

การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิดอะซิดและ
ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเอสแอลไอที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท



นางสาวพวงผกา เลิศดำรงลักษณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE CORRELATION BETWEEN THE PHARMACOKINETICS OF MYCOPHENOLIC
ACID AND THE SHORT TERM OUTCOMES AFTER MYCOPHENOLATE
TREATMENT IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS



Miss Paungpaga Lertdumrongluk

สถาบันวิทยบริการ

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของ
ไมโคทีโนลิดอะซิดและผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบ
เอสแอลอีที่ได้รับยาไมโคทีโนลิด

โดย

นางสาว พวงผกา เลิศดำรงศักดิ์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

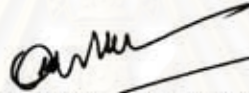
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

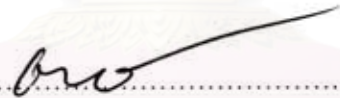
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

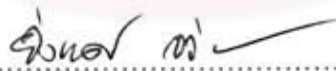


..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราคูณฑ์)

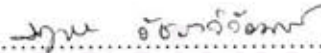
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



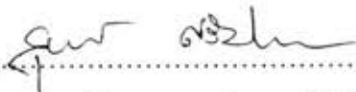
..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานีินทร์ อินทรกำแหงชัย)



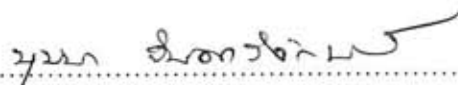
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์)



..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)



..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุพจน์ ศรีมหาโชตะ)



..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. บุษบา จินดาวิจักษณ์)

พวงผกา เลิศดำรงศักดิ์ภรณ์: การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิกและผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเอสแอลซีที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท (The Correlation between the Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and the Short Term Outcomes after Mycophenolate Treatment in Patients with Proliferative Lupus Nephritis)
 อ. ที่ปริกษาวชิยาภิพนธ์หลัก: รศ.นพ.ย้งยศ อวิหิงสานนท์, อ. ที่ปริกษาวชิยาภิพนธ์ร่วม: ผศ.ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, 141 หน้า

ความเป็นมา การรักษา proliferative lupus nephritis ด้วยยา mycophenolate mofetil (MMF) ผู้ป่วยมักได้รับยาในขนาดคงที่ แต่การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็น active metabolite ของยาพบว่ามึระดับของ MPA ในเลือดแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคนและการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF พบว่าพื้นที่ใต้กราฟของ MPA (area under the plasma concentration-time curve of mycophenolic acid; MPA-AUC) มีความสัมพันธ์กับประสิทธิผลของยา

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่าง MPA-AUC กับผลการรักษาในแง่การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, การทำงานของไต, การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของเนื้อไตและการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่มีผลชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ class III / IV lupus nephritis และได้รับการรักษาด้วยยา MMF ขนาด 1-1.5 กรัมต่อวัน (จำนวน 14 ราย) หรือยา mycophenolate sodium (MPS) ขนาด 1,080-1,440 มิลลิกรัมต่อวัน (จำนวน 6 ราย) ภายหลังจากได้รับยาในขนาดคงที่อย่างน้อย 1 เดือนได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 8 จุดเวลา (ที่ก่อนรับประทานยา, ภายหลังรับประทานยานาน 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 และ 12 ชั่วโมง) เพื่อวัดความเข้มข้นของ MPA ในเลือดโดยวิธี EMIT แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟของ MPA (MPA-AUC) การประเมินผลการรักษาที่ 6 เดือนโดยวัดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, การทำงานของไต, การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของเนื้อไตและการตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยที่มีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอย่างน้อย 50 % หรือปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 2 กรัมต่อวันและมีค่าการทำงานของไตปกติถือว่าการตอบสนองต่อการรักษา

ผลการศึกษา MPA-AUC ไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, การทำงานของไตและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษามีค่าเฉลี่ยของ MPA-AUC สูงกว่าผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean \pm SD, 65.98 \pm 23.77 versus, 32.08 \pm 7.97 h*mg/L; p=0.002) ผู้ป่วยที่มีค่า MPA-AUC มากกว่า 60, 30-60 และ น้อยกว่า 30 h*mg/L มีเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษา 100%, 60% และ 0% ตามลำดับ (p=0.019) MPA-AUC ไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับ ความเข้มข้นของ MPA ในเลือดที่ 1 ชั่วโมงมีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดกับ MPA-AUC (r=0.925, p<0.001) สำหรับยา MMF ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง MPA-AUC กับความเข้มข้นของ MPA ในเลือด ณ จุดเวลาใดๆสำหรับยา MPS

สรุปผลการศึกษา MPA-AUC ไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, การทำงานของไตและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตแต่มีความสัมพันธ์ของ MPA-AUC กับการตอบสนองต่อการรักษา ความเข้มข้นของ MPA ณ จุดเวลาที่ 1 ชั่วโมงเป็นดัชนีที่ดีที่สุดในการทำนายค่า MPA-AUC สำหรับยา MMF

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต..... พวงผกา เลิศดำรงศักดิ์ภรณ์
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... ผศ.ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์
 ปีการศึกษา..... 2551.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... ผศ.ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์

5074808430 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS: MYCOPHENOLIC ACID/ MYCOPHENOLATE MOFETIL/ MYCOPHENOLATE SODIUM/
PHARMACOKINETICS/ LUPUS NEPHRITIS

PAUNGPAGA LERTDUMRONGLUK: THE CORRELATION BETWEEN THE PHARMACOKINETICS OF
MYCOPHENOLIC ACID AND THE SHORT TERM OUTCOMES AFTER MYCOPHENOLATE
TREATMENT IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE LUPUS NEPHRITIS. ADVISOR: ASSOC. PROF.
YINGYOS AVIHINGSANON, M.D., CO-ADVISOR: ASST. PROF. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Ph.D.,
141 pp.

Background: Fixed-dose (2 grams/day) of mycophenolate mofetil (MMF) is recommended for treatment of lupus nephritis. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of mycophenolic acid (MPA) is correlated with its efficacy in kidney transplant recipients. We determined the correlation between MPA-AUC and 6 month outcomes with mycophenolate regimen in class III / IV lupus nephritis.

Methods: In this 6-month study, Twenty patients with biopsy-proven class III / IV lupus nephritis were treated with MMF (CellCept) (1-1.5 gram/day; n=14) or mycophenolate sodium (Myfortic: MPS) (1,080-1,440 mg/day; n=6). Plasma MPA AUC was measured (EMIT method) after the first month of treatment and calculated based on eight-point sampling (time 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, and 12 hours). Assessment of outcomes included changes in 24 hour urine protein excretion (UPE), estimated glomerular filtration rates (eGFR), histological activity index (AI) and clinical response (responders) defined as 50 percent reduction of urine protein or its level less than 2 g/24 hr, and normal renal function.

Results: There were no correlations between MPA AUC and changes in 24 hour UPE, eGFR and histological AI after 6 months of mycophenolate treatment. However, the MPA-AUC of the responders was significantly higher than that of the non-responders (mean +/- SD 65.98 +/- 23.77 versus 32.08 +/- 7.97 h*mg/L; p = 0.002). The MPA-AUC of >60, 30-60, and < 30 h*mg/L had response rates of 100, 60 and 0 percent, respectively (p= 0.019). No correlation between drug dosage and MPA-AUC was found. In MMF group, MPA-AUC was tightly correlated with its concentration at 1 hour post-dose (r =0.925, p < 0.001) whereas no such correlation was found in MPS group.

Conclusions: MPA AUC was not associated with changes in UPE, renal function and renal histology, whereas MPA AUC was correlated with therapeutic responses. MPA concentration at 1 hour post-dose was the best indicator of MPA-AUC for MMF.

Department Medicine
Field of study Medicine
Academic year 2008

Student's Signature นางสาว นันทิมา นันทิมา
Advisor's Signature อ. ยิงยอส อวิหิงสานอน
Co-Advisor's Signature อ. สมรตาทิ วาด-charavivad

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้ด้านโรคไตอักเสบเอสแอลอี, เมล็ดขจลนศาสตร์ของไมโคพืโนลิกอะซิด, การ
ตรวจวิเคราะห์หาไมโคพืโนลิกอะซิดในเลือด และการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
วิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้ด้านเมล็ดขจลนศาสตร์ของไมโคพืโนลิกอะซิด

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง ผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐวุฒิ ไตวนำชัย เป็นผู้ให้คำปรึกษาด้านการทำวิจัย

ขอขอบคุณ คุณสุจินดา พิภพสุทธิไพบูลย์และคุณชุตติมา รักเรือง พยาบาลหน่วยวิจัยโรค
ปัสสาวะผู้ให้ความช่วยเหลือในการเจาะเลือดตรวจหาไมโคพืโนลิกอะซิดและช่วยเหลือในขั้นตอนต่างๆ

ขอขอบคุณ คุณภุชริญา สมภาร เจ้าหน้าที่หน่วยวิจัยโรคปัสสาวะผู้ให้ความช่วยเหลือในการ
ตรวจวิเคราะห์หาไมโคพืโนลิกอะซิดในเลือดและให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูล

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคไตทุกท่านผู้ให้ความช่วยเหลือและร่วม
ดูแลรักษาผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเอสแอลอีที่เข้าร่วมการวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ หน่วยโรคไตทุกท่านซึ่งคอยช่วยเหลือในขั้นตอน
ต่างๆของการตรวจทางห้องปฏิบัติการและให้กำลังใจสนับสนุนการวิจัยจนงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้
ด้วยดี

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

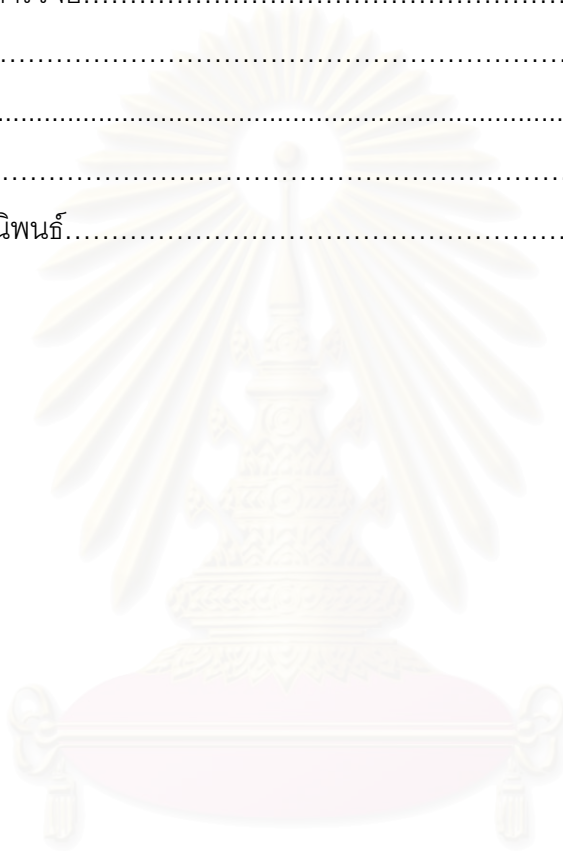
ขอขอบคุณ ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยใน
การสนับสนุนทุนการวิจัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฑ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ณ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
คำถามของการวิจัย.....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
วิธีการดำเนินการวิจัย.....	5
ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
ระบาดวิทยาของโรคไตอักเสบเรื้อรัง.....	9
การจัดแบ่งโรคตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและการดำเนินของโรคไตอักเสบเรื้อรัง.....	10
การประเมินความรุนแรงของโรคในทางคลินิก.....	14
การวัดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ.....	18
การประเมินการทำงานของไต	19
การตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา.....	23
การประเมินความรุนแรงของโรคเอสแอลอีจาก clinical activity score.....	25

	หน้า
การใช้ยา mycophenolate ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis.....	28
Structure ของ มัยโคฟีโนลิดอะซิด and Drug formulation ของมัยโคฟีโนเลท.....	32
กลไกการออกฤทธิ์ของมัยโคฟีโนลิดอะซิด.....	33
เภสัชจลนศาสตร์ของมัยโคฟีโนลิดอะซิดและสารอนุพันธ์.....	35
วิธีการวิเคราะห์หามัยโคฟีโนลิดอะซิดและสารอนุพันธ์.....	42
ความสัมพันธ์ระหว่าง pharmacokinetic และ pharmacodynamic ในผู้ป่วยที่ได้รับการ ปลูกถ่ายอวัยวะ.....	50
การเปรียบเทียบ pharmacokinetic ระหว่าง mycophenolate mofetil และ และ enteric-coated mycophenolate sodium ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต.....	60
The Pharmacokinetic drug interactions กับยาไมโคฟีโนเลท.....	65
เภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิดอะซิดในผู้ป่วย autoimmune diseases ที่ได้รับยา ไมโคฟีโนเลท.....	66
บทที่ 3 วิธีการวิจัย.....	69
ประชากรและตัวอย่าง.....	69
การสังเกตและการวัด.....	70
สิ่งแทรกแซง.....	73
การรวบรวมข้อมูล.....	73
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	75
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	77
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	77
เภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิดอะซิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท.....	79
ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของไมโคฟีโนลิดอะซิด (MPA AUC ₀₋₁₂)และผล การรักษาที่ 6 เดือน.....	81
ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของไมโคฟีโนลิดอะซิด (MPA AUC ₀₋₁₂)และความ เข้มข้นของไมโคฟีโนลิดอะซิด ณ จุดเวลาใดๆ.....	84

ผลข้างเคียงของยาไมโคฟีโนเลท.....	87
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	88
สรุปผลการวิจัย.....	88
อภิปรายผลการวิจัย.....	89
ข้อเสนอแนะ.....	94
รายการอ้างอิง.....	96
ภาคผนวก.....	114
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	124



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	การจัดแบ่งพยาธิสภาพของไตใน lupus nephritis โดย International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) ในปี 2003.....	13
2	การให้คำจำกัดความของ renal remission และ renal flare ในการศึกษาทางคลินิกต่างๆในผู้ป่วย lupus nephritis.....	15
3	Response criteria สำหรับการประเมินการทำงานของไตโดยอาศัย estimated glomerular filtration rate.....	16
4	Response criteria สำหรับการประเมินปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ.....	16
5	Response criteria สำหรับการประเมิน urinary sediment.....	17
6	สมการต่างๆที่ใช้ในการประเมินค่า GFR.....	22
7	ลักษณะทางพยาธิวิทยาในไตที่บ่งบอกความรุนแรง (activity index) และ ความเรื้อรัง (chronicity index) ในผู้ป่วย lupus nephritis.....	24
8	รายละเอียดของระบบการประเมินความรุนแรงของโรค SLE แบบต่างๆ.....	26
9	การให้คะแนนตามระบบการประเมินแบบ SLEDAI-2K.....	27
10	pharmacokinetic profiles ของ MPA และ metabolites ใน healthy individuals.....	41
11	ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA.....	42
12	การเปรียบเทียบ sensitivity, specificity และ precision ของการตรวจวัดระดับของ MPA จากการตรวจด้วยวิธี RD Total MPA, HPLC และ EMIT.....	49
13	การศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา cyclosporine, MMF และ steroid ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ กับการเกิด acute rejection.....	52

ตารางที่		หน้า
14	การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา mycophenolate เพื่อศึกษาการใช้ limited-sample strategy (LSS) ในการ estimate MPA AUC สำหรับการติดตามผลการรักษาในแง่ของการเกิด acute rejection และการเกิดผลข้างเคียงของยา.....	55
15	การเปรียบเทียบ outcomes ระหว่าง concentration-controlled group และ fixed-dose group ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF.....	57
16	Intra- และ interpatient variability ของ main MPA pharmacokinetic parameters ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EC-MPS หรือ MMF.....	63
17	Pharmacokinetic parameters ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนและหลังการเปลี่ยนยาจาก EC-MPS เป็น MMF.....	63
18	ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลง MPA pharmacokinetics และ mechanisms ของยาที่มีผลเปลี่ยนแปลง MPA pharmacokinetics.....	66
19	ความสัมพันธ์ระหว่าง MPA trough levels และ ผลการรักษาในผู้ป่วย autoimmune disease จำนวน 39 รายที่ได้รับยา MMF.....	67
20	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	78
21	Pharmacokinetic parameters ของ mycophenolic acid แยกตามชนิดของยา mycophenolate ที่ผู้ป่วยจำนวน 20 รายได้รับ.....	79
22	ค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ และ clinical outcomes ในผู้ป่วยจำนวน 20 ราย.....	81
23	ค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ และ clinical outcomes ในผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction จำนวน 18 ราย.....	81

ตารางที่		หน้า
24	การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ MPA AUC ₀₋₁₂ และขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือนสำหรับการรักษาในช่วง induction.....	82
25	เปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยา mycophenolate จำแนกเป็น 3 กลุ่มตามค่าของ MPA AUC ₀₋₁₂ ในผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction.....	83
26	ค่า correlation coefficient (r) ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ กับ dosage/kg IBW ในผู้ป่วยจำนวน 20 รายแยกตามชนิดของยา mycophenolate ที่ได้รับ.....	83
27	ค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ กับค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) หรือ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS).....	84
28	ค่า r ² ในการใช้ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆ ในการสร้าง model เพื่อทำนายค่า MPA AUC ₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF หรือ EC-MPS จำนวน 20 ราย.....	84
29	ค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC ₀₋₁₂ กับ ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆ แยกตามชนิดของยาที่ได้รับคือ Mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric coated mycophenolate sodium (EC-MPS).....	85
30	ค่า r ² ในการใช้ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆ ในการสร้าง model เพื่อทำนายค่า MPA AUC ₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF จำนวน 14 ราย.....	86
31	การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ C ₀ และ C ₁ ในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา MMF นาน 6 เดือนสำหรับการรักษาในช่วง induction.....	86

ตารางที่		หน้า
32	ค่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงของยา mycophenolate จำแนกตามประเภทของผลข้างเคียงของยาที่ได้รับ.....	87
33	ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid (MPA).....	92
34	รายละเอียดชนิดของยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ, ขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัว, ระดับยา MPA ที่ได้จากการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลา, เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า glomerular filtration rate ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Cockcroft-Gault equation	122
35	เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า glomerular filtration rate ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ MDRD equation, การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของ activity และ chronicity index และการตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือนของผู้ป่วยแต่ละราย	123

สารบัญภาพ

รูปที่		หน้า
1	กราฟแสดงอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยโรค SLE ภายหลังจากการรักษาพยาบาลของไต.....	10
2	กราฟแสดงอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย lupus nephritis จำแนกตาม WHO classification.....	11
3	สูตรโครงสร้างของ mycophenolic acid.....	32
4	สูตรโครงสร้างของ Mycophenolate mofetil (MMF).....	32
5	สูตรโครงสร้างของ Mycophenolate sodium (MPS).....	32
6	Pathway ของการสร้าง purine และ การสร้าง DNA.....	34
7	Metabolic biotransformation ของ mycophenolic acid.....	38
8	กราฟแสดง mean plasma MPA concentration หลังจากอาสาสมัครรับประทานยา MMF ขนาด 1 g.....	40
9	หลักการของ EMIT assay.....	44
10	การวิเคราะห์หา MPA โดยวิธี EMIT.....	45
11	กราฟแสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ tMPA และ fMPA ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี HPLC และ COBAS INTEGRA methods.....	48
12	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ total MPA ที่ได้จากการวัดด้วยวิธี Roche Diagnostics เทียบกับวิธี HPLC ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือหัวใจ.....	49
13	กราฟแสดง cumulative incidence ของการเกิด acute rejection episodes ระหว่าง 12 เดือนภายหลังจากการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่ม concentration-controlled (CC) เทียบกับกลุ่ม fixed-dose (FD).....	58

รูปที่		หน้า
14	กราฟแสดง temporal distribution (จากที่เวลาหลังเริ่มรับประทานยาไปจนถึง 720 นาที่หลังได้รับยา) ของ mean dosage-adjusted MPA concentrations ที่ 6 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS (N=12) หรือได้รับยา MMF (N=20).....	62
15	กราฟแสดง temporal distribution ของ MPA concentrations ในผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EC-MPS ก่อนเปลี่ยนยา (ที่ 24 เดือน) และ หลังจากเปลี่ยนยาจาก EC-MPS เป็น MMF (ที่ 30 เดือน) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ ได้รับยา MMF ต่อเนื่องนาน 30 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	64
16	กราฟแสดงความเข้มข้นของ MPA ในเลือด ณ จุดเวลาต่างๆ.....	71
17	กราฟแสดงค่าของ plasma MPA concentration ณ เวลาจุดต่างๆ ภายหลังการ รับประทานยา MMF และ EC-MPS.....	80

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AcMPAG	Acyl Mycophenolic Acid Glucuronide
AI	Activity Index
anti ds-DNA	Anti double stranded DNA
C ₀	Trough plasma concentration
CCr	Creatinine Clearance
CG	Cockcroft-Gault
CI	Chronicity Index
Cmax	Maximal Plasma Concentration
EC-MPS	Enteric-Coated Mycophenolate Sodium
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EHRC	Entero-Hepatic Re-Circulation
EMIT	Enzyme Multiplied Immunotechnique
ESRD	End Stage Renal Disease
fMPA	free Mycophenolic Acid
GFR	Glomerular Filtration Rate
HPF	High Power Field
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IBW	Ideal Body Weight
IMPDH	Inosine Monophosphate Dehydrogenase
ISN/RPS	Internation Society of Nephrology/Renal Pathology Society
K/DOQI	Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative
LSS	Limited Sampling Strategies
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMF	Mycophenolate mofetil

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

MPA	Mycophenolic Acid
MPA AUC ₀₋₁₂	Area Under the Concentration time curve of Mycophenolic Acid (0-12 hours)
MPAG	Mycophenolic Acid Glucuronide
MRP-2	Multi-drug Resistance Protein 2
RBC	Red Blood Cell
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Tmax	Time to Maximal Plasma Concentration
tMPA	total Mycophenolic Acid
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase enzyme
UPCR	Urine Protein Creatinine Ratio
UPE	Urine Protein Excretion
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคไตอักเสบรูมาตอยด์ (lupus nephritis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและมีผลต่อ morbidity และ mortality ของผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) พบอัตราการเกิด lupus nephritis ได้สูงถึง 60% ของผู้ป่วยภายใน 5 ปีแรกที่ได้รับการวินิจฉัยโรค SLE และจากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาพบการเกิด proliferative glomerulonephritis ได้บ่อยที่สุด [1] การศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการวินิจฉัย SLE ที่มี lupus nephritis พบ proliferative lupus nephritis class III และ IV ได้บ่อยที่สุดถึง 68 % (จำแนกตาม WHO classification) และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [2, 3] ในผู้ป่วย lupus nephritis มี renal survival rate 83%-92% ใน 5 ปีและ 74%-84% ใน 10 ปี [4-6] ในผู้ป่วยที่มี proliferative glomerulonephritis มีอัตราเสี่ยงของการเกิด end stage renal disease (ESRD) ได้สูง 11%-33% ใน 5 ปี [4-7] การไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cyclophosphamide และภาวะการเกิด renal flares เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิด ESRD ในผู้ป่วยที่มี proliferative glomerulonephritis [1, 7, 8] ในปัจจุบันมีการศึกษาในผู้ป่วย proliferative glomerulonephritis ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cyclophosphamide โดยใช้ยาหรือการรักษาอื่น ๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ mycophenolate mofetil (MMF), cyclosporin A (CsA), intravenous immunoglobulin (IVIg) และ rituximab [9]

ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่มีการกำเริบของโรคหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cyclophosphamide และ steroid การรักษาด้วย MMF มีประสิทธิภาพดีในการช่วยให้มีการลดลงของปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ, การลดลงของ serum creatinine ทำให้คนไข้เข้าสู่ภาวะ remission ได้ในขณะที่สามารถลดขนาดของ steroid ที่ใช้ในการรักษา ซึ่งจะสามารถช่วยลดผลข้างเคียงของการรักษาด้วย steroid [10-12] นอกจากนี้ในปัจจุบันได้มีการศึกษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis โดยให้ MMF แทนที่การรักษาด้วย cyclophosphamide ใน induction phase และการให้ MMF แทนที่การรักษาด้วย cyclophosphamide หรือ azathioprine ใน maintenance phase พบว่าอัตราการเข้าสู่ระยะสงบของโรค, อัตราการกำเริบ

ของโรค, การลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและการลดลงของ serum creatinine ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF เทียบกับ cyclophosphamide หรือ azathioprine ทั้งในระยะ induction และ maintenance phase แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีอัตราการติดเชื้อและภาวะ amenorrhea ต่ำกว่า [13-19]

การรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ด้วย MMF ผู้ป่วยมักได้รับยาในขนาดคงที่ 1-2 กรัมต่อวัน [13-19] แม้ว่าการรักษาจะค่อนข้างปลอดภัยแต่ผลข้างเคียงของยา เช่น อาการคลื่นไส้, อาเจียน, ถ่ายอุจจาระเหลว, ภาวะซีด และ เม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้ต้องมีการลดลงของขนาดยาที่ใช้หรือหยุดการใช้ยาดังกล่าว [11, 20, 21] การรักษาในปัจจุบันส่วนใหญ่ไม่มีการเจาะเลือดเพื่อหาระดับของยาและปรับขนาดของยาให้เหมาะสมในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุดและลดผลข้างเคียงของการใช้ยา MMF ให้น้อยที่สุด

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา MMF ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต และได้รับยา MMF เป็นยากดภูมิต้านทานพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็น active metabolite ของยา MMF กับผลการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีระดับของ MPA ในเลือดที่สูงกว่ามีอัตราการเกิดการปฏิเสธไตที่ต่ำกว่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของขนาดยา MMF ที่รับประทานกับอัตราการเกิดการปฏิเสธไต [22-28] ในทางกลับกันขนาดของยา MMF ที่สูงสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงของยา เช่น ภาวะซีด, เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ, คลื่นไส้, อาเจียน และถ่ายอุจจาระเหลว [22, 25, 27, 28] การประชุมที่ New York ในเดือนธันวาคม 2004 [29] ได้มีการเสนอแนะให้มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF ที่ภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไต 3 วัน, 7 วัน, ระหว่าง 10-14 วัน, และระหว่าง 3-4 สัปดาห์ภายหลังการปลูกถ่ายไต และในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลง immunosuppressive regimens หรือ มีการเกิดผลข้างเคียงของยา หรือมีการเกิดการปฏิเสธไต และแนะนำให้ปรับขนาดของยา MMF เพื่อให้ระดับของ MPA ในเลือดอยู่ในช่วงระหว่าง 30-60 $\mu\text{g}^*\text{hr}/\text{ml}$ หรือที่ trough MPA concentration $\geq 1.3 \text{ mg}/\text{L}$ (กรณีที่ให้ยาร่วมกับ cyclosporine A) หรือ $\geq 1.9 \text{ mg}/\text{L}$ (กรณีที่ให้ยาร่วมกับ tacrolimus) อย่างไรก็ตามการเจาะเลือดผู้ป่วยหลายครั้งที่ 6-10 จุดเวลาเพื่อนำมาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟของ MPA (area under the concentration-time curve of mycophenolic acid 0-12 hours; MPA AUC₀₋₁₂) ไม่เหมาะสมในทางปฏิบัติต่อมาได้มีการศึกษาพบว่า การเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวนครั้งลดลงจำนวน 3-4 จุดเวลาสามารถนำค่าที่ได้มาใช้ในการประเมินค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ ได้ [22, 25, 30, 31] เพื่อใช้ในการปรับขนาดยาในการติดตาม

ผลการรักษาและการเกิดผลข้างเคียงของยา นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การให้ยา MMF โดยมีการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของ MPA แล้วมีการปรับขนาดของยา MMF เพื่อให้ได้ระดับของ MPA ที่ $40 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ สามารถลดการเกิดการปฏิเสธไตและผู้ป่วยมีผลการรักษาที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาในขนาดคงที่และไม่ได้มีการเจาะเลือดและปรับขนาดของยา [30]

เนื่องจากผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารของยา MMF จึงได้มีการพัฒนายาที่อยู่ในรูปของ enteric coated ของ mycophenolate sodium ซึ่งมีประสิทธิภาพเท่ากับ MMF ในการใช้เป็นยากดภูมิต้านทานในคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแต่ช่วยลดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารของยา MMF [32, 33] ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยา enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) เทียบกับยา MMF ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสองตัวมีความแตกต่างกันบ้างโดยพบว่า MPA pharmacokinetic curve ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS มี variability มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF แม้ว่าค่าเฉลี่ยของ MPA ที่ได้จากการเจาะเลือดผู้ป่วยที่ 10 จุดเวลาแล้วนำมาคำนวณหาค่า MPA AUC_{0-12} ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยาสองชนิด [34, 35]

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ด้วยยา mycophenolate มักให้ยาในขนาดคงที่โดยมีการปรับขนาดของยาตามการตอบสนองต่อการรักษาและ tolerability ของผู้ป่วยต่อผลข้างเคียงของยา ล่าสุดได้มีการศึกษาระดับของ MPA ในเลือดในผู้ป่วย lupus nephritis และ antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated small vessel vasculitis ที่ได้รับยา MMF ขนาดคงที่สำหรับการรักษาในช่วง remission maintenance พบว่าค่าของ MPA trough levels สัมพันธ์กับค่าของ MPA AUC_{0-12} และเมื่อมีการเจาะระดับของ MPA trough levels หลายครั้งในผู้ป่วยแต่ละคนและติดตามผู้ป่วยนาน 2 ปี พบว่าระดับของ MPA ที่ต่ำกว่าสัมพันธ์กับการเกิดการกำเริบของโรคที่มากกว่าแต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาที่ได้รับกับผลการรักษา นอกจากนี้ระดับของ MPA ที่สูงมากสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงของยา เช่น การติดเชื้อ, ภาวะซีด, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และอาการในระบบทางเดินอาหารที่มากกว่า ได้มีการเสนอแนะให้มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับของ MPA trough levels ในผู้ป่วย autoimmune disease ที่ได้รับยา MMF ในช่วง maintenance และปรับขนาดของยาให้ระดับของ MPA trough level อยู่ที่ $3.5-4.5 \text{ mg/L}$ เพื่อป้องกันการกำเริบของโรคและลดผลข้างเคียงของยาให้น้อยที่สุด [36] ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนซึ่งสนับสนุนความสัมพันธ์ของ MPA AUC_{0-12} กับผลการรักษา

ในผู้ป่วย lupus nephritis โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและผลการรักษาทางคลินิกในแง่ของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและการทำงานของไตหรือไม่ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate นานอย่างน้อย 6 เดือน

คำถามรอง

มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและการตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate นานอย่างน้อย 6 เดือน

คำถามรอง

มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและ การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตหรือไม่ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate นานอย่างน้อย 6 เดือน

คำถามรอง

มีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid กับระดับของ mycophenolic acid ในเลือดที่จุดใดจุดหนึ่งหรือไม่ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

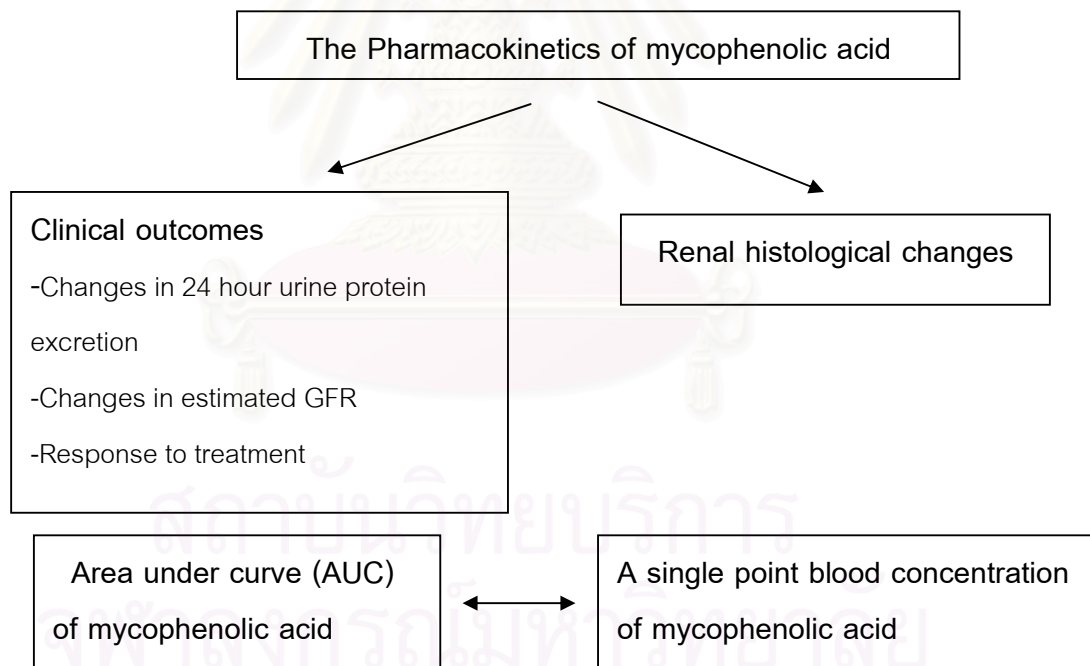
เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและผลลัพธ์ทางคลินิกในแง่ของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงและการทำงานของไตในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน

เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน

เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis หลังได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน

เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid กับระดับของ mycophenolic acid ในเลือดที่จุดใดจุดหนึ่งในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.5 วิธีการดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ prospective cohort study

- คัดเลือกผู้ป่วยอายุ 18-60 ปีซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น SLE เข้าได้ตามเกณฑ์ของ

American College of Rheumatology และมี proliferative lupus nephritis class III หรือ IV จากผลการตรวจทางชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา (ตามเกณฑ์ของ International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification; ISN/RPS 2003) [37] และได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate (mycophenolate mofetil; MMF และ enteric coated mycophenolate sodium; EC-MPS)

- หลังจากผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate นาน 1-6 เดือน มีการเจาะเลือดปริมาณ 3 ซีซี. ใส่ในหลอดแก้วที่มี heparin ที่เวลาก่อนรับประทานยา, หลังรับประทานยานาน 30 นาที, 1, 2, 3, 4, 8 และ 12 ชั่วโมง เพื่อตรวจวัดระดับของ mycophenolic acid ซึ่งเป็น active metabolite ของยา mycophenolate ในพลาสมาด้วยวิธี enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) ที่เรียกว่า Roche Diagnostics total MPA assay แล้วนำค่าระดับของ MPA ที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลามาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟของ MPA (MPA AUC₀₋₁₂)
- วัดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่ก่อนเริ่มรับประทานยา mycophenolate และหลังรับประทานยานาน 6 เดือน
- วัดระดับ serum creatinine ที่ก่อนเริ่มรับประทานยา mycophenolate และหลังรับประทานยานาน 6 เดือนและคำนวณค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) โดยใช้สมการของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4 variables และ Cockcroft-Gault formula
- ตรวจปัสสาวะดูปริมาณเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะที่ก่อนและหลังการรักษา 6 เดือน
- เจาะชิ้นเนื้อไตที่ก่อนเริ่มรับประทานยา mycophenolate และหลังรับประทานยานาน 6 เดือนเพื่อประเมิน activity index และ chronicity index โดยพยาธิแพทย์
- วิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย

1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

ในการวิจัยนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 3 ซีซี. ที่ 8 จุดเวลาทั้งก่อนและหลังรับประทานยา mycophenolate ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตที่ก่อนและหลังการรักษา 6 เดือน ผู้ป่วยต้องนอนใน

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อย่างน้อยหนึ่งวันเพื่อทำการเจาะชิ้นเนื้อไตและสังเกตอาการผิดปกติที่อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการเจาะชิ้นเนื้อไตในโรงพยาบาลโดยผู้วิจัยได้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลและค่าใช้จ่ายในการเจาะชิ้นเนื้อไตที่หลังการรักษา 6 เดือน การเจาะชิ้นเนื้อไตมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดปัสสาวะเป็นเลือด, ภาวะซีดจากการเสียเลือดแต่โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากจนต้องได้รับเลือดหรือทำการผ่าตัดไตต่ำมาก (น้อยกว่า 1%) ผู้วิจัยได้มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาปริมาณเกร็ดเลือดและภาวะการแข็งตัวของเลือดก่อนทำการเจาะชิ้นเนื้อไตรวมทั้งได้มีการสังเกตอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในโรงพยาบาลหลังการเจาะชิ้นเนื้อไตอย่างน้อยหนึ่งคืนเพื่อป้องกันและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการเจาะชิ้นเนื้อไต ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลที่ละเอียดและชัดเจนเพียงพอและได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้ป่วยทุกราย

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

- เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่ตีพิมพ์ซึ่งแสดงขนาดของความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดและผลการรักษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate ค่า correlation coefficient ที่ใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นค่าประมาณเท่านั้น แต่ถ้าขนาดของความสัมพันธ์ที่แท้จริงมีค่าน้อยกว่า 0.55 ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาควรมีขนาดใหญ่ขึ้น
- การเจาะเลือดเพื่อหาระดับของ mycophenolic acid ในเลือด เนื่องจากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลาหลังรับประทานยา ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจึงจำเป็นต้องนอนในโรงพยาบาลอย่างน้อยหนึ่งวันเพื่อรับการเจาะเลือด จึงมีการเจาะเลือดเพื่อหาระดับพื้นที่ใต้กราฟเพียงหนึ่งครั้งหลังผู้ป่วยรับประทานยา 1-6 เดือน และผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate ในขนาดคงที่นานอย่างน้อย 1 เดือนก่อนทำการเจาะเลือดจำนวน 8 จุดเวลา
- การเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจหาความรุนแรงทางพยาธิวิทยา ก่อนและหลังการรักษา จำเป็นต้องได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งผู้ป่วยอาจจะปฏิเสธการเจาะชิ้นเนื้อไตโดยเฉพาะหลังการรักษา อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงทางพยาธิวิทยากับพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์รองจะวิเคราะห์เฉพาะผู้ที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตทั้งก่อนและหลังการรักษาเท่านั้น

- การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยในระยะสั้นนาน 6 เดือนเท่านั้น ดังนั้นอาจยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ชัดเจน

1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษานี้ทำให้ทราบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ในเลือดกับผลการรักษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate หรือไม่ ถ้ามีความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจนำไปสู่การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาระดับยาที่เหมาะสมที่จะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดซึ่งอาจนำไปสู่การปรับขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนให้เหมาะสม โดยใช้ปริมาณยาต่ำสุดเพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีแต่ลดผลข้างเคียงของยาได้ การศึกษานี้จะหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลากับระดับของยาในเลือดที่จุดเวลาใดจุดหนึ่ง ซึ่งถ้ามีความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจจะมีการใช้การเจาะเลือดที่จุดเวลาใดจุดหนึ่งในการตรวจติดตามระดับของ MPA ในเลือดซึ่งอาจนำไปสู่การปรับขนาดยา mycophenolate ที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 โรคไตอักเสบรูมาต

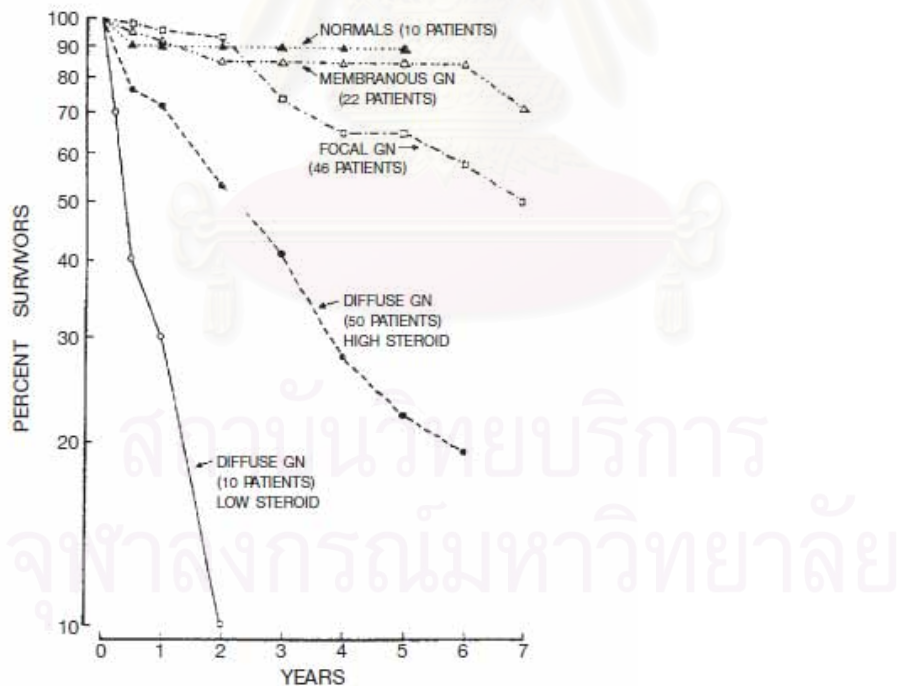
2.1.1 ระบาดวิทยาของโรคไตอักเสบรูมาต

โรคไตอักเสบรูมาตเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรค SLE และมีผลต่อ morbidity และ mortality ของผู้ป่วย พบอัตราการเกิดโรคไตอักเสบรูมาตได้สูงถึง 60% ภายใน 5 ปีแรกที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค SLE และจากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาพบพยาธิสภาพที่รุนแรงแบบ diffuse proliferative lupus nephritis (World Health Organization; WHO class IV) และ focal proliferative lupus nephritis (WHO class III) ได้บ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ไตแบบ diffuse proliferative lupus nephritis มักจะมีพยากรณ์โรคที่เลวและมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด end stage renal disease (ESRD) ได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ไม่รุนแรง (WHO class II) [5, 38] ในประเทศไทยมีการศึกษารวบรวมผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 12-84 ปีที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2525-2548 จำนวน 3,275 ราย พบว่าโรคไตอักเสบรูมาตเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ secondary glomerulonephritis (88.5%) [39] ในปี พ.ศ. 2538 ได้มีรายงานการศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตจำนวน 569 รายในประเทศไทย พบพยาธิสภาพของไตแบบ diffuse proliferative lupus nephritis (WHO class IV) ได้มากที่สุดประมาณ 61.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตจำนวน 314 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีโดยรวมประมาณ 80% หลังได้รับการวินิจฉัยโรค ภาวะความดันโลหิตสูง, การทำงานของไตที่ลดลง (creatinine clearance < 25 ml/min), renal histology class III และ IV สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า [3] ในปี พ.ศ. 2542 ได้รายงานผลการศึกษาติดตามผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตชาวจีนจำนวน 183 รายโดยเฉลี่ยนาน 10 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีเท่ากับ 94.4% และ renal survival ที่ 10 ปีเท่ากับ 81.2% โดยที่ภาวะความดันโลหิตสูง, lupus nephritis class IV และ การไม่เข้าสู่ระยะสงบของโรคภายในปีแรกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะไตวาย [5] ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบว่าในผู้ป่วย lupus nephritis โดยเฉลี่ย renal

survival ที่ 5 ปีและที่ 10 ปีอยู่ระหว่าง 83%-92% และ 74%-84% ตามลำดับและโอกาสเสี่ยงของการเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังสูงในผู้ป่วยที่มี lupus nephritis class IV อยู่ระหว่าง 11%-33% ภายใน 5 ปี [4, 6, 7]

2.1.2 การจัดแบ่งโรคตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและการดำเนินของโรคไตอักเสบกลุเมอูลัส

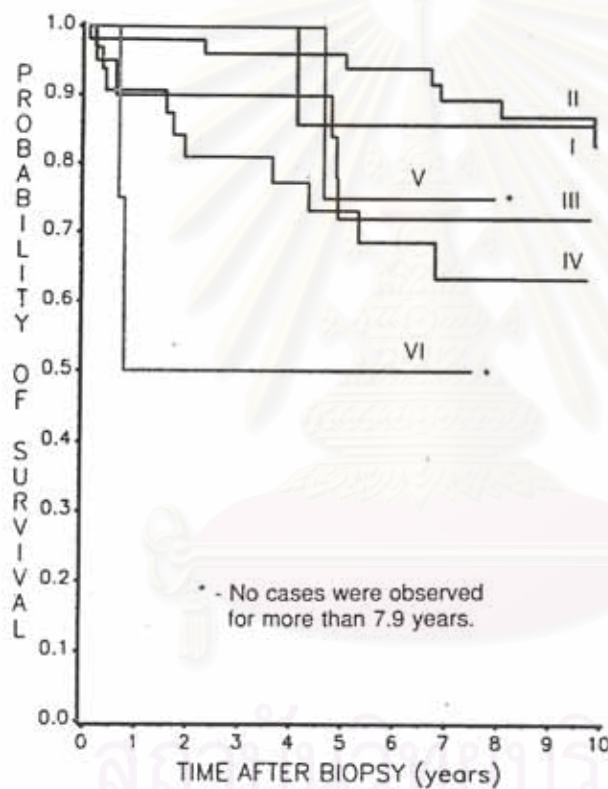
ในโรคไตอักเสบกลุเมอูลัส ลักษณะทางพยาธิวิทยาของไตมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคของไตและผู้ป่วย Pollak และคณะ [40] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบกลุเมอูลัสพบว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตที่แตกต่างกันมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่างกันดังแสดงในรูปที่ 1 [40] โดยผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตจากน้อยไปมากเรียงตามลำดับจากผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตแบบ diffuse proliferative glomerulonephritis, แบบ focal proliferative glomerulonephritis, แบบ membranous glomerulonephritis และปกติ



รูปที่ 1 กราฟแสดงอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยโรค SLE ภายหลังการศึกษาพยาธิสภาพของไต [40]

ในปี พ.ศ. 2517 ได้มีการเสนอแนวทางการจัดแบ่งพยาธิสภาพในไตในโรคไตอักเสบกลุเมอูลัส โดยองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) โดยอาศัยพยาธิสภาพของ

glomerulus ในการแบ่งพยาธิสภาพในไตเป็น class I-V [41] ต่อมาในปี พ.ศ. 2525 และ 2538 ได้เปลี่ยนแปลงการจัดแบ่งพยาธิสภาพเป็น class I-VI และมีการแบ่งย่อยเป็น subclass ที่มีความละเอียดมากขึ้น พยาธิสภาพในไตที่ได้มีการแบ่งตาม WHO classification สามารถบ่งบอกพยากรณ์โรคโดยเฉพาะอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ มีการศึกษา kidney biopsy ในผู้ป่วย SLE จำนวน 123 รายและติดตามผู้ป่วยนานเฉลี่ย 10 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไต class I และ II มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไต class III, IV, V และผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไต class VI มีอัตราการรอดชีวิตต่ำสุด ดังแสดงในรูปที่ 2 [42]



รูปที่ 2 กราฟแสดงอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย lupus nephritis จำแนกตาม

WHO classification [42]

ล่าสุดในปี พ.ศ. 2546 International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/RPS) [37] ได้มีการทบทวนและแก้ไขการจัดแบ่งชนิดของพยาธิสภาพในไตให้มีความละเอียดและมีการจำแนกประเภทที่ชัดเจนมากขึ้นเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีพยาธิสภาพในไตที่มีความรุนแรงหลากหลาย พยาธิสภาพที่เกิดใน glomerulus ที่ต่างกันมีความรุนแรงไม่เท่ากันหรือแม้แต่ใน glomerulus เดียวกันแต่ต่าง segment กันมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่ต่างกัน classification ใหม่จึงได้มีการแบ่งย่อยเป็น subclass ที่ละเอียดมากขึ้น โดยเฉพาะใน

class III และ IV มีการระบุรายละเอียดทางปริมาณและคุณภาพของพยาธิสภาพที่พบให้ละเอียดขึ้น เช่น ใน class IV มีการระบุพยาธิสภาพที่เกิดใน $\geq 50\%$ ของ glomerulus ว่าเป็น segment (เกี่ยวข้องกับ $< 50\%$ ของพื้นที่ของ glomerular tuft) หรือ global (เกี่ยวข้องกับ $\geq 50\%$ ของพื้นที่ของ glomerular tuft), มีการแบ่งความแตกต่างระหว่าง class III กับ class IV โดยใช้จำนวนร้อยละของ glomerulus ที่มีพยาธิสภาพ โดย class IV พบพยาธิสภาพใน $\geq 50\%$ ของจำนวน glomerulus ทั้งหมด และมีการรวม activity และ chronicity parameter เข้าไปในการแบ่ง subclass นอกจากนี้ยังสนับสนุนการวินิจฉัยโดยใช้การตรวจทาง light microscopy ร่วมกับการย้อม immunofluorescence และการใช้การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในการวินิจฉัยพยาธิสภาพ รายละเอียดของการจัดแบ่งพยาธิสภาพดังแสดงในตารางที่ 1 [37]



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงการจัดแบ่งพยาธิสภาพของไตใน lupus nephritis โดย International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) ในปี 2003 [37]

Class I	<p>Minimal mesangial lupus nephritis</p> <p>Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence</p>
Class II	<p>Mesangial proliferative lupus nephritis</p> <p>Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits</p> <p>May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy</p>
Class III	<p>Focal lupus nephritis^a</p> <p>Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations</p>
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	<p>Diffuse lupus nephritis^b</p> <p>Active or inactive diffuse, segmental or global endo or extracapillary glomerulonephritis involving $\geq 50\%$ of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental (IV-S) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when $\geq 50\%$ of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation</p>
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class VI	<p>Advanced sclerosis lupus nephritis</p> <p>$\geq 90\%$ of glomeruli globally sclerosed without residual activity</p>

^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

2.1.3 การประเมินความรุนแรงของโรคในทางคลินิก

ผู้ป่วยโรค lupus nephritis มีอาการทางคลินิกหลากหลายขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพที่ไตเป็นหลัก ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไตที่ไม่รุนแรง (class I, II) มักพบผลการตรวจปัสสาวะผิดปกติ เช่น non-nephrotic proteinuria, hematuria โดยที่การทำงานของไตยังปกติ มักมีพยากรณ์โรคที่ดี ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยา steroid ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไตที่รุนแรงขึ้น ได้แก่ class III, IV จะมีระดับของ proteinuria และ hematuria ที่มากขึ้น มีอาการบวม ความดันโลหิตสูง และมีภาวะการทำงานของไตลดลงจนเข้าสู่ภาวะไตวายได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคที่เลว สำหรับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไตแบบ class V มักมาพบด้วยอาการบวม และ nephrotic range proteinuria เป็นหลัก การเสื่อมของการทำงานของไตช้ากว่าใน class IV มีพยากรณ์โรคดีกว่าใน class IV

โดยทั่วไปการประเมินติดตามความรุนแรงของโรค lupus nephritis ในทางคลินิก นอกจากการตรวจวัดความดันโลหิต ระดับของการบวม มีการประเมินอาการของระบบสำคัญอื่นๆ ที่อาจพบร่วมด้วย เช่น ภาวะซีดจาก hemolytic anemia, ภาวะเลือดออกในปอด, ภาวะหลอดเลือดอักเสบทั่วร่างกาย (diffuse vasculitis), อาการทางระบบประสาท (neuropsychiatric involvement) มีการตรวจปัสสาวะเพื่อดู cellular casts (red blood cell casts, white blood cell casts) และวัดปริมาณของ proteinuria, มีการเจาะระดับของ serum creatinine เพื่อประเมินการทำงานของไต, มีการตรวจวัดระดับของ serum complements ซึ่งมักมีระดับที่ลดลงทั้ง C3 และ C4 ในภาวะที่โรคกำเริบ นอกจากนี้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ anti ds-DNA เมื่อมีการกำเริบของโรค lupus nephritis โดยพบบ่อยในพยาธิสภาพแบบ proliferative lupus nephritis (class III, IV) มากกว่า พยาธิสภาพแบบ membranous nephropathy (class V) อย่างไรก็ตามในบางครั้งระดับของ anti ds-DNA อาจไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพในไต ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไตที่รุนแรงอาจตรวจพบระดับของ anti ds-DNA ในระดับต่ำ ขณะที่อาจตรวจพบระดับที่สูงของ

anti ds-DNA ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในไตที่ไม่รุนแรง [43, 44] ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยอาศัยอาการและอาการแสดงที่ตรวจพบทางคลินิกเป็นหลัก ร่วมกับ ผลการตรวจปัสสาวะ, การตรวจการทำงานของไต และการตรวจทาง serology

การกำเริบของโรค (renal flare) พบได้บ่อย มีรายงานอุบัติการณ์ของ renal flare 30%-75% ของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 4 ปี [45] การเกิดการกำเริบของโรค (renal flare) แบ่งได้ 2 แบบ คือ

-nephritic flare คือ การมี sediments (Red Blood cell; RBC และ RBC casts) ในปัสสาวะและ/หรือมีระดับของ serum creatinine เพิ่มขึ้น

-proteinuric flare คือ การมีโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า 2 กรัมต่อวัน หรือเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าของค่าเดิม

ผู้ป่วยที่มี renal flare มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังเพิ่มสูงขึ้น 6.8 เท่าเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี renal flare โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี nephritic flare มีโอกาสเสี่ยงของการมีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นสูงกว่าผู้ป่วยที่มี proteinuric flare [46]

การศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาได้ให้คำจำกัดความของ renal remission และ renal flare แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2 [47]

ตารางที่ 2 แสดงการให้คำจำกัดความของ renal remission และ renal flare ในการศึกษาทางคลินิกต่างๆในผู้ป่วย lupus nephritis [47]

Author (ref.)	Renal function	Proteinuria (g/day)	Urine sediment	Comments
I. Remission				
Lewis (20)	Normal	< 0.2	Not specified	Prospective, controlled
Gourley (21)	Stable	< 1	No hematuria, no cellular casts	Prospective, controlled
Ciruelo (22)	Stable	< 0.5	No hematuria, no cellular casts	Retrospective, uncontrolled
Sloan (23)	Normal (3)	< 1	No hematuria	Retrospective, membranous
Moroni (12)	Normal	< 0.2	Not specified	Retrospective, membranous
Nachman (24)	Stable, improved	Not specified	No hematuria, no cellular casts	Retrospective, microscopic polyangiitis
II. Flares				
Donadio (25)	Decreased	Increased by > 2	Not specified	Prospective, controlled
Hebert (10)	Stable (2)	Increased	Increased hematuria \geq 5 RBC per hpf or cellular casts	'Proteinuric' flare
Hebert (10)	Decreased (2)	Increased or no change	Increased hematuria \geq 5 RBC per hpf or cellular casts	'Creatinine flare'
Boumpas (26)	Decreased (2)	Increased	Increased hematuria and cellular casts	'Exacerbation' if 2 of the 3 criteria fulfilled; prospective, controlled
Pando (27)	Not specified	Increased	Worsening hematuria, reappearance of cellular casts	Retrospective, controlled
Ciruela (22)	Not specified	Increased (> 0.5)	Increased hematuria \geq 5 RBC, cellular casts	Retrospective, uncontrolled
Bootsma (14)	Decreased (1Cr ² 25%)	Increased (> 0.5)	Increased hematuria \geq 5 RBC, cellular casts	Prospective, controlled
Moroni (12)	Stable	Increased (> 2)	Increased or stable	'Proteinuric' retrospective, uncontrolled
Moroni (12)	Decreased (1Cr ² > 30%)	Stable or increased	Increased	'Nephritic,' retrospective, uncontrolled

²Cr, creatinine.

ในปี พ.ศ. 2549 The American College of Rheumatology [48] ได้เสนอแนะ criteria สำหรับใช้ในการประเมิน outcomes ในการศึกษาในผู้ป่วย proliferative และ membranous lupus renal disease โดยควรมีการประเมินการทำงานของไต, การวัดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ และการตรวจหา urinary sediment โดยได้ให้คำจำกัดความของ complete renal remission คือ มี estimated glomerular filtration rate (eGFR) $> 90 \text{ ml/minute/1.73 m}^2$ และมี urinary protein :urinary creatinine ratio < 0.2 และ inactive urine sediment โดยได้มีการเสนอแนะ response criteria สำหรับการประเมินการทำงานของไต, การวัดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะและการตรวจหา urinary sediments ดังแสดงในตารางที่ 3, 4, และ 5 [48]

ตารางที่ 3 แสดง response criteria สำหรับการประเมินการทำงานของไตโดยอาศัย estimated glomerular filtration rate [48]

Renal function	eGFR
Improved	25% increase if baseline eGFR is abnormal
No change	Stable values for the eGFR
Worsened	25% decline in eGFR or ESRD

eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESRD: end stage renal disease

ตารางที่ 4 แสดง response criteria สำหรับการประเมินปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ [48]

Definition	Urinary protein
Improved	At least 50% reduction in the UPCR
Partial response	Meets improvement criteria, and the UPCR is 0.2-2
Complete response	Meets improvement criteria, and the UPCR is < 0.2
No change	unchanged
Worsened	100% increase in the UPCR

UPCR: urinary protein:urinary creatinine ratio

ตารางที่ 5 แสดง response criteria สำหรับการประเมิน urinary sediment [48]

Definition	Urinary sediment
Improved	A change from active urinary sediment (>5 RBCs/hpf and >5 WBCs/hpf and/or ≥ 1 cellular cast) to inactive urinary sediment (≤ 5 RBCs/hpf and ≤ 5 WBCs/hpf and no cellular casts)
Worsened	The presence of active urinary sediment in a subject whose urinary sediment was previously inactive and for which alternative explanation have been excluded

Cellular casts represent red blood cell (RBC) and white blood cell (WBC) casts; hpf: high-power field
Alternative explanations for active urinary sediment must be excluded (hemorrhagic cystitis, cyclophosphamide-associated hematuria, menstruation, infection, renal calculi)

นอกจากนี้ The committee ได้เสนอแนะให้มีการเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อประเมินพยาธิสภาพในไตตาม ISN/RPS classification 2003 เพื่อประเมิน renal pathology class, activity และ chronicity index ที่ก่อนเริ่มการศึกษาและแนะนำให้มีการเจาะขึ้นเนื้อไตหลังจากติดตามผู้ป่วยเพื่อแยกแยะระหว่างผู้ป่วยที่มี true renal remission ออกจากผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและอาการทางคลินิกที่บ่งชี้การกำเริบของโรค (inactive urinary sediment, normal creatinine clearance, no proteinuria, normal complements, normal anti ds-DNA titers) แต่ยังมีพยาธิสภาพในไตที่ active เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายที่มี diffuse proliferative lupus nephritis มี renal inflammation โดยตรวจไม่พบความผิดปกติในปัสสาวะ [49, 50]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.1.3.1 การวัดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะ

ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้นนอกจากเป็นดัชนีบ่งชี้ความรุนแรงของ glomerular damage ยังเป็นดัชนีชี้วัดที่สำคัญในการทำนายการเกิด renal progression จนเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังโดยปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้นมีผลทำให้เกิด tubulointerstitial injury, inflammation และ fibrosis [51] การรักษาเพื่อลดปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ [52] การตรวจหาปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะเพื่อตรวจติดตามการดำเนินของโรคในผู้ป่วย lupus nephritis การลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเป็นดัชนีหนึ่งที่ใช้บ่งบอกการตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้มีการใช้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพื่อบ่งชี้ว่ามีการกำเริบของไต (renal flare) ในผู้ป่วย lupus nephritis อย่างไรก็ตามปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอาจจะคงอยู่แม้ว่าโรคเข้าสู่ระยะสงบเป็นลักษณะ fixed proteinuria เนื่องจาก irreversible damage ของ glomerular capillaries [43] การตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะทำได้ 2 วิธี คือ -การตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยวัดความเข้มข้นของโปรตีนในปัสสาวะและวัดปริมาณของปัสสาวะที่เก็บได้ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงแล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

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

โดย 24-hr urine protein = ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นกรัมต่อวัน

U_{protein} = ความเข้มข้นของโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

V = ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง หน่วยเป็นมิลลิลิตรต่อวัน

การตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเป็นการวัดปริมาณจริงของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะและถือว่าเป็น gold standard ถ้ามีการเก็บปัสสาวะถูกต้องครบถ้วน [53] อย่างไรก็ตามความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะได้ไม่ครบหรือปริมาณมากเกินไป ความจริงทำให้ค่าที่คำนวณได้มีความคลาดเคลื่อน

-การตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะด้วยการเก็บปัสสาวะครั้งเดียว (spot urine) แล้วนำมาคำนวณหาสัดส่วนของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับ creatinine ในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio; UPCR) เนื่องจากในภาวะปกติร่างกายจะขับ creatinine ออกมาในปัสสาวะในอัตราที่คงที่และค่าของ creatinine ในปัสสาวะจะเปลี่ยนแปลงตามปริมาณปัสสาวะ การนำค่าของโปรตีนในปัสสาวะมาเทียบกับค่าของ creatinine ในปัสสาวะเพื่อลดความคลาดเคลื่อนของ

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะ K/DOQI แนะนำให้เก็บปัสสาวะครั้งแรกในตอนเช้า [54] แล้วนำมาตรวจวัดความเข้มข้นของโปรตีนและ creatinine ในปัสสาวะแล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณโดยใช้สูตร

$$\text{UPCR} = \text{Uprotein (mg/dl)} / \text{Ucreatinine (mg/dl)}$$

โดย UPCR = สัดส่วนของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับ creatinine ในปัสสาวะ

Uprotein = ความเข้มข้นของโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Ucreatinine = ความเข้มข้นของ creatinine ในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

โดยทั่วไป ค่าปกติสำหรับ UPCR ≤ 0.2 เนื่องจากการเก็บปัสสาวะด้วยวิธีนี้ทำได้ง่ายและสะดวก ลดความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะของผู้ป่วย K/DOQI แนะนำให้มีการใช้ค่าของ UPCR ที่ได้จากการเก็บปัสสาวะครั้งเดียวแทนที่ค่าของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง [53] ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะครั้งเดียวแล้วนำมาคำนวณหาค่า UPCR มีความสัมพันธ์ที่ดีกับค่าของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง [55-58] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วย lupus nephritis โดย Birmingham และคณะ พบว่าค่าของความสัมพันธ์ระหว่าง UPCR และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมีความสัมพันธ์ที่ไม่ค่อยดี (correlation coefficient; $r = 0.529$) ในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 0.5-3 กรัมต่อวันซึ่งเป็นช่วงที่พบบ่อยเมื่อผู้ป่วยมี renal flare [59]

2.1.3.2 การประเมินการทำงานของไต

การประเมินการทำงานของไตโดยการวัดค่า glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งเป็นการวัดผลรวมของอัตราการกรองของของเหลวผ่าน glomerulus ของทุก nephron ค่าปกติของ GFR ผันแปรตามอายุ, เพศ, body size, physical activity, อาหาร, รวมทั้งการตั้งครรภ์ มีวิธีการวัดหลายวิธีได้แก่ การวัดอัตราการขับของสารจากเลือด, การใช้ radioisotope, การประเมิน GFR จากค่าของ serum creatinine โดยใช้สูตรสมการ

-การวัดอัตราการขับของสารจากเลือด (clearance) ถ้าสารนั้นถูกขับออกทางไตอย่างเดียวโดยสารนั้นถูกกรองอย่างอิสระผ่าน glomerulus และสารนั้นไม่ถูกดูดกลับ (reabsorption) และไม่ถูกขับออก (secretion) ทางท่อไต อัตราการขับของสารนั้นในปัสสาวะ (urinary clearance) จะมีค่าเท่ากับ GFR การคำนวณหาค่าของ urinary clearance ตามสมการ

$$C_{(x)} = (U_x \times V) / P_x$$

โดย $C_{(x)}$ = อัตราการขับออกของสาร X จาก plasma

U_x = ความเข้มข้นของสาร X ในปัสสาวะ

V = ปริมาณของปัสสาวะที่เก็บต่อช่วงเวลา

P_x = ความเข้มข้นของสาร X ใน plasma

สารในอุดมคติซึ่งมีคุณสมบัติดังกล่าวข้างต้นคือ ถูกกรองอย่างอิสระผ่าน glomerulus และสารนั้นไม่ถูกดูดกลับ (reabsorption) และไม่ถูกขับออก (secretion) ทางท่อไต และไม่ป้อนย้อนกลับเข้าสู่ร่างกาย คือ inulin เป็นสาร polymer ของ fructose สามารถถูกให้เข้าสู่ร่างกายผ่านทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องร่วมกับการใส่สายสวนปัสสาวะเพื่อเก็บวัดปริมาณปัสสาวะ วิธีนี้ถือเป็น gold standard ในการวัดค่า GFR อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธีนี้มีความยุ่งยากจึงไม่เป็นที่นิยมในทางปฏิบัติ นอกจากนี้ยังมีสารอื่น ๆ ที่สามารถถูกให้เข้าสู่ร่างกายเพื่อนำมาใช้ในการประเมินค่า GFR เช่น iohexol, สาร radioisotopes ได้แก่ ^{51}Cr -ethylenediamine tetraacetic acid, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriamine pentaacetic acid และ ^{125}I -iothalamate

นอกจากนี้สามารถใช้อัตราการขับของสารที่ร่างกายสร้างได้เอง เช่น creatinine, urea มาประเมินค่า GFR แต่ระดับของ urea ในเลือดมีการเปลี่ยนแปลงได้มากขึ้นกับปริมาณโปรตีนที่รับประทานและการ catabolism ในร่างกาย นอกจากนี้ urea ที่ถูกกรองผ่าน glomerulus 40%-50% จะถูกดูดซึมกลับส่วนมากเกิดที่ proximal convoluted tubules ทำให้ค่าของ urea clearance ต่ำกว่าค่า GFR จริง โดยทั่วไปนิยมใช้ค่า creatinine clearance ในการประเมินค่า GFR เนื่องจาก creatinine ถูกสร้างในร่างกายอย่างสม่ำเสมอและมีระดับในเลือดค่อนข้างคงที่ อย่างไรก็ตามการสร้าง creatinine มีความผันแปรกับ muscle mass และปริมาณโปรตีนที่รับประทาน โดยการสร้าง creatinine ลดลงในผู้ที่มี muscle mass ลดลง เช่น ผู้สูงอายุ, ผู้หญิง นอกจาก creatinine ถูกกรองผ่าน glomerulus แล้ว creatinine สามารถถูกขับออกทางท่อไตที่ proximal convoluted tubules (ปริมาณ 10%-40% ของปริมาณ creatinine ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ) ทำให้ค่าของ creatinine clearance สูงกว่าค่า GFR จริง นอกจากนี้ยาบางตัวเช่น trimethoprim, cimetidine มีผลยับยั้งการขับออกของ creatinine ทางท่อไต โดยปกติผู้ชายมีปริมาณการขับออกของ creatinine ในปัสสาวะ 20-25 mg/kg/day และผู้หญิงมีปริมาณการขับออกของ creatinine ในปัสสาวะ 18-20 mg/kg/day การวัดปริมาณการขับออกของ creatinine ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงสามารถช่วยในการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเก็บปัสสาวะปริมาณครบ 24 ชั่วโมงหรือไม่ การคำนวณหาค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยใช้สูตร

$$\text{Creatinine clearance} = [\text{Ucr} \times \text{urine volume (ml/24 hour)}] / [\text{Pcr} \times 1,440]$$

โดย Ucr = ความเข้มข้นของ creatinine ในปัสสาวะ

Pcr = ความเข้มข้นของ creatinine ใน plasma

หน่วยของ Ucr และ Pcr ต้องเป็นหน่วยเดียวกัน

การใช้ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมาประเมินค่า GFR มีข้อเสียคือ creatinine clearance ที่คำนวณได้สูงกว่าค่า GFR จริงเนื่องจากการขับออกของ creatinine ทางท่อไตโดยเฉพาะการขับออกจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงและความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะทำให้ค่าที่ได้มีความคลาดเคลื่อน

-การประเมินค่า GFR จากค่าของ serum creatinine โดยใช้สูตรสมการ

มีการพัฒนาการสร้างสมการเพื่อใช้ประเมิน creatinine clearance หรือ GFR จากค่าของ serum creatinine โดยมีการใส่ตัวแปรที่มีผลต่อระดับการสร้าง creatinine เช่น เพศ, อายุ, น้ำหนักตัว, เชื้อชาติ เข้าไปในสมการ ในปัจจุบันมีสมการที่เป็นที่ยอมรับและใช้กันแพร่หลายคือ สมการของ Cockcroft-Gault [60] และ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations ซึ่งมีสมการทั้งแบบที่ใช้ 6 ตัวแปร (เพศ, อายุ, เชื้อชาติ, serum BUN, serum creatinine และ serum albumin) และ 4 ตัวแปร (เพศ, อายุ, เชื้อชาติ และ serum creatinine) เนื่องจากการพัฒนาเทคนิคในการวัดระดับของ serum creatinine ซึ่งเดิมใช้วิธีของ Jaffe assay (alkaline picrate) ซึ่งใช้การตรวจวัดปริมาณการเกิดปฏิกิริยาของสีซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้จากสาร chromogen อื่นๆที่ไม่ใช่ creatinine แต่การตรวจด้วยเทคนิคใหม่ที่เรียกว่า enzymatic assay ไม่ตรวจวัดสาร chromogen อื่นๆที่ไม่ใช่ creatinine ทำให้ได้ค่าของ serum creatinine ที่มีความแม่นยำมากขึ้น ต่อมาได้มีการดัดแปลงสมการที่ใช้ในการประเมินค่า GFR โดยใช้ค่าของ serum creatinine ที่ได้จากการตรวจด้วยเทคนิคใหม่ นอกจากนี้ยังได้มีการดัดแปลงสมการที่ใช้ในการประเมินค่า GFR จากระดับของ serum creatinine ให้เหมาะสมกับเชื้อชาติที่มีรายงานในประชากรชาวจีนและญี่ปุ่น ดังแสดงในตารางที่ 6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 แสดงสมการต่างๆที่ใช้ในการประเมินค่า GFR

References	Formulae for estimating GFR
Cockcroft-Gault [60]	$\text{Ccr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{weight (kgs)}}{\text{Scr (mg/dl)} \times 72} \times 0.85 \text{ if female}$
MDRD (6 variables) [61]	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 170 \times [\text{S}_{\text{cr}}]^{-0.999} \times [\text{Age}]^{-0.176} \times [0.762 \text{ if patient is female}] \times [1.180 \text{ if patient is black}] \times [\text{SUN}]^{-0.170} \times [\text{Alb}]^{+0.318}$
Abbreviated MDRD (4 variables) [62]	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 186 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African-American})$
Abbreviated MDRD (4 variables) with standardized serum creatinine [63]	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.210 \text{ if African American})$
Chinese population [48]	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 186 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.233 \text{ if Chinese})$
Japanese population [64]	$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2) = 186 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (0.881 \text{ if Japanese})$

Ccr: creatinine clearance; Age (years); Scr: serum creatinine; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; GFR: glomerular filtration rate; SUN: serum urea nitrogen; Alb: serum albumin

MDRD study equation มีความแม่นยำมากกว่า Cockcroft-Gault equation โดยเฉพาะเมื่อ $\text{GFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ สมการนี้ได้จากการศึกษาในผู้ป่วย non diabetic kidney disease จำนวน 1,628 รายและไม่จำเป็นต้องใช้น้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยในสมการ อย่างไรก็ตามสมการนี้ไม่เคยถูกประเมินในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน, lupus nephritis, ผู้ป่วยที่มี serious comorbid conditions, ประชากรปกติ, และผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี [48, 61, 62] ปัจจุบันยังไม่มีสมการที่ใช้ในการประเมินค่า GFR ในคนไทย โดยทั่วไป Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) แนะนำให้ใช้สมการ Cockcroft-Gault equation หรือ abbreviated MDRD (4 variables) study equation ในการประเมินค่า GFR [54]

2.1.3.3 การตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยา

การเจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย lupus nephritis มีประโยชน์ในแง่การวินิจฉัย, การประเมินความรุนแรงของพยาธิสภาพในไต, บอกลักษณะของโรคและช่วยวางแผนการรักษา แม้ว่าโดยทั่วไปการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ, การมีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ มักจะสัมพันธ์กับการกำเริบและความรุนแรงของโรค lupus nephritis บางครั้งผู้ป่วย lupus nephritis มีพยาธิสภาพในไตที่รุนแรง (class III, IV) โดยที่ผลการตรวจปัสสาวะปกติไม่พบเม็ดเลือดแดงหรือการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ Mahajan และคณะ [50] ได้รวบรวมผลการเจาะชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย SLE จำนวน 90 รายพบว่าผู้ป่วยจำนวน 24 รายซึ่งมีผลการตรวจปัสสาวะและค่าการทำงานของไตปกติขณะทำการเจาะชิ้นเนื้อไตมีพยาธิสภาพในไตที่รุนแรงเข้าได้กับ class IV จำนวน 12 ราย และ class III จำนวน 12 ราย

การศึกษาโดย Austin และคณะ [65] ในผู้ป่วย lupus nephritis ที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตก่อนเริ่มการรักษาจำนวน 102 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เข้าได้กับ diffuse proliferative glomerulonephritis หรือ membranoproliferative glomerulonephritis จำนวน 72 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย 11 ราย ได้มีการให้คะแนนเพื่อประเมินพยาธิสภาพในไตส่วนที่เป็น active lesions เป็น activity index ให้คะแนนสูงสุดที่ 24 คะแนนโดยให้ความสำคัญกับลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ cellular crescents, fibrinoid necrosis หรือ karyorrhexis มีการให้คะแนนเพิ่มเป็นสองเท่า สำหรับส่วนที่เป็น chronic lesions มีการให้คะแนนเป็น chronicity index ให้คะแนนสูงสุดที่ 12 คะแนน รายละเอียดการให้คะแนนเพื่อประเมินความรุนแรงและความเรื้อรังของพยาธิสภาพในไตดังแสดงในตารางที่ 7 [65]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาในไตที่บ่งบอกความรุนแรง (activity index) และความเรื้อรัง (chronicity index) ในผู้ป่วย lupus nephritis [65]

Activity index (lesions are scored 0–3+ with maximum score 24 points)

- Hypercellularity: endocapillary proliferation compromising glomerular capillary loops
- Leukocyte exudation: polymorphonuclear leukocytes in glomeruli
- Karyorrhexis/fibrinoid necrosis (weighted $\times 2$): necrotizing changes in glomeruli
- Cellular crescents (weighted $\times 2$): layers of proliferating epithelial cells and monocytes lining Bowman's capsule
- Hyaline deposits: eosinophilic and PAS-positive materials lining (wire loops) or filling (hyaline thrombi) capillary loops
- Interstitial inflammation: infiltration of leukocytes (predominantly mononuclear cells) among tubules

Chronicity index (lesions are scored 0–3+ with maximum score 12 points)

- Glomerular sclerosis: collapse and fibrosis of capillary tufts
- Fibrous crescents: layers of fibrous tissue lining Bowman's capsule
- Tubular atrophy: thickening of tubular basement membranes, tubular epithelial degeneration, with separation of residual tubules
- Interstitial fibrosis: deposition of collagenous connective tissue among tubules

การศึกษานี้ [65] พบว่า activity index (AI) และ chronicity index (CI) สามารถบอกพยากรณ์โรคของการเกิดภาวะไตวายได้ดีโดยผู้ป่วยที่มี activity index ≥ 12 มีโอกาสเข้าสู่ภาวะไตวายได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มี activity index < 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มี activity index ≥ 12 มีโอกาสเข้าสู่ภาวะไตวาย 40% เทียบกับ 7% ในผู้ป่วยที่มี activity index < 12 หลังติดตามผู้ป่วยนาน 4 ปี สำหรับ active lesions พบว่า cellular crescents และ extensive fibrinoid necrosis เป็นปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่สำคัญที่มีผลต่อพยากรณ์โรคของการเข้าสู่ภาวะไตวาย ในทำนองเดียวกันผู้ป่วยที่มี chronicity index ที่สูงมีโอกาเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเข้าสู่ภาวะไตวาย การพบ glomerular sclerosis, fibrous crescents, tubular atrophy และ interstitial fibrosis เป็นปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่สำคัญที่มีผลต่อการเข้าสู่ภาวะไตวาย นอกจากนี้การพบ tubular atrophy, glomerular sclerosis ร่วมกับ cellular crescents ยิ่งเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเข้าสู่ภาวะไตวาย โดยผู้ป่วยจำนวน 6 ใน 9 รายเข้าสู่ภาวะไตวายภายหลังการติดตามนาน 4 ปี การศึกษาโดย Nossent และคณะ [66] ในผู้ป่วย lupus nephritis ที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตจำนวน 116 รายและ

ได้มีการประเมินพยาธิสภาพในไตตาม WHO classification และมีการให้คะแนนเป็น activity และ chronicity index พบว่า chronicity index มากกว่า 3 คะแนนสัมพันธ์กับ renal survival และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ลดลง โดยสรุปข้อมูลที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาสามารถประเมินความรุนแรงและความเรื้อรังของพยาธิสภาพในไตช่วยบอกพยากรณ์ของโรคและช่วยในการวางแผนการรักษาต่อไป

2.1.3.4 การประเมินความรุนแรงของโรค SLE จาก clinical activity score

เนื่องจาก SLE เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบอวัยวะต่างๆในร่างกายได้หลายระบบ ปัจจุบันได้มีการคิดเครื่องมือที่ช่วยในการประเมินความรุนแรงของโรคในทางคลินิกโดยรวมที่เป็นระบบมากขึ้นทั้งเพื่อใช้ในทางปฏิบัติและโดยเฉพาะเพื่อใช้ในงานศึกษาวิจัยในผู้ป่วย SLE มีหลายเครื่องมือที่ใช้อยู่และเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน ได้แก่ the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), และ the Lupus Activity Index (LAI) รายละเอียดของความแตกต่างของระบบการประเมินของแต่ละเครื่องมือดังแสดงในตารางที่ 8 [67] SLEDAI เป็นระบบการประเมินแบบหนึ่งที่ยอมรับในปัจจุบันโดยมีการประเมินความรุนแรงของโรคจากอาการที่เกิดขึ้นภายใน 10 วันก่อนการประเมินซึ่งมีอาการทางคลินิก 24 หัวข้อและมีการให้คะแนนความรุนแรงในแต่ละอาการจาก 1 ถึง 8 คะแนนแล้วแต่ชนิดของอาการโดยมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 105 คะแนน การประเมินวิธีนี้ได้มีการรวมผลการตรวจเลือดทาง immunonology ได้แก่ ผลของระดับ anti ds-DNA, C3 หรือ C4 เข้าไปไว้ในกาให้คะแนนด้วย ล่าสุดได้มีการดัดแปลงการให้คะแนนจาก SLEDAI เดิมเป็น SLEDAI-2K ซึ่งมีการนับรวมรอยโรคที่ยังอยู่ เช่น ผื่น, ผม่วรง, แผลในเยื่อหูฉิว, การมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะให้ถือว่าเป็นอาการผิดปกติและนับรวมเข้าไปในการให้คะแนนด้วยทำให้การประเมินมีความละเอียดและแม่นยำมากขึ้น รายละเอียดของการให้คะแนนใน SLEDAI-2K ดังแสดงในตารางที่ 9 [68-70]

ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดของระบบการประเมินความรุนแรงของโรค SLE แบบต่างๆ

[67]

	BILAG	ECLAM	SLAM	SLEDAI	LAI
Number of items	86	30	30	24	14
Number of organ systems	8	10	9	9	8
Review period (days)	28	28	28	10	14
Scoring	Individual systems	Global	Global	Global	Global
Objective/subjective	Both	Both	Subjective	Objective	Both
Weighted variables	No	Yes	Yes	Yes	No
Severity assessment	Yes	No	Yes	No	Yes
Immunological variables	No	Yes	No	Yes	Yes
Therapy	No	No	No	No	Yes
Retrospective calculation	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Modified for pregnancy	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Used in childhood SLE	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Relevance to clinical trials	Severity scores available for organ systems and scores vary if item is improving or worsening	Global score will miss changes in severity over time	Difficulty in distinguishing patients with multiple mild or improving manifestations compared to those with one or two severe features	Does not include severity within an organ system Does not record if improving or worsening	Few defined items and includes physician estimates of activity and drug therapy

ตารางที่ 9 แสดงการให้คะแนนตามระบบการประเมินแบบ SLEDAI-2K

(Enter weight in SLEDAI Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 10 days.)

Weight	SLEDAI SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours
4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	$>38^{\circ}\text{C}$. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	$<100,000$ platelets / $\times 10^9/\text{L}$, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	$< 3,000$ white blood cells / $\times 10^9/\text{L}$, exclude drug causes.
TOTAL SLEDAI SCORE		_____	

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.1.4 การใช้ยา mycophenolate ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis

การรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ด้วยยา cyclophosphamide ร่วมกับ steroid เป็นการรักษามาตรฐานสามารถลดโอกาสการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ สำหรับการให้ยาในช่วง induction แนะนำให้ยา pulse cyclophosphamide ขนาด 0.5-1 กรัมต่อตร.ม.ของพื้นที่ผิวกายทุก 3 สัปดาห์ถึงทุก 1 เดือนเป็นเวลา 6 เดือนติดต่อกันเนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่าการให้ยาทางปากในขนาด 2 มก./กก.ต่อวัน สำหรับการรักษาในช่วง maintenance การให้ยา pulse cyclophosphamide ทุกๆ 3 เดือนต่อไปอีก 18 เดือนสามารถลดอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคและรักษาหน้าที่การทำงานของไตได้ [71-75]

เนื่องจากยา cyclophosphamide มีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ การติดเชื้อและการมีบุตรยากจึงได้มีการศึกษาโดย Euro-lupus nephritis study group [76] ศึกษาการให้ยา pulse cyclophosphamide ในขนาดต่ำลงสำหรับการรักษาในช่วง induction และมีการให้ยา azathioprine แทนที่ cyclophosphamide ในช่วงการรักษา maintenance พบว่าการให้ยา pulse cyclophosphamide ขนาด 500 มก. ทุก 2 สัปดาห์จำนวน 6 ครั้งตามด้วยการให้ยา azathioprine ขนาด 2 มก./กก.ต่อวัน กับการให้ยา pulse cyclophosphamide ขนาดสูง (0.75 กรัมต่อตร.ม.ต่อพื้นที่ผิวกาย) ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 6 เดือนตามด้วย pulse cyclophosphamide ทุก 3 เดือนจำนวน 2 ครั้งตามด้วยการให้ยา azathioprine ขนาด 2 มก./กก.ต่อวัน และติดตามผู้ป่วยนาน 41 เดือนพบว่าผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มเข้าสู่ระยะสงบของโรคและการกลับเป็นซ้ำของโรคไม่แตกต่างกันแต่พบอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา pulse cyclophosphamide ขนาดสูงเทียบกับการให้ยาในขนาดที่ต่ำกว่า

แม้ว่าการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ร่วมกับ steroid ในผู้ป่วย lupus nephritis ให้ผลการรักษาในการลดการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังแต่ยาที่มีผลข้างเคียงมากโดยเฉพาะการติดเชื้อและการมีบุตรยาก ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide จึงได้มีการนำยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น ยา mycophenolate มาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ด้วยยา MMF หลายการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆที่ติดตามตัวชี้วัดประสิทธิผลแตกต่าง

กันดังนี้ ในปี พ.ศ. 2541 Daniel Glicklich และคณะ [11] ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วยชาวแอฟริกันจำนวน 2 คนซึ่งได้รับการวินิจฉัย diffuse proliferative lupus nephritis และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย intravenous cyclophosphamide หลังการรักษาด้วยยา MMF พบว่ามีปริมาณของโปรตีน, เม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะลดลง, มีการลดลงของระดับซีรั่ม creatinine

นอกจากนี้ Karim และคณะ [12] ได้ศึกษาผลของการให้ยา MMF ในผู้ป่วย lupus nephritis class II, III, IV และ V จำนวน 21 คนซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide, azathioprine และ methotrexate และมีอาการอยู่ในระยะกำเริบของโรคและมีอาการของไตอักเสบ หลังติดตามผู้ป่วยนาน 14 เดือนพบว่าการรักษาด้วย MMF ช่วยลดอาการในระยะกำเริบของโรค, ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะและช่วยลดขนาดของ steroid ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย

ในปี พ.ศ. 2548 Chan และคณะ [14] ได้รายงานผลการศึกษาระยะเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วย diffuse proliferative lupus nephritis ชาวจีนจำนวนทั้งสิ้น 64 คนด้วย MMF ร่วมกับ prednisolone รับประทานนาน 1 ปีแล้วตามด้วยการให้ azathioprine รับประทาน (จำนวน 33 คน) เทียบกับ การรักษาด้วย cyclophosphamide และ prednisolone รับประทานนาน 6 เดือนแล้วตามด้วยการให้ azathioprine รับประทาน (จำนวน 31 คน) ผู้วิจัยได้ติดตามผู้ป่วยนาน 5 ปี พบว่าผลการรักษาในแง่ของการเข้าสู่ระยะสงบของโรคและอัตราการกำเริบของโรคไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่มแต่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีผลข้างเคียงในแง่ของเม็ดเลือดขาวต่ำและอัตราการติดเชื้อต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide

ในปีเดียวกันได้มีรายงานการศึกษาผู้ป่วย lupus nephritis class III, IV และ V ในประเทศสหรัฐอเมริกา [16] จำนวน 140 คนโดยผู้ป่วยจำนวน 71 คนได้รับการรักษาด้วย MMF เทียบกับการให้ pulse monthly intravenous cyclophosphamide นาน 6 เดือนในระยะ induction phase พบว่าอัตราการเข้าสู่ระยะสงบของโรคที่ 6 เดือนในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำและการติดเชื้อต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide แม้ว่าการรักษาด้วย MMF จะทำให้เกิดภาวะการถ่ายอุจจาระเหลวมากกว่า

นอกจากนี้ ผลการศึกษาของ Contreras และคณะ [77] ได้สนับสนุนผลดีของการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ในระยะ maintenance phase ด้วย MMF ผู้วิจัยได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis จำนวน 59 คนด้วยยา MMF เทียบกับ azathioprine เทียบกับ pulse intravenous

cyclophosphamide ในระยะ maintenance phase หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย pulse intravenous cyclophosphamide ในระยะ induction phase พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ยา MMF หรือ azathioprine จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำและมีโอกาสเสียชีวิตหรือเกิดไตวายเรื้อรังที่ 6 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pulse intravenous cyclophosphamide แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF หรือ azathioprine จะมีอัตราการติดเชื้อรุนแรงและ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide

Michael Walsh และคณะ [78] ได้รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial 4 การศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ยา MMF กับ cyclophosphamide สำหรับ induction therapy ในผู้ป่วย lupus nephritis รวมผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 268 ราย ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (42%) เป็นชาวเอเชีย ผู้ป่วยจำนวน 238 รายมีพยาธิสภาพในไตเข้าได้กับ WHO class III, IV ขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 30 ราย มีพยาธิสภาพในไตเข้าได้กับ WHO class V มีการติดตามผู้ป่วยนานระหว่าง 6 เดือนถึง 60 เดือน ผู้วิจัยได้ทำ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีโอกาสเข้าสู่ remission ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตหรือการเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีอัตราการเกิดการติดเชื้อต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการรักษาด้วย MMF เกิด amenorrhea ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide จำนวน 106 รายมีการเกิด amenorrhea จำนวน 6 ราย

ผลการศึกษาของ Walsh และคณะสอดคล้องกับผลการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Bin Zhu และคณะ [19] ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาแบบ randomized controlled trial จำนวน 4 การศึกษาซึ่งเปรียบเทียบการให้ยา cyclophosphamide กับการให้ยา MMF สำหรับ induction therapy และจำนวน 2 การศึกษาซึ่งเปรียบเทียบการให้ยา MMF กับการให้ยา azathioprine สำหรับ maintenance therapy ในผู้ป่วย severe lupus nephritis (class III, IV, V) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีอัตราการเข้าสู่ภาวะ remission, การเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายและอัตราการเสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF มีอัตราการติดเชื้อ, ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและการเกิด amenorrhea ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF พบผลข้างเคียงจากยาในระบบทางเดินอาหารได้มากกว่า สำหรับการรักษาในช่วง maintenance พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MMF กับ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย azathioprine มีอัตราการเสียชีวิต, การเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง, อัตรา

การกำเริบของโรค, และการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ไม่แตกต่างกัน สำหรับผลข้างเคียงของการได้รับยา MMF เทียบกับ azathioprine ในแง่การติดเชื้อและภาวะการเกิด amenorrhea ไม่แตกต่างกัน

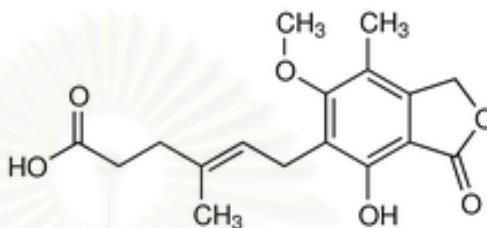
เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา MMF การได้รับยา cyclophosphamide ในการรักษา lupus nephritis มีผลข้างเคียงมากกว่า ได้แก่ การติดเชื้อ, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ, ภาวะการขาดประจำเดือน, การมีบุตรยาก, ผมหงอก [14-16, 19, 78-80] นอกจากนี้ปริมาณรวมของยา cyclophosphamide ที่ได้รับ (cumulative dose) ที่มากกว่า 36 กรัมเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง เช่น มะเร็งของเม็ดเลือดขาว, มะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ, มะเร็งของผิวหนัง [81]

โดยสรุปสำหรับการรักษาในช่วง induction ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis การรักษาด้วยยา MMF ได้ผลอย่างน้อยเท่ากับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ในแง่ของการเข้าสู่ภาวะ remission, การเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังและการเสียชีวิตแต่ผลข้างเคียงของยา MMF โดยเฉพาะในแง่การติดเชื้อและการเกิดภาวะ amenorrhea ต่ำกว่ายา cyclophosphamide ขณะที่การรักษาในช่วง maintenance ประสิทธิภาพการรักษาด้วยยา MMF เทียบกับยา azathioprine ไม่แตกต่างกันและผลข้างเคียงของยาทั้งสองไม่แตกต่างกัน

2.2 มัยโคฟีโนลิกอะซิด (Mycophenolic acid, MPA)

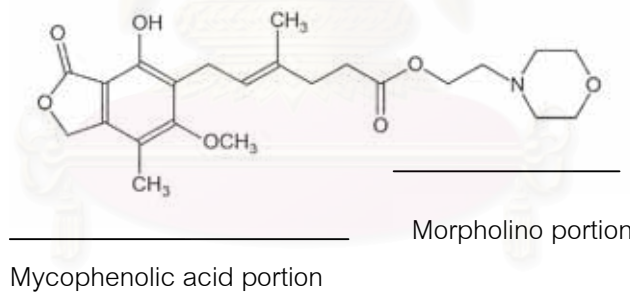
2.2.1 Structure and Drug formulation

Mycophenolic acid (MPA) เป็นสารที่เกิดจาก fermentation ของ *Penicillium species* มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 3

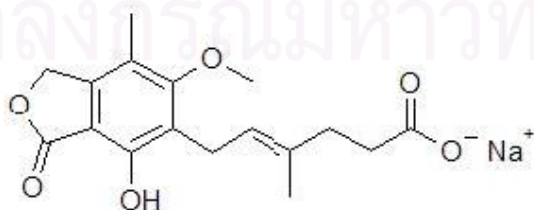


รูปที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างของ mycophenolic acid

MPA เป็น active metabolite ของยา mycophenolate ซึ่งในปัจจุบันยาที่ใช้ในทางคลินิก มี 2 สูตร คือ mycophenolate mofetil (MMF) เป็นสารประกอบ ester ของ mycophenolic acid มีสูตรโครงสร้างดังแสดงรูปที่ 4 และ enteric-coated mycophenolate sodium salt (EC-MPS) เป็น monosodium salt ของ MPA มีสูตรโครงสร้างดังแสดงรูปที่ 5



รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างของ Mycophenolate mofetil (MMF)



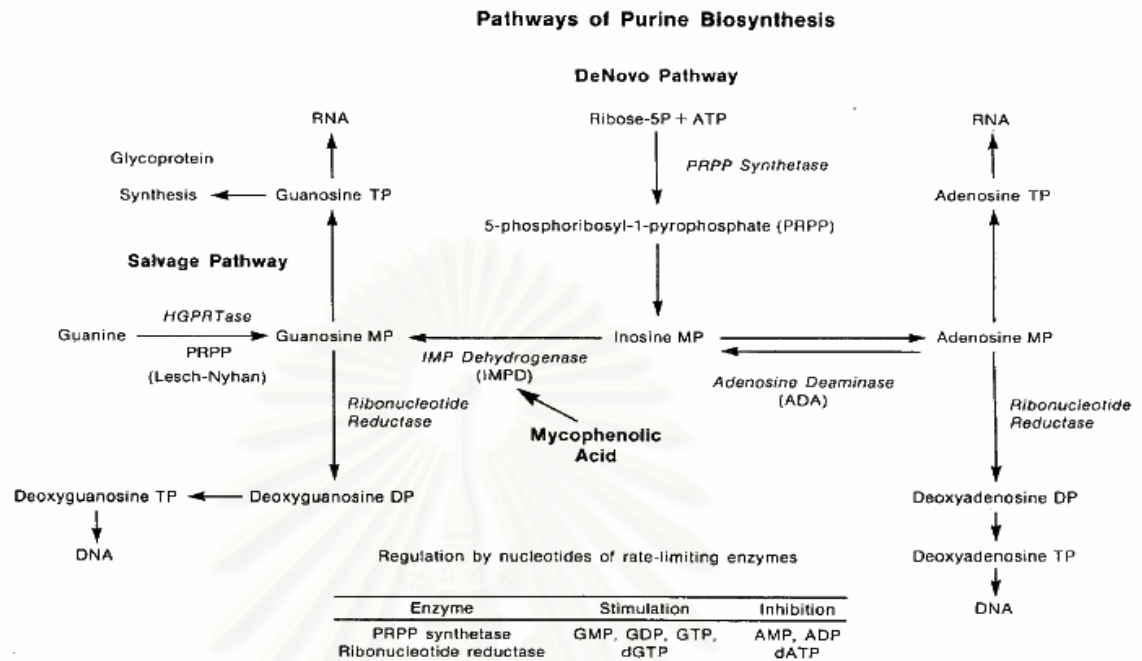
รูปที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างของ Mycophenolate sodium (MPS)

2.2.2 กลไกการออกฤทธิ์ของมัยโคฟีโนลิคอะไซด์ [32, 82, 83]

Inhibition of lymphocyte proliferation

MPA มีความสามารถในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ใน mammalian cell cultures โดยเฉพาะยับยั้งการแบ่งตัวของ T และ B lymphocytes ปกติ lymphocyte proliferation ที่เกิดขึ้นตอบสนองต่อการกระตุ้นของ antigen ต้องมีระดับของ purine nucleotides (guanosine และ deoxyguanosine) ในระดับที่เพียงพอ มี 2 pathways ของการสร้าง purine ในร่างกาย ได้แก่ de novo และ salvage pathways lymphocytes ไม่สามารถใช้ salvage pathway ซึ่งจะมีบทบาทในการสร้าง purine ในกรณีที่มีการยับยั้งการสร้าง purine ใน de novo pathway Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) และ adenosine deaminase (ADA) เป็น enzymes ที่รับผิดชอบในการสร้าง guanosine nucleotides ในการสร้าง purine ใน de novo pathway [84, 85] ดังแสดงในรูปที่ 6

MPA เป็น potent, selective และ reversible inhibitor ของ IMPDH MPA ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ IMPDH ซึ่งเป็น rate limiting enzyme ใน de novo pathway ของการสร้าง guanosine nucleotides ดังแสดงในรูปที่ 6 IMPDH เป็น dehydrogenase ที่อาศัย NAD⁺ ซึ่งจะเปลี่ยน inosine monophosphate (IMP) ไปเป็น xanthine monophosphate (XMP) MPA มีผลในการยับยั้งการแบ่งตัวของ lymphocytes ได้ดีกว่าเซลล์ชนิดอื่นๆ เนื่องจาก lymphocytes ต้องอาศัย de novo pathway เป็นหลักในการสร้าง purine ขณะที่เซลล์ชนิดอื่นๆเช่น polymorphonuclear leucocytes, neurons สามารถใช้ purine salvage pathway ทดแทนได้ [82, 83] IMPDH enzyme มี 2 isoforms ได้แก่ IMPDH type I และ IMPDH type II แต่ละ isoform ประกอบด้วย 514 aminoacid ซึ่งมี 84% ของ amino acid ที่เหมือนกัน IMPDH type I ส่วนใหญ่พบใน resting lymphocyte ขณะที่ IMPDH type II พบใน activated T และ B lymphocytes MPA ออกฤทธิ์ในการยับยั้ง IMPDH type II ซึ่งพบใน activated T และ B lymphocytes ได้มากกว่า IMPDH type I ซึ่งพบใน resting lymphocytes และเซลล์อื่นๆเช่น fibroblasts, endothelial cells การศึกษา in vitro และ in vivo พบว่า MPA ยับยั้ง T และ B lymphocytes อย่าง selective และ ไม่มีผลต่อ fibroblast และ endothelial cells [84-87]



รูปที่ 6 แสดง pathway ของการสร้าง purine และ การสร้าง DNA [82]

Effects on lymphocyte function, glycosylation of leukocyte adhesion molecules and apoptosis

MPA มีผลยับยั้ง glycosylation และ expression ของ adhesion molecules เช่น VCAM-1, E-selectin, P-selectin และ integrin ทำให้มีผลลดการ recruitment ของ lymphocytes และ monocytes เข้าไปในตำแหน่งที่มีการอักเสบ นอกจากนี้การลดลงของ guanosine triphosphate (GTP) เนื่องจากฤทธิ์ของ MPA ยังมีผลลด adhesion ของ lymphocytes และ monocytes ต่อ activated endothelial cells [88, 89]

MPA กระตุ้น apoptosis ของ lymphocytes ซึ่งอาจจะกำจัด clone ของ lymphocytes ที่ถูกกระตุ้นจาก antigen MPA เปลี่ยนแปลง cell surface และ cytokine expression โดย MPA มีผลยับยั้ง expression ของ cell surface T cell activation markers เช่น CD-25, CD-134, CD-11a, CD-28, และ CD-71) MPA มีผลยับยั้งการสร้าง cytokine โดยจำกัดจำนวนของ cell ที่ผลิต cytokine และเพิ่ม apoptosis ของ lymphocytes และ monocytes [90-92] MPA ยังมีผลยับยั้งการแบ่งตัวของ B lymphocytes และยับยั้งการสร้าง antibody [82, 86] ซึ่ง autoantibody มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคเอสแอลอี

Other biological effects of mycophenolic acid

MPA มีผลยับยั้งการสร้าง nitric oxide โดย inducible nitric oxide synthase (iNOS) nitric oxide (NO) ถูกสร้างจาก L-arginine โดย nitric oxide synthases (NOS) ซึ่งมีอยู่หลายฟอร์ม NO ที่ถูกสร้างใน endothelial cells โดย eNOS จะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด แต่ iNOS ทำให้มีระดับของ NO ในปริมาณที่สูงอยู่นาน endothelial cells จะสร้าง superoxide ซึ่งจะไปรวมกับ NO เพื่อสร้าง peroxynitrite ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายเนื้อเยื่อ MPA ออกฤทธิ์ทำให้เกิดการลดลงของ GTP ทำให้มีการลดลงของ tetrahydrobiopterin ซึ่งเป็น co-factor สำหรับ iNOS activity ทำให้มีการลดลงของการสร้าง NO โดย iNOS [82, 86] Winlaw และคณะได้ทำการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการกระตุ้น iNOS กับการปฏิเสธไต [93] และการยับยั้งการสร้าง NO โดย iNOS เป็นกลไกหนึ่งที่ MMF ช่วยในการป้องกันการปฏิเสธไต MMF อาจจะมีผลลดการทำลายเนื้อเยื่อที่เกิดจากการอักเสบในไตจากกลไกดังกล่าว [82]

MPA มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของ mesangial cell และยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ใน glomerular, tubular และ interstitial area ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ partial nephrectomy นอกจากนี้ MPA มีผลยับยั้ง expression ของ pro-fibrotic factors เช่น transforming growth factor- β และ angiotensin-II ซึ่งอาจจะช่วยลด glomerular damage [94-96]

2.2.3 เกสัชจลนศาสตร์ของมายโคฟีโนลิกอะซิดและสารอนุพันธ์ [32, 83, 97]

มีการศึกษาเกี่ยวกับการดูดซึม, การกระจายตัว, metabolism และการขจัดออกจากร่างกายของ MMF ภายหลังจากรับประทานยา ^{14}C -labelled MMF ในมนุษย์โดยใช้สารคาร์บอนกัมมันตรังสี labelled ที่ส่วนของ MPA หรือส่วนของ morpholino ซึ่งแต่ละส่วนมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน ในแต่ละการศึกษา อาสาสมัครชายจำนวน 4 คนที่อดอาหารมาก่อนได้รับประทานยา MMF ขนาด 1 กรัมในรูปสารละลายซึ่งประกอบด้วย 74 และ 100 μCi ของ ^{14}C สำหรับ mycophenolic acid และ morpholino-labelled portion ตามลำดับ ก่อนเก็บตัวอย่างเลือด, ปัสสาวะ และอุจจาระมาตรวจเป็นระยะๆ เป็นเวลา 7 วันหลังการรับประทานยาเพื่อวัด total radioactivity ด้วยวิธี liquid scintillation counting และวัด radioactive metabolite ของ morpholine- ^{14}C MMF ด้วยวิธี HPLC

หลังรับประทานยา mycophenolate- ^{14}C MMF ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) เกิดขึ้นโดยเฉลี่ย 45 นาที (T_{max}) และมีค่าครึ่งชีวิตใน

พลาสมาโดยเฉลี่ย 17.6 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับ 16 และ 17 ชั่วโมงของ MPA และ mycophenolic acid glucuronide (MPAG) ตามลำดับ ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นที่ระหว่างเวลา 0-24 ชั่วโมงของ MPA และ MPAG มีค่าเฉลี่ย 17% และ 76% ของ total radioactivity ในพลาสมาตามลำดับ ค่าสัดส่วนความเข้มข้น blood to plasma total radioactivity concentration ratio มีค่าคงที่เฉลี่ย 0.59 บ่งชี้ว่า มีการกระจายตัวของ MPA และ MPAG เข้าไปในส่วนของเซลล์ในเลือดน้อยมาก เมื่อพิจารณาจากปริมาณ total radioactivity ที่ได้รับ มีการตรวจพบ 90.4% ของ radioactivity ภายใน 72 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา โดย 96.3% ของ radioactivity ที่พบอยู่ในปัสสาวะ ซึ่ง 55.7% ของขนาดของ MMF ที่ได้รับตรวจพบในปัสสาวะภายใน 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ซึ่งปริมาณเกือบทั้งหมดอยู่ในรูป MPAG สำหรับ MPA และ acyl glucuronide conjugate of MPA ตรวจพบปริมาณน้อยมากในปัสสาวะ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยเพียง 0.6% และ 0.3% ของขนาดที่ได้รับตามลำดับ แต่ตรวจไม่พบ MMF ในปัสสาวะเลย นอกจากนี้มีการตรวจพบ 5.5% ของสารกัมมันตรังสีในอุจจาระ

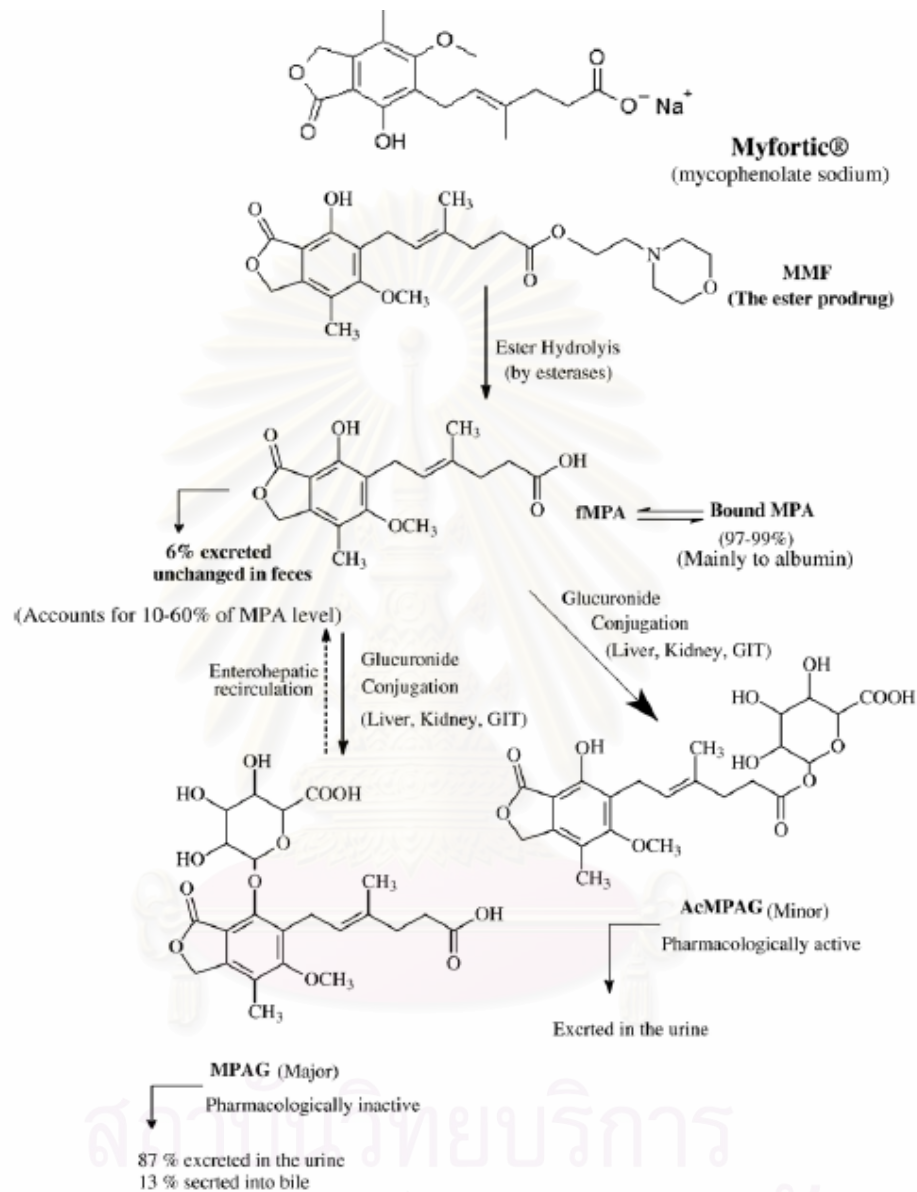
หลังรับประทานยา morpholine-¹⁴C mycophenolic acid ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วมีระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่ 53 นาทีหลังการรับประทานยาและระดับจะลดลงด้วยค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 4.34 ชั่วโมง ความเข้มข้นของ total radioactivity ในเลือดต่ำกว่าในพลาสมาเล็กน้อย การตรวจวิเคราะห์พลาสมาหลังได้รับยาระหว่าง 0.25-6 ชั่วโมงด้วยวิธี high performance liquid chromatography (HPLC) พบมี metabolite เกิดขึ้น ได้แก่ N-(2-carboxymethyl)-morpholine (CMM), N-(2-hydroxyethyl)-morpholine (HEM), N-oxide of HEM (HEMNO) ซึ่งมีปริมาณเฉลี่ย 76%, 2.9% และ 10% ตามลำดับ การขจัดออกของ radioactivity ส่วนใหญ่ออกทางปัสสาวะโดยเฉลี่ย 77.2% ขจัดออกภายใน 12 ชั่วโมง, 92.1% ขจัดออกภายใน 24 ชั่วโมง และ 94.4% ขจัดออกภายใน 168 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และน้อยกว่า 1% ของยาที่ได้รับที่ขจัดออกทางอุจจาระ ภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาตรวจพบ metabolite ดังกล่าวข้างต้นโดยเฉลี่ย 88.9% ของปริมาณที่ได้รับและ CMM เป็น metabolite ที่พบปริมาณมากที่สุดในปัสสาวะ (80.8% ของปริมาณที่ได้รับ)

หลังการรับประทานยา MMF ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็วและถูก hydrolyze ด้วย esterase เป็น MPA ซึ่งเป็น active metabolite ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในตับ และต่อมา MPA จะถูก metabolize เป็น MPAG และ AcMPAG ซึ่งเป็น inactive form ดังแสดงในรูปที่ 7 [97] สำหรับ EC-MPS ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อให้เกิดการปลดปล่อย MPA ซึ่งเป็น active metabolite ของยาออกมาที่บริเวณลำไส้เล็ก มีการศึกษาพบว่า การแตกตัวของเม็ดยา EC-MPS จะปลดปล่อย MPA สูงสุดที่ pH 6-6.8 ภายหลังจากรับประทานยา 120 นาที และที่ pH 5 จะมีการปลดปล่อย

MPA ต่ำกว่าและช้ากว่า [32] ทำให้ เม็ดยา EC-MPS จะไม่ปลดปล่อย MPA ในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรด ($\text{pH} < 5$) เช่นในกระเพาะอาหารแต่จะแตกตัวและปลดปล่อย MPA ได้ดีในสภาวะแวดล้อมที่เป็นด่าง เช่น ในลำไส้ มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต หลังการรับประทานยา EC-MPS พบว่ามีระยะเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) อยู่ระหว่าง 1.5-2.75 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับค่า T_{max} ภายหลังการรับประทานยา MMF ซึ่งมีค่าอยู่ระหว่าง 0.5-1 ชั่วโมง ความแปรปรวนในแต่ละบุคคลในแง่ของ gastric pH, intestinal motility, food intake และ activity ของ esterase อาจส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูดซึม, การ hydrolyze ยา MMF หรือ การปลดปล่อย MPA ของ EC-MPS [97]

ใน pooled plasma หรือ human serum albumin ที่ความเข้มข้น 44 g/L มี free fraction ของ MPA $1.25 \pm 0.08\%$ ในช่วงระดับความเข้มข้นของ MPA ระหว่าง 1-60 mg/L ซึ่งเป็นระดับที่อยู่ในช่วงการรักษาการจับของ MPA กับ albumin ไม่เปลี่ยนแปลง ค่า free fraction ของ MPA ขึ้นกับระดับของ human serum albumin โดยค่า free fraction จะลดลงจาก 53.3% เป็น 0.92% หากค่าความเข้มข้นของ human serum albumin เพิ่มขึ้นจาก 0.7 เป็น 69 g/L MPA ไม่จับกับ α_1 -acid glycoprotein การจับกับ albumin ไม่เปลี่ยนแปลงถ้าได้รับยา warfarin, digoxin, phenytoin, cyclosporine และ tacrolimus หรือ prednisolone และมีระดับความเข้มข้นของยาเหล่านี้ในช่วงการรักษา ระดับของ free fraction ของ MPA จะมีการเพิ่มขึ้น 6-8 เท่าหากมีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นของ sodium salicylate [98]

ระดับของการเปลี่ยนแปลงใน free fraction ของ MPA ขึ้นกับการจัดว่าเป็นแบบ restrictive หรือ non-restrictive การขจัดออกของ MPA ทางตับประมาณ 24 L/h จากพลาสมาในอาสาสมัครปกติที่ได้รับ cholestyramine ระดับของ free fraction ของ MPA ในพลาสมาในผู้ป่วยที่มีโรคตับแข็ง (moderate to severe compensated liver cirrhosis) มีค่า 2.8% ที่ค่าความเข้มข้น 40 mg/L ซึ่งมีค่าสูงกว่าปกติ 2 เท่า [99] แม้ว่า MPA อาจจะไปแทนที่ยาอื่น ๆ ได้ ระดับ MPA ที่สูงถึง 100 mg/L มีผลน้อยมากต่อยา warfarin, digoxin หรือ propranolol แต่สามารถเพิ่มการจับของยา theophylline และ phenytoin ได้เล็กน้อย



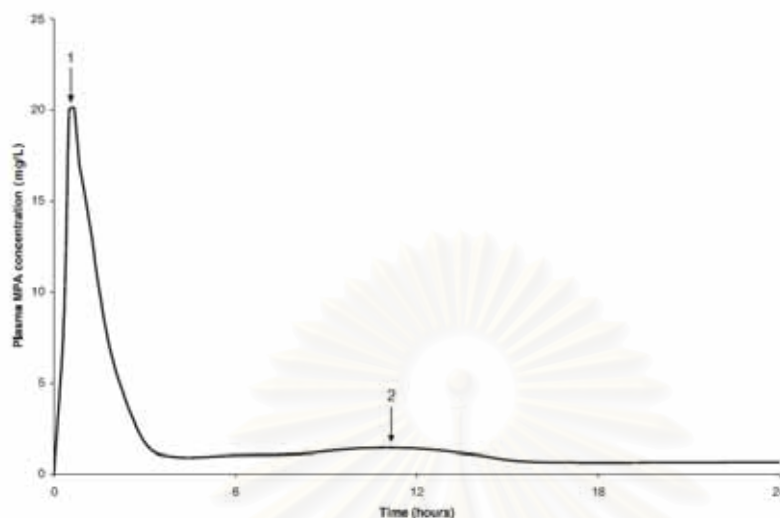
รูปที่ 7 แสดง Metabolic biotransformation ของ mycophenolic acid [97]

99.99% ของ MPA อยู่ในพลาสมาและมีเพียง 0.01% เท่านั้นที่อยู่ในเซลล์ โดยที่ >95% ของ MPA จะจับกับ albumin โดยส่วนของ free MPA เป็นส่วนที่ active ในการออกฤทธิ์ของยา ที่ระดับความเข้มข้นของ MPAG ที่อยู่ในช่วงการรักษา ระดับของ protein binding จะมีผลต่อ intra-individual และ inter-individual variation ของระดับ MPA ซึ่งเกิดเนื่องจากความเข้มข้นของ

serum albumin, การทำงานของไตและการได้รับยาอื่น ๆ ที่อาจจะไปแย่งจับหรือแทนที่ MPA จาก protein binding sites [98]

Nowak และคณะ [98] ทำการศึกษาพบว่า free MPA (fMPA) เป็น active form ของยา และการวัดระดับของ fMPA เหมาะสมกว่าการวัดระดับของ total MPA (tMPA) ในการติดตามผลการรักษา ระดับของ fMPA มีค่าคงที่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติแต่ระดับของ fMPA มีค่าเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย [100] นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ fMPA ในผู้ป่วยโรคตับที่มีระดับของ bilirubin สูงขึ้น, มีความเข้มข้นของ serum albumin ต่ำ, และในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง ผู้ป่วยที่มีระดับของ serum creatinine > 3 mg/dl หรือ serum albumin < 2.5 g/dl มีโอกาสเสี่ยงของการมี abnormal protein binding ของ MPA โดยสรุป MPA ส่วนใหญ่จับกับโปรตีนในเลือด ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของ fMPA และ tMPA เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (serum creatinine > 3 mg/dl), มีความเข้มข้นของ bilirubin ในเลือดสูง (serum bilirubin concentration > 5 mg/dl) และมีความเข้มข้นของ serum albumin ในเลือดต่ำ (serum albumin < 2.5 g/dl) ในภาวะที่มีการทำงานของไตลดลง จะมีการสะสมของ MPAG เพิ่มขึ้นซึ่งจะทำให้ MPA จับกับ albumin ในเลือดลดลงดังนั้นจึงเพิ่มปริมาณของ fMPA ในเลือด นอกจากนี้ความเข้มข้นของ fMPA ที่สูงขึ้นเกี่ยวข้องกับภาวะ bone marrow suppression ที่เกิดจากผลข้างเคียงของยา [28, 101, 102]

MPA ถูก metabolize โดย UDP-glucuronosyltransferase enzymes (UGTs) ในตับ, ทางเดินอาหาร และไตไปเป็น inactive metabolite, 7-O-MPA- glucuronide (MPAG) ซึ่งเป็น inactive form ดังแสดงในรูปที่ 7 ส่วนใหญ่ของ MPAG จะจับกับ albumin ในเลือดและถูกขับออกทางปัสสาวะและทางเดินน้ำดี MPAG ที่ถูกขับออกทางน้ำดีจะถูก hydrolyzed ด้วย bacteria ในลำไส้ ซึ่งมี glucuronidase activity เปลี่ยน MPAG กลับเป็น MPA และ MPA ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ในเลือดทาง enterohepatic recirculation ดังแสดงในรูปที่ 7 ทำให้มีระดับของ MPA ที่สูงขึ้น (peak) ในพลาสมาในสองช่วงเวลาหลังได้รับยา คือ ภายหลังการดูดซึมของยาเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งเกิดหลังการรับประทานยาประมาณ 1 ชั่วโมงและระดับของยาที่สูงขึ้นในช่วงที่สองเกิดจากการดูดซึมของยาจากลำไส้ส่วนปลายกลับมาทาง enterohepatic recirculation เกิดขึ้นภายหลังการรับประทานยา 8-12 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 8 [103]



รูปที่ 8 กราฟแสดง mean plasma MPA concentration หลังจากอาสาสมัครรับประทานยา MMF ขนาด 1 g (1) แสดง initial peak ใน MPA concentration (2) แสดง second peak ใน MPA concentration เนื่องจาก enterohepatic recirculation [103]

สำหรับ half life ของ MPA ภายหลังจากรับประทานยา MMF ในอาสาสมัครมีค่าเท่ากับ 17.6 ชั่วโมงและมีค่าการขจัดออกของสารนี้เท่ากับ 11.6 L/hr [104] metabolite ของ MPA อีกชนิดซึ่งพบในปริมาณที่น้อยกว่าคือ acyl glucuronide (AcMPAG) ซึ่งมีคุณสมบัติที่ active ทาง pharmacology และ cross-react กับ antibody ที่ใช้ในการตรวจหาระดับของ MPA ด้วยวิธี EMIT immunoassay [97]

inter-individual variability ของระดับของ MPA เกิดจากการดูดซึมของยาในระบบทางเดินอาหารและการถูก hydrolyze โดย esterase ที่แตกต่างกันในแต่ละคน ยาอื่นๆที่รับประทานร่วมด้วยอาจมีผลกระตุ้นหรือยับยั้ง absorption, metabolism และ enterohepatic recirculation ของ MPA เช่น การได้รับ antibiotic ซึ่งลดปริมาณของ normal gut flora ในระบบทางเดินอาหารทำให้มีการลดลงของ glucuronidase activity ทำให้มีการลดลงของการ recycle ของ MPAG กลับเป็น MPA ภายในลำไส้ทาง enterohepatic recirculation [105] Cyclosporine มีผลขัดขวาง enterohepatic recirculation ของยาโดยยับยั้งการทำงานของ multi-drug resistance protein 2 (MRP2) transporter ซึ่งทำหน้าที่ในการขับออกของ MPAG ทางน้ำดี ทำให้มีการลดลงของ MPA กลับเข้าสู่ enterohepatic recirculation และลดระดับของ MPA มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ cyclosporine เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus ซึ่งมีค่าการทำงานของไตอยู่ในระดับเดียวกัน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ

cyclosporine มีการขจัดออกของ MPAG ที่ต่ำกว่าเนื่องจากฤทธิ์ในการยับยั้ง enterohepatic recirculation ของ MPA [106] ยา steroid กระตุ้นการทำงานของ UDP-glucuronosyltransferase enzyme โดยฤทธิ์ในการกระตุ้นสัมพันธ์กับระยะเวลาที่นานขึ้นและขนาดของ steroid ที่สูงขึ้น ดังนั้นการค่อยๆลดขนาดของยา steroid ในช่วงหลังการปลูกถ่ายไต อาจทำให้ระดับของ MPA เพิ่มมากขึ้น [107] การเปลี่ยนแปลงใน metabolism และ elimination ของ MPA มีผลต่อระดับของ MPA และ metabolites ที่แตกต่างกันในแต่ละคนดังแสดงในตารางที่ 10 [97]

ตารางที่ 10 แสดง pharmacokinetic profiles ของ MPA และ metabolites ใน healthy individuals [97]

	tMPA	MPAG	AcMPAG	fMPA
Tmax (min)	53±31.8	120±33	180±53	59±29
Morning trough levels (mg/L)	1.7±1.3	47.5±30	1.33±0.47	0.015±0.01
Evening trough levels (mg/L)	1.6±1.3	N/A	N/A	0.014±0.01
Cmax (mg/L)	11.0±8	87±50	2.95±1.75	0.115±0.11
AUC ₀₋₁₂ (mg.h/L) ^b	35±18	810±479	26.2±15.6	332.4±247
Dose-normalized AUC (mg.h/L)	55±25	N/A	N/A	N/A
Apparent clearance (L/h)	16±7	N/A	N/A	N/A
Mean residence time (h)	4.2±0.7	N/A	N/A	N/A

MPA: mycophenolic acid; tMPA: total mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂ (mg*h/L): area under the concentration-time curve from 0-12 hours; Cmax: maximum plasma concentration; Tmax: time to maximum plasma concentration; dose-normalized AUC: AUC normalized to 1,000 mg of MPA; MPAG: mycophenolic acid glucuronide; AcMPAG: mycophenolic acid acyl glucuronide; fMPA: unbound MPA; N/A: not reported; Unit for fMPA is $\mu\text{g}^*\text{h/L}$

โดยสรุปเนื่องจากมีปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate ดังแสดงในตารางที่ 11 [108] ทำให้มีระดับของ MPA ในเลือดแตกต่างกันทั้งในผู้ป่วยแต่ละคนที่ได้รับยาและในเวลาที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่แตกต่างกัน เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมี absorption, metabolism และ elimination ของยาแตกต่างกัน นอกจากนี้ในบางภาวะ เช่น ภาวะที่มีการทำงานของไตหรือตับลดลง, ภาวะที่มีการลดลงของ serum albumin รวมทั้งยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วม ปัจจัยต่างๆดังกล่าวมีผลต่อระดับของ MPA ในเลือดที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 11 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA [108]

Factor	Effect on pharmacokinetics	Suggested mechanism
Cyclosporine	Reduced total MPA AUC, increased MPAG AUC	Cyclosporine inhibits biliary excretion of MPAG (possibly secondary to reduced MRP-2 activity) leading to reduced EHRC
Prednisolone	Reduced total MPA AUC, increased MPA clearance	Steroids induce UDPGT activity
Renal dysfunction	Increased free MPA, increased MPA clearance, possible decrease in total MPA AUC	Elevated MPAG and urea displace protein-bound MPA, leading to increased free fraction and clearance
Liver dysfunction	Reduced total MPA, increased urinary MPAG clearance	Decrease in serum albumin, decreased EHRC, increased renal glucuronidation
Decreased serum albumin	Reduced total MPA, increased free MPA, increased MPA clearance	Decreased protein binding increasing free fraction and clearance
Time post transplant	Total MPA increases with time posttransplant	Increased serum albumin, improved renal function and decreased steroid dose with time
Mycophenolate formulation	Delayed peak with enteric coated MPS leading to higher trough levels	Delayed absorption
Ethnicity	Increased total MPA AUC in Chinese patients	Genetic variability in UDPGT activity
UDPGT polymorphisms	Variable MPA AUC with different UDPGT polymorphisms	Variable UDPGT expression leading to variable MPA glucuronidation
Antibiotics	Reduced total MPA AUC	Disruption of gut bacterial flora leading to reduction in EHRC

EHRC, enterohepatic recirculation; MPA, Mycophenolic acid; MPAG, 7-O-MPA-glucuronide; MRP-2, Multidrug resistance associated protein 2; UDPGT, UDP-glucuronosyltransferase; AUC, area under the curve

2.2.4 วิธีการวิเคราะห์หามัยโคฟีโนลิดอะซิดและสารอนุพันธ์ [83, 97]

ปัจจุบันการวิเคราะห์หาระดับของ MPA ซึ่งเป็น active metabolite ของยา mycophenolate มีสองวิธีหลัก ได้แก่ high performance liquid chromatography (HPLC) และ enzyme multiplied immunotechnique (EMIT)

HPLC assay

High performance liquid chromatographic (HPLC)-based analysis เป็นวิธีมาตรฐานสำหรับการวัดระดับของ MPA และ metabolites มีหลายเทคนิคในการตรวจหาระดับของ MPA และ metabolites ใน human biological fluid โดยวิธี HPLC assay [97] จำแนกตาม sample preparation ได้แก่

-liquid-liquid extraction (LLE): วิธีนี้ไม่เพียงพอในการแยกระหว่าง MPA และ metabolites เพื่อศึกษา pharmacokinetics ของ MPA และ metabolites พร้อมกันเนื่องจากความแตกต่างของ polarity โดยที่ MPA มีคุณสมบัติเป็น hydrophilic และ non polar ขณะที่ MPAG มีคุณสมบัติ

เป็น polar อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการใช้ ethyl acetate/2-propanolol ในการ extract MPA และ metabolites ได้ด้วยวิธี LLE [109-111]

-Solid-phase extraction (SPE): วิธีนี้ทำให้ได้ clean extracts ซึ่งเพิ่ม reliability ของ assay และลดการเกิด column failure แต่วิธีนี้ต้องใช้ solvents ปริมาณมากทำให้เกิดการเจือจางของสาร 7-10 เท่ามีผลลด sensitivity ของ assay นอกจากนี้วิธีนี้มีหลายขั้นตอนสิ้นเปลืองแรงงานและเวลาในการทำและมีราคาแพง ปัจจุบันได้มีการใช้วิธี solid-phase microextraction (SPME) เพื่อแก้ไขข้อบกพร่องของวิธีนี้โดยใช้เทคนิคใหม่ที่ไม่ต้องใช้ solvent และสามารถทำการ extract analytes จาก sample ได้อย่างรวดเร็วแต่วิธีนี้ไม่สามารถ extract MPAG และ AcMPAG ออกจาก sample ได้ [112-114]

-Protein precipitation with acidified acetonitrile or methanol: วิธีนี้ทำได้ง่ายกว่า, รวดเร็วกว่า และราคาถูกกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี LLE และ SPE แม้ว่าวิธีนี้ไม่ได้ clean extract เทียบเท่ากับวิธี LLE และ SPE วิธี protein precipitation สามารถใช้ได้กับ samples ทุกชนิด วิธีนี้สามารถแยกและหาปริมาณของ MPA และ metabolites ได้พร้อมกันแม้ว่าสารดังกล่าวจะมีความแตกต่างใน polarity วิธีนี้มี optimum extraction ของสารที่ pH 3 การใช้ acetonitrile ในสารละลายที่เป็นกรดโดยใช้วิธี protein precipitation มีประโยชน์ในทางคลินิกในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์หรือการตรวจวัดหาระดับของ MPA ใน sample ของผู้ป่วยจำนวนมาก [115-117]

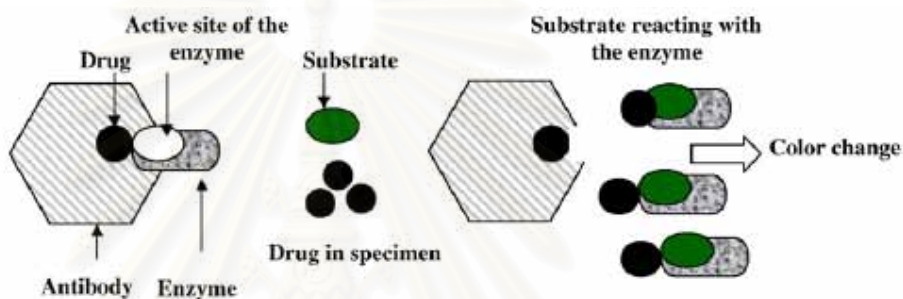
Detection of MPA

มีการดูดซึมของ MPA ใน ultraviolet (UV) region UV detector ถูกใช้เพื่อตรวจหา MPA และ metabolites มีการดูดซึมสูงสุดของ UV ที่ spectrum 215, 250 และ 304 nm สำหรับ MPA และที่ 215, 251 และ 295 สำหรับ MPAG sensitivity ของ assay อยู่ระหว่าง 0.1-1 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับ MPA, 0.25-5 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับ MPAG, 0.05-1 $\mu\text{g/ml}$ สำหรับ AcMPAG โดยใช้ wavelength ที่ 215 nm, 254 nm และ 304 nm [97]

โดยสรุปแม้ว่าวิธี HPLC มีความแม่นยำ, จำเพาะและมีความไวในการตรวจหา MPA แต่วิธีนี้ต้องมีการ extract sample โดยเทคนิค LLE, SPE หรือ protein precipitation ซึ่งเทคนิคเหล่านี้ต้องใช้เครื่องมือที่ราคาแพง, สิ้นเปลืองเวลาในการเตรียม sample ทำให้วิธี HPLC อาจจะไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางคลินิกในการตรวจวัดและติดตามระดับของ MPA ในเลือด

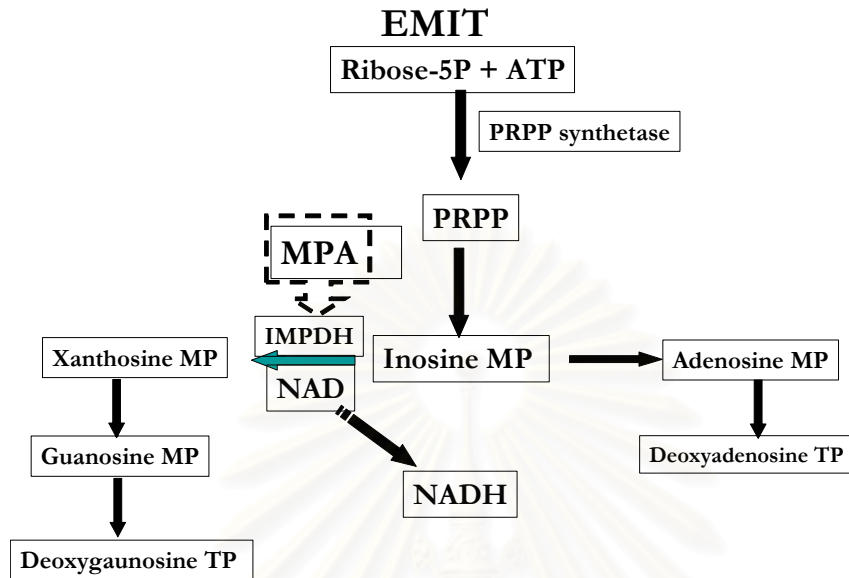
Immunoassay

วิธีนี้อาศัยหลักการ conjugation ของ enzyme (มักเป็น glucose-6-phosphate dehydrogenase) กับ hapten การ conjugation ไม่ได้ขัดขวาง enzyme activity แต่การจับกันของ hapten และ specific antibody ต่อ hapten ทำให้เกิดการยับยั้ง enzyme activity free hapten ใน sample มีผลลดการยับยั้งนี้โดยการแย่ง antibody เพื่อจับกับ enzyme ดังนั้น enzyme activity เป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของ free hapten [97] ดังแสดงในรูปที่ 9 [118]



รูปที่ 9 แสดงหลักการของ EMIT assay: แสดงการจับของ antibody กับ antigen (analyte) ซึ่ง conjugate กับ enzyme ซึ่งมีผลยับยั้ง enzyme activity (มักเป็น glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) ใน assay enzyme activity ผันแปรตามระดับความเข้มข้นของ analyte [118]

EMIT เป็นวิธีการตรวจวัดระดับของ MPA โดยวัดการเปลี่ยนแปลงของระดับ NADH หลักการคือ MPA ในพลาสมาจะยับยั้งการทำงานของ IMPDH ซึ่งเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนจาก inosine monophosphate (IMP) และ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) เป็น xanthosine monophosphate (XMP) และ NADH ดังแสดงในรูปที่ 10 อัตราการสร้าง NADH สามารถวัดจากการเปลี่ยนแปลงของการดูดซับของรังสีอัลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 340 นาโนเมตร ซึ่งจะเป็นสัดส่วนผกผันกับระดับของ MPA ในพลาสมา วิธีนี้สามารถวัดระดับของ total MPA และ free MPA อยู่ในช่วงระหว่าง 0-15 mg/L และ 0-200 $\mu\text{g/L}$ ตามลำดับ มีการศึกษาเพื่อวัดระดับของ MPA ในพลาสมาจำนวน 113 sample ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือ หัวใจโดยวิธี EMIT เปรียบเทียบกับวิธี HPLC พบว่าค่าที่ได้จากการวัดโดยสองวิธีนี้มีความสอดคล้องกัน มีค่า correlation coefficient เท่ากับ 0.993 [119]



รูปที่ 10 แสดงการวิเคราะห์หา MPA โดยวิธี EMIT

วิธี EMIT ซึ่งเป็น automated immunoassay ทำได้ง่ายสะดวกและรวดเร็วกว่าวิธี HPLC เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก มีหลายการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบระดับของ MPA ที่ได้จากการวัดด้วยวิธี HPLC ซึ่งถือเป็นวิธีที่มาตรฐานกับการวัดด้วยวิธี EMIT พบว่าระดับของ MPA ที่วัดโดยวิธี EMIT มีค่าสูงกว่าค่าที่วัดได้จากวิธี HPLC โดยค่าความแตกต่างที่ได้จากการวัดทั้งสองวิธีจะต่ำสุดในช่วงเริ่มต้นหลังรับประทานยาและช่วงทำยาก่อนรับประทานย้ามือต่อไป ในปีพ.ศ. 2541 Beal Joanne L. และคณะ [120] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 7 คนที่รับประทานยา mycophenolate วันละสองครั้งโดยทำการเจาะเลือดผู้ป่วยที่จำนวน 12 จุดเวลา (สำหรับการวัดโดยวิธี EMIT เจาะเลือดที่ก่อนเวลารับประทานยา, หลังรับประทานยาที่ 0.25, 0.5, 1.15, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง สำหรับการวัดโดยวิธี HPLC เจาะเลือดที่ก่อนเวลารับประทานยา, หลังรับประทานยาที่ 0.75, 1, 1.15, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง) blood sample จำนวน 102 specimen ถูกนำมาวิเคราะห์หาระดับ MPA โดยวิธี HPLC เทียบกับวิธี EMIT พบว่าค่าของ MPA ในพลาสมาที่ได้จากการวัดทั้งสองวิธีมีค่าสอดคล้องกันโดยมีค่า correlation coefficient 0.961 และได้สมการที่แสดงค่าความสัมพันธ์ระหว่างค่าที่ได้จากการวัดโดยสองวิธี คือ

HPLC (y) = -1.43 + (0.907x EMIT (x)) อย่างไรก็ตามค่าที่ได้จากการวัดโดยวิธี EMIT มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการวัดโดยวิธี HPLC โดยค่าความแตกต่างระหว่างการวัดโดยสองวิธีอยู่ในช่วง

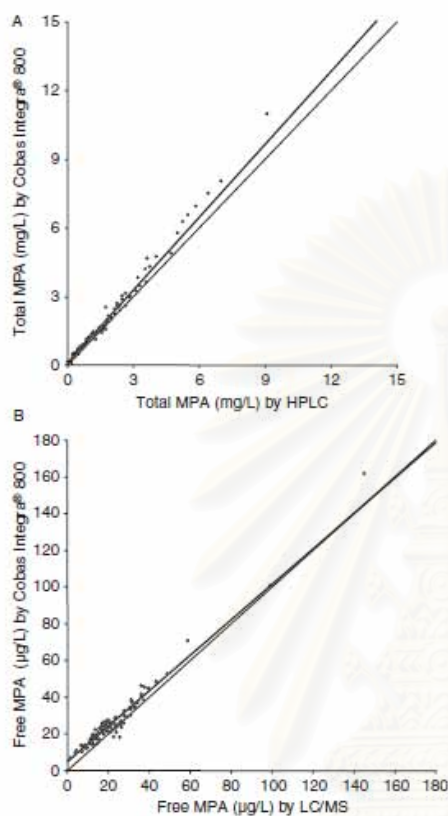
ระหว่าง 0.08-3.61 mg/L ค่าความแตกต่างของระดับ MPA ที่ได้จากการวัดสองวิธีไม่สัมพันธ์กับระดับของ MPAG ซึ่งเป็น inactive metabolite ของ MPA ค่าความแตกต่างดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจากมีสารอื่นที่เกิดจากการถูก metabolize ของ MPA ซึ่ง cross react กับ antibody ซึ่งใช้ในการตรวจวัดโดยวิธี EMIT ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ทำโดย Brunet และคณะ [121] ในปีพ.ศ. 2542 ซึ่งทำการศึกษาค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA ในพลาสมาของผู้ป่วยจำนวน 28 คนที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือปอดที่รับประทานยา MMF ขนาด 2 กรัมต่อวันหรือ 1 กรัมต่อวันโดยใช้วิธีการวัดด้วย HPLC และ EMIT พบว่าค่าที่ได้จากการวัดทั้งสองวิธีมีความสอดคล้องกันโดยมีค่า correlation coefficient เท่ากับ 0.868 และ 0.849 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและปอด ตามลำดับโดยที่ค่าของระดับ MPA ที่ได้จากการวัดด้วยวิธี EMIT มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการวัดโดยวิธี HPLC 17%-24%

ในปีพ.ศ. 2545 Weber และคณะ [122] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 50 คนที่ได้รับยา cyclosporine A, prednisolone และ MMF ขนาด 600 mg/m² วันละ 2 ครั้งเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA ที่ได้จากการตรวจวัดด้วยวิธี EMIT และ HPLC (โดยมีการเจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 9 จุดเวลาที่ก่อนรับประทานยา, ที่ 20 นาที, 40 นาที, 75 นาที, 2 ชั่วโมง, 4 ชั่วโมง, 6 ชั่วโมง, 8 ชั่วโมง และ 12 ชั่วโมง หลังการรับประทานยาแล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟเพื่อหาระดับของ MPA ที่ระหว่าง 0-12 ชั่วโมง) กับอัตราการปฏิเสธไตในช่วง 6 เดือนแรกหลังได้รับการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษพบว่ามีการปฏิเสธไตเกิดขึ้นจำนวน 15 ครั้งในผู้ป่วยจำนวน 13 คน และระดับของ MPA ที่ระหว่าง 0-12 ชั่วโมง (MPA-AUC₀₋₁₂) ซึ่งได้จากการวัดโดยวิธี HPLC และ EMIT ที่ต่ำสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการเกิดการปฏิเสธไตโดยค่า cut-off point ของ MPA-AUC₀₋₁₂ ที่ได้จากการตรวจวัดด้วยวิธี HPLC ที่ค่า 33.8 mg*h/L และที่ได้จากการตรวจวัดด้วยวิธี EMIT ที่ค่า 36.1 mg*h/L มีค่า sensitivity และ specificity ในการจำแนกผู้ป่วยที่มีการปฏิเสธไต 80% และ 57% ตามลำดับ สำหรับค่า predose concentration ที่ระดับ 1.2 mg/L จากการตรวจวัดด้วยวิธี HPLC และที่ระดับ 1.4 mg/L โดยวิธี EMIT มีค่า sensitivity และ specificity ในการบ่งชี้การเกิดการปฏิเสธไต 80% และ 60% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA กับการเกิดผลข้างเคียงของยา เช่น ถ่ายอุจจาระเหลว, ภาวะซีด, เม็ดเลือดขาวต่ำ การศึกษานี้ยังได้พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA-AUC₀₋₁₂ กับระดับของ MPA ที่ได้จากการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟของระดับ MPA จากการเจาะเลือดที่ 3 จุดเวลาได้แก่ ที่ก่อนรับประทานยา, ที่หลังรับประทานยา 75 นาทีและ 4 ชั่วโมง โดยมีค่า correlation coefficient เท่ากับ 0.9 และ 0.92 จาก

การวัดโดยวิธี HPLC และ EMIT ตามลำดับ การศึกษานี้สรุปว่าทั้งวิธี EMIT และ HPLC สามารถใช้ในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดการปฏิเสธไตแต่ค่า cut-off point ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี EMIT มีค่าสูงกว่าค่าที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี HPLC

เนื่องจาก cross-reactivity ของ AcMPAG กับ antibody ที่ใช้ในวิธี EMIT ค่าของ MPA ที่ตรวจด้วยวิธี EMIT มีค่าสูงกว่าค่าของ MPA ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี HPLC 15%-20% ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงค่าความแตกต่างของ MPA level ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี EMIT และ HPLC อาจจะมีค่ามากกว่า 20% เนื่องจากการสะสมของ AcMPAG เพิ่มมากขึ้น [120] Premaud และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF, sirolimus และ steroid เพื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของ MPA ในพลาสมาด้วยวิธีการตรวจแบบ EMIT และ liquid chromatography-tandem mass spectrometry พบว่า ค่าของ MPA ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี EMIT มีค่า overestimation ประมาณ 17% ซึ่งน้อยกว่าประมาณ 3 เท่าของค่า overestimation ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับ MMF, cyclosporine และ steroid ซึ่งมีค่าประมาณ 61% [123, 124]

วิธี EMIT สามารถวัดความเข้มข้นของ tMPA ในช่วงระหว่าง 0.3-15 mg/L และ fMPA ในช่วงระหว่าง 15-200 mcg/L มีการศึกษาเปรียบเทียบความเข้มข้นของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือหัวใจโดยใช้วิธี HPLC และ EMIT พบว่าค่าความเข้มข้นของทั้ง tMPA และ fMPA ที่ได้จากวิธี EMIT มี correlation ที่ดีกับค่าที่ได้ด้วยวิธี HPLC ดังแสดงในรูปที่ 11 [29]



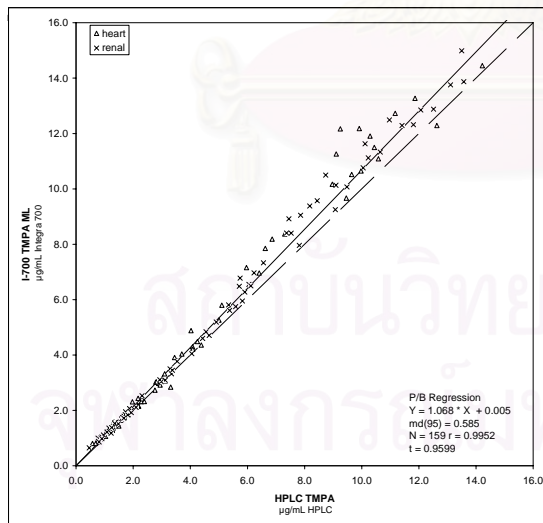
รูปที่ 11 กราฟแสดงการเปรียบเทียบความเข้มข้นของ tMPA และ fMPA ที่ได้จากการตรวจด้วยวิธี HPLC และ COBAS INTEGRA methods: วิธี COBAS INTEGRA วัด total MPA มีค่าระหว่าง 0.3-15 mg/L โดยมีค่า $r=0.9946$ สำหรับค่า total MPA และค่า $r=0.9843$ สำหรับค่า free MPA เส้นประแสดงความสัมพันธ์แบบ 1:1 [29]

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการตรวจวัดระดับของ MPA ที่แม่นยำขึ้นโดยใช้หลักการของ immunoassay enzymatic technique ที่เรียกว่า Roche Diagnostics Total MPA assay (RD Total MPA) ซึ่งจะตรวจวัดเฉพาะระดับของ MPA ไม่รวมระดับของ MPAG และ AcMPAG ซึ่งเป็น metabolite ของยาทำให้การตรวจวัดด้วยวิธีใหม่มี specificity สูงขึ้นและมีความแม่นยำในการตรวจวัดมากขึ้นรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงการเปรียบเทียบ sensitivity, specificity และ precision ของการตรวจวัดระดับของ MPA จากการตรวจด้วยวิธี RD Total MPA, HPLC และ EMIT

	RD Total MPA	HPLC Total MPA	EMIT
Functional Sensitivity	0.4 ug/ml	< 0.5 ug/ml	< 0.5 ug/ml
Measuring range	0.4 to 15 ug/ml with extended range to 50 ug/ml	LDL up to 40 ug/ml	LDL to 15 ug/ml
Specificity	Not detectable to MPAG (< 0.1 % at 1000 ug/mL) AcMPAG 3-5	n/a	Cross reactivity to 1000 ug/ml < 0.2% MPAG Reported cross reactivity to AcMPAG & other unidentified metabolites
Precision	< 2% across assay range	< 3% to < 10%	< 10% across assay range

มีการศึกษาเปรียบเทียบค่าของระดับ total MPA ที่ได้จากการวัดด้วยวิธี HPLC และวิธี RD Total MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือหัวใจจำนวน 159 คน (ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 89 และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจจำนวน 70 คน) ที่รับประทานยา MMF พบว่าค่าที่ได้จากการวัดด้วยสองวิธีดังกล่าวมีความสอดคล้องกันโดยมีค่า correlation coefficient $r = 0.9952$ ดังแสดงในกราฟรูปที่ 12



รูปที่ 12 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ total MPA ที่ได้จากการวัดด้วยวิธี Roche Diagnostics เทียบกับวิธี HPLC ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตหรือหัวใจ

MPA ในพลาสมาสามารถคงสภาพอยู่ได้นานอย่างน้อย 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง, อย่างน้อย 8 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 1-4 องศาเซลเซียส และนานอย่างน้อย 11 เดือนที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส MMF ในเลือดและพลาสมาจะสลายไปตามอุณหภูมิคือ ประมาณ 10% ของยาจะสลายไปที่อุณหภูมิห้องเมื่อเวลาผ่านไป 2 และ 3.2 ชั่วโมงตามลำดับ ที่อุณหภูมิ 1-4 องศาเซลเซียสเมื่อเวลาผ่านไป 7.6 และ 6.8 ชั่วโมงตามลำดับ ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส 10 % ของยาจะสลายไปเมื่อเวลาผ่านไป 6 วัน อย่างไรก็ตาม MMF ในพลาสมาคงสภาพได้นานอย่างน้อย 4 เดือนที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ดังนั้นเลือดที่จะนำมาวิเคราะห์ควรต้องมีการปั่นแยกพลาสมาเพื่อเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียสทันทีและพลาสมาสามารถนำมาทำการตรวจวิเคราะห์ระดับของ MPA ภายในช่วงระยะเวลาดังกล่าว [83]

2.2.5 ความสัมพันธ์ระหว่าง pharmacokinetic และ pharmacodynamic ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

มีการใช้ยา mycophenolate เป็น immunosuppressive drug ร่วมกับ calcineurin inhibitor และ steroid ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะรวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่าการใช้ยา mycophenolate สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection ได้จาก 40%-45% เหลือ 20%-25% [125-127] ในช่วงแรกการใช้ยา mycophenolate แนะนำให้ยาในขนาด 2-3 กรัม มีการปรับขนาดยาตามผลข้างเคียงของยาที่ผู้ป่วยสามารถ tolerate ได้ ต่อมาได้เริ่มมีการศึกษาเพื่อหาเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ซึ่งเป็น active metabolite ของยา mycophenolate และศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA และ clinical outcomes ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ Van Gelder และคณะ [27] ได้ทำการศึกษาแบบ prospective randomized double blinded ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตบริจาคทั้งในผู้ป่วยที่เป็นการปลูกถ่ายไตครั้งแรกและครั้งที่สองจำนวน 150 คน ที่ได้รับยา MMF, cyclosporine และ corticosteroid เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่าง incidence ของการเกิด biopsy proven acute rejection ภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไตในช่วง 6 เดือนแรกและระดับของ MPA ที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลา (ที่ก่อนรับประทานยา, ภายหลังการรับประทานยา 20 นาที, 40 นาที, 75 นาที, 2, 6, 8, และ 12 ชั่วโมง) แล้วคำนวณหาระดับของ MPA โดยอาศัยพื้นที่ใต้กราฟ (MPA AUC 0-12), ระดับของ MPA ที่ก่อนรับประทานยา (MPA C_{predose}), ระดับที่สูงที่สุดของ MPA (MPA C_{max}), ขนาดของ MMF ที่ได้รับ และผลข้างเคียงของยาโดยมีการปรับขนาดของยา MMF ที่ได้รับเพื่อให้ได้ 3

target levels ได้แก่ ที่ระดับ MPA AUC 16.1 (low), 32.2 (intermediate) และ 60.6 (high) mcg*hr/ml โดยทำการเจาะเลือดเพื่อปรับระดับของ MPA ที่ภายหลังการปลูกถ่ายไต 3, 7, 11, 21, 28 วัน และที่ภายหลังการปลูกถ่ายไต 8, 12, 16, และ 20 สัปดาห์หลังการได้รับยา MMF การศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC และ MPA Cpredose ที่สูงและ incidence การเกิด acute rejection ที่ต่ำภายหลังการได้รับการปลูกถ่ายไต 6 เดือนโดยพบว่า incidence ของการเกิด biopsy proven acute rejection เท่ากับ 27.5%, 14.9% และ 11.5% ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของ target MPA level ที่ 16.1, 32.2 และ 60.6 mcg*hr/ml ตามลำดับ ขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยา MMF ที่ได้รับกับ incidence การเกิด acute rejection อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยา MMF ที่ได้รับกับการหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา MMF เช่น leucopenia และ thrombocytopenia เป็นต้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ MPA AUC และ Cpredose กับการเกิดผลข้างเคียงของ MMF นอกจากนี้ยังมีหลายการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งได้รับยา immunosuppressive regimens เป็น cyclosporine A, MMF และ steroid ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA (ได้จากการเจาะเลือดที่หลายจุดเวลาเพื่อนำมาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟ; AUC_{0-12}) ที่สูงกว่ากับ incidence ของ acute rejection ที่ต่ำกว่าโดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต ดังแสดงในตารางที่ 13 [22-28] นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดของยา mycophenolate ที่ได้รับไม่สัมพันธ์กับ risk ของการเกิด acute rejection แต่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงของยา mycophenolate [22, 25, 27, 28] Kiberd และคณะ [22] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งแรกจำนวน 94 คนที่ได้รับยา MMF, cyclosporine และ prednisolone ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 72 คนได้รับ basiliximab เป็น induction therapy เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA (โดยเจาะเลือดและคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟระหว่าง 0-12 ชั่วโมง) ในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไตกับการเกิด acute rejection ภายหลังการปลูกถ่ายไต 3 เดือนแรกและผลข้างเคียงของยา MMF พบว่า $MPA AUC_{0-12} < 30 \text{ mg}^*h/L$ จะบ่งชี้ถึง 79% ของผู้ป่วยที่เกิด rejection ภายใน 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต และการศึกษาที่ทำโดย Hale และคณะ [128] ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับ MMF ร่วมกับ cyclosporine แสดงว่าไม่มีการลดลงของการเกิด acute rejection อีกที่ระดับ MPA AUC > 60 mg*h/L นอกจากนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของขนาดของยา MMF ที่ได้รับกับ incidence การเกิด acute rejection [27] แล้วยังพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA AUC กับขนาดของยา mycophenolate ที่รับประทาน [129, 130]

ตารางที่ 13 แสดงการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา cyclosporine, MMF และ steroid ซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับการเกิด acute rejection [22-28]

Investigators	No. of Patients	Outcomes
Van Gelder et al.	154	Significant relationship between total MPA AUC ₀₋₁₂ and risk of AR Relationship between MMF dose, but not total MPA AUC ₀₋₁₂ and adverse events
Weber et al.	54 (children)	Relationship between AR and total MPA AUC ₀₋₁₂ , Relationship between free, but not total, MPA AUC ₀₋₁₂ and infections/leucopenia
Shaw et al.	33	Relationship between AR and total MPA AUC ₀₋₁₂ Total or free MPA AUC ₀₋₁₂ do not correlate to incidence of diarrhea
Mourad et al.	31	Total MPA AUC ₀₋₁₂ lower in patients with AR Total MPA AUC ₀₋₁₂ higher in patients with MMF related side effects
Pawinski et al.	51	Relationship between AR and total MPA AUC ₀₋₁₂ Renal function superior in patients with total MPA AUC ₀₋₁₂ > 35 mg*h/L Total MPA AUC ₀₋₁₂ unrelated to WBC count
Kiberd et al.	94	Relationship between MPA AUC ₀₋₁₂ and AR but not to toxicity
Pillans et al.	27	Relationship between MPA AUC ₀₋₁₂ and AR

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration-time curve from 0-12 hours; MMF: mycophenolate mofetil; AR: acute rejection

มีหลายการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF พบว่า MPA AUC₀₋₁₂ ไม่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงของยา เช่น hematological side effects (leucopenia, anemia และ thrombocytopenia) และ gastrointestinal symptoms (diarrhea, nausea และ vomiting)

[22, 24, 26, 27] อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบความสัมพันธ์ของ MPA AUC_{0-12} ที่สูงกับการเกิดผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะการเกิด leucopenia และ anemia [23, 28, 131, 132] ล่าสุด Dirk R.J. Kuypers และคณะ [132] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 100 คนที่ได้รับยา tacrolimus, prednisolone และ MMF 1-2 กรัมต่อวัน และติดตามผู้ป่วยนาน 5 ปี พบว่า MPA $AUC_{0-12} > 60 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ สัมพันธ์กับการเกิด anemia และ leucopenia มากขึ้นแต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ MPA AUC_{0-12} ที่สูงกับการเกิด diarrhea

โดยสรุปมีความสัมพันธ์ระหว่าง full MPA AUC_{0-12} กับ risk ของการเกิด acute rejection [22-28] และการเกิดผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะการเกิด leucopenia และ anemia [23, 28, 131, 132] ขณะที่ขนาดของยา mycophenolate ที่ได้รับสัมพันธ์กับผลข้างเคียงของยาแต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการเกิด acute rejection [22, 27, 28, 128]

จากผลการศึกษาดังกล่าวได้มีการเสนอแนะให้มีการตรวจวัดระดับของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและปรับขนาดยาให้มี target level ของ MPA AUC อยู่ในช่วงระหว่าง 30-60 mcg/h/mL หรือมี predose trough concentration อยู่ในช่วงระหว่าง 1-3.5 mcg/mL ทั้งในช่วง early และ maintenance period ภายหลังการปลูกถ่ายไต [102] Shaw และคณะ [26] ได้เสนอแนะให้มีการตรวจวัดระดับของ MPA ในพลาสมาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในกรณีต่อไปนี้

- ภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไต, และตรวจติดตาม 1 สัปดาห์ต่อมาและหลังจาก 1 และ 2 เดือน
- เมื่อมีการเปลี่ยนแปลง immunosuppressive regimens เช่น การหยุด calcineurin inhibitor หรือเปลี่ยนไปเป็นยาอื่น
- เมื่อมีการเกิด major clinical events เช่น rejection, infection หรือ สงสัยผลข้างเคียงของยา
- กรณีที่ยังสงสัย non compliance ในผู้ป่วย

ในเดือนธันวาคม 2004 มีการประชุมที่ New York เพื่ออภิปรายการใช้ therapeutic drug monitoring เป็นแนวทางในการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต [29] ที่ประชุมได้เสนอให้มีการเจาะตรวจวัดระดับของ MPA AUC ภายหลังการเปลี่ยนไต 3 วัน, 7 วัน, ระหว่าง 10-14 วัน และ ระหว่าง 3-4 สัปดาห์ภายหลังการปลูกถ่ายไต และในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลง immunosuppressive regimens หรือ มีผลข้างเคียงจากยา หรือ มีการปฏิเสธไตเกิดขึ้น สำหรับ target level ของ MPA AUC อยู่ที่ระหว่าง 30-60 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ หรือ ที่ trough MPA concentration $\geq 1.3 \text{ mg/L}$ (กรณีที่ให้ยาร่วมกับ cyclosporine) หรือ $\geq 1.9 \text{ mg/L}$ (กรณีที่ให้ยาร่วมกับ

โดยอาศัย multilinear regression models หรือ Bayesian estimator ของ MPA AUC [108] การศึกษาส่วนใหญ่พบความสัมพันธ์ระหว่าง limited และ full MPA AUC₀₋₁₂ ดังแสดงในตารางที่ 14 [22, 25, 30, 31, 134]

ตารางที่ 14 แสดงการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา mycophenolate เพื่อศึกษาการใช้ limited-sample strategy (LSS) ในการ estimate MPA AUC สำหรับการติดตามผลการรักษาในแง่ของการเกิด acute rejection และการเกิดผลข้างเคียงของยา [22, 25, 30, 31, 134]

Investigators	Patient No.	CNI	Model type	Sampling strategy	Outcomes
Kiberd et al.	94	CsA	Regression	0,1,2,4 hrs	Estimated total MPA AUC is predictive of AR, estimated total MPA AUC is not predictive of toxicity
Pillans et al.	27	CsA	Regression	0,1,3,6 hrs	Significantly lower estimated total MPA AUC in patients with AR, significantly higher total MPA AUC in patients with GI side effects
Weber et al.	54	CsA	Regression	0,0.5,2 hrs	Estimated total MPA AUC is predictive of AR, estimated total MPA AUC is not predictive of adverse events
Van Gelder et al.	901	CsA/Tac	Regression	0,0.5,2 hrs	No differences in AR or adverse events between fixed-dose and concentration controlled groups
Le Meur et al.	137	CsA	Bayesian	0.33,1,3 hrs	Significantly lower AR in concentration controlled group, no difference in total adverse events

การใช้ limited sampling strategies ในการคำนวณหา MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้ multilinear regression analysis มีข้อจำกัดคือ สมการที่ได้ในแต่ละการศึกษามีการระบุเวลาของการเจาะเลือดที่แตกต่างกันและการนำสมการจากแต่ละการศึกษามาใช้ต้องมีการเจาะเลือดตาม

จุดเวลาที่กำหนดซึ่งที่บางจุดเวลาในการเจาะเลือดไม่เหมาะสมในการนำมาใช้ในทางปฏิบัติและแต่ละสมการที่ได้มาจากการศึกษาซึ่งลักษณะพื้นฐานของประชากรแตกต่างกันรวมถึงมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันการนำมาสมการมาใช้จำเป็นต้องคำนึงถึงลักษณะประชากรพื้นฐานและชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่เข้าร่วมด้วย สำหรับการคำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้ Bayesian model ที่จุดเวลาที่การเจาะเลือดที่แตกต่างกันสามารถนำมาใส่ใน model ของการคำนวณ MPA AUC₀₋₁₂ นอกจากนี้มีการใส่ลักษณะพื้นฐานของประชากรเข้าไปใน model เช่น เชื้อชาติ, เพศ, อายุ และชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเข้าไปใน model ในการคำนวณแต่วิธีนี้มีข้อเสียคือ Bayesian model มีความซับซ้อนและการคำนวณต้องใช้ computer software ในการคำนวณ [108] Chantal Le Guellec และคณะ [135] ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตคงที่จำนวน 60 ราย เพื่อหา Bayesian model ในการคำนวณ MPA AUC โดยมีการเจาะเลือดโดยวิธี limited sampling strategies ที่จำนวน 3 จุดเวลาคือที่ 20 นาที, 1 ชั่วโมง และที่ 3 ชั่วโมงพบว่า MPA AUC ที่ได้จากการคำนวณด้วย Bayesian model มีความสัมพันธ์ที่ดีกับ full MPA AUC ที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 10 จุดเวลาโดยมีค่า $r^2 = 0.946$

มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF พบว่าการให้ยาโดยมีการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับของ MPA แล้วมีการปรับขนาดของยา MMF เพื่อให้ได้ระดับของ MPA ที่ $40 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ สามารถลดการเกิด treatment failure และการเกิด acute rejection หลังการปลูกถ่ายไต 12 เดือนแรกได้เมื่อเทียบกับการให้ยา MMF ขนาดคงที่ Y.Le Meur และคณะ [30] ได้ทำการศึกษาระบบสุ่มในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 137 คนในประเทศฝรั่งเศส (APOMYGRE) ซึ่งได้รับยา basiliximab, cyclosporine A, MMF และ steroid โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกผู้ป่วยจำนวน 70 คนได้รับการเจาะเลือดที่ 3 จุดเวลา (ภายหลังการรับประทานยา 20 นาที, 1 และ 3 ชั่วโมง) แล้วนำค่าที่ได้มาคำนวณหาระดับของ MPA AUC โดยใช้ Bayesian estimation การเจาะเลือดและปรับขนาดยา MMF ทำภายหลังการปลูกถ่ายไต 7 วัน, 14 วัน, 1 เดือน, 3 เดือน และ 6 เดือน โดยมีการปรับขนาดยา MMF เพื่อให้ได้ระดับของ MPA AUC ที่ $40 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ (Concentration-controlled group; CC) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่สองจำนวน 67 คนซึ่งได้รับยา MMF ในขนาดคงที่เริ่มต้นที่ 2 กรัมต่อวัน (Fixed-dose group; FD) ผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่มมี baseline characteristics ของ recipients และ donors รวมถึงระดับของ cyclosporine ในเลือด (C_2) ไม่แตกต่างกัน ระหว่างการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม CC ส่วนใหญ่ต้องได้รับยาในขนาดมากกว่า 2 กรัมต่อวันเพื่อให้ได้ระดับของ MPA AUC ที่ $40 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งมีขนาดของยาที่ได้รับในผู้ป่วยกลุ่ม CC สูงกว่า

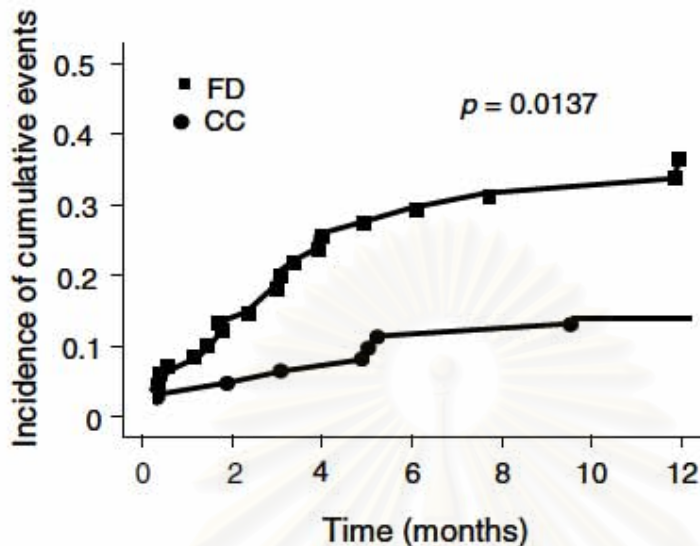
ในผู้ป่วยกลุ่ม FD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ที่ 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไตไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขนาดของ MMF ที่ได้รับระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม เมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม CC มีการเกิด treatment failure (ประกอบด้วย death, graft loss, acute rejection และการหยุด MMF) และการเกิด acute rejection ต่ำกว่าในผู้ป่วยกลุ่ม FD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 15 และ กราฟรูปที่ 13 [30] โดยไม่มีความแตกต่างกันในการเกิด adverse events ทั้งในแง่ผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร, ภาวะซีด, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและการเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัสในระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม ยกเว้นการเกิดการติดเชื้อ herpes virus ที่สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่ม CC อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตและ graft loss ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบ outcomes ระหว่าง concentration-controlled group และ fixed-dose group [30]

	Concentration-controlled group (n = 65)	Fixed-dose group (n = 65)	p-Value
Treatment failure (%)	19 (29.2)	31 (47.7)	0.03
Death	1	1	NS
Graft loss	1	0	NS
MMF discontinuation	9	10	NS
Any acute rejection (%)	8 (12.3)	20 (30.7)	0.01
Biopsy-proven acute rejection (%)	5 (7.7)	16 (24.6)	0.01
Banff classification	Grade I: 3 Grade II: 2	Grade I: 9 Grade II: 7	

MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 13 กราฟแสดง cumulative incidence ของการเกิด acute rejection episodes ระหว่าง 12 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยกลุ่ม concentration-controlled (CC) เทียบกับกลุ่ม fixed-dose (FD) [30]

การเจาะเลือดเพื่อหาระดับของ MPA AUC และมีการปรับขนาดของยา MMF เพื่อให้ได้ therapeutic levels มีประโยชน์โดยเฉพาะในช่วงแรกภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไตเนื่องจากภาวะ renal dysfunction, hypoalbuminemia และ ปัจจัยที่มีผลต่อ enterohepatic recirculation ของ MPA (ปกติ MPAG ซึ่งเป็น inactive metabolite ของ MPA จะถูก excrete เข้าไปในทางเดินน้ำดี และทางปัสสาวะ ในลำไส้จะมี deglucuronidation เปลี่ยน MPAG กลับเป็น MPA ซึ่งจะถูกรูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิด second peak MPA AUC) จะมีผลทำให้ระดับของ MPA AUC แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคน เช่น cyclosporine มีผลลด biliary excretion ของ MPAG เนื่องจาก cyclosporine มีผลยับยั้ง multidrug resistance-associated protein 2 ในตับ [136] ทำให้มีผลรบกวนต่อ enterohepatic recirculation ของ MPA และมีผลลดระดับของ MPA AUC ผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมกับยา mycophenolate มีแนวโน้มที่จะมีระดับของ MPA AUC ที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกรที่ได้รับยากดภูมิอื่นๆร่วม [136, 137]

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาทำโดย van Gelder และคณะ [134] ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 901 คน (Fixed Dose versus Concentration Control; FDCC trial) ได้รับยา cyclosporine จำนวน 488 คน และได้รับยา tacrolimus จำนวน 413 คน โดยแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา MMF ในขนาดคงที่ 2 กรัมต่อวัน ในกลุ่มที่สองผู้ป่วยได้รับยา MMF

และมีการเจาะเลือดตรวจหาระดับของ MPA ในเลือดที่ 3 จุดเวลา (ก่อนรับประทานยา, ที่ 0.5 และ 2 ชั่วโมงภายหลังการรับประทานยา) โดยการเจาะเลือดทำที่ 3 วัน, 10 วัน, 1 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือนและ 12 เดือนภายหลังได้รับการปลูกถ่ายไต แล้วมีการปรับขนาดของยาเพื่อให้ได้ระดับของ MPA AUC ระหว่าง 30-60 mg*h/L เมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 12 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างใน incidence การเกิด biopsy proven acute rejection, treatment failure และ adverse events ระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างการที่มีระดับของ MPA AUC ที่ต่ำกว่า 30 mg*h/L ในวันที่ 3 ภายหลังการปลูกถ่ายไตกับการเพิ่ม risk ของการเกิด acute rejection ระหว่างเดือนแรกของการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี high risk ของการเกิด acute rejection จำนวน 491 คน (54%) พบว่าการที่มีระดับของ MPA AUC ที่ต่ำกว่า 30 mg*h/L พบการเกิด acute rejection ที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ MPA AUC มากกว่า 30 mg*h/L แต่ในผู้ป่วยที่เป็น low risk การเกิด acute rejection ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ระดับของ MPA AUC ต่ำกว่าหรือมากกว่า 30 mg*h/L ผู้วิจัยได้แนะนำให้ทำ therapeutic drug monitoring ของ MPA ในผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะที่เป็นกลุ่ม high risk นอกจากนี้ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะลดผลข้างเคียงของยากดภูมิอื่นๆ เช่น steroid และ calcineurin inhibitor โดยการลดขนาดของยาดังกล่าวลงให้มากที่สุด การทำ therapeutic drug monitoring ของยา mycophenolate อาจจะมีประโยชน์ในการช่วยปรับลดยากดภูมิอื่นๆโดยไม่เกิด allograft rejection Gaston และคณะ (OPTICEPT trial) [133] ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยา cyclosporine ในขนาดที่ต่ำลงร่วมกับการให้ยา MMF โดยทำ therapeutic drug monitoring และปรับขนาดของยาที่เหมาะสม เปรียบเทียบกับการให้ยา MMF ในขนาดคงที่ร่วมกับการให้ยา cyclosporine ในขนาดปกติ พบว่าการให้ยา cyclosporine ขนาดต่ำร่วมกับการทำ therapeutic drug monitoring ของ MPA มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าการให้ยา MMF ขนาดคงที่ร่วมกับ cyclosporine ขนาดปกติ

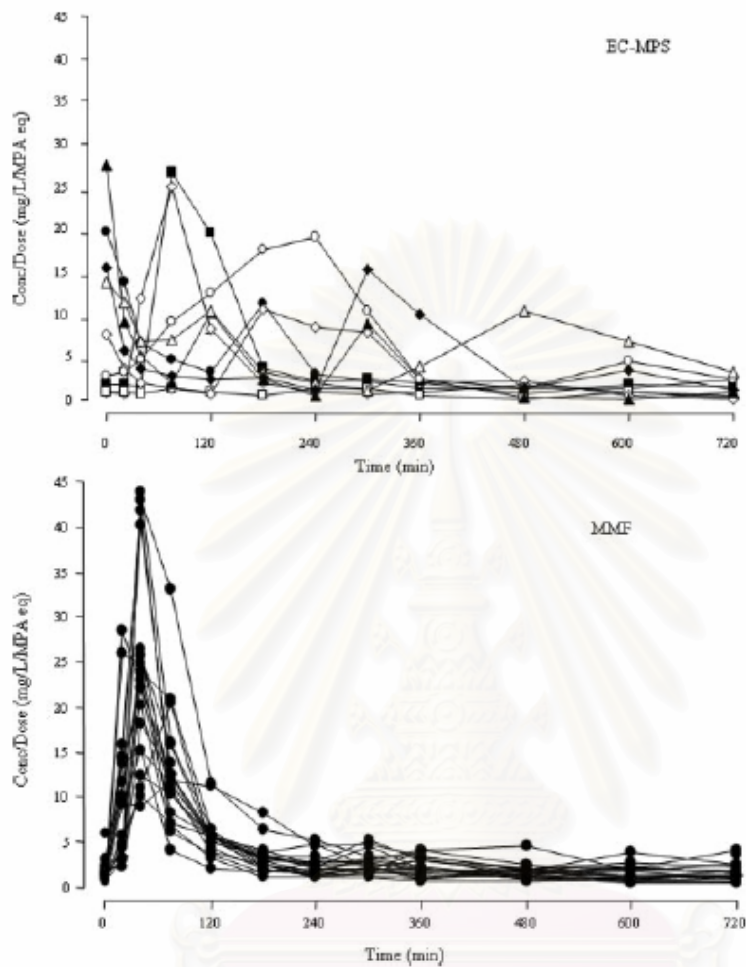
โดยสรุป ในปัจจุบันการทำ therapeutic drug monitoring ของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยา mycophenolate มีประโยชน์ในการปรับขนาดของยา มีผลช่วยลดอัตราการเกิด rejection และ treatment failure โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นกลุ่ม high risk หรือกรณีที่มีการใช้ยากดภูมิสูตรที่มีการปรับลดขนาดหรือหยุดยา steroid หรือ ปรับลดขนาดของ calcineurin inhibitor ลงให้น้อยที่สุด

2.2.6 การเปรียบเทียบ pharmacokinetic ระหว่าง mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

มีการศึกษาเปรียบเทียบ MPA pharmacokinetics ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งได้รับยา MMF และ EC-MPS การศึกษาที่ทำโดย K.Budde และคณะ [34] ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไตมานานกว่า 6 เดือนจำนวน 18 คนซึ่งได้รับยา cyclosporine, prednisolone และ MMF ขนาด 1 กรัมวันละสองครั้ง ผู้ป่วยทุกคนได้รับการเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics ที่ 14 วันก่อนเริ่มการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแต่ละกลุ่มจำนวน 9 คน กลุ่มแรกได้รับยา MMF ต่อในขนาด 1 กรัมวันละสองครั้ง กลุ่มที่สองได้รับยา EC-MPS ขนาด 720 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง มีการเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics หลังเริ่มการศึกษาที่วันแรก, 3 เดือน, 12 เดือน หลังจากนั้นผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาเป็น EC-MPS ขนาด 720 มิลลิกรัมวันละสองครั้ง และเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics ที่ 15 เดือน การเจาะเลือดทำที่ 10 จุดเวลา (ที่ ก่อนเริ่มรับประทานยา, หลังรับประทานยานานครั้งชั่วโมง, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 และ 12 ชั่วโมง การวัดระดับของ MPA โดยใช้วิธี EMIT ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย AUC ในผู้ป่วยที่ได้รับ EC-MPS และ MMF อย่างไรก็ตามค่าของระดับ MPA สูงสุดเกิดขึ้นที่เวลาช้ากว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF โดยค่า median Tmax มีค่า 1.5 ชั่วโมง (0-6 ชั่วโมง) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา EC-MPS เทียบกับ median Tmax มีค่า 1 ชั่วโมง (0.5-2 ชั่วโมง) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา MMF เนื่องจากมี delayed release ของ MPA ในกลุ่มที่ได้รับยา EC-MPS โดยมีการ release ของ MPA ในลำไส้เล็กแทนที่ในกระเพาะอาหาร และระดับของ MPA ที่ก่อนรับประทานยา (C_0) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา EC-MPS มีค่าสูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา MMF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้มี fluctuation ของระดับ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS 20% ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา MMF [34]

มีการศึกษาที่แสดงว่า MPA pharmacokinetics ของยา MMF แตกต่างจากยา EC-MPS Dario Cattaneo และคณะ [35] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ MPA pharmacokinetics ของยา EC-MPS กับยา MMF ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 32 คนที่ได้รับยากดภูมิ cyclosporine, prednisolone ร่วมกับยา EC-MPS ขนาด 1,440 มิลลิกรัมต่อวัน (จำนวน 12 คน) หรือ MMF ขนาด 2 กรัมต่อวัน (จำนวน 20 คน) โดยมีการเจาะเลือดที่ 11 จุดเวลา (ที่หลังรับประทานยา 20, 40 และ 75 นาที, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 และ 12 ชั่วโมง) การเจาะเลือดเพื่อศึกษา

MPA pharmacokinetics ทำภายหลังการปลูกถ่ายไตที่ 4, 12, 18 และ 24 เดือน ที่ 24 เดือนผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น MMF และทำการเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics อีกครั้งที่ 30 เดือน การวัดระดับของ MPA โดยวิธี HPLC ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ย AUC_{0-12} ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาสองกลุ่ม ระดับของ MPA ที่ก่อนรับประทานยา (C_0) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS เทียบกับค่าที่ได้จากผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF เวลาที่ระดับของ MPA มีค่าสูงสุด (T_{max}) เกิดช้ากว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบ MPA pharmacokinetic curve ของยา EC-MPS กับยา MMF พบว่ายา EC-MPS มี aberrant และ variable pharmacokinetic curve ขณะที่ยา MMF มี regular pharmacokinetic curve ดังแสดงในรูปที่ 14 [35] MPA pharmacokinetics ของ EC-MPS ไม่มี sharp peak แต่มี multiple peaks ของระดับ MPA T_{max} อยู่ในช่วงระหว่าง 0-480 นาที ขณะที่ MPA pharmacokinetics ของ MMF มี regular pharmacokinetic curve โดยที่มี first peak อยู่ภายใน 2 ชั่วโมงแรกและมี second peak อยู่ที่ 6-12 ชั่วโมงเนื่องจากมี enterohepatic recycling ของ MPA



รูปที่ 14 กราฟแสดง temporal distribution (จากที่เวลาหลังเริ่มรับประทานยาไปจนถึง 720 นาทีหลังได้รับยา) ของ mean dosage-adjusted MPA concentrations ที่ 6 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS (N=12) หรือได้รับยา MMF (N=20) [35]

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS มี intra-และ inter-patient variability ของ MPA pharmacokinetics โดยเฉพาะ C_0 , T_{max} และ AUC_{0-12} สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 16 [35] และเมื่อผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนยาจาก EC-MPS เป็น MMF แล้วทำการเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics ที่ 30 เดือน พบว่าค่า C_0 , T_{max} และ variability ของ C_0 และ T_{max} ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 17 [35] และการเปลี่ยนยาเป็น MMF ช่วยทำให้ MPA pharmacokinetic curve regular มี variability ลดลงดังแสดงในรูปที่ 15 [35]

ตารางที่ 16 แสดง intra- และ interpatient variability ของ main MPA pharmacokinetic parameters ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EC-MPS หรือ MMF [35]

Pharmacokinetic Parameters	Inpatient Variability (CV%)	Interpatient Variability (CV%)			
		Month 6	Month 12	Month 18	Month 24
EC-MPS (n = 12)					
C ₀ /dose (mg/L per MPA eq)	69.1	80.3 ^b	90.7	142.7 ^c	143.6 ^c
C _{max} /dose (mg/L per MPA eq)	46.8	72.8	46.5	59.1	45.4
t _{max} (min)	82.8 ^b	73.4	115.2 ^c	86.7 ^b	52.1
AUC _{0 to 12} /dose (mg/h per L/MPA eq)	26.9 ^c	41.6	39.7	35.3	31.7
MMF (n = 20)					
C ₀ /dose (mg/L per MPA eq)	39.0	50.1	59.9	47.3	46.7
C _{max} /dose (mg/L per MPA eq)	28.3	45.5	41.2	36.6	46.8
t _{max} (min)	33.0	48.3	30.6	45.8	54.1
AUC _{0 to 12} /dose (mg/h per L/MPA eq)	13.5	25.1	27.7	23.6	34.1

^aCV%, coefficient of variation.

^bP < 0.01 versus MMF.

^cP < 0.05 versus MMF.

EC-MPS: enteric-coated mycophenolate sodium; MMF: mycophenolate mofetil; MPA: mycophenolic acid; C₀: trough plasma concentrations; C_{max}: maximal plasma concentrations; t_{max}: time to maximum plasma concentrations;

AUC₀₋₁₂: area under the concentration-time curve from 0-12 hours

ตารางที่ 17 แสดง pharmacokinetic parameters ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนและหลังการเปลี่ยนยาจาก EC-MPS เป็น MMF [35]

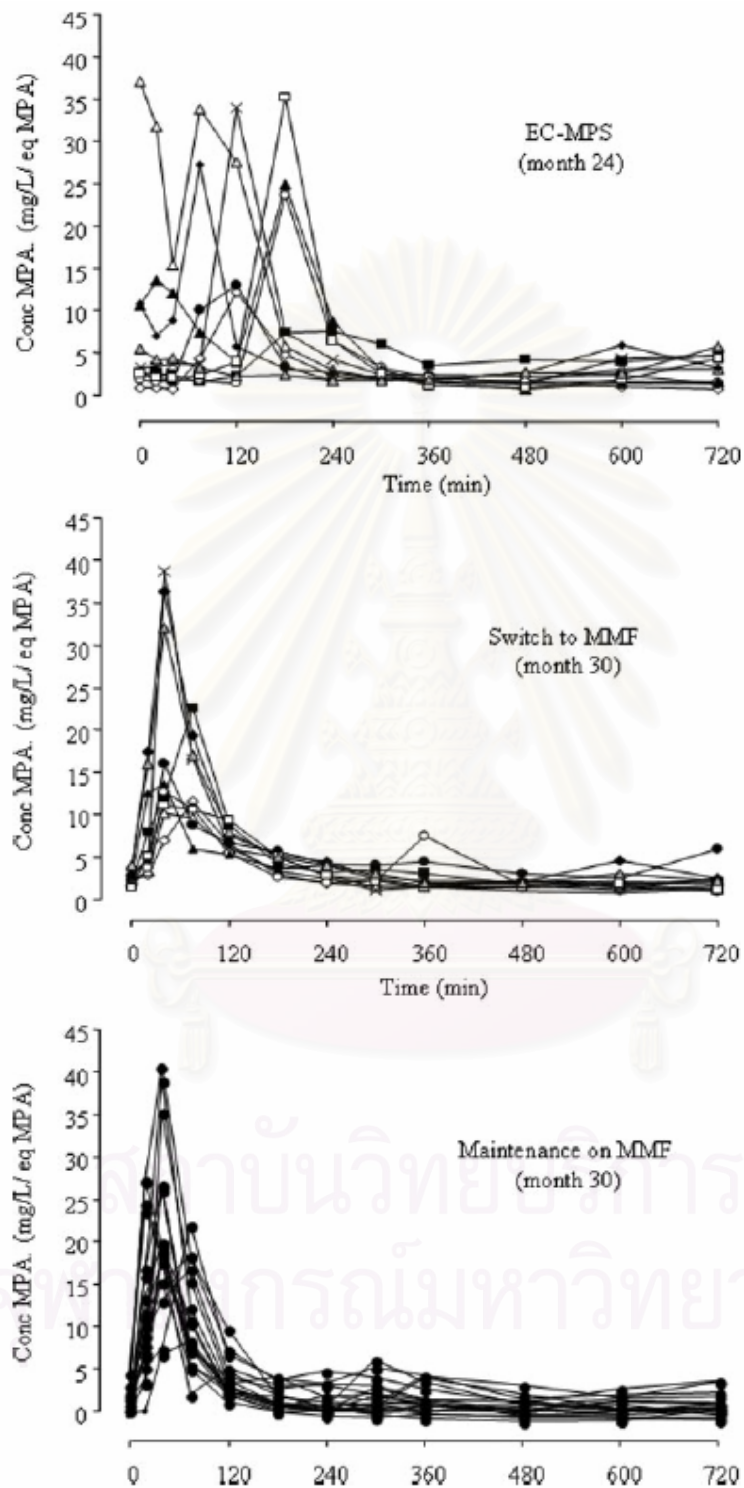
Main MPA Pharmacokinetic Parameters	EC-MPS (Month 24)		Switch to MMF (Month 30)	
	Value	CV%	Value	CV%
C ₀ /dose (mg/L per MPA eq)	8.0 ± 11.5	143.6	2.4 ± 0.7 ^a	30.2 ^a
C _{max} /dose (mg/L per MPA eq)	23.8 ± 10.8	45.4	19.2 ± 11.0	47.5
t _{max} (min)	135 ± 70	52.1	47.8 ± 15.4 ^a	32.3 ^b
AUC _{0 to 12} /dose (mg/h per L/MPA eq)	58.4 ± 18.5	31.7	49.2 ± 12.1	24.6

^aP < 0.01 versus month 24.

^bP < 0.05 versus month 24.

EC-MPS: enteric-coated mycophenolate sodium; MMF: mycophenolate mofetil; MPA: mycophenolic acid; C₀: trough plasma concentrations; C_{max}: maximal plasma concentrations; t_{max}: time to maximum plasma concentrations;

AUC₀₋₁₂: area under the concentration-time curve from 0-12 hours



รูปที่ 15 กราฟแสดง temporal distribution ของ MPA concentrations ในผู้ป่วยจำนวน 10 คน ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา EC-MPS ก่อนเปลี่ยนยา (ที่ 24 เดือน) และหลังจาก

เปลี่ยนยาจาก EC-MPS เป็น MMF (ที่ 30 เดือน) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ต่อเนื่องนาน 30 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต [35]

โดยสรุปแม้ว่าค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF หรือ EC-MPS แต่การศึกษาทาง pharmacokinetic ของ MPA มีความแตกต่างกันของยาทั้งสองชนิด ทั้งในแง่ของ C₀, Tmax และ variability ของ MPA pharmacokinetic curve ที่มากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ดังนั้นการเจาะเลือดเพื่อศึกษา MPA pharmacokinetics เพื่อใช้ใน therapeutic drug monitoring จำเป็นต้องคำนึงถึงสูตรยา mycophenolate ที่ใช้ร่วมด้วยในการวิเคราะห์และนำผลไปใช้

2.2.7 The Pharmacokinetic drug interactions กับยาไมโคฟีโนเลท

ยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของ MPA จากทางเดินอาหาร หรือ มีผลต่อ glucuronidation ของการเปลี่ยนจาก MPA เป็น MPAG หรือ มีผลต่อ enterohepatic recirculation ของ MPA ยาดังกล่าวมีผลเปลี่ยนแปลง MPA pharmacokinetics ยาต่างๆดังกล่าว ได้แก่ tacrolimus, cyclosporine A, antacid, cholestyramine, metronidazole และ rifampin ดังแสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 18 แสดงยาที่มีผลเปลี่ยนแปลง MPA pharmacokinetics และ mechanisms ของยาที่มีผลเปลี่ยนแปลง MPA pharmacokinetics [102, 103, 138]

Drugs	Effects on MPA AUC	Mechanism
Antacid	Decreased MPA AUC	Decreased absorption of MPA
Cholestyramine	Decreased MPA AUC	Decreased enterohepatic recirculation
Antibiotic	Decreased MPA AUC	Interruption of enterohepatic recirculation
Cyclosporine	Decreased MPA AUC	Decreased biliary excretion of MPAG involving inhibition of multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2; multispecific organic anion transporter present in the bile canalicular membrane of hepatocytes)
metronidazole	Decreased MPA AUC Decreased MPAG AUC	Suppression of enterohepatic recirculation by inhibition of gastrointestinal anaerobic bacteria and glucuronidase
Rifampin	Decreased MPA AUC	Induction of MPA glucuronidation, inhibition of MRP2 mediated transport of MPAG and AcMPAG

นอกจากนี้การรับประทานอาหารพร้อมกับยามีผลต่อ MPA pharmacokinetics มีการศึกษาแบบ crossover ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis จำนวน 12 คนที่ได้รับยา MMF 2 กรัม ต่อวันเปรียบเทียบ MPA pharmacokinetics เมื่อรับประทานยาพร้อมอาหารกับเมื่อ fasting พบว่า plasma MPA AUC เท่ากันแต่ Tmax เพิ่มขึ้นจาก 1 ชั่วโมงเป็น 2 ชั่วโมงเมื่อรับประทานยาพร้อมอาหารและค่า Cmax ลดลง 24.6% เนื่องจากการ delay gastric emptying time ในการรับประทานยาพร้อมอาหาร นอกจากนี้มีการเพิ่มขึ้นของ plasma MPAG AUC และ Cmax 29.8% และ 14.1% ตามลำดับเมื่อมีการรับประทานยาพร้อมอาหารเนื่องจากอาหารอาจจะมีผลต่อ glucuronidation [103]

2.2.8 เกสัชจลนศาสตร์ของมัยโคฟีโนลิตอะซิดในผู้ป่วย autoimmune diseases ที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท

ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาพบว่ายา mycophenolate preparation มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคในกลุ่ม autoimmune disease เช่น SLE, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated small vessel vasculitis แต่การศึกษากการใช้ MMF ในผู้ป่วย autoimmune disease มีการให้ยาในขนาดคงที่ 1-3 กรัมต่อวันโดยมีการปรับขนาดของยาตามการตอบสนองต่อ

การรักษาและ tolerability ของผู้ป่วยต่อผลข้างเคียงของยา ยังไม่มีการกำหนดขนาดของการให้ยา ที่แน่นอนในการใช้ยา mycophenolate preparation ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ Irmgard Neumann และคณะ [36] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค SLE และ ANCA-associated small vessel vasculitis จำนวน 39 คนที่ได้รับยา MMF ขนาด 1 กรัมวันละ 2 ครั้ง นานอย่างน้อย 10 สัปดาห์สำหรับ remission maintenance therapy และผู้ป่วยที่เข้าร่วม การศึกษากำลังได้รับ steroid ขนาดต่ำ ≤ 5 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเจาะเลือดผู้ป่วยที่ 12 จุดเวลา (ที่ก่อนรับประทานยา, ที่ 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14 และ 24 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยา) หลังได้รับยา MMF ขนาด 1 กรัมเพื่อวัดระดับของ MPA โดยวิธี EMIT technique แล้วนำมา หาค่า MPA AUC₀₋₁₂ พบว่าระดับ MPA ที่ 12 ชั่วโมง (trough level; MPA C₁₂) มีความสัมพันธ์กับ MPA AUC₀₋₁₂ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r=0.545$, $p < 0.001$) หลังจากนั้นได้มีการเจาะเลือด ผู้ป่วยเพื่อหาระดับของ MPA trough level (MPA C₁₂) ทุก 2-3 เดือนและติดตามผู้ป่วยนาน 24 เดือน พบว่าระดับของ MPA trough level ที่ต่ำกว่าสัมพันธ์กับการเกิด recurrence ของโรคที่ มากกว่าโดยผู้ป่วยทุกคนที่มีระดับของ MPA trough level ≥ 3.5 mg/L ไม่มีการ recurrence ของ โรค ดังแสดงในตารางที่ 19 [36] ขณะที่ระดับของ MPA trough level ที่สูงกว่าสัมพันธ์กับการ เกิดผลข้างเคียงของยา (การติดเชื้อ, ภาวะซีด, ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ, อาการในระบบ ทางเดินอาหาร) ที่มากกว่า อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับผลการรักษา

ตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง MPA trough levels และ ผลการรักษาในผู้ป่วย autoimmune disease จำนวน 39 ราย [36]

MPA trough range (mg/L)	n	Mean MMF dose (g/day)	Active disease, n (%)	Adverse event, n	Type of MPA-related adverse event ^a
<1	12	1.1 ± 0.4	6 (50)	1	GI complaint
1.0–<1.5	25	1.5 ± 0.5	13 (52)	0	
1.5–<2.0	31	1.7 ± 0.6	9 (29) ^b	1	Anaemia
2.0–<2.5	42	1.9 ± 0.6	9 (21)	1	Herpes zoster
2.5–<3.0	37	2.0 ± 0.7	6 (16) ^c	2	Pneumonia, urogenital candida
3.0–<3.5	41	1.9 ± 0.6	3 (7)	1	Leucopenia
3.5–<4.0	25	2.0 ± 0.7	0	1	GI complaint
4.0–<4.5	19	1.7 ± 0.4	0	1	GI complaint
4.5–<5.0	17	1.8 ± 0.6	0	2	Anaemia (2)
5.0–<6.0	22	1.7 ± 0.6	0	6	Anaemia, GI complaint, herpes zoster, myalgia (2), urogenital candida,
>6.0	23	1.9 ± 0.3	0	3	Anaemia, GI complaint, pneumonia

^aThe same adverse event may have occurred repeatedly in the same patient.

^bOne trough associated with severe disease.

^cTwo troughs associated with severe disease.

GI, gastrointestinal; n = number of trough samples; N = number of patients.

โดยสรุปการศึกษานี้ได้แนะนำให้รักษาระดับของ MPA trough level ควรอยู่ที่ 3.5-4.5 mg/L ในผู้ป่วย autoimmune diseases ที่ได้รับยา MMF สำหรับการรักษาในช่วง remission maintenance เพื่อป้องกันการกำเริบของโรคและลดผลข้างเคียงของยาให้น้อยที่สุด



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 ประชากร

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate

3.1.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาในการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยอายุ 18-60 ปีที่ได้รับการวินิจฉัย proliferative lupus nephritis class III หรือ IV (ISN/RPS classification 2003) จากผลการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาและได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate (mycophenolate mofetil หรือ enteric coated mycophenolate sodium) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

-ผู้หญิงตั้งครรภ์

-ผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม creatinine > 3 mg/dl เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน

-ผู้ป่วยที่มีประวัติการรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอ

-ผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา mycophenolate เช่น antacid, cholestyramine, acyclovir, rifampicin

-ผู้ป่วยที่มีประวัติถ่ายอุจจาระเหลวเรื้อรัง

3.1.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม power and precision version

2.0.44 การศึกษาเพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างสองตัวแปร กำหนดค่า correlation coefficient (r) = 0.55, power = 80%, alpha = 0.05 ได้ขนาดตัวอย่าง 20 คน และ เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะขาดหายไประหว่างทำการศึกษาอีก 10% ได้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 22 คน

3.2 การสังเกตและการวัด

3.2.1 ตัวแปรในการวิจัย

1. ความเข้มข้นของ mycophenolic acid ในเลือดที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่งและค่าพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) ในเลือดที่ได้จากการนำค่าความเข้มข้นของ mycophenolic acid ในเลือดจำนวน 8 จุดเวลามาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟ
2. ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หน่วยเป็นกรัมต่อวัน
3. ค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ค่าของระดับ serum creatinine ในเลือดมาคำนวณโดยใช้สมการของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [62] และ Cockcroft-Gault formula [60]
4. ระดับความรุนแรง (activity index) และความเรื้อรัง (chronicity index) ของพยาธิวิทยาของเนื้อไต [65]
5. การตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน ประเมินโดย criteria ที่เสนอแนะโดย American College of Rheumatology ปีพ.ศ. 2549 [48] ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้าสู่ complete remission หรือ partial remission โดยคำนิยามของ complete หรือ partial remission ได้แก่
 - 5.1 Complete remission คือ การมีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.2 g/day, เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะน้อยกว่า 5 cells/HPF และมีค่า serum creatinine อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นของ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 25% จากค่า baseline eGFR
 - 5.2 Partial remission คือการมีโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างน้อยที่สุด 50% โดยมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 0.2-2 g/day และมีค่า serum creatinine อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นของ eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 25% จากค่า baseline eGFR
 - 5.3 ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่เข้าสู่ complete หรือ partial remission ภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน

3.2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

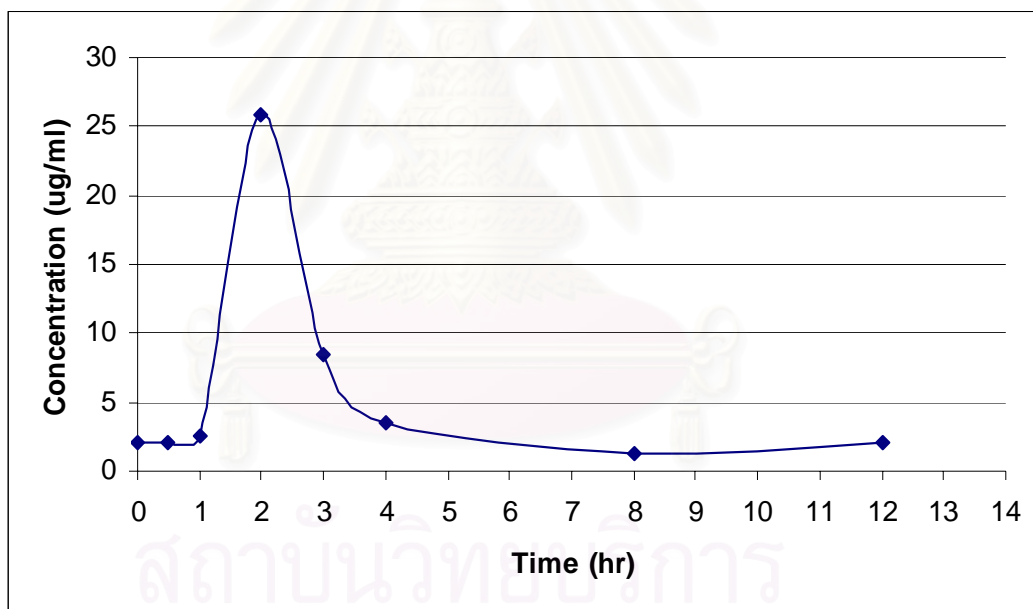
-การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

-แบบบันทึกการเก็บข้อมูล

3.2.3 การคำนวณ

1. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา mycophenolic acid

ในผู้ป่วยแต่ละคนที่ช่วงระยะเวลาระหว่าง 1-6 เดือน หลังได้รับยา mycophenolate จะมีการเจาะเลือดปริมาณ 3 ml.ใส่ในหลอดแก้วที่มี heparin เพื่อตรวจหาระดับของ mycophenolic acid ซึ่งเป็น active metabolite ของ mycophenolate ที่ 0, 30 นาที, 1, 2, 3, 4, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา mycophenolate และวัดระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาด้วยวิธี enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) แล้วนำค่าระดับยา 8 จุดดังกล่าวมา plot curve จะได้กราฟดังแสดงในรูปที่ 16



รูปที่ 16 กราฟแสดงความเข้มข้นของ MPA ในเลือด ณ จุดเวลาต่างๆ

แล้วคำนวณหาระดับของ mycophenolic acid โดยการคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟได้เป็นค่าที่

เรียกว่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้สูตร

$$\text{Area} = \frac{1}{2} \times (C_n + C_{n-1}) \times (t_n - t_{n-1})$$

C = concentration of mycophenolic acid ($\mu\text{g/ml}$)

t = time (hour)

2. การวัดระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาด้วยวิธี enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT)

ขั้นตอนการทำ

-การเตรียมตัวอย่าง

เก็บตัวอย่างเลือด 3 ml. บรรจุใน EDTA tube เพื่อทำการปั่นแยก plasma ที่ความเร็วรอบ 1200 g เป็นเวลา 15 นาที เก็บส่วนที่เป็น plasma ไว้ในหลอดพลาสติกไว้ที่ -80 °C จนกว่าจะนำมาวิเคราะห์ MPA โดยวิธี total mycophenolic acid

-การตรวจหา MPA

ชุดน้ำยาแบ่งออกเป็น 3 ชุด ประกอบด้วย

working solution ประกอบด้วย enzyme reagent และ substrate reagent

Total MPA calibrators ที่มีความเข้มข้น 0, 1, 3, 5, 10, และ 15 mcg/ml

Total MPA control ที่มีความเข้มข้น xxx

ทำการผสมสารระหว่าง enzyme reagent 185 mcl. กับ substrate reagent 19 mcl. และนำมาผสมกับตัวอย่าง 3 ul นำไปวิเคราะห์หา MPA ด้วยเครื่อง cobas integra 400 ที่ความยาวคลื่น 340 nm.

3. การประเมินผลการรักษา

-ผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก โดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หน่วยเป็นกรัมต่อวัน, การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตที่ก่อนและหลังการรักษานาน 6 เดือน, การประเมินค่าการทำงานของไตโดยเจาะเลือดวัดระดับ serum creatinine และคำนวณหาค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) โดยใช้สมการของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4 variables [62] และ Cockcroft-Gault formula [60] และการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน [48]

-ผลการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของไต ประเมินโดยเจาะไตเพื่อตรวจหาความรุนแรงทางพยาธิวิทยาโดยใช้ activity index score [65] ที่ก่อนและหลังการรักษานาน 6 เดือน และดูการเปลี่ยนแปลงของ activity index score

3.3 สิ่งแทรกแซง

-การรับประทานยาอื่นๆ เช่น cholestyramine, antacid, acyclovir, rifampicin อาจมีผลรบกวนต่อการวัดระดับของ mycophenolic acid ได้ ดังนั้นผู้วิจัยได้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจและหลีกเลี่ยงการรับประทานยาอื่นๆดังกล่าว สำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องได้รับยาที่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาถูกคัดออกจากการศึกษา

-ความสม่ำเสมอในการรับประทานยามีผลต่อระดับของ mycophenolic acid ในเลือด ผู้วิจัยได้อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจและได้มีการประเมินผู้ป่วยว่ามีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาและไม่มีภาวะที่อาจรบกวนการดูดซึมของยา เช่น อุจจาระเหลว, คลื่นไส้, อาเจียนในช่วงที่มีการเจาะหาระดับของ mycophenolic acid ในเลือด

-สำหรับขนาดของยา mycophenolate ที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการปรับขนาดของยาเพื่อให้ได้ขนาดของยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับการรักษาโดยที่ผู้ป่วยจะไม่เกิดผลข้างเคียงของยา ผู้วิจัยได้ทำการเจาะเลือดหาระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาหลังผู้ป่วยรับประทานยาและมีการปรับขนาดของยาเพื่อให้ได้ขนาดของยาสูงสุดโดยที่ผู้ป่วยจะไม่เกิดผลข้างเคียงของยา และผู้ป่วยมีการรับประทานยาในขนาดคงที่นานอย่างน้อย 1 เดือน

-การเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อตรวจหาความรุนแรงทางพยาธิวิทยาก่อนและหลังการรักษาจำเป็นต้องได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมงานวิจัย ซึ่งผู้ป่วยอาจจะปฏิเสธการเจาะขึ้นเนื้อไตโดยเฉพาะหลังการรักษา อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงทางพยาธิวิทยากับพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์รองจะวิเคราะห์เฉพาะผู้ที่ได้รับการเจาะขึ้นเนื้อไตทั้งก่อนและหลังการรักษาเท่านั้น

-ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอาจเพิ่มขึ้นชั่วคราวในบางภาวะเช่น ไข้, การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ, ภาวะที่มีตกขาว, หลังการออกกำลังกายหนัก ผู้วิจัยจะไม่ทำการเก็บปัสสาวะในช่วงเวลาดังกล่าว

3.4 การรวบรวมข้อมูล

หลังจากผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาแล้วจะทำการรวบรวมข้อมูลดังต่อไปนี้

ก่อนได้รับยา mycophenolate

1. อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, เพศ, ระยะเวลาของโรคไตอักเสบเอสแอลอี, โรคประจำตัวอื่นๆ (ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ภาวะไขมันในเลือดสูง), อาการทางคลินิกอื่นๆของโรคเอสแอลอีเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค, ประวัติโรคไตในครอบครัว, ประวัติการสูบบุหรี่, ประวัติยาที่ได้รับ

(prednisolone, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, non steroidal anti inflammatory drugs), blood pressure, edema

2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: serum creatinine, 24 hour urine protein excretion, urine analysis, anti DS DNA, complement levels, CBC, serum albumin, fasting blood sugar, lipid profiles และ liver function tests

3. เจาะชิ้นเนื้อไตก่อนได้รับยา mycophenolate เพื่อประเมิน histological class, histological activity และ chronicity index score

หลังได้รับยา mycophenolate นาน 1-6 เดือน

มีการเจาะเลือดหาระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาที่ 0, 30 นาที, 1, 2, 3, 4, 8 และ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยา mycophenolate แล้วมีการคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟของ

mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) 1 ครั้ง

หลังได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน

1. อาการทางคลินิก

-ผลข้างเคียงของยา mycophenolate เช่น อาการในระบบทางเดินอาหาร (ถ่ายอุจจาระเหลว, คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง, แน่นอึดท้อง), ความผิดปกติในระบบโลหิตวิทยา (ซีด, เม็ดเลือดขาวต่ำ, เกล็ดเลือดต่ำ)

2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ: serum creatinine, 24 hour urine protein excretion, urine analysis, CBC

3. ระดับของ mycophenolic acid ในพลาสมาที่ 0, 30 นาที, 1, 2, 3, 4, 8, 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเวลาเช้าซึ่งจะทำการประเมินหลังเริ่มการรักษาด้วยยาในช่วงระหว่าง 1-6 เดือน

4. เจาะชิ้นเนื้อไตหลังได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือนเพื่อประเมิน histological class, histological activity และ chronicity index score

5. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน โดยอาศัยผลการตรวจปัสสาวะและการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับของ serum creatinine และมีการคำนวณหาค่า estimated GFR โดยใช้สมการของ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4 variables [62] และ Cockcroft-Gault formula [60] ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้าสู่ ระยะ complete remission หรือ partial remission ภายหลังการรักษานาน 6 เดือนโดยถือตาม criteria ที่เสนอแนะโดย American College of Rheumatology ปี 2006 [48]

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analysis) โดยคำนวณออกมาเป็น ร้อยละ, ค่าเฉลี่ยเลขคณิต, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. วิเคราะห์หาค่าเฉลี่ยของ MPA concentrations ที่จุดเวลาต่างๆ, ค่าเฉลี่ยของ maximal plasma concentration ของ MPA (Cmax), ค่าเฉลี่ยของ time to maximal plasma concentration ของ MPA (Tmax), ค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ และ ค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ได้รับ ต่อน้ำหนักตัวโดยคำนวณออกมาเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิตและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
3. หาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) และผลต่างของ 24 hour urine protein excretion (UPE) (กรัมต่อวัน) ก่อนและหลังการได้ยานาน 6 เดือน

$$\% \text{ changes} = ([\text{baseline UPE} - 6 \text{ month UPE}] / \text{baseline UPE}) \times 100$$
 และหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) และ % changes โดยใช้ Pearson's correlation analysis
4. หาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) และ ผลต่างของ estimated GFR (ก่อนและหลังการได้ยานาน 6 เดือน)

$$\% \text{ changes} = ([\text{baseline GFR} - 6 \text{ month GFR}] / \text{baseline GFR}) \times 100$$
 และหาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) และ % changes โดยใช้ Pearson's correlation analysis
5. หาความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) และ ผลต่างของ histological activity index score (ก่อนและหลังการได้ยานาน 6 เดือน) โดยใช้ Pearson's correlation analysis
6. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังการได้รับยา mycophenolate โดยใช้สถิติ unpaired t-test
7. มีการจำแนกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็น 3 กลุ่มตามระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ในพลาสมา กลุ่มที่หนึ่งมีระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ในพลาสมาน้อยกว่า 30 mg*h/L กลุ่มที่สองมีระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ในพลาสมา 30-60 mg*h/L กลุ่มที่สามมีระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ในพลาสมามากกว่า 60 mg*h/L และได้มีการเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือนในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ได้มีการจำแนกตามระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ในพลาสมา โดยใช้สถิติ Chi-square test

8. เปรียบเทียบขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวและชนิดของยา mycophenolate ที่ได้รับในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังการได้รับยา mycophenolate โดยใช้สถิติ 2-way ANOVA
9. หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ MPA concentration ในเลือด ณ จุดเวลาต่างๆกับพื้นที่ใต้กราฟของ mycophenolic acid (MPA AUC₀₋₁₂) โดยใช้สถิติ Linear regression analysis
10. หาความสัมพันธ์ของค่า MPA concentration มากกว่า 1 ค่าเพื่อทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้สถิติ stepwise linear regression analysis



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

การศึกษานี้มีผู้ป่วยซึ่งเข้าร่วมการศึกษาและติดตามครบ 6 เดือนจำนวน 20 คน เป็นผู้ป่วยหญิง 18 คนและผู้ป่วยชาย 2 คน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย 32.50 ± 7.47 ปี มีค่า serum creatinine อยู่ระหว่าง 0.43 ถึง 2.3 mg/dl มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.22 ± 0.55 mg/dl เมื่อประเมินการทำงานของไตด้วยวิธี MDRD และ Cockcroft-Gault ค่าเฉลี่ย estimated glomerular filtration rate (eGFR) เท่ากับ 71.54 ± 40.5 ml/min/1.73 m² และ 71.36 ± 40.82 ml/min ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเท่ากับ 5.86 ± 4.4 กรัมต่อวัน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 20 คนมีผลพยาธิสภาพของเนื้อไต (จำแนกตาม ISN/RPS classification 2003) [37] ที่เข้าได้กับ class III, IV และ IV+V คิดเป็นร้อยละ 20, 55 และ 25 (จำนวน 4, 11 และ 5 คน) ตามลำดับ สำหรับความรุนแรงของพยาธิสภาพของเนื้อไต มีค่าเฉลี่ยของ activity index และ chronicity index เท่ากับ 12.06 ± 4.84 และ 2.83 ± 2.06 ตามลำดับ 90%ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction phase ขณะที่ 10% ของผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate สำหรับ maintenance treatment ผู้ป่วยจำนวน 17 คน (คิดเป็นร้อยละ 85) มีประวัติการได้รับยา cyclophosphamide มาก่อน มีผู้ป่วยจำนวน 14 คนได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) และมีผู้ป่วยจำนวน 6 คนได้รับยา enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนไม่มีอาการแสดงของตาเหลือง ผู้ป่วยจำนวน 17 คนซึ่งได้รับการเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับมีค่าของ serum bilirubin อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่ผู้ป่วยมีระดับของ serum albumin ต่ำมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.74 ± 0.79 g/dl ภายหลังการรักษา 6 เดือนมีผู้ป่วยจำนวน 10 รายได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อประเมินความรุนแรงของพยาธิสภาพของเนื้อไตพบว่า มีค่าเฉลี่ยของ activity index และ chronicity index เท่ากับ 2.8 ± 2.39 และ 4.8 ± 2.04 ตามลำดับ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine เป็น 2 เท่าของค่า serum creatinine ที่ก่อนเริ่มการรักษา ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวนผู้ป่วย	Mean \pm SD.
เพศ (หญิง : ชาย)	18 : 2	-
อายุ (ปี)	20	32.50 \pm 7.47
Body mass index	19	21.9 \pm 3.92
ระยะเวลาที่เป็นโรคไตอักเสบเอสแอลอี (ปี)	20	7.07 \pm 4.65
SLEDAI-2K score	19	Median 16
Serum creatinine (mg/dl)	20	1.22 \pm 0.55
eGFR (CG) (ml/min)	20	71.36 \pm 40.82
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73 m ²)	20	71.54 \pm 40.5
Serum albumin (g/dl)	19	2.74 \pm 0.79
24 hour urine protein (gram/day)	20	5.86 \pm 4.4
Previous cyclophosphamide treatment	17 (85%)	
Hemoglobin level (g/dl)	20	10.57 \pm 1.78
White blood cell (cells/mm ³)	20	8,710 \pm 4,649.41
Serum total bilirubin (mg/dl)	17	0.32 \pm 0.11
ISN/RPS classification		
-class III	4 (20%)	-
-class IV	11 (55%)	-
-class V + IV	5 (25%)	-
Activity index (0-24) (ก่อนรักษา)	18	12.06 \pm 4.84
Chronicity index (0-12) (ก่อนรักษา)	18	2.83 \pm 2.06
Activity index (0-24) (หลังรักษา)	10	2.8 \pm 2.39
Chronicity index (0-12) (หลังรักษา)	10	4.8 \pm 2.04
Indication for mycophenolate treatment		
-Induction therapy	18 (90%)	-
-Maintenance therapy	2 (10%)	-
Average dosage of MMF (mg) per IBW (kgs.)	14	26.84 \pm 5.9
Average dosage of EC-MPS per IBW (kgs.)	6	25.37 \pm 7.19
Doubling serum creatinine (at 6 months)	0	

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CG: Cockcroft-Gault formula;

MMF: mycophenolate mofetil; EC-MPS: enteric coated mycophenolate sodium

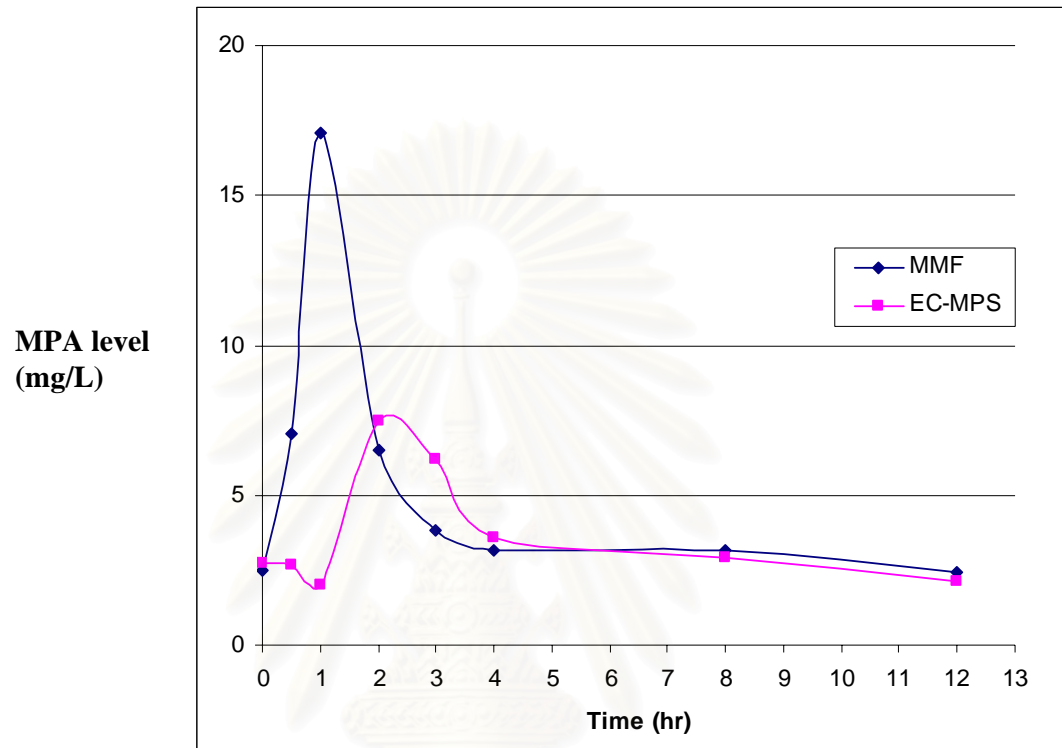
ตารางที่ 21 แสดง pharmacokinetic parameters ของ mycophenolic acid แยกตามชนิดของยา mycophenolate ที่ผู้ป่วยจำนวน 20 รายได้รับ

Parameters	Means \pm SD.	
	MMF (N=14)	EC-MPS (N=6)
C ₀ (mg/L)	2.49 \pm 1.23	2.73 \pm 1.46
C _{0.5} (mg/L)	7.03 \pm 6.79	2.68 \pm 1.46
C ₁ (mg/L)	17.06 \pm 12.69	2.02 \pm 0.7
C ₂ (mg/L)	6.5 \pm 2.23	7.47 \pm 5.83
C ₃ (mg/L)	3.86 \pm 2.5	6.23 \pm 4.85
C ₄ (mg/L)	3.16 \pm 2.04	3.59 \pm 1.98
C ₈ (mg/L)	3.14 \pm 2.11	2.92 \pm 2.03
C ₁₂ (mg/L)	2.45 \pm 1.78	2.13 \pm 1.54
AUC ₀₋₁₂ (h*mg/L)	54.55 \pm 28.56	42.44 \pm 9.86
C _{max} (mg/L)	18.08 \pm 11.64 (range: 4.81-41.4)	10.12 \pm 5.13 (range: 4.22-18.59)
T _{max} (hours)	1.57 \pm 0.94 (median: 1) (range: 0.5-4)	3.25 \pm 2.52 (median: 3) (range: 0.5-8)
Dosage (mg.)	1,357.14 \pm 234.4 (median 1,500)	1,260 \pm 197.18 (median 1,260)
Dosage/ IBW (kg.)	26.84 \pm 5.9	25.37 \pm 7.19
MPA dose		

MMF: mycophenolate mofetil; EC-MPS: enteric coated mycophenolate sodium; C₀: trough plasma concentration of mycophenolic acid; C_{0.5}, C₁, C₂, C₃, C₄, C₈ and C₁₂: plasma concentration of mycophenolic acid at 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 and 12 hours post dose respectively; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours); C_{max}: maximal plasma concentration of mycophenolic acid; T_{max}: time to maximal plasma concentration of mycophenolic acid; IBW: ideal body weight

จากตารางที่ 21 พบว่ามีความแตกต่างของ pharmacokinetics study ระหว่างยา MMF และ ยา EC-MPS หลังรับประทานยา MMF ระดับของ MPA concentration จะมีค่าสูงสุดที่ประมาณ 1 ชั่วโมง (T_{max}) ขณะที่ระดับของ MPA concentration จะมีค่าสูงสุดที่ประมาณ 3 ชั่วโมงภายหลังการรับประทานยา EC-MPS โดยที่ค่า T_{max} ของ EC-MPS มี variation มากกว่า T_{max} ของ MMF ค่าสูงสุดของ MPA concentration (C_{max}) หลังได้รับยา MMF มีค่าสูงกว่าค่าสูงสุดของ MPA concentration ภายหลังการได้รับยา EC-MPS ทั้งที่ผู้ป่วยได้รับขนาดของยาต่อน้ำหนักตัว

ในปริมาณใกล้เคียงกัน กราฟแสดงค่า MPA concentration ณ เวลาจุดต่างๆหลังจากการรับประทานยา MMF เทียบกับยา EC-MPS แสดงรายละเอียดในรูปที่ 17



รูปที่ 17 กราฟแสดงค่าของ plasma MPA concentration ณ เวลาต่างๆ ภายหลังจากการรับประทานยา MMF และ EC-MPS

ตารางที่ 22 แสดงค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ และ clinical outcomes ในผู้ป่วยจำนวน 20 ราย

Clinical Outcomes	r (correlation coefficient)	p-value
-การเปลี่ยนแปลงในปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง	0.394	0.085
-การเปลี่ยนแปลงใน eGFR (CG)	0.164	0.489
-การเปลี่ยนแปลงใน eGFR (MDRD)	0.167	0.482
-การเปลี่ยนแปลงใน activity index (N=10)	0.322	0.166
-การเปลี่ยนแปลงใน chronicity index (N=10)	0.310	0.184

eGFR: estimated glomerular filtration rate; CG: Cockcroft-Gault formula; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ตารางที่ 23 แสดงค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ และ clinical outcomes ในผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction จำนวน 18 ราย

Clinical Outcomes	r (correlation coefficient)	p-value
-การเปลี่ยนแปลงในปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง	0.315	0.203
-การเปลี่ยนแปลงใน eGFR (CG)	0.108	0.668
-การเปลี่ยนแปลงใน eGFR (MDRD)	0.113	0.656
-การเปลี่ยนแปลงใน activity index (N=10)	0.269	0.281

eGFR: estimated glomerular filtration rate; CG: Cockcroft-Gault formula; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา [48] จำนวน 12 ราย และ ผู้ป่วยจำนวน 8 รายไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีผู้ป่วยจำนวน 10 รายได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตก่อนการรักษาและหลังการรักษานาน 6 เดือนเพื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของพยาธิสภาพของเนื้อไต จากตารางที่ 22 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่า MPA AUC₀₋₁₂ กับการเปลี่ยนแปลงในปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, การเปลี่ยนแปลงค่า estimated glomerular filtration ทั้งที่ประเมินด้วยวิธี Cockcroft-Gault และ Modification of Diet in Renal Disease, การเปลี่ยนแปลงใน activity index และ chronicity index ของพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตภายหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน และเมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างค่า MPA AUC₀₋₁₂ กับการเปลี่ยนแปลงทั้งทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของเนื้อไตเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า MPA AUC₀₋₁₂ กับการเปลี่ยนแปลงของ outcomes ดังกล่าวเช่นกันดังแสดงในตารางที่ 23 อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่

ตอบสนองต่อการรักษากับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยานาน 6 เดือนในผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 11 ราย (ผู้ป่วยจำนวน 3 รายและ 8 รายตอบสนองต่อการรักษาโดยเข้าสู่ระยะ complete remission และ partial remission ตามลำดับ) มีค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ เท่ากับ 65.98 ± 23.77 h*mg/L ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจำนวน 7 รายซึ่งมีค่าเท่ากับ 32.08 ± 7.97 h*mg/L อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.002) แต่ไม่มีความแตกต่างของขนาดยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวและไม่มีความแตกต่างของ mycophenolate preparations ที่ได้รับในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 24 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ MPA AUC₀₋₁₂ และขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังการได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือนสำหรับการรักษาในช่วง induction

Variables	Responders (N=11)	Non-responders (N=7)	p-value
Mean MPA AUC ₀₋₁₂	65.98 ± 23.77 (N=11)	32.08 ± 7.97 (N=7)	0.002
Mean dosage/IBW (kgs.) For MMF (N=12)	27.69 ± 5.85 (N=8)	28.84 ± 5.05 (N=4)	0.079 (responders vs. non-responders)
Mean dosage/IBW (kgs.) For EC-MPS (N=6)	19.24 ± 3.4 (N=3)	31.51 ± 2.17 (N=3)	0.227 (MMF vs. EC- MPS)

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours); IBW: ideal body weight; MMF: mycophenolate mofetil; EC-MPS: enteric-coated mycophenolate sodium

ผู้ป่วยที่มีค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ สูงมีเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่าผู้ป่วยที่มีค่า MPA AUC₀₋₁₂ ที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากตารางที่ 25 พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า MPA AUC₀₋₁₂ น้อยกว่า 30 h*mg/L มีเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษา 0% เมื่อผู้ป่วยมีค่า MPA AUC₀₋₁₂ อยู่ระหว่าง 30-60 และ มากกว่า 60 h*mg/L ผู้ป่วยมีเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มเป็น 60% และ 100% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ กับขนาดของยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อน้ำหนักตัวทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF และ EC-MPS ดังแสดงในตารางที่ 26

ตารางที่ 25 แสดงเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยา mycophenolate จำแนกเป็น 3 กลุ่มตามค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction

MPA AUC ₀₋₁₂ (h*mg/L)	Response rates	Non-response rates
<30 (N=3)	0	3 (100%)
30-60 (N=10)	6 (60%)	4 (40%)
>60 (N=5)	5 (100%)	0

p-value: 0.009

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours)

ตารางที่ 26 แสดงค่า correlation coefficient (r) ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับ dosage/kg IBW ในผู้ป่วยจำนวน 20 รายแยกตามชนิดของยา mycophenolate ที่ได้รับ

Preparations	N	r	p-value
MMF	14	-0.054	0.855
EC-MPS	6	-0.765	0.076

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours); IBW: ideal body weight; MMF: mycophenolate mofetil; EC-MPS: enteric-coated mycophenolate sodium

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 27 แสดงค่า correlation coefficient (r) และค่า r^2 ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆ ในผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่ได้รับยา mycophenolate mofetil (MMF) หรือ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)

Model	r	r^2	p-value
C ₀	0.601	0.361	0.005
C _{0.5}	0.325	0.106	0.161
C ₁	0.858	0.736	< 0.001
C ₂	0.160	0.026	0.5
C ₃	0.178	0.032	0.452
C ₄	0.616	0.379	0.004
C ₈	0.712	0.507	< 0.001
C ₁₂	0.609	0.371	0.004

C₀: trough plasma concentration of mycophenolic acid; C_{0.5}, C₁, C₂, C₃, C₄, C₈ and C₁₂: plasma concentration of mycophenolic acid at 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 and 12 hours post dose respectively; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours)

ตารางที่ 28 แสดงค่า r^2 ในการใช้ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆในการสร้าง model เพื่อทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF หรือ EC-MPS จำนวน 20 ราย

Model Summary^f

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.858 ^a	.736	.721	13.10559
2	.931 ^b	.867	.851	9.56750
3	.974 ^c	.948	.938	6.16590
4	.985 ^d	.970	.962	4.86776
5	.989 ^e	.979	.972	4.19025

- a. Predictors: (Constant), C1
 b. Predictors: (Constant), C1, C4
 c. Predictors: (Constant), C1, C4, C8
 d. Predictors: (Constant), C1, C4, C8, C2
 e. Predictors: (Constant), C1, C4, C8, C2, C0
 f. Dependent Variable: AUC

จากตารางที่ 27 ผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF หรือ EC-MPS ค่า plasma MPA concentration ที่ 1, 8 และ 4 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา มีความสัมพันธ์กับค่า MPA AUC₀₋₁₂ เรียงลำดับจากมากไปน้อย ตารางที่ 28 ได้แสดงการสร้าง model ต่างๆเพื่อใช้ค่า plasma MPA concentration ที่จุดเวลาต่างๆในการทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ พร้อมทั้งได้แสดงค่า correlation coefficient ของแต่ละ model ในการใช้ทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ เนื่องจากยา MMF และ EC-MPS มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันจึงได้แยกวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ plasma MPA concentration ที่จุดเวลาต่างๆกับ MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF กับยา EC-MPS ดังแสดงในตารางที่ 29 พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง plasma MPA concentration ที่จุดเวลาต่างๆกับ MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS แต่พบความสัมพันธ์ระหว่าง plasma MPA concentration ที่จุดเวลาต่างๆโดยเฉพาะ C₀, C₁, C₄ และ C₈ กับ MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF นอกจากนี้ได้แสดงการสร้าง model ต่างๆเพื่อใช้ทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF โดยอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 14 ราย พร้อมทั้งแสดงค่า correlation coefficient ของแต่ละ model ไว้ในตารางที่ 30 พบว่าค่าเฉลี่ยของ C₀ และ C₁ ในผู้ป่วยที่ต้องสนองต่อการรักษามีค่าสูงกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ต้องสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF สำหรับการรักษาในช่วง induction ดังแสดงในตารางที่ 31

ตารางที่ 29 แสดงค่า correlation coefficient (r) ของความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับ ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆแยกตามชนิดของยาที่ได้รับคือ Mycophenolate mofeti (MMF) และ enteric coated mycophenolate sodium (EC-MPS)

Models	MMF (N=14)	p-value	EC-MPS (N=6)	p-value
C ₀	0.828	0.000	-0.083	0.876
C _{0.5}	0.284	0.324	-0.186	0.724
C ₁	0.925	0.000	-0.048	0.928
C ₂	0.321	0.262	0.178	0.736
C ₃	0.326	0.256	0.441	0.382
C ₄	0.728	0.004	0.481	0.334
C ₈	0.82	0.000	0.299	0.564
C ₁₂	0.644	0.012	0.525	0.286

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours); C₀: trough plasma concentration of mycophenolic acid; C_{0.5}, C₁, C₂, C₃, C₄, C₈ and C₁₂: plasma concentration of mycophenolic acid at 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 and 12 hours post dose respectively

ตารางที่ 30 แสดงค่า r^2 ในการใช้ค่า MPA ที่จุดเวลาต่างๆในการสร้าง model เพื่อทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF จำนวน 14 ราย

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	.925 ^a	.856	.844	11.28691	.856	71.262	1	12	.000
2	.964 ^b	.929	.916	8.27900	.073	11.304	1	11	.006
3	.987 ^c	.974	.967	5.21529	.045	17.720	1	10	.002

a. Predictors: (Constant), C1

b. Predictors: (Constant), C1, C4

c. Predictors: (Constant), C1, C4, C8

MPA: mycophenolic acid; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours)

การคำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้สูตรที่สร้างจากความเข้มข้นของ MPA ณ จุดเวลาต่างๆ ได้แก่

$$1. \text{ Predicted MPA AUC}_{0-12} = 19.035 + 2.082 \times C_1$$

$$(r = 0.925, r^2 = 0.856, \text{ adjusted } r^2 = 0.844, \text{ p-value} < 0.001)$$

$$2. \text{ Predicted MPA AUC}_{0-12} = 11.472 + 1.691 \times C_1 + 4.508 \times C_4$$

$$(r = 0.964, r^2 = 0.929, \text{ adjusted } r^2 = 0.916, \text{ p-value} < 0.001)$$

$$3. \text{ Predicted MPA AUC}_{0-12} = 7.517 + 1.261 \times C_1 + 4.056 \times C_4 + 4.052 \times C_8$$

$$(r = 0.987, r^2 = 0.974, \text{ adjusted } r^2 = 0.967, \text{ p-value} < 0.001)$$

ตารางที่ 31 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ C₀ และ C₁ ในผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการได้รับยา MMF นาน 6 เดือนสำหรับการรักษาในช่วง induction

Variables	Responders (N=8)	Non-responders (N=4)	p-value
Mean C ₀ (mg/L)	24.48 ± 11.82	5.96 ± 3.93	0.014
Mean C ₁ (mg/L)	3.09 ± 1.07	1.23 ± 0.85	0.013

ตารางที่ 32 แสดงค่าร้อยละของผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่มีผลข้างเคียงของยา mycophenolate จำแนกตามประเภทของผลข้างเคียงของยาที่ได้รับ

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า MPA AUC>60 h*mg/L
Gastrointestinal symptoms	9	45%	3
Hematologic side effects (anemia, leucopenia)	6	30%	3
infection	2	10%	1

จากตารางที่ 32 ร้อยละ 45, 30 และ 10 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีผลข้างเคียงของยา mycophenolate ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร (เช่น ถ่ายอุจจาระเหลว, คลื่นไส้ และ อาเจียน), ความผิดปกติในระบบเลือด (เช่น ภาวะซีด และเม็ดเลือดขาวต่ำ) และการติดเชื้อ ตามลำดับ จากผู้ป่วยที่มีค่า MPA AUC > 60 h*mg/L ทั้งหมด 5 รายมีจำนวน 3 ราย, 3 รายและ 1 รายที่มีผลข้างเคียงของยาในระบบทางเดินอาหาร, ความผิดปกติในระบบเลือดและการติดเชื้อ ตามลำดับ ไม่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลข้างเคียงรุนแรงถึงแก่ชีวิต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

1. MPA AUC₀₋₁₂ ไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ การเปลี่ยนแปลงใน estimated glomerular filtration rate (eGFR)
2. MPA AUC₀₋₁₂ ไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตประเมินโดย activity และ chronicity index [65]
3. ภายหลังจากได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีค่าเฉลี่ยระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ที่สูงขึ้นกับเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาที่มากขึ้น
4. MPA AUC₀₋₁₂ ไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา mycophenolate ต่อน้ำหนักตัวที่ผู้ป่วยได้รับ
5. พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง mycophenolate mofetil (MMF) และ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) สำหรับยา MMF มีค่า Tmax ที่ 1.57 ชั่วโมง ส่วนยา EC-MPS มีค่า Tmax ที่ 3.25 ชั่วโมง
6. สำหรับยา MMF ความเข้มข้นของ MPA ณ จุดเวลาที่ 1 ชั่วโมงเป็นดัชนีที่ดีที่สุดในการทำนายค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นเวลา 0-12 ชั่วโมง (MPA AUC₀₋₁₂) โดยมีค่า $r = 0.925$, $r^2 = 0.856$, $p\text{-value} < 0.001$
7. สำหรับยา MMF การคำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้สูตรที่สร้างจากความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 1 ชั่วโมง มีความเหมาะสมเนื่องจากการเจาะเลือดเพียงหนึ่งจุดเวลาเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติ โดยมีสูตร

$$\text{Predicted MPA AUC}_{0-12} = 19.035 + 2.082 \times C_1$$

$$(r = 0.925, r^2 = 0.856, \text{adjusted } r^2 = 0.844, p\text{-value} < 0.001)$$

8. สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF สำหรับการรักษาช่วง induction ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือนมีค่าเฉลี่ยของ MPA trough level สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
9. สำหรับยา EC-MPS ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับ ความเข้มข้นของ MPA ณ จุดเวลาใดๆ

5.2 อภิปรายผล

เนื่องจากการศึกษาการใช้ยา mycophenolate รักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ในช่วง induction พบว่ายา mycophenolate มีประสิทธิภาพอย่างน้อยเทียบเท่ากับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide แต่มีผลข้างเคียงในแง่ gonadotoxicity, infection และอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่ำกว่า สำหรับการรักษาในช่วง maintenance ยา mycophenolate และ azathioprine มีประสิทธิภาพการรักษาและผลข้างเคียงไม่ต่างกัน [14, 16, 19, 77, 78, 81] ในปัจจุบันจึงได้มีการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ด้วยยา mycophenolate มากขึ้น อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ ผู้ป่วยมักได้รับยา mycophenolate ในขนาดคงที่ 2-3 กรัมต่อวัน สำหรับยา MMF และ 1,080-1,440 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับยา EC-MPS ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยานี้ คือ ผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ถ่ายอุจจาระเหลว ทำให้ต้องมีการลดขนาดของยาที่ใช้หรือหยุดการใช้ยาดังกล่าว [20, 21] นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ยา MMF ขนาด 1.5 กรัมต่อวัน (หรือ EC-MPS ในขนาดเทียบเท่า) ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ intravenous cyclophosphamide พบว่ามีผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 60 แสดงว่าอีกร้อยละ 40 ที่ไม่ตอบสนองต่อยา MMF อาจเป็นผลจากความไม่เหมาะสมของระดับยา [139]

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ กับการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ภายหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือน อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ มีจำนวนร้อยละ 25 ที่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อไตเข้าได้กับ class IV + V ซึ่งผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของเนื้อไตใน class นี้จะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะปริมาณมากและไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา mycophenolate ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีค่า chronicity index เฉลี่ย 2.83 ± 2.06 บ่งชี้ว่าพยาธิสภาพของเนื้อไตมีระดับความเรื้อรังของโรคร่วมด้วยซึ่งจะมีผลต่อปริมาณโปรตีนที่วัดได้ในปัสสาวะ การวัดปริมาณการ

เปลี่ยนแปลงโปรตีนในปัสสาวะเพียงอย่างเดียวจึงอาจไม่เหมาะสมที่จะใช้เป็นเครื่องชี้วัดการตอบสนองต่อการรักษาและอาจมีผลทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA ในเลือดและการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากนี้ในกรณีที่มีความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและระดับของ MPA AUC_{0-12} ไม่ใช่ความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง การศึกษาอาจไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเมื่อใช้ Pearson's correlation ในการหาความสัมพันธ์

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) และระดับของ MPA AUC_{0-12} อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีการติดตามผู้ป่วยในระยะสั้นเพียงแค่ 6 เดือนหลังได้รับยาจึงอาจยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตที่ชัดเจน นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ activity index และระดับของ MPA AUC_{0-12} แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ activity index ของพยาธิสภาพในเนื้อไตมีความแม่นยำแต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 50 ของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตที่ 6 เดือนและมีการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของ activity index เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องขนาดตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์จึงอาจมีผลทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ activity index และระดับของ MPA AUC_{0-12}

อย่างไรก็ตามเมื่อจำแนกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะ complete หรือ partial remission) และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยอาศัยหลักเกณฑ์ที่เสนอแนะโดย The American College of Rheumatology ปี 2006 [48] เพื่อใช้ประเมิน outcomes ทางคลินิกในการศึกษาในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis โดยพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะร่วมกับการเปลี่ยนแปลงใน urinary sediment และ ค่าการทำงานของไต การศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยของ MPA AUC_{0-12} ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาสูงกว่าค่าเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (65.98 ± 23.77 vs. 32.08 ± 7.97 ; p-value 0.002) และเมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามระดับของ MPA AUC_{0-12} (กลุ่มที่ 1 MPA $AUC_{0-12} < 30$ h*mg/L, กลุ่มที่ 2 MPA AUC_{0-12} 30-60 h*mg/L และ กลุ่มที่ 3 MPA $AUC_{0-12} > 60$ h*mg/L) พบว่าเปอร์เซ็นต์การตอบสนองต่อการรักษาสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับของ MPA AUC_{0-12} ที่มากขึ้น แต่ระดับของ MPA AUC_{0-12} ไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัว แม้ว่าในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับยา mycophenolate 2 สูตร คือ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) ผู้วิจัยได้เจาะเลือดผู้ป่วยจำนวน 8 จุดเวลาเพื่อ

คำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ ซึ่งบ่งชี้ถึง MPA exposure ได้ดี การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ในขนาด 2 กรัมต่อวันและผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1,440 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดเทียบเท่า มีค่าเฉลี่ย MPA AUC₀₋₁₂ ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม [35] ผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา MMF ร่วมกับ cyclosporine A เป็นยากดภูมิคุ้มกันพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ MPA AUC₀₋₁₂ ที่สูงขึ้นกับการเกิด acute rejection ที่ต่ำกว่า [22-28] ได้มีการเสนอแนะให้มีการตรวจวัดระดับของ MPA ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและปรับขนาดของยาให้มี target MPA AUC อยู่ในช่วงระหว่าง 30-60 h*mg/L หรือมี trough level ≥ 1.3 mg/L (กรณีที่ให้ร่วมกับยา cyclosporine A) หรือ ≥ 1.9 mg/L (กรณีที่ให้ร่วมกับยา tacrolimus) [29] ล่าสุดได้มีการศึกษาโดย Le Meur และ คณะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต 137 รายซึ่งได้รับยา MMF ร่วมกับ cyclosporine A เปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF และมีการเจาะเลือดเพื่อหาค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้การเจาะเลือดที่ 3 จุดเวลา (limited sampling strategies) เป็นระยะแล้วมีการปรับขนาดของยา MMF เพื่อให้ได้ MPA AUC₀₋₁₂ ที่ 40 h*mg/L กับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ขนาดคงที่ 2 กรัมต่อวัน พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 12 เดือน ผู้ป่วยที่มีการเจาะเลือดวัดระดับ MPA แล้วมีการปรับขนาดของยา MMF มีการเกิด treatment failure (ประกอบด้วย death, graft loss, acute rejection และการหยุด MMF) และ การเกิด acute rejection ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีการรับประทานยา MMF ในขนาดคงที่ 2 กรัมต่อวัน [30] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 901 คนซึ่งได้รับยา tacrolimus หรือ cyclosporine A ร่วมกับยา MMF เป็นยากดภูมิคุ้มกันพบว่าไม่มีความแตกต่างในการเกิด acute rejection และ treatment failure ที่ 12 เดือนระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ในขนาดคงที่ 2 กรัมต่อวัน และผู้ป่วยที่มีการตรวจเลือดวัดระดับยาแล้วมีการปรับขนาดยา MMF เพื่อให้ได้ MPA AUC₀₋₁₂ ระหว่าง 30-60 h*mg/L [134] ผลที่แตกต่างกันของการศึกษาดังกล่าวอาจเนื่องมาจากชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน (calcineurin inhibitor) ซึ่งผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา MMF และการปรับขนาดของยา MMF ตามระดับของ MPA ในเลือดที่แตกต่างกันในการศึกษา [30, 134] ยา cyclosporine A มีผลยับยั้ง enterohepatic recirculation ของ MPA มีผลลดระดับของ MPA ในเลือด ขณะที่ยา tacrolimus ไม่มีผลต่อ enterohepatic recirculation ของ MPA [136, 137, 140]

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Neumann และคณะ ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย autoimmune disease (SLE และ ANCA associated small vessel vasculitis) จำนวน 39 ราย ที่ได้รับยา MMF ขนาดคงที่ 1-3 กรัมต่อวันสำหรับการรักษาในช่วง maintenance โดย

ติดตามผู้ป่วยนาน 24 เดือน พบความสัมพันธ์ระหว่าง trough level ของ MPA ในเลือดที่ต่ำกว่า กับอัตราการกำเริบของโรคที่มากกว่า โดยผู้ป่วยที่มี trough level ของ MPA ≥ 3.5 mg/L ไม่มีการกำเริบของโรคแต่ trough level ของ MPA ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้น โดย trough level ของ MPA ≥ 4.5 mg/L มีเปอร์เซ็นต์การเกิดผลข้างเคียงของยาที่เพิ่มขึ้นชัดเจน แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับผลการรักษา การศึกษานี้ได้เสนอแนะให้ปรับยาเพื่อให้ trough level ของ MPA อยู่ที่ 3.5-4.5 mg/L สำหรับการรักษาผู้ป่วย autoimmune disease ด้วยยา MMF ในช่วง remission เพื่อป้องกันการกำเริบของโรคและลดผลข้างเคียงของยาให้น้อยที่สุด [36]

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต, ผู้ป่วย autoimmune diseases และ ผู้ป่วย Immunoglobulin A (Ig A) nephropathy พบว่ามี large inter-patient variability ของระดับ MPA ในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF [34, 36, 141] เนื่องจากมีปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ดังแสดงในตารางที่ 33

ตารางที่ 33 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mycophenolic acid (MPA) [108]

Factor	Effect on pharmacokinetics	Suggested mechanism
Cyclosporine	Reduced total MPA AUC, increased MPAG AUC	Cyclosporine inhibits biliary excretion of MPAG (possibly secondary to reduced MRP-2 activity) leading to reduced EHRC
Prednisolone	Reduced total MPA AUC, increased MPA clearance	Steroids induce UDPGT activity
Renal dysfunction	Increased free MPA, increased MPA clearance, possible decrease in total MPA AUC	Elevated MPAG and urea displace protein-bound MPA, leading to increased free fraction and clearance
Liver dysfunction	Reduced total MPA, increased urinary MPAG clearance	Decrease in serum albumin, decreased EHRC, increased renal glucuronidation
Decreased serum albumin	Reduced total MPA, increased free MPA, increased MPA clearance	Decreased protein binding increasing free fraction and clearance
Time post transplant	Total MPA increases with time posttransplant	Increased serum albumin, improved renal function and decreased steroid dose with time
Mycophenolate formulation	Delayed peak with enteric coated MPS leading to higher trough levels	Delayed absorption
Ethnicity	Increased total MPA AUC in Chinese patients	Genetic variability in UDPGT activity
UDPGT polymorphisms	Variable MPA AUC with different UDPGT polymorphisms	Variable UDPGT expression leading to variable MPA glucuronidation
Antibiotics	Reduced total MPA AUC	Disruption of gut bacterial flora leading to reduction in EHRC

MPAG: Mycophenolic acid glucuronide; AUC₀₋₁₂: area under the concentration time curve of mycophenolic acid (0-12 hours); MRP: multi-drug resistance protein 2; UDPGT: UDP-glucuronosyl transferase; EHRC: enterohepatic recirculation

แม้ว่าการเจาะเลือดจำนวน 8 จุดเวลาเพื่อคำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ เป็นตัวบ่งชี้ MPA exposure ที่ดีที่สุดในผู้ป่วย การเจาะเลือดดังกล่าวไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าระดับ trough ของ MPA ในเลือดมี sensitivity และ specificity น้อยกว่า MPA AUC₀₋₁₂ ในการทำนายการเกิด acute rejection [142-144] อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วย autoimmune diseases และ Ig A nephropathy พบว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ และค่า trough level ของ MPA ในเลือด [34, 36, 145] นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยโรค autoimmune diseases พบว่าระดับของ MPA trough level ที่ต่ำกว่าสัมพันธ์กับการเกิดการกำเริบของโรคที่มากกว่า [36] ความแตกต่างที่พบระหว่างผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและผู้ป่วย autoimmune diseases อาจเนื่องมาจาก ความแตกต่างของยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา MMF โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอาจได้รับยา calcineurin inhibitor เช่น cyclosporine A ซึ่งมีผลต่อระดับของ MPA ในเลือด นอกจากนี้ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่แตกต่างกันอาจมีผลต่อระดับของ MPA ในเลือด เช่น renal dysfunction ที่พบในผู้ป่วยโดยเฉพาะในช่วงแรกที่ได้รับการปลูกถ่ายไต, hypoalbuminemia ที่พบในผู้ป่วย autoimmune diseases ที่มีภาวะ nephrotic syndrome เป็นต้น การศึกษานี้ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ กับค่าของ MPA ในเลือด ณ จุดเวลาใดๆ พบว่า สำหรับยา MMF ความเข้มข้นของ MPA ในเลือด ณ จุดเวลาที่ 1 ชั่วโมงมีความสัมพันธ์ที่ดีที่สุดกับค่าของ MPA AUC₀₋₁₂ และการคำนวณหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยใช้สูตรที่สร้างจาก ความเข้มข้น ณ จุดเวลาที่ 1 ชั่วโมงมีความเหมาะสมเนื่องจากมีการเจาะเลือดที่จุดเวลาเดียวเพื่อทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ โดยมีสูตร

$$\text{Predicted MPA AUC}_{0-12} = 19.035 + 2.082 \times C_1$$

$$(r = 0.925, r^2 = 0.856, \text{adjusted } r^2 = 0.844, p\text{-value} < 0.001)$$

การศึกษานี้ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือน มีค่าเฉลี่ยของ MPA trough level และ C₁ สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตามสำหรับยา EC-MPS การศึกษานี้พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง MPA AUC₀₋₁₂ กับความเข้มข้นของ MPA ณ จุดเวลาใดๆ ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ขนาดคงที่ 2 กรัมต่อวันกับผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS ขนาด 1,440 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งเป็นขนาดเทียบเท่าซึ่งพบว่ามีความแตกต่างของ pharmacokinetic curve ระหว่างยา MMF และ

EC-MPS โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มี pharmacokinetic curve ที่คงที่สม่ำเสมอซึ่งจะมีความเข้มข้นของ MPA ในเลือดสูงสุดครั้งแรก (first peak) ภายใน 2 ชั่วโมงแรกของการรับประทานยา และมีความเข้มข้นของ MPA ในเลือดสูงสุดครั้งที่สอง (second peak) ภายหลังจากการรับประทานยาที่ 6-12 ชั่วโมง ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา EC-MPS พบว่า pharmacokinetic curve มีความผันแปรและไม่สม่ำเสมอ มีความเข้มข้นของ MPA ในเลือดสูงสุด ณ หลายจุดเวลา [35] ดังนั้นการเลือกวิธีการเจาะเลือดเพื่อทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ จึงต้องคำนึงถึงชนิดของสูตรยา mycophenolate ที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการคือ

1. การเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ ในผู้ป่วยแต่ละรายทำเพียงครั้งเดียว เนื่องจากต้องมีการเจาะเลือดผู้ป่วยหลายครั้งจำนวน 8 จุดเวลาหลังผู้ป่วยรับประทานยานานถึง 12 ชั่วโมงจึงไม่สามารถทำการวัดหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ หลายครั้งในผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้ทำการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาค่า MPA AUC₀₋₁₂ หลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานยา mycophenolate ในขนาดคงที่นานอย่างน้อย 1 เดือน
2. การศึกษานี้เป็นเพียง cohort study ไม่สามารถบอกได้ว่าการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับของ MPA ในเลือดมีประโยชน์หรือไม่ในการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ได้รับยา mycophenolate
3. ในการศึกษานี้การเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของพยาธิวิทยาของเนื้อไตก่อนและหลังการรักษาที่ 6 เดือนไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายภายหลังจากได้รับยา mycophenolate นาน 6 เดือนและมีอาการทางคลินิกดีขึ้นได้ปฏิเสธการเจาะขึ้นเนื้อไตที่ 6 เดือนภายหลังการรักษา

5.3 ข้อเสนอแนะที่เกี่ยวกับการศึกษา

1. ควรมีการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ในผู้ป่วย lupus nephritis ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา mycophenolate สำหรับการรักษาในช่วง induction และ maintenance เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะเลือดตรวจหาความเข้มข้นของ MPA ในเลือดแล้วมีการปรับขนาดของยา mycophenolate ที่ผู้ป่วยได้รับกับผู้ป่วยที่ได้รับยา mycophenolate ในขนาดคงที่ โดยการเจาะเลือดหาความเข้มข้นของ MPA ในเลือดควรทำการตรวจซ้ำหลายครั้งในผู้ป่วยแต่ละรายโดยอาจใช้การ

เจาะเลือด ณ จุดเวลาเดียวหรือใช้การเจาะเลือดจำนวน 2-3 จุดเวลาเพื่อมาทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ (limited sampling strategies) รวมทั้งควรมีการหาเป้าหมายของระดับของ MPA ในเลือดที่เหมาะสมในการใช้ยา mycophenolate รักษา lupus nephritis

2. ควรมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ในผู้ป่วย lupus nephritis เพื่อศึกษา sensitivity และ specificity ของการเจาะเลือดแบบ single point sampling strategies และ limited sampling strategies ว่าวิธีใดมีความเหมาะสมและแม่นยำที่จะนำมาใช้ในทางปฏิบัติในการทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ รวมถึงผลการรักษา

3. ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของ MPA ในผู้ป่วย lupus nephritis ที่ได้รับยา MMF และ EC-MPS เนื่องจากสูตรยาที่แตกต่างกันอาจมีผลในการเลือกใช้วิธีการเจาะเลือดที่แตกต่างกันในการทำนายค่า MPA AUC₀₋₁₂ และผลการรักษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] Mok, C.C., Ying, K. Y., Tang, S., Leung, C. Y., Lee, K. W., Ng, W. L., et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. Arthritis Rheum 50, 8 (2004): 2559-68.
- [2] Parichatikanond, P., Francis, N. D., Malasit, P., Laohapand, T., Nimmannit, S., Singchoovong, L., et al. Lupus nephritis: clinicopathological study of 162 cases in Thailand. J Clin Pathol 39, 2 (1986): 160-6.
- [3] Shayakul, C., Ong-aj-yooth, L., Chirawong, P., Nimmannit, S., Parichatikanond, P. Laohapand, T., et al. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. Am J Kidney Dis 26, 2 (1995): 300-7.
- [4] Donadio, J.V., Jr., Hart, G. M., Bergstralh, E. J., and Holley, K. E. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. Lupus 4, 2 (1995): 109-15.
- [5] Mok, C.C., Wong, R.W., and Lau, C.S. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. Am J Kidney Dis 34, 2 (1999): 315-23.
- [6] Neumann, K., Wallace, D. J., Azen, C., Nessim, S., Fichman, M., Metzger, A. L. et al. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. Semin Arthritis Rheum 25, 1 (1995): 47-55.
- [7] Korbet, S.M., Lewis, E. J., Schwartz, M. M., Reichlin, M., Evans, J., and Rohde, R. D. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 35, 5 (2000): 904-14.

- [8] Houssiau, F.A., Vasconcelos, C., D'Cruz, D., Sebastiani, G. D., de Ramon, Garrido, E., Danieli, M. G., et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum 50, 12 (2004): 3934-40.
- [9] Mok, C.C. Therapeutic options for resistant lupus nephritis. Semin Arthritis Rheum 36, 2 (2006): 71-81.
- [10] Flores-Suarez, L.F. Remission of severe relapsing or persistent lupus nephritis using mycophenolate mofetil. Arch Med Res 37, 1 (2006): 68-73.
- [11] Glicklich, D. and A. Acharya. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. Am J Kidney Dis 32, 2 (1998): 318-22.
- [12] Karim, M.Y., Alba, P., Cuadrado, M. J., Abbs, I. C., D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A., et al. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatology (Oxford) 41, 8 (2002): 876-82.
- [13] Chan, T.M., Li, F. K., Tang, C. S., Wong, R. W., Fang, G. X., Ji, Y. L., et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med 343, 16 (2000): 1156-62.
- [14] Chan, T.M., Tse, K. C., Tang, C. S., Mok, M. Y., and Li, F. K. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 16, 4 (2005): 1076-84.
- [15] Contreras, G., Tozman, E., Nahar, N., and Metz, D. Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis: mycophenolate mofetil, azathioprine and intravenous cyclophosphamide. Lupus 14 Suppl 1 (2005): s33-8.

- [16] Ginzler, E.M., Dooley, M. A., Aranow, C., Kim, M. Y., Buyon, J., Merrill, J. T., et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 353, 21 (2005): 2219-28.
- [17] Moore, R.A. and S. Derry. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. Arthritis Res Ther, 8, 6 (2006): R182.
- [18] Ong, L.M., Hooi, L. S., Lim, T. O., Goh, B. L., Ahmad, G., Ghazalli, R., et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 10, 5 (2005): 504-10.
- [19] Zhu, B., Chen, N., Lin, Y., Ren, H., Zhang, W., Wang, W., et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant 22, 7 (2007): 1933-42.
- [20] Kapitsinou, P.P., Boletis, J. N., Skopouli, F. N., Boki, K. A., and Moutsopoulos, H.M. Lupus nephritis: treatment with mycophenolate mofetil. Rheumatology (Oxford) 43, 3 (2004): 377-80.
- [21] Pisoni, C.N., Sanchez, F. J., Karim, Y., Cuadrado, M. J., D'Cruz, D. P., Abbs, I. C. et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. J Rheumatol 32, 6 (2005): 1047-52.
- [22] Kiberd, B.A., Lawen, J., Fraser, A. D., Keough-Ryan, T., and Belitsky, P. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. Am J Transplant 4, 7 (2004): 1079-83.
- [23] Mourad, M., Malaise, J., Chaib Eddour, D., De Meyer, M., Konig, J., Schepers, R. et al. Correlation of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters with side effects in kidney transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Clin Chem 47, 1 (2001): 88-94.

- [24] Pawinski, T., Durlik, M., Szlaska, I., Urbanowicz, A., Ostrowska, J., Gralak, B. et al. The weight of pharmacokinetic parameters for mycophenolic acid in prediction of rejection outcome: the receiver operating characteristic curve analysis. Transplant Proc 38, 1 (2006): 86-9.
- [25] Pillans, P.I., Rigby, R. J., Kubler, P., Willis, C., Salm, P., Tett, S. E., et al. A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. Clin Biochem 34, 1 (2001): 77-81.
- [26] Shaw, L.M. Korecka, M., Venkataramanan, R., Goldberg, L., Bloom, R. and Brayman, K. L. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. Am J Transplant 3, 5 (2003): 534-42.
- [27] van Gelder, T., Hilbrands, L. B., Vanrenterghem, Y., Weimar, W., de Fijter, J. W., Squifflet, J. P., et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. Transplantation 68, 2 (1999): 261-6.
- [28] Weber, L.T., Shipkova, M., Armstrong, V. W., Wagner, N., Schutz, E., Mehls, O., et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for total and free mycophenolic Acid in pediatric renal transplant recipients: a report of the german study group on mycophenolate mofetil therapy. J Am Soc Nephrol 13, 3 (2002): 759-68.
- [29] van Gelder, T., Le Meur, Y., Shaw, L. M., Oellerich, M., DeNofrio, D., Holt, C., et al., Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. Ther Drug Monit, 28, 2 (2006): 145-54
- [30] Le Meur, Y., Buchler, M., Thierry, A., Caillard, S., Villemain, F., Lavaud, S., et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. Am J Transplant 7, 11 (2007): 2496-503.

- [31] Weber, L.T., Hoecker, B., Armstrong, V. W., Oellerich, M., and Tonshoff, B. Validation of an abbreviated pharmacokinetic profile for the estimation of mycophenolic acid exposure in pediatric renal transplant recipients. Ther Drug Monit 28, 5 (2006): 623-31.
- [32] Budde, K., Glander, P., Diekmann, F., Waiser, J., Fritsche, L., Dragun, D., et al. Review of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium. Expert Opin Pharmacother 5, 6 (2004): 1333-45.
- [33] Sumethkul, V., Na-Bangchang, K., Kantachuvesiri, S., and Jirasiritham, S. Standard dose enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) delivers rapid therapeutic mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients. Transplant Proc 37, 2 (2005): 861-3.
- [34] Czock, D., Rasche, F. M., Carius, A., Glander, P., Budde, K., Bauer, S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid after enteric-coated mycophenolate versus mycophenolate mofetil in patients with progressive IgA nephritis. J Clin Pharmacol 47, 7 (2007): 850-9.
- [35] Cattaneo, D., Cortinovis, M., Baldelli, S., Bitto, A., Gotti, E., Remuzzi, G., et al. Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol, 2, 6 (2007): 1147-55.
- [36] Neumann, I., Fuhrmann, H., Fang, I. F., Jaeger, A., Bayer, P., and Kovarik, J. Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. Nephrol Dial Transplant 23, 11 (2008): 3514-20.
- [37] Weening, J.J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S. V., Alpers, C. E., Appel, G. B., et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 65, 2 (2004): 521-30.
- [38] Mok, C.C. and S.S. Tang. Incidence and predictors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 117, 10 (2004): 791-5.

- [39] Parichatikanond, P., Chawanasuntorapoj, R., Shayakul, C., Choensuchon, B., Vasuvattakul, S., Vareesangthip, K., et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. J Med Assoc Thai 89 Suppl 2 (2006): S106-11.
- [40] Pollak, V.E., Pirani, C. L., Dujovne, I., and Dillard, M. G. The clinical course of lupus nephritis: relationship to the renal histologic findings. Perspect Nephrol Hypertens 1, 2 (1973): 1167-81.
- [41] Appel, G.B., Silva, F. G., Pirani, C. L., Meltzer, J. I., and Estes, D. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. Medicine (Baltimore) 57, 5 (1978): 371-410.
- [42] McLaughlin, J., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Bombardier, C., Farewell, V. T., and Cole, E. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results. Arthritis Rheum 34, 10 (1991): 1268-73.
- [43] Balow, J.E. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. Lupus 14, 1 (2005): 25-30.
- [44] Deshmukh, U.S., H. Bagavant, and S.M. Fu. Role of anti-DNA antibodies in the pathogenesis of lupus nephritis. Autoimmun Rev 5, 6 (2006): 414-8.
- [45] Donadio, J.V., Jr., Holley, K. E., Ferguson, R. H., and Ilstrup, D. M. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. N Engl J Med 299, 21 (1978): 1151-5.
- [46] Moroni, G., Quaglini, S., Maccario, M., Banfi, G., and Ponticelli, C. "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. Kidney Int 50, 6 (1996): 2047-53.
- [47] Boumpas, D.T. and J.E. Balow. Outcome criteria for lupus nephritis trials: a critical overview. Lupus 7, 9 (1998): 622-9.
- [48] The American College of Rheumatology. Response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. Arthritis Rheum 54, 2 (2006): 421-32.

- [49] Leehey, D.J., Katz, A. I., Azaran, A. H., Aronson, A. J., and Spargo, B. H. Silent diffuse lupus nephritis: long-term follow-up. Am J Kidney Dis 2, 1 Suppl 1 (1982): 188-96.
- [50] Mahajan, S.K., Ordonez, N. G., Feitelson, P. J., Lim, V. S., Spargo, B. H., and Katz, A. I. Lupus nephropathy without clinical renal involvement. Medicine (Baltimore) 56, 6 (1977): 493-501.
- [51] Zandi-Nejad, K., Eddy, A. A., Glasscock, R. J., and Brenner, B. M. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? Kidney Int Suppl 92 (2004): S76-89.
- [52] Remuzzi, G., C. Chiurciu, and P. Ruggenenti. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). Kidney Int Suppl 92 (2004): S90-6.
- [53] K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43, 5 Suppl 1 (2004): S1-290.
- [54] Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med 139, 2 (2003): 137-47.
- [55] Ginsberg, J.M., Chang, B. S., Matarese, R. A., and Garella, S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 309, 25 (1983): 1543-6.
- [56] Rodby, R.A., Rohde, R. D., Sharon, Z., Pohl, M. A., Bain, R. P., and Lewis, E. J. 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 26, 6 (1995): 904-9.
- [57] Schwab, S.J., Christensen, R. L., Dougherty, K., and Klahr, S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 147, 5 (1987): 943-4.

- [58] Shidham, G. and L.A. Hebert. Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice. Am J Kidney Dis 47, 1 (2006): 8-14.
- [59] Birmingham, D.J., Rovin, B. H., Shidham, G., Nagaraja, H. N., Zou, X., Bissell, M., et al. Spot urine protein/creatinine ratios are unreliable estimates of 24 h proteinuria in most systemic lupus erythematosus nephritis flares. Kidney Int 72, 7 (2007): 865-70.
- [60] Cockcroft, D.W. and M.H. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16, 1 (1976): 31-41.
- [61] Levey, A.S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., and 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 130, 6 (1999): 461-70.
- [62] Levey AS, G.T., Kusek J, and Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [abstract]. J Am Soc Nephrol 11 (2000): 155A.
- [63] Levey, A.S., Coresh, J., Greene, T., Stevens, L. A., Zhang, Y. L., Hendriksen, S. et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 145, 4 (2006): 247-54.
- [64] Imai, E., Horio, M., Nitta, K., Yamagata, K., Iseki, K., Hara, S., et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol 11, 1 (2007): 41-50.
- [65] Austin, H.A., 3rd, Muenz, L. R., Joyce, K. M., Antonovych, T. T., and Balow, J. E. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 25, 4 (1984): 689-95.
- [66] Nossent, H.C., Henzen-Logmans, S. C., Vroom, T. M., Berden, J. H., and Swaak, T. J. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. Arthritis Rheum 33, 7 (1990): 970-7.

- [67] Griffiths, B., M. Mosca, and C. Gordon. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol 19, 5 (2005): 685-708.
- [68] Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B., Caron, D., and Chang, C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 35, 6 (1992): 630-40.
- [69] Ibanez, D., D. Gladman, and M. Urowitz. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. J Rheumatol 34, 2 (2007): 336-40.
- [70] Uribe, A.G., Vila, L. M., McGwin, G., Jr., Sanchez, M. L., Reveille, J. D., and Alarcon, G. S. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 31, 10 (2004): 1934-40.
- [71] Bansal, V.K. and J.A. Beto. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis 29, 2 (1997): 193-9.
- [72] Boumpas, D.T., Austin, H. A., 3rd, Vaughn, E. M., Klippel, J. H., Steinberg, A. D., Yarboro, C. H., et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 340, 8822 (1992): 741-5.
- [73] Felson, D.T. and J. Anderson. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. N Engl J Med 311, 24 (1984): 1528-33.
- [74] Gourley, M.F., Austin, H. A., 3rd, Scott, D., Yarboro, C. H., Vaughan, E. M., Muir, J., et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 125, 7 (1996): 549-57.

- [75] Steinberg, A.D. and S.C. Steinberg. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum 34, 8 (1991): 945-50.
- [76] Houssiau, F.A., Vasconcelos, C., D'Cruz, D., Sebastiani, G. D., Garrido Ed Ede, R., Danieli, M. G., et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum 46, 8 (2002): 2121-31.
- [77] Contreras, G., Pardo, V., Leclercq, B., Lenz, O., Tozman, E., O'Nan, P., et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med 350, 10 (2004): 971-80.
- [78] Walsh, M., James, M., Jayne, D., Tonelli, M., Manns, B. J., and Hemmelgarn, B. R. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2, 5 (2007): 968-75.
- [79] Tse, K.C., Tang, C. S., Lio, W. I., Lam, M. F., and Chan, T. M. Quality of life comparison between corticosteroid- and-mycophenolate mofetil and corticosteroid- and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. Lupus 15, 6 (2006): 371-9.
- [80] Wetzels, J.F. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? Neth J Med 62, 10 (2004): 347-52.
- [81] Faurischou, M., Sorensen, I. J., Mellekjaer, L., Loft, A. G., Thomsen, B. S., Tvede, N., et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 35, 1 (2008): 100-5.
- [82] Allison, A.C. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. Lupus 14, Suppl 1 (2005): s2-8.
- [83] Bullingham, R.E., A.J. Nicholls, and B.R. Kamm. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. Clin Pharmacokinet 34, 6 (1998): 429-55.

- [84] Eugui, E.M. and A.C. Allison. Immunosuppressive activity of mycophenolate mofetil. Ann N Y Acad Sci 685 (1993): 309-29.
- [85] Ransom, J.T. Mechanism of action of mycophenolate mofetil. Ther Drug Monit 17, 6 (1995): 681-4.
- [86] Allison, A.C. and E.M. Eugui. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. Immunopharmacology 47, 2-3 (2000): 85-118.
- [87] Carr, S.F., Papp, E., Wu, J. C., and Natsumeda, Y. Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. J Biol Chem 268, 36 (1993): 27286-90.
- [88] Blaheta, R.A., Leckel, K., Wittig, B., Zenker, D., Oppermann, E., Harder, S., et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogeneic CD4 and CD8 T-cells. Transplant Proc 31, 1-2 (1999): 1250-2.
- [89] Mele, T.S. and P.F. Halloran. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. Immunopharmacology 47, 2-3 (2000): 215-45.
- [90] Barten, M.J., Gummert, J. F., van Gelder, T., Shorthouse, R., and Morris, R. E. Flow cytometric quantitation of calcium-dependent and -independent mitogen-stimulation of T cell functions in whole blood: inhibition by immunosuppressive drugs in vitro. J Immunol Methods 253, 1-2 (2001): 95-112.
- [91] Barten, M.J., van Gelder, T., Gummert, J. F., Shorthouse, R., and Morris, R. E. Novel assays of multiple lymphocyte functions in whole blood measure: new mechanisms of action of mycophenolate mofetil in vivo. Transpl Immunol 10, 1 (2002): 1-14.
- [92] Gummert, J.F., Barten, M. J., van Gelder, T., Billingham, M. E., and Morris, R. E. Pharmacodynamics of mycophenolic acid in heart allograft recipients: correlation of lymphocyte proliferation and activation with pharmacokinetics and graft histology. Transplantation 70, 7 (2000): 1038-49.
- [93] Winlaw, D.S., Schyvens, C. G., Smythe, G. A., Du, Z., Rainer, S. P., Keogh, A. M., et al. Urinary nitrate excretion is a noninvasive indicator of acute cardiac allograft rejection and nitric oxide production in the rat. Transplantation 58, 9 (1994): 1031-6.

- [94] Lenz, O., A. Fornoni, and G. Contreras. Defining the role of mycophenolate mofetil in the treatment of proliferative lupus nephritis. Drugs 65, 17 (2005): 2429-36.
- [95] Pisoni, C.N., Y. Karim, and M.J. Cuadrado. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. Lupus 14, Suppl 1 (2005): s9-11.
- [96] Ziswiler, R., Steinmann-Niggli, K., Kappeler, A., Daniel, C., and Marti, H. P. Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 9, 11 (1998): 2055-66.
- [97] Elbarbry, F.A. and A.S. Shoker. Therapeutic drug measurement of mycophenolic acid derivatives in transplant patients. Clin Biochem 40, 11 (2007): 752-64.
- [98] Nowak, I. and L.M. Shaw. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relation to pharmacodynamics. Clin Chem 41, 7 (1995): 1011-7.
- [99] Parker, G., Bullingham, R., Kamm, B., and Hale, M. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. J Clin Pharmacol 36, 4 (1996): 332-44.
- [100] Shaw, L.M., Mick, R., Nowak, I., Korecka, M., and Brayman, K. L. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in renal transplant patients with delayed graft function. J Clin Pharmacol 38, 3 (1998): 268-75.
- [101] Atcheson, B.A., Taylor, P. J., Kirkpatrick, C. M., Duffull, S. B., Mudge, D.W., Pillans, P. I., et al. Free mycophenolic acid should be monitored in renal transplant recipients with hypoalbuminemia. Ther Drug Monit 26, 3 (2004): 284-6.
- [102] Shaw, L.M., Kaplan, B., DeNofrio, D., Korecka, M., and Brayman, K. L. Pharmacokinetics and concentration-control investigations of mycophenolic acid in adults after transplantation. Ther Drug Monit 22, 1 (2000): 14-9.
- [103] Bullingham, R.E., A. Nicholls, and M. Hale. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil (RS61443): a short review. Transplant Proc 28, 2 (1996): 925-9.

- [104] Bullingham, R., Monroe, S., Nicholls, A., and Hale, M. Pharmacokinetics and bioavailability of mycophenolate mofetil in healthy subjects after single-dose oral and intravenous administration. J Clin Pharmacol 36, 4 (1996): 315-24.
- [105] Borrows, R., Chusney, G., James, A., Stichbury, J., Van Tromp, J., Cairns, T., et al. Determinants of mycophenolic acid levels after renal transplantation. Ther Drug Monit 27, 4 (2005): 442-50.
- [106] Naito, T., Shinno, K., Maeda, T., Kagawa, Y., Hashimoto, H., Otsuka, A., et al. Effects of calcineurin inhibitors on pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite during the maintenance period following renal transplantation. Biol Pharm Bull 29, 2 (2006): 275-80.
- [107] Cattaneo, D., Perico, N., Gaspari, F., Gotti, E., and Remuzzi, G. Glucocorticoids interfere with mycophenolate mofetil bioavailability in kidney transplantation. Kidney Int 62, 3 (2002): 1060-7.
- [108] Knight, S.R. and P.J. Morris. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. Transplantation 85, 12 (2008): 1675-85.
- [109] Bahrami, G. and B. Mohammadi. An isocratic high performance liquid chromatographic method for quantification of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in human serum using liquid-liquid extraction: application to human pharmacokinetic studies. Clin Chim Acta 370, 1-2 (2006): 185-90.
- [110] Na-Bangchang, K., Supasindh, O., Supaporn, T., Banmairuroi, V., and Karbwang, J. Simple and sensitive high-performance liquid chromatographic. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 738, 1 (2000): 169-73.
- [111] Sugioka, N., Odani, H., Ohta, T., Kishimoto, H., Yasumura, T., and Takada, K. Determination of a new immunosuppressant, mycophenolate mofetil, and its active metabolite, mycophenolic acid, in rat and human body fluids by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Appl 654, 2 (1994): 249-56.

- [112] Aresta, A., Palmisano, F., Zambonin, C. G., Schena, P., and Grandaliano, G. Simultaneous determination of free mycophenolic acid and its glucuronide in serum of patients under mycophenolate mophetil therapy by ion-pair reversed-phase liquid chromatography with diode array UV detection. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 810, 2 (2004): 197-202.
- [113] Patel, C.G., Mendonza, A. E., Akhlaghi, F., Majid, O., Trull, A. K., Lee, T., et al. Determination of total mycophenolic acid and its glucuronide metabolite using liquid chromatography with ultraviolet detection and unbound mycophenolic acid using tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 813, 1-2 (2004): 287-94.
- [114] Zambonin, C.G., A. Aresta, and F. Palmisano. Determination of the immunosuppressant mycophenolic acid in human serum by solid-phase microextraction coupled to liquid chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 806, 2 (2004): 89-93.
- [115] Elbarbry, F.A. and A. Shoker. Simple high performance liquid chromatographic assay for mycophenolic acid in renal transplant patients. J Pharm Biomed Anal 43, 2 (2007): 788-92.
- [116] Khoschsorur, G. and W. Erwa. Liquid chromatographic method for simultaneous determination of mycophenolic acid and its phenol- and acylglucuronide metabolites in plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 799, 2 (2004): 355-60.
- [117] Westley, I.S., B.C. Sallustio, and R.G. Morris. Validation of a high-performance liquid chromatography method for the measurement of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in plasma. Clin Biochem 38, 9 (2005): 824-9.
- [118] Yoshihiro Ashihara, Yasushi Kasahara., and Ribert Nakamura. Immunoassays and Immunohistochemistry. In H.J. B. (ed.), Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, pp. 821-49. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2007.

- [119] A.R.Dorn, J.T., L.Mountain, M.Phillips, J.Rugaber, J.Zhou, C.Skidmore, et al. Assessment of Total and Free Mycophenolic Acid in Transplant Patient Plasma by Enzyme Receptor Assay. Therapeutics and Drug Monitoring 27 (2005): 216.
- [120] Beal, J.L., Jones, C. E., Taylor, P. J., and Tett, S. E. Evaluation of an immunoassay (EMIT) for mycophenolic acid in plasma from renal transplant recipients compared with a high-performance liquid chromatography assay. Ther Drug Monit 20, 6 (1998): 685-90.
- [121] Brunet, M., Oppenheimer, F., Martorell, J., Vilardell, J., Carreno, M. C. Carrillo, M., et al. Mycophenolic acid monitoring: evaluation of the EMIT MPA immunoassay in kidney and lung transplantation. Transplant Proc 31, 6 (1999): 2275-6.
- [122] Weber, L.T., Shipkova, M., Armstrong, V. W., Wagner, N., Schutz, E. Mehls, O., et al. Comparison of the Emit immunoassay with HPLC for therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal-transplant recipients on mycophenolate mofetil therapy. Clin Chem 48, 3 (2002): 517-25.
- [123] Premaud, A., Rousseau, A., Le Meur, Y., Lachatre, G., and Marquet, P. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a commercial enzyme-multiplied immunoassay for the determination of plasma MPA in renal transplant recipients and consequences for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 26, 6 (2004): 609-19.
- [124] Premaud, A., Rousseau, A., Picard, N., and Marquet, P. Determination of mycophenolic acid plasma levels in renal transplant recipients co-administered sirolimus: comparison of an enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Ther Drug Monit 28, 2 (2006): 274-7.
- [125] Group, E.M.M.C.S. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Transplantation 68, 3 (1999): 391-6.

- [126] Mathew, T.H. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation 65, 11 (1998): 1450-4.
- [127] Sollinger, H.W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation 60, 3 (1995): 225-32.
- [128] Hale, M.D., Nicholls, A. J., Bullingham, R. E., Hene, R., Hoitsma, A., Squifflet, J. P., et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. Clin Pharmacol Ther 64, 6 (1998): 672-83.
- [129] Cattaneo, D., Gaspari, F., Ferrari, S., Stucchi, N., Del Priore, L., Perico, N., et al. Pharmacokinetics help optimizing mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients. Clin Transplant 15, 6 (2001): 402-9.
- [130] Okamoto, M., Wakabayashi, Y., Higuchi, A., Kadotani, Y., Ogino, S., Ushigome, H., et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in renal transplant recipients. Transplant Proc 37, 2 (2005): 859-60.
- [131] Hao, C., Anwei, M., Bing, C., Baiyong, S., Weixia, Z., Chuan, S., et al. Monitoring mycophenolic acid pharmacokinetic parameters in liver transplant recipients: prediction of occurrence of leukopenia. Liver Transpl 14, 8 (2008): 1165-73.
- [132] Kuypers, D.R., de Jonge, H., Naesens, M., de Loo, H., Halewijck, E., Dekens, M., et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. Clin Ther 30, 4 (2008): 673-83.
- [133] Gaston, E.A. Efficacy and Safety of Monitored MMF in Combination with CNI in Renal Transplantation at 12 Months [abstract]., American Transplant Congress, Toronto, 2008

- [134] van Gelder T., Silva H.T., de Fijter H., Budde K., Kuypers D., Tyden G., et al. A prospective, randomized study comparing fixed dose vs concentration controlled MMF regimens for de novo patients following renal transplantation (the FDCC trial). Transplantation 82, 1 suppl 2 (2006): 343.
- [135] Le Guellec, C., Bourgoin, H., Buchler, M., Le Meur, Y., Lebranchu, Y., Marquet, P., et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in stable renal transplant patients. Clin Pharmacokinet 43, 4 (2004): 253-66.
- [136] Hesselink DA, van Hest, R. M., Mathot, R. A., Bonthuis, F., Weimar, W. de Bruin, R. W., et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. Am J Transplant 5 (2005): 987-994.
- [137] van Gelder T, Klupp J., Barten MJ, Christians U, and Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. Ther Drug Monit 23, 2 (2001): 119-128.
- [138] Naesens, M., Kuypers, D. R., Streit, F., Armstrong, V. W., Oellerich, M., Verbeke, K., et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. Clin Pharmacol Ther 80, 5 (2006): 509-21.
- [139] Traitanon, O., Avihingsanon, Y., Kittikovit, V., Townamchai, N., Kanjanabuch, T., Praditpornsilpa, K, et al. Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study. Lupus 17, 8 (2008): 744-51.
- [140] Kobayashi, M., Saitoh, H., Tadano, K., Takahashi, Y., and Hirano, T. Cyclosporin A, but not tacrolimus, inhibits the biliary excretion of mycophenolic acid glucuronide possibly mediated by multidrug resistance-associated protein 2 in rats. J Pharmacol Exp Ther 309, 3 (2004): 1029-35.

- [141] van Hest, R.M., Mathot, R. A., Pescovitz, M. D., Gordon, R., Mamelok, R. D., and van Gelder, T. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 17, 3 (2006): 871-80.
- [142] Armstrong, V.W., Shipkova, M., Schutz, E., Weber, L., Tonshoff, B., Oellerich, M., et al. Monitoring of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. Transplant Proc 33, 1-2 (2001): 1040-3.
- [143] Mourad, M., Malaise, J., Chaib Eddour, D., De Meyer, M., Konig, J. Schepers, R., et al. Pharmacokinetic basis for the efficient and safe use of low-dose mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus in kidney transplantation. Clin Chem 47, 7 (2001): 1241-8.
- [144] Pawinski, T., Durlík, M., Szlaska, I., Urbanowicz, A., Majchrnak, J., and Gralak, B. Comparison of mycophenolic acid pharmacokinetic parameters in kidney transplant patients within the first 3 months post-transplant. J Clin Pharm Ther 31, 1 (2006): 27-34.
- [145] Filler, G., Hansen, M., LeBlanc, C., Lepage, N., Franke, D., Mai, I., et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. Pediatr Nephrol 18, 5 (2003): 445-9.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูล คำชี้แจง และหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิดอะซิดกับผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเอสแอลอีที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท

แพทย์ผู้ทำวิจัย

แพทย์หญิงพวงผกา เลิศดำรงศักดิ์ภรณ์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทรศัพท์ 02-2564251, มือถือ 085-0486369

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาคือ เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของไมโคฟีโนลิดอะซิดในเลือดและผลการรักษาในผู้ป่วยไตอักเสบเอสแอลอีที่ได้รับการรักษาด้วยยาไมโคฟีโนเลทเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย คือ 22 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยซึ่งได้รับยาไมโคฟีโนเลทนาน 1-6 เดือน จะได้รับการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลา โดยจะทำการเจาะเลือดครั้งละปริมาณ 3 ซีซี ก่อนรับประทานยามื้อเช้าและหลังรับประทานยามื้อเช้านาน 30 นาที, 1, 2, 3, 4, 8, 12 ชั่วโมงซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยจะนอนพักในโรงพยาบาลนาน 1 วันเพื่อทำการเจาะเลือดดังกล่าว ตัวอย่างเลือดซึ่งนำมาใช้ในการตรวจหาระดับของไมโคฟีโนลิดอะซิดที่เหลือจากการตรวจจะถูกทำลายทิ้งทันที นอกจากนี้จะมีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาค่าการทำงานของไต (ซีรัมครีเอตินิน) ตรวจโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และเจาะขึ้นเนื้อไตเพื่อตรวจหาความรุนแรงทางพยาธิวิทยาที่ก่อนรับประทานยาและหลังรับประทานยานานอย่างน้อย 6 เดือน

การเจาะชิ้นเนื้อไต

การเจาะชิ้นเนื้อไตที่ก่อนรักษาและหลังการรักษานาน 6 เดือน การเจาะชิ้นเนื้อไตทำโดยแพทย์โรคไตใช้เวลาในการเจาะชิ้นเนื้อไตประมาณครึ่งชั่วโมง มีการฉีดยาชาเฉพาะที่เพื่อระงับความเจ็บปวดก่อนการเจาะชิ้นเนื้อไต หลังการเจาะชิ้นเนื้อไตผู้เข้าร่วมวิจัยจำเป็นต้องอยู่ในท่านอนราบบนเตียงในโรงพยาบาลฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งวัน เพื่อสังเกตอาการผิดปกติที่อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการเจาะชิ้นเนื้อไต ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลและค่าเจาะชิ้นเนื้อไตที่หลังการรักษานาน 6 เดือน การเจาะชิ้นเนื้อไตมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดปัสสาวะเป็นเลือด, ภาวะช็อคจากการเสียเลือดแต่โอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะเลือดออกมากจนต้องได้รับเลือดหรือทำการผ่าตัดไตต่ำมาก (น้อยกว่า 1%) ผู้วิจัยได้มีการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาปริมาณเกล็ดเลือดและภาวะการแข็งตัวของเลือดก่อนทำการเจาะชิ้นเนื้อไตรวมทั้งได้มีการสังเกตอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยในโรงพยาบาลหลังการเจาะชิ้นเนื้อไตอย่างน้อยหนึ่งวันเพื่อป้องกันและแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการเจาะชิ้นเนื้อไต

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด การรับประทานยาอื่นๆ อาจมีผลต่อระดับยาที่วัดได้ ดังนั้นไม่ว่ากรณีใดก็ตาม ท่านควรแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างๆ ดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากผลการวิจัย การรักษาผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นไปตามผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วย อย่างไรก็ตามผลการวิจัยน่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยไตอักเสบจากโรคเอสแอลอีในอนาคต โดยการศึกษานี้ทำให้ทราบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของยาไมโคฟีโนลิตอะซิดกับผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเอสแอลอีที่ได้รับยาไมโคฟีโนลิตอะซิดหรือไม่ ถ้ามีความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจนำไปสู่การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาระดับยาที่เหมาะสมที่จะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดซึ่งอาจนำไปสู่

การปรับขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยแต่ละคนให้เหมาะสมโดยใช้ปริมาณยาต่ำสุดเพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีที่สุดลดผลข้างเคียงของยาได้

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ห้ามท่านใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่นๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา หรือการซื้อยาจากใบสั่งแพทย์ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมนักวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อผู้ทำวิจัย คือ แพทย์หญิง พวงผกา เลิศดำรงศักดิ์ภรณ์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายและค่าตอบแทนสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ผู้เข้าร่วมในการวิจัยจะต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเจาะชิ้นเนื้อไตก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาไมโคฟีโนเลท ค่ายาไมโคฟีโนเลทที่รับประทาน ค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือดเพื่อหาค่าการทำงานของไต (ซีรัมครีเอตินิน) และตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ก่อนเริ่มการรักษาและหลังการรักษา 6 เดือน

ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาลเพื่อเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลาและเพื่อเจาะชิ้นเนื้อไตที่หลังการรักษา 6 เดือน ค่าตรวจเลือดหาระดับของไมโคฟีโนลิกอะซิด และค่าใช้จ่ายในการเจาะชิ้นเนื้อไตที่หลังการรักษา 6 เดือน

ผู้เข้าร่วมในการวิจัยจะได้รับเงินชดเชยค่าเดินทางค่าเสียเวลาในการนอนโรงพยาบาลเพื่อเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลาหาระดับของไมโคฟีโนลิกอะซิดในเลือดและการนอนโรงพยาบาลเพื่อเจาะชิ้นเนื้อไตที่หลังการรักษาที่ 6 เดือน ครั้งละ 1,000 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงซึ่งไม่สามารถทนต่อการได้รับยาไมโคฟีโนเลท
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ ตึกกสิกรรม ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564251

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้วิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่สามารถรับผลเสียใดๆ ทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4000 ต่อ 14 , 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

สำนักงานวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์ของไมโคฟีโนลิดอะซิดกับผลการรักษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเอสแอลอีที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลท

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ
วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการ
วิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย
วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมถึงประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอ
ในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่
ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะ
ได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย(และจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย)

ข้าพเจ้าเข้าใจถึงสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัย เมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับความยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของคณะกรรมการการพิจารณาจริยธรรม
การวิจัยในคนหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายอาจจะได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูล
ของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล
เท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูล
ประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....
.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ตารางที่ 34 แสดงรายละเอียดชนิดของยาที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ, ขนาดของยาที่ได้รับต่อน้ำหนักตัว, ระดับยา MPA ที่ได้จากการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการเจาะเลือดที่ 8 จุดเวลา, เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า glomerular filtration rate ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ Cockcroft-Gault equation

ผู้ป่วยรายที่	ชนิดของยา	ขนาดของยาต่อ น้ำหนักตัว (mg/kg)	MPA AUC (h*mg/L)	% changes in proteinuria	% changes in eGFR by CG
1	MMF	33.60	25.74	-58.45	+50.00
2	MMF	22.14	42.59	+11.92	+17.52
3	MMF	31.67	21.06	-71.74	+29.99
4	MMF	28.91	37.54	-97.33	+29.99
5	MMF	31.67	71.46	-61.72	+62.50
6	EC-MPS	20.81	45.55	-82.90	-21.42
7	MMF	28.91	66.48	-65.11	+12.50
8	MMF	18.31	119.4	-81.15	+35.71
9	MMF	21.11	25.97	+64.23	-18.18
10	MMF	17.72	42.13	-25.92	+11.11
11	EC-MPS	29.28	36.48	-76.33	+87.50
12	MMF	35.02	96.21	-80.08	0.0
13	MMF	19.27	52.94	-96.02	-19.11
14	MMF	27.93	30.95	-60.83	+33.33
15	EC-MPS	31.61	27.49	-16.84	+42.85
16	EC-MPS	33.62	40.26	-17.58	-48.19
17	EC-MPS	21.56	54.97	-96.24	-7.89
18	MMF	29.42	71.84	-93.0	+198.70
19	MMF	30.0	59.47	-77.69	+109.99
20	EC-MPS	15.32	49.88	-85.92	+57.14

ตารางที่ 35 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงค่า glomerular filtration rate ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ MDRD equation, การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาของ activity และ chronicity index และการตอบสนองต่อการรักษาที่ 6 เดือนของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยรายที่	% changes in eGFR by MDRD	Changes in AI	Changes in CI	Response to treatment at 6 months
1	+59.66	-10	+2.0	No response
2	+20.48	NA	NA	No response
3	+35.36	NA	NA	No response
4	+35.36	NA	NA	Response
5	+75.11	-13	+4.0	Response
6	-24.29	-13	+3.0	Response
7	+14.55	-9	-1.0	Response
8	+42.24	NA	NA	Response
9	-20.67	NA	NA	No response
10	+12.92	NA	NA	Response
11	+106.55	NA	NA	No response
12	0.0	-13	+6.0	Response
13	-21.71	-17	+3.0	Response
14	+39.37	NA	NA	No response
15	+50.92	NA	NA	No response
16	-53.18	+4	+3.0	No response
17	-9.05	-4	+6.0	Response
18	+253.52	-4	0.0	Response
19	+135.41	-13	0.0	Response
20	+68.47	NA	NA	Response

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นส. พวงผกา เลิศดำรงศักดิ์เกษณ์
 วัน เดือน ปีเกิด 30 เมษายน 2519
 ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

- ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนอัสสัมชัญศึกษา (พ.ศ.2525-2531)
- ชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนสาธิต มศว. ปทุมวัน (พ.ศ.2531-2534)
- ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา (พ.ศ. 2534-2535)
- แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล (พ.ศ.2535-2541)
- วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล (พ.ศ.2543-2546)
- MMed.Sci. (Nephrology) University of Sheffield (UK.) (พ.ศ.2548-2549)
- กำลังศึกษาอายุรศาสตร์ต่อ ยอดสาขาวิชาโรคไต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.2550 - ปัจจุบัน)

ประวัติการปฏิบัติงาน

- แพทย์ใช้ทุนประจำโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ (พ.ศ. 2541-2542)
- แพทย์ประจำโรงพยาบาลทหารผ่านศึก (พ.ศ. 2542-2543)

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย