

บทที่ 1

บทนำ



1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะแทรกซ้อนทางไต (lupus nephritis) เป็นปัญหาหลักที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยโรค
ลูปัส (systemic lupus erythematosus) เนื่องจากพบได้บ่อย และในบางครั้งอาจมีการดำเนินโรค
รุนแรง ทำให้เกิดการเสื่อมของการทำงานของไต จนอาจเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ (end
stage renal disease) ปัจจุบันได้มีการแบ่งภาวะแทรกซ้อนทางไตในโรคลูปัส (lupus nephritis)
ออกได้เป็น 6 กลุ่มตาม WHO classification [1] (modified in 1982) โดยดูจากลักษณะพยาธิ
สภาพของชิ้นเนื้อไตที่ตรวจพบ โดยกลุ่มที่ 4 (WHO class IV : diffuse proliferative
glomerulonephritis) เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด เนื่องจากมีการดำเนินโรครุนแรง และมี
การเสื่อมของการทำงานของไตได้รวดเร็วถ้าไม่ได้รับการรักษา ในปัจจุบันการรักษา lupus nephritis
class IV ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจาก การรักษามาตรฐานลำดับแรกของผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ (first-
line therapy) ในปัจจุบันซึ่งก็คือการให้ยากกลุ่มไซโคลฟอสฟามาย (Cyclophosphamide) ร่วมกับยา
Corticosteroids นั้น สามารถทำให้โรคสงบได้ประมาณ 80 % ในการศึกษาปัจจุบัน ยังมีผู้ป่วยถึง
ประมาณ 20 % ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่ให้ในครั้งแรก นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่โรคสงบจาก
การให้ยาครั้งแรกยังพบว่าการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ได้ถึง หนึ่งในสามแม้ว่าจะยังได้รับยากดภูมิ
ต้านทานอยู่ โดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ดื้อยามาตรฐาน Cyclophosphamide นี้มีโอกาสเสี่ยงสูงใน
การเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) แม้จะได้รับการรักษา และ
ผลข้างเคียงของการใช้ยากกลุ่ม Cyclophosphamide ในเรื่องของการติดเชื้อแทรกซ้อน และ ผลต่อ
ภาวะการเจริญพันธุ์ของผู้ป่วย ก็เป็นข้อจำกัดในการรักษาเช่นเดียวกัน [2]

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา Cyclophosphamide ที่ให้ในครั้งแรก และ กลุ่มที่มีการ
กลับเป็นซ้ำนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าควรจะได้รับการรักษาอย่างไรต่อไป การรักษาที่เป็นทาง
เลือกในปัจจุบันคือ การให้ยากกลุ่ม Cyclophosphamide ร่วมกับยา Corticosteroids ซ้ำอีกครั้งหรือ
เปลี่ยนไปใช้ยากกลุ่มอื่นที่มีรายงานว่ามีการตอบสนองเกิดขึ้น [3]

ยากกลุ่ม Mycophenolate (Mycophenolate mofetil, MMF) เป็นยาใหม่ที่มีกลไกการออก
ฤทธิ์เฉพาะต่อเม็ดเลือดขาวชนิด T และ B lymphocytes ทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย
จึงได้มีการนำมาใช้ในการรักษาภาวะ lupus nephritis จากผลการศึกษาเบื้องต้นในต่างประเทศ
พบว่ายา MMF ช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค สามารถลดความรุนแรงของโรค และช่วยชะลอการ

เสื่อมของการทำงานของไตได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยที่เป็นโรค lupus nephritis อีกทั้งยายังมีผลข้างเคียงโดยรวมต่ำกว่ายา Cyclophosphamide อย่างชัดเจน ในปัจจุบันมีการคิดค้นยากลุ่ม Mycophenolate ในรูปแบบใหม่คือ Enteric-coated mycophenolate sodium โดยคุณสมบัติของยาที่เป็น enteric-coated ทำให้ยามีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาดีกว่ายา MMF กล่าวคือมีผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา MMF และการดูดซึมยาทางระบบทางเดินอาหารที่ดีกว่าโดยให้ระดับตัวยาที่ออกฤทธิ์คือ mycophenolate ในเลือดสูงกว่ายา MMF ในขนาดยาที่เท่ากัน [4]

ในปัจจุบันได้มีการนำยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มาใช้ในการป้องกัน graft rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะเป็นส่วนใหญ่ ยังไม่เคยมีรายงานการศึกษาของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ในผู้ป่วย lupus nephritis มาก่อน โดยทั่วไปแล้ว ขนาดของยา mycophenolate ที่ใช้ในผู้ป่วย lupus nephritis จะน้อยกว่าขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ดังนั้นการวิจัยนี้จะเป็น pilot data ในคนไทยเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ในการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ติดต่อมาตามมาตรฐานหรือกลับเป็นซ้ำและใช้เป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการให้ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วย lupus nephritis ต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (primary research question)

ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มีประสิทธิภาพแตกต่างกับยา Cyclophosphamide ในการควบคุมโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ติดต่อมาตามมาตรฐานหรือกลับเป็นซ้ำ หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มีผลข้างเคียงแตกต่างกับยา Cyclophosphamide ในการควบคุมโรคไตอักเสบเรื้อรังที่ติดต่อมาตามมาตรฐานหรือกลับเป็นซ้ำ หรือไม่

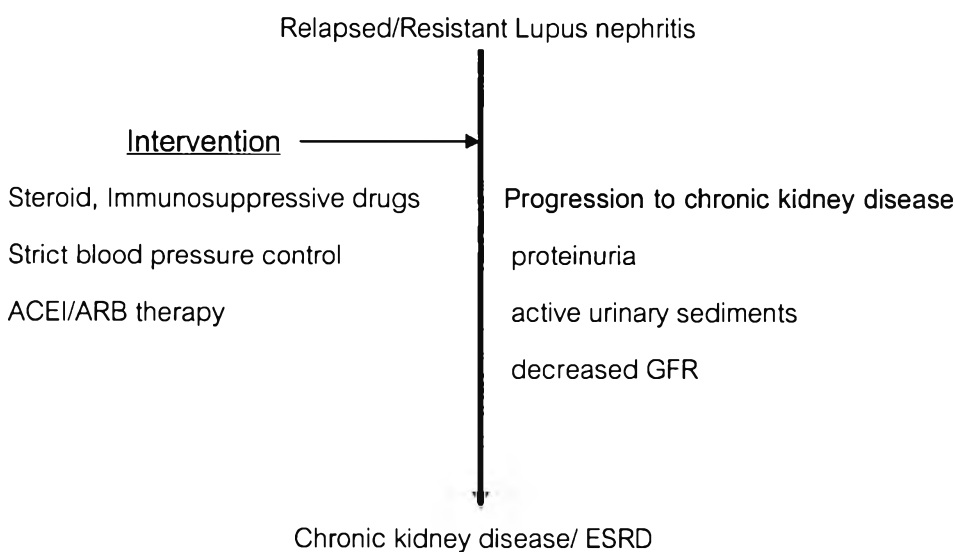
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา enteric-coated Mycophenolate Sodium และยา Cyclophosphamide ในการรักษาโรค lupus nephritis ที่ต้องยามาตรฐานหรือกลับเป็นซ้ำ

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยา Cyclophosphamide ในการควบคุมโรค lupus nephritis ที่ต้องยามาตรฐานหรือกลับเป็นซ้ำ

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีการดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ prospective open-label with historical-controlled study โดยในเบื้องต้น ผู้ป่วย Resistant lupus nephritis และ Relapse lupus nephritis จะได้รับการซักประวัติ และตรวจร่างกายอย่างละเอียดโดยอายุรแพทย์โรคไต เจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อประเมิน

สภาวะของโรค และเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มการรักษา รวมทั้งจะได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา อิมมูโนวิทยา (immunofluorescent) และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคว่ายังมีการอักเสบของเนื้อไตอยู่จริง เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก

ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการรักษา

กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาด้วยยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ผู้ป่วยจะได้รับยา enteric-coated Mycophenolate Sodium เป็นยารับประทานในขนาด 540 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งห่างกันประมาณ 12 ชั่วโมง โดยทานทุกวันเป็นระยะเวลา 6 เดือน และได้รับยาตัวอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคไตอักเสบปัสตามที่จำเป็น เช่น ยากลุ่มคอติโคสเตียรอยด์ ยาลดความดันโลหิต ยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาทุกเดือน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะเพื่อติดตามการดำเนินโรคเป็นระยะๆ และมีการตรวจติดตามผลแทรกซ้อนของยาที่อาจเกิดขึ้น

กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน cyclophosphamide (กลุ่มควบคุม)

ข้อมูลต่างๆของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้มาจากการค้นหาในแฟ้มประวัติการรักษาของผู้ป่วยโรค lupus nephritis ที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี 2546-2548 โดยผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มควบคุมจะต้องมีภาวะ Resistant lupus nephritis และ Relapse lupus nephritis ตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าทำการรักษา และมีผลการเจาะชิ้นเนื้อไตตรวจทางพยาธิวิทยา เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก โดยผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยามาตรฐาน cyclophosphamide ในขนาด 0.5-1 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร เดือนละครั้งเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 6 เดือน

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

จากรายงานการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตของตัวยาในกลุ่มเดียวกันคือ mycophenolate mofetil พบว่ามีผลข้างเคียงต่ำกว่ายามาตรฐาน cyclophosphamide ในการรักษาโรค lupus nephritis โดยผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่คือผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ยา enteric-coated Mycophenolate Sodium ที่ใช้ศึกษาได้ถูกออกแบบมาเพื่อลดข้างเคียงด้านระบบเดิน

อาหารอยู่แล้ว และมีการศึกษารองรับว่ามีผลข้างเคียงด้านระบบเดินอาหารต่ำกว่ายา mycophenolate mofetil

อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยก็ได้มีการป้องกันโดยการตรวจติดตามอาการทางคลินิก ผลข้างเคียงจากยา และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะตลอดช่วงเวลาที่ศึกษา ถ้าพบผลข้างเคียงที่รุนแรงและอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย อาจจำเป็นต้องหยุดยาที่ทำการศึกษาโดยพิจารณาเป็นแต่ละกรณีไป ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 ข้อจำกัดของการวิจัย

ประชากรที่ใช้ศึกษาอาจจะมีจำนวนไม่มากพอ ที่จะทำให้เห็นความแตกต่างของประสิทธิภาพของยา ระหว่าง enteric-coated Mycophenolate Sodium และ cyclophosphamide ได้ เนื่องจากเป็นการศึกษานำร่อง (Pilot study) แต่ข้อมูลที่ได้น่าจะเป็นข้อมูลพื้นฐานในด้านของประสิทธิภาพของยา และ ผลแทรกซ้อนในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย resistant และ relapse lupus nephritis ต่อไป

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการเลือกยารักษาผู้ป่วย resistant และ relapse lupus nephritis ของผู้ป่วยในประเทศไทยในอนาคตซึ่งนับเป็นการรักษาแบบใหม่ที่จะช่วยชะลอการเสื่อมของไตนอกเหนือจากการรักษาที่มีอยู่เดิมที่มีผลข้างเคียงต่ำกว่ายามาตรฐาน และสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับโรคไตชนิดอื่น ๆ ที่มีพยาธิกำเนิดคล้ายคลึงกัน