

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

ในกลุ่ม mycophenolate sodium มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 12 ราย โดยเป็นผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมด มีอายุระหว่าง 18-45 ปี (อายุเฉลี่ย 27 ± 8 ปี) แบ่งเป็น resistant case 6 ราย (ร้อยละ 50) และ relapse case 6 ราย (ร้อยละ 50) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 66) กลุ่มที่ 4 และ 5 (class IV + V mixed membranous and diffuse proliferative lupus nephritis) จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 34)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ากลุ่ม mycophenolate sodium มีค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ที่ 4.1 ± 3.1 กรัมต่อวัน มีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 33) ที่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ในระดับ nephrotic range ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine เท่ากับ 1.0 ± 0.3 และมีค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance เท่ากับ 69.9 ± 24.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ในกลุ่ม cyclophosphamide ได้ทบทวนรายงานผู้ป่วยทั้งหมด 15 ราย โดยเป็นผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมด มีอายุระหว่าง 21-47 ปี (อายุเฉลี่ย 31 ± 8 ปี) แบ่งเป็น resistant case 4 ราย (ร้อยละ 27) และ relapse case 11 ราย (ร้อยละ 73) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา เข้าได้กับกลุ่มที่ 4 ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก (class IV diffuse proliferative lupus nephritis) จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 66) กลุ่มที่ 4 และ 5 (class IV + V mixed membranous and diffuse proliferative lupus nephritis) จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 34)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ากลุ่ม cyclophosphamide มีค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ที่ 3.8 ± 2.2 กรัมต่อวัน มีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 27) ที่มีการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะอยู่ในระดับ nephrotic range ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine เท่ากับ 1.4 ± 0.9

ไม่พบมีความแตกต่างระหว่างอายุ, เพศ, ค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ, ค่าเฉลี่ยของ serum creatinine และ ค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ในระหว่างกลุ่มที่ทำการศึกษา ได้แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มไว้ในตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

	Mycophenolate sodium	Cyclophosphamide	P value
เพศ (ชาย:หญิง)	12 (0:12)	15 (0:15)	-
อายุเฉลี่ย (ปี)	27 ± 8	31 ± 8	NS
Resistant Case	6/12	4/15	NS
Relapse Case	6/12	11/15	NS
WHO Classification			
Class IV	8 (66%)	10 (66%)	NS
Class IV+V	4 (34%)	5 (34%)	NS
Activity index	10 ± 5.6	12.3 ± 6.7	NS
Chronicity index	3.0 ± 2.5	3.7 ± 4.1	NS
Nephrotic proteinuria	4 (33%)	4 (26.6%)	NS
24 hour urine protein	4.1 ± 3.1	3.8 ± 2.2	NS
Serum creatinine	1.0 ± 0.3	1.4 ± 0.9	NS
CCr	69.9 ± 24.5	64.4 ± 30.5	NS
Serum albumin	2.66 ± 0.76	2.79 ± 0.77	NS
ANA titer	590 ± 775	NA	-
Anti dsDNA titer	121.7 ± 365.1	NA	-
Serum C3	66.4 ± 21.7	54.7 ± 28.5	NS
Serum C4	13.5 ± 7.5	NA	-

คำย่อ : NS = not significant, NA = not available

4.2 ผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา (efficacy)

ที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังการรักษา ในกลุ่ม mycophenolate sodium มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย (8.3%) ที่เข้าสู่ภาวะ complete remission และ 4 ราย(33.3%) เข้าสู่ภาวะ partial remission รวม

ผู้ป่วยที่มีภาวะ complete remission และ partial remission ทั้งหมด 5 รายคิดเป็นร้อยละ 41.7 ในกลุ่ม cyclophosphamide มีผู้ป่วยที่มีภาวะ complete remission และ partial remission รวมกัน 8 รายคิดเป็นร้อยละ 57.1 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอัตราการเกิด complete remission และ partial remission ในระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 4.2)

เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มของ mycophenolate sodium มีอัตราการเกิด complete remission และ partial remission รวมกันร้อยละ 58.3 มากกว่าในกลุ่ม cyclophosphamide ที่มีอัตราการเกิด complete remission และ partial remission รวมกันร้อยละ 33.3 (ตารางที่ 4.2) อย่างไรก็ตามไม่พบมีความแตกต่างในอัตราการเกิด complete remission และ partial remission ในระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.182$)

ตารางที่ 4.2 แสดงอัตราการเกิด complete remission, partial remission และ treatment failure ที่ระยะเวลา 3 เดือน และ 6 เดือนหลังการรักษา

	Mycophenolate sodium	Cyclophosphamide	P value
Complete remission at 3 mo.	1 (8.3%)	2 (13.3%)	0.586
Partial remission at 3 mo.	4 (33.3%)	6 (40%)	0.519
Complete + Partial remission at 3 mo.	5 (41.7%)	8 (57.1%)	0.348
Complete remission at 6 mo.	2 (16.7%)	1 (6.7%)	0.414
Partial remission at 6 mo.	5 (41.7%)	4 (26.7%)	0.340
Complete + Partial remission at 6 mo.	7 (58.3%)	5 (33.3%)	0.182
Treatment Failure	0 (0%)	2 (13.3%)	0.299

ในกลุ่ม cyclophosphamide มีผู้ป่วย 2 ราย(13.3%) ที่การรักษาล้มเหลว โดยมีการเสื่อมการทำงานของไตเกิดขึ้น โดยผู้ป่วย 1 รายต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติมด้วยการทำ plasmapheresis และผู้ป่วย 1 รายเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease) ต้องได้รับการรักษาโดยการฟอกเลือดถาวร (hemodialysis) (ตารางที่ 4.2)

ตารางที่ 4.3 แสดงอัตราการเกิด complete remission, partial remission และ treatment failure ที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังการรักษา แยกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา

	Class IV	Class IV+V	All
Mycophenolate sodium	n=8	n=4	n=12
Complete remission	2 (25%)	0	2 (16.7%)
Partial remission	5 (62.5%)	0	5 (41.7%)
Complete + Partial	7 (87.5%)	0	7 (58.3%)
Treatment failure	0	0	0
Cyclophosphamide	n=10	n=5	n=15
Complete remission	0	1 (20%)	1 (6.7%)
Partial remission	3 (30%)	1 (20%)	4 (26.7%)
Complete + Partial	3 (30%)	2 (40%)	5 (33.3%)
Treatment failure	2 (20%)	0	2 (13.3%)

เมื่อพิจารณาในเรื่องของการลดลงของการรั่วของโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ในกลุ่มของ mycophenolate sodium พบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือน มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของโปรตีนในปัสสาวะโดยเฉลี่ยจาก 4.1 ± 3.1 กรัมต่อวัน เหลือ 1.7 ± 1.3 กรัมต่อวัน ($p=0.033$) ส่วนในกลุ่มของ cyclophosphamide ก็พบมีการลดลงเช่นเดียวกัน โดยลดจาก 3.8 ± 2.2 กรัมต่อวัน เหลือ 1.5 ± 2.0 กรัมต่อวัน ($p=0.010$) ยาทั้งสองกลุ่มยังสามารถลดการรั่วของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างชัดเจน (ตารางที่ 4.4, รูปที่ 4.1) พบว่าในกลุ่มของ mycophenolate sodium มีอัตราการลดลงของปริมาณโปรตีนเมื่อเทียบกับจุดตั้งต้นมากกว่าในกลุ่มของ cyclophosphamide (ANCOVA, $p=0.025$)

ส่วนในเรื่องการทำงานของไตพบว่า ในกลุ่มของ mycophenolate sodium มีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine ไม่เปลี่ยนแปลง คือจาก 1.0 ± 0.1 เป็น 0.9 ± 0.1 ($p=0.136$) ส่วนในกลุ่มของ cyclophosphamide พบว่ามีค่าเฉลี่ยของ serum creatinine เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจาก 1.2 ± 0.1 เป็น 1.3 ± 0.4 ($p=0.650$) หลังสิ้นสุดการรักษา ยังพบว่าในกลุ่มของ mycophenolate sodium นั้น มีแนวโน้มของค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance เพิ่มขึ้นจาก 69.9 ± 24.5 มิลลิลิตรต่อนาที เป็น

82.9 ± 21 มิลลิลิตรต่อนาที (p=0.113) ซึ่งพบว่ามีการเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับในกลุ่มของ cyclophosphamide (ANCOVA,p=0.004) (รูปที่ 4.2)

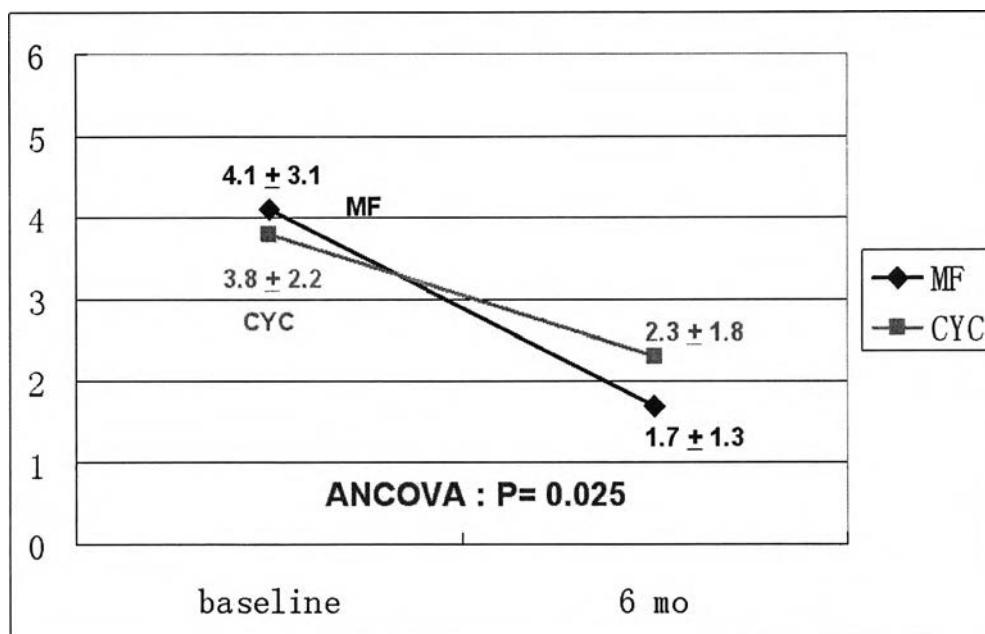
เมื่อพิจารณาถึงขนาดยา corticosteroid ที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าในกลุ่มของ mycophenolate sodium นั้น สามารถลดขนาดยา prednisolone ลงได้เร็วกว่า และมีขนาดยาที่ใช้โดยเฉลี่ยต่ำกว่าในกลุ่มของ cyclophosphamide อย่างชัดเจน (รูปที่ 4.3)

ตารางที่ 4.4 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะเริ่มต้นและที่จุดสิ้นสุดการศึกษา

Variable	Baseline	6 month	Mean Difference	P value	P value between groups
24 hr urine protein excretion					
MF	4.1 ± 3.1	1.7 ± 1.3	2.4 ± 3.4	0.033	0.025
CYC	3.8 ± 2.2	2.3 ± 1.8	1.5 ± 2.0	0.010	
Urine RBC					
MF	23.9 ± 5.5	4.1 ± 2.4	19.8 ± 22	0.010	NS
CYC	23.7 ± 4.1	9.6 ± 2.7	14.3 ± 13.9	0.002	
Serum Creatinine					
MF	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.136	NS
CYC	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.4	0.1 ± 1.2	0.650	
Creatinine Clearance					
MF	69.9 ± 24.5	82.9 ± 21	13.0 ± 26.2	0.113	0.004
CYC	64.4 ± 30.5	61.2 ± 20.4	-3.1 ± 12.0	0.797	
Serum C3					
MF	69.9 ± 24.5	82.9 ± 20.9	13.0 ± 26.2	0.113	NS
CYC	54.7 ± 28.5	76.7 ± 20.9	22.0 ± 16.7	0.451	

คำย่อ : NS = not significant

ปริมาณโปรตีนต่อวัน (กรัม)

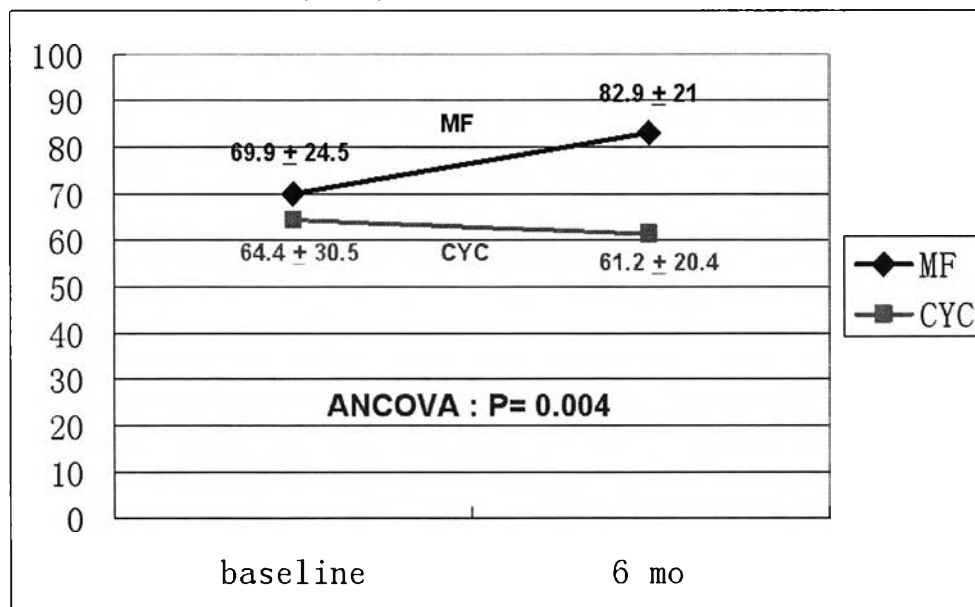


เดือน

รูปที่ 4.1 แสดงค่าเฉลี่ยของการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะในระหว่างการศึกษาของยากลุ่ม mycophenolate sodium และ cyclophosphamide

คำย่อ : MF= mycophenolate sodium, CYC= cyclophosphamide

ค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance (cc/min)

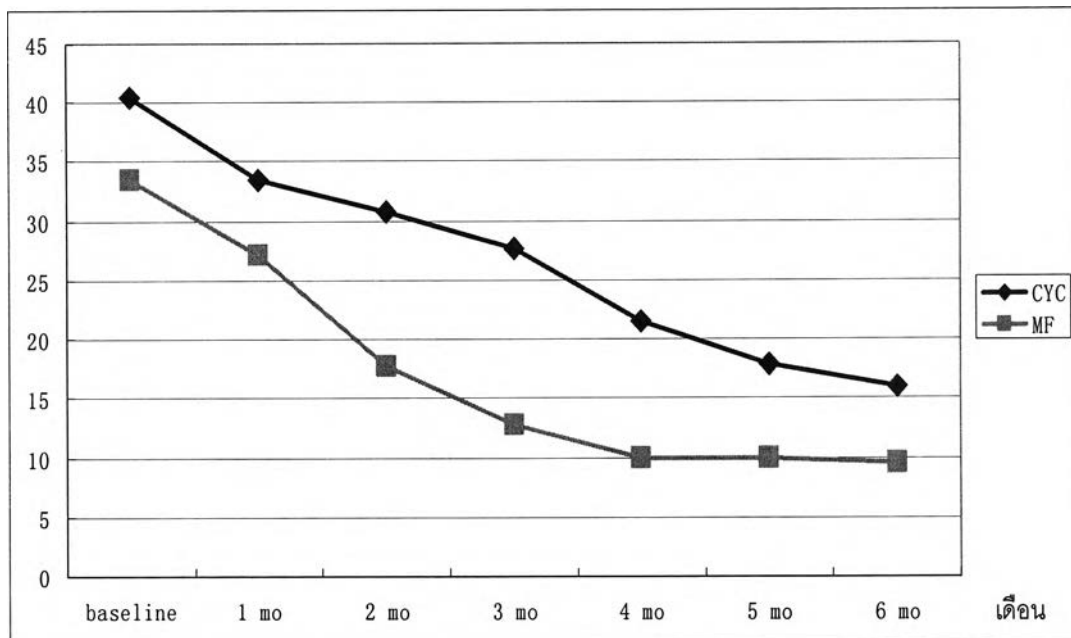


เดือน

รูปที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ยของ creatinine clearance ในระหว่างการศึกษาของยากลุ่ม mycophenolate sodium และ cyclophosphamide

คำย่อ : MF= mycophenolate sodium, CYC= cyclophosphamide

ขนาดยา prednisolone (มิลลิกรัมต่อวัน)



รูปที่ 4.3 แสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณยา prednisolone (มิลลิกรัมต่อวัน) ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละเดือน ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม CYC=cyclophosphamide, MF=mycophenolate sodium

4.3 ผลการศึกษาในด้านผลข้างเคียงของยา (ตารางที่ 4.5)

พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแทรกซ้อนเกิดขึ้นในผู้ป่วย 9 ราย โดย 2 รายเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม mycophenolate sodium และ 7 รายเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม cyclophosphamide การติดเชื้อแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยกลุ่ม mycophenolate sodium ทั้งหมดเป็นการติดเชื้อชนิดที่ไม่รุนแรง (minor infection) คือ ไม่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยแบ่งเป็นงูสวัด (herpes zoster) 1 ราย และ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) 1 ราย ไม่พบการติดเชื้อที่รุนแรงเกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา mycophenolate sodium เป็นที่น่าสังเกตว่าในกลุ่มของ cyclophosphamide มีการติดเชื้อที่รุนแรง (major infection) ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเกิดขึ้น 5 ราย ประกอบด้วย ปอดอักเสบ (pneumonia) 2 ราย disseminated varicella infection 1 ราย salmonella septicemia 1 ราย และ salmonella gastroenteritis 1 ราย ซึ่งต่างจากในกลุ่มของ mycophenolate sodium อย่างชัดเจน ($p=0.037$)

ในด้านผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร พบอุบัติการณ์ของการเกิดการคลื่นไส้อาเจียนหลังจากได้รับยาในกลุ่มของ cyclophosphamide 11 ราย (ร้อยละ 73) ในขณะที่กลุ่ม

mycophenolate sodium เกิดขึ้นเพียง 1 ราย (ร้อยละ 8) ($p=0.001$) อุบัติการณ์ของการเกิดท้องเดิน และ ปวดท้องไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

ในด้านผลข้างเคียงระบบโลหิตวิทยา พบภาวะโลหิตจาง (ความเข้มข้นของเลือด (hemoglobin) ลดลงมากกว่า 1 % หลังการรักษาและมีค่าต่ำกว่า 10 gram%) เกิดขึ้นร้อยละ 8 ในกลุ่ม mycophenolate sodium และ ร้อยละ 73 ในกลุ่ม cyclophosphamide ($p=0.001$) พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (เม็ดเลือดขาวลดลงต่ำกว่า 4,000 ตัวต่อไมโครลิตร) ร้อยละ 17 ในกลุ่ม mycophenolate sodium และ ร้อยละ 33 ในกลุ่ม cyclophosphamide ($p=0.298$)

ในกลุ่มของ cyclophosphamide พบว่ามีอุบัติการณ์ของการขาดประจำเดือนที่เกิดขึ้นใหม่หลังจากได้รับยาในผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 13) ในขณะที่ไม่พบการขาดประจำเดือนที่เกิดขึ้นใหม่ในกลุ่ม mycophenolate sodium นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม mycophenolate sodium ที่มีการขาดประจำเดือนอยู่ก่อนเป็นเวลาตั้งแต่ 3 เดือน ขึ้นไป ก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา มีการกลับมาของประจำเดือนเกิดขึ้นเป็นจำนวน 4 ราย (ตารางที่ 4.6)

ผู้ป่วยในกลุ่ม cyclophosphamide ยังมีผลข้างเคียงในเรื่องของผมร่วงมาก เกิดขึ้นร้อยละ 40 เทียบกับ ร้อยละ 8 ในกลุ่มของ mycophenolate sodium ($p=0.075$)

ตารางที่ 4.5 แสดงผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นในช่วงที่ทำการศึกษา

Adverse Events	Mycophenolate sodium	Cyclophosphamide	P value
Infection			
Total	2 (17%)	7 (47%)	0.226
Major infection	0	5 (33%)	0.037
Pneumonia	0	2 (13%)	0.30
Disseminate VZV	0	1 (7%)	0.56
Salmonella enteritis	0	1 (7%)	0.56
Salmonella septicemia	0	1 (7%)	0.56
Minor infection	2 (17%)	2 (13%)	0.61
Herpes zoster	1 (8%)	1 (7%)	0.70
Upper respiratory tract	1 (8%)	0	0.44
Urinary tract infection	0	1 (7%)	0.56
Hematologic			
Anemia	1 (8%)	11 (73%)	0.001
Leukopenia	2 (17%)	5 (33%)	0.298
Gastrointestinal			
Nausea/Vomiting	1 (8%)	11 (73%)	0.001
Diarrhea	2 (17%)	1 (7%)	0.414
Abdominal pain	2 (17%)	1 (7%)	0.414
Alopecia	1 (8%)	6 (40%)	0.075



ตารางที่ 4.6 แสดงผลข้างเคียงของยาในด้านการขาดประจำเดือน

Adverse Events	Mycophenolate sodium	Cyclophosphamide	P value
Pre-existing Amenorrhea	4 (33%)	2 (13%)	0.357
New Amenorrhea	0 (0%)	2 (13%)	0.30
Return of menstruation	4 /4 (100%)	0/2 (0%)	0.067