

ผลของโคลชิซินต่อตัวชี้วัดทางชีวภาพที่แสดงพังผืดในไตในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effects of Colchicine on Renal Fibrosis Marker in Patients with Chronic Kidney Disease



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์               | ผลของโคลชิซินต่อตัวชี้วัดทางชีวภาพที่แสดงพังผืดในไตในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง |
| โดย                             | น.ส.ธันยธร วุฒิพูนันท์  |
| สาขาวิชา                        | อายุรศาสตร์   |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พิสุทธ์ กตเวทิน  |

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| .....  | คณบดีคณะแพทยศาสตร์              |
| (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์) |                                 |
| คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์                     |                                 |
| .....  | ประธานกรรมการ                   |
| (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีโรชิ จันทาภากุล)   |                                 |
| .....  | อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก |
| (รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พิสุทธ์ กตเวทิน)     |                                 |
| .....  | กรรมการ                         |
| (นายแพทย์ไอศวรรย์ เพชรล่อเหลียน)             |                                 |
| .....  | กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย        |
| (ดร. นายแพทย์พิชญ์ ตันตยวงศ์)                |                                 |

ฉันทรร วุฒิพูนันท์ : ผลของโคลชิซินต่อตัวชี้วัดทางชีวภาพที่แสดงพังผืดในไตในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง. ( Effects of Colchicine on Renal Fibrosis Marker in Patients with Chronic Kidney Disease) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.พิสุทธิ์ กตเวทิน

ที่มา: การเกิดพังผืดในไตและการอักเสบเรื้อรังเป็นปัจจัยหลักที่นำไปสู่การเกิดไตเสื่อมเรื้อรัง การใช้ยา colchicine ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งการอักเสบและลดการสร้างพังผืด จึงน่าจะช่วยชะลอการดำเนินโรคของโรคไตเสื่อมเรื้อรังได้

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็น randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยผู้วิจัยได้สุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีโรคไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 เป็นสองกลุ่มด้วยอัตราส่วน 1:1 คือกลุ่มแรกให้ colchicine 0.6 mg รับประทานวันเว้นวัน และกลุ่มที่สองให้ยาหลอก การวิจัยนี้ได้ศึกษา primary outcome เป็นการเปลี่ยนแปลงของ urine transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1) หลังได้ยารักษา 12 สัปดาห์ และ secondary outcome ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ urine monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ตัวชี้วัดการอักเสบเรื้อรัง และผลข้างเคียงจากยา

ผลการศึกษา: มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 40 ราย ไม่พบการเปลี่ยนแปลง urine TGF- $\beta$ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ส่วน secondary outcome นั้น ไม่พบว่าค่าการทำงานของไต และ C-reactive protein ต่างกัน แต่พบว่าในกลุ่ม colchicine มี white blood cell count, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio และ platelet count ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าในกลุ่ม colchicine มีการเพิ่มขึ้นของ urine MCP-1 มากกว่ากลุ่มยาหลอก ส่วนผลข้างเคียงจากยาไม่แตกต่างกันในสองกลุ่ม

สรุปผล: colchicine ไม่สามารถลดตัวชี้วัดการเกิดพังผืดในไตหรือทำให้การทำงานของไตดีขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง ส่วนผลต่อการลดการอักเสบยังไม่สามารถสรุปแน่ชัดได้ โดยพบว่า colchicine สามารถลดตัวชี้วัดการอักเสบเรื้อรังในเลือดได้ แต่เพิ่ม urine MCP-1 ในปัสสาวะ

สาขาวิชา      อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา    2564

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6370083430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: colchicine, Chronic kidney disease, urine transforming growth factor beta-1

Thunyatorn Wuttiputhanun : Effects of Colchicine on Renal Fibrosis Marker in Patients with Chronic Kidney Disease. Advisor: Assoc. Prof. Pisut Katavetin

Background: Renal fibrosis and chronic inflammation are key contributors to CKD. Colchicine which has both anti-fibrotic and anti-inflammatory properties might be an attractive drug to retard CKD progression.

Methods: In this randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned patients with CKD stage 3 and 4 to receive either colchicine 0.6 mg on alternate day or placebo in 1:1 ratio. The primary outcome was the change in urine transforming growth factor beta-1 (TGF- $\beta$ 1) from baseline to 12 weeks. Secondary outcomes were changes in urine monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), kidney function, chronic inflammatory indicators and safety outcomes.

Results: A total of 40 patients underwent randomization. The change in urine TGF- $\beta$ 1 from baseline to 12 weeks did not differ among the two groups. The colchicine group showed significantly lower values of WBC counts, neutrophil counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count compared with the placebo group. On the contrary, the change in urine MCP-1 in colchicine group was significantly higher than placebo group. No significant differences of the change of kidney function and C-reactive protein were found. Adverse events between groups were comparable.

Conclusions: Colchicine failed to show improvement of renal function indicators and renal fibrosis marker. Effects on inflammation was inconclusive. Colchicine decreased systemic neutrophil-related inflammation in patients with CKD stage 3 and 4 but increased urine MCP-1. Further investigation of the role of colchicine in slowing CKD progression is required.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2021

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เพราะได้รับความช่วยเหลือจากอาจารย์ รศ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ให้คำปรึกษาเป็นอย่างดีตลอดมา ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์หน่วยโรคไตทุกท่านที่สนับสนุนและให้ข้อเสนอแนะแก่ผู้วิจัย นอกจากนี้ ขอขอบพระคุณผู้ประสานงานวิจัย พยาบาลผู้เก็บตัวอย่างเลือด เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ช่วยผลิตยาเพื่อใช้ในการวิจัย

ขอขอบพระคุณทุนจากมูลนิธิโรคไต และทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ช่วยสนับสนุนงานวิจัยนี้

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณผู้ป่วยโรคไตเสมือนเรื่องจริงทุกท่านที่เสียสละเวลาเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้และทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้



ธันยธร วุฒิพูนันท์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

|  | หน้า |
|--|------|
| .....  | ค    |
| บทคัดย่อภาษาไทย.....   | ค    |
| .....  | ง    |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....  | ง    |
| กิตติกรรมประกาศ.....   | จ    |
| สารบัญ.....  | ฉ    |
| สารบัญตาราง.....   | ช    |
| สารบัญรูปภาพ.....  | ฌ    |
| บทที่ 1 บทนำ .....   | 1    |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....                             | 1    |
| 1.2 คำถามการวิจัย.....   | 1    |
| 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....  | 2    |
| 1.4 สมมติฐาน .....   | 2    |
| 1.5 กรอบความคิดแนววิจัย .....  | 3    |
| 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น .....   | 3    |
| 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....                    | 3    |
| 1.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม .....  | 4    |
| 1.9 ข้อจำกัดในการทำวิจัย .....   | 5    |
| 1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....                  | 5    |
| 1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข ..... | 5    |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....                                | 6    |

|   |    |
|---|----|
| 2.1 พยาธิวิทยาของการเกิดพังผืดในไต.....                   | 6  |
| 2.2 การคิดค้นยาเพื่อลดการเกิดพังผืดในไต.....              | 8  |
| 2.3 Colchicine .....                                      | 9  |
| 2.4 Colchicine และการชะลอไตเสื่อม.....                    | 13 |
| 2.5 การประเมินการเกิดพังผืดในไต.....                      | 16 |
| 2.6 การประเมินภาวะอักเสบในโรคไตเสื่อมเรื้อรัง .....       | 24 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....                           | 27 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย .....                                  | 27 |
| 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....                              | 27 |
| 3.3 ขนาดตัวอย่าง .....                                    | 28 |
| 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....                                | 29 |
| 3.5 การรวบรวมข้อมูล.....                                  | 32 |
| 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล .....                              | 33 |
| บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....                         | 34 |
| 4.1 การคัดเลือก แบ่งกลุ่มและติดตามประชากรในการศึกษา ..... | 34 |
| 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษา.....                | 35 |
| 4.3 ผลลัพธ์ (outcomes).....                               | 37 |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ .....       | 41 |
| บรรณานุกรม.....   | 46 |
| ประวัติผู้เขียน.....                                      | 55 |



## สารบัญตาราง

|  | หน้า |
|--|------|
| ตารางที่ 1 แสดงชนิดของตัวบ่งชี้ (biomarker) ที่มีการศึกษาว่าสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไต ..... | 18   |
| ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ uMCP-1 กับโรคไตชนิดต่างๆ .....                             | 22   |
| ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) กับโรคไตเสื่อมเรื้อรัง .....      | 25   |
| ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรังอื่นๆและโรคไตเสื่อมเรื้อรัง.....       | 26   |
| ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....   | 36   |
| ตารางที่ 6 แสดงผลลัพธ์ (Primary และ secondary efficacy outcomes).....                          | 37   |
| ตารางที่ 7 แสดงผลลัพธ์เรื่องผลข้างเคียง (Safety outcomes).....                                 | 39   |

## สารบัญรูปภาพ

|   | หน้า |
|---|------|
| รูปภาพที่ 1 แสดงสมมติฐานของผลของ colchicine ต่อการชะลอการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรัง..... | 3    |
| รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการเกิดพังผืดในไตและกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine.....            | 14   |
| รูปภาพที่ 3 แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการคัดกรอง การสุ่ม และการติดตาม .....   | 34   |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัจจุบัน มีแนวคิดเรื่อง “drug repurposing” ซึ่งเป็นแนวคิดของการนำยาที่มีใช้มานานแล้วนำมาใช้ในโรคใหม่ๆ โดยมีข้อดีคือ มีข้อมูลการศึกษาเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และผลข้างเคียงของยาแล้ว นอกจากนี้เมื่อเทียบกับยาที่ต้องคิดค้นขึ้นมาใหม่ ยังสามารถลดต้นทุนและระยะเวลาในการวิจัยได้ด้วย ซึ่งเมื่อประยุกต์แนวคิดนี้เข้ากับยาที่จะมาใช้ในโรคใด ก็ควรเป็นยาที่มีผลดีกับโรค ผลข้างเคียงน้อย ราคาถูกและเข้าถึงง่าย

Colchicine เป็นยาที่น่าสนใจสำหรับแนวคิด drug repurposing โดยเป็นยาที่มีมานานและมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคหลายโรค เนื่องจากมีฤทธิ์ทั้งการต้านการอักเสบ และการยับยั้งการเกิดพังผืด โดยยาจะออกฤทธิ์จับกับ tubulin และยับยั้งการ polymerization ของสาย microtubule และยาจะสะสมในเม็ดเลือดขาว ทำให้รบกวนการทำงานและการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวและช่วยลดการอักเสบ จึงสามารถรักษาโรคข้ออักเสบ โรคเก๊าต์ โรค Familial Mediterranean Fever ได้ นอกจากนี้ colchicine ยังมีผลยับยั้งการหลั่ง transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), connective tissue growth factor (CTGF) และ platelet-derived growth factor (PDGF) จากเม็ดเลือดขาว ซึ่งยับยั้งการเกิดพังผืด จึงสามารถนำไปรักษาโรค เช่น โรคหนังแข็ง (scleroderma) ได้<sup>(1)</sup> ซึ่งหากพิจารณาคุณสมบัติของ colchicine และพยาธิสรีรวิทยาของโรคไตเสื่อมเรื้อรังซึ่งเกิดจากกระบวนการอักเสบและการเกิดพังผืด colchicine จึงอาจมีประโยชน์ในการลดการเกิดพังผืดในไต และช่วยชะลอการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังได้

### 1.2 คำถามการวิจัย

ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง colchicine สามารถชะลอการเกิดพังผืดได้หรือไม่ โดยใช้ TGF- $\beta$ 1 ในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดในการประเมินพังผืดในไต

### 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาผลของ colchicine ต่อการเกิดพังผืดในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง โดยใช้ TGF- $\beta$ 1 ในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดในการประเมินพังผืดในไต

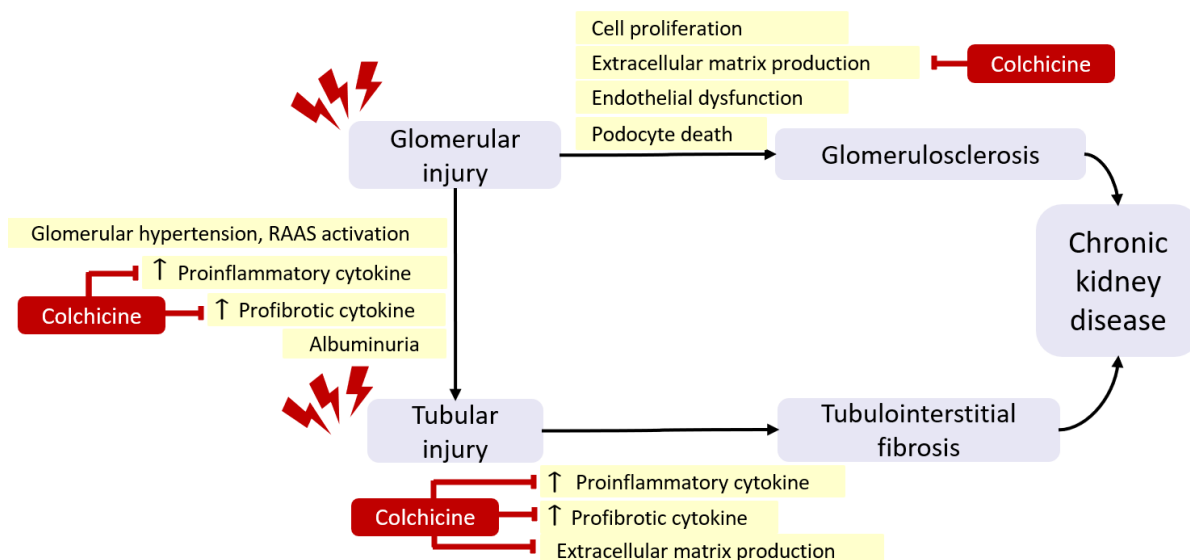
#### วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาผลของ colchicine ต่อตัวชี้วัดในปัสสาวะอื่น คือ urine monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)
- เพื่อศึกษาผลของ colchicine ในการชะลอการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง โดยวัดระดับ serum creatinine, estimated GFR, urine microalbumin-to-creatinine ratio, 24 hours urine for protein
- เพื่อศึกษาผลของ colchicine ต่อตัวชี้วัดเรื่องการอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ white blood cell count, neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein
- เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของ colchicine ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง

### 1.4 สมมติฐาน

ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังที่ได้รับ Colchicine จะมีระดับ urine TGF- $\beta$ 1 ที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ colchicine

## 1.5 กรอบความคิดแนววิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงสมมติฐานของผลของ colchicine ต่อการชะลอการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรัง  
RAAS: renin angiotensin aldosterone system

## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังที่เข้าร่วมการศึกษาไม่มีความแตกต่างด้านสุขภาพ โรคประจำตัวอื่น รวมถึงการรักษาอื่นที่อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ urine TGF- $\beta$ 1

ในการคำนวณทางสถิติ โอกาสความน่าจะเป็นที่ผู้วิจัยจะสรุปผิดเท่ากับร้อยละ 5 เมื่อสรุปว่าในกลุ่มที่ได้รับ colchicine มีการลดลงของ urine TGF- $\beta$ 1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo เมื่อผ่านไป 12 สัปดาห์ ทั้งที่โดยแท้จริงนั้นไม่แตกต่างกัน

โอกาสความน่าจะเป็นที่จะสรุปได้ตรงความเป็นจริงเท่ากับร้อยละ 80 เมื่อสรุปว่าในกลุ่มที่ได้รับ colchicine มีการลดลงของ urine TGF- $\beta$ 1 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo เมื่อผ่านไป 12 สัปดาห์ โดยแท้จริงนั้นก็มีการลดลงมากกว่าจริง

## 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

**Chronic kidney disease (CKD):** กำหนดนิยามจาก KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) classification<sup>(2)</sup>

- Kidney damage  $\geq$  3 months, defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR
  - Pathologic abnormalities or
  - Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests
- GFR (glomerular filtration rate)  $<$  60mL/min/1.73 m<sup>2</sup>  $\geq$  3 months with or without kidney damage

ในที่นี้ จะใช้ GFR จาก creatinine-based estimated GFR ซึ่งได้จากการคำนวณ creatinine ในสมการของ Thai eGFR equation

#### 1.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

- **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** คือ ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลรายละเอียดในการทำวิจัย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา colchicine ก่อนการเข้าร่วมวิจัย และไม่มีเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ โดยการศึกษาครั้งนี้จะไม่ระบุ Hospital number (HN) ในการเชื่อมโยงข้อมูลของผู้ป่วย
- **หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่ออันตราย (Beneficence/Non maleficence)** ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ทบทวนยา ตรวจร่างกายทั่วไป เจาะเลือดและเก็บปัสสาวะเพื่อตรวจติดตามค่าต่างๆตามมาตรฐานในการตรวจผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง โดยเพิ่มการส่งเลือดเพิ่มเติมคือ C-reactive protein และเก็บปัสสาวะส่ง urine TGF- $\beta$ 1 และ urine MCP-1 นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะคัดกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจาก colchicine ออกตาม exclusion criteria และได้ปรับขนาดยาตาม pharmacokinetics ในกลุ่มที่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม หากพบว่ามีผลข้างเคียงจากยา ก็จะทำให้การรักษาตามมาตรฐาน และผู้ป่วยสามารถตัดสินใจออกจากการศึกษาได้เสมอ
- **หลักความยุติธรรม (Justice)** คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน

### 1.9 ข้อจำกัดในการทำวิจัย

- ถึงแม้ว่า ผู้ป่วยจะได้รับการ blind จากการศึกษาแบบ placebo-controlled แต่เนื่องจาก colchicine มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ทำให้ผู้ที่เกิดผลข้างเคียง ทราบว่าได้รับยา ทำให้อาจมี bias และอาจมี dropout rate ที่มากกว่า
- แม้ว่า urine TGF- $\beta$ 1 จะมีความจำเพาะต่อโรคไตมากกว่า serum TGF- $\beta$ 1 แต่จากการศึกษา พบว่า สามารถพบ urine TGF- $\beta$ 1 เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่ไม่ใช่โรคไต เช่น transitional cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, urinary tract infection ซึ่งหากผู้ป่วยมีมะเร็งหรือการติดเชื้อแฝงอยู่ อาจมีผลต่อค่า urine TGF- $\beta$ 1 ได้

### 1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- ศึกษาผลของ colchicine ต่อการเกิดพังผืดในโรคไตเสื่อมเรื้อรัง โดยใช้ urine TGF- $\beta$ 1 เป็น surrogate marker และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น
- ศึกษาความสัมพันธ์ของ urine TGF- $\beta$ 1 กับ microalbuminuria, serum creatinine ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง
- ศึกษาผลข้างเคียงของ colchicine ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3-4

### 1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

- ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง แก้ปัญหาโดยใช้ค่า spot urine albumin-to-creatinine ratio ในการแปลผลแทน
- ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจาก colchicine ระหว่างวิจัย แก้ไขตามความรุนแรงของผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ ถ่ายเหลวที่ไม่รุนแรง อาจหยุดยาชั่วคราว หรือลดขนาดยาลง หากมีผลข้างเคียงรุนแรง เช่น อาเจียนหรือถ่ายเหลวรุนแรง, bone marrow suppression, myopathy, neuropathy พิจารณาหยุดยา

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 พยาธิวิทยาของการเกิดพังผืดในไต

ในการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังไม่ว่าจะเป็นโรคไตจากสาเหตุใดก็ตาม มีสาเหตุร่วมกันคือการได้รับบาดเจ็บของ renal epithelial cell ไม่ว่าจะเกิดเป็น podocyte, tubular epithelial cell, microvascular circulation ความผิดปกติในการซ่อมแซมของเซลล์ และการสะสมของ extracellular matrix นำไปสู่การสูญเสียของ nephron และการเกิด glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis ในที่สุด

กลไกการเกิดพังผืดในไต มี 4 ขั้นตอนหลัก<sup>(3)</sup> ดังนี้

##### 1) Priming

เมื่อมีเซลล์บาดเจ็บ ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใด จะมีการตอบสนองเฉพาะที่ โดยเซลล์ในบริเวณดังกล่าวจะหลั่ง cytokine (chemotactic cytokine) ที่ดึงดูดให้เม็ดเลือดขาวเคลื่อนที่เข้ามา ซึ่งมีทั้ง monocyte, macrophage, lymphocyte, dendritic cell และ mast cell การตอบสนองในระยะนี้อาศัยการทำงานของ NFκB signaling pathway ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย connective-tissue growth factor (CTGF), angiotensin II, aldosterone และ tubular proteinuria โดย NFκB signaling pathway จะกระตุ้นการหลั่ง proinflammatory cytokine เช่น plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, interleukin (IL)-1, IL-6, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, tumor necrosis factor (TNF)-α เป็นต้น และ tubular cell ยังหลั่ง Danger Associated Molecular Pattern (DAMP) molecules เพื่อส่งสัญญาณผ่าน toll-like receptors ให้ tubular cell และเม็ดเลือดขาวที่อยู่ใกล้เคียงมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบ innate immune response คือยังมีการเพิ่มของ pro-inflammatory mediators และมีการรวมตัวของเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น

##### 2) Activation

ระยะนี้ tubular cell และเม็ดเลือดขาวต่างๆจะมีการสร้าง profibrotic cytokine เพื่อกระตุ้นให้เซลล์สร้าง matrix เพื่อซ่อมแซมส่วนที่บาดเจ็บ โดยเซลล์หลักที่สร้าง matrix ในไตคือ renal interstitial fibroblast โดย fibroblast จะสามารถสร้าง matrix ได้เมื่อถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น myofibroblast นอกจาก interstitial fibroblast แล้ว ยังมีเซลล์อื่นที่สามารถ



เปลี่ยนเป็น myofibroblast ได้ เช่น bone marrow-derived fibroblast, vascular pericyte, endothelial cell และ tubular epithelial cell โดย endothelial cell จะเปลี่ยนเป็น myofibroblast ผ่านกระบวนการ endothelial-to-mesenchymal transdifferentiation (endoMT) และ tubular epithelial cell จะเปลี่ยนเป็น myofibroblast ผ่านกระบวนการ epithelial-to-mesenchymal transdifferentiation (EMT) ซึ่งต้องอาศัยการส่งสัญญาณจาก โปรตีนและ cytokine หลายชนิด ที่สำคัญคือ TGF- $\beta$ 1, Integrin-linked kinase (ILK), Smad signaling pathway, CTGF และ PDGF

TGF- $\beta$  ส่งสัญญาณผ่าน TGF- $\beta$  receptor เกิด dimerization ของ TGF- $\beta$  receptor type I และ type II ซึ่งกระตุ้นให้เกิด phosphorylation ของโปรตีนชื่อ Smad2 และ Smad3 เมื่อรวมตัวกับ Smad4 เป็น complex ใน cytoplasm แล้ว จะเคลื่อนที่เข้าไปใน nucleus และควบคุมการสร้างโปรตีน เช่น integrin, ILK, CTGF ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง matrix และการเกิด EMT ต่อไป

### 3) Execution

เป็นระยะที่ myofibroblast สร้าง extracellular matrix (ECM) ซึ่ง matrix protein นี้ จะประกอบไปด้วย fibronectin, type I collagen และ type III collagen ซึ่งพังผืดที่เกิดขึ้นนี้ เมื่อรวมกับการตายของ tubular cell การสะสมของเม็ดเลือดขาวที่กระตุ้นการอักเสบ และการเสียรูปร่างของ endothelial vasculature จะนำไปสู่การทำงานของไตที่ลดลง

### 4) Progression

เป็นระยะที่มีการสะสมของ extracellular matrix จำนวนมากเกินกว่าการตอบสนองปกติต่อการบาดเจ็บ ทำให้มีการตายของ tubular และ vascular cell และเกิดไตเสื่อมเรื้อรัง มักสัมพันธ์กับการบาดเจ็บรุนแรงและต่อเนื่องในไต

จากกลไกการเกิดพังผืดในไตดังกล่าวข้างต้น จะเห็นว่ามีกลไกหลัก คือมีการอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุใดๆก็ตาม ร่วมกับการเสียการควบคุมในการซ่อมแซมเซลล์ที่บาดเจ็บอย่างเหมาะสม ก่อให้เกิดการสะสมของ extracellular matrix และเกิดไตเสื่อมเรื้อรังในที่สุด นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นๆที่เป็นปัจจัยเสริมในการเกิดไตเสื่อมเรื้อรัง เช่น มีจำนวน nephron ตั้งต้นน้อย ไม่ว่าจะมาจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือความผิดปกติในการสร้างเนื้อเยื่อไตระหว่างที่อยู่ในครรภ์ เป็นต้น

## 2.2 การคิดค้นยาเพื่อลดการเกิดพังผืดในไต

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับ fibrogenesis และการค้นคว้าหายาที่ยับยั้งการเกิด fibrosis ผ่าน targeted protein ต่างๆ ได้แก่

ยาที่มีงานวิจัยรับรองในระดับ preclinical และ clinical ว่าสามารถลดการเกิดพังผืดในไต<sup>(4)</sup>

- Renin-angiotensin system (RAS) blockers พบว่าสามารถลดการเกิดพังผืดในไตได้ในสัตว์ทดลองหลายการศึกษา โดย RAS จะมีผลเพิ่มเกิดพังผืดโดยตรงและเพิ่ม hyperfiltration และความดันโลหิต นอกจากนี้ ยังเพิ่มการอักเสบ ลดการแสดงออกของโปรตีน Klotho ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ antiaging และ antifibrotic effect ดังนั้น การให้ RAS blocker จึงสามารถช่วยลดการเกิดพังผืดในไตได้
- Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) พบว่าการให้ MRA สามารถลดการเกิดพังผืดในไตได้ในหนูทดลอง โดยมีการศึกษาพบว่า finerenone ซึ่งเป็น nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่เป็นไตเสื่อมเรื้อรังจากเบาหวานได้
- Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors พบว่า SGLT2 inhibitor สามารถลดการเกิดพังผืดในไตได้ในหนูทดลองที่มีภาวะไตขาดเลือด (ischemia/reperfusion) และ cyclosporin nephrotoxicity โดยเชื่อว่า SGLT2 inhibitor สามารถปกป้อง podocyte ได้ผ่านการลด hyperfiltration, albuminuria, ภาวะเป็นพิษจากน้ำตาล และลดการใช้พลังงานในภาวะที่มีการขาดเลือด จึงสามารถลดการเกิดพังผืดในไตได้
- Pentoxifylline เป็น nonselective phosphodiesterase inhibitor พบว่า pentoxifylline สามารถชะลอการลดลงของ eGFR ได้ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 นอกจากนี้ ยังสามารถลดระดับ Klotho ในเลือดและปัสสาวะได้ ขณะนี้ มีงานวิจัย placebo-controlled trial phase 4 ที่อยู่ในช่วงรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัย ศึกษาผลของ pentoxifylline ต่อ eGFR และ NT-proBNP อย่างไรก็ตาม pentoxifylline ยังไม่ได้รับการ approve เพื่อใช้ชะลอการเสื่อมของไต

ยาที่ยังอยู่ในช่วงวิจัยในระดับ preclinical และ clinical ว่าสามารถลดการเกิดพังผืดในไต

- Pirfenidone ลดการเกิด fibrosis ผ่านการยับยั้ง PDGF และ TGF- $\beta$  นอกจากนี้ยังลดการอักเสบผ่านการยับยั้ง TNF- $\alpha$  มีการศึกษาในโรค FSGS และ diabetic nephropathy

พบว่าสามารถชะลอการลดลงของ eGFR ได้ ขณะนี้ มีการศึกษาที่กำลังรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัย เพื่อศึกษาผลของ pirfenidone ต่อ pharmacokinetics ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อม และการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต รวมถึง biomarker และค่า apparent diffusion coefficient (ADC) ใน MRI ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไต

- Paricalcitol ออกฤทธิ์ยับยั้ง NF $\kappa$ B และ TGF- $\beta$  signaling พบว่าสามารถลด albuminuria ได้ในผู้ป่วย Type 2 DM

ยาที่เคยมีงานวิจัยว่าไม่มีผลของการเกิดพังผืดในไตหรือชะลอการเสื่อมของไต

- anti-TGF- $\beta$  antibody (fresolimumab) พบว่า ไม่สามารถลด proteinuria และการลดลงของ eGFR ได้ใน FSGS
  - anti-TGF- $\beta$  antibody (LY2382770) พบว่า ไม่สามารถลด proteinuria และการลดลงของ eGFR ได้ใน diabetic nephropathy
- นอกจากนี้ ยังมียาอีกหลายตัวที่ยังอยู่ในการทดลองระดับ pre-clinical เช่น AA123 (AKL3 activator), anti-PDGF-C antibody, suramin (ยับยั้ง TGF- $\beta$  /RTK signaling), ONO-1301 (prostacyclin analog) เป็นต้น<sup>(5)</sup> อย่างไรก็ตาม จะเห็นว่าทั้งหมดเป็นยาที่คิดค้นขึ้นมาใหม่ และยังต้องการการศึกษาวิจัยในมนุษย์ต่ออีกมาก

## 2.3 Colchicine

### ➤ กลไกการออกฤทธิ์

Colchicine เป็นสารที่สกัดมาจากพืชกลุ่ม alkaloid ชื่อ *colchicum autumnale* โดยมีกลไกในการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการ polymerization ของ tubulin ที่จะรวมตัวเป็น microtubule โดย microtubule ทำหน้าที่ในการควบคุมโครงสร้างและการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆ หลังได้ colchicine ตัวยาจะสะสมในเซลล์เม็ดเลือดขาวปริมาณมาก ทำให้มีผลรบกวนการยึดติด การเคลื่อนตัวและการกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะ neutrophil นอกจากนี้ ยังยับยั้งการรวมตัวของ NLRP3 inflammasome ทำให้ยับยั้งการหลั่ง IL-1 ทำให้ลดการอักเสบได้<sup>(6)</sup> นอกจากลดการอักเสบแล้ว colchicine ยังยับยั้งการหลั่ง TGF- $\beta$ , connective tissue growth factor (CTGF) และ platelet-derived growth factor (PDGF) จากเม็ดเลือดขาว ซึ่ง cytokine ดังกล่าวทำหน้าที่

เปลี่ยน fibroblast ไปเป็น myofibroblast ที่จะสร้าง extracellular matrix ทำให้ colchicine ลดการเกิด fibrosis ได้<sup>(7)</sup>

➤ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา

Colchicine จะถูกดูดซึมที่ jejunum และ ileum ซึ่งตัวยามี bioavailability ประมาณ 45% โดยหากได้รับ colchicine ขนาด 0.6 mg ระดับยาในเลือดสูงสุด (Cmax) จะอยู่ที่ประมาณ 2.5 ng/mL ภายใน 1-2 ชั่วโมง หลังจากนั้นระดับยาจะค่อยๆลดลง โดยที่ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย (t1/2) อยู่ที่ 25 ชั่วโมง

Colchicine จะจับกับโปรตีนประมาณ 39% และ colchicine จะถูก metabolized ผ่านระบบ cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4) หลังจากนั้นจะผ่าน enterohepatic circulation และจะถูกขับออกทางตับเป็นหลัก โดยใช้ P-glycoprotein efflux pump ส่วนน้อยจะขับออกทางไต (10-20%)

➤ ข้อบ่งชี้ของ colchicine

- เก๊าต์
- Behcet's disease
- Familial Mediterranean fever
- Pericarditis
- โรคอื่นๆที่ยังอยู่ในช่วงวิจัย เช่น acute coronary syndrome, liver fibrosis, cirrhosis, pulmonary fibrosis, psoriasis

➤ ขนาดยาที่ใช้รักษาโรค

1) การกำเริบของโรคเก๊าต์

- การป้องกันการกำเริบ: colchicine 0.6 mg 1-2 ครั้งต่อวัน ขนาดสูงสุดคือ 1.2 mg ต่อวัน
- การรักษาการกำเริบ: colchicine 1.2 mg (2 เม็ด) และตามด้วยอีก 0.6 mg (1 เม็ด) ในอีก 1 ชั่วโมงถัดมา หลังจากนั้น 12 ชั่วโมงจึงให้ขนาดยาเหมือนการป้องกันการกำเริบ

2) Familial Mediterranean Fever

- Colchicine 1.2-2.4 mg ต่อวัน โดยแบ่งให้ 1-2 ครั้งต่อวัน

➤ ขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง

มีการศึกษา pharmacokinetics ของยาในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง<sup>(8)</sup> โดยมีผู้ร่วมวิจัยทั้งหมด 40 คน แบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือมี eGFR  $\geq 90$ , 60-89, 30-59, 15-29 และกลุ่มผู้ป่วยไตเสื่อมระยะสุดท้ายที่ต้องการการฟอกไตทางหลอดเลือดดำ หรือ eGFR  $< 15$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> นำมาให้ยา colchicine 0.6 mg single dose แล้ววัดระดับยา พบว่า ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 มีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า (AUC  $48.9 \pm 13.4$  ng-h/ml และ  $48.0 \pm 17.4$  ng-h/ml ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี eGFR  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (AUC  $24.7 \pm 8.1$  ng-h/ml) นอกจากนี้ยังมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า (ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 มีค่า t<sub>1/2</sub> เท่ากับ  $39.9 \pm 3.93$  ชั่วโมง, ผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 4 มีค่า t<sub>1/2</sub> เท่ากับ  $49.5 \pm 6.01$  ชั่วโมง ส่วนผู้ที่ไตทำงานปกติ มีค่า t<sub>1/2</sub> เท่ากับ  $30.6 \pm 5.43$  ชั่วโมง)

ปัจจุบัน ยังไม่มีแนวทางกำหนดชัดเจนในการให้ยา colchicine ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง เช่น ใน The United States Physicians' desk reference ระบุว่าควรลดขนาดยาลงในผู้ป่วย eGFR 30-50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> และลดเหลือ 0.3 mg/day และเฝ้าระวังผลข้างเคียงในผู้ที่มี eGFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> แต่ใน FDA ระบุว่า ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่หาก eGFR  $< 30-50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> การให้ยาต่อเนื่องหลายวัน ไม่ควรให้ซ้ำภายใน 2 สัปดาห์

#### ➤ ขนาดยาที่เป็นพิษ

ภาวะเป็นพิษจาก colchicine นั้น สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent) และการเกิดพิษพบได้จากการได้รับยาทางหลอดเลือดดำมากกว่าการรับประทานยา การให้ยาทางหลอดเลือดดำไม่ควรให้เกิน 50% ของขนาดยาที่ควรได้จากการรับประทาน เนื่องจากไม่มี first-pass effect และหากเกิดภาวะเป็นพิษ จะไม่มีอาการทางเดินอาหารนำมาก่อน โดยทั่วไป ไม่ควรให้ยาเกิน 2-4 mg ในครั้งเดียว มีการรายงานการเกิดพิษจาก colchicine ในผู้ป่วย 20 รายตั้งแต่ปีค.ศ. 1983-2000 หลังได้ยา 5.5-19 mg ทางหลอดเลือดดำโดยมีอาการตั้งแต่ 1-40 วันหลังได้ยา นอกจากนี้ มีรายงานว่า การเกิดพิษจาก colchicine มักเกิดหลังรับประทานยามากกว่า 0.5 mg/kg โดยหากได้ยา 0.5-0.8 mg/kg จะมีภาวะไขกระดูกถูกกดและมีโอกาสเสียชีวิต 10% และหากได้ยามากกว่า 0.8 mg/kg จะเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม มีรายงานการเกิดอาการในระบบทางเดินอาหารและระบบโลหิตวิทยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาน้อยกว่า 0.5 mg/kg<sup>(9)</sup>

#### ➤ ผลข้างเคียงของ colchicine

- ระบบทางเดินอาหาร: คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว อึดแน่นท้อง
- ระบบโลหิตวิทยา: กดไขกระดูก ทำให้มีเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ

- ระบบประสาท: กล้ามเนื้ออักเสบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง rhabdomyolysis เส้นประสาทอักเสบ
- อื่นๆ: ผม่วัง ผื่น

แบ่งระยะในการเกิดภาวะเป็นพิษได้ 3 ระยะ ได้แก่

- 1) ระยะแรก คือ 0-24 ชั่วโมงหลังได้ยา มีการทำลายของ mucosa บริเวณทางเดินอาหาร มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว แน่นท้องหรือปวดท้อง และมี leukocytosis อาการมักดีขึ้นหลังลดยาหรือหยุดยา
- 2) ระยะที่ 2 คือ 1-7 วันหลังได้ยา มีอวัยวะต่างๆทำงานผิดปกติ ได้แก่ myopathy, neuropathy ชัก สับสน ไชกระดูกถูกกด เม็ดเลือดแดงแตก ไตวาย ตับวาย respiratory distress syndrome หัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจวาย รวมถึงการเปลี่ยนแปลงทาง metabolic ได้แก่ metabolic acidosis, hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia, hypoglycemia, hypophosphatemia
- 3) ระยะที่ 3 คือ 7-21 วันหลังได้ยา เป็นระยะฟื้นฟู (recovery) อวัยวะต่างๆทำงานดีขึ้น มี rebound leukocytosis และอาจมีผม่วังได้<sup>(9)</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษ<sup>(10)</sup>

- การให้ยาทางหลอดเลือดดำ
- ขนาดยาที่ให้ช่วงแรก (loading dose)
- ผู้ป่วยสูงอายุ
- การให้ยาแบบต่อเนื่องนำมาก่อน (maintenance use)
- มีความผิดปกติในการชั่งยา ได้แก่ ไตวาย และ ตับวาย
- ปฏิกริยากับยาอื่น เช่น cimetidine, P-450 inhibitors

จาก systematic review และ meta-analysis ซึ่งรวบรวม 35 randomized controlled trials ที่ศึกษาผลของ colchicine ในโรคต่างๆเทียบกับ placebo/active comparators มีผู้ร่วมวิจัยที่ได้รับ colchicine 4,225 รายและได้รับ placebo 3,956 ราย และ active comparator 411 ราย พบว่ามีผลข้างเคียงที่พบในกลุ่ม colchicine มากกว่า placebo/active comparator คือ 1) อาการถ่ายเหลว พบในกลุ่ม colchicine 17.6% และ placebo/active comparator 13.1% (RR 1.7, 95%CI 1.6-3.7) และ 2) อาการใดๆทางระบบทางเดินอาหาร พบในกลุ่ม 17.9% และ placebo/active comparator 13.1% (RR 1.7, 95%CI 1.3-2.3) ส่วนอาการอื่นๆ ได้แก่ ระบบ

กล้ามเนื้อ ระบบโลหิตวิทยา การติดเชื้อ ความผิดปกติของตับ พบว่าไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม colchicine และ placebo/comparator อย่างไรก็ตาม RCT ส่วนใหญ่มักคัดผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่อาจเกิด colchicine toxicity ออก<sup>(11)</sup>

นอกจากนี้ ได้มี systematic review ในปีค.ศ.2020 ที่พยายามรวบรวม RCT ที่มีรายงานผลข้างเคียงของ colchicine เฉพาะในผู้ป่วยโรคไต อย่างไรก็ตามพบว่ามี RCT เพียง 1 อันซึ่งศึกษาผลของการ induction treatment ในโรค amyloidosis โดยมีผู้ป่วย 220 รายได้รับการ randomized เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม colchicine monotherapy, กลุ่ม colchicine, melphalan, prednisolone และ กลุ่ม melphalan, prednisolone ผู้ป่วยโรคไตในการศึกษานี้ได้หมายถึงผู้ป่วยที่มี renal amyloidosis หรือมีการทำงานของไตผิดปกติ โดยมีนิยามว่า serum creatinine มากกว่า 177  $\mu\text{mol/L}$  (2 mg/dL) หรือมี nephrotic syndrome จากการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้ colchicine ไม่ได้มีความเสี่ยงเรื่อง dialysis หรือมีผล liver function test ผิดปกติเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ colchicine อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีการรายงานผลข้างเคียงเรื่องการถ่ายเหลว หรือความผิดปกติของระบบโลหิตวิทยาจากการศึกษานี้<sup>(12)</sup>

#### ➤ ปฏิกริยาระหว่างยา (drug interaction)

- CYP3A4 inhibitors ทำให้ระดับ colchicine เพิ่มขึ้น
  - Strong CYP3A4 เช่น atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir
  - Moderate CYP3A4 inhibitors เช่น diltiazem, erythromycin, fluconazole, grapefruit juice, verapamil
- P-glycoprotein inhibitors เช่น cyclosporine, ranolazine ทำให้ระดับ colchicine เพิ่มขึ้น

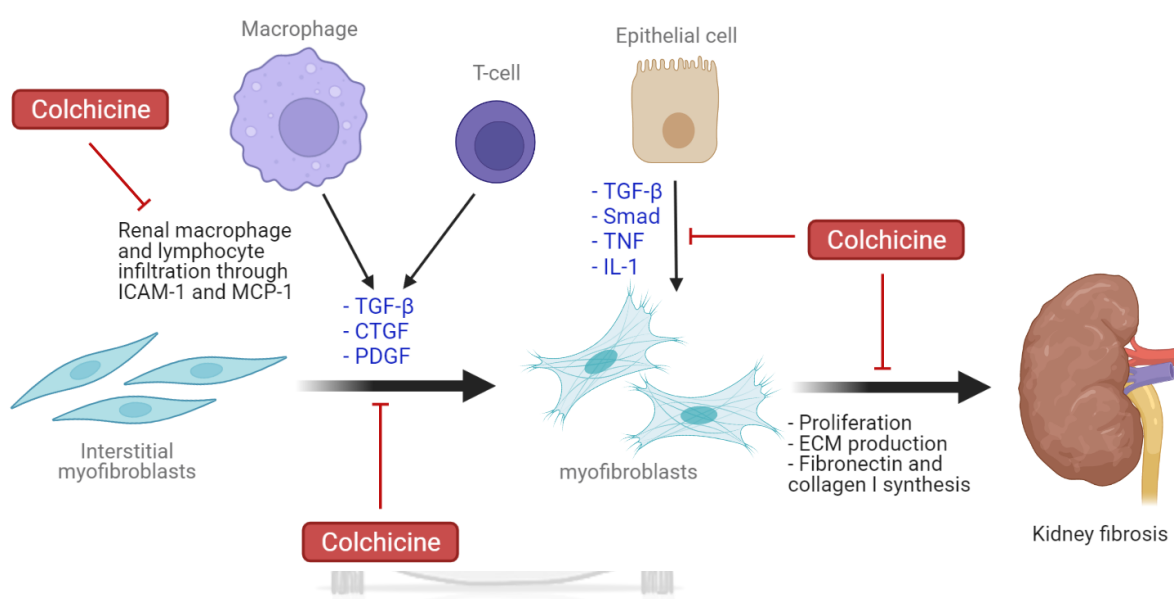
## 2.4 Colchicine และการชะลอไตเสื่อม

### Colchicine และการเกิดพังผืดในไต

Colchicine เป็นยาที่ถูกนำมาใช้รักษาโรคที่เกิดจากพังผืดหลายโรค เช่น โรคตับแข็ง โรคหนังแข็ง เป็นต้น โดย colchicine จะยับยั้งการเจริญเติบโตและการทำงานของเม็ดเลือดขาว ซึ่งมีการวิจัยในหนูทดลองพบว่า colchicine ลดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ นอกจากนี้ ยังมีการวิจัย พบว่า colchicine สามารถยับยั้งการแสดงออกของ TGF- $\beta$  mRNA, การ

หลัง TGF- $\beta$  และการสร้าง collagen จาก cultured renal fibroblast ได้ และ colchicine ยังสามารถยับยั้งการหลั่งของ fibronectin การเจริญเติบโตของเซลล์ fibroblast และกระตุ้นการทำงานของ tissue collagenase activity

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) เป็นส่วนหนึ่งของการเกิดพังผืดในไต ซึ่งการเปลี่ยนรูปร่างจาก endothelial cell ไปเป็น mesenchymal cell จำเป็นต้องอาศัยการทำงานของ fibroblast colchicine สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของ epithelial cell การสร้าง extracellular matrix และการทำงานของ fibroblast จึงน่าจะยับยั้งกระบวนการ EMT ได้<sup>(7)</sup>



รูปภาพที่ 2 แสดงกลไกการเกิดพังผืดในไตและกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine

ECM, extracellular matrix; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; MCP-1, monocyte chemoattractant protein; PDGF, platelet derived growth factor; transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7

จากกลไกการออกฤทธิ์ที่สามารถลดการอักเสบ และลด fibrosis ได้ สรุปตามรูปที่ 2 จึงเป็นที่มาของการพยายามนำ colchicine มาใช้ชะลอการเกิดไตเสื่อมเรื้อรังในโรคไตหลายโรค โดยส่วนใหญ่เป็นการวิจัยในสัตว์ทดลอง พบว่า colchicine สามารถลด pro-inflammatory, pro-fibrotic cytokine และการเกิด interstitial fibrosis นอกจากนี้ ยังสามารถเพิ่มระดับ serum creatinine ในสัตว์ทดลองที่จำลองให้เป็นโรคไตชนิดต่างๆ



### ตัวอย่างการวิจัยในสัตว์ทดลอง

ในปีค.ศ.1990 McClurkin et al ได้ทำการทดลองนำกระต่ายที่ให้ anti-GBM antibody เพื่อจำลองให้เกิด glomerulosclerosis หลังจากนั้น แบ่งกระต่ายเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ colchicine และกลุ่มที่ไม่ได้ colchicine พบว่า กลุ่มที่ได้รับ colchicine จะมี interstitial fibrosis น้อยกว่า และมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ colchicine<sup>(13)</sup>

หลังจากนั้นมีการศึกษาหลายการศึกษาในหนูที่มีภาวะ cyclosporin toxicity<sup>(14, 15)</sup> ซึ่งเป็นการจำลองให้เกิดพังผืดในไต พบว่า กลุ่มที่ได้ colchicine มี tubular atrophy และ interstitial fibrosis น้อยกว่า มีการแสดงออกของ TGF- $\beta$  น้อยกว่า มีการตายของเซลล์น้อยกว่า และทำให้ serum creatinine ลดลงได้ นอกจากนี้ยังมีระดับของ serum malonyldialdehyde น้อยกว่าซึ่งแสดงถึงการเกิด oxidative stress ที่น้อยกว่า

ในหนูทดลองที่จำลองการทำปลูกถ่ายไต มีการศึกษาพบว่า colchicine สามารถลดการเกิด allograft rejection ได้ โดยผู้วิจัยได้ให้ colchicine intraperitoneum 2 ชั่วโมงก่อนทำปลูกถ่ายไต และให้ยาต่อหลังปลูกไต พบว่าหนูที่ได้ colchicine มี graft survival มากกว่ากลุ่มควบคุม<sup>(16)</sup> นอกจากนี้ มีงานวิจัยที่ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine ต่อ allograft พบว่า colchicine ยับยั้งการตอบสนองของ T-cell โดยพบว่า ค่า mixed lymphocyte response (MLR) ลดลง การสร้าง cytotoxic T lymphocyte และ cytotoxic T cell effector ทำงานลดลง งานวิจัยนี้ยังได้นำหนูที่ได้รับ colchicine มาศึกษา พบว่า graft จากหนูที่ได้รับ colchicine มี mononuclear cell สะสมน้อยกว่า และมีการติดสีของ immunoglobulin M, C3 และ fibrin น้อยกว่าหนูที่ไม่ได้รับ colchicine แล้วเกิด allograft rejection<sup>(17)</sup>

ใน diabetic nephropathy มีการศึกษาในหนูที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1<sup>(18)</sup> พบว่า colchicine สามารถลด albuminuria, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ซึ่งเป็น cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของ macrophage, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรวมตัวของ macrophage นอกจากนี้ยังสามารถลดการสร้าง extracellular matrix และลดการเกิด diabetes-induced podocyte depletion ในหนูที่เป็นเบาหวานได้

นอกจากนี้ มีการศึกษาในหนูที่จำลองให้เกิด hypertensive chronic kidney disease<sup>(19)</sup> พบว่า colchicine ยับยั้งการกระตุ้นระบบ RhoA ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง matrix, ยับยั้งการทำงานของ TGF และยับยั้งการสร้าง matrix proteins collagen I, fibronectin, connective tissue

growth factor (CTGF) และยังคงปริมาณ lymphocyte และ macrophage ที่เข้าไปสะสมบริเวณเนื้อเยื่อไตด้วย

ล่าสุด Maryam et al ได้ศึกษาหนูที่จำลองให้เกิด acute kidney injury (AKI) และ chronic kidney disease (CKD) model ผ่านการผูกเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงทั้งสองข้างชั่วคราวแล้วปล่อยให้เลือดไปเลี้ยงตามเดิม ซึ่งจะทำให้มี ischemic reperfusion injury หลังจากนั้น 7 วัน จึงผ่าตัดไตออก 1 ข้าง เพื่อศึกษา CKD model ต่อ พบว่าหนูที่ได้ colchicine ก่อนเกิด AKI จะมีการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ colchicine อย่างไรก็ตาม พบว่ากลุ่มที่ได้ colchicine มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวในเนื้อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ colchicine และเมื่อติดตามต่อที่ 28 วัน พบว่า colchicine ไม่สามารถป้องกันการเกิด interstitial fibrosis ได้<sup>(20)</sup>

### การวิจัยในมนุษย์

Ozdemir et al<sup>(21)</sup> ได้ศึกษา case-control study ในผู้ป่วย amyloidosis จาก familial Mediterranean fever ที่ได้ปลูกถ่ายไต 25 ราย พบว่าเมื่อเจาะชิ้นเนื้อไตที่ 1, 2 และ 3 ปีหลังการปลูกถ่ายไต กลุ่มที่ได้ colchicine มี interstitial fibrosis น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็น amyloidosis และไม่ได้รับ colchicine นอกจากนี้ ยังพบว่า graft survival rate ของกลุ่มที่ได้รับ colchicine ยังสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ colchicine โดยกลุ่ม colchicine มี graft survival rate ที่ 1,2 และ 3 ปี เท่ากับ 96%, 92% และ 80% ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ colchicine มี graft survival rate ที่ 1,2 และ 3 ปี เท่ากับ 96%, 88% และ 60% ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็น case-control study ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นนอกจาก colchicine ที่ส่งผลกับ interstitial fibrosis และ graft function ได้

## 2.5 การประเมินการเกิดพังผืดในไต

ปัจจุบัน ยังมีข้อจำกัดในการวัดปริมาณ renal fibrosis ให้แม่นยำ<sup>(22)</sup> โดยการเจาะชิ้นเนื้อไตเป็นวิธีหลักในการประเมิน fibrosis สามารถให้ข้อมูลทั้งสาเหตุของโรคไตเสื่อมเรื้อรังและประเมินความรุนแรงของโรคได้ แต่มีข้อเสียคือ เป็นวิธีที่ invasive อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังเจาะไต เช่น เลือดออก ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น และข้อมูลที่ได้ อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของไตทั้งหมดได้ นอกจากนี้ การเจาะซ้ำหลายครั้ง ทำให้เกิด scar ซึ่งรบกวนต่อการแปลผล ทำให้มีการพยายามค้นหาวิธีที่ประเมิน renal fibrosis โดยไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อไต ได้แก่ การประเมินทางรังสีวิทยา และการใช้ biomarker จากทั้งปัสสาวะและเลือดมาแทน

## การประเมินทางรังสีวิทยา<sup>(23)</sup>

### ➤ Ultrasound

มีข้อมูลว่าการตรวจ ultrasound เพื่อวัด cortical stiffness สามารถใช้ประเมินพังผืดในไตได้ เช่น shear wave elastography, real-time elastography, doppler sonography และ ultrasound corticomedullary strain อย่างไรก็ตาม พบว่าผลการศึกษามีความหลากหลาย และการตรวจวิธีนี้จะถูกรบกวนได้ง่ายจากปัจจัยภายนอก เช่น ความดันโลหิตสูง ขนาดของไต การออกแรงที่ transducer นอกจากนี้ ยังมี intra- และ interobserver variability ได้สูง

### ➤ Magnetic resonance imaging (MRI)

- T1 mapping เป็นการแสดงภาพโดยประมาณผลผ่าน T1 relaxation time ซึ่งสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของไตต่างๆ เช่น การอักเสบ เนื้อเยื่อไขมัน หรือการเกิดพังผืด โดยเริ่มมีการศึกษาในมนุษย์แล้วพบว่าค่า T1 จะสัมพันธ์กับการทำงานของไตทั้งไต native และไตที่ปลูกถ่าย
- Renal blood oxygenation level dependent (BOLD) MRI เป็นการวัดปริมาณการใช้ oxygen ของเนื้อเยื่อไต ซึ่งพยาธิสภาพที่ต่างกัน จะมีการใช้ oxygen ไม่เท่ากัน ซึ่งในมนุษย์ การใช้ BOLD-MRI สัมพันธ์กับการทำงานของไตแต่ไม่สัมพันธ์กับ histopathology ในผู้ป่วยที่เป็นไตเสื่อมจากเบาหวาน
- Diffusion-weighted imaging (DWI) เป็นการวัดการเคลื่อนที่แบบ Brownian ของโมเลกุลน้ำในเนื้อเยื่อต่างๆ โดยแสดงผลเป็นค่า apparent diffusion coefficient (ADC) ซึ่งในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง ค่า ADC ที่ลดลง จะสัมพันธ์กับพังผืดในไตที่เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มี standardized protocol ชัดเจนในการตรวจ และมีปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า ADC เช่น ปริมาณน้ำในร่างกาย ค่า magnetic field strength, ประเภทของ MR sequence เป็นต้น ในปัจจุบัน มีการใช้ค่าความแตกต่างระหว่าง cortical และ medullary ADC เรียกว่าค่า delta ADC เพื่อลดผลที่เกิดจากปัจจัยรบกวนดังกล่าวมา ซึ่งมีการศึกษาพบว่า delta ADC สัมพันธ์กับพังผืดในไตของทั้งสัตว์ทดลองและผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตาม ยังอาจต้องศึกษาต่อไปในขนาดประชากรที่มากขึ้น

### การประเมินด้วยตัวบ่งชี้ (biomarkers)

นอกจากการตรวจทาง imaging ก็ยังมีการหา biomarker ทั้งจากในเลือดและปัสสาวะมาใช้ประเมินพังผืดในไตดังที่สรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของตัวบ่งชี้ (biomarker) ที่มีการศึกษาว่าสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไต  
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่<sup>(23)</sup>)

| ชนิดของตัวบ่งชี้                      | Biomarker    | ความสัมพันธ์   |
|---------------------------------------|--------------|--|
| Profibrotic และ structural proteins   | PIIINP       | สัมพันธ์กับพังผืดในไตและการดำเนินโรคของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง                             |
|                                       | Periostin    | สัมพันธ์กับ eGFR   |
|                                       | TGF-beta     | สัมพันธ์กับการทำงานของไต   |
|                                       | BMP-7        | ทำนายการทำงานของไต   |
| Proinflammatory และ oxidative markers | CCL2 (MCP-1) | ทำนายการเกิดพังผืดในไตและการลดลงของ eGFR ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต                           |
|                                       | MMPs         | สัมพันธ์กับพังผืดในไต  |
|                                       | TNF receptor | สัมพันธ์กับพังผืดในไตและการทำงานของไตที่ลดลง   |
|                                       | VDBP         | สัมพันธ์กับการสะสมของ collagen ในหนูและ albuminuria และ tubular damage marker ในมนุษย์ |
| Filtered proteins                     | RBP          | สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไตในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังและไตที่ถูกปลูกถ่าย            |
| miRNAs                                | miRNAs       | สัมพันธ์กับพังผืดในไต  |

BMP = bone morphogenetic protein; CCL2 = chemokine (C-C motif) ligand 2; CKD = chronic kidney disease; miRNAs = microribonucleic acids; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; MMPs = matrix metalloproteinases; PIIINP = procollagen type III amino-terminal propeptide; RBP = retinol binding protein; TGF = transforming growth factor; TIMPs = tissue inhibitors of metalloproteinases; TNF = tumor necrosis factor; VDBP = vitamin D binding protein

โดยมี systematic review<sup>(24)</sup> รวบรวมการศึกษาที่วัด biomarker เทียบกับผลจากการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อประเมินการเกิดพังผืดในไต และพยากรณ์ renal outcome พบว่ามี biomarker ที่ค่อนข้างน่าเชื่อถือ คือมี correlation  $r > 0.40$  หรือ AUC  $> 0.65$  ได้แก่

- (1) Transforming growth factor-beta1 (TGF- $\beta$ 1) จาก 3 การศึกษา พบว่า urine TGF- $\beta$  มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไตจากการเจาะชิ้นเนื้อไต ( $r = 0.6$ ,  $p < 0.001$ ) และสามารถชี้วินิจฉัยพังผืดในไตที่  $> 5\%$  ได้ (AUC=0.9) นอกจากนั้น ยัง

- พบว่า ระดับ TGF- $\beta$  ที่สูง สัมพันธ์กับ renal outcome ใน biopsy proven chronic allograft nephropathy ที่ 5 ปี, obstructive uropathy และ type II DM
- (2) Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) จากการศึกษาหนึ่ง พบว่า MMP-2 มีความสัมพันธ์กับ renal biopsy ใน ANCA vasculitis ( $r=0.41$ ) และอีก 2 การศึกษา พบว่าระดับ MMP-2 ที่สูง สัมพันธ์กับ eGFR ที่ลดลง ทั้งในคนไข้ CKD และ non-CKD โดยการศึกษาหนึ่ง พบว่า คนไข้ที่มี MMP-2 สูง มีโอกาสที่ eGFR จะลดลงมากกว่าคนไข้ที่มี MMP-2 ต่ำกว่าถึง 2.5 เท่า
- (3) Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) จากการศึกษาหนึ่งในคนไข้โรค lupus nephritis พบว่า urine MCP-1 สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในไตจากการเจาะชิ้นเนื้อไต โดยมี AUC = 0.66 และอีกการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไป 2-7 ปี คนที่มีระดับ urine และ blood MCP-1 สูง จะมี eGFR ลดลง และ doubling serum creatinine มากกว่า

### ➤ Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$  เป็น cytokine ชนิดหนึ่งในกลุ่ม dimeric polypeptide growth factor ซึ่ง cytokine ในกลุ่มนี้ จะมีลักษณะเหมือนกันคือมีหมู่ cysteine ซึ่งจะมี intramolecular disulfide bonds ผ่านการเชื่อมหมู่ cysteine สองหมู่ด้วยกัน TGF- $\beta$  ถูกสร้างมาจากเซลล์ทุกชนิดในร่างกาย ไม่ว่าจะเป็น epithelial, endothelial, hematopoietic, neuronal และ connective-tissue cells ในขณะเดียวกัน ทุกเซลล์ก็มี receptor สำหรับการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย TGF- $\beta$  โดย TGF- $\beta$  ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตและเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ การเจริญของ embryo การซ่อมแซมบาดแผล และการเจริญของเส้นเลือด (angiogenesis) และการตายของเซลล์ (apoptosis)<sup>(25)</sup>

TGF- $\beta$  มีทั้งหมด 3 isoforms ได้แก่ TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 และ TGF- $\beta$ 3 โดยแต่ละ isoform จะถูกสร้างจากยีนคนละตำแหน่ง และมีผลต่อเซลล์ต่างกันไป TGF- $\beta$ 1 mRNA พบบริเวณ endothelial, hematopoietic และ connective-tissue cells; TGF- $\beta$ 2 mRNA พบบริเวณ epithelial และ neuronal cells และ TGF- $\beta$ 3 mRNA พบบริเวณ mesenchymal cells ส่วนในไตนั้น TGF- $\beta$ 1 เป็น isoform ที่มีมากที่สุดและมีข้อมูลจากการศึกษามากที่สุด โดยในไตของมนุษย์ที่ปกติ จะมีการแสดงออกของ TGF- $\beta$ 1 ที่เซลล์ท่อไตเป็นหลัก ส่วน TGF- $\beta$ 2 และ TGF- $\beta$ 3 จะ

แสดงออกที่ podocyte เป็นหลัก อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า ในโรค diabetic nephropathy และ IgA nephropathy มีการแสดงออกของ TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 และ TGF- $\beta$ 3 ใน glomerulus มากขึ้น และการเพิ่มขึ้นของ TGF- $\beta$ 1 จะสัมพันธ์กับการเกิด glomerulonephritis และ glomerulosclerosis ที่รุนแรง<sup>(26)</sup>

TGF- $\beta$  มีความสำคัญและเกี่ยวข้องกับโรคหลายอย่าง เช่น ในระบบภูมิคุ้มกัน TGF- $\beta$  มีผลทำให้เกิดได้ทั้งภาวะ inflammation และ immunosuppression ขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อม, ในโรคมะเร็ง พบว่า TGF- $\beta$  สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกได้ในระยะแรก อย่างไรก็ตามพบว่า TGF- $\beta$  จะกระตุ้นให้เนื้องอกโตและกระจายไปตามอวัยวะต่างๆในระยะท้าย, นอกจากนี้ ยังพบว่า TGF- $\beta$  เกี่ยวข้องกับโรคอื่นๆอีกมาก เช่น pulmonary fibrosis, cirrhosis, glomerulosclerosis, Crohn's disease, scleroderma, chronic graft-vs-host disease (GVHD) รวมทั้งการความผิดปกติของ TGF- $\beta$  ที่น้อยเกินไป ก็เกี่ยวข้องกับ autoimmune disease ด้วย<sup>(27)</sup>

### TGF- $\beta$ and chronic kidney disease

TGF- $\beta$  เป็น profibrotic cytokine ที่สำคัญในการเกิดพังผืดในไต เมื่อมี TGF- $\beta$  กระตุ้นผ่าน TGF- $\beta$  receptor จะเกิดการส่งสัญญาณต่อไปที่ Smad และ non-Smad-dependent ในเซลล์ ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการ transcript ยีนที่สร้างโปรตีนเกี่ยวกับการสร้าง extracellular matrix ดังที่กล่าวไปแล้ว

ระดับของ urine TGF- $\beta$ 1 สัมพันธ์กับระดับ proteinuria, การเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังและ histological lesion ในหลายการศึกษา<sup>(28)</sup> เช่น ในการศึกษาของ Hiroaki et al.<sup>(29)</sup>พบว่า ระดับ urinary TGF- $\beta$ 1 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย diabetic nephropathy มากกว่าอาสาสมัครที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน และผู้ป่วย diabetic nephropathy ที่ผลชิ้นเนื้อเจาะไตมี severe mesangial proliferation ที่มากกว่า (class II-IV) ก็มีระดับ TGF- $\beta$ 1 ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มี mesangial proliferation น้อย (class 0-I) การศึกษาของ Wong et al.<sup>(30)</sup>ได้เปรียบเทียบ baseline serum TGF- $\beta$ 1 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เกิด major renal outcome (มีค่า creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่า, ได้รับการบำบัดทดแทนไตและเสียชีวิตจากโรคไต) กับผู้ป่วยที่ไม่เกิด major renal outcome พบว่า baseline TGF- $\beta$ 1 ในกลุ่มที่เกิด major renal outcome มีค่าสูงกว่า นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย idiopathic membranous nephropathy พบว่า มีระดับ urinary TGF- $\beta$ 1 สูง

กว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ไม่เป็นโรค โดยระดับ urinary TGF- $\beta$ 1 สัมพันธ์กับปริมาณ interstitial inflammation ในชิ้นเนื้อเยื่อไต และสัมพันธ์กับปริมาณ interstitial fibrosis และ sclerosis index ในชิ้นเนื้อเยื่อไตที่ 1 ปีให้หลัง<sup>(31)</sup> ส่วนการศึกษาของ Sasianti พบว่า ในผู้ป่วย lupus nephritis ระดับ urine TGF- $\beta$ 1 สัมพันธ์กับ chronicity index จากการเจาะชิ้นเนื้อไต และมี specificity 84% และ specificity 85% ในการวินิจฉัย lupus nephritis ที่มี chronicity index  $\geq 4$ <sup>(32)</sup> นอกจากนี้ การศึกษาของ Ekrikpo et al ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย HIV พบว่าระดับ urine TGF- $\beta$ 1Cr ratio ของผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง (eGFR CKD-EPI = 56.1 (41.9-75.1) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคไตเสื่อมเรื้อรัง (eGFR CKD-EPI = 97.6 (78.3-113.3) mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) อย่างมีนัยสำคัญ (4.8 [2.0-11.5] vs 2.9 [1.2-2.5] mg/mmol ตามลำดับ) นอกจากนี้ ยังสัมพันธ์กับระยะของโรคไตเสื่อมเรื้อรังด้วย<sup>(33)</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่พบว่าระดับ TGF- $\beta$ 1 ลดลงหลังการรักษา เช่น ใน membranous nephropathy ที่ได้ยากดภูมิ และใน diabetic nephropathy และ IgA nephropathy ที่ได้ ACEI/ARBs เป็นต้น<sup>(28)</sup>

### ข้อจำกัดในการตรวจ TGF- $\beta$

- urine TGF- $\beta$ 1 มีระดับสูงขึ้นได้ในโรคอื่นๆ ได้แก่ กลุ่มมะเร็ง เช่น transitional cell carcinoma<sup>(34)</sup>, hepatocellular carcinoma<sup>(35, 36)</sup>, advanced squamous cell carcinoma of head and neck<sup>(37)</sup>, disseminated breast cancer<sup>(38)</sup> และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะในเด็ก<sup>(39)</sup>
- การตรวจมีขั้นตอนซับซ้อน ต้องทำหลังได้สิ่งส่งตรวจทันที หรือหากต้องการตรวจภายหลัง ต้องปั่น centrifuge แล้วเก็บแยกที่อุณหภูมิต่ำกว่า -20 c หลังจากนั้น จึงทำการกระบวนการ activation เพื่อกระตุ้นให้ latent TGF- $\beta$ 1 เป็น immunoreactive form
- ยังไม่มีค่า cut off เพื่อใช้วินิจฉัยโรค

### ➤ Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

MCP-1 หรืออีกชื่อหนึ่งคือ CC motif chemokine ligand-2 (CCL2) เป็น cytokine สำคัญในกลุ่ม chemotactic cytokine (chemokines) มีบทบาทในการควบคุมการเคลื่อนที่ของ monocyte, macrophage, T cell และ basophils โดยในไตนั้น MCP-1 ถูกสร้างได้ทั้งจาก

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของระดับ uMCP-1 กับโรคไตชนิดต่างๆ

*uMCP-1, urine monocyte chemoattractant protein-1; uEGF, urine epidermal growth factor*

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 40

| โรค/ภาวะ                                   | ความสัมพันธ์   |
|--|--|
| Crescentic GN จาก ANCA และ IgA nephropathy | - ระดับ uMCP-1 สัมพันธ์กับ crescents และการตอบสนองต่อ corticosteroid ลดลง  |
| IgA nephropathy                            | - ระดับ uMCP-1 สูงกว่ากลุ่มควบคุม<br>- ระดับ uEGF/uMCP-1 ratio ที่ลดลงสัมพันธ์กับ histopathology ที่รุนแรงและ renal survival ที่ลดลง   |
| Lupus nephritis                            | - ระดับ uMCP-1 สูงกว่ากลุ่มควบคุม  |
| ANCA-associated vasculitis                 | - uMCP-1 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี active renal vasculitis และลดลงในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิ<br>- uMCP-1 ทำนายการเกิดโรคซ้ำ<br>- uMCP-1 และ CRP เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดในการแบ่งระหว่างโรคกำเริบและโรคสงบ   |
| Diabetic nephropathy                       | - uMCP-1 สัมพันธ์กับ diabetic nephropathy ระยะท้าย<br>- uMCP-1 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี macroalbuminuria และสัมพันธ์กับอัตราการลดลงของ eGFR ที่ 6 ปี<br>- uEGF/uMCP-1 ratio ทำนาย eGFR ได้<br>- uEGF/uMCP-1 ratio ที่ลดลงสัมพันธ์กับการเกิด diabetic kidney disease |
| FSGS                                       | - มีการแสดงออกของ MCP-1 mRNA มากขึ้น   |
| Obstructive uropathy                       | - ระดับ uMCP-1 ที่สูงขึ้นแปรผกผันกับการทำงานของไต และจะลดลงเมื่อทำ pyeloplasty   |
| Inherited Fanconi syndrome                 | - มีระดับ uMCP-1 เพิ่มขึ้น   |
| ADPKD                                      | - uMCP-1 สัมพันธ์กับระดับ serum creatinine<br>- uMCP-1 สัมพันธ์กับ total kidney volume<br>- uMCP-1 เพิ่มขึ้นมากกว่าประชากรที่ไม่เป็นโรค และพบว่าลดลงเมื่อรักษาด้วย tolvaptan<br>- uMCP-1 สัมพันธ์กับอัตราการลดลงของ eGFR ต่อปี                                     |



glomerular mesangial cell, tubular cell, podocyte และ infiltrating leukocyte โดยจะถูกสร้างเมื่อมีสิ่งกระตุ้น เช่น inflammatory cytokine, immune complex, metabolic factors (glucose, glycation end products) และ danger-associated molecular patterns (DAMPs)

มีการศึกษาพบว่า MCP-1 ที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือมีการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้หลายระบบ ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ COVID-19 การติดเชื้อไวรัส โรคเบาหวาน โรคในระบบประสาท เช่น Alzheimer's disease, Parkinsonism, Epilepsy, multiple sclerosis โรคในระบบหลอดเลือดและหัวใจ เช่น โรคเส้นเลือดสมองตีบ โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ โรคในระบบกระดูกและข้อ เช่น osteoarthritis, rheumatoid arthritis และโรคมะเร็ง เป็นต้น<sup>(40)</sup>

ในแง่ของโรคไต มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง urine MCP-1 และโรคไตหลายโรค ได้แก่ ANCA-associated vasculitis, diabetic nephropathy, IgA nephropathy, obstructive uropathy และ ADPKD พบว่า urine MCP-1 มีความสัมพันธ์กับ disease activity, การทำงานของไต และพยากรณ์โรค ดังตารางที่ 2<sup>(41)</sup>

#### ข้อจำกัดในการตรวจ urine MCP-1

แม้ว่ามีการศึกษาจำนวนมากที่พบว่า urine MCP-1 สัมพันธ์กับการอักเสบในไตและโรคไตเสื่อมเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่ตรวจพบว่า urine MCP-1 อาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไต เช่น Alzheimer's disease<sup>(42)</sup>, renal cell carcinoma<sup>(43)</sup> เป็นต้น

#### ➤ Matrix metalloproteinase (MMP)

MMP เป็น zinc-containing endopeptidase ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการย่อยสลายและปรับโครงสร้างของ extracellular matrix นอกจากนี้ ยังควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์และการเกาะตัวของเซลล์ โดย MMP แบ่งเป็น 6 กลุ่มตาม substrate ที่ย่อยสลายได้ โดย MMP-2 อยู่ในกลุ่ม gelatinases ซึ่งสามารถตัดสาย denature collagen (gelatins) และ laminin ได้ พบว่าเมื่อเกิด renal fibrosis จะมีสร้าง MMP-2 มากขึ้น จากการกระตุ้นหลายทาง ได้แก่ TGF- $\beta$ /Smad signal pathway, P38MAPK and Notch signal pathways นอกจากนี้ tubular epithelial cell ที่เกิด hypoxia ก็สามารถกระตุ้นการสร้าง MMP-2 ได้<sup>(44)</sup>

มีการศึกษาที่พบว่า MMP-2 มีความสัมพันธ์กับโรคไต เช่น ใน diabetic nephropathy มี urine MMP-2 เพิ่มขึ้น หรือใน primary glomerulonephritis เช่น IgA nephropathy, FSGS, membranous nephropathy พบว่า plasma MMP-2 เพิ่มขึ้น<sup>(45)</sup>

## 2.6 การประเมินภาวะอักเสบในโรคไตเสื่อมเรื้อรัง

เนื่องจากภาวะอักเสบเป็นปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้เกิดพังผืดในไต และเป็นกลไกหนึ่งที่สามารถถูกยับยั้งด้วย colchicine โดยมีการศึกษาความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้ต่างๆเพื่อใช้ประเมินภาวะอักเสบในโรคไตเสื่อมเรื้อรัง ทั้งตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) และตัวบ่งชี้อื่นๆ ดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4 ตามลำดับ



ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) กับโรคไตเสื่อมเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง<sup>(46)</sup> และ<sup>(47)</sup>)

### ความสัมพันธ์กับโรคไตเสื่อมเรื้อรัง

|  |   |
|--|---|
| <b>C-reactive protein (CRP)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ CRP ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงเร็วกว่า<sup>(48, 49)</sup></li> <li>- ระดับ CRP สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเสื่อมเรื้อรังในคน African American<sup>(50)</sup></li> <li>- ผู้สูงอายุที่มี metabolic syndrome และระดับ CRP สูง มีความเสี่ยงของการเกิด CKD เพิ่มขึ้น<sup>(51)</sup></li> <li>- ระดับ CRP ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับ microalbuminuria ในผู้ป่วย essential hypertension ที่ไม่ได้รับการรักษา<sup>(49)</sup></li> </ul> |
| <b>Pentraxin-3 (PTX3)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับ eGFR ที่ต่ำลง และสามารถทำนายการเกิด CKD ในผู้สูงอายุได้<sup>(52)</sup></li> <li>- ระดับ PTX3 สูงขึ้นในกลุ่ม CKD เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>(53)</sup></li> </ul>  |
| <b>Interleukin-18 (IL-18)</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ serum และ urinary IL-18 สัมพันธ์กับ podocyte damage, peritubular dysfunction และ albuminuria และแปรผกผันกับ eGFR<sup>(54)</sup></li> <li>- ระดับ urinary IL-18 สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR และอาจช่วยในการตรวจหาการเปลี่ยนแปลง eGFR<sup>(55)</sup></li> </ul>   |
| <b>Interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor (TNF)-<math>\alpha</math></b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ TNF-<math>\alpha</math> ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับ eGFR ที่ลดลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง<sup>(56)</sup></li> <li>- IL-6, TNF-<math>\alpha</math> เพิ่มขึ้นในกลุ่ม advanced CKD<sup>(57)</sup></li> </ul>   |
| <b>Growth differentiation factor (GDF)-15</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ GDF-15 สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อ CKD progression ที่เพิ่มขึ้น<sup>(58)</sup></li> <li>- ระดับ GDF-15 ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการทำงานของไตลดลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี microalbuminuria และสัมพันธ์กับ all-cause mortality<sup>(59)</sup></li> <li>- ระดับ GDF-15 สัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิด CKD progression<sup>(60)</sup></li> <li>- ระดับ GDF-15 เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย CKD และแปรผกผันกับ eGFR<sup>(61)</sup></li> </ul>    |

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรังอื่นๆและโรคไตเสื่อมเรื้อรัง

| ความสัมพันธ์กับโรคไตเสื่อมเรื้อรัง          |   |
|---|---|
| <b>WBC count</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- WBC count มีความสัมพันธ์กับ albumin excretion rate<sup>(62)</sup></li> <li>- WBC fraction มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของ diabetic nephropathy และผู้ที่มี total WBC count, neutrophil fraction, neutrophil-to-lymphocyte ratio สูง และ lymphocyte fraction ต่ำ จะมีอัตราการการทำงานของไตลดลงมากกว่า<sup>(63)</sup></li> </ul>   |
| <b>Neutrophil count</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrophil count สัมพันธ์กับอัตราการดำเนินโรคของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง<sup>(64)</sup></li> </ul>  |
| <b>Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- กลุ่มที่มี NLR <math>\geq 3</math> มีอัตราการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มที่มี NLR <math>&lt; 3</math> (2.6 +/- 1.6 และ 5.4 +/- 3.3 ml/min/year ตามลำดับ P &lt; 001)<sup>(65)</sup></li> <li>- ระดับ NLR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังที่มี proteinuria<sup>(66)</sup></li> <li>- กลุ่มที่มี diabetic nephropathy มีค่า NLR สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น<sup>(67)</sup></li> <li>- กลุ่มที่มี NLR สูง จะมี composite renal outcome (ESKD ที่ต้องเริ่มบำบัดทดแทนไตและการเสียชีวิต) มากกว่า<sup>(68)</sup></li> <li>- ระดับ NLR สัมพันธ์กับ interstitial fibrosis/tubular atrophy ในผู้ป่วย IgA nephropathy<sup>(69)</sup></li> <li>- ระดับ NLR เป็นตัวบ่งชี้ระดับการอักเสบได้ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง โดยมีปัจจัยที่ส่งผลต่อค่า NLR คือ อายุ, ความดัน systolic, hyperuricemia, UACR ที่สูงขึ้น และระยะของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง<sup>(70)</sup></li> </ul> |
| <b>Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ระดับ PLR เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มี proteinuria<sup>(66)</sup></li> </ul>  |
| <b>Mean platelet volume (MPV)</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- กลุ่มที่มี diabetic nephropathy มีค่า MPV สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น<sup>(67)</sup></li> </ul>   |

## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย

- Single center, double-blind, placebo-controlled randomized control trial

### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

#### ประชากร

##### ประชากรเป้าหมาย (Target population)

- ผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง

##### ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

- ผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรัง ระยะที่ 3-4 ที่มารักษาที่รพ.จุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. อายุ  $\geq 18$  ปี และไม่เกิน 85 ปี
2. มีภาวะไตเสื่อมเรื้อรังตามนิยามของ KDIGO ระยะที่ 3-4 (estimated GFR จาก Thai GFR equation เท่ากับ 15-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีภาวะ acute kidney injury ภายใน 1 เดือนก่อน randomization
2. ได้รับยา colchicine ภายใน 3 เดือนก่อน randomization
3. เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
4. เป็นผู้ป่วยโรคไตที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน
5. หญิงตั้งครรภ์ ให้นมบุตร หรือไม่สามารถคุมกำเนิดระหว่างเข้าร่วมงานวิจัยได้
6. เป็นโรคตับแข็ง หรือมีภาวะตับอักเสบ กำหนดให้ค่า Aspartate transaminase (AST) และ Alanine aminotransferase (ALT) ไม่เกิน 5 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper normal limit)
7. มีภาวะถ่ายเหลวเรื้อรัง หรือเป็นโรคที่อาจมีภาวะถ่ายเหลว เช่น irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease
8. เป็นโรคกลุ่ม neuromuscular disease

9. เป็นโรคกลุ่ม hematologic disease หรือมี complete blood count ผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
    - Hemoglobin < 10 g/dL
    - White blood cell (WBC) count < 3,000 × 10<sup>9</sup>/L
    - Platelet < 100,000 × 10<sup>9</sup>/L
  10. มีประวัติเป็นโรคมะเร็งหรือเป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาอยู่ หรือไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ภายใน 3 ปีก่อนการ randomization
  11. ได้รับยาที่เป็น strong CYP3A4 หรือ P-glycoprotein inhibitors เช่น Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazole, Ketoconazole, Nelfinavir, Ritonavir, cyclosporin
  12. แพ้ยา colchicine
  13. ติดเชื้อ COVID-19 ในระหว่างร่วมวิจัยหรือ 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมวิจัย
- หมายเหตุ ผู้ร่วมวิจัยสามารถรับวัคซีน COVID-19 ได้ระหว่างที่ร่วมวิจัย โดยไม่ถือว่าเป็น exclusion ของการวิจัย เนื่องจากผู้วิจัยคิดว่าไม่น่ามีผลกับ outcome

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{[Mean_t - Mean_c]^2}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.1$$

$$Z_{\alpha/2} \text{ (two-tailed)} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 1.28$$

เนื่องจากปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาที่วัดผล primary outcome เป็น urine TGF- $\beta$ 1 ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง จึงใช้ค่าอ้างอิงเพื่อคำนวณ sample size จากการศึกษา randomized controlled trial หนึ่งที่มีการเก็บ urine TGF- $\beta$ 1 เป็น outcome โดยในการศึกษาดังกล่าว ศึกษาผลของ losartan เทียบกับ placebo ในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูงที่มี albuminuria<sup>(71)</sup>

$$\sigma = \text{standard deviation of log-transformed urine TGF-}\beta\text{1}$$

= log (tolerance factor)

เนื่องจาก tolerance factor คือ antilog ของ standard deviation of log-transformed parameter

$$\begin{aligned} \text{Mean}_t &= \text{mean of log-transformed urine TGF-}\beta\text{1 in treatment group} \\ &= \log (\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in treatment group}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Mean}_c &= \text{mean of log-transformed urine TGF-}\beta\text{1 in control group} \\ &= \log (\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in control group}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Mean}_t - \text{Mean}_c &= \log (\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in treatment group}) \\ &\quad - \log (\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in control group}) \end{aligned}$$

$$= \log \left( \frac{\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in treatment group}}{\text{geometric mean of urine TGF-}\beta\text{1 in control group}} \right)$$

จากการศึกษาดังกล่าว<sup>(71)</sup> urinary TGF- $\beta$ 1 มี tolerance factor 1.2<sup>‡</sup>

$$\text{ดังนั้น } \sigma = \log (1.2) = 0.0792$$

หากกำหนดให้ effect size ของ colchicine เมื่อเทียบกับ losartan ต่างกันไม่เกิน 20%

$$\begin{aligned} \text{Mean}_t - \text{Mean}_c &= \log (0.8) \\ &= 0.0969 \end{aligned}$$

แทนค่าในสูตร  $n$  (per group) = 15

ตั้งสมมติฐานว่ามี dropout rate 25% ดังนั้น คำนวณ  $n$  (per group) = 20

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

การคัดกรองผู้เข้าร่วมวิจัย (Enrollment)

ผู้วิจัยรวบรวมผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3-4 จากแผนกผู้ป่วยนอกคลินิกอายุรกรรมและคลินิกอายุรกรรมโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์โดยประเมินประวัติการรักษา โรคประจำตัวและยาที่ได้รับทั้งหมดตาม inclusion และ exclusion criteria ดังกล่าว หลังจากนั้นจึงให้ข้อมูลรายละเอียดในการวิจัย หากผู้เข้าร่วมวิจัยสนใจจึงทำการขอ inform consent

### การสุ่มแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย (Randomization and blinding)

เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมวิจัย จึงทำการ randomize ผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับ colchicine และกลุ่มที่ได้รับ placebo ด้วยอัตราส่วน 1:1 โดยการ randomization ใช้วิธี computer-based block-of-4 randomization หลังจากนั้นซองยา (sealed envelope) ของทั้งสองกลุ่ม จะถูกกำหนดหมายเลขและเก็บไว้ที่ผู้ช่วยวิจัยซึ่งเป็นบุคคลที่สาม (concealed) โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้วิจัยซึ่งเป็นแพทย์ที่ตรวจรักษาผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้ยาใด (double-blinded) เมื่อผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย จะได้รับยาวิจัยตามหมายเลขตามลำดับ

### ยาที่ใช้ในการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยา colchicine (0.6 mg) หรือ placebo ให้รับประทาน 1 เม็ด หลังอาหารเช้า วันเว้นวัน (ในคนไข้ที่มีการทำงานของไตปกติ ขนาดยาที่ใช้รักษาโรค เช่น โรคเก๊าต์ จะอยู่ที่ 0.6-1.2 mg/day แต่ในผู้ป่วยโรคไตเสื่อมระยะที่ 3-4 จะมีระดับยาเป็น 2 เท่าของคนที่มีการทำงานของไตปกติตามที่กล่าวไว้ในส่วนบททวนวรรณกรรม ผู้วิจัยจึงลดขนาดเหลือครึ่งหนึ่ง) ซึ่ง placebo ที่ถูกผลิตขึ้นที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์วิทยาลัย จะมีลักษณะรูปร่างขนาดและสีเหมือนยาจริง เมื่อสิ้นสุดงานวิจัย จะให้ผู้เข้าร่วมวิจัยนำยาที่เหลือมาคืนเพื่อนับเม็ดยา

ยาโรคประจำตัวอื่นของผู้เข้าร่วมวิจัย สามารถปรับได้ตามข้อบ่งชี้ ยกเว้นยากลุ่ม Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) blocker, sodium-glucose co-transporter (SGLT-2) inhibitor และ glucagon-like peptide (GLP)-1 agonist จะไม่อนุญาตให้ปรับขนาดยาในช่วงที่เข้าร่วมวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคำแนะนำว่า หากมียาใหม่หรือจำเป็นต้องนอนรพ. ให้แจ้งผู้วิจัยเพื่อพิจารณาเรื่องปฏิกริยาระหว่างยานั้นกับ colchicine

### ระยะเวลาในการวิจัย (study duration)

ปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ที่ได้รับ colchicine แล้ววัดผลด้วย urine TGF- $\beta$  แต่มีการศึกษาในหนูที่ทำให้เกิด unilateral ureteral obstruction นำมาให้ colchicine ขนาดต่างๆกัน (30, 60, 100 mcg/kg/day) นาน 7 วัน พบว่า TGF- $\beta$  expression ลดลง และ tubular damage และ interstitial fibrosis scores ก็ลดลง<sup>(72)</sup> นอกจากนี้ จะมีการศึกษาอื่นๆอื่น



ที่มีผลกับ urine TGF- $\beta$  เช่น การให้ losartan ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มี albuminuria นาน 4 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้ losartan มี urine TGF- $\beta$  ลดลงมากกว่ากลุ่ม placebo<sup>(71)</sup> และมีการศึกษาในผู้ป่วย crescentic glomerulonephritis พบว่า หลังได้ immunosuppressive agent นานอย่างน้อย 3 เดือน ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (renal function ดีขึ้น) ระดับ urine TGF มีค่าลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา<sup>(73)</sup>

ผู้วิจัยจึงเลือกระยะเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งคิดว่า colchicine น่าจะมีผลต่อระดับ urine TGF- $\beta$  และ renal fibrosis แล้ว

### กำหนดการวิจัย (Study schedule)

ระยะเวลาในการศึกษาคือ 12 สัปดาห์ โดยวันที่ randomization และที่ 12 สัปดาห์ ผู้ร่วมวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนยาทั้งหมดที่ได้รับ เจาะเลือด เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และเก็บปัสสาวะเพิ่มในวันที่มาตรวจที่โรงพยาบาล เพื่อส่ง urine TGF- $\beta$ 1 และ MCP-1 นอกจากนี้ ที่ 4 สัปดาห์และ 8 สัปดาห์ ผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปติดตามอาการและผลข้างเคียง ทบทวนวิธีใช้ยา และทบทวนยาที่ได้รับเพิ่มเติมระหว่างเข้าร่วมวิจัย

### ตัวแปรที่ทำการศึกษา

- ข้อมูลทั่วไป
  - อายุ, เพศ
  - โรคประจำตัว สาเหตุของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง
  - ประวัติการสูบบุหรี่
  - ประวัติการแพ้ยา
- ชนิดและขนาดของยาที่ใช้
- การตรวจร่างกาย ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ความดันโลหิต systolic, diastolic ซีพจรและอื่นๆ
- ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
  - Urine TGF- $\beta$ 1 รายงานในหน่วย pg/mgCr
  - Urine MCP-1 รายงานในหน่วย pg/mgCr
  - Urine analysis, spot urine for microalbumin-to-creatinine ratio, 24-hour urine for protein, creatinine, urea
  - Blood for C-reactive protein

- Blood for urea, creatinine, electrolyte, Creatinine phosphokinase (CPK), complete blood count, liver function test, albumin, blood sugar, lipid profile, uric acid

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

- ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนยา และเก็บรวบรวมผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้งสองกลุ่ม เก็บข้อมูลจากระบบปฏิบัติการ HIS หลังจากนั้น ทำการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวมข้อมูลเอง
- การเก็บปัสสาวะ จะมี 2 ส่วนคือ
  - 24-hour urine ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเริ่มเก็บปัสสาวะก่อนที่จะมารพ. 24 ชั่วโมง โดยเช้าวันก่อนมารพ. ให้ปัสสาวะทิ้งไป หลังจากนั้นจึงเริ่มเก็บใส่แกลลอนทุกครั้งจนถึงหลังตื่นนอนของเช้าวันที่มารพ.
  - Spot urine ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเก็บปัสสาวะที่รพ. เข้าของวันที่มาตรวจ โดยใช้เป็น second หรือ third morning void เพื่อส่ง urine TGF- $\beta$ 1 และ urine MCP-1
- การตรวจ urine biomarker ทำโดยเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการในหน่วยโรคไต รพ.จุฬาลงกรณ์
  - **การตรวจ Urine TGF- $\beta$ 1** ทำโดยแบ่งปัสสาวะมา 4.0 mL และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 °c เมื่อจะตรวจ จึงละลายสิ่งส่งตรวจ นำไปผ่านตัวกรอง และ centrifuge ด้วยความเร็ว 6,500 rpm นาน 60 นาที<sup>(74)</sup> หลังจากนั้นตรวจด้วย monoclonal antibody โดยวิธี solid-phase ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) จาก commercial kit (Quantikine kit for Human TGF-b1 Immunoassay; R&D Systems) โดยมีค่า intra-assay coefficient 3.4% และ interassay coefficient 8.4%) ค่า mean minimum detectable dose (MDD) คือ 1.7 pg/ml
  - **การตรวจ Urine MCP-1** ทำโดยแบ่งปัสสาวะมา 4.0 mL และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -80 °c เมื่อจะตรวจจึงละลายสิ่งส่งตรวจ และนำไปตรวจด้วยวิธี solid-phase ELISA เช่นเดียวกัน โดยใช้ commercial kit (Quantikine ELISA for human CCL2/MCP-1 immunoassay; R&D Systems) โดยมีค่า intra-assay coefficient 4.2% และ inter-assay coefficient 5.9% ค่า mean minimum detectable dose (MDD) คือ 4.61 pg/ml

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) นำเสนอข้อมูลข้อมูลในรูปแบบของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) หากข้อมูลเป็น non-parametric data จะนำเสนอในรูปแบบ median  $\pm$  interquartile range หรืออาจเป็น log transformed data
- เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณในกลุ่มที่ได้รับ colchicine กับ control โดยใช้ unpaired T-test และรายงาน treatment effect ในรูปแบบ mean, 95% confidence interval แต่หากข้อมูลเป็น non-parametric data จะใช้ Mann-Whitney test ในการเปรียบเทียบข้อมูล
- ข้อมูลจากทั้งสองกลุ่มจะถูกวิเคราะห์โดย intention-to-treat analysis
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22



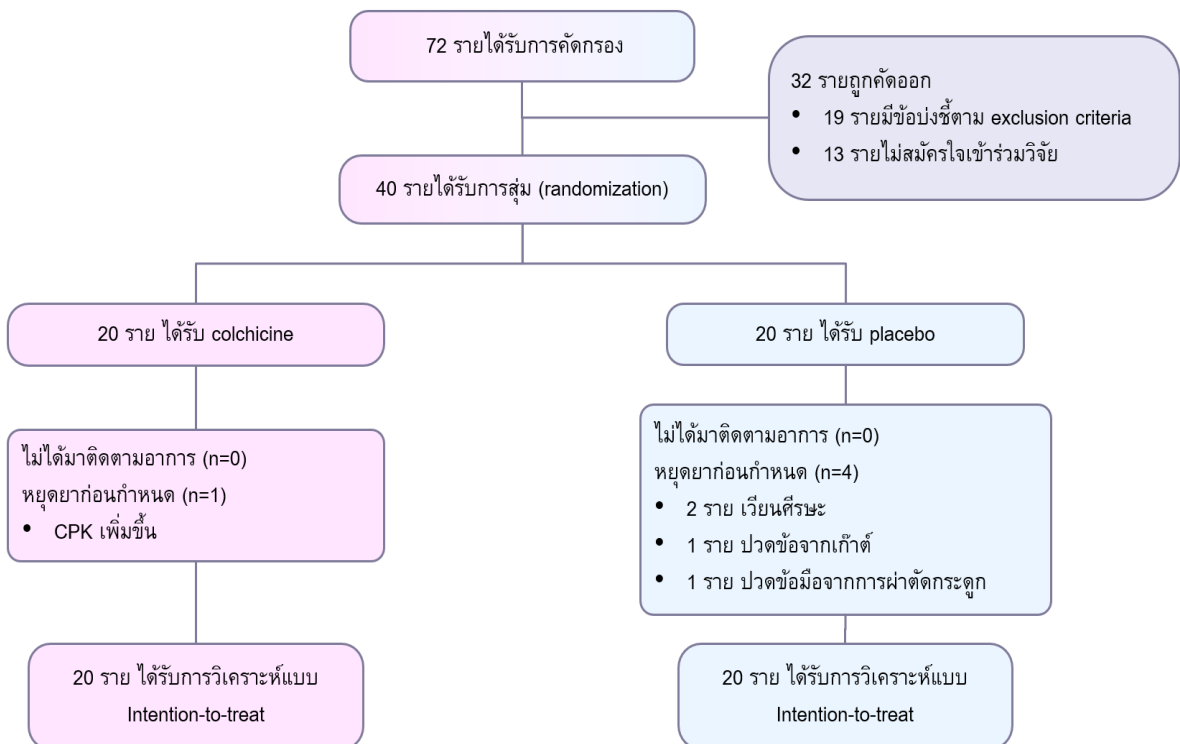
## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 การคัดเลือก แบ่งกลุ่มและติดตามประชากรในการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่ถูกคัดกรองทั้งหมด 72 ราย โดย 19 รายมีข้อบ่งชี้ตาม exclusion criteria และ 13 รายไม่สมัครใจเข้าร่วมวิจัย จึงมีผู้ที่เข้าร่วมวิจัยและได้รับการสุ่ม (randomization) ทั้งหมด 40 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ colchicine 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับ placebo 20 ราย

ในกลุ่มที่ได้รับ colchicine มีผู้ที่ต้องหยุดยาก่อนกำหนด 1 ราย เนื่องจากมีค่า CPK เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีอาการ (หยุดยาวันที่ 17 หลังได้รับยา) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ placebo มีผู้ที่ต้องหยุดยาก่อนกำหนด 4 ราย โดยมีผู้ที่มีอาการเวียนศีรษะ รู้สึกไม่สบายตัว 2 ราย (หยุดยาวันที่ 8 และ 20 หลังได้รับยา) มีผู้ที่ปวดข้อเข่าและข้อเท้า ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเก๊าต์ และจำเป็นต้องได้ colchicine (หยุดยาวันที่ 20 หลังได้รับยา) และมีผู้ที่ปวดข้อมือ ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็นข้ออักเสบจากผลึกเก๊าต์ และภายหลัง ตรวจเพิ่มเติมพบว่าเกิดจาก non-union bone ที่เคยผ่าตัดกระดูกในอดีต (หยุดยาวันที่ 26 หลังได้รับยา)



รูปภาพที่ 3 แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการคัดกรอง การสุ่ม และการติดตาม

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย 40 รายมาติดตามอาการที่ 12 สัปดาห์ครบทุกราย ข้อมูลทั้งหมดจะถูกนำไปวิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis ระยะเวลาเฉลี่ยในการมาติดตามอาการ คือ 92.9 วัน

#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo มีความใกล้เคียงกัน โดยผู้เข้าร่วมวิจัยมีอายุเฉลี่ย 65.9 ปี มีเพศชาย 24 ราย (60%) มีโรคประจำตัวดังนี้ เบาหวาน 21 ราย (52.5%), ความดันโลหิตสูง 36 ราย (90%), โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ 4 ราย (10%) และเคยเป็นโรคเส้นเลือดสมอง 3 ราย (7.5%) ส่วนโรคไตเสื่อมเรื้อรัง พบว่ามีไตเสื่อมระยะที่ 3 รวม 32 ราย และ ระยะที่ 4 รวม 4 ราย มีผู้ที่ยังสูบบุหรี่อยู่ 2 ราย (5%) ยาที่ใช้ประจำ มีผู้ที่ได้ RAAS blocker 34 ราย (85%), SGLT-2 inhibitor 7 ราย (17.5%) และ GLP-1 agonist 5 ราย (12.5%)

ข้อมูลเรื่องการทำงานของไต พบว่าในกลุ่ม colchicine มีการทำงานของไตต่ำกว่า และมีค่า urine albumin-to-creatinine ratio สูงกว่ากลุ่ม placebo เล็กน้อย กล่าวคือ กลุ่ม colchicine มีค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ serum creatinine เท่ากับ  $1.77 \pm 0.51$  mg/dL และ eGFR เท่ากับ  $37.74 \pm 10.79$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม placebo มีค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ serum creatinine เท่ากับ  $1.67 \pm 0.41$  mg/dL และ eGFR เท่ากับ  $40.60 \pm 10.91$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ตามลำดับ กลุ่ม colchicine มีค่ากลางของ (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25-75) ของ urine albumin-to-creatinine ratio เท่ากับ 202.4 (27.8 - 1250.9) mg/gCr และกลุ่ม placebo มีค่ากลาง (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25-75) ของ urine albumin-to-creatinine ratio เท่ากับ 130.7 (39.4 - 351.5) mg/gCr

ข้อมูลเรื่อง urine biomarker พบว่า ในกลุ่ม colchicine และ placebo มีค่ากลาง (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25-75) ของ urine TGF เท่ากับ 4.08 (2.13 - 6.89) และ 2.26 (1.01 - 4.92) pg/mgCr ตามลำดับ ในขณะที่ค่า urine MCP-1 นั้น ในกลุ่ม colchicine และ placebo มีค่ากลาง (เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25-75) ของ urine MCP-1 เท่ากับ 138.83 (73.34 - 178.77) และ 77.96 (64.61 - 96.55) pg/mgCr ตามลำดับ

ข้อมูลพื้นฐานทั้งหมดแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 5 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

|   | Colchicine (n=20)       | Placebo (n=20)        |
|---|-------------------------|-----------------------|
| Age – years   | 65.25±13.48             | 66.65±12.95           |
| Male sex – no. (%)                                  | 13 (65%)                | 11 (55%)              |
| Etiology of CKD – no (%)                            |                         |                       |
| - Diabetic nephropathy                              | 8 (40%)                 | 11 (55%)              |
| - Hypertensive nephropathy                          | 4 (20%)                 | 5 (25%)               |
| - Obstructive nephropathy                           | 0                       | 1 (5%)                |
| - Chronic glomerulonephritis                        | 1 (5%)                  | 2 (10%)               |
| - Polycystic kidney disease                         | 1 (5%)                  | 0                     |
| - Single kidney                                     | 4 (20%)                 | 0                     |
| - Unknown   | 3 (15%)                 | 1 (25%)               |
| Comorbidities – no (%)                              |                         |                       |
| - Diabetes mellitus                                 | 10 (50%)                | 11 (55%)              |
| - Hypertension                                      | 18 (90%)                | 18 (90%)              |
| - Dyslipidemia                                      | 17 (85%)                | 14 (70%)              |
| - Chronic coronary syndrome                         | 2 (10%)                 | 2 (10%)               |
| - History of stroke or TIA                          | 0                       | 3 (15%)               |
| Current smoking – no (%)                            | 1 (5%)                  | 1 (5%)                |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )                | 25.77                   | 27.99                 |
| Concomitant drugs – no (%)                          |                         |                       |
| - ACEi/ARBs   | 17 (85%)                | 17 (85%)              |
| - SGLT-2 inhibitors                                 | 2 (10%)                 | 5 (25%)               |
| - GLP-1 agonist                                     | 2 (10%)                 | 3 (15%)               |
| Stage of CKD – no (%)                               |                         |                       |
| - CKD stage 3                                       | 16                      | 16                    |
| - CKD stage 4                                       | 4                       | 4                     |
| Serum creatinine – mg/ml                            | 1.77 ± 0.51             | 1.67 ± 0.41           |
| eGFR – mL/min/1.73 m <sup>2</sup>                   | 37.74 ± 10.79           | 40.60 ± 10.91         |
| Urine albumin-to-creatinine ratio <sup>†</sup>      | 202.4 (27.8 - 1250.9)   | 130.7 (39.4 - 351.5)  |
| Urine albumin-to-creatinine ratio category – no (%) |                         |                       |
| - <30   | 5 (25%)                 | 3 (15%)               |
| - 30 to <300  | 6 (30%)                 | 11 (55%)              |
| - ≥300  | 9 (45%)                 | 6 (30%)               |
| Urine TGF-β1 in pg/mgCr <sup>†</sup>                | 4.08 (2.13 - 6.89)      | 2.26 (1.01 - 4.93)    |
| Urine MCP-1 in pg/mgCr <sup>†</sup>                 | 138.83 (73.34 - 178.77) | 77.96 (64.61 - 96.55) |

ข้อมูลแสดงผลในรูป Mean ± SD; <sup>†</sup>ข้อมูลแสดงผลในรูป Median (IQR)

### 4.3 ผลลัพธ์ (outcomes)

#### 4.3.1 Primary outcome

หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ ไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของ urine TGF- $\beta$ 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo โดยค่ากลาง(เปอร์เซนไทล์ที่ 25-75) ของการเปลี่ยนแปลง urine TGF- $\beta$ 1 ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo คือ -1.24 (-3.38 ถึง -0.07) pg/mgCr และ -0.46 (-1.80 ถึง 0.62) pg/mgCr ตามลำดับ (P=0.41)

ตารางที่ 6 แสดงผลลัพธ์ (Primary และ secondary efficacy outcomes)

|   | Colchicine (n=20)         | Placebo (n=20)           | P-value |
|---|---------------------------|--------------------------|---------|
| <b>Primary outcome (change in)</b>                        |                           |                          |         |
| - Urine TGF- $\beta$ 1 (pg/mgCr) <sup>†</sup>             | -1.24 (-3.38 to -0.07)    | -0.46 (-1.80 to 0.62)    | 0.41    |
| <b>Secondary outcomes (change in)</b>                     |                           |                          |         |
| - Urine MCP-1 (pg/mgCr) <sup>†</sup>                      | 20.04 (4.83 to 77.62)     | -5.27 (-25.07 to 14.55)  | 0.038   |
| - Urine albumin-to-creatinine ratio <sup>†</sup> (mg/gCr) | -24.71 (-117.72 to 16.53) | -11.57 (-71.52 to 77.95) | 0.55    |
| - 24-hour urine protein (mg/day) <sup>†</sup>             | -20.22 (-216.75 to 49.88) | 10.05 (-43.30 to 61.40)  | 0.22    |
| - Serum creatinine (mg/dL)                                | 0.08 $\pm$ 0.19           | 0.06 $\pm$ 0.18          | 0.84    |
| - eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )                       | -1.59 $\pm$ 4.25          | -1.33 $\pm$ 4.02         | 0.84    |
| - C-reactive protein (mg/L) <sup>†</sup>                  | -0.25 (-0.70 to 0.08)     | -0.02 (-0.76 to 0.675)   | 0.57    |
| - WBC count (x10 <sup>6</sup> /L)                         | -598.5 $\pm$ 731.4        | 122.1 $\pm$ 640.1        | 0.002   |
| - Absolute neutrophil count (x10 <sup>6</sup> /L)         | -626.3 $\pm$ 644.7        | 240.5 $\pm$ 541.9        | 0.001   |
| - Neutrophil-to-lymphocyte                                | -0.380 $\pm$ 0.692        | 0.215 $\pm$ 0.582        | .006    |
| - Hemoglobin level (g/dL)                                 | 0.09 $\pm$ 0.63           | -0.14 $\pm$ 0.68         | 0.28    |
| - Platelet count (x10 <sup>6</sup> /L)                    | -5,600 $\pm$ 28,577       | 13,000 $\pm$ 26,608      | 0.04    |
| - Platelet-to-lymphocyte count                            | -1,092 $\pm$ 2,054        | 1,203 $\pm$ 2301         | 0.002   |

ข้อมูลแสดงผลในรูปแบบ Mean  $\pm$  SD; <sup>†</sup>ข้อมูลแสดงผลในรูปแบบ Median (IQR)

### 4.3.2 Secondary efficacy outcomes

#### Urine MCP-1

พบว่าในกลุ่ม colchicine มีการเพิ่มขึ้นของ urine MCP-1 มากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่ากลาง(เปอร์เซนไทล์ที่ 25-75) ของการเปลี่ยนแปลง urine MCP-1 ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo คือ 20.04 (4.83 ถึง 77.62) pg/mgCr และ -5.27 (-25.07 ถึง 14.55) pg/mgCr ตามลำดับ (P=0.038)

#### ตัวบ่งชี้การทำงานของไต

หลังได้ยา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การทำงานของไตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo ได้แก่ ค่า serum creatinine, eGFR, urine-to-albumin ratio และ 24-hour urine protein โดยค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง serum creatinine ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo คือ  $0.08 \pm 0.19$  mg/dL และ  $-0.06 \pm 0.18$  mg/dL ตามลำดับ (P=0.84) ส่วนค่ากลาง(เปอร์เซนไทล์ที่ 25-75) ของการเปลี่ยนแปลง urine-to-albumin ratio ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo คือ -24.71 (-117.72 to 16.53) และ -11.57 (-71.52 to 77.95) mg/gCr ตามลำดับ (P=0.55)

#### ตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรัง

พบว่าในกลุ่ม colchicine มีการลดลงของ WBC, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet count และ platelet-to-lymphocyte ratio มากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง WBC ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo เท่ากับ  $-598.5 \pm 731.4 \times 10^6/L$  และ  $122.1 \pm 640.1 \times 10^6/L$  ตามลำดับ (P=0.002), ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง absolute neutrophil count ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo เท่ากับ  $-626.3 \pm 644.7 \times 10^6/L$  และ  $240.5 \pm 541.9 \times 10^6/L$  ตามลำดับ (P<0.001), ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง neutrophil-to-lymphocyte ratio ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo เท่ากับ  $-0.380 \pm 0.692$  และ  $0.215 \pm 0.582$  ตามลำดับ (P=0.006), ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง platelet count ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo เท่ากับ  $-5,600 \pm 28,577 \times 10^6/L$  และ  $13,000 \pm 26,608 \times 10^6/L$  ตามลำดับ (P=0.04) และ ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการเปลี่ยนแปลง platelet-to-lymphocyte ratio ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo เท่ากับ  $-1,092 \pm 2,054 \times 10^6/L$  และ  $1,203 \pm 2,301 \times 10^6/L$  ตามลำดับ (P=0.002) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลง C-reactive protein



ระหว่างสองกลุ่ม โดยค่ากลาง(เปอร์เซ็นต์ที่ 25-75) ของการเปลี่ยนแปลง C-reactive protein ในกลุ่ม colchicine และกลุ่ม placebo คือ -0.25 (-0.70 to 0.08) และ -0.02 (-0.76 to 0.675) mg/L ตามลำดับ (P=0.57)

ตารางที่ 7 แสดงผลลัพธ์เรื่องผลข้างเคียง (Safety outcomes)

|                                      | Colchicine (N=20) | Placebo (N=20) |
|--------------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>Gastrointestinal system (no.)</b> | 6                 | 4              |
| - Diarrhea                           | 1                 | 3              |
| - Abdominal discomfort               | 3                 | 1              |
| - Nausea                             | 2                 | 0              |
| <b>Musculoskeletal system (no.)</b>  | 6                 | 4              |
| - Myalgia                            | 1                 | 0              |
| - Cramp                              | 0                 | 0              |
| - Change in CPK                      |                   |                |
| - 2-5 times ULN                      | 5                 | 4              |
| - >5 times ULN                       | 0                 | 0              |
| <b>Hematologic system (no.)</b>      | 0                 | 0              |
| - Anemia                             | 0                 | 0              |
| - Leukopenia                         | 0                 | 0              |
| - Neutropenia                        | 0                 | 0              |
| - Thrombocytopenia                   | 0                 | 0              |
| <b>Others (no.)</b>                  |                   |                |
| - Dizziness                          | 0                 | 3              |
| - Dyspnea                            | 0                 | 1              |
| - Edema                              | 0                 | 1              |
| - Hematuria                          | 1                 | 0              |
| <b>Laboratory measurement</b>        |                   |                |
| Change in CPK (U/L)                  | 47.9 (104.9)      | 79.5 (168.7)   |
| <b>Change in liver enzyme</b>        |                   |                |
| - Aspartate aminotransferase (IU/L)  | 1.1 (5.5)         | 2.3 (8.9)      |
| - Alanine transaminase (IU/L)        | -0.2 (8.4)        | 1.3 (7.3)      |
| - Alkaline phosphatase (IU/L)        | -1.1 (13.8)       | 3.8 (33.2)     |
| - Total bilirubin (mg/dL)            | 0.02 (0.21)       | 0.01 (0.13)    |
| - Indirect bilirubin (mg/dL)         | 0.002 (0.07)      | 0.01 (0.06)    |

### 4.3.3 Secondary safety outcomes

มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นในกลุ่ม colchicine ทั้งหมด 9 ราย และในกลุ่ม placebo ทั้งหมด 11 ราย รวมเป็น 20 ราย (คิดเป็น 50%) หากนับผลข้างเคียงที่อาจเกี่ยวข้องกับ colchicine เท่านั้น ในกลุ่ม colchicine จะมี 8 ราย และกลุ่ม placebo มี 6 ราย รวมเป็น 14 ราย (คิดเป็น 35%) ไม่มีผู้ใดที่มีผลข้างเคียงรุนแรง ต้องนอนโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต

หากแยกอาการตามระบบต่างๆ พบว่าในกลุ่ม colchicine จะมีผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่ม placebo เล็กน้อย (6 รายและ 4 รายตามลำดับ) ซึ่งมักเป็นอาการคลื่นไส้และอึดแน่นท้อง ในระบบกล้ามเนื้อ พบว่าในกลุ่ม colchicine มีผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่ม placebo เล็กน้อย โดยในกลุ่ม colchicine 1 รายมีปวดเมื่อยกล้ามเนื้อแต่ไม่มีค่า CPK ผิดปกติ และมีอีก 5 รายที่มีค่า CPK เพิ่มขึ้น 2-5 เท่าของค่าปกติ ในขณะที่กลุ่ม placebo มีค่า CPK เพิ่มขึ้น 2-5 เท่าของค่าปกติ ทั้งหมด 4 ราย ผู้ร่วมวิจัยที่มีค่า CPK เพิ่มขึ้น ไม่มีผู้ใดมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหรือมี electrolyte ผิดปกติ ในระบบโลหิตวิทยานั้น ไม่มีผู้ใดที่มีปัญหา anemia, leukopenia, neutropenia หรือ thrombocytopenia รวมทั้งผลปฏิบัติการวิทยาของทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่ได้มีความแตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นค่า liver enzyme, bilirubin, CPK, electrolyte, uric acid, blood sugar, lipid profile

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็น double-blinded RCT แรกที่ศึกษาผลของ colchicine เทียบกับ placebo ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 โดยวัดผล primary outcome เรื่องการชะลอไตเสื่อมจาก urine TGF- $\beta$ 1 ซึ่งเป็น surrogate marker ของการเกิดพังผืดในไต ติดตามนาน 12 สัปดาห์ มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 40 ราย มีค่าเฉลี่ย eGFR เท่ากับ 39.17 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> พบว่าหลังได้ยา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ TGF- $\beta$ 1 แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน secondary outcome พบว่าตัวบ่งชี้การทำงานของไต ได้แก่ serum creatinine, eGFR, urine-to-albumin ratio และ 24-hour urine protein ไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่พบว่ากลุ่ม colchicine มีการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรังลดลงมากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ WBC, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet count และ platelet-to-lymphocyte count อย่างไรก็ตาม พบว่าในกลุ่ม colchicine กลับพบว่ามีความค่า urine MCP-1 เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลข้างเคียงนั้น พบว่าโดยรวมไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม แต่ในกลุ่ม colchicine พบผลข้างเคียงเรื่องระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ อาการคลื่นไส้และอึดแน่นท้อง และระบบกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่ม placebo เล็กน้อย

#### อภิปรายผล

ผลการวิจัยฉบับนี้มีความใกล้เคียงกับ RCT ที่เพิ่งตีพิมพ์ในปีค.ศ.2021 ซึ่งเป็นการศึกษาผลของ colchicine ในการชะลอการเกิด overt nephropathy ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี microalbuminuria (UACR 30-300 mg/gCr) ติดตามนาน 36 เดือน มีผู้เข้าร่วมวิจัย 160 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม colchicine ซึ่งได้รับ colchicine 0.5 mg ต่อวัน 80 ราย และกลุ่ม placebo 80 ราย ประชากรในการศึกษานี้จะต่างจากการศึกษาของผู้วิจัยในแง่ของสาเหตุของโรคไต โดยในการศึกษานี้จะเป็นเบาหวานทั้งหมด และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการทำงานของไตที่ดีกว่า กล่าวคือค่าเฉลี่ยของ eGFR ในการศึกษานี้อยู่ที่ประมาณ 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> และมี albuminuria น้อยกว่า คือ UACR ประมาณ 40-50 mg/gCr ผลการศึกษานั้น พบว่า การเกิด overt nephropathy ไม่ได้แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม colchicine และ placebo นอกจากนี้ ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ eGFR และ albuminuria ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม พบว่า colchicine สามารถลด neutrophil-related chronic inflammation (NRCI) parameter ได้แก่ high-sensitivity C-reactive protein, WBC

counts, neutrophil counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลข้างเคียง พบว่าไม่ได้แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มไม่ว่าจะเป็นผลข้างเคียงทางเดินอาหาร การติดเชื้อหรือผลข้างเคียงทางระบบประสาท<sup>(75)</sup>

ผู้วิจัยได้สันนิษฐานสาเหตุของผลการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของ urine TGF- $\beta$ 1 หลังให้ colchicine ที่เป็นไปได้ คือ

1) การศึกษานี้คิดขนาดประชากรที่เข้าร่วมวิจัยจากการศึกษาที่ให้ losartan แล้ววัดผลเป็น urine TGF- $\beta$ 1 ซึ่งผู้วิจัยตั้ง effect size ไว้ค่อนข้างสูงคือ ไม่นต่ำกว่า 20% เนื่องจาก colchicine มีผลข้างเคียงมากกว่า losartan ซึ่งในความเป็นจริงแล้ว colchicine อาจไม่ได้มีผลในการลด urine TGF- $\beta$ 1 ได้ถึง 20% จึงจำเป็นต้องใช้ขนาดประชากรมากกว่านี้ ในการตรวจ effect size ที่น้อยลง

2) ขนาดยา colchicine ที่ใช้ในการศึกษานั้นอาจน้อยไปหรือติดตามระยะเวลาสั้นไป โดยมีข้อมูลสนับสนุนคือ multicenter nested case-control study ซึ่งตีพิมพ์ในปีค.ศ.2022 นี้ Kim et al. ได้ศึกษาผลของ colchicine ต่อการเกิด CKD progression ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่มี hyperuricemia หรือเก๊าต์ โดยจับคู่ผู้ป่วยที่มี CKD progression 3,085 ราย (นิยามคือ มี eGFR ลดลง  $\geq 40\%$  จากเดิม หรือมีไตวายที่ต้องเริ่มบำบัดทดแทนไต) กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ colchicine 11,715 ราย มีระยะเวลาในการติดตามเฉลี่ย 2.4 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ cumulative dose ของ colchicine ตลอดการติดตาม  $\geq 90$  mg จะสัมพันธ์กับความเสี่ยงของ CKD progression ที่ลดลง (adjusted odds ratio 0.77)<sup>(76)</sup> อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาของเรา คำนวณ cumulative dose ของ colchicine ได้ประมาณ 27 mg ตลอดการติดตามประมาณ 90 วัน จึงอาจเป็นไปได้ที่ยังไม่เห็นผลของ colchicine ต่อการชะลอการดำเนินโรค

3) ผู้ที่เข้าร่วมวิจัยมีการใช้ยาได้แก่ RAAS blocker ค่อนข้างสูง คือ 85% ของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด นอกจากนี้ ยังมีผู้ใช้ SGLT2 inhibitors ประมาณ 15% ซึ่งยาทั้งสองกลุ่มนี้ เป็นยาที่มีงานวิจัยรับรองแล้วว่าสามารถลดการเกิดพังผืดในไตได้ ผลของ colchicine ต่อการชะลอไตเสื่อมเรื้อรังที่เพิ่มเติมจากยาทั้งสองกลุ่มนี้ จึงอาจเห็นได้ไม่ชัดเจน

ในการวิจัยฉบับนี้ พบว่ากลุ่ม colchicine มีการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรังลดลงมากกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ WBC, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio และ platelet count เหมือนกับงานวิจัยของ Wang et al.<sup>(75)</sup> อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยของ Wang et al พบการลดลงของ C-reactive protein แต่งานวิจัยของเรายังไม่พบความแตกต่างของ CRP ของทั้งสองกลุ่ม ซึ่งปัจจุบันมีงานวิจัยที่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวบ่งชี้เหล่านี้กับภาวะอักเสบและอัตราการดำเนินโรคของโรคไตเสื่อมเรื้อรังดังแสดงในบทบทวน

วรรณกรรม ซึ่งค่าตัวบ่งชี้เหล่านี้ที่ลดลงหลังได้ colchicine อาจแสดงถึงความสามารถของ colchicine ในการลดภาวะอักเสบเรื้อรังได้ และอาจนำไปสู่การชะลอการเกิดพังผืดในไตได้

อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงหนึ่งที่สำคัญของ colchicine คือการกดทำงานของไขกระดูก ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดในผู้ที่ได้รับ colchicine ขนาดสูงและได้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่ก็มีกรายงานผู้ป่วย 6 รายที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำแม้ว่าจะได้รับยาได้ขนาดปกติ (0.6-1.2 mg ต่อวัน)<sup>(77)</sup> โดยในระยะแรกของการเกิดพิษ จะเกิด leukocytosis และมีเม็ดเลือดขาวที่เป็น myeloid form มากขึ้น หลังจากนั้นจะเข้าภาวะพิษระยะที่ 2 เกิดการกดไขกระดูก มี lymphopenia, granulocytopenia, thrombocytopenia โดยมักเกิดมากที่สุดช่วง 4-8 วันหลังได้รับยา หลังจากนั้นจะเข้าสู่ระยะฟื้นฟู โดยมี rebound leukocytosis และเกร็ดเลือดกลับมาสู่ระดับปกติ<sup>(10)</sup> กลไกที่ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นเชื่อว่า colchicine อาจทำลายเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด รวมทั้งยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดขาวผ่าน direct toxicity อีกกลไกหนึ่งคือมีการขับยาออกน้อยลงจากภาวะไตวาย ตับวาย มีการใช้ยาที่มีปฏิกริยาร่วม มีการติดเชื้อไวรัสที่สามารถกดไขกระดูกได้ หรือมีการขาดวิตามิน B12<sup>(78)</sup> ดังนั้น ผลของงานวิจัยนี้ที่พบว่า มีเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดลง แต่ไม่พบการลดลงของ C-reactive protein แม้ว่าจะไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดมีภาวะ leukopenia, neutropenia หรือ thrombocytopenia แต่แนวโน้มที่ลดลงอาจเป็นผลของการได้รับ colchicine ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดโดยตรง ซึ่งการวัดระดับยาในเลือด การตรวจหาตัวบ่งชี้ภาวะอักเสบเพิ่มเติมหรือหากมีการเจาะชิ้นเนื้อไตและตรวจย้อม immunohistochemistry หากการเปลี่ยนแปลงของภาวะอักเสบในชิ้นเนื้อไตน่าจะช่วยให้ข้อมูลของผลของ colchicine ต่อภาวะอักเสบได้มากขึ้น

นอกจากนี้ การวิจัยนี้ยังตรวจพบว่ากลุ่มที่ได้รับ colchicine มีระดับ urine MCP-1 เพิ่มขึ้น ซึ่งผลออกมาตรงข้ามกับงานวิจัยในสัตว์ทดลองซึ่งพบว่า colchicine สามารถลด albuminuria, MCP-1 และ ICAM-1 ได้ โดยตั้งสมมติฐานที่ทำให้เกิดภาวะนี้ คือ 1) เป็นผลบวกวง หรือ alpha-error จากเทคนิคการตรวจ 2) MCP-1 เป็น cytokine ที่หลั่งออกจากเซลล์ที่มีการบาดเจ็บเพื่อเรียกเม็ดเลือดขาวมา ในที่นี้ เมื่อมีการอักเสบเรื้อรังที่ไต ขนาด colchicine ที่ให้ในการศึกษานี้ อาจยังไม่สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้ทั้งหมด นอกจากนี้ อาจมีเม็ดเลือดขาวบางส่วนที่ไม่สามารถเคลื่อนที่ออกจากบริเวณที่มีอาการอักเสบได้ จึงตรวจวัด urine MCP-1 ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ ไม่พบว่าในกลุ่ม colchicine และ placebo มีระดับ urine TGF- $\beta$  ที่แตกต่างกัน ซึ่งพอบอกได้ว่าการเกิดพังผืดในไตซึ่งเป็นกลไกสุดท้ายในการนำไปสู่การเกิดไตเสื่อมเรื้อรังไม่น่าแตกต่างกัน จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่า urine MCP-1 ที่เพิ่มเติมนี้ ส่งผลต่อการเกิดพังผืดในไตได้หรือไม่

ในแง่ของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น งานวิจัยนี้เป็น RCT แรกที่ศึกษาผลของ colchicine ในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง โดยในการศึกษานี้ใช้ขนาดยา colchicine 0.6 mg วันเว้นวัน พบว่าผลข้างเคียงระหว่างกลุ่ม colchicine และกลุ่มยาหลอกมีความใกล้เคียงกัน ในกลุ่ม colchicine มีผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารและระบบกล้ามเนื้อมากกว่ากลุ่มยาหลอกเล็กน้อยโดยไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแม้ว่าจะเป็น secondary outcome แต่ผลวิจัยนี้สามารถนำไปศึกษาต่อยอดในประชากรขนาดใหญ่ขึ้น และใช้ในการดูแลคนไข้ไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3 และ 4 ที่ต้องใช้ colchicine ได้

### จุดเด่นของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ double-blinded, randomized placebo-controlled trial ซึ่งข้อมูลพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มมีความใกล้เคียงกัน รูปแบบงานวิจัยมีการควบคุมการปรับยาที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ ได้แก่ ยาในกลุ่ม RAAS blocker, SGLT2 inhibitor และ GLP-1 agonist จึงสามารถลดการเกิด bias ในงานวิจัยได้ กลุ่มประชากรที่ศึกษาเป็นการศึกษาในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังระยะที่ 3-4 จากหลายสาเหตุ ประชากรส่วนใหญ่มี micro- และ macroalbuminuria ซึ่งคาดว่าจะมีการดำเนินโรคของการเกิดไตเสื่อมเรื้อรังได้มากและเป็นกลุ่มประชากรที่ยังไม่มีการศึกษามาก่อน นอกจากนี้ ยังได้มีการใช้ urine biomarker ประเมินการเกิดพังผืดและการอักเสบในไตหลังได้ colchicine เพื่อแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine

### จุดด้อยของการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีประชากรขนาดเล็ก เนื่องจากได้คำนวณขนาดประชากรตามการตั้ง effect size ที่มาก และมีระยะติดตามที่สั้นคือ 12 สัปดาห์ จึงอาจทำให้ไม่สามารถพบความแตกต่างได้นอกจากนี้ อาจต้องหา biomarker เพิ่มเติมเพื่อประเมินการเกิดพังผืดและการอักเสบในไตในผู้ป่วยที่ได้รับ colchicine อยู่

### ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ได้คำนวณขนาดประชากรไว้น้อยเนื่องจากตั้ง effect size ที่มาก อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ของงานวิจัยยังไม่สามารถพบความแตกต่างของกลุ่มที่ได้ colchicine และ placebo ซึ่งเป็นไปได้ว่า effect size ที่เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับ RAAs blocker อยู่แล้วอาจน้อยกว่านี้ การศึกษาต่อไปจึงน่าจะต้องเพิ่มประชากรและระยะเวลาในการศึกษาเพื่อเพิ่มความสามารถ (power) ในการตรวจพบความแตกต่างนี้

การวิจัยนี้ ยังพบว่า colchicine น่าจะมีผลเรื่องยับยั้งการอักเสบได้ในโรคไตเสื่อมเรื้อรัง จึงอาจเน้นเลือกประชากรที่มีภาวะหรือโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังบางโรคมาศึกษา เช่น กลุ่มที่มี albuminuria แล้ว หรือกลุ่ม chronic glomerulonephritis เป็นต้น

นอกจากนี้ ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบขนาดยา colchicine ที่มีผลชะลอการเกิดไตเสื่อมเรื้อรัง และขนาดยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรัง การศึกษาต่อไปจึงอาจมีการให้ยาในขนาดต่างๆกัน และเพิ่มการวัดระดับยาทั้งในเลือดและปัสสาวะ รวมทั้งเพิ่มเติม biomarker ที่จะช่วยให้ข้อมูลในแง่กลไกการออกฤทธิ์ต่อไตและเม็ดเลือดขาว เช่น urine matrix metalloproteinases (MMP), interleukin-6 หรือ tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  เป็นต้น



## บรรณานุกรม

1. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:341-50.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
3. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:684-96.
4. Ruiz-Ortega M, Lamas S, Ortiz A. Antifibrotic Agents for the Management of CKD: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022.
5. Lv W, Booz GW, Wang Y, Fan F, Roman RJ. Inflammation and renal fibrosis: Recent developments on key signaling molecules as potential therapeutic targets. *Eur J Pharmacol* 2018;820:65-76.
6. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015;128:461-70.
7. Solak Y, Siritopol D, Yildiz A, Yilmaz MI, Ortiz A, Covic A, et al. Colchicine in Renal Medicine: New Virtues of an Ancient Friend. *Blood Purif* 2017;43:125-35.
8. Wason S, Mount D, Faulkner R. Single-dose, open-label study of the differences in pharmacokinetics of colchicine in subjects with renal impairment, including end-stage renal disease. *Clin Drug Investig* 2014;34:845-55.
9. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:407-14.
10. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:143-55.
11. Stewart S, Yang KCK, Atkins K, Dalbeth N, Robinson PC. Adverse events during oral colchicine use: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2020;22:28.
12. Yaxley J, Yaxley W, Scott T. Safety and adverse effect profile of colchicine in



renal impairment: a systematic review of randomised trials. *J Renal Inj Prev* 2020;9:28.

13. McClurkin C, Jr., Phan SH, Hsu CH, Patel SR, Spicker JK, Kshirsagar AM, et al. Moderate protection of renal function and reduction of fibrosis by colchicine in a model of anti-GBM disease in the rabbit. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:257-65.

14. Disel U, Paydas S, Dogan A, Gulfiliz G, Yavuz S. Effect of colchicine on cyclosporine nephrotoxicity, reduction of TGF-beta overexpression, apoptosis, and oxidative damage: an experimental animal study. *Transplant Proc* 2004;36:1372-6.

15. Sabry A, El-Husseini A, Sheashaa H, Abdel-Shafy E, El-Dahshan K, Abdel-Rahim M, et al. Colchicine vs. omega-3 fatty acids for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity in Sprague Dawley rats: an experimental animal model. *Arch Med Res* 2006;37:933-40.

16. Ostermann D, Perico N, Imberti O, Barbui C, Bontempelli M, Remuzzi G. Colchicine allows prolonged survival of highly reactive renal allograft in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1294-9.

17. Akalin E, Hancock WW, Perico N, Remuzzi G, Imberti O, Carpenter CB, et al. Blocking cell microtubule assembly inhibits the alloimmune response in vitro and prolongs renal allograft survival by inhibition of Th1 and sparing of Th2 cell function in vivo. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1418-25.

18. Li JJ, Lee SH, Kim DK, Jin R, Jung DS, Kwak SJ, et al. Colchicine attenuates inflammatory cell infiltration and extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F200-9.

19. Guan T, Gao B, Chen G, Chen X, Janssen M, Uttarwar L, et al. Colchicine attenuates renal injury in a model of hypertensive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F1466-76.

20. El-Rashid M, Nguyen-Ngo D, Minhas N, Meijles DN, Li J, Ghimire K, et al. Repurposing of metformin and colchicine reveals differential modulation of acute and chronic kidney injury. *Sci Rep* 2020;10:21968.

21. Ozdemir BH, Ozdemir FN, Sezer S, Sar A, Haberal M. Does colchicine have an antifibrotic effect on development of interstitial fibrosis in renal allografts of recipients with familial Mediterranean fever? *Transplant Proc* 2006;38:473-6.

22. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting

the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:269-88.

23. Berchtold L, Friedli I, Vallee JP, Moll S, Martin PY, de Seigneux S. Diagnosis and assessment of renal fibrosis: the state of the art. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14442.

24. Mansour SG, Puthumana J, Coca SG, Gentry M, Parikh CR. Biomarkers for the detection of renal fibrosis and prediction of renal outcomes: a systematic review. *BMC Nephrol* 2017;18:72.

25. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-8.

26. Sureshababu A, Muhsin SA, Choi ME. TGF-beta signaling in the kidney: profibrotic and protective effects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;310:F596-F606.

27. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab Invest* 2007;87:1077-91.

28. Tsakas S, Goumenos DS. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1. *Am J Nephrol* 2006;26:186-93.

29. Sato H, Iwano M, Akai Y, Kurioka H, Kubo A, Yamaguchi T, et al. Increased excretion of urinary transforming growth factor beta 1 in patients with diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1998;18:490-4.

30. Wong MG, Perkovic V, Woodward M, Chalmers J, Li Q, Hillis GS, et al. Circulating bone morphogenetic protein-7 and transforming growth factor-beta1 are better predictors of renal end points in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2013;83:278-84.

31. Honkanen E, Teppo AM, Tornroth T, Groop PH, Gronhagen-Riska C. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2562-8.

32. Susianti H. Transforming growth factor b1 is better than a smooth muscle actin for the prediction of renal fibrosis in patients with nephritic lupus. *biomarkers and genomic medicine* 2015;7:25-30.

33. Ekrikpo UE, Okuku CN, Ajayi SO, Ayodele OE, Bello AK, Wonkam A, et al. Urinary Transforming Growth Factor-Beta 1 (uTGF-beta1) and Prevalent CKD Risk in HIV-Positive Patients in West Africa. *Kidney Int Rep* 2019;4:1698-704.

34. Chow NH, Liu HS, Chang CJ, Chi YC, Tzai TS, Li EI, et al. Urinary excretion of transforming growth factor-alpha in patients with transitional cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:2053-7.
35. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Urinary transforming growth factor-beta 1 in relation to serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:254-60.
36. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, Yang ML, Ho MS, Chang WY, et al. Elevated urinary transforming growth factor-beta1 level as a tumour marker and predictor of poor survival in cirrhotic hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76:244-50.
37. Fazekas-May M, Suen JY, Yeh YC, Yeh HW, Milligan LB. Investigation of urinary transforming growth factor alpha levels as tumor markers in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1990;12:411-6.
38. Stromberg K, Duffy M, Fritsch C, Hudgins WR, Sharp ES, Murphy LD, et al. Comparison of urinary transforming growth factor-alpha in women with disseminated breast cancer and healthy control women. *Cancer Detect Prev* 1991;15:277-83.
39. Farmaki E, Papachristou F, Winn RM, Karatzas N, Sotiriou J, Roilides E. Transforming growth factor-beta1 in the urine of young children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2005;20:180-3.
40. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol* 2021;101:107598.
41. Tam FWK, Ong ACM. Renal monocyte chemoattractant protein-1: an emerging universal biomarker and therapeutic target for kidney diseases? *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:198-203.
42. Xu Y, Shen YY, Zhang XP, Gui L, Cai M, Peng GP, et al. Diagnostic potential of urinary monocyte chemoattractant protein-1 for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2020;27:1429-35.
43. Vargova D, Luptak J, Dargaj J, Franova S, Kocmalova M, Sutovsky J, et al. Cytokines in Renal Cell Carcinoma: A Step Towards Earlier Detection and Targeted Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2022;1374:63-72.
44. Cheng Z, Limbu MH, Wang Z, Liu J, Liu L, Zhang X, et al. MMP-2 and 9 in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2017;18.

45. Zakiyanov O, Kalousova M, Zima T, Tesar V. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:298-330.
46. Lousa I, Reis F, Beirao I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2020;22.
47. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int* 2011;80:806-21.
48. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G, Cholesterol, et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:237-45.
49. Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, Thomopoulos C, Tsiachris D, Stefanadi E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminuria in untreated essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:1050-9.
50. Fox ER, Benjamin EJ, Sarpong DF, Nagarajao H, Taylor JK, Steffes MW, et al. The relation of C-reactive protein to chronic kidney disease in African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Nephrol* 2010;11:1.
51. Fakhrzadeh H, Ghaderpanahi M, Sharifi F, Badamchizade Z, Mirarefin M, Larijani B. Increased risk of chronic kidney disease in elderly with metabolic syndrome and high levels of C-reactive protein: Kahrizak Elderly Study. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:457-63.
52. Sjoberg B, Qureshi AR, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lind L, Larsson A, et al. Association between levels of pentraxin 3 and incidence of chronic kidney disease in the elderly. *J Intern Med* 2016;279:173-9.
53. Anderson CE, Hamm LL, Batuman G, Kumbala DR, Chen CS, Kallu SG, et al. The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018;19:117.
54. Milas O, Gadalean F, Vlad A, Dumitrascu V, Velciov S, Gluhovschi C, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2020;34:107479.
55. Malhotra R, Katz R, Jotwani V, Ambrosius WT, Raphael KL, Haley W, et al. Urine Markers of Kidney Tubule Cell Injury and Kidney Function Decline in SPRINT Trial Participants with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:349-58.

56. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1546-56.
57. Kaminska J, Stopinski M, Mucha K, Jedrzejczak A, Golebiowski M, Niewczas MA, et al. IL 6 but not TNF is linked to coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Cytokine* 2019;120:9-14.
58. Nair V, Robinson-Cohen C, Smith MR, Bellocich KA, Bhat ZY, Bobadilla M, et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2233-40.
59. Frimodt-Moller M, von Scholten BJ, Reinhard H, Jacobsen PK, Hansen TW, Persson FI, et al. Growth differentiation factor-15 and fibroblast growth factor-23 are associated with mortality in type 2 diabetes - An observational follow-up study. *PLoS One* 2018;13:e0196634.
60. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, Anderson A, Christenson R, Deo R, et al. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. *Clin Chem* 2019;65:1448-57.
61. Mirna M, Topf A, Wernly B, Rezar R, Paar V, Jung C, et al. Novel Biomarkers in Patients with Chronic Kidney Disease: An Analysis of Patients Enrolled in the GCKD-Study. *J Clin Med* 2020;9.
62. Cavalot F, Massucco P, Perna P, Traversa M, Anfossi G, Trovati M. White Blood Cell Count Is Positively Correlated With Albumin Excretion Rate in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2453-355.
63. Wheelock KM, Saulnier PJ, Tanamas SK, Vijayakumar P, Weil EJ, Looker HC, et al. White blood cell fractions correlate with lesions of diabetic kidney disease and predict loss of kidney function in Type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1001-9.
64. Yen CH, Wu IW, Lee CC, Hsu KH, Sun CY, Chen CY, et al. The prognostic value of peripheral total and differential leukocyte count in renal progression: A community-based study. *PLoS One* 2021;16:e0258210.
65. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013;26:358-65.

66. Binnetoglu E, Sengul E, Halhalli G, Dindar S, Sen H. Is neutrophil lymphocyte ratio an indicator for proteinuria in chronic kidney disease? *J Clin Lab Anal* 2014;28:487-92.
67. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38.
68. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2019;41:238-43.
69. Chai L, Cai K, Wang K, Luo Q. Relationship between blood neutrophil-lymphocyte ratio and renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e23774.
70. Uduagbamen, Oyelese P, Yusuf A, Thompson A, Ajani M, Alalade B, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as an inflammatory marker in chronic kidney disease: determinants and correlates. *Open Journal of Nephrology* 2022;12:23-35.
71. Houlihan CA, Akdeniz A, Tsalamandris C, Cooper ME, Jerums G, Gilbert RE. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction. *Diabetes Care* 2002;25:1072-7.
72. Kim S, Jung ES, Lee J, Heo NJ, Na KY, Han JS. Effects of colchicine on renal fibrosis and apoptosis in obstructed kidneys. *Korean J Intern Med* 2018;33:568-76.
73. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S, Sotsiou F, Vlachojannis JG. Urinary Transforming Growth Factor-beta 1 as a marker of response to immunosuppressive treatment, in patients with crescentic nephritis. *BMC Nephrol* 2005;6:16.
74. Ellis D, Forrest KY, Erbey J, Orchard TJ. Urinary measurement of transforming growth factor-beta and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1998;44:950-6.
75. Wang Y, Peng X, Hu J, Luo T, Wang Z, Cheng Q, et al. Low-dose colchicine in type 2 diabetes with microalbuminuria: A double-blind randomized clinical trial. *J Diabetes* 2021;13:827-36.
76. Kim HW, Joo YS, Yun HR, Kim JY, Jhee JH, Roh YH, et al. Colchicine use and the

risk of CKD progression: A multicenter nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2022.

77. Sag E, Bayindir Y, Adiguzel A, Demir S, Bilginer Y, Aytac S, et al. Colchicine and Leukopenia: Clinical Implications. *J Pediatr* 2020;224:166-70 e1.

78. Ben-Chetrit E, Navon P. Colchicine-induced leukopenia in a patient with familial Mediterranean fever: the cause and a possible approach. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S38-40.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## ประวัติผู้เขียน

|                   |  |
|-------------------|--|
| ชื่อ-สกุล         | ฉันทธร วุฒิพูนันท์   |
| วัน เดือน ปี เกิด | 20 กุมภาพันธ์ 2532   |
| สถานที่เกิด       | กรุงเทพมหานคร  |
| วุฒิการศึกษา      | แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย<br>วุฒิปัตรสาขาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย     |
| ที่อยู่ปัจจุบัน   | 102/1 หมู่บ้านลุมพินีทาวน์วิลล์ ซ.สุขสวัสดิ์ 26 ถ.สุขสวัสดิ์<br>แขวง บางมด เขต จอมทอง กทม. |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY