจจุบันพบว่ามี PPARs 3 ชนิด (isoforms) คือ PPAR α , PPAR β (หรือเรียกว่า PPAR δ) และPPAR γ



รูปที่ 2.7 PPARs ทั้ง 3 isotypes และ domain ต่าง ๆ ของ PPARs

หลังจากที่มีสารประกอบมาจับ (ligand binding) PPARs จะมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางโครงสร้างที่จำเพาะ (specific conformational change) เพื่อให้ coactivator protein มาจับ PPARs กำหนดกระบวนการ gene transcription โดย 2 กลไก (50) (ดังรูปที่ 2.8) คือ

1. Transactivation เป็นกระบวนการที่ต้องใช้ DNA โดยหลังจากที่ PPARs จับกับ ligands แล้วจะเกิดการ heterodimerization พร้อมกับ retinoid X receptor (RXR) แล้วจึงไปจับกับ DNA response elements ที่จำเพาะที่เรียกว่า PPAR response elements (PPRE) ใน promoter region ของยีนเป้าหมาย
2. Transrepression PPARs สามารถยับยั้ง gene transcription โดยรบกวน signal-transduction pathway ของ NF- κ B, TRE, ISGF-RE (interferon-stimulated gene factor responsive element) ซึ่งเป็นเหตุผลที่ PPARs มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ และกระบวนการนี้ไม่ต้องพึ่ง DNA

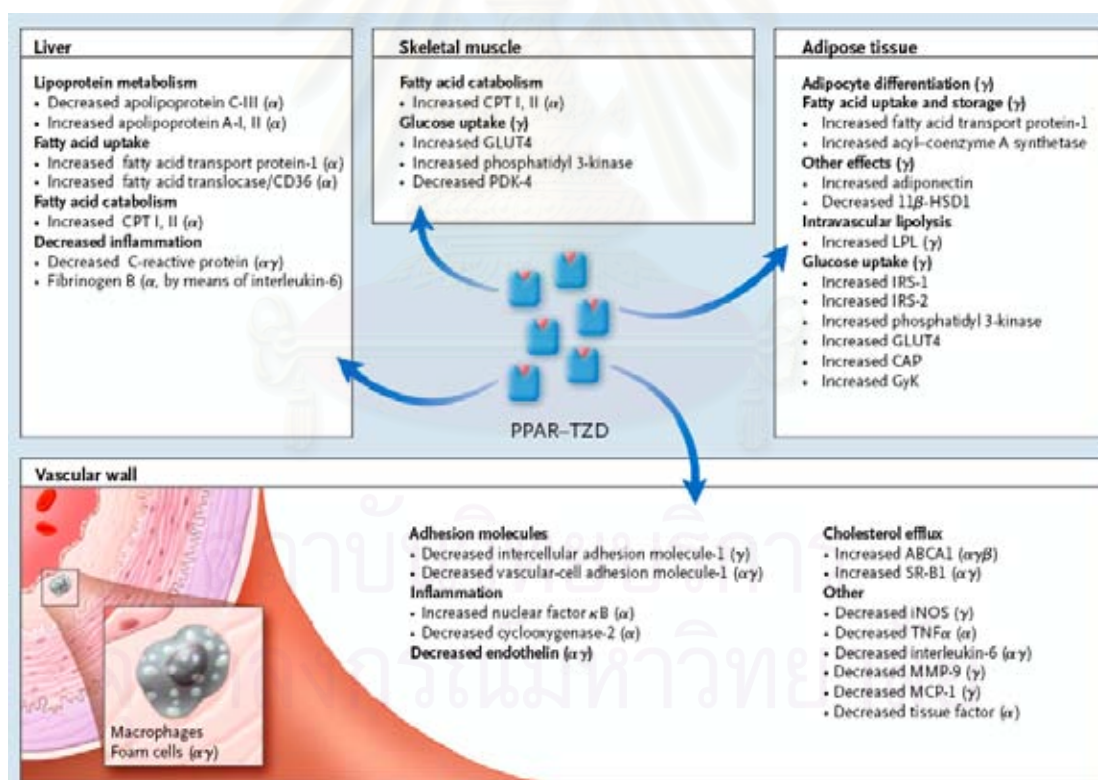


รูปที่ 2.8 แสดงกลไกทางโมเลกุลในการตอบสนองทางชีวภาพของยากกลุ่ม TZDs

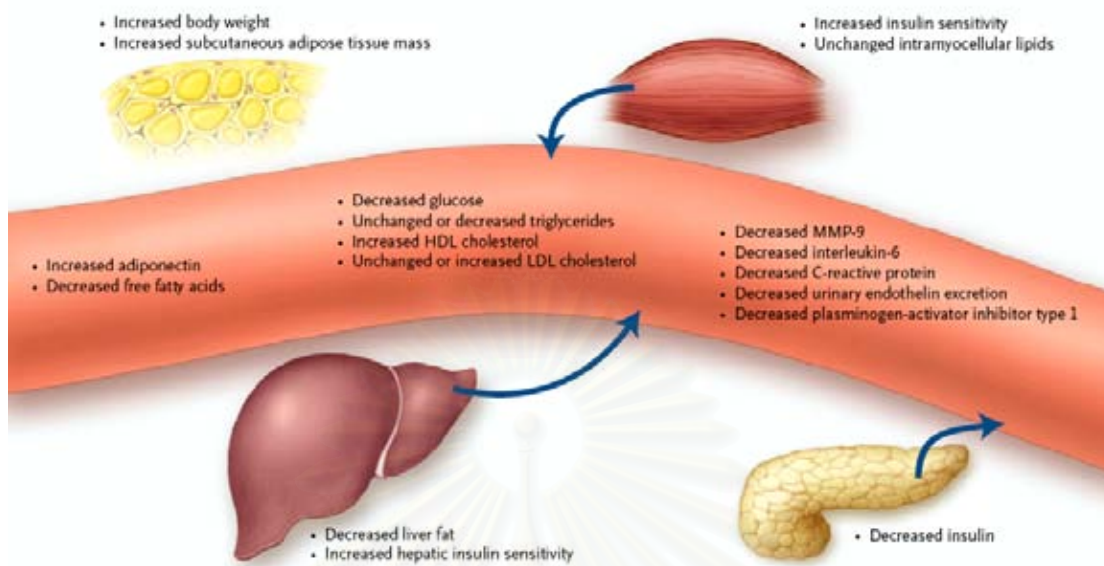
PPAR α พบได้ในตับ หัวใจ กล้ามเนื้อและผนังของหลอดเลือดต่าง ๆ ยาในกลุ่ม fibrates เช่น fenofibrate, bezafibrate และ gemfibrozil มีฤทธิ์กระตุ้น PPAR α (PPAR α agonists) ทำให้เกิดการเผาผลาญกรดไขมันและยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (รูปที่ 2.9) มีหลักฐานพบว่า PPAR α agonists สามารถป้องกันและยับยั้งกระบวนการ atherosclerosis ในหนูทดลองและในคนได้

PPAR δ พบได้ในปริมาณต่ำ ๆ ได้เกือบทุกอวัยวะ แต่พบมากในผิวหนัง สมองและเนื้อเยื่อไขมัน ในหนูทดลองที่ถูกทำลาย PPAR δ ไป (PPAR δ null mice) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงคือมีการหายของแผลซ้ำกว่าปกติและมีการลดลงของการทำงานของระบบประสาท

PPAR γ พบปริมาณมากในเนื้อเยื่อไขมัน พบได้บ้างในเบต้าเซลล์ของตับอ่อน เซลล์ของผนังหลอดเลือดและ macrophage และพบได้ในปริมาณต่ำ ๆ ในเนื้อเยื่อที่มี PPAR α เป็นปริมาณมาก เช่น ตับ หัวใจ และกล้ามเนื้อลาย



รูปที่ 2.9 แสดงตำแหน่งเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ PPAR α และ PPAR γ



รูปที่ 2.10 กลไกในการออกฤทธิ์ของ TZDs ในร่างกายมนุษย์

ตารางที่ 2.7 บทบาทของ PPAR γ

Roles of PPAR γ

- Metabolic: lipid and glucose metabolism
- Non-metabolic
 - Variable role in cell cycle regulation
 - Inhibit cell growth & promote differentiation
 - Decrease inflammation
 - Inhibit ECM accumulation
 - Atherosclerosis
 - Prevent glomerulosclerosis

ไตมี expression ของ PPARs ทั้ง 3 isotype โดยจะพบ PPAR α มากใน proximal tubules และ thick ascending limbs ซึ่ง PPAR α มีบทบาทสำคัญในการควบคุม fatty acid oxidation ภายในเซลล์ การควบคุมความดันโลหิตผ่านการกระตุ้นเอนไซม์ cytochrome P450A และ ยังเกี่ยวข้องกับการรักษาสมดุลของการสร้างและการใช้พลังงานในไตซึ่งอาจจะมีบทบาทในการ ป้องกันการเกิด ischemia/reperfusion injury ของไตในบริเวณดังกล่าวได้ (3) ส่วน PPAR β/δ นั้น สามารถได้ทั่วไปในทุก ๆ segment ของ nephron แต่ยังไม่ทราบบทบาทที่ชัดเจน

ท่อไตบริเวณ medullary collecting ducts เป็นบริเวณที่สามารถพบ PPAR γ ได้มากที่สุด ซึ่ง PPAR γ ในบริเวณนี้อาจจะมีบทบาทในการกระตุ้นการดูดกลับของน้ำและเกลือแร่ทำให้เกิดการ คั่งของน้ำและเกลือตามมาได้ นอกจากนี้ยังสามารถพบ PPAR γ ได้ใน glomeruli ทั้งใน endothelial cells และ mesangial cells (52) โดย Asano และคณะ ใช้วิธี reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) และ Western blot ยืนยันว่ามี mRNA และโปรตีนของ PPAR γ ใน mesangial cells ของหนูที่เพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง ส่วน Routh และคณะ ใช้วิธี RT-PCR ยืนยัน ว่ามี mRNA ของ PPAR γ ใน mesangial cells ของหนูที่เพาะเลี้ยงในหลอดทดลอง (8) และ Zheng และคณะ ใช้วิธี RT-PCR และ Western blot ยืนยันว่ามี mRNA และโปรตีนของ PPAR γ ใน mesangial cells ของหนูที่เพาะเลี้ยงในหลอดทดลองและใน glomeruli ของหนูที่เป็นเบาหวาน (13) ซึ่ง mesangial cells นี้มีบทบาทสำคัญในการเกิดความเสื่อมของไตโดยการ proliferation และ transdifferentiation ไปเป็น myofibroblast ของ mesangial cells รวมถึงการสร้างและหลั่ง TGF- β 1 ตลอดจน extracellular matrix เพิ่มขึ้น (9) จึงมีการศึกษาผลของการกระตุ้น PPAR γ ต่อการเกิด โรคไตเรื้อรังอย่างกว้างขวาง

2.4 ยาในกลุ่มไทอะโซลิดีนไดโอนกับโรคไต

ยา thiazolidinediones (TZDs) เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยออกฤทธิ์เป็น insulin sensitizers นอกจากนี้ยังมีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้ในการรักษาโรคอื่น ๆ เช่น AIDS lipodystrophy, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) จนถึงปัจจุบันมียาที่อยู่ในกลุ่มนี้ 5 ตัว คือ ciglitazone, englitazone, troglitazone, rosiglitazone และ pioglitazone แต่ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า ciglitazone และ englitazone มีผลข้างเคียงมากจึงจำเป็นต้องยุติการศึกษาไว้เพียง สัตว์ทดลองไม่มีการศึกษาในมนุษย์ ยา troglitazone เป็น thiazolidinedione ตัวแรกที่ผ่านการ ศึกษาจนสามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ในสหรัฐอเมริกาและในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี ค.ศ.

1997 ต่อมา rosiglitazone และ PGZ ก็ได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยในปี ค.ศ.1999 แต่ troglitazone ก็ถูกถอนออกจากตลาดในปี ค.ศ.2000 เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือเป็นพิษต่อตับ ปัจจุบันจึงมียากลุ่มนี้เพียง 2 ตัวที่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยได้คือ rosiglitazone และ pioglitazone (PGZ)

2.4.1 ยาในกลุ่ม TZDs กับโรคไตจากเบาหวาน (54-57)

ในปี ค.ศ.1998 Imano และคณะ รายงานการศึกษาผลของการให้ยา troglitazone 400 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยา metformin 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria จำนวน 30 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วย 17 รายได้รับยา troglitazone ผู้ป่วยอีก 13 รายได้รับยา metformin ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงพอ ๆ กัน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา troglitazone มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin จะมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา Nakamura และคณะ รายงานการศึกษาผลของการให้ยา PGZ 30 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยา glibenclamide 5 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยา voglibose 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria จำนวน 45 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มละ 15 รายด้วยการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับยา PGZ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยา glibenclamide และผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 ได้รับยา voglibose ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา PGZ มีปริมาณอัลบูมินและ endothelin-1 ในปัสสาวะลดลง แต่ผู้ป่วยที่ได้รับยา glibenclamide และ voglibose จะมีปริมาณอัลบูมินและ endothelin-1 ในปัสสาวะไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา ผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มมีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ในเลือดลดลงพอ ๆ กัน (54) ต่อมา Nakamura และคณะ รายงานการศึกษาผลของการให้ยา troglitazone 400 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยา glibenclamide 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 เดือน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria จำนวน 16 ราย และผู้ป่วยในระยะ macroalbuminuria จำนวน 16 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยแต่ละระยะออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 8 รายด้วยการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งได้รับยา troglitazone ส่วนผู้ป่วยอีกกลุ่มได้รับยา glibenclamide ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา troglitazone และผู้ป่วยที่ได้รับยา glibenclamide มีระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ในเลือดลดลงพอ ๆ กัน ผู้ป่วยในระยะ microalbuminuria ที่ได้รับยา troglitazone มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา glibenclamide จะมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่าง

จากก่อนได้รับยา ส่วนผู้ป่วยในระยะ macroalbuminuria จะมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยาทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา troglitazone และผู้ป่วยที่ได้รับยา glibenclamide (55) อีกการศึกษาหนึ่ง Nakamura และคณะ ศึกษาผลของการให้ยา PGZ 30 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน เทียบกับ placebo ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria จำนวน 28 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 14 รายด้วยการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับยา PGZ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับ placebo ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา PGZ มีปริมาณอัลบูมินและจำนวน podocytes ในปัสสาวะลดลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จะมีปริมาณอัลบูมินและจำนวน podocytes ในปัสสาวะไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา (56) แต่ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา PGZ มีระดับน้ำตาลในเลือด และ HbA1c ลดลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ระดับน้ำตาลในเลือด และ HbA1c จะเท่าเดิม ผลในการลดปริมาณอัลบูมินและจำนวน podocytes ในปัสสาวะอาจเกิดจากการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้นไม่ใช่ผลจากยา PGZ โดยตรง

และในปี ค.ศ. 2003 Bakris และคณะ รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 203 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยการสุ่ม (randomization) ผู้ป่วย 104 รายได้รับยา rosiglitazone 8 มิลลิกรัมต่อวัน ผู้ป่วยอีก 99 รายได้รับยา glyburide แต่เนื่องจากการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักในการประเมินความปลอดภัยต่อระบบหัวใจของยา rosiglitazone ข้อมูลการประเมินในแง่อื่น ๆ โดยเฉพาะการประเมินโรคไตจากเบาหวานจึงอาจจะไม่ครบถ้วน การวิเคราะห์ผลของยาต่อโรคไตจากเบาหวานอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วยเพียง 57 รายในกลุ่มที่ได้รับยา rosiglitazone และผู้ป่วยเพียง 64 รายในกลุ่มที่ได้รับยา glyburide ซึ่งมีผลการตรวจหาปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะทั้งเมื่อก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 52 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ก่อนได้รับยาผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา rosiglitazone 14 รายมี microalbuminuria และผู้ป่วยอีก 43 รายมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะปกติ (normoalbuminuria) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา glyburide 16 รายมี microalbuminuria และผู้ป่วยอีก 47 รายมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะปกติ หลังได้รับยา 52 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับยา rosiglitazone มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา glyburide จะมีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะไม่แตกต่างจากก่อนได้รับยา ทั้งนี้ผู้ป่วย microalbuminuria ที่ได้รับยา rosiglitazone ถึงร้อยละ 43 (6 รายจาก 14 ราย) ที่ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงจนอยู่ในระดับปกติ ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา glyburide เพียงร้อยละ 6 (1 รายจาก 16 ราย) ที่ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงจนอยู่ในระดับปกติ ส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะปกติที่ได้รับยา rosiglitazone มีเพียงร้อยละ 7 (3 รายจาก 43 ราย) ที่ปริมาณอัลบูมินใน

ปัสสาวะเพิ่มขึ้นจนกลายเป็น microalbuminuria ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับยา glyburide ถึงร้อยละ 11 (5 รายจาก 47 ราย) ที่ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพิ่มขึ้นจนกลายเป็น microalbuminuria แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.051$) (57)

แม้ว่าการศึกษาทางคลินิกทั้งหมดที่กล่าวมานี้ ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก มีระยะเวลาในการศึกษาไม่นาน แต่ผลการศึกษาสารบ่งชี้ว่ายา thiazolidinediones สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะ microalbuminuria ได้โดยไม่ขึ้นกับผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ยาในกลุ่มนี้จึงน่าจะมีบทบาทในการชะลอความเสื่อมของไตจากโรคเบาหวาน

2.4.2 ยาในกลุ่ม TZDs กับโรคไตที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวาน (58-61)

ยังไม่มีรายงานการใช้ยากกลุ่ม TZDs ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เกิดจากโรคเบาหวาน มีเพียงการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง โดยในปี ค.ศ. 2001 Ma และคณะได้ทำการศึกษาในหนู Sprague Dawley เพศผู้ที่ได้ตัดเนื้อไตออกไป 5 ใน 6 ส่วน (5/6 nephrectomized) ซึ่งเป็น model ในการเกิดความเสื่อมของไตที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวาน พบว่าหนูในกลุ่มที่ได้รับยา troglitazone เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ระดับครีอะตินิน และ glomerulosclerosis จากการตรวจทางพยาธิวิทยา (มีการลดลงของการแสดงออกของ PAI-1 และ TGF- β) น้อยกว่าหนูในกลุ่มควบคุม ผลของการศึกษานี้เป็นหลักฐานที่แสดงว่ายา TZDs อาจจะสามารถป้องกันและชะลอความเสื่อมของไตที่เกิดจาก common mechanism ในโรคไตเรื้อรังชนิดต่าง ๆ ได้ (58)

ในปี ค.ศ. 2003 Sivarajah (61) และคณะทำการศึกษาในหนูใน model ของ renal ischemia/reperfusion injury พบว่าการให้ rosiglitazone และ ciglitazone สามารถลดภาวะ renal dysfunction และ injury ใน model ของ renal ischemia/reperfusion injury โดยเกิดจากกลไกที่ยาไปลดการแสดงออกของ ICAM-1, ลด PMN infiltration ใน renal tissue และ ลด oxidative stress และในปี ค.ศ. 2004 Yoshimura (62) และคณะแสดงให้เห็นว่ามีการแสดงออกของ PPAR- γ มากขึ้นใน model ของ renal ischemia/reperfusion injury

ในปี ค.ศ. 1995 Bunchanan และคณะ (63) ศึกษาพบว่า PGZ มีผลโดยตรงต่อหลอดเลือด โดยมีฤทธิ์ยับยั้ง calcium uptake ของ vascular smooth muscle ทำให้มีผลลดความดันโลหิตโดยไม่ขึ้นกับผลของ insulin sensitivity และในปี ค.ศ. 2002 Arima และคณะ (64) แสดงให้เห็นว่ายา troglitazone สามารถขยาย afferent arteriole และ efferent arteriole โดยการยับยั้ง calcium influx ทำให้ intraglomerular capillary pressure ลดลงและโปรตีนในปัสสาวะลดลง

ในปี ค.ศ. 2003 Haraguchi (65) และคณะทำการศึกษาในหนูใน model ของ crescentic glomerulonephritis โดยนำหนูทดลองมาฉีด rabbit anti-rat glomerular basement membrane antibody เข้าไป พบว่าหนูกลุ่มที่ได้ troglitazone หรือ PGZ มีโปรตีนในปัสสาวะลดลงและมี crescent formation น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา แต่การให้ bezafibrate ซึ่งเป็น PPAR α activator ไม่สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและ crescent formation ได้ ผลทางพยาธิวิทยาพบว่า troglitazone และ PGZ สามารถหยุดยั้งการชุมนุมกันของ monocyte/macrophage และ CD8-positive cells ใน glomeruli

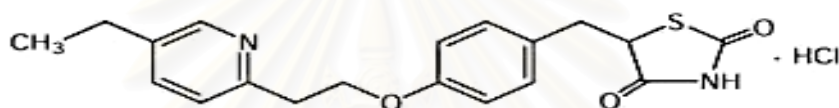
ในปี ค.ศ. 2004 Zafiriou และคณะ (66,67) ทำการศึกษาโดยนำ proximal tubular cells จากไตของตัว opossum มาเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองและให้สัมผัสกับ LDL, albumin และ PGZ พบว่าการให้ PGZ สามารถเพิ่ม albumin uptake ในเซลล์ได้ และการเพิ่มการดูดซึมของ albumin นี้ไม่ทำให้ inflammatory markers หรือ profibrotic markers เพิ่มขึ้น แต่ในกรณีที่เซลล์สัมผัสกับ LDL ทำให้ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) และ TGF- β 1 เพิ่มขึ้น ซึ่งทั้ง MCP-1 และ TGF- β สามารถลดลงได้ถ้าให้ร่วมกับ PGZ แต่ในทางตรงข้ามเซลล์ท่อไตที่สัมผัสกับ albumin ก็จะมี albumin uptake เพิ่มขึ้นร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ MCP-1, TGF- β 1 และ NF- κ B transcriptional activity ซึ่งผลเสียเหล่านี้ไม่ดีขึ้นเมื่อให้ PGZ ผลของการศึกษานี้เป็นหลักฐานที่แสดงว่าภาวะไขมันสูงทำให้เกิดภาวะไตเสื่อมและสามารถแก้ไขได้ด้วยการให้ยา PGZ และการที่เซลล์ท่อไตสัมผัสกับ โปรตีนจะทำให้เกิดไตเสื่อมซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้ PGZ อีกการ ศึกษา หนึ่งของ Zafiriou และคณะ ทำในปี ค.ศ. 2005 (68) โดยทำการศึกษาบทบาทของ PPAR γ agonists กับ extracellular matrix turnover โดยนำ human cortical fibroblast แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้และไม่ได้ PGZ พบว่ากลุ่มที่ได้ PGZ มีการลดลงของ type IV collagen, fibronectin, MMP-9 activity, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) และ TIMP-2 ซึ่งผลดีเหล่านี้ไม่ได้ขึ้นกับ TGF- β 1 ในการศึกษาแล้วยังพบว่า cortical fibroblast ที่สัมผัสกับกลูโคสปริมาณสูงจะมีการสร้าง type IV collagen ออกมามากขึ้นและการให้ PGZ สามารถลดการสร้าง type IV collagen ได้ การศึกษานี้จึงแสดงให้เห็นว่าการให้ PGZ ใน human cortical fibroblast มีผล antiproliferative และมีการลดลงของการสร้าง extracellular matrix โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการลดลงของ tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) activity และการให้ PPAR γ agonists สามารถลด tubulointerstitial fibrosis โดยไม่ขึ้นกับระดับน้ำตาล

โดยสรุปยังไม่มีการศึกษาการใช้ยากกลุ่ม TZDs ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวาน แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา TZDs สามารถป้องกันและชะลอความเสื่อมของไตในโรคไต

ชนิดต่าง ๆ นอกเหนือจากโรคไตจากเบาหวานไม่ว่าจะเป็นกรณีของ glomerulonephritis, glomerulosclerosis และ ischemic/reperfusion injury

2.5 ยา Pioglitazone (PGZ)

ยา PGZ เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวหนึ่งในกลุ่ม TZDs (69) มีสูตรโครงสร้าง ดังในรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.11 สูตรโครงสร้างของยา PGZ (69)

ยา PGZ ออกฤทธิ์เพิ่มการตอบสนองต่ออินซูลิน (insulin sensitizer) ผ่านการกระตุ้น PPAR γ สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดภาวะ hyperinsulinemia (70, 71) รวมถึงลดระดับ triglyceride และเพิ่มระดับ HDL cholesterol ในเลือด (72) ซึ่งผลต่อไขมันนี้บางส่วนอาจมาจากการกระตุ้น PPAR α โดยตรงด้วย

2.5.1 ข้อบ่งใช้

ยา PGZ ใช้สำหรับควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยอาจใช้ยาตัวเดียว (monotherapy) หรืออาจจะใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่นได้ เช่น sulfonylurea, metformin และยาฉีดอินซูลิน (combination therapy) โดยเมื่อให้ยา PGZ ตัวเดียวจะสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ประมาณ 30 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและลด HbA1c ลงได้ประมาณ 1 ถึง 2% (69) ขนาดที่แนะนำคือ 15 หรือ 30 มิลลิกรัมวันละครั้ง และอาจเพิ่มขนาดได้สูงสุดเป็น 45 มิลลิกรัมวันละครั้งได้ ในกรณีที่ใช้ยาตัวเดียวและยังควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ไม่ดี (69,73)

2.5.2 เกสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

ยา PGZ ที่รับประทานจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีโดยไม่ถูกรบกวนด้วยอาหาร ระดับยาในเลือดจะขึ้นสูงสุดที่เวลา 2.5 ถึง 3 ชั่วโมง โดยมีระดับยาสูงสุดประมาณ 0.7 มิลลิกรัมต่อลิตรเมื่อรับประทานยา PGZ ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันและประมาณ 1.7 มิลลิกรัมต่อลิตรเมื่อรับประทานยา PGZ ในขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน ยา PGZ ในเลือดจะจับอยู่กับโปรตีนมากกว่าร้อยละ 99 โดยจะมี volume of distribution ประมาณ 0.63 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ยาส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 99 จะถูกทำลายที่ตับโดยอาศัย cytochrome P450 และจะขับออกทางไตประมาณร้อยละ 20-30 ในรูปของ conjugated และ unconjugated โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการขับยา (elimination half-life) ประมาณ 3 ถึง 5 ชั่วโมง (69,73) (ตารางที่ 2.6)

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา PGZ ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงโดย Budde และคณะ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (creatinine clearance มากกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) 6 ราย ผู้ป่วยที่มีไตวายปานกลาง (creatinine clearance 30 ถึง 60 มิลลิลิตรต่อนาที) 9 ราย และผู้ป่วยที่มีไตวายรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที) 12 ราย พบว่าในผู้ป่วยไตวายจะมี elimination half-life ของยา PGZ ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ส่วน area under the plasma concentration-time curve (AUC) ของยา PGZ และอนุพันธ์ (metabolites) ในผู้ป่วยที่มีไตวายรุนแรงจะต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ทั้งผู้ป่วยทุกกลุ่มมีอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนไม่แตกต่างกัน (74,75) ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับลดขนาดของยา PGZ ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง

ตารางที่ 2.8 คุณสมบัติและเภสัชจลนศาสตร์ของยา PGZ (69)

Indications		
Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus		
Mechanism of action		
Antihyperglycemic	Activates nuclear PPAR- γ	
Dosage and administration		
Usual dosage in clinical trials	15 to 45 mg/day	
Route of administration	Oral	
Frequency of administration	Once daily	
Pharmacokinetic profile (steady state in young healthy adults)		
	15 mg/day	30 mg/day
Absorption	Almost complete	
Peak plasma concentration (mg/L)	0.7	1.7
Time to peak plasma concentration (hours)	2.5	3
Area under the plasma concentration-time curve to 24 hours after administration (mg/L.h)	4.8	15.3
Protein binding	>99%	
Elimination half-life (hours)	3.3	4.9
Metabolism	Hepatic	(predominantly via cytochrome P450 enzymes)
Adverse events		
Most frequent or clinically relevant	Edema, upper respiratory tract infection, headache, sinusitis Hypoglycemia only in combination with insulin or sulfonylurea	

2.5.3 ผลข้างเคียง (adverse reaction)

ผลข้างเคียงของยา PGZ ที่พบได้บ่อย (ตารางที่ 2.9) ได้แก่ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน บวมจากการคั่งของน้ำและเกลือโดยเฉพาะเมื่อได้ยาร่วมกับยา sulfonylurea

หรืออินซูลิน และน้ำตาลในเลือดต่ำซึ่งจะพบเฉพาะเมื่อได้รับร่วมกับ sulfonylurea หรืออินซูลิน (69,73)

ส่วนพิษต่อตับ (idiosyncratic hepatotoxicity) ซึ่งพบในยา troglitazone นั้นพบได้น้อยมากในยาPGZ พบผู้ป่วยที่ได้รับยาPGZมีระดับ transaminases ในเลือดสูงขึ้น (มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ) เพียงร้อยละ 0.26 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo จะพบได้ร้อยละ 0.25 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาPGZในผู้ป่วยที่มีโรคตับ (ระดับ transaminases ในเลือดมากกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ) และแนะนำให้ตรวจการทำงานของตับก่อนที่จะเริ่มยาPGZและติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อยทุก 2 เดือน (69,73)

ตารางที่ 2.9 ผลข้างเคียงของยาPGZ (73)

Incidence	Adverse Reactions
>10%	Weight gain Respiratory: Upper respiratory tract infection (13%)
1% to 10%	Cardiovascular: Edema (5%) (in combination trials with sulfonylureas or insulin, the incidence of edema was as high as 15%) Central nervous system: Headache (9%) , fatigue (4%) Endocrine & metabolic: Aggravation of diabetes mellitus (5%) , hypoglycemia (range 2% to 15% when used in combination with sulfonylureas or insulin) Hematologic: Anemia (1%) Neuromuscular & skeletal: Myalgia (5%) Respiratory: Sinusitis (6%) , pharyngitis (5%)
<1%	Congestive heart failure, elevated CPK, elevated transaminases, hepatic failure (very rare) , hepatitis

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 ประชากร

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ ที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน

3.1.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อไตที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 2) มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน

3.1.3 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- 1) เป็นผู้ป่วยไตเสื่อมที่เกิดจากโรคเบาหวาน (Diabetic nephropathy) หรือเป็นโรคเบาหวาน
- 2) ผู้ป่วยกำลังได้ prednisolone ในขนาดสูงมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug)
- 3) เคยได้รับยาในกลุ่ม TZDs ภายในระยะเวลา 3 เดือน
- 4) มีภาวะตับอักเสบ หรือมีระดับ SGPT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ หรือมีภาวะตับแข็ง
- 5) มีภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรง NYHA class III – IV
- 6) Hct <30%

3.1.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาโดย Park และคณะ (44) พบว่าผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอมีค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเท่ากับ 2.1 กรัมต่อวัน มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.70 กรัมต่อวัน

กำหนด $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, ความแตกต่างของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (D) = 0.7

$$Z\alpha = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two-tailed)}$$

$$Z\beta = Z_{0.10} = 0.84$$

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \sigma^2}{D^2}$$

D = ความแตกต่างของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

σ^2 = variance of difference เนื่องจากไม่ทราบ ค่าเบี่ยงเบน
มาตรฐานหลังการรักษาจึงใช้ กำลังสองของค่าเบี่ยงเบน
มาตรฐานแทน

แทนค่า

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 (0.7)^2}{(0.7)^2} = 8$$

ดังนั้นการศึกษานี้จะใช้ขนาดตัวอย่าง 8 คน โดยเป็นการเปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา

PGZ

3.2 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

3.2.1 ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรหลัก ในการเปรียบเทียบผลของทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่

- 1) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
- 2) Creatinine clearance
- 3) ปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะ
- 4) ระดับครีอะตินินในเลือด

ตัวแปรที่ต้องควบคุม เพื่อไม่ให้มีอิทธิพลต่อตัวแปรหลัก ได้แก่

- 1) ระดับน้ำตาลในเลือดเวลากลางอาหาร (fasting plasma glucose)
- 2) น้ำหนักตัว
- 3) ความดันโลหิต
- 4) ระดับ SGOT, SGPT

5) Hct

3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

- 1) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ระดับครีอะตินินในเลือด ปริมาณครีอะตินินในปัสสาวะ ค่า Creatinine clearance ทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 2) Hct ,ALT ระดับน้ำตาลในเลือดเวลางดอาหาร (fasting plasma glucose) ทำการตรวจโดยห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- 3) ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ ทำการตรวจด้วยวิธีอีไลซ่า (ELISA) โดยใช้ชุดตรวจ Duoset[®] ELISA development system human TGF- β 1 immunoassay ของบริษัท R&D Systems ซึ่งใช้วิธี sandwich enzyme immunoassay โดยการ coat plate (96-well plate) ด้วย capture antibody แล้วนำมา incubate ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นจึงนำ urine 100 μ l ใส่ลงไป ใน plate ร่วมกับ detection antibody และ substrate แล้วนำไปอ่านผล
- 4) ความดันโลหิต วัดโดยผู้ทำการวิจัยโดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตแบบปรอทซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว
- 5) น้ำหนักตัววัดโดยผู้ทำการวิจัยโดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตแบบอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว

3.2.3 การคำนวณ (Calculations)

- 1) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
 - a. คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยใช้สูตร

$$24\text{-hr urine protein (g/day)} = [\text{Upro (mg/dl)} / 1000] \times [\text{V (ml/day)} / 100]$$

- b. คำนวณสัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับของครีอะตินินในปัสสาวะ (UPCR) โดยใช้สูตร

$$\text{UPCR} = \text{Upro (mg/dL)} / \text{Ucr (mg/dL)}$$

2) ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ คำนวณโดยนำระดับ TGF- β 1 ในปัสสาวะมาเทียบกับระดับครีอะตินินในปัสสาวะ (หลักการเดียวกับ UPCR) โดยใช้สูตร

$$\text{ปริมาณ TGF-}\beta\text{1 ในปัสสาวะ (pg/mgCr หรือ ng/gCr) =} \\ \text{[ระดับ TGF-}\beta\text{1 ในปัสสาวะ (pg/ml) x 100] / ระดับครีอะตินินในปัสสาวะ (mg/dL)}$$

3) Creatinine clearance และ GFR

- a. คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
- b. คำนวณจากระดับครีอะตินินในเลือดโดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault ดังนี้

Cockcroft-Gault Equation:

$$\text{Ccr} = \{ (140 - \text{age}) \times \text{weight} / (72 \times \text{Scr}) \} \times 0.85 \text{ if female}$$

3.3 สิ่งแทรกแซง (Intervention)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาก่อนและหลังให้ยา PGZ ในขนาดคงที่ 30 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน โดยในระหว่างการศึกษาจะมีการปรับเปลี่ยนชนิดของยาและขนาดยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้เป็นประจำให้น้อยที่สุด

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะเป็นข้อมูลพื้นฐานในครั้งแรก และนัดผู้ป่วยมาตรวจทุกเดือนเป็นเวลา 3 เดือน โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล บันทึกข้อมูล และตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูลเพื่อให้ได้ครบถ้วนตามจำนวนที่ต้องการ และนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ทดสอบความแตกต่างของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ, creatinine clearance, ปริมาณ TGF- β ในปัสสาวะหลังการให้ยา PGZ โดยเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา โดยใช้ paired T-test



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 8 ราย อายุระหว่าง 27 ถึง 67 ปี เป็นผู้ป่วยเพศชาย 2 ราย เพศหญิง 6 ราย ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนได้รับยา PGZ อยู่ระหว่าง 1 เดือน ถึง 117 เดือน (โดยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 16.5 เดือน) ผู้ป่วย 3 รายใน 8 รายมีความดันโลหิตสูงและได้รับยาลดความดันโลหิตที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB (ตารางที่ 4.1)

ผู้ป่วยทั้งหมด 8 รายมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต เป็นแบบ mesangial proliferative glomerulonephritis และมีการติด IgA โดดเด่นกว่า Ig ชนิดอื่น ๆ ผู้ป่วย 6 ใน 8 รายมี global sclerosis น้อยกว่าร้อยละ 25 ของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด ผู้ป่วย 2 ใน 8 รายมี global sclerosis มากกว่าร้อยละ 25 ของจำนวนโกลเมอรูลัสทั้งหมด (25% และ 71% ตามลำดับ) ผู้ป่วย 3 ใน 8 ราย มี crescent formation (ตารางที่ 4.2)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

เพศ (ชาย:หญิง)	2:6
อายุ (ปี)	40.3 (13.5)
ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนถึงได้รับยา PGZ (เดือน)	16.5 (1-117)
จำนวนมีความดันโลหิตสูง (%)	37.5
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	74.0 (19.3)
ความดันโลหิตเฉลี่ย (มิลลิเมตรปรอท)	97.5 (12.4)
Cr (mg%)	1.3 (0.7)
Hct (%)	41.1 (6.3)
FBS (mg%)	96.6 (16.4)
AST (IU/ml)	21.8 (8.0)

ข้อมูลแสดงเป็นค่า mean (SD) ยกเว้นระยะเวลาที่เป็นแสดงเป็นค่า median

ตารางที่ 4.2 พยาธิสภาพของไตของผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

Renal Pathology	จำนวน (N=8)
- Mesangial proliferative GN	8
- Global sclerosis < 25%	6
- Global sclerosis > 25%	2
- Cellular crescent	3

4.2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา PGZ ต่อน้ำหนักตัว ความดันโลหิต ค่า Hct, FBS, BUN, Cr, AST

ตารางที่ 4.3 ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักตัว, ความดันโลหิตเฉลี่ย, ค่า Hct, FBS, BUN, Cr, AST ก่อนและหลังให้ยา PGZ

	Before	After	P value
BW (kg)	74.04 (52-112.5)	77.44 (54.6-117)	0.009*
MAP (mmHg)	97.46 (90.7-123.3)	97.92 (88.7-104.7)	NS
Hct (%)	41.13 (31-51)	39.38 (32-50)	0.04*
FBS (mg/dL)	96.63 (78-133)	88.50 (74-118)	NS
BUN (mg/dL)	21.25 (8-82)	19.25 (10-55)	NS
Cr (mg/dL)	1.29 (0.8-3)	1.38 (0.8-3.6)	NS
AST (IU/L)	21.75 (12-38)	22.38 (15-30)	NS

ข้อมูลแสดงเป็นค่า mean (min-max)

หลังจากได้รับยา 12 สัปดาห์ ระดับความดันโลหิตเฉลี่ย (mean arterial pressure) , ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร, BUN, พลาสมาครีอะตินิน, AST ไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) แต่พบว่าน้ำหนักตัวและค่าความเข้มข้นของเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.009$ และ $p=0.04$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.3)

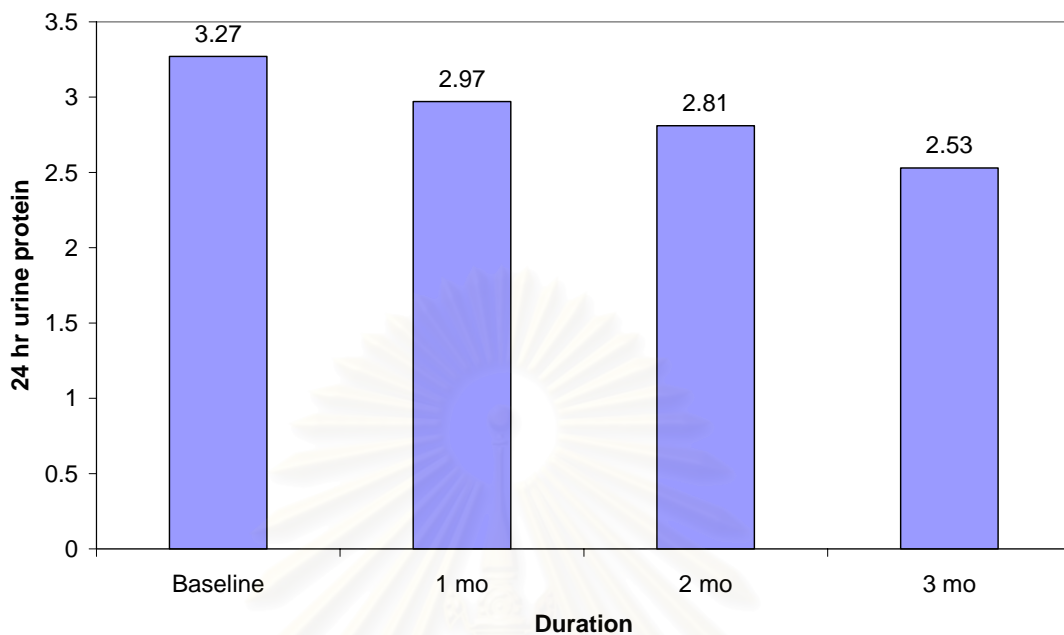
4.3 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา PGZ ต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

หลังจากผู้ป่วยได้รับยา PGZ มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงลดลงจาก 3.27 กรัมต่อวัน เป็น 2.53 กรัมต่อวัน (p value 0.06) หรือ ลดลงคิดเป็นร้อยละ 22.6 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา PGZ และ UPCR ลดลงจาก 2.62 กรัมต่อวัน เป็น 1.85 กรัมต่อวัน (p value 0.004) ลดลงคิดเป็นร้อยละ 29 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา PGZ (ตารางที่ 4.4 และรูปที่ 4.1, 4.2)

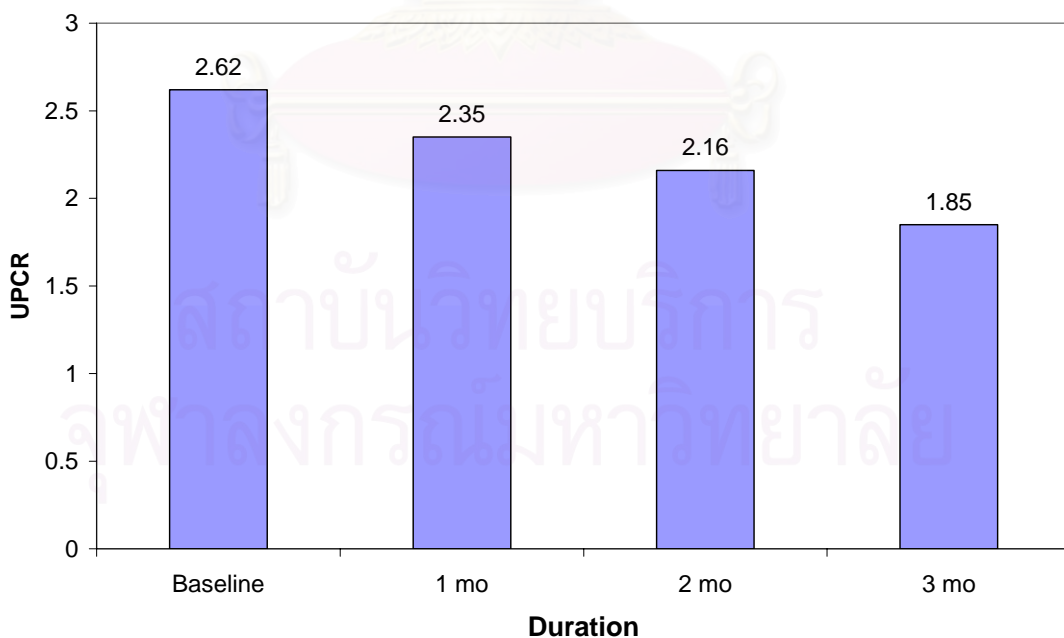
ตารางที่ 4.4 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ค่า creatinine clearance, ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ ก่อนและหลังได้รับยา PGZ

Parameters	Before	After	%Change	P value
24-hr urine protein (g/day)	3.27 (0.94-6.88)	2.53 (0.13-5.05)	-22.6%	0.06
UPCI	2.62 (1.12-4.61)	1.85 (0.09-3.36)	-29.4%	0.004*
Creatinine clearance (ml/min)	76.56 (32.6-123.9)	84.34 (37.4-128.2)	+10.2%	NS
Cockcroft-Gault CCr (ml/min)	82.77 (37.4-170.2)	83.65 (33.0-177.8)	+1.1%	NS
Urinary TGF- β 1 level	424.18 (206.1-673.8)	383.44 (140.5-631.7)	-9.6%	NS

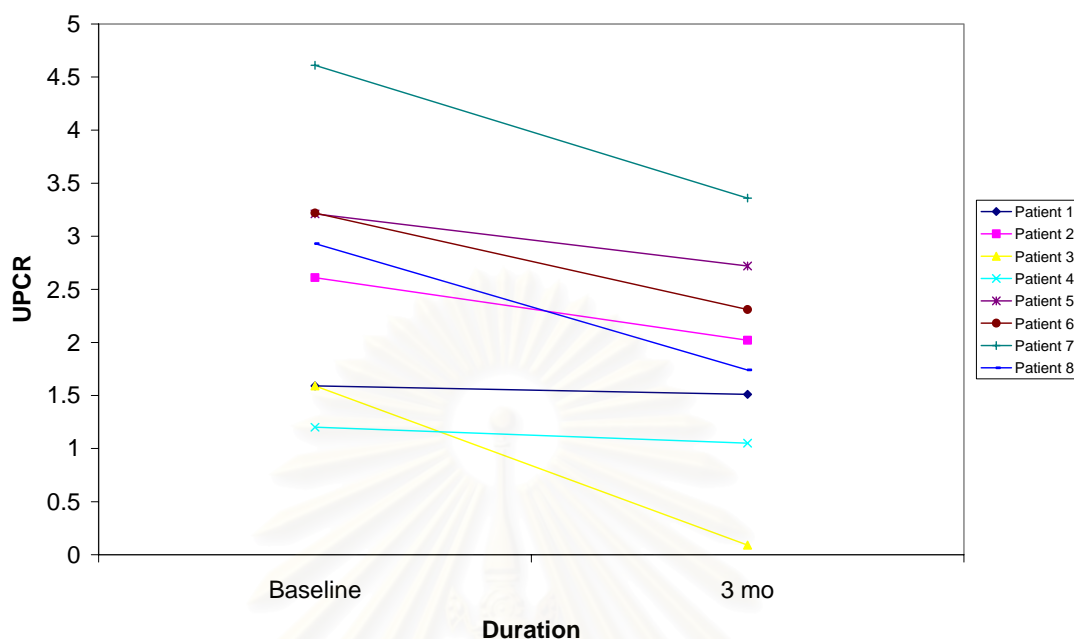
ข้อมูลแสดงเป็นค่า mean (min-max)



รูปที่ 4.1 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนและหลังให้ยา (p=0.06)



รูปที่ 4.2 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยวัดเป็นอัตราส่วนของโปรตีนและครีอะตินีนก่อนและหลังให้ยา (p=0.004)



รูปที่ 4.3 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยวัดเป็นอัตราส่วนของโปรตีนและครีอะตินินก่อนและหลังให้ยาในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย

4.4 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา PGZ ต่อค่า creatinine clearance

ความเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ทั้งที่คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และสมการของ Cockcroft-Gault ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา PGZ ไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$) (ตารางที่ 4.4)

อย่างไรก็ตามมีข้อน่าสังเกตว่าค่าเฉลี่ยของค่า creatinine clearance ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา PGZ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

4.5 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา PGZ ต่อปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะ

ความเปลี่ยนแปลงของค่า TGF- β 1 ในปัสสาวะของผู้ป่วยหลังได้รับยา PGZ ลดลงร้อยละ 9.6 จาก 424.18 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัมของครีอะตินิน เป็น 383.44 พิโคกรัมต่อมิลลิกรัมของครีอะตินิน โดยไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 4.4)

4.6 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา PGZ

ไม่มีผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษา ผลอันไม่พึงประสงค์จากยา PGZ ที่พบในการศึกษานี้ คือ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น, ภาวะบวม โดยมีผู้ป่วย 4 ใน 8 รายมีอาการบวมที่บริเวณขาทั้งสองข้าง และระดับความเข้มข้นของเลือด (Hct) ต่ำลง ดังแสดงในตารางที่ 4.3 แต่ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง เช่น hepatitis, hepatic failure หรือ congestive heart failure



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า ยา PGZ ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม TZDs

1. สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มี proteinuria มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันได้ในระยะเวลา 3 เดือน
2. ไม่สามารถลดปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มี proteinuria มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวันได้ในระยะเวลา 3 เดือน
3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance หลังจากได้รับยา PGZ ไป 3 เดือน
4. มีอาการข้างเคียงที่สำคัญคือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและความเข้มข้นของเลือดลดลง

5.2 อภิปรายผล

ในการศึกษานี้ ยา PGZ สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอที่มี proteinuria มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อวัน ได้ประมาณร้อยละ 30 การที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากมีผู้ป่วย 1 รายเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาไม่ครบ โดยแสดงให้เห็นจากปริมาณครีอะตินินในปัสสาวะต่อวันน้อยกว่าปกติ เนื่องจากได้มีการควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ เช่น การได้รับยา ACEI/ARB, การปรับ เปลี่ยนการใช้ยาชนิดอื่น ๆ ตลอดจนการศึกษาน้อยที่สุด ดังนั้นผลของการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจึงเป็นผลจากยา PGZ เพียงอย่างเดียว

ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาในกลุ่ม TZDs แต่จากข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองสามารถสันนิษฐานว่าผลในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาในกลุ่ม TZDs อาจเกิดได้จาก 5 กลไกคือ 1). การลด intraglomerular pressure ซึ่งทำให้มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะลดลงคล้ายกับผลจากยาในกลุ่ม ACEI และ ARB เนื่องจากมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาในกลุ่ม TZDs มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดโดยตรง (63, 64) 2). ลด injury ของ podocytes ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการป้องกันไม่ให้มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ เนื่องจากมีการศึกษาโดย Kanjanabuch และคณะ ที่แสดงให้เห็นว่ายา PGZ

สามารถลด apoptosis และ necrosis ของ podocytes ซึ่งสัมพันธ์กับ puromycin aminonucleoside ในหลอดทดลองได้ (76) 3). การเพิ่ม tubular reabsorption ของโปรตีน ซึ่งมีการศึกษาโดย Zafiriou และคณะ ที่แสดงให้เห็นว่ายา PGZ สามารถเพิ่ม albumin uptake ของ proximal tubular cell จากตัว opossum ที่เพาะเลี้ยงในหลอดทดลองได้ (66, 67) 4.) ลดการอักเสบของไต จากการศึกษารายงานของ Haraguchi และคณะ PGZ สามารถหยุดยั้งการชุมนุมกันของ monocyte/macrophage และ CD8-positive cells ใน glomeruli (65) 5). antiproliferative effect และมีการลดลงของการสร้าง extracellular matrix โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการลดลงของ TIMP activity ตามการศึกษาโดย Zafiriou และคณะ (68) อย่างไรก็ตามบทบาทของแต่ละกลไกในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจากยาในกลุ่ม TZDs คงจะต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปก่อนจะได้ข้อสรุป TGF- β เป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคไตเกือบทุกชนิด ปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพในไต การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ ที่ได้รับยา PGZ มีปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะลดลงประมาณร้อยละ 9.6 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณ TGF- β 1 ในปัสสาวะจะเกิดได้เร็วหรือช้าเพียงใด อาจจะเป็นเพราะการศึกษานี้ใช้ระยะเวลาที่น้อยไปจึงเห็นการเปลี่ยนแปลงไม่ชัดเจน

การศึกษานี้จะไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance แต่ไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยา PGZ ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance เนื่องจากการศึกษานี้มีระยะเวลาในการศึกษาค่อนข้างสั้นเพียง 12 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงของ GFR นั้นอาจต้องใช้เวลาเป็นปีจึงจะสามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจน ซึ่งต้องใช้เวลาในการศึกษานานขึ้นจึงจะสรุปผลได้ว่ายา PGZ ไม่สามารถทำให้ GFR เปลี่ยนแปลงได้

โดยสรุปแล้วการศึกษานี้งานวิจัยแรกที่ทำการศึกษาในมนุษย์เพื่อศึกษาผลของยา PGZ ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอโดยใช้วิธีการศึกษาแบบ experimental study without control group พบว่าการให้ยา PGZ สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 29.6

5.3 ข้อเสนอแนะ

การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ (Implication for practice)

ผลสรุปที่ได้จากการวิจัยนี้แม้ว่าผลจะแสดงให้เห็นถึงการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่งานวิจัยนี้เป็นเพียงการวิจัยเริ่มต้น (pilot study) ความชัดเจนของประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะยังไม่ชัดเจนเนื่องจากข้อจำกัดของวิธีการศึกษา

ในงานวิจัยครั้งนี้ประกอบด้วยยา PGZ ยังเป็นยาที่มีราคาสูงการนำยาไปใช้คงต้องคำนึงถึง ประสิทธิภาพและความคุ้มค่าของการใช้ยา (cost-effectiveness)

การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต (Implication for further research)

การทำการศึกษาแบบ Randomized Controlled Trails เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา PGZ จะทำให้สามารถสรุปผลของยา PGZ ในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอได้ชัดเจนขึ้น โดยเพิ่มระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาให้นานขึ้น หรือศึกษาผลที่หลากหลายมากขึ้น เช่น การเจาะตรวจชิ้นเนื้อไต ก่อนและหลังได้รับยา PGZ แล้วนำมาแยกด้วยเทคนิคพิเศษเพื่อดู cytokines, chemokines, growth factor ต่าง ๆ เช่น TGF- β , PAI-1 ก็เป็นอีกวิธีการหนึ่งที่ช่วยยืนยันผลดีของยา PGZ ต่อโรคไตชนิดไอจีเอ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, วิภาวี กิตติโกวิท. "IgA nephropathy" Nephrology. สมชาย เข็มช่อง (บรรณาธิการ) Text and Journal Publication Co., Ltd. พ.ศ. 2547 หน้า 466-91.
2. Hass M. Introduction. Seminars in nephrology 2004; 24 (3) :177-8.
3. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) : novel therapeutic targets in renal disease. Kidney Int 2001; 60 (1) :14-30.
3. Yoshimoto T, Naruse M, Nishikawa M, Naruse K, Tanabe A, Seki T, et al. Antihypertensive and vasculo- and renoprotective effects of pioglitazone in genetically obese diabetic rats. Am J Physiol 1997; 272 (6 Pt 1) :E989-96.
4. Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin- induced diabetic spontaneous hypertensive rat. Metabolism 2002; 51 (4) :403-8.
5. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. Diabetes 2000; 49 (6) :1022-32.
6. Zheng F, Fornoni A, Elliot SJ, Guan Y, Breyer MD, Striker LJ, et al. Upregulation of type I collagen by TGF-beta in mesangial cells is blocked by PPARgamma activation. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 282 (4) :F639-48.
7. Routh RE, Johnson JH, McCarthy KJ. Troglitazone suppresses the secretion of type I collagen by mesangial cells in vitro. Kidney Int 2002; 61 (4) :1365-76.
8. Buckingham RE, Al-Barazanji KA, Toseland CD, Slaughter M, Connor SC, West A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, protects against nephropathy and pancreatic islet abnormalities in Zucker fatty rats. Diabetes 1998; 47 (8) :1326-34.
9. Parameswaran N, Hall CS, Bomberger JM, Sparks HV, Jump DB, Spielman WS. Negative Growth Effects of Ciglitazone on Kidney Interstitial Fibroblasts: Role of PPAR-gamma. Kidney Blood Press Res. 2003; 26 (1) :2-9.

10. Donadio JV and Grande JP. IgA nephropathy. N Eng J Med 2002; 347 (10) :738-48.
11. Fleoge J and Feehally J. IgA Nephropathy: recent developments. J Am Soc Nephrol 2000; 11:2395-2403.
12. Barratt J, Feehally J, Smith AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. Seminars in nephrology 2004; 24 (3) :197-217.
13. Amico GD. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease. Seminars in nephrology 2004; 24 (3) :179-96.
14. Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. Kidney Int 2004; 65:341-355.
15. Giovanni FM, Manno C and Schena FP. An "Evidence-Based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. Am J Kidney Dis 2003; 41 (6) :1129-39.
16. Lai KN, Lai FM, Ho CP, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome : a long-term controlled trial. Clin nephrol 1986; 26:174-80.
17. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P and Ponticelli C. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353 (9156) :883-7.
18. Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult diffuse proliferative IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2000; 35:194-201.
19. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 10:23-33.
20. Woo KT, Edmondson RPS, Yap HK, et al. Effect of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. Clin Nephrol 1987; 27:56-64.
21. Woo KT, Lee GSL, Lau YK, et al. Effects of triple therapy in IgA nephritis : a follow-up study five years later. Clin Nephrol 1991; 36:60-6.

22. Walker RG, Yu SH, Owen JE, et al. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two year prospective trial. Clin Nephrol 1990;34:103-7.
23. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisone and cytotoxics on progressive IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 2002;13:142-8.
24. Lai KN, Lai FM, Vallance-Owen T. A short-term controlled trial of cyclosporin A in IgA nephropathy. Transplant Proc 1998;20 (Suppl 4) :297-303.
25. Bennett W, Walker R, Kincaid-Smith P. Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA) : a 2-year prospective trial. Clin Nephrol 1989;31:128-31.
26. Petterson EE, Rekola S, Berglund L, et al Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids : a prospective, double-blind, randomized study. Clin Nephrol 1994;41:183-90.
27. Donadio JV, Bergtrahl EJ, Oxford KP, et al for the Mayo Nephrology Collaborative Group. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. N Engl J Med 1994;331:1194-9.
28. Donadio JV, Grande JP, Bergstrahl EJ, Dart RA, Larson TS, Spencer DC. for the Mayo Nephrology Collaborative Group. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. J Am Soc Nephrol 1999;10:1772-7.
29. Levey AS. Nondiabetic Kidney Disease. N Engl J Med 2002 Nov;347 (19) :1505-11.
30. Wilmer WA, Rovin BH, Herbert CJ, RAO SV, Kumor K, Herbert LA .Management of Glomerular Proteinuria: A Commentary. J Am Soc Nephrol 2003;14:3217-32.
31. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983; 309 (25) :1543-6.

32. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987; 147 (5) :943-4.
33. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type 1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 1995;26 (6) :904-9.
34. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 1990; 16 (3) :224-35.
35. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28 (5) :830-8.
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16 (1) :31-41.
37. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 1) :S1-266.
38. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130 (6) :461-70.
39. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994; 331 (19) :1286-92.
40. Bottinger EP, Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (10) :2600-10.
41. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. N Engl J Med 2000; 342 (18) :1350-8.

42. Haramaki R, Tamaki K, Fujisawa M, Ikedo H, Haramaki N, Okuda S. Steroid therapy and urinary transforming growth factor-beta1 in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38 (6) :1191-8.
43. Park HC, Xu ZG, Choi S, Goo YS, Kang SW, Choi KH et al. Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor-B1 in patients with IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1115-21.
44. Honkanen E, Teppo AM, Tornroth T, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12 (12) :2562-8.
45. Kanai H, Mitsuhashi H, Ono K, Yano S, Naruse T. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta in patients with focal glomerular sclerosis. Nephron 1994; 66 (4) :391-5.
46. Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K. Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-beta levels. Am J Kidney Dis 2002; 39 (3) :486-92.
47. Goumenos DS, Tsakas S, El Nahas AM, Alexandri S, Oldroyd S, Kalliakmani P, et al. Transforming growth factor-beta (1) in the kidney and urine of patients with glomerular disease and proteinuria. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (12) :2145-52.
48. Praga M, Andrade CF, Luno J, Arias M, Poveda R, Mora J, et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant 2003;18 (9) :1806-13.
49. Jarvinen HY. Thiazolidinediones. N Eng J Med 2004; 351 (11) :1106-18.
50. Guan Y. Peroxisome proliferators-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. J Am Soc Nephrol 2004; 15:2801-15.
51. Hsueh WA, Nicholas SB. Peroxisome proliferators-activated receptor in renal mesangium. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11:191-5.

52. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. Nature 2000; 405 (6785) :421-4.
53. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Hayashi K, Ebihara I, Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. J Diabetes Complications 2000; 14 (5) :250-4.
54. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara L, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. Diabet Med 2001; 18 (4) :308-13.
55. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. Metabolism 2001; 50 (10) :1193-6.
56. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. J Hum Hypertens 2003; 17 (1) :7-12.
57. Ma LJ, Marcantoni C, MacRae FL, Sergio F, Agnes BF. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist troglitazone protects against nondiabetic glomerulosclerosis in rats. Kidney Int 2001;59:1899-1910.
58. Siddhartha SG, Todd WG, Shobha G, Itaf F, Domenic AS, Vijay L et al .PPAR- γ ligand attenuates PDGF-induced mesangial cell proliferation: Role of MAP kinase . Kidney Int 2003; 64:52-62.
59. Takahumi T, Hiroyuki S, Kenju S, Masatomo M .Troglitazone Inhibits Isolated Cell Proliferation, and Induces Apoptosis in Isolated Rat Mesangial Cells. Am J Nephrol 2003; 23 (4) :222-8.
60. Sivarajah A ,Chatterjee PK, Patel NS, Todorovic Z, Hattori Y, Brown PA et al. Agonist of peroxisome-proliferator activated receptor- γ reduce renal ischemia/ reperfusion injury. Am J Nephrol 2003;23 (4) :267-76.

61. Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, Takemoto Y, Kuratsukuri K, Kawahito Y et al. Study of peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) -gamma in renal ischemia-reperfusion injury. Transplant Proc 2004;36 (7) :1946-8.
62. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY, Yang D, Chan TM, Nadler JL, et al. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. J Clin Invest 1995; 96 (1) :354-60.
63. Arima S, Kohagura K, Takeuchi K, Taniyama Y, Sugawara A, Ikeda Y, et al. Biphasic vasodilator action of troglitazone on the renal microcirculation. J Am Soc Nephrol 2002; 13 (2) :342-9.
64. Haraguchi K, Shimura H, Onaya T. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma activators. Clin Exp Nephrol 2003; 7 (1) :27-32.
65. Zafiriou S, Stanners SR, Polhill TS, Poronnik P, Pollock CA. LDL induced tubular cytokine production is modified by the PPAR γ agonist pioglitazone. J Am Soc Nephrol 2003; 14:392A.
66. Zafiriou S, Stanners SR, Polhill TS, Poronnik P, Pollock CA. Pioglitazone increases renal tubular cell albumin uptake but limits proinflammatory and fibrotic responses. Kidney Int 2004; 65 (5) :1647-53.
67. Zafiriou S, Stanners SR, Polhill TS, Poronnik P, Pollock CA. Pioglitazone inhibits cell growth and reduces matrix production in human kidney fibroblasts. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (3) :638-45.
68. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. Drugs 2000; 60 (2) :333-43; discussion 344-5.
69. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. Diabetes Care 2001; 24 (4) :710-9.
70. Kubo K. Effect of pioglitazone on blood proinsulin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr J 2002; 49 (3) :323-8.

71. King AB, Armstrong DU. Lipid response to pioglitazone in diabetic patients: clinical observations from a retrospective chart review. Diabetes Technol Ther 2002; 4 (2) :145-51.
72. Pioglitazone: drug information. In: Rose BD, Editor. UptoDate. Wellesley: UptoDate, 2005.
73. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompor T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. Br J Clin Pharmacol 2003; 55 (4) :368-74.
74. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K et al .Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. J Clin Pharmacol 2003; 43 (3) :252-9.
75. Kanjanabuch T, Ma LJ, Guan Y, Mundel P, Fogo AB. Protective effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) against puromycin aminonucleoside (PAN) -induced podocyte injury and death. J Am Soc Nephrol 2003;14:93A.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผลของยาไพโอกลิตาโซนต่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ

โรคไตชนิดไอจีเอเป็นโรคไตที่พบได้บ่อยที่สุดในโลกชนิดหนึ่งและยังเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ถึงแม้ว่าการรักษาในปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นการให้ยาสเตียรอยด์, น้ำมันปลา, ยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI/ARB จะทำให้ผู้ป่วยบางส่วนมีอาการดีขึ้น แต่ก็มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเหล่านี้ ดังนั้นมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องหาวิธีการรักษาใหม่ ๆ เพื่อช่วยชะลอการเสื่อมของไตหรือรักษาอาการเสื่อมนั้นให้กลับมาเป็นปกติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของยาลดระดับน้ำตาลในเลือดไรอะโซลิดีนไดโอนเพื่อช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตชนิดไอจีเอ ซึ่งยาไรอะโซลิดีนไดโอนที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่ ยาไพโอกลิตาโซน (pioglitazone) เป็นยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดที่มีจำหน่ายและเป็นที่ยอมรับกันทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาไพโอกลิตาโซน ได้แก่ อาการบวม และภาวะโลหิตจาง ท่านจะได้รับยาไพโอกลิตาโซนวันละ 30 มิลลิกรัมเป็นเวลา 3 เดือนและได้รับการตรวจติดตามโดยแพทย์ตรวจปัสสาวะและตรวจเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไตเป็นระยะ โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ายาไพโอกลิตาโซน และค่าใช้จ่ายในการตรวจปัสสาวะและตรวจเลือดพิเศษของโครงการ และหากเกิดผลแทรกซ้อนจากการวิจัย ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ารักษาพยาบาลโดยผู้ร่วมวิจัยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายและจะให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างดีที่สุดข้อมูลส่วนตัวของท่านทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาในภาพรวมเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์เท่านั้น

ลงชื่อผู้ทำการวิจัย

(นายแพทย์วุทธิพันธ์ สุขโต)

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดทั้งหมด และยินยอมโดยสมัครใจที่จะเข้าร่วม การศึกษาวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับใด ๆ

ลงชื่อผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อพยาน

(.....)

ลงชื่อพยาน

(.....)

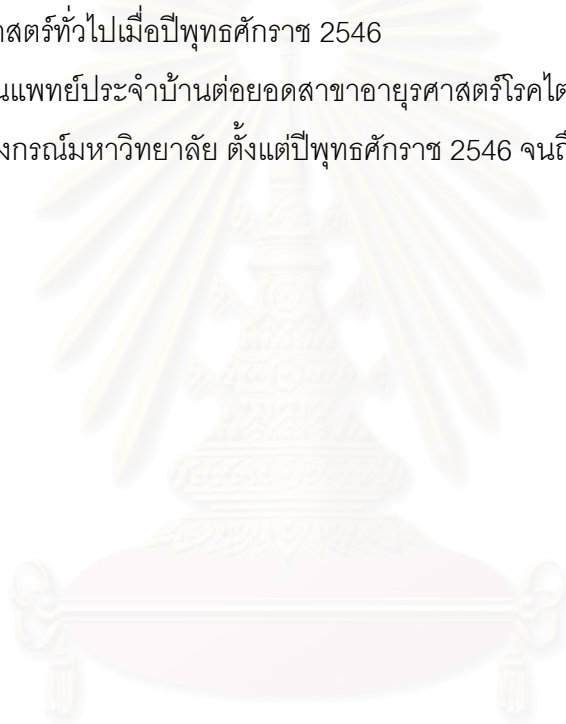
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายวุทธินันท์ สุขโต จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จาก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2540

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างปีพุทธศักราช 2540-2541 โรงพยาบาลพิจิตร จังหวัดนครราชสีมา ระหว่างปีพุทธศักราช 2541-2543

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ระหว่างปีพุทธศักราช 2543-2546 และได้รับ วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพุทธศักราช 2546

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2546 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย