

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง



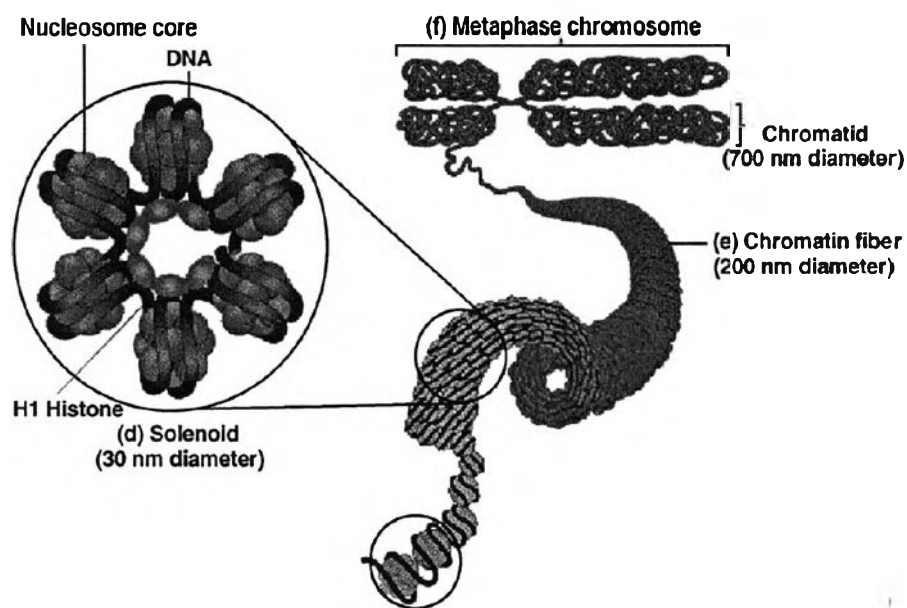
#### 2.1 โรคไตอักเสบรูมาตอยด์

โรคไตอักเสบรูมาตอยด์ (lupus nephritis) เป็นปัญหาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ (systemic lupus erythematosus, SLE) เนื่องจากพบได้บ่อย และในบางครั้งอาจมีการดำเนินโรครุนแรง ทำให้เกิดการเสื่อมของการทำงานของไต จนอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ (end stage renal disease, ESRD) สามารถพบภาวะนี้ในผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ได้มากถึงร้อยละ 60 ตลอดระยะเวลาของการดำเนินโรค และมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25-50 ที่พบภาวะนี้ตั้งแต่ในระยะแรกของการดำเนินโรค [5] การรักษาหลักในปัจจุบันประกอบด้วยยาให้ยา steroid ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันต้านทานกลุ่ม cyclophosphamide เพื่อช่วยลดความรุนแรงของโรค และชะลอการเสื่อมของการทำงานของไต อย่างไรก็ตาม พบว่ายาที่ให้ผลข้างเคียงสูง และมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจไม่ตอบสนองต่อยา หรือมีการกลับเป็นซ้ำ ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องหาวิธีการรักษาใหม่ๆเพิ่มเติมเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

##### 2.1.1 พยาธิกำเนิดของโรค

โรคไตอักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่พบมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันต้านทานของร่างกาย โดยพบหลักฐานที่แสดงถึงการมีภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเนื้อเยื่อของตนเองเกิดขึ้น (autoantibody) โดยเฉพาะต่อ nuclear components ของเซลล์ autoantigen ที่สำคัญที่พบได้แก่ nucleosomes ซึ่งเป็นโครงสร้างพื้นฐานของ chromatin โดยประกอบด้วยสายของ double-stranded DNA จับอยู่กับ histone (รูปที่ 2.1) นอกจากนั้นยังมี autoantigen อื่นที่พบร่วมด้วย ได้แก่ ส่วนของ ribonucleoproteins Ro/SS-A และ La/SS-B, phospholipids [6]

พบมีการสะสมของ immunoglobulins และ complement breakdown products ในชั้นเนื้อไตของผู้ป่วยซึ่งนำไปสู่การอักเสบเรื้อรังของไตจนอาจทำให้เกิดไตวายเรื้อรังได้ จากการศึกษาในปัจจุบันทำให้มีความเข้าใจมากขึ้นในเรื่องความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันต้านทานของร่างกาย ที่นำไปสู่การสร้าง autoantibody และเกิดการสะสมในเนื้อเยื่อไตจนเกิดการอักเสบเรื้อรังตามมา

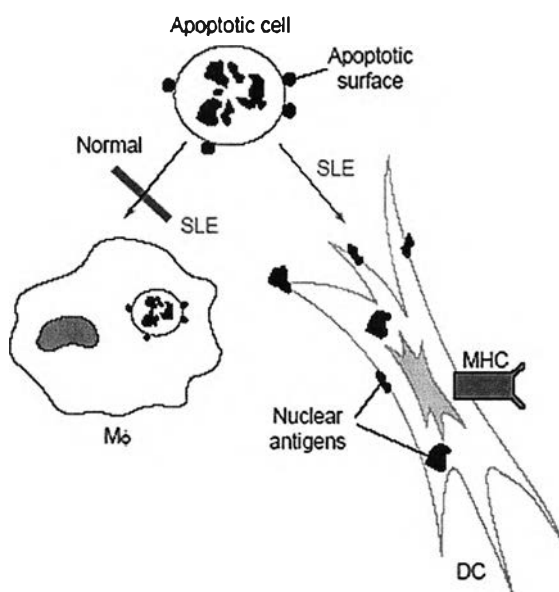


รูปที่ 2.1 แสดงลักษณะโครงสร้างของ nucleosome

#### 1. ความผิดปกติของ apoptosis และการกำจัด apoptotic body

Apoptosis เป็นกระบวนการตายของเซลล์ (programmed cell death) ซึ่งนำไปสู่การแตกสลายของส่วนประกอบภายในเซลล์ รวมถึง nucleus ของเซลล์ ในระหว่างการเกิด apoptosis นั้น chromatin จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์เฉพาะทำให้เกิดการปลดปล่อย nucleosome ออกมา พบว่า nucleosome และ lupus antigen ชนิดอื่นเช่น ribonucleoproteins จะปรากฏอยู่บนถุงน้ำ (blebs) ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์ที่เกิด apoptosis เราเชื่อว่าถุงน้ำเหล่านี้เองที่เป็นแหล่งของ autoantigen ที่สำคัญในโรค SLE

โดยปกติแล้ว apoptotic cells ที่เกิดขึ้น จะถูกกำจัดโดยเม็ดเลือดขาวชนิด macrophage หรือ phagocyte ทำให้ไม่เกิดภาวะ autoimmunity แต่ในผู้ป่วย SLE พบว่ามีความผิดปกติในการกำจัด apoptotic cells เกิดขึ้น โดยพบส่วนของ apoptotic material ได้รับการ process และนำเสนอต่อเม็ดเลือดขาวชนิด autoantigen-restricted T-helper cells โดย dendritic cell ที่อยู่ในต่อมน้ำเหลือง (รูปที่ 2.2) ปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจนว่าเหตุใด apoptotic material เหล่านี้แทนที่จะถูกกำจัดโดย macrophage โดยที่ไม่ทำให้เกิดการตอบสนองของระบบ immune system กลับถูกจัดการโดย dendritic cell ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้นระบบ immune system ต่อร่างกายต่อไป [7]



รูปที่ 2.2 แสดงความผิดปกติในการกำจัด apoptotic cells โดยแทนที่จะถูกกำจัดโดย macrophage กลับถูกจัดการโดย dendritic cell ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้นระบบ immune system ต่อร่างกาย [7]

## 2. บทบาทของ nucleosome/antinucleosome complexes [8]

ในด้านการตอบสนองของร่างกาย มีการตรวจพบ antinucleosome antibody ในเลือดของผู้ป่วย lupus nephritis และพบว่า titer ของ antibody จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ในหนูทดลองที่ได้รับการให้ nucleosome/antinucleosome complexes เข้าไปที่ไตจะทำให้เกิดการสะสมของ immune complex ในบริเวณของ mesangial area และเกิดภาวะ proteinuria ขึ้นได้ นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบ nucleosomal antigens ในบริเวณของ glomerular basement membrane ของผู้ป่วย lupus nephritis อีกด้วย [9] มีสมมติฐานว่าบริเวณส่วน histone ของ nucleosome/antinucleosome complexes ซึ่งมีประจุเป็นบวก (cationic) จะเข้าไปจับกับส่วนของ heparin sulfate molecule ของ glomerular basement membrane หลังจากนั้นจะมีการกระตุ้นผ่านทางระบบ complement หรือ complement-independent mechanism ทำให้เกิดการอักเสบของ glomeruli ตามมา

### 2.1.2 การจัดแบ่งโรคตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและการดำเนินโรคของโรคไตอักเสบลูปัส (pathologic classification and natural history)

เนื่องจากภาวะไตอักเสบลูปัส สามารถมีการแสดงออกของโรคได้หลากหลาย และมีการดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ทำให้มีการจัดแบ่งลักษณะการอักเสบของไต

ออกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามการตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและเลือกวิธีรักษา การจัดแบ่งโดย World Health Organization (WHO classification) เริ่มมีใช้ครั้งแรกในปี 1974 ต่อมาได้มีการปรับปรุงแก้ไขทั้งหมด 2 ครั้ง ล่าสุดในปี 1995 [10] ปัจจุบันยังคงเป็นการแบ่งชนิดที่มีผู้นิยมใช้มากที่สุด (ตารางที่ 2.1)

Class I	Normal glomeruli (a) Nil (by all techniques) (b) Normal by LM, but deposits by EM or IF
Class II	Pure mesangial alterations (mesangiopathy) (a) Mesangial widening and/or mild hypercellularity (+) (b) Moderate hypercellularity (++)
Class III	Focal segmental glomerulonephritis (associated with mild or moderate mesangial alteration) (a) Active necrotizing lesions (b) Active and sclerosing lesions (c) Sclerosing lesions
Class IV	Diffuse glomerulonephritis (severe mesangial, endocapillary, mesangiocapillary proliferation and/or extensive subendothelial deposits) (a) Without segmental lesions (b) With active necrotizing lesions (c) With active and sclerosing lesions (d) With sclerosing lesions
Class V	Diffuse membranous glomerulonephritis (a) Pure membranous glomerulonephritis (b) Associated with lesions of category II (a or b)
Class VI	Advanced sclerosing glomerulonephritis

ตารางที่ 2.1 แสดง World Health Organization (WHO) morphological classification of lupus nephritis (modified 1995)

คำย่อ : EM= Electron microscopy; IF= immunofluorescence; LM= light microscopy

ต่อมาในปี 2003 ทาง International Society of Nephrology / Renal Pathology Society ได้มีการทบทวนแก้ไขการจัดกลุ่ม (classification) เพิ่มเติมโดยเน้นในเรื่องของการแบ่งทางพยาธิวิทยาว่ามีการอักเสบเป็นแบบฉับพลันหรือเป็นแบบเรื้อรัง (active disease or chronic disease) ดังในตารางที่ 2.2 [11]

ตารางที่ 2.2 การจัดกลุ่มของ lupus nephritis โดย International Society of Nephrology /  
Renal Pathology Society [11]

Class I	<p><b>Minimal mesangial lupus nephritis</b></p> <p>Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence</p>
Class II	<p><b>Mesangial proliferative lupus nephritis</b></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><b>Focal lupus nephritis<sup>a</sup></b></p> <p>Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving &lt;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><b>Diffuse lupus nephritis<sup>b</sup></b></p> <p>Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when <math>\geq</math> 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-S (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis

ตารางที่ 2.2 (ต่อ) การจัดกลุ่มของ lupus nephritis โดย International Society of Nephrology /  
Renal Pathology Society [11]

Class V	<p>Membranous lupus nephritis</p> <p>Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelar by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations</p> <p>Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed</p> <p>Class V lupus nephritis show advanced sclerosis</p>
Class VI	<p>Advanced sclerosis lupus nephritis</p> <p>≥ 90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity</p>

<sup>a</sup> Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

<sup>b</sup> 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.

โรคไตอักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคที่มีอาการทางคลินิกหลากหลายแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพที่ไตเป็นหลัก (ตารางที่ 2.3) โดยทั่วไปผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของไตที่ไม่รุนแรง (WHO class I, II) อาจพบมีแคกริ้วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะเพียงเล็กน้อยโดยไม่พบความผิดปกติอื่น มีการพยากรณ์โรคในระยะยาวดีที่สุดในบางรายพบว่าอาจมี transformation คือเปลี่ยนจาก class I, II ไปเป็น class III หรือ IV ได้ ในกลุ่มที่มีการอักเสบของไตที่รุนแรงขึ้น ได้แก่ WHO class III, IV จะมีการรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากขึ้น มักพบมีการบวม (edema) ความดันโลหิตสูง (hypertension) และมีการเสื่อมของการทำงานของไตได้ (renal failure) การพยากรณ์โรคในระยะยาวจะแยกว่า โดยเฉพาะใน WHO class IV ซึ่งจะมีการเสื่อมการทำงานของไตได้รวดเร็วจนเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ส่วนในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพของไตเป็นแบบ WHO class V นั้น จะมาพบแพทย์ด้วยอาการบวม และ proteinuria เป็นหลัก (มักจะเป็น nephrotic range proteinuria) การเสื่อมการทำงานของไตจะเกิดช้ากว่าใน class IV ทำให้มีการพยากรณ์โรคโดยรวมดีกว่า แต่โรคมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

ตารางที่ 2.3 อาการแสดงทางคลินิกที่พบได้ของโรคไตอักเสบรูมาต

Clinical presentation	percent
Proteinuria	100%
Nephrotic syndrome	45-65%
Microscopic hematuria	80%
Gross hematuria	1-2%
Granular casts	30%
Red cell casts	10%
Reduced renal function	40-80%
Rapidly declining renal function	30%
Acute renal failure	1-2%
Hypertension	15-50%
Hyperkalemia	15%
Tubular abnormalities	60-80%

#### 2.1.4 การรักษาโรคไตอักเสบรูมาตชนิดที่ 4 (lupus nephritis class IV)

เป้าหมายที่สำคัญการรักษาโรคไตอักเสบรูมาตโดยทั่วไป คือ การทำให้โรคสงบ (renal remission) ป้องกันการกำเริบของโรค (renal flares) ป้องกันการเสื่อมการทำงานของไต และมีผลข้างเคียงของการรักษาเกิดขึ้นน้อยที่สุด ในปัจจุบันการรักษาที่ผู้ป่วยมักจะได้รับเป็นลำดับแรกคือการให้ยากดภูมิคุ้มกัน cyclophosphamide ร่วมกับ corticosteroids โดยจากการศึกษาของ national institute of health (NIH) ของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าการให้ยา cyclophosphamide เข้าทางหลอดเลือดดำในขนาดสูง (0.5-1 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร) ทุกเดือนเป็นระยะเวลา 6 เดือนติดต่อกัน หลังจากนั้นให้ยาต่อในขนาดเดิมทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปีหลังจากที่โรคสงบให้ผลการรักษาในระยะยาวดีกว่าการให้ยา corticosteroids เพียงอย่างเดียว โดยพบโอกาสของการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายน้อยกว่า [12] นอกจากนี้จาก meta-analysis ยังพบว่าการให้ยา cyclophosphamide ร่วมกับ steroids สามารถลดการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine เป็นสองเท่า (doubling of serum creatinine level) ได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.59, CI 0.40-0.88) [13]

จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้การใช้ยากดภูมิต้านทาน cyclophosphamide ร่วมกับ corticosteroids เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตoidชนิดที่ 4 ได้แสดงรายละเอียดของการให้ยา cyclophosphamide ตามแบบของ NIH (NIH regimen) ไว้ในตารางที่ 2.4

การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ยังมีข้อจำกัดค่อนข้างมาก ในด้านประสิทธิภาพของยานั้น แม้ว่ายาจะสามารถลดโอกาสของการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine แต่ไม่มีข้อมูลว่าทำให้การรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น พบว่ามีผู้ป่วยถึงประมาณ 5-15 % อาจไม่ตอบสนองต่อยาที่ให้ในช่วงแรก และในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา ยังพบว่าเมื่ออัตราการกำเริบของโรคกลับเป็นซ้ำได้มากถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วย [2 ] ข้อจำกัดที่สำคัญอีกด้านหนึ่งก็คือในเรื่องของผลข้างเคียงของยาโดยพบว่าผู้ที่ได้รับยา cyclophosphamide มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงเพิ่มขึ้น อาจพบการกดการทำงานของไขกระดูกทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดต่ำ การให้ยาในระยะยาวยังเพิ่มความเสี่ยงของการขาดประจำเดือน และเป็นหมันได้ โดยพบได้ตั้งแต่อายุละ 38 ถึง 52 [14,15 ] ขึ้นกับอายุของผู้ป่วยและขนาดยาสะสมที่ได้รับ และยังมีโอกาสเกิดมะเร็งของระบบโลหิตวิทยาและมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้รับยาอีกด้วย

จะเห็นได้ว่า จากข้อจำกัดดังกล่าวทำให้จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาวิธีการรักษาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น และผลข้างเคียงต่ำ ในปัจจุบันมียาใหม่ที่มีการศึกษากันมากและมีแนวโน้มว่าจะให้ผลการรักษาที่ดี ได้แก่ ยากลุ่ม mycophenolate, rituximab, LJP-394 และ abatacept



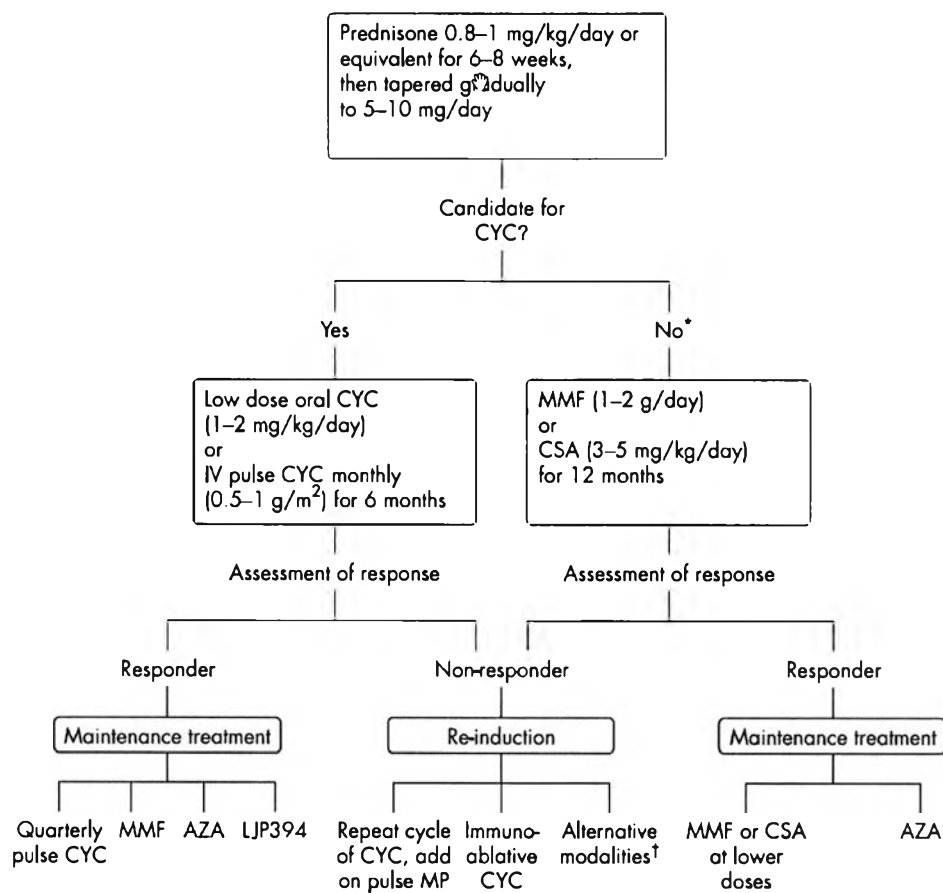


ตารางที่ 2.4 แสดงรายละเอียดของการให้ยา cyclophosphamide (NIH regimen) [16]

Initial dose of CYC	<p>If glomerular filtration rate (GFR) is greater than one-third of expected normal value, administer 0.75 g/m<sup>2</sup> of body surface area (BSA)</p> <p>If GFR is less than one-third of expected normal value, administer 0.5 g/m<sup>2</sup> of BSA</p>
Administration of CYC	Intravenous infusion in 150 mL of saline over 30–60 minutes
Diuresis	<p>Induce diuresis with 5% dextrose and 0.45% saline for ≥ 8 hours (± 250 mL/hour) and continue diuresis with intake of oral fluids through 24 hours</p> <p>Use diuretics if fluid balance becomes positive (if patients retains more than 0.5 L per eight hours)</p>
Mesna	To minimize the risk of haemorrhagic cystitis, prescribe four doses of mesna every three hours orally (with fruit juice) or intravenously, each mesna dose being 20% of the CYC dose
Antiemetic therapy	<p>Prescribe dexamethasone (10 mg) orally and 5HT<sub>3</sub> antagonists such as ondansetron (4–8 mg orally every four hrs for three to four doses), tropisetron or granisetron</p> <p>Antihistaminics and benzodiazepins can be used as alternatives</p>
WBC monitoring	Measure WBC counts between day 10 and 14 after CYC pulse
Subsequent CYC doses	<p>If nadir WBC &lt; 1500/μL, reduce subsequent dose of CYC by 0.25 g/m<sup>2</sup> of BSA</p> <p>If nadir WBC &gt; 4000/μL, increase subsequent dose of CYC to a maximum of 1.0 g/m<sup>2</sup> of BSA</p>
Pulse timing	<p>Administer CYC pulses monthly for six months for induction</p> <p>Then, administer CYC pulses quarterly for maintenance for at least one year beyond remission, defined by: inactive urinalysis, reduction of proteinuria to less than nephrotic range (ideally &lt; 1 g/day), normalization of serum complement titers (and ideally anti-DNA antibodies), and a state of minimal activity of extra-renal lupus.</p>

### 2.1.5 การรักษาในกรณีโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (relapse or resistant lupus nephritis) [3]

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือไม่ตอบสนองต่อยาไซโคลฟอสฟามาย หรือมีการกลับเป็นซ้ำนั้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรจะได้รับ การรักษาอย่างไรต่อไป การรักษาที่เป็นทางเลือกในปัจจุบัน คือ การให้ยาไซโคลฟอสฟามาย ซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานต่อไปอีกระยะหนึ่ง โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งเมื่อให้ยานานขึ้นจะมีการตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้น หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือเปลี่ยนไปใช้ยาดตัวอื่น หรือการรักษาชนิดอื่นที่เคยมีรายงานว่ามีการตอบสนองเกิดขึ้น เช่น ยากลุ่ม mycophenolate, immunoadsorption, apheresis, rituximab, LJP-394, intravenous immunoglobulin เป็นต้น ได้แสดงแนวทางการรักษาในกลุ่มของผู้ป่วย severe proliferative lupus nephritis ดังในรูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 : แสดงแนวทางการรักษาในกลุ่มของผู้ป่วย severe proliferative lupus nephritis [3],

\* ทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้, severe cytopenia, ผู้ป่วยปฏิกิริยา และอื่นๆ, † alternative treatments : MMF, CSA, immunoadsorption, apheresis, rituximab, IVIg.

คำย่อ : CYC = cyclophosphamide, MMF = mycophenolate mofetil, CSA = cyclosporine, AZA = azathioprine, MP = methylprednisolone

## 2.2 การประเมินผลการรักษาโรคไตในทางคลินิก

### 2.2.1 ปริมาณของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะกับภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง

ปริมาณของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเป็นดัชนีชี้วัดการเสื่อมของไตที่จะเกิดขึ้นได้ดี รูปแบบหนึ่ง การศึกษา MDRD และ REIN พบว่าการเสื่อมของการทำงานของไตสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นในปัสสาวะ [17] การมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากขึ้นก็จะมีผลของการเสื่อมของการทำงานของไตมากขึ้นโดยแสดงให้เห็นว่ามีอัตราการลดลงของ GFR มากขึ้น และยังพบว่าถ้าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลงก็จะสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาหาวิธีการต่าง ๆ มากมายเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ในโรคไตอีกเสบลูปัสการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะเป็นหลักฐานที่สำคัญอย่างหนึ่งที่บอกว่าการอักเสบของไตยังคงมีอยู่ หลังการรักษาโดยการให้ยากดภูมิต้านทานจนโรคเข้าสู่ภาวะสงบ จะพบว่าปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะจะลดลงตามไปด้วย นอกจากนี้ การควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม การให้ยาบางชนิดเช่น ACE inhibitor หรือ Angiotensin receptor blocker ก็สามารถลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะและสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ [18]

#### ก. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะ และปริมาณของปัสสาวะที่เก็บได้ในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

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

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

Upro = ระดับโปรตีนในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl)

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

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

### ข. สัดส่วนของโปรตีนเทียบกับ creatinine ในปัสสาวะ (UPCR) [22]

การใช้ระดับโปรตีนในปัสสาวะเพียงอย่างเดียว อาจใช้ประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างคร่าว ๆ แต่จะมีความผิดพลาดได้มากกว่าความเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะซึ่งเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาขึ้นกับปริมาณน้ำในร่างกาย

เนื่องจากในภาวะปกติร่างกายจะขับ creatinine ออกมาในปัสสาวะ ในอัตราที่ค่อนข้างจะคงที่ และระดับของ creatinine ในปัสสาวะก็จะเปลี่ยนแปลงตามปริมาณของปัสสาวะเช่นเดียวกับระดับโปรตีนในปัสสาวะ การนำระดับของโปรตีนในปัสสาวะมาเทียบกับระดับ creatinine ในปัสสาวะ จึงสามารถลดความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากความเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะได้ และสามารถนำไปใช้ในการประเมินปริมาณโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้ดี

สัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนในปัสสาวะเทียบกับระดับของ creatinine ในปัสสาวะ (UPCR) สามารถหาได้โดยการวัดระดับของโปรตีนในปัสสาวะ และระดับของ creatinine ในปัสสาวะ แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

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

โดย  $\text{UPCR} =$  สัดส่วนระหว่างระดับของโปรตีนเทียบกับระดับของ creatinine ในปัสสาวะ

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

$\text{Ucr} =$  ความเข้มข้นของ creatinine ในปัสสาวะ หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

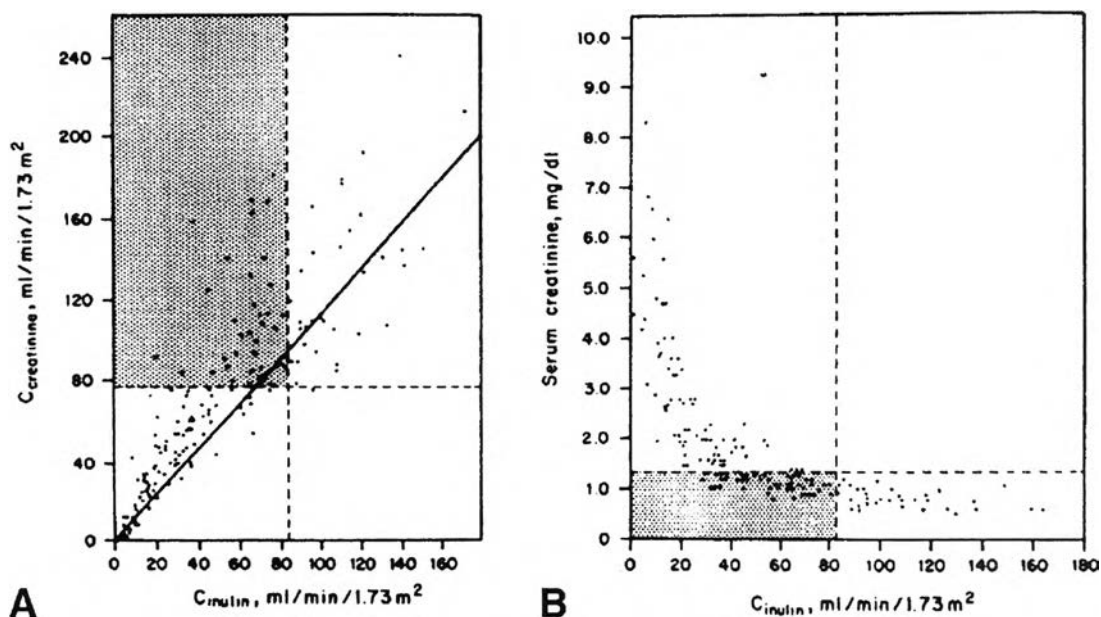
การประเมินปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้ UPCR นี้ มีความสัมพันธ์ดี (good correlation) กับการวัดปริมาณโปรตีนทั้งหมดในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง [19-21] แต่มีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า เนื่องจากไม่ขึ้นกับปริมาณปัสสาวะทำให้ไม่มีปัญหาจากความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ นอกจากนี้ UPCR ยังสามารถคำนวณได้จากการเก็บปัสสาวะเพียงครั้งเดียว (spot urine) อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่สามารถบอกปริมาณจริง (absolute value) ของโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะได้

### 2.2.2 การวัดปริมาณการทำงานของไต

ไตมีหน้าที่หลายประการ นอกจากการขับของเสียเช่น creatinine และยูเรีย (excretory function) แล้ว ยังมีหน้าที่ในการควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย (regulatory function) และยังเป็นทีสร้าง erythropoietin รวมถึงเป็นที่เปลี่ยนวิตามินดีให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้เต็มที่ (hormonal function) อีกด้วย แต่การประเมินการทำงานของไตนิยมใช้ความสามารถของไตในการขับของเสียเป็นหลัก เนื่องจากสามารถวัดได้ง่าย และการทำงานในด้านอื่นของไตก็มักจะลดลงในผู้ป่วยที่การขับของเสียลดลง แม้ว่าอาจจะไม่ได้มีความสัมพันธ์กันแบบเส้นตรง

ความสามารถของไตในการขับของเสียขึ้นกับอัตราการกรองของพลาสมาผ่านทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate; GFR) ซึ่งสามารถวัดได้จาก การหาค่า clearance ของสารที่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัส โดยไม่มีการดูดกลับ (tubular reabsorption) และการขับ (tubular secretion) ทางท่อไต รวมถึงไม่มีการสร้าง (synthesis) และสลาย (metabolism) ที่ไต ได้แก่ inulin และ radioactive markers ต่างเช่น  $^{125}\text{I}$ -iothalamate และ  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriamine-pentaacetic acid ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) [21] เป็นต้น แต่สารเหล่านี้ไม่ใช่สารที่ร่างกายสร้างขึ้น การหาค่า clearance ของสารเหล่านี้จึงจำเป็นต้องให้สารเหล่านี้เข้าไปในร่างกายผู้ป่วยก่อน

ในทางคลินิกนิยมใช้ระดับ creatinine ในเลือดและค่า clearance ของ creatinine ในการประเมิน GFR เนื่องจาก creatinine เป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้นมาเองในปริมาณที่ค่อนข้างจะคงที่ในแต่ละวันโดยขึ้นกับปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle mass) และสามารถหาค่าได้จากการตรวจเลือดและปัสสาวะโดยตรง ไม่ต้องมีการให้สารแปลกปลอมเข้าไปในร่างกาย แม้ว่า creatinine จะมีการขับที่ท่อไตบางส่วน ทำให้ clearance ของ creatinine จะมีค่าสูงกว่า GFR ประมาณร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 40 [23] ได้แสดงความสัมพันธ์ของ GFR (inulin clearance) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับค่า clearance ของ creatinine และระดับ creatinine ในเลือด ดังรูปที่ 2.4



รูปที่ 2.4 ความสัมพันธ์ของ GFR (inulin clearance) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับ (A) ค่า clearance ของ creatinine และ (B) ระดับ creatinine ในเลือด โปรดสังเกตพื้นที่สีเทาซึ่งแสดงถึงผู้ป่วยที่มี GFR ต่ำ แต่ค่า clearance ของ creatinine และระดับ creatinine ในเลือดยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ก. ระดับ creatinine ในเลือด และสมการทำนาย GFR จากระดับ creatinine ในเลือด ระดับ creatinine ในเลือด อาจใช้ประเมิน GFR ได้อย่างหยาบ ๆ โดยผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในเลือดสูง จะมี GFR ต่ำ อย่างไรก็ตามการใช้ระดับ creatinine ในเลือดในการประเมิน GFR มีความคลาดเคลื่อนได้สูง เนื่องจากระดับ creatinine ในเลือดและ GFR ไม่ได้มีความสัมพันธ์กันแบบเป็นเส้นตรง (รูปที่ 2.4B) และระดับ creatinine ในเลือดยังขึ้นกับปัจจัยอื่น ๆ นอกจาก GFR ด้วย ที่สำคัญคือ ปริมาณ creatinine ที่สร้างในแต่ละวัน (creatinine generation) ปริมาณการขับและทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต (extra-renal creatinine elimination) และปริมาณการขับ creatinine ทางท่อไต ดังสมการ

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

โดย Pcr = ระดับ creatinine ในเลือด

Gcr = ปริมาณการสร้าง creatinine

Ecr = ปริมาณการขับและทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต

TScr = ปริมาณการขับ creatinine ทางท่อไต

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับ creatinine ในเลือดมีความคลาดเคลื่อน คือปริมาณการสร้าง creatinine ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุหรือน้ำหนักตัวน้อย มีปริมาณกล้ามเนื้อ (muscle mass) น้อย ทำให้มีการสร้าง creatinine น้อย และระดับ creatinine ในเลือดจะต่ำกว่าที่ควรจะเป็น นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี GFR ลดลงมาก ๆ ร่างกายจะปรับตัวโดยการเพิ่มการขับ creatinine ทางท่อไต และเพิ่มการขับและทำลาย creatinine ทางอื่นนอกเหนือจากไต ผู้ป่วยบางรายจึงอาจจะมีระดับ creatinine ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งๆ ที่ GFR ต่ำกว่าปกติ [24] ดังรูปที่ 2.4

จากข้อจำกัดของการใช้ระดับ creatinine ในเลือดโดยตรงในการประเมินการทำงานของไต ทำให้มีการศึกษาเพื่อพยายามสร้างสมการที่สามารถใช้ทำนาย creatinine clearance หรือ GFR จากระดับ creatinine ในเลือดได้อย่างถูกต้อง โดยคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการสร้าง creatinine เช่น น้ำหนักตัว อายุ เพศ และเชื้อชาติ ซึ่งในปัจจุบันมีสมการที่ใช้ในการทำนาย creatinine clearance หรือ GFR หลายสมการแต่สมการทำนาย creatinine clearance ที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุด คือสมการของ Cockcroft-Gault [25] เนื่องจากสามารถจดจำได้ไม่ยาก และสามารถคำนวณได้ค่อนข้างง่าย มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของการใช้สมการนี้หลายการศึกษา พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้อง (โดยมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 30) ได้ประมาณร้อยละ 50 ถึง 96 ของผู้ป่วย [26]

ส่วนสมการของ MDRD study ซึ่งอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งผิวดำและผิวดำที่มี GFR หลากหลายตั้งแต่ต่ำกว่า 10 จนถึงมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) รวมกว่าหนึ่งพันคน [26] ถือเป็นสมการที่น่าเชื่อถือมากที่สุดในปัจจุบัน มีการศึกษาที่ทดสอบความถูกต้องของการใช้สมการนี้หลายการศึกษา พบว่าสมการนี้สามารถใช้ทำนาย GFR ได้อย่างถูกต้อง (โดยมีความผิดพลาดไม่เกินร้อยละ 30) ได้ประมาณร้อยละ 84 ถึง 92 ของผู้ป่วย [26] แต่สมการนี้มีข้อเสียที่สำคัญคือ จดจำได้ยากและไม่สามารถคำนวณด้วยเครื่องคิดเลขธรรมดาได้ ทำให้การนำสมการนี้มาใช้ในทางคลินิกจึงยังไม่แพร่หลายนัก

ข. ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

ค่า creatinine clearance สามารถหาได้จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อตรวจหาระดับ creatinine ในปัสสาวะพร้อมกับเจาะเลือดหาระดับ creatinine แล้วนำมาคำนวณหา creatinine clearance โดยใช้สูตร

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

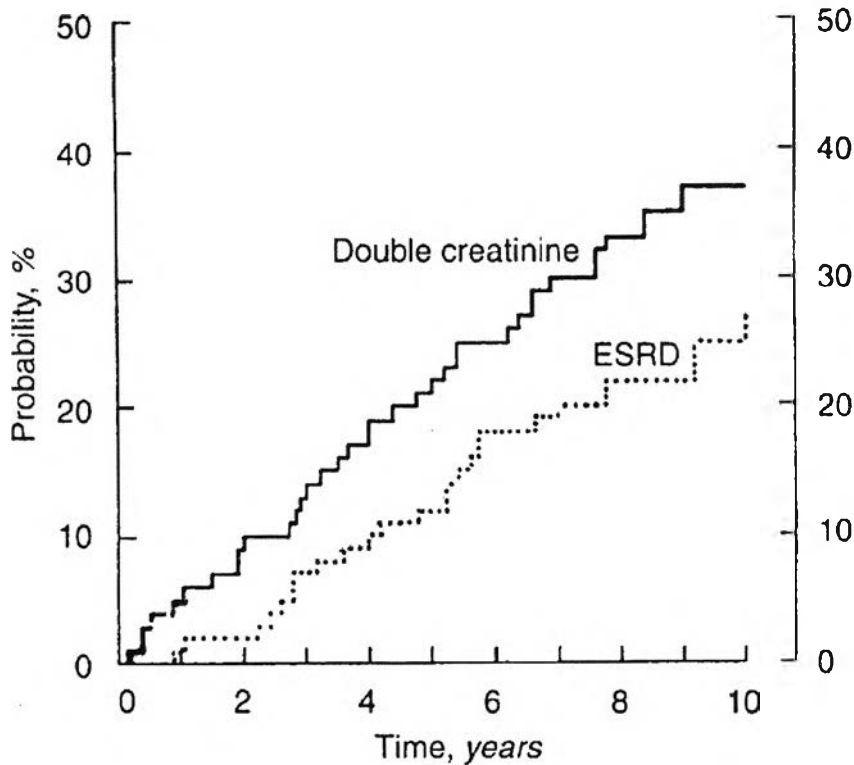
โดย CrCl = ค่า clearance ของ creatinine หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อนาที (ml/min)  
 Ucr = ระดับ creatinine ในปัสสาวะ หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)  
 V = ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงหรือ 1 วัน หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อวัน (ml/day)  
 Pcr = ระดับ creatinine ในเลือด หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL)

การใช้ค่า creatinine clearance จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ในการทำนาย GFR มีความคลาดเคลื่อนมากกว่าการใช้สมการทำนาย GFR จากระดับ creatinine ในเลือด เนื่องจากปริมาณ creatinine ที่ขับออกทางปัสสาวะในแต่ละวันจะมีความผันแปร (day-to-day variation) และมีความผิดพลาดในการเก็บปัสสาวะ บางครั้งอาจเก็บปัสสาวะได้ไม่ครบและบางครั้งเก็บปัสสาวะมามากเกินจริง ทำให้ปริมาณปัสสาวะที่ใช้ในการคำนวณ creatinine clearance ผิดไปจากความเป็นจริง

ค. การประเมินค่าการทำงานของไต (renal function) โดยดูอัตราการเกิดการเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine (doubling of serum creatinine level)

การเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine เป็นวิธีที่ง่าย และเป็นที่ยอมรับในการประเมินถึงการเสื่อมของการทำงานของไต เนื่องจากค่านี้แสดงถึงการลดลงของ GFR อย่างน้อยครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับของเดิม การใช้ค่าของ serum creatinine โดยตรงเปรียบเทียบกับกันอาจมีปัญหาเนื่องจากระดับ creatinine ในเลือดและ GFR ไม่ได้มีความสัมพันธ์กันแบบเป็นเส้นตรงดังที่ได้กล่าวมาแล้ว มีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine และการเสื่อมการทำงานของไตจนเข้าสู่ภาวะ end stage renal disease [27] ในผู้ป่วย lupus nephritis ดังที่แสดงในรูปที่ 2.5

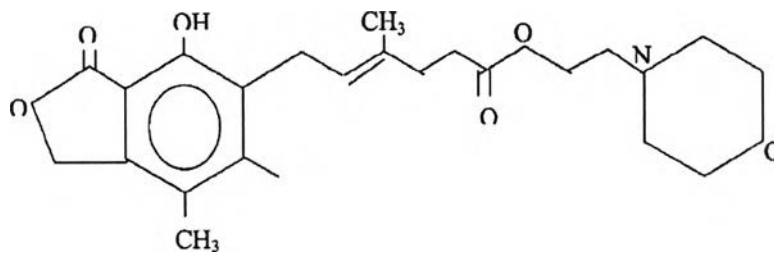




รูปที่ 2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine และการเสื่อมการทำงานของไตจนเข้าสู่ภาวะ end stage renal disease ในผู้ป่วย lupus nephritis 111 คนในการศึกษาต่างๆ ของ NIH [27]

### 2.3 คุณสมบัติของยากลุ่ม mycophenolate

ยากลุ่ม mycophenolate ที่มีใช้ในปัจจุบันมี 2 แบบ ยาตัวแรกที่มีการพัฒนาขึ้น คือยา mycophenolate mofetil (MMF) ซึ่งเดิมมีที่ใช้หลักในด้านของการปลูกถ่ายอวัยวะ ต่อมาจึงได้มีการนำมาใช้ในโรคกลุ่ม autoimmune disease หลายชนิดรวมทั้งโรค SLE ยาตัวที่สองที่ได้มีการพัฒนาต่อมาคือยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ โดยคุณสมบัติของยาที่เป็น enteric-coated ทำให้ยามีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงของยาที่ดีกว่ายา MMF ยาทั้งสองชนิดเมื่อถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายผ่านทางทางเดินอาหาร จะถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็นสารที่สร้างจากเชื้อราในกลุ่ม Penicillium ได้แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาทั้งสองชนิดดังในรูปที่ 2.6



รูปที่ 2.6 ลักษณะสูตรโครงสร้างทางเคมีของยา Mycophenolate mofetil และ

Mycophenolate Sodium

### 2.3.1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยากลุ่ม mycophenolate [28-30]

ยา MMF ถูกดูดซึมได้ดีทางทางเดินอาหาร โดยมี oral bioavailability ประมาณ 94 % ยาจะถูกดูดซึมจนถึงระดับสูงสุดในเวลา 0.8 ชั่วโมง หลังจากดูดซึมจะถูก hydrolyzed โดยเอนไซม์ esterase ในเลือดอย่างรวดเร็วไปเป็นตัวยาที่ออกฤทธิ์คือ mycophenolic acid (MPA) ตัวยา MPA จะจับกับโปรตีนในเลือดสูงคือประมาณ 97 % และอาจพบมีระดับของยาในรูปอิสระ (free form) ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ในคนไข้ nephrotic syndrome MPA จะถูกเปลี่ยนเป็น MPA glucuronide ซึ่งเป็นตัวยาที่ไม่ออกฤทธิ์โดยตับ และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นในคนไข้ที่มีการทำงานของไตเสื่อม หรือ มีระดับของโปรตีนในเลือดต่ำควรได้รับการปรับขนาดของยาด้วย

ส่วนยา Mycophenolate sodium เนื่องจากยาอยู่ในรูปแบบ enteric-coated และ delayed-release การดูดซึมของยาในช่วงแรกเกิดช้ากว่า ยาจะถูกดูดซึมจนถึงระดับสูงสุดในเวลา 1.5-2.5 ชั่วโมง แต่เมื่อพิจารณาในเรื่องของค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือด (area under the plasma concentration-time curve; AUC) กลับพบว่า ในขนาดยาที่เท่ากัน ยา Mycophenolate sodium จะมีค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดสูงกว่ายา MMF อยู่ประมาณ 18% จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่า Mycophenolate sodium delayed release ในขนาด 720 มิลลิกรัม จะให้ค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดใกล้เคียงกับการให้ยา MMF ในขนาด 1,000 มิลลิกรัม [31]

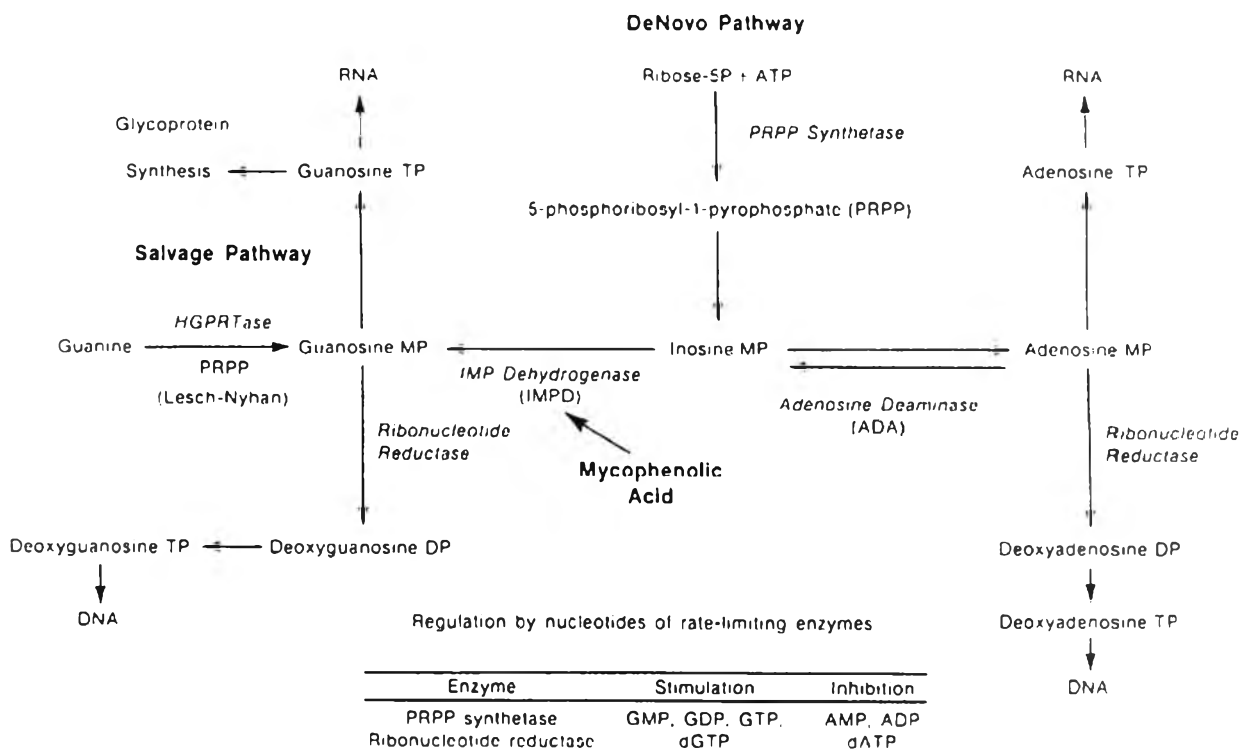
### 2.3.2 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ของยากลุ่ม mycophenolate [32]

สาร MPA ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate (IMP) dehydrogenase ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนสาร inosine monophosphate ไปเป็น xanthine monophosphate ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดของ guanine nucleotides (รูปที่ 2.7) ผลที่ตามมาก็คือ จะเกิดการขาดของสาร guanosine monophosphate (GMP), guanosine

triphosphate (GTP) และ deoxyguanosine triphosphate (dGTP). การลดลงของสาร dGTP จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) synthetase และ ribonucleotide reductase ซึ่งเป็น rate-limiting enzymes ของการสร้างสาร purine

นอกจากนั้นยังพบว่า การเพิ่มขึ้นของสาร adenosine monophosphate (AMP), adenosine diphosphate (ADP) และ deoxyadenosine triphosphate (dATP) จะทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PRPP synthetase และ ribonucleotide reductase เช่นเดียวกัน ผลโดยรวมก็คือจะทำให้เกิดการลดลงของสาร purine ซึ่งเป็นสารต้นกำเนิดที่ใช้ในการสร้างสาย DNA

**Pathways of Purine Biosynthesis**



รูปที่ 2.7 Pathways ของ purine biosynthesis

เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes มีความแตกต่างจากเซลล์ชนิดอื่นคือไม่มี salvage pathway สำหรับการสร้างสาร purine ดังนั้นจึงจำเป็นต้องอาศัย de novo pathway เป็นหลัก นอกจากนี้ยังพบว่า เอนไซม์ IMP dehydrogenase มีอยู่ 2 isoforms คือ ชนิดที่ 1 (type I, constitutive isoform IMP dehydrogenase) ซึ่งพบในเม็ดเลือดขาวในระยะพัก (resting lymphocytes) และ ชนิดที่ 2 (type II, inducible isoform IMP dehydrogenase) ซึ่งพบในเม็ดเลือดขาวที่กำลังแบ่งตัว (proliferating lymphocytes) สาร MPA มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ IMP dehydrogenase ชนิดที่ 2 (type II, inducible isoform) มากกว่าชนิดที่ 1 ถึง 5 เท่า ทำให้ยา

MMF มีความจำเพาะในการยับยั้งเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes ที่กำลังแบ่งตัวมากกว่าเซลล์ชนิดอื่นของร่างกาย

สาร MPA ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการแบ่งตัวของ mesangial cell ในหนูทดลอง และในมนุษย์ รวมทั้งใน experimental mesangial glomerulonephritis

### 2.3.3 ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ของยากลุ่ม mycophenolate

พบว่าสาร MPA ยับยั้งการแบ่งตัว (mitogenic responses) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocytes ต่อสิ่งกระตุ้น (mitogens) และยับยั้ง การเกิด mixed lymphocyte responses แต่ไม่ยับยั้ง interleukin-2 gene transcription [33] ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ต่างจากยา cyclosporin MPA ยังสามารถชักนำให้เกิด apoptosis ของ activated T-lymphocytes ได้ [34] จากการศึกษาพบว่า ยา MMF สามารถยับยั้งการสร้าง antibody ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์และยังสามารถยับยั้งการเกิด cell-mediated responses ต่อ allogeneic cells ในหนูทดลอง [35]

MPA ยังมีฤทธิ์อื่นที่อาจมีความสำคัญในแง่ของการกดภูมิคุ้มกันคือ สามารถยับยั้งการแสดงออกของ Adhesion molecules ซึ่งมีความสำคัญในการยึดติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวต่อผนังหลอดเลือด ทำให้เม็ดเลือดขาวถูกชักนำเข้ามาสู่บริเวณที่มีการอักเสบลดลง [36]

นอกจากนั้นยังพบว่า MPA ทำให้เกิดการลดลงของ tetrahydrobiopterin ซึ่งเป็น co-factor ของเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) เกิดการยับยั้งการสร้างสาร nitric oxide ทำให้ลดการเกิด tissue damage จากสาร peroxynitrite [37]

### 2.3.4 ผลข้างเคียงของยากลุ่ม mycophenolate

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา MMF และยา Mycophenolate sodium มีผลข้างเคียงต่ำ และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ส่วนข้อมูลในเรื่องของผลข้างเคียงในมนุษย์ของยากลุ่ม Mycophenolate ส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาทางด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับยากลุ่ม Mycophenolate ร่วมกับยาตัวอื่นคือ cyclosporin และ prednisolone ถ้าดูเฉพาะในรายงานการศึกษาของการใช้ยากลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis พบว่ามีผลข้างเคียงโดยรวมต่ำกว่าในรายงานการศึกษาทางด้านการปลูกถ่ายอวัยวะ [38-42] ซึ่งอาจเกิดจากขนาดของยา MMF และ steroid ที่ใช้ต่ำกว่า และไม่มีผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นร่วมด้วย ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ผลข้างเคียงทางระบบด้านทางเดินอาหาร อาการท้องเดิน (diarrhea) พบได้บ่อยประมาณ 31 % ในขนาดยา 2 กรัมต่อวัน และพบมากขึ้นเป็น 36 % ถ้าเพิ่มขนาดยาเป็น 3 กรัมต่อวัน [38] อาการอื่นๆ ที่พบได้น้อยกว่าประกอบด้วย ปวดท้อง , ท้องผูก, คลื่นไส้, อาเจียน อาการที่เกิดขึ้นมักไม่รุนแรงถึงขนาดต้องหยุดการรักษา และมักจะดีขึ้น

เมื่อลดขนาดยาที่ใช้ลง ผลข้างเคียงทางระบบโลหิตวิทยาที่พบได้คือ ภาวะโลหิตจาง (anemia), เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) และ เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) โดยพบได้ประมาณ 10-30 % ในเรื่องของ การติดเชื้อ จากการศึกษาระยะยาวโดยใช้ยา MMF ในการป้องกันการเกิด graft rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่ามีอัตราการเกิด cytomegalovirus viremia และ tissue-invasive cytomegalovirus infection ในกลุ่มที่ได้รับยา MMF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา azathioprine, steroid และ cyclosporine A [39] นอกจากนี้พบว่ามีรายงานของการเกิด herpes simplex, herpes zoster และ oral moniliasis ได้ในผู้ที่ได้รับยา MMF ส่วนในการศึกษาที่ใช้ยา MMF เปรียบเทียบกับยา cyclophosphamide ในการรักษาภาวะ lupus nephritis นั้น พบอัตราการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ( 17-19 % เทียบกับ 30-33 % ตามลำดับ) และไม่พบมีการติดเชื้อที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา MMF [41-42]

ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในเรื่องของผลแทรกซ้อนในระยะยาวของยากลุ่ม Mycophenolate ข้อมูลจากการศึกษาโดยใช้ยา MMF ในการป้องกันการเกิด graft rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่ามีอัตราการเกิด lymphoproliferative disease และ lymphoma ในกลุ่มที่ได้รับยา MMF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา azathioprine [38-40] การศึกษาโดยใช้ยา MMF ในการรักษาโรค psoriasis เป็นระยะเวลา 13 ปีพบว่ามีคนไข้เกิดโรคมะเร็ง 7 % แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วงอายุเดียวกัน[43] อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบัน ยังไม่พบว่ามีรายงานการเกิดโรคมะเร็งขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัส (systemic lupus erythematosus) ที่ได้รับการรักษาด้วยยา MMF

ในเรื่องของ gonadal toxicity ไม่พบมีรายงานของการเกิดการขาดประจำเดือน (amenorrhea) ในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม Mycophenolate เมื่อเทียบกับการใช้ยา cyclophosphamide ซึ่งพบมีอัตราการเกิด ovarian failure มากกว่า (RR 2.18, CI 1.10 - 4.34) [38] ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม Mycophenolate ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตรเนื่องจาก พบมีรายงานการเกิดผลแทรกซ้อนต่อทารก (teratogenicity) ในสัตว์ทดลอง [44]

## 2.4 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis

### 2.4.1 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis ในสัตว์ทดลอง

ยากลุ่ม Mycophenolate ที่มีการนำมาใช้รักษา ภาวะ Lupus nephritis ที่มีรายงานส่วน ใหญ่เป็นข้อมูลของยา MMF เนื่องจากเป็นยาที่มีใช้มาก่อน ยา Mycophenolate sodium เป็นยา ใหม่ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานการศึกษา ในผู้ป่วย lupus nephritis มาก่อน

มีหลายการศึกษาพบว่า ยา MMF มีผลดีต่อการดำเนินโรค สามารถลดการความรุนแรงของ การเกิด nephritis และลดการเสื่อมของการทำงานของไตได้ในหนูทดลองที่เป็นโรคลูปัส (lupus-prone mouse models)

ในการศึกษาในหนูตัวเมียสายพันธุ์ NZB/NZW ซึ่งส่วนใหญ่จะเสียชีวิตด้วยภาวะ lupus nephritis ภายในเวลา 12 เดือน พบว่าการให้ยา MMF ในขนาด 60 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ช่วยลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ลดการเกิด azotemia ลดระดับของ anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) และลดอัตราการตายในหนูทดลอง [45]

McMurray และคณะ [46] ได้ทำการรักษาหนูสายพันธุ์ NZB/NZW ด้วยยา MMF ในขนาด 200 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ได้ผลเช่นเดียวกันคือสามารถลดการเกิดการรั่วของ โปรตีนในปัสสาวะ ลดการเกิด azotemia และลดอัตราการตายในหนูทดลอง นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับของ anti-dsDNA และการแสดงออกของ cell adhesion molecules บนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4-positive T cells ลดลงด้วย

Zoja และคณะ [47] ทำการศึกษาในหนูสายพันธุ์ NZB/NZW 4 กลุ่มโดยให้ยา MMF ตัว เดียว หรือร่วมกับยา cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor เทียบกับยาหลอก พบว่าที่ระยะเวลา 9 เดือนหลังการรักษา หนูกลุ่มที่ได้รับยา MMF มีการลดการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ มีระดับ ของสาร urea ในเลือดต่ำกว่า มีการทำลายเนื้อไตเกิดขึ้นน้อยกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า กลุ่มที่ได้ยาหลอก การให้ยากลุ่ม COX-2 inhibitor ร่วมด้วยทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กันในการลดการ อักเสบของไต (nephritis) และลดทำลายของเนื้อไต

Ramos [48] และคณะทำการศึกษาในหนูสายพันธุ์ NZB/NZW โดยให้ยา MMF ในขนาด 100 mg/kg/day เปรียบเทียบกับขนาด 30 mg/kg/day และกลุ่มควบคุม พบว่ายา MMF ทั้งในขนาด สูงและขนาดต่ำมีผลในการลดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ลดการอักเสบของไต และพบมีอัตราการ รอดชีวิตที่เวลา 48 สัปดาห์หลังการรักษามากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ระดับของ total IgG level, IgG anti-dsDNA และ IgG anti-ssDNA ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด ขนาด 30 mg/kg/day ไม่แตกต่างจาก กลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ถ้าแยกตาม subtype ของ IgG พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาขนาด

ขนาด 30 mg/kg/day มีระดับของ IgG2a antibody ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน ดังนั้นยา MMF อาจมีผลต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด  $T_{H1}$  CD4-positive T cells ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการสร้าง Immunoglobulin ชนิดต่างๆ อีกด้วย

ในการศึกษาในหนูสายพันธุ์ MRL/lpr ซึ่งเป็นอีกสายพันธุ์หนึ่งที่มีโอกาสเกิดโรคไตสูง van Bruggen และคณะ [49] พบว่า ยา MMF ในขนาด 90 mg/kg/day เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ลดการเกิด albuminuria และลดการอักเสบของไตจากการตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม การตรวจโดยวิธี immunofluorescence พบว่าปริมาณการติดของ immunoglobulin และ complement C3 ในเส้นเลือดฝอยไตลดลงอย่างชัดเจน

Jonsson [50] ทำการศึกษาในหนูสายพันธุ์ MRL/lpr ในขณะที่เริ่มมีอาการและอาการแสดงของภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) แล้ว โดยให้ยา MMF ขนาด 100 mg/kg/day เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ยา MMF ทำให้เกิดการลดลงของการรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ รวมทั้งลดระดับของ IgG anti-dsDNA ในเลือด และลดการติดของ immunoglobulin และ complement C3 ที่ไตด้วย

Yu และคณะ [51] ทำการศึกษาในหนูสายพันธุ์ MRL/lpr โดยให้ยา MMF ขนาด 90 mg/kg/day เป็นเวลา 3 เดือน พบว่ามีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ลดการแสดงออกของ inducible nitric oxide synthase messenger RNA ลดระดับของ nitrite ในปัสสาวะ และลดการเกิด glomerulosclerosis ผู้วิจัยสรุปว่านอกจากผลทางด้านการกดภูมิคุ้มกันแล้ว ยา MMF ยังสามารถลด oxidative renal damage ได้อีกด้วย

จากข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองที่กล่าวมา เป็นหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า ยา MMF มีความสามารถในการลดการเปลี่ยนแปลงทาง autoimmune ที่เกิดขึ้นในโรคไต (systemic lupus erythematosus) ลดการอักเสบของเนื้อไต ช่วยชะลอการเสื่อมของการทำงานของไต และลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้

## 2.4.2 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis ในมนุษย์

### 2.4.2.1 การศึกษารูปแบบ case reports และ case series

มีหลายการศึกษาในรูปแบบของ case reports และ case series ที่รายงานถึงการให้ยา MMF ในการรักษาผู้ป่วย lupus nephritis ที่ติดต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide หรือโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษา (relapse)

Briggs และคณะ [52] ได้รายงานการใช้ MMF ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 2 ราย ที่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอย่างมาก (nephrotic-range proteinuria) พบว่ามีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา MMF โดยพบการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ

Glicklich และ Acharya [53] รายงานผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 2 ราย ที่ต้องการรักษาด้วยยา cyclophosphamide พบมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ระดับของ anti-dsDNA และ complement C3 ในเลือดลดลง และค่าของ serum creatinine คงที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นระยะเวลา 24 เดือน ในผู้ป่วย 1 ราย

Dooley และคณะ [54] ทำการศึกษาโดยให้ยา MMF ในผู้ป่วย diffuse proliferative lupus nephritis 13 รายที่ต้องการยา cyclophosphamide พบมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ มีการลดลงของค่า serum creatinine, complement C3 และ ระดับของ anti-dsDNA

Kingdon และคณะ [55] ศึกษาผู้ป่วย lupus nephritis 13 รายที่ต้องการยากดภูมิคุ้มกันต้านทานตัวอื่น พบว่าได้ผลคล้ายคลึงกันกับการศึกษาอื่น นอกจากนั้นยังสามารถลดขนาดของยา steroid ลงได้ใน 80 % ของผู้ป่วยทั้งหมด

Kapitsinou และคณะ [56] ทำการศึกษาลงของยา MMF ในผู้ป่วย lupus nephritis 18 ราย ซึ่งมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ focal proliferative glomerulonephritis 9 ราย, diffuse proliferative glomerulonephritis 3 ราย และ membranous nephropathy 6 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เคยได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide มาก่อนแต่มีปัญหาเรื่องผลข้างเคียงของยา หรือ การตอบสนองต่อยาไม่ดี พบมีการตอบสนองดีต่อยาโดยมี complete remission ของโรค 10/18 ราย, partial remission 4/18 ราย แต่มีผู้ป่วย 4 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ membranous nephropathy ทั้งหมด ผู้ทำการศึกษารูปว่า ยา MMF มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis แต่ผลการรักษาในผู้ป่วย membranous nephropathy ยังไม่ชัดเจน



ตารางที่ 2.5 แสดงถึงผลการศึกษาของการใช้ยา MMF ในหนูทดลองที่เป็นโรคไต

Reference	Year	Model	MMF regimen (mg/kg/day)	clinical outcome	histological and serological parameters
McMurray et al [46]	1998	NZB/NZW F1	200 for 6 week	100 % survival 60 weeks compared to 10 % controls delay onset of proteinuria and azotemia	reduced expression of cell adhesion molecules reduced level of IgG anti-dsDNA
Zoja et al [47]	2001	NZB/NZW F1	60 for 9 mon	delay onset of proteinuria survival improved with MMF At 9 mon (67 % MMF vs 47 % controls)	decrease severity of nephritis on biopsy IgG and C3 deposits in glomerular capillary walls
Ramos et al [48]	2003	NZB/NZW F1	30 (low dose) 100 (high dose) for 8 mon	> 90 % of both groups survived at 42 mon compare with 50 % in controls decrease proteinuria	decrease severity of nephritis in both groups selective reduction of IgG2a antibody levels in low dose
van Bruggen et al[49]	1998	MRLlpr/lpr	90 for 8 wk	decrease incidence of albuminuria	decrease severity of nephritis on biopsy decrease IgG and C3 deposits in glomerular capillary wall
Jonsson et al[50]	1999	MRLlpr/lpr	100 for 12 wk	prolong survival decrease occurrence of albuminuria and hematuria	reduced level of IgG anti-dsDNA decrease C3 deposition In glomeruli decrease perivascular T cell infiltration in kidney
Yu et al[51]	2001	MRLlpr/lpr	90 for 3 mon	decrease proteinuria	decrease iNOS mRNA decrease nitrite in urine decrease glomerulosclerosis

Reference	No. of Patients	Mean age (Yr)	WHO class	Previous treatment	MMF dose ( g/day )	duration of treatment (mo)	Proteinuria ( g/day )		Creatinine ( mg/dl )		outcome
							before	after	before	after	
Briggs et al	2/8	40	III(1) IV (1)	AZA,CYC	1.5-2.0	2.5	3.2	0.85	NS	NS	stabilization of renal function and improvement of proteinuria
Glicklich and Acharya	2	47	IV	CYC,MTX CSA	0.5-1.5	23	2.5	0.1	2.9	2.3	decrease proteinuria, resolve hematuria normalized CH50 and anti-dsDNA level stable serum creatinine
Dooley et al	13	34.8 (16-48)	IV(12) V(1)	CYC(12) AZA, MTX	0.92 (0.5-2.0)	12.9 (3-24)	5.45	2.92	1.69	1.39	decrease proteinuria, decrease serum creatinine, C3 complement, anti-dsDNA
Kingdon et al	13	37.8 (20-47)	IV(6) non-IV(7)	CYC((9) AZA(13) CSA(1) MTX(1)	1.40 (0.25-3.0)	22.1 (6-37)	1.5	0.9	1.26	1.08	increase C3 complement, decrease serum anti-dsDNA titer, decrease steroid dose in 8/10,
Kapitsinou et al	17	31.6	III(9) IV(3) V(6)	CYC	2	15.3	2.4	0.65	2.43	2.34	improve creatinine clearance and proteinuria higher treatment failure in membranous nephropathy group

ตารางที่ 2.6 แสดงถึงผลการรักษาในรูปแบบ case report และ case series ของการใช้ยา MMF ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบแบบเฉียบพลัน [52-56]

คำย่อ : CYC, cyclophosphamide; CSA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; AZA, azathioprine; NS, not stated

#### 2.4.2.2 การศึกษารูปแบบ open prospective controlled trials

Weixin และคณะ [41] ทำการศึกษาผู้ป่วย diffuse proliferative lupus nephritis จำนวน 46 คน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้การรักษาด้วยยา MMF ในขนาดเริ่มต้น 1-1.5 gm/day และลดขนาดยาลงเหลือ 0.5-1 gm/day ใน 3-6 เดือนต่อมา กลุ่มที่สอง ได้รับการรักษาด้วยยา Methylprednisolone ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.5-1 gm/day รวมขนาดยาทั้งหมด 2-3 กรัม ตามด้วยยา cyclophosphamide ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.75-1 gm/m<sup>2</sup> เดือนละครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้ยา steroid ร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา steroid และ cyclophosphamide มาก่อนแต่ไม่ตอบสนองต่อยาหรือกลับเป็นซ้ำ ส่วนกลุ่มที่สองซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมนั้น ไม่เคยได้รับยา cyclophosphamide มาก่อนในระยะเวลา 6 เดือนก่อนการรักษา พบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา MMF มีการลดลงของ การรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ และการลดลงของ anti-dsDNA ในเลือดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide นอกจากนั้นเมื่อดูจากผลการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไต พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา MMF มีการติดของ immunoglobulin ที่ไตน้อยกว่า มีการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดที่ไตน้อยกว่า และพบ glomerular necrosis, microthrombi และ crescent formation น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากระยะเวลาของการศึกษานี้ค่อนข้างสั้น จึงอาจทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน คงต้องรอดูข้อมูลของการศึกษาระยะยาวต่อไป

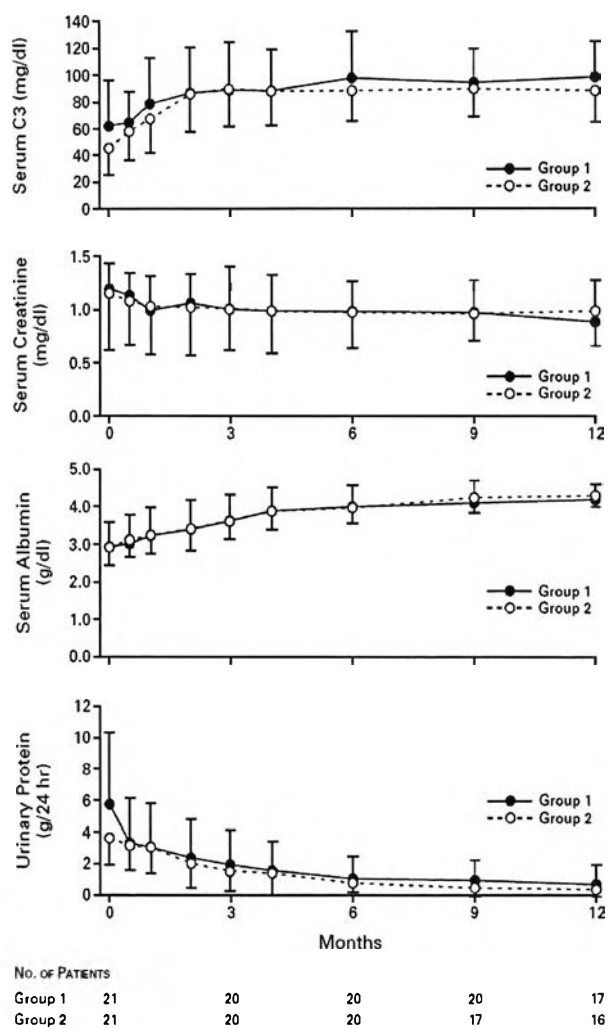
#### 2.4.2.3 การศึกษารูปแบบ randomized controlled trials

ปัจจุบันข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ randomized controlled trials ของยา MMF ในโรค lupus nephritis มีน้อย และส่วนหนึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการติดตามผลการรักษา

Chan และคณะ [42] ทำการศึกษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis 42 ราย โดยทำการแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 21 ราย กลุ่มแรกให้การรักษาด้วยยา MMF 2 กรัมต่อวันเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากนั้นลดขนาดยาลงเหลือ 1 กรัมต่อวันเป็นเวลาอีก 6 เดือน กลุ่มที่สองให้ยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานในขนาด 2.5 mg/kg/day เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วยยา azathioprine ขนาด 1.5mg/kg/day ในอีก 6 เดือนต่อมา ทั้งสองกลุ่มได้รับยา prednisone ควบคู่ไปด้วยในขนาด 0.8 mg/kg/day ในช่วงแรกของการรักษาและลดขนาดยาลงเหลือ 10 mg/day ที่เวลา 6 เดือนหลังการรักษา พบว่า ที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการศึกษา มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของค่า complement C3, albumin , creatinine ในเลือด (รูปที่ 2.8) รวมทั้งมีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มที่ศึกษา และไม่พบมีความแตกต่างในเรื่องของอัตราการเกิด complete remission (MMF, 81 % ;



cyclophosphamide 76 %), partial remission (MMF, 14 % ; cyclophosphamide 14 %) และ relapse (MMF, 17 % ; cyclophosphamide 11 %) (ตารางที่ 2.7) (complete remission คือมีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 กรัมต่อวัน, normal urinary sediment, ค่าของ creatinine และ albumin ในเลือดไม่มากกว่า 15 % จากค่าตั้งต้น , partial remission คือมีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ระหว่าง 0.3-2.9 กรัมต่อวัน และค่า albumin ในเลือดยังมากกว่า 30 กรัมต่อลิตร) พบมีการติดเชื้อแทรกซ้อนได้น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide (33% เทียบกับ 19 %) นอกจากนี้ยังพบมีการเกิดการขาดประจำเดือน (amenorrhea) 23 % ผมหร่วง 19 % และเม็ดเลือดขาวต่ำ (leucopenia) 10 % ซึ่งพบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา MMF



รูปที่ 2.8 แสดงค่าเฉลี่ยของ serum complement C3 , creatinine, albumin และ ปริมาณของ โปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ระยะเวลาต่างขหลังการรักษา กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยา MMF

TABLE 1. OUTCOME OF TREATMENT.\*

VARIABLE	GROUP 1 (N=21)		GROUP 2 (N=21)		DIFFERENCE BETWEEN GROUPS†	P VALUE
	no.	% (95% CI)	no.	% (95% CI)		
Complete remission	17	81 (58 to 95)	16	76 (53 to 92)	5 (-20 to 30)	1.00
Partial remission	3	14	3	14	0 (-21 to 21)	1.00
Treatment failure	1	5	2	10	-5 (-20 to 11)	1.00
Relapse‡	3	15	2	11	4 (-16 to 25)	1.00
Discontinuation of treatment	1	5	1	5	0 (-13 to 13)	1.00
Death	0		2	10	-10 (-22 to 3)	0.49
	wk after diagnosis				wk (95% CI)	
Time to complete remission	17 ± 11		22 ± 11		-5 (-13 to 2)	0.15
Time to partial remission	16 ± 14		14 ± 3		2 (-28 to 32)	0.81
Time to relapse§	37, 42, 42		36, 42		1.3 (-8.5 to 11.2)	0.70

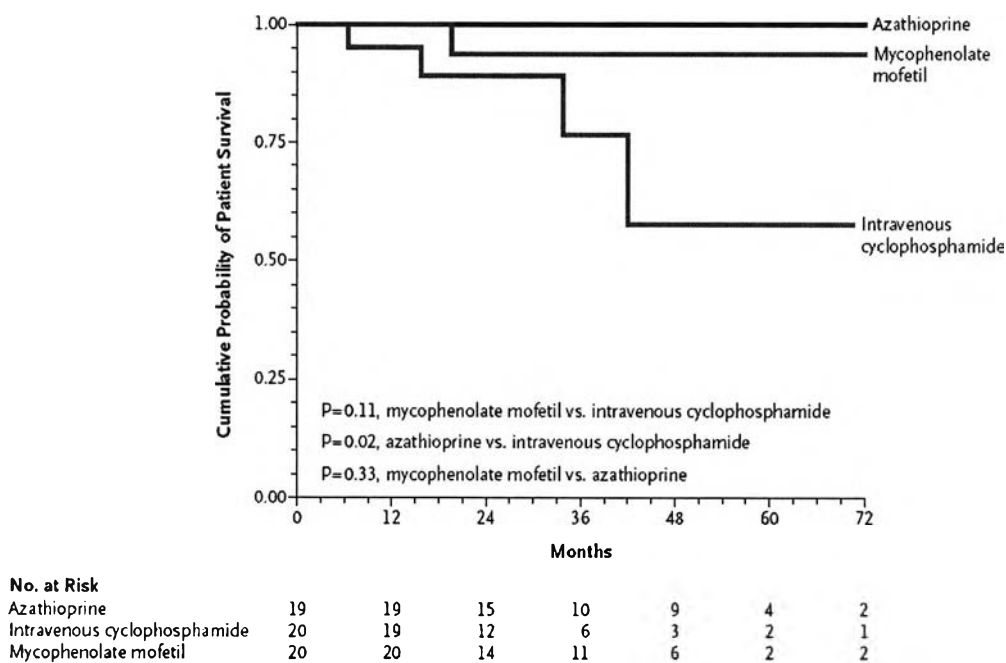
ตารางที่ 2.7 แสดงถึงผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยา MMF และ prednisolone และ กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide และ prednisolone [42]

นอกจากนั้น Chan และคณะ ได้รายงานถึงผลการรักษาในระยะต่อมา [57] ของผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา MMF (กลุ่มที่ 1) หลังจากครบ 12 เดือน ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น azathioprine ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide และ azathioprine (กลุ่มที่ 2) ได้รับการรักษาต่อด้วยยา azathioprine ต่อในขนาดต่างๆ (1-1.5 mg/kg/day) พบว่าที่ระยะเวลา 36 เดือน หลังจากเริ่มการศึกษา มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ในกลุ่มที่ได้รับยา MMF มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide และ azathioprine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (MMF, 46 % ; cyclophosphamide/azathioprine, 17 % ;  $P = 0.02$ )

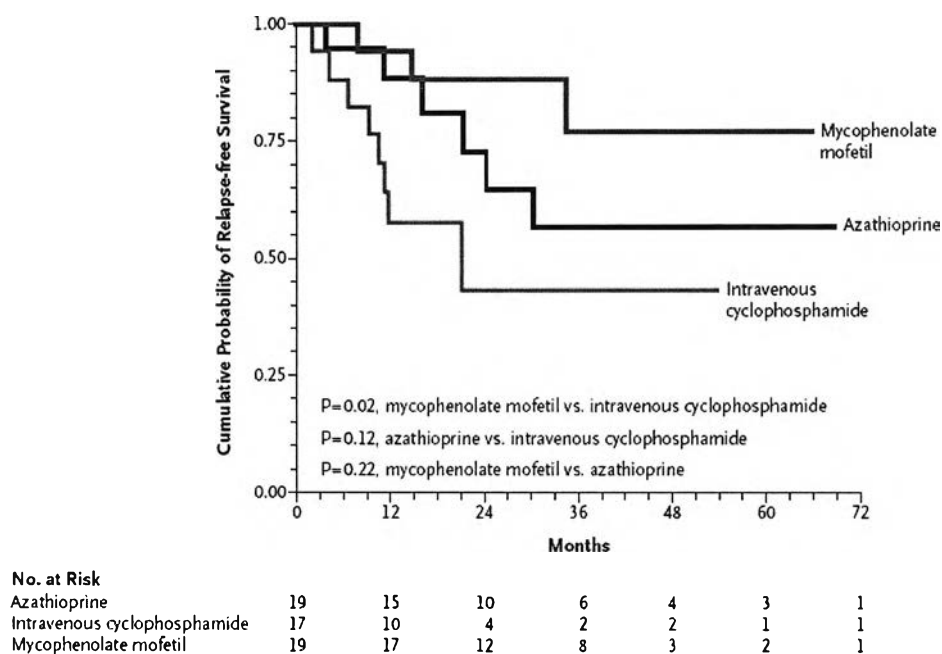
เนื่องจากจำนวนคนไข้ที่ศึกษาค่อนข้างน้อย จึงไม่อาจสรุปผลความแตกต่างได้ชัดเจนถึงประสิทธิภาพของยา MMF เมื่อเทียบกับยา cyclophosphamide ในการรักษาภาวะ lupus nephritis แต่การศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา MMF ในการรักษาภาวะ proliferative lupus nephritis ในช่วงแรกของการรักษา เนื่องจากภายหลังจากการศึกษา ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการรักษาต่อด้วยยา azathioprine เช่นเดียวกัน จึงอาจแสดงให้เห็นว่าการให้ยา MMF เป็นเวลา 12 เดือนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ได้น้อยกว่าการให้ยา cyclophosphamide อย่างไรก็ตามคงต้องรอดูข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาอื่นต่อไป

Contreras และ คณะ [58] ได้ทำการศึกษาโดยใช้ยา MMF เปรียบเทียบกับ cyclophosphamide และ azathioprine เพื่อเป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย lupus nephritis 59 ราย โดยผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจะได้รับ induction treatment ด้วยยา

cyclophosphamide ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.5-1.0 gm/m<sup>2</sup> เดือนละครั้งเป็นเวลา 7 เดือน หลังจากนั้นจะถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ maintenance treatment ด้วยยา cyclophosphamide ทางเส้นเลือดดำในขนาด 0.5-1.0 gm/m<sup>2</sup> ทุก 3 เดือน กลุ่มที่ 2 ได้รับยา azathioprine ในขนาด 1-3 mg/kg/day และกลุ่มที่ 3 ได้รับยา MMF ในขนาด 500-3,000 mg/day โดยค่อยๆปรับขนาดยาเพื่อลดผลข้างเคียงทางทางเดินอาหาร ระยะเวลาเฉลี่ยของการให้ยา 25, 30 และ 29 เดือนในกลุ่มที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ หลังจากติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา MMF และ azathioprine มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิด chronic renal failure น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2.9) กลุ่มที่ได้รับยา MMF มีโอกาสเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (relapse) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide (รูปที่ 2.10) และยังมีผลข้างเคียงโดยรวมน้อยกว่ายา cyclophosphamide อีกด้วย [58] จากผล การศึกษาดังกล่าวพบว่า MMF อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา maintenance ในผู้ป่วย lupus nephritis



รูปที่ 2.9 แสดง Kaplan–Meier Estimates ของการรอดชีวิตของผู้ป่วย



รูปที่ 2.10 แสดง Kaplan–Meier Estimates ของการที่โรคสงบโดยไม่กลับเป็นซ้ำ

กล่าวโดยสรุปจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันบ่งชี้ว่า ยากลุ่ม mycophenolate เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย proliferative lupus nephritis ที่ดีต่อการรักษามาตรฐานด้วยยา cyclophosphamide หรือ azathioprine หรือมีการกลับเป็นซ้ำ ยากลุ่ม mycophenolate ยังอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ทนต่อผลข้างเคียงของยา cyclophosphamide ไม่ได้ เช่น ผลแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร, ภาวะติดเชื้อรุนแรง, ภาวะ hemorrhagic cystitis เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่ำและผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี ในคนไข้บางกลุ่มซึ่งมีความกังวลในเรื่องของผลแทรกซ้อนของยา cyclophosphamide ต่อรังไข่ การขาดประจำเดือน และการเป็นหมัน ยากลุ่ม mycophenolate อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากนั้น MMF ยังอาจถูกใช้ในการรักษาช่วง maintenance แทนยา cyclophosphamide หรือ azathioprine ได้โดยมีประสิทธิภาพที่ดีและผลข้างเคียงต่ำ