

การศึกษาเปรียบเทียบยามีคโคฟีโนเลด โซเดียมและยาไซโคฟอสฟามาย ในการรักษา
ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ



นาย โอบาส ไตรตานนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-17-6304-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM
AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF RESISTANT
OR RELAPSE LUPUS NEPHRITIS

Mr. Opas Traitanon

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 2005
ISBN 974-17-6304-2

481587

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบยามีโคฟีโนเลด โซเดียมและยา
ไซโคฟอสฟามาย ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อ
ยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ

โดย

นาย โอบาส ไตรตานนท์


สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

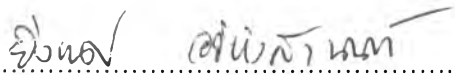
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



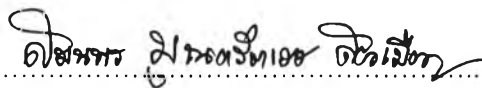
ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)



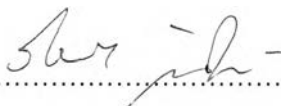
อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์)



กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)



กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิง วิภาวี กิตติโกวิท)

โอกาส ไตรดำนนท์ : การศึกษาเปรียบเทียบยามัยโคฟีโนเลด โซเดียมและยาไซโคลฟอสฟามาย ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ (COMPARISON OF ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF RESISTANT OR RELAPSE LUPUS NEPHRITIS) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ ; 66 หน้า. ISBN 974-17-6304-2.

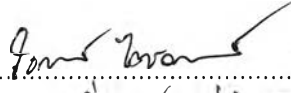
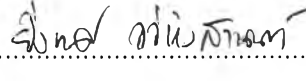
ความเป็นมา มีผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังชนิดที่ 4 ประมาณร้อยละ 15-20 ที่ไม่ตอบสนองต่อยาควบคุมไตตามมาตรฐานที่ให้ในระยะแรก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย นอกจากนั้น ยามาตรฐานไซโคลฟอสฟามาย ยังเป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูง

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยามัยโคฟีโนเลด โซเดียมและยาไซโคลฟอสฟามาย ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังชนิดที่ 4 จะได้รับยาไมโคฟีโนเลดโซเดียม ในขนาด 1,080 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน และได้รับการตรวจประเมินประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาทุกเดือน จนถึงสิ้นสุดการศึกษา โดยทำการคัดเลือกผู้ป่วยลักษณะเดียวกันที่ได้รับการรักษาด้วยยาไซโคลฟอสฟามาย จากฐานข้อมูลผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังเป็นผู้ป่วยกลุ่มควบคุม

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 27 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับยาไมโคฟีโนเลดโซเดียม 12 ราย(กลุ่มที่ 1) และกลุ่มที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟามาย 15 ราย(กลุ่มที่ 2) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกัน มีการลดลงของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม โดยลดลงจาก 4.1 ± 3.1 เหลือ 1.7 ± 1.3 กรัมต่อวัน ($p = 0.033$) และ 3.8 ± 2.2 เหลือ 2.3 ± 1.8 กรัมต่อวัน ($p = 0.001$) ตามลำดับ พบว่ามีอัตราการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะในกลุ่มที่ 1 มากกว่ากลุ่มที่ 2 ($p = 0.025$) อัตราการสงบของโรคที่ระยะเวลา 6 เดือนไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 58 และ ร้อยละ 34 ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ($p = 0.182$) อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ 2 ที่การรักษาไม่ได้ผล และเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายขึ้นในด้านของผลข้างเคียงของยาพบว่า กลุ่มที่ 1 มีการติดเชื้อรุนแรงที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 33, $p = 0.037$) มีการเกิดภาวะโลหิตจกน้อยกว่า (ร้อยละ 8 เทียบกับ ร้อยละ 73, $p = 0.001$) มีการเกิดการคลื่นไส้อาเจียนจากยาน้อยกว่า (ร้อยละ 8 เทียบกับ ร้อยละ 73, $p = 0.001$) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 มีการขาดประจำเดือนขณะสิ้นสุดการศึกษาร้อยละ 27 ในขณะที่ไม่พบเลยในกลุ่มที่ 1 ($p = 0.078$) นอกจากนั้นยังพบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยาเพรดนิโซโลนที่ใช้มีค่ามากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2

สรุป ยามัยโคฟีโนเลดโซเดียมมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยาไซโคลฟอสฟามายในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ดื้อต่อยามาตรฐาน หรือกลับเป็นซ้ำ โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ .....
สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา2548 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4774802630 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM / LUPUS NEPHRITIS

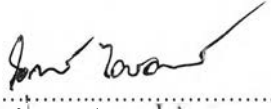
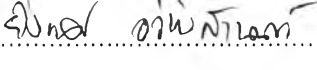
OPAS TRAITANON : COMPARISON OF ENTERIC-COATED MYCOPHENOLATE SODIUM AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF RESISTANT OR RELAPSE LUPUS NEPHRITIS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. YINGYOS AVIHINGSANON, M.D. 66 pp. ISBN 974-17-6304-2.

Background: Fifteen to twenty percent of diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) fails to respond to induction of immunosuppressive regimens. Our aim is to compare the efficacy and safety of 6-month course of orally enteric-coated mycophenolate sodium (myfortic) versus repeated course of intravenous cyclophosphamide (IVCY) in relapse or resistant-type of DPLN.

Methods: A prospective open-label with historical-controlled study was performed in patients with relapse or resistant lupus nephritis. All patients formerly received IVCY for at least 6 grams and had clinically renal flare. Patients who had biopsy-proven DPLN were enrolled to receive orally myfortic for 6 months (Group A). The efficacy and adverse reactions were evaluated monthly. Patients with relapse or resistant lupus nephritis that received a repeated course of IVCY were reviewed from our database as a control arm (Group B).

Results: Patient characteristics were not different between both groups. Group A (n=12) and group B (n=15) had a significant reduction of proteinuria (from 4.1 + 3.1 to 1.7 + 1.3 g/day; p=0.033 and from 3.8 + 2.2 to 2.3 + 1.8 g/day; p=0.01 respectively). The mean change of proteinuria was significant greater in the myfortic group (p=0.025). At the 6th month, remission rate (complete and partial remission) was not significantly different between both groups (58 % versus 34 % of patients in group A and group B respectively; P= 0.182). Nevertheless, 13 percent (2 of 15) of patients in IVCY group but none of myfortic group had treatment failure and underwent end-stage renal disease. Importantly, myfortic group had a significant less adverse events such as major infections required hospitalization (0 % versus 33 %; p=0.037), anemia (8 % versus 73 % ; p=0.001), and nausea/vomiting (8 % versus 73 % ; p=0.001). New episode of amenorrhea was observed in the 27 percent in IVCY group but none in myfortic group (p=0.078). Steroid dose requirement was significantly higher in the IVCY group.

Conclusions: In this limited number of patients, enteric-coated mycophenolate sodium appears to be equally effective to intravenous cyclophosphamide in the treatment of relapse or resistant lupus nephritis. On the other hand, oral mycophenolate therapy had lesser incidence of adverse events. This new oral regimen provides an alternative choice for severe lupus nephritis.

DepartmentMedicine..... Student's signature 
Field of studyMedicine..... Advisor's signature 
Academic year2005 Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิงยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยให้รายละเอียดฐานข้อมูลของผู้ป่วยลูปัสที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี 2546-2547

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์แพทย์หญิง วิภาวี กิตติโกวิท ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆในเรื่องผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรคลูปัส

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อน ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ผู้ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญแผนภูมิ	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฏ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามการวิจัย (Research question)	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)	3
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	3
1.5 กรอบความคิดในการวิจัย	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	5
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
2.1 โรคไตอักเสบเรื้อรัง	6
2.1.1 พยาธิกำเนิดของโรค.....	6
2.1.2 การจัดแบ่งโรคตามลักษณะทางพยาธิวิทยาและการดำเนินโรค ของโรคไตอักเสบเรื้อรัง	8
2.1.3 อาการแสดงทางคลินิกของโรคไตอักเสบเรื้อรัง	11
2.1.4 การรักษาโรคไตอักเสบเรื้อรังชนิดที่ 4	12
2.1.5 การรักษาในกรณีโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐาน.....	15

บทที่	หน้า
2.2 การประเมินผลการรักษาโรคไตในทางคลินิก.....	16
2.2.1 ปริมาณของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะกับภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง.....	16
2.2.2 การวัดปริมาณการทำงานของไต.....	18
2.3 คุณสมบัติของยากกลุ่ม mycophenolate.....	22
2.3.1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์	23
2.3.2 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์	23
2.3.3 ผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ของยากกลุ่ม mycophenolate.....	25
2.3.4 ผลข้างเคียงของยากกลุ่ม mycophenolate	25
2.4 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากกลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis.....	27
2.4.1 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากกลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis ในสัตว์ทดลอง.....	27
2.4.2 ข้อมูลการศึกษาการใช้ยากกลุ่ม Mycophenolate ในการรักษาภาวะ Lupus nephritis ในมนุษย์	28
2.4.2.1 การศึกษารูปแบบ case reports และ case series	28
2.4.2.2 การศึกษารูปแบบ open prospective controlled trials.....	32
2.4.2.3 การศึกษารูปแบบ randomized controlled trials	32
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)	30
3. วิธีการวิจัย	37
3.1 ประชากร	37
3.2 การสังเกตและการวัด	38
3.3 สิ่งแทรกแซง	41
3.4 การรวบรวมข้อมูล	41
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	41
4. ผลการวิจัย.....	42
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา.....	42
4.2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา	43
4.3 ผลการศึกษาในด้านผลข้างเคียงของยา	48

บทที่	หน้า
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	52
5.1 สรุปผลการวิจัย	52
5.2 อภิปรายผล	52
5.3 ข้อเสนอแนะ	54
รายการอ้างอิง	55
ภาคผนวก	61
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	66

สารบัญญัตราสาร

ตาราง	หน้า
2.1 แสดง World Health Organization (WHO) morphological classification of lupus Nephritis	9
2.2 การจัดกลุ่มของ lupus nephritis โดย International Society of Nephrology / Renal Pathology Society	10
2.3 อาการแสดงทางคลินิกที่พบได้ของโรคไตอักเสบรูปลูกษ	12
2.4 แสดงรายละเอียดของการให้ยา cyclophosphamide ตาม NIH regimen	14
2.5 แสดงถึงผลการศึกษาของการให้ยา MMF ในหนูทดลองที่เป็นโรครูปลูกษ	30
2.6 แสดงถึงผลการศึกษาในรูปแบบ case report และ case series ของการให้ยา MMF ในผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูปลูกษ	31
2.7 แสดงถึงผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยา MMF และ prednisolone และ กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วย cyclophosphamide และ prednisolone	34
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	43
4.2 แสดงอัตราการเกิด complete remission, partial remission และ treatment failure ที่ระยะเวลา 3 เดือน และ 6 เดือนหลังการรักษา.....	44
4.3 แสดงอัตราการเกิด complete remission, partial remission และ treatment failure ที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการรักษา แยกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา	45
4.4 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเริ่มต้นและที่จุดสิ้นสุดการศึกษา	46
4.5 แสดงผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นในช่วงที่ทำการศึกษา	50
4.6 แสดงผลข้างเคียงของยาในด้านการขาดประจำเดือน	51

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	แสดงลักษณะโครงสร้างของ nucleosome	7
2.2	แสดงความผิดปกติในการกำจัด apoptotic cells	8
2.3	แสดงแนวทางการรักษาในกลุ่มของผู้ป่วย severe proliferative lupus nephritis	15
2.4	ความสัมพันธ์ของ GFR (inulin clearance) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังกับ (A) ค่า clearance ของ creatinine และ (B) ระดับ creatinine ในเลือด	19
2.5	ความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่า serum creatinine และการเสื่อมการทำงานไตจนเข้าสู่ภาวะ end stage renal disease	22
2.6	ลักษณะสูตรโครงสร้างทางเคมีของยา Mycophenolate mofetil และ Mycophenolate Sodium	23
2.7	Pathways ของ purine biosynthesis	24
2.8	แสดงค่าเฉลี่ยของ serum complement C3 , creatinine, albumin และ ปริมาณของโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่ระยะเวลาต่างๆหลังการรักษา	33
2.9	แสดง Kaplan–Meier Estimates ของการรอดชีวิตของผู้ป่วย	35
2.10	แสดง Kaplan–Meier Estimates ของการที่โรคสงบโดยไม่กลับเป็นซ้ำ	36
4.1	แสดงค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะในระหว่างการศึกษายากลุ่ม mycophenolate sodium	47
4.2	แสดงค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะในระหว่างการศึกษายากลุ่ม Cyclophosphamide	47
4.3	แสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณยา prednisolone (มิลลิกรัมต่อวัน) ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละเดือนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม	48

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ADP	Adenosine diphosphate
AMP	Adenosine monophosphate
ARB	Angiotensin receptor blocker
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
BUN	Blood urea nitrogen
CBC	Complete blood count
CCr	Creatinine clearance
Cr	Creatinine
DNA	Deoxyribonucleic acid
ESRD	End stage renal disease
GFR	Glomerular filtration rate
GMP	Guanosine monophosphate
GTP	Guanosine triphosphate
IMP	Inosine monophosphate
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Mycophenolic acid
NIH	National institute of health
RNA	Ribonucleic acid
SLE	Systemic lupus erythematosus
UPCR	Urine protein creatinine ratio
WHO	World Health Organization