

11-1-1995

Treatment of lupus nephritis

T. Trakarnvanich

S. Napathorn

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Trakarnvanich, T. and Napathorn, S. (1995) "Treatment of lupus nephritis," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 39: Iss. 11, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol39/iss11/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การรักษาโรคไตลูปัส

ธันดา ตระการวนิช*

โศภณ นภาธร**

Trakarnvanich T, Napathorn S. Treatment of lupus nephritis. *Chula Med J* 1995 Nov; 39(11): 839-853

The prognosis of lupus nephritis has improved impressively over the past 40 years. The responsible factors are related to the advances in disease recognition and treatment. Pulse intravenous methylprednisolone, high dose oral prednisolone alone, and combinations of prednisolone and various immunosuppressive drugs including azathioprine and cyclophosphamide are usually selected for the treatment of severe lupus nephritis. Yet there is no agreement on the best treatment for this disease. Long term studies have shown that prednisolone in combination with cyclophosphamide was more effective than prednisolone alone or in combination with azathioprine in the preservation of renal function. Intermittent pulses of intravenous cyclophosphamide alone or in combination with prednisolone have been widely used with favorable results in treating severe lupus nephritis during the last 10 years. In addition, the use of cyclosporin, total lymphoid irradiation and ancrod have also been used in clinical trials with good results. Nevertheless, one must take into account that the long term side effects of these comparative treatments can not be reached for conclusion at the present time.

Key words: *Lupus nephritis, Steroid, Immuno suppressive drugs.*

Reprint request : Trakarnvanich T, Medical Department, Vajira Hospital, Bangkok 10300, Thailand.

Received for publication. October 1, 1995.

*หน่วยโรคไต สาขาอายุรกรรม วชิรพยาบาล

**ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติในร่างกายหลายระบบ มีรายงานการพบตั้งแต่คริสต์ศักราชที่ 18⁽¹⁾ ลักษณะของโรคคือมีการสร้างแอนติบอดีต่อส่วนประกอบของเซลล์หรือสารอื่นในเลือด ทำให้เกิดอาการได้หลายระบบรวมทั้งไตด้วย Sir William Osler เป็นคนแรกที่บรรยายเกี่ยวกับโรคไตลูปัสในปี ค.ศ. 1904 และต่อมาได้มีการรายงานมากขึ้นเรื่อยๆ และโรคมักจะมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิตได้ โดยทั่วๆ ไปประมาณ 1/3-1/2 ของผู้ป่วย SLE จะมีอาการทางไตร่วมด้วย⁽²⁾ ถ้าใช้การวินิจฉัยโดยวิธีส่องดูเนื้อไตด้วยกล้องจุลทรรศน์ร่วมด้วย ก็จะมีโอกาสพบ ได้สูงถึงร้อยละ 90 และถ้าใช้วิธีการย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสง (immunofluorescence) ช่วยด้วยแล้วเชื่อว่าพบทุกราย ชนิดไตพบโอกาสเป็นโรคไตลูปัสสูงกว่าชนิดผิวขาว (71% vs 51%)⁽³⁾ การดำเนินโรคของโรคไตลูปัส บางครั้งยากที่จะทำนาย แม้จะทราบผลพยาธิสภาพที่ไตก็ตาม ในยุคก่อนที่จะนำสเตียรอยด์มาใช้รักษา SLE ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจาก acute toxic lupus ก่อนที่จะเกิดภาวะไตวาย⁽⁴⁾ จนกระทั่งปี ค.ศ.1949 ได้มีการนำสเตียรอยด์มาใช้ พบว่าผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น แต่พบภาวะไตวายสูงขึ้น จนกระทั่งได้มีการนำยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclo-phosphamide มาใช้ตั้งแต่ปี 1970 ทำให้การเกิดไตวายลดน้อยลงอย่างมาก การพยากรณ์โรค SLE ในระยะ 20 ปีหลังดีขึ้นมาก อัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี เพิ่มจาก 60% เป็น 90%⁽⁵⁾ แต่อย่างไรก็ตามภาวะไตวายจากโรคไตลูปัสก็ยังเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตใน SLE

พยาธิสภาพของไต

ในปัจจุบันนี้การแบ่งพยาธิสภาพของโรคไตลูปัส นิยมแบ่งตามองค์การอนามัยโลก (WHO classification) ที่รวมการเปลี่ยนแปลงที่ตรวจพบโดยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา, การย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสง และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนไว้ด้วยกัน อย่างไรก็ตาม WHO classification ถือได้ว่ายังไม่สมบูรณ์นัก เพราะมุ่งเน้นเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของ glomeruli แต่ไม่ได้กล่าว

เปลี่ยนแปลงส่วนประกอบอื่นๆของไตเช่นหลอดฝอยไต (tubule), เนื้อเยื่อแทรกกระหว่างหลอดฝอยไต (interstitium) เป็นต้น

การแบ่งชั้นตาม WHO มี 5 ชั้น ดังนี้⁽⁶⁾

ชั้นที่ 1 glomeruli ปกติ

เป็นไตปกติทั้งจากการตรวจด้วย กล้องจุลทรรศน์ธรรมดาและการย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสง แต่มีความผิดปกติเล็กน้อยจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนได้ ไม่มีอาการทางคลินิกการตรวจปัสสาวะให้ผลปกติพบได้ 1%

ชั้นที่ 2 Minimal change

แบ่งเป็น IIA, IIB

ชั้น IIA มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากจากกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา การย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสงอาจพบการเกาะติดของกลุ่มรวมภูมิคุ้มกัน (immune complex) ที่บริเวณ mesangium ได้

ชั้น IIB มีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนที่ mesangium คือ เซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้น การย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสงย้อมติดกลุ่มรวมภูมิคุ้มกันอย่างชัดเจนที่ mesangium ไม่ค่อยพบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดหรือหลอดฝอยไตและเนื้อเยื่อแทรกกระหว่างหลอดฝอยไต

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ไม่ค่อยพบอาการผิดปกติ อาจมีโปรตีนในปัสสาวะบ้างเล็กน้อย, พบเม็ดเลือดแดงเล็กน้อยและไม่พบไตวาย ในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิด lupus ชั้น II นี้ พบว่า กลุ่มรวมภูมิคุ้มกันมีขนาดปานกลาง และปริมาณไม่มาก

ชั้นที่ 3 III: Focal and segmental glomerulonephritis

ในระยะแรกเคยถูกรวมไว้ในกลุ่ม diffuse proliferative lupus nephritis แต่ปัจจุบัน Baldwin และคณะได้จัดไว้เป็นอีกกลุ่มหนึ่ง เพราะจะมีลักษณะ segmental proliferation ของบาง lobules ร่วมกับมี necrosis, adhesion และ crescent โดยที่ใน lobule จะมีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่า 50% การย้อมภูมิคุ้มกันเรืองแสง พบการเกาะติดของกลุ่มรวมภูมิคุ้มกัน ที่บริเวณ

mesangium และบริเวณหลอดเลือดรอบนอก การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบทั้ง mesangial และ subendothelial deposits คล้ายกับที่พบในชั้นที่ 4 ชั้นที่ 3 สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ

- active necrotizing lesion
- necrotizing and sclerosing lesion
- purely sclerosing lesion

แต่ความสำคัญของการแบ่งออกเป็นชั้นนี้ยังไม่ชัดเจน อุบัติการณ์ของชั้นที่ 3 จากรายงานต่างๆ มีความแตกต่างกันเช่น Kincaid-Smith พบ 9.6%, Baldwin, Cameron และ Bates พบชั้นที่ 1-3 รวมกันประมาณ 27-33% การที่จะจัดเป็นชั้นที่ 3 ไม่ควรพบการเปลี่ยนแปลงของ mesangium มาก และไม่ควรมี wire loop เพราะ wire loop เป็นลักษณะที่พบในชั้นที่ 4 การพยากรณ์โรคของชั้นที่ 3 และ 4 ไม่ต่างกันเลย ดังนั้นทั้ง 2 กลุ่มนี้จะจัดให้อยู่ในกลุ่มเดียวกัน แต่ความรุนแรงไม่เท่ากัน

ชั้นที่ 4 : Diffuse proliferative glomerulonephritis

อาจมี segmental area ของ necrosis หรือ crescent ได้ บางบริเวณของ peripheral capillary loop อาจมีการหนาตัวกลายเป็น wire-loop lesion ได้ พยาธิสภาพนี้จะพบได้ตั้งแต่ diffuse mesangial hypercellularity ที่ไม่มี necrosis หรือ wireloop จนกระทั่งพบ severe necrotizing and crescentic glomerulonephritis การย้อมอิมมูโนเรืองแสง พบการติดของ immunoglobulin เป็นแบบ coarse granular ใน mesangium และ peripheral capillary wall คล้ายกับในชั้นที่ 3 นอกจากนั้นยังพบมีการติดของ complement, fibrinogen และ properdin ด้วย แสดงว่า มีการกระตุ้นการหลั่งของ mediator ที่เกี่ยวข้องกับอาการอักเสบ ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบทั้ง subendothelial และ mesangial deposit รวมถึงบริเวณ intramembranous และ subepithelial deposits ด้วย บางครั้งจะพบลักษณะเป็นคลื่นคล้ายรอยนิ้วมือ (fingerprint pattern) ซึ่งจะพบลักษณะเช่นนี้ได้ถ้ามี

subendothelial deposit ด้วย แต่อย่างไรก็ตาม fingerprint pattern นี้สามารถพบได้ทุกชั้นของโรคไตลูปัส การย้อมอิมมูโนเรืองแสงติด immunoglobulin G (IgG) และ complement 3 (C3) อาการทางคลินิกจะพบโปรตีนในปัสสาวะขนาดน้อยถึงปานกลาง อาจเป็นแบบกลุ่มอาการเนโฟรซิสหรือเนโฟรติสก็ได้ พบมี active sediment คือเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะได้ การพบ tubular atrophy, glomerular sclerosis และ cellular crescent จะมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽⁹⁾ อุบัติการณ์ของชั้นนี้พบได้ประมาณ 61.5%

ชั้นที่ 5 Diffuse membranous glomerulonephritis

พบการติดของ immunoglobulin และ complement บริเวณ epimembranous หรือ intramembranous ผู้ป่วยมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรซิส⁽¹⁰⁾ การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี มีอัตราการอยู่รอดของไตที่ 10 ปีประมาณ 93%⁽¹¹⁾ ชั้นนี้พบได้ประมาณ 15%

การรักษา

ปัจจุบันการรักษาโรคไตลูปัสยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ เนื่องจาก SLE เป็นโรคซึ่งมีการดำเนินโรคแตกต่างกันมาก แม้แต่ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทางชิ้นเนื้อไตเหมือนกัน ก็ยังมีผลการรักษาต่างกัน อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับว่า โรคไตลูปัสชนิดรุนแรง คือมาด้วยกลุ่มอาการเนโฟรติสหรือเนโฟรซิสที่เป็น WHO ชั้นที่ 3 หรือ 4 หรือมีการเสื่อมหน้าที่ของไตอย่างรวดเร็วจาก glomerulonephritis ร่วมด้วย ควรให้การรักษาเต็มที่เพื่อป้องกันการเสื่อมหน้าที่ของไตอย่างถาวร⁽¹²⁾ ต่อไปนี้จะได้กล่าวถึงการรักษาที่มีการนำมาใช้ในโรคไตลูปัสชนิดรุนแรง

1. สเตอรอยด์

เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคไตลูปัสชนิดรุนแรง ในการรักษาโรคที่เป็นรุนแรง มีผู้แนะนำให้ predni-solone ในขนาดสูง 1-2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ และอาจแบ่งให้ 2-3 ครั้ง/วัน หลังจากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว ค่อยๆ ลดขนาดยาลงได้ โดยช่วง

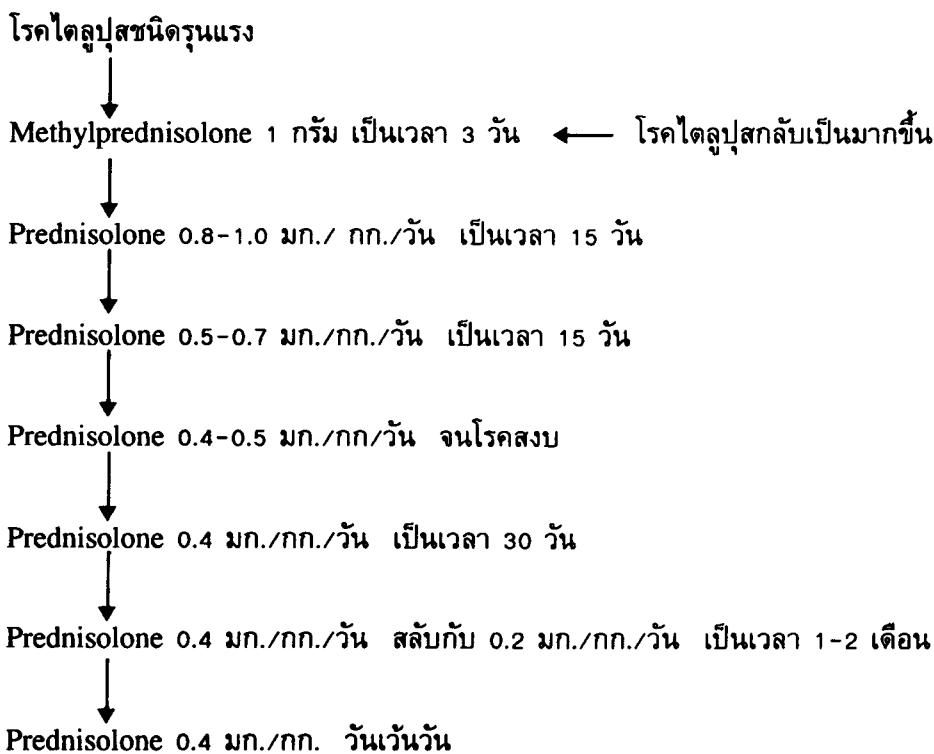
แรกลดได้ค่อนข้างเร็ว ตัวอย่างเช่น ลดครึ่งละประมาณ 20 % ต่อสัปดาห์ จนถึงขนาดยา 20 มก./วัน หลังจากนั้นให้ลดยาครึ่งละประมาณ 10% ต่อสัปดาห์จนถึง 15 มก./วัน และค่อยๆ ลดทีละ 1 มก. ต่อทุก 2-4 สัปดาห์ แล้วแต่การดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยบางรายสามารถหยุดยาได้ แต่บางคนอาจต้องได้รับยาขนาด 7.5-10 มก./วันตลอดไป เพื่อควบคุมอาการ⁽¹³⁾

ในการรักษาโรคไตลูปัสชนิดรุนแรง อาจให้สเตอรอยด์ในรูปแบบ "pulse therapy" คือ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ (IVMP) ซึ่งมีข้อดี คือ ออกฤทธิ์เร็ว, ฤทธิ์แรง และกดภูมิคุ้มกันได้ดีกว่ายารับประทานเริ่มใช้การรักษาแบบนี้ตั้งแต่ ปี ค.ศ.1975 โดยได้หลักการ มาจากการรักษาการไม่รับไตในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต กลไกการออกฤทธิ์ที่เกิดผลดีต่อไตยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในจำนวนของ lymphocyte กดการสร้างภูมิคุ้มกัน, ลดการสร้างกลุ่มรวมภูมิคุ้มกัน (immune complex),

เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติที่ยอมให้สารซึมผ่านได้ของโกลเมอรูลัส (glomerular permeability) ต่อโปรตีน, เปลี่ยนแปลงอัตราการไหลของ พลาสมา (glomerular plasma flow rate)⁽¹⁴⁾ ผลข้างเคียงของการให้สเตอรอยด์โดยวิธีนี้ ได้แก่ ชัก, การติดเชื้อ, แพ้ยา, หัวใจเต้นผิดปกติ, ความดันโลหิตสูง, ไตวายเฉียบพลัน หรือเสียชีวิตทันที การเกิดไตวายเฉียบพลันพบ่าเกิดในกลุ่มอาการเนโฟรสิสที่รุนแรง⁽¹⁵⁾ กลไกเชื่อว่าเกิดจากภาวะน้ำและเกลือคั่งจนมีการบวมของเนื้อเยื่อแทรก ระหว่างหลอดเลือด การให้ยาที่ช้าๆ ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 30 นาที จะช่วยลดผลข้างเคียงต่างๆ ได้ วิธีการให้ที่นิยมใช้ คือให้ methylprednisolone 0.5-1.0 กรัม/วัน 3 วันติดต่อกัน แล้วให้รับประทาน prednisolone ต่อ 0.5-1 มก./กก./วัน แล้วแต่ความรุนแรงของโรคในแต่ละคน เมื่ออาการดีแล้วจึงค่อยๆ ลดยามาโดยอาจใช้วิธีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น หรืออาจใช้วิธีดังแสดงใน แผนภูมิที่ 1 ก็ได้ ถ้าโรคเป็นซ้ำอีกก็

โรคไตลูปัสชนิดรุนแรง

แผนภูมิที่ 1



พิจารณาให้ methylprednisolone ได้อีกเป็นครั้งๆ ไป

แผนภูมิที่ 1⁽¹²⁾ แสดงการรักษาโรคไตลูปัสที่รุนแรงด้วย pulse methylprednisolone และการปรับขนาดยา ถ้าในขณะกำลังลดขนาดยา prednisolone แต่มีโรคไตกลับเป็นมาขึ้นอีก อาจพิจารณาให้ cyclophosphamide ในขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน นาน 3-6 เดือน หรือ azathioprine 1-2 มก./กก./วัน นาน 6-24 เดือน

การให้ methylprednisolone ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ถึงขนาดยาที่เหมาะสม และขนาดของสเตอรอยด์ในระหว่างที่ให้ pulse ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

2. ยากดภูมิคุ้มกัน

ปี ค.ศ.1960 Kellum, Haserick และ Dubois ได้นำ nitrogen mustard มาใช้ในผู้ป่วยโรคไตลูปัส⁽¹⁶⁾ หลังจากนั้นก็มีผู้นำ cyclophosphamide, 6-mercaptopurine (MP), 6-thioguanin และ azathioprine มาใช้ตามลำดับ ต่อไปนี้จะกล่าวถึงยากดภูมิคุ้มกัน 2 กลุ่มที่ใช้บ่อย คือ antimetabolites และ alkylating agents⁽¹⁷⁾

Antimetabolites

ได้แก่ 6-MP และ azathioprine 6-MP เป็นสารประกอบตั้งต้นของ azathioprine ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการสร้างโปรตีนตัวที่ใช้บ่อยที่สุดคือ azathioprine การออกฤทธิ์ของยาขึ้นกับระยะเวลาที่ให้ยา ยาจะกดภูมิคุ้มกันถ้าให้หลังจากมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันโดยแอนติเจนไม่นานนัก มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ T-lymphocyte ซึ่งจะทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันลดลงด้วย นอกจากนี้ azathioprine ยังอาจช่วยลดการอักเสบด้วย มีหลักฐานว่า azathioprine ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า 6-MP เพราะดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้ดีกว่า, มีผลข้างเคียงน้อยกว่า, metabolites บางตัวของ azathioprine ยังมีฤทธิ์ช่วยกดภูมิคุ้มกันด้วย ขนาดยาที่ให้คือ 150-200 มก./กก./วัน

Alkylating agents

ได้แก่ cyclophosphamide ซึ่งถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ 1970 และเป็นยาที่ถูกนำมาใช้แพร่หลายมากที่สุด ออกฤทธิ์โดยการเกิดการจับแบบมี covalent bonding ของ alkyl group ของยา ทำให้ยับยั้งการทำงานของ B lymphocyte รวมทั้งยับยั้ง suppressor T lymphocyte ด้วย ซึ่งจะช่วยเสริมฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน วิธีการบริหารยา มีทั้งในรูปปรับประทานในขนาด 1-4 มก/กก/วัน หรือทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.5-1.0 กรัม ทุก 1-3 เดือน ดังจะได้กล่าวต่อไป

ผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน

ขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับ ที่พบบ่อยที่สุดคือ การกดไขกระดูก จากการศึกษาพบว่า azathioprine ทำให้เกิดเซลล์เม็ดเลือดลดลง 7-14 วัน หลังจากการให้ยา การให้ยาในระยะเวลาสั้นจะทำให้เกิดภาวะซีดชนิด megaloblast ได้ซึ่งจะกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยา ผลข้างเคียงระยะยาวได้แก่ การเกิดมะเร็ง, การติดเชื้อ มีการศึกษาพบว่า โอกาสเกิดมะเร็งชนิด non-Hodgkins lymphoma, squamous cell carcinoma, และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เท่ากับ 10.9, 5.0 และ 3.7 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ⁽¹⁸⁾

cyclophosphamide มีผลข้างเคียงที่เด่นชัดประการหนึ่งคือพิษต่อเซลล์เยื่อบุทางเดินปัสสาวะ โดยทำให้เกิดกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ซึ่งอาจรุนแรงจนถึงเลือดออก เชื่อว่าเกิดจาก metabolite ของ cyclophosphamide คือ acrolein สามารถป้องกันผลข้างเคียงนี้ได้โดยให้ดื่มน้ำมากๆ, ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ, หรือให้ยา sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) ปัจจุบันนี้ยังไม่มียารายงานการเกิดกระเพาะปัสสาวะอักเสบชนิดมีเลือดออก หรือมะเร็งกระเพาะปัสสาวะจากการให้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำในการรักษาโรคไตลูปัส สรุปผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกันดังในตารางที่ 1

Table 1. Toxicities attributed to immunosuppressive drugs.

Antimetabolites	Both drugs	Alkylating agents
Abnormal hepatic function	Hematopoietic suppression	Nausea and Vomiting
Pancreatitis	Carcinogenesis	Reproductive organ
	Opportunistic infection	Renal and bladder cystitis, fibrosis, carcinoma
	Pulmonary fibrosis	Alopecia
		Allergic reactions
		Water intoxication
		Cardiac failure

ผลของการศึกษาในโรคไตลูปัส

เนื่องจากการให้สเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากและอาจไม่ได้ผลดีเสมอไป จึงได้มีการพิจารณานำยากดภูมิคุ้มกันมาใช้ โดยได้ทดลองใน murine lupus ก่อนพบว่า การให้ cyclophosphamide ขนาดสูงจะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดได้ จึงได้เริ่มนำยากลุ่มนี้มาใช้ในผู้ป่วย แต่การศึกษาในระยะแรกช่วงปี ค.ศ.1970 ยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น จำนวนผู้ป่วยน้อย, เป็นการทดลองชนิดที่ไม่มีกลุ่มควบคุมและเป็นการติดตามไปในระยะสั้น ผลที่รายงานออกมามีทั้งได้ผลดีและไม่ได้ผลดี แต่เมื่อทำการวิเคราะห์รวมแล้ว สรุปได้ว่าการให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับสเตียรอยด์ จะได้ผลดีกว่าการได้สเตียรอยด์แต่เพียงอย่างเดียว⁽¹⁹⁾ การศึกษาต่อมามีการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานขึ้น พบว่ากลุ่มที่ได้ยากดภูมิคุ้มกัน จะมีการเกิดไตวายน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ prednisolone อย่างเดียว เมื่อติดตามไปนานเกิน 5 ปี⁽²⁰⁾

ในปี ค.ศ.1984 Balow และคณะ⁽²¹⁾ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ azathioprine หรือ cyclophosphamide ร่วมกับ prednisolone เทียบกับ prednisolone อย่างเดียว เมื่อทำการเจาะเนื้อไตพบว่ากลุ่มที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันเกิดเปลี่ยนแปลงทางไต เช่น glomerulosclerosis,

fibrous crescent หรือ tubular atrophy น้อยกว่า ในปี ค.ศ. 1986 มีการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่ม WHO ชั้นที่ 3, 4 และ 5 โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 5 กลุ่ม คือ⁽¹⁷⁾

1. Prednisolone ชนิดรับประทาน
2. Azathioprine ชนิดรับประทาน
3. Cyclophosphamide ชนิดรับประทาน
4. Azathioprine และ Cyclophosphamide ชนิดรับประทานร่วมกัน
5. Cyclophosphamide ชนิดเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.5-1 กรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวเดือนละครั้งเป็นเวลา 3 เดือน และให้ต่อจนอาการของโรคสงบลงอย่างน้อย 18 เดือน โดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะได้รับยาประมาณ 4 ปี

ผู้ป่วยในกลุ่ม 2-5 ได้รับ prednisolone ชนิดรับประทานในขนาดต่ำควบคุมไปด้วย โดยทำการติดตามผู้ป่วยไปประมาณ 7 ปี พบว่าการทำงานของไตจะดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติพบเฉพาะเมื่อเทียบกลุ่มที่ 1 และ 5 เท่านั้น ผลข้างเคียงของการให้ยาในแต่ละกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานจะพบภาวะพิษสภาวะอักเสบมีเลือดออกได้มากกว่ากลุ่มอื่นๆ ต่อมาได้มีการติดตามผู้ป่วยนี้ไปอีกเป็นระยะเวลานานเกิน 10 ปี⁽²²⁾ พบว่า กลุ่ม 3-5

มีโอกาสเกิดไตวายน้อยกว่ากลุ่ม 1 และ 2 กลุ่ม 1 และ 2 มีโอกาสเกิดไตวายพอกๆ กัน แต่เมื่อพิจารณาถึงอัตราการตายทั้งหมดพบว่าไม่ต่างกันเลยทั้ง 5 กลุ่ม จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ายา azathioprine ได้ผลไม่ดี ถ้าเทียบกับยา cyclophosphamide จึงควรนำ azathioprine มาใช้ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคไม่มากเท่านั้น

การให้ยากดภูมิคุ้มกันทางหลอดเลือดดำ

การให้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ (IVCP) ถูกนำมาใช้ในโรคไต โดยเฉพาะในกลุ่ม WHO ชั้นที่ 4 อย่างแพร่หลายในปัจจุบันเพราะผลการรักษาดี ผลข้างเคียงต่อกระเพาะปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์มีน้อย อาจพบอุบัติการณ์ของการขาดประจำเดือนเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในหญิงอายุมากกว่า 30 ปี ปัจจุบันวิธีการให้ยา ขนาดยาและระยะเวลาที่ให้ยังไม่ทราบแน่นอน⁽²³⁾ McCune และคณะ⁽²⁴⁾ ให้ยาขนาด 0.5 กรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวทุกเดือนและปรับขนาดยาครั้งละ 25% จนเม็ดเลือดขาวลดต่ำกว่า 2000 เซลล์/ลบ.มม. เป็นระยะเวลานาน 6 เดือน พบว่าทำให้การทำงานของไตดีขึ้น รวมทั้งผลเลือดทางอิมมูน เช่น C₃, C₄ ดีขึ้นด้วย กลุ่มของ National Institute of Health (NIH)⁵ แนะนำให้ในขนาด 0.75 กรัมต่อตารางเมตรพื้นที่ผิวทุกเดือนเป็นเวลา 6-8 เดือน ตามด้วยการให้ทุก 3 เดือน เป็นเวลาอีก 1-2 ปี ทุกครั้งที่ให้ยา ควรให้สารน้ำให้พอเป็นเวลา 12 ชั่วโมงก่อนให้ และ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา ด้วยเพื่อป้องกันการเกิดกระเพาะปัสสาวะอักเสบ และควรให้ prednisolone ช่วงแรก 1 มก./กก./วัน และลดลงเหลือขนาดประมาณ 15-20 มก. วันเว้นวัน เมื่อโรคสงบด้วย

การศึกษาต่อมาได้มีการเปรียบเทียบ IV-MP เทียบกับ IV-CP เนื่องจาก IV-MP น่าจะมีผลข้างเคียงน้อยกว่า IV-CP Boumpas และคณะ⁽²⁵⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย 65 คน ที่เป็นโรคไตลูปัสชนิดรุนแรง โดยแบ่งการรักษาเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ IV-MP ทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน จำนวน 25 ราย, กลุ่มที่ได้รับ IV-

CP ทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน จำนวน 20 ราย และกลุ่มที่ได้รับ IV-CP ทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วยทุก 3 เดือนอีก 2 ปี 20 ราย ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับ prednisolone ชนิดรับประทานในขนาด 0.5 มก./กก./วัน ควบคู่ไปด้วย และค่อยๆ ลดยาจนเหลือขนาดน้อยที่สุดที่จะควบคุมอาการแสดงนอกระบบไตได้ พบว่าโอกาสที่รีอะตินินจะเพิ่มเป็น 2 เท่า จะพบในกลุ่มที่ได้ IV-MP มากที่สุด กลุ่ม IV-CP ที่ให้ระยะยาวจะได้ผลดีที่สุด โอกาสเกิดไตวายระหว่างกลุ่ม IV-MP และกลุ่มที่ได้ IV-CP ระยะยาวมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ IV-CP ระยะสั้น แม้จะดีในด้านการลดการเสื่อมของไต ในช่วง 2-3 ปีแรก และมีผลข้างเคียงน้อยแต่ก็ทำให้มีโรคกำเริบได้บ่อย ข้อดีของ IV-CP คือ แม้จะหยุดยาแล้วก็ยังมีผลไปอีกระยะหนึ่ง ผลข้างเคียงระหว่าง 3 กลุ่มนี้ ไม่แตกต่างกันแม้ว่าผลสรุปจะพบว่า IV-MP จะให้ผลได้ไม่ดีเท่า IV-CP ก็อาจนำ IV-MP มาใช้ในช่วงระยะกำเริบของโรค⁽²⁶⁾ แต่เมื่อใดที่ผู้ป่วยเริ่มมีการทำงานของไตที่เสื่อมลง ไม่ควรรีบร้อนที่จะให้ IV-CP เพราะจะสามารถควบคุมการเสื่อมของไตไว้ได้^(27,28) มีรายงานว่า การให้ IV-CP ในผู้ป่วยอายุ 4-18 ปี ทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือน และให้ทุก 3 เดือนจนครบ 3 ปี ทำให้โปรตีนในปัสสาวะลดลง, เพิ่มการทำงานของไต และปริมาณเม็ดเลือดแดง⁽²⁹⁾ แต่การศึกษานี้ สรุปผลการรักษาในช่วง 1 ปีแรกเท่านั้น เพราะผู้ป่วยที่รับการรักษาจนครบ 3 ปีมีจำนวนน้อยเกินไป ผลการศึกษาในระยะยาวจึงยังไม่สามารถสรุปได้ มีผู้พยายามให้ IV-CP ในทุกชั้นของโรคไตลูปัส ในระยะเริ่มแรก ผลการติดตามระยะสั้นพบว่า การทำงานของไตดีขึ้น, ผลข้างเคียงน้อย แต่ต้องอาศัยการติดตามไประยะยาวเช่นกัน⁽³⁰⁾

3. Plasmapheresis

ได้มีการนำ plasmapheresis มาใช้รักษา SLE เมื่อประมาณ 15 ปีที่ผ่านมา โดยมุ่งหวังจะกำจัด กลุ่มรวมอิมมูนในกระแสเลือด circulating immune complexes, (CICs) ออกไป⁽³¹⁾ Jones และคณะ เป็นผู้เริ่มใช้

รักษาผู้ป่วย SLE ตั้งแต่ปี ค.ศ.1974⁽³²⁾ ในระยะแรก ไม่ได้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยจึงทำให้มีอาการกำเริบขึ้นหลังทำในผู้ป่วยทุกราย ต่อมาจึงได้มีการนำ cyclophosphamide มาใช้ทำให้เกิดอาการกำเริบหลังทำลดลงมาก และในผู้ป่วยบางรายโรคจะสงบไปได้อีกนานหลายปีในอดีตที่ผ่านมาการศึกษาจากรายงานต่างๆ เป็นแบบไม่มีกลุ่มควบคุม พบว่า plasmapheresis ได้ผลดี แต่การศึกษาโดยมีกลุ่มควบคุมมีทั้งได้ผลไม่ดี⁽³³⁻³⁴⁾ และได้ผลดี⁽³⁵⁾ จากการศึกษาของ The Lupus Nephritis Collaborative Study⁽³⁶⁻³⁷⁾ ได้ทำการศึกษารandomized controlled trial เปรียบเทียบการให้การรักษาด้วย prednisolone หรือ cyclophosphamide อย่างเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาทั้ง 2 ชนิด ร่วมกับ plasmapheresis 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 2 กลุ่มให้ผลไม่แตกต่างกัน กล่าวคือ จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตหรือไตวายเท่ากัน แม้ว่าจะระดับของแอนติบอดี anti-dsDNA และ cryoglobulin จะลดลงรวดเร็วกว่าในกลุ่มที่ทำ plasmapheresis ก็ตาม ขณะนี้กำลังมีการทดลองเปรียบเทียบระหว่างการให้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวกับการทำ plasma-pheresis แล้วตามด้วยการให้ cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ⁽³⁸⁾ กล่าวโดยสรุป ผลการศึกษายังสรุปผลแน่นอนไม่ได้⁽³⁹⁾ อย่างไรก็ตาม plasmapheresis ได้ผลดีใน crescentic glomerulonephritis ชนิดรุนแรง⁽⁴⁰⁾ เพราะในภาวะนี้ การรอให้ยาออกฤทธิ์จะช้าไป อาจเกิดการทำลายเนื้อเยื่อถาวรได้ การทำ plasma-pheresis จะกำจัดแอนติบอดี หรือกลุ่มรวมภูมิคุ้มกันที่เป็นสาเหตุออกไปได้เร็วกว่า อาการของผู้ป่วยจึงดีขึ้นอย่างรวดเร็ว

Plasmapheresis ทำให้การทำงานของ reticuloendothelial system ดีขึ้น ส่วนหนึ่งจาก CICs ที่มีอยู่มากเกินถูกกำจัดออกไป เหตุผลนี้จึงทำให้ระดับ CICs ยังคงต่ำอยู่ได้ แม้จะหยุดทำ plasmapheresis ไปแล้ว นอกจากนี้ plasmapheresis ยังทำให้แอนติบอดี anti-dsDNA, suppressor T lymphocyte, anti

precursor cell, B lymphocyte ในกระแสเลือดลดลง⁽⁴¹⁾, ช่วยทำให้ monocyte กำจัด แบคทีเรียได้ดีขึ้น, ทำให้ระดับ complement สูงขึ้น, การที่พบว่า plasmapheresis ไม่ได้ช่วยให้ดีขึ้นอาจเป็นเพราะ CICs หรือ anti-dsDNA ไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคไตลุप्त หรืออาจเป็นเพราะกลุ่มรวมภูมิคุ้มกันของ DNA-anti DNA ไปจับกับ glomerular basement membrane แล้ว จึงทำให้ไม่สามารถถูกกำจัดออกไปได้ รวมทั้งอาจเกิดจากปริมาณพลาสมาที่ใช้อาจไม่เพียงพอ

ข้อเสียของการทำ plasmapheresis คือ การติดเชื้อและพิษจากซีเตรตซึ่งอยู่ในสารที่ให้ทดแทนการทำ plasmapheresis และเนื่องจากประโยชน์จากการทำยังไม่แน่ชัด จึงควรทำในกรณีดังต่อไปนี้⁽⁴²⁾ คือ SLE ที่เป็นกับอวัยวะที่สำคัญ เช่น สมอง, ไต, ปอด, หรือผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแล้วเกิดผลข้างเคียงมาก เช่น กดไขกระดูก หรือผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาสเตอรอยด์ขนาดสูงตลอดเวลา เป็นต้น

การรักษาโรคไตลุप्तโดยวิธีอื่น Defibrinogenating Agents

เนื่องจากพบว่าในโรคไตลุप्तมีความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือด, มีหลอดเลือดฝอยอุดตัน, การเพิ่มของความหนืดของเลือด⁽⁴³⁾ และมีการลดลงของการละลาย fibrin นอกจากนี้การอุดตันของ glomeruli เป็นตัวบ่งบอกถึงการเกิด glomerular sclerosis ในอนาคต Pollack และคณะทดลองใช้ Ancrod ในสัตว์ที่มีการอักเสบจาก serum sickness และ nephrotoxic serum nephritis เพื่อจะกำจัด fibrin ออกจาก glomeruli ทำให้ crescent ลดน้อยลงและการทำงานของไตดีขึ้น⁽⁴⁴⁾

Ancrod เป็น defibrinogenating enzyme สกัดจากงูกะปะ (malayan pit viper) มีฤทธิ์เพิ่มการหลัง plasminogen ของเนื้อเยื่อ และเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ดังนั้น ancrod จึงเป็นตัวกระตุ้นให้มีการละลาย fibrin ทำให้ fibrin ใน glomeruli

ลดปริมาณลง และ fibrinogen ในกระแสเลือดลดต่ำลง และยังมีผลกระตุ้นให้มีการซ่อมแซมเซลล์ endothelium ใน glomeruli ที่ถูกทำลายไป ทำให้ไตทำงานดีขึ้น⁽⁴⁵⁾

จากการศึกษาของ Kim และคณะ⁽⁴⁵⁾ ในผู้ป่วย 18 รายโดยทำการเจาะไตก่อนและหลัง ให้ ancrod ประมาณ 25 วัน ancrod ให้ในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 1 ยูนิต/กก. ใน 8 ชม. นาน 2 สัปดาห์ ใช้ตัววัดเป็นคะแนนได้แก่ activity index, fibro-sclerotic index พบว่า ancrod ทำให้ activity score ลดลงจาก 9.4 เหลือ 4.8 นอกจากนี้ inflammatory index, microvascular thrombosis index ก็ลดลงด้วย มีผลให้การทำงานของไตดีขึ้น ancrod มีผลข้างเคียงคือเลือดออกง่าย การให้ ancrod จะทำให้ชีวิตผู้ป่วย ยืนยาวขึ้น หรือเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคหรือไม่ยัง ต้องทำการศึกษาต่อไป

Immunoabsorbent

หลังจากที่ได้นำ plasmapheresis มาใช้ใน SLE พบว่า มีผลข้างเคียงมาก ได้แก่ การติดเชื้อ เช่น ดับอักเสบ จึงได้มีความพยายามคิดค้นวิธีอื่นที่จะกำจัดสารที่เป็นต้นเหตุให้เกิดโรค จากพลาสมา ได้แก่ extracorporeal binding to DNA โดยใช้ immunosorbent column ในระยะแรก Terman และคณะ⁽⁴⁶⁾ ใช้ charcoal column ต่อมาได้มีการพัฒนานำเอา column ที่ทำด้วย polyvinyl alcohol gel เคลือบด้วย phenylalanine (IM-P), tryptophan (IM-T) หรือ dextran sulfate-cellulose column⁽⁴⁷⁾ เพื่อจับกับกลุ่มรวมอิมมูนในกระแสเลือด วิธีการทำคือ นำเอาพลาสมาที่แยกได้จากวิธี plasmapheresis มาผ่าน column ครั้งละ 2,000 มล. ทำสัปดาห์ละ 3 ครั้ง พบว่า biocompatibility ของ membrane นี้ดีไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ทั้งในสัตว์ทดลอง และในคนการทำกำจัดสารโดยใช้วิธีนี้จะจำเพาะกว่าการทำ plasmapheresis ซึ่งวิธีหลังจะกำจัดโปรตีนส่วนใหญ่ ออกไปด้วย คิดแล้วประมาณ 15 กรัม/การทำ 1 ครั้ง

Schneider และคณะ⁽⁴⁸⁾ ได้นำวิธีนี้มาใช้ในผู้ป่วย SLE 10 ราย พบว่าวิธีนี้ลดระดับ anti-dsDNA ใน

ผู้ป่วย SLE อย่างรวดเร็ว และอาการโดยทั่วไปดีขึ้นด้วย แต่ระดับจะยังคงต่ำอยู่อีกเป็นระยะเวลาหนึ่ง วิธีนี้ควรให้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมไปด้วยเพื่อป้องกันการกำเริบหลังทำ ส่วนชนิดของเยื่อที่ทำจาก dextran sulfate นั้น สามารถจับกับแอนติบอดี anti DNA ได้อย่างจำเพาะ ทำให้ระดับในกระแสเลือดลดลง

Cyclosporin

มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ helper T lymphocyte โดยการยับยั้งการสร้าง interleukin 2 (IL-2) รวมทั้ง gamma Interferon ด้วย การแบ่งตัวของ B lymphocyte จะลดลงตามมา

นอกจากนี้ cyclosporin ยังมีผลต่อการไหลเวียนเลือดในไต กล่าวคือ จะช่วยลดโปรตีนในปัสสาวะได้ มีการทดลองใช้ในสัตว์และในคน เท่าที่มีการรวบรวมมาขนาดที่ให้ประมาณ 5 มก/กก./วัน ร่วมกับสเตอรอยด์ ส่วนใหญ่ตอบสนองดีภายใน 6-12 เดือน หลังการให้การรักษา⁽⁴⁹⁾ ถ้าหยุดยาอาการดังกล่าวจะกลับเป็นขึ้นมาใหม่ Hussein ได้ทดลองใช้ในผู้ป่วย 5 ราย ที่ตั้งกรรม⁽⁵⁰⁾ และต้องการหลีกเลี่ยงการใช้ cyclophosphamide พบว่า cyclosporin ทำให้โรคสงบลงได้ และไม่มีผลต่อทารก แม้จะมีรายงานว่า cyclosporin มีผลต่อการทำงานของไต แต่ถ้าใช้ในขนาดต่ำ และคอยติดตามการทำงานของไตจะป้องกันได้จึงควรเลือกใช้ cyclosporin ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ ยาเดิม หรือต้องให้สเตอรอยด์ในขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากสเตอรอยด์ ไม่ควรเลือกใช้ยานี้ถ้ามีความดันโลหิตสูง, หรือไตวายร่วมด้วย

Total lymphoid Irradiation

Strober และคณะ ได้ใช้วิธีฉายแสง (total lymphoid irradiation) ขนาด 2,000 rad เป็นระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ ในผู้ป่วย SLE 15 ราย 6 รายต้องหยุดการรักษา ก่อน ผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิต 1 รายจากไตวาย อีก 1 รายจากสาเหตุอื่น ที่เหลือมีการทำงาน

ของไตคงที่⁽⁵¹⁾แต่มีบางรายงานกล่าวว่าได้ผลดี⁽¹⁶⁾ ผลข้างเคียงของวิธีนี้มีมาก ได้แก่ การติดเชื้อและการขาดประจำเดือน การนำมาใช้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

Prostaglandins and dietary fat

มีการศึกษาใน lupus mice⁽⁵²⁾ โดยนำ prostaglandin E series ชนิด 200 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีสามารถลดการทำลายของ glomeruli, ลดโปรตีนในปัสสาวะและทำให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น prostaglandin E₁ ขยายหลอดเลือดที่ glomeruli ทำให้เลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น Lin⁽⁵³⁾ ได้ทดลอง prostaglandin E₁ (PGE₁) มาใช้ในเด็กที่เป็น lupus nephritis เลือกเฉพาะชั้นที่ 3 หรือ class 4 พบว่าทำให้อาการดีขึ้น ระดับ complement C₃ และ C₄ เพิ่มขึ้น ในขณะที่ CICs และ แอนติบอดี anti-dsDNA ลดลง ผลของการเปลี่ยนแปลงของเลือดที่ไปเลี้ยงไต จาก prostaglandin E₁ เชื่อว่าจะทำให้การสะสมของกลุ่มรวมภูมิคุ้มกันที่ไตลดน้อยลง นอกจากนี้ PGE₁ ยังช่วยทำให้ macrophage ทำหน้าที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามผลของ PGE₁ อยู่ไม่นานและการให้ก็ไม่สะดวกต่อผู้ป่วยเหมาะสำหรับใช้ในรายที่เป็นรุนแรงและเจ็บป่วยหนักที่ต่อสู้สเตอรอยด์ จึงได้มีการดัดแปลงจากอาหารที่รับประทานเข้าไป ได้แก่ การรับประทานกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิด omega-3 unsaturated eicosapentanoic acid omega-3 fatty acid มีฤทธิ์ลดการผลิต thromboxane จากไต จึงทำให้เพิ่มขยายหลอดเลือดที่ไต ชลอการเกิด athero-sclerosis และการเสื่อมของไต ได้มีการนำ fish oil ซึ่งมี omega-3 fatty acid อยู่มาก มาให้ในสัตว์ทดลองปรากฏว่าได้ผลดี แต่การทดลองในมนุษย์พบว่า ไม่ได้ช่วยให้โรคดีขึ้น⁽⁵³⁻⁵⁴⁾ แต่ช่วยทำให้ระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลงได้บ้าง ดังนั้นบทบาทของ fish oil ในโรคไตลูปัสจึงยังไม่เป็นที่ยอมรับ อาหารมังสวิรัตอาจช่วยได้บ้าง มีรายงานว่า อาหารมังสวิรัตทำให้โรคลูปัส ลดความรุนแรงลง โดยอธิบายจากการเปลี่ยนแปลงของกรดไขมันและพลังงานที่ได้น้อยลงจากการรับประทานมังสวิรัตจะกดภูมิคุ้มกันด้วย⁽⁵⁵⁾

Monoclonal antibodies

การให้ยากดภูมิคุ้มกันใน SLE นั้นเป็นการรักษาที่ไม่จำเพาะ เพราะยาออกฤทธิ์กับระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบ จึงได้มีการนำเอาแอนติบอดีชนิด monoclonal ที่ออกฤทธิ์โดยตรงกับ T helper lymphocyte มาใช้ โดยเตรียมจากหนู แต่เนื่องจากสารนี้เป็นโปรตีนแปลกปลอม จึงอาจกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีได้ อีกวิธีหนึ่งคือนำแอนติบอดีมารวมกับ "recin" หรือ "diphtheria toxin" ทำให้มีการทำลายเซลล์เกิดขึ้นหลังจากแอนติบอดีไปจับกับเซลล์เป้าหมายแล้ว มีผู้ลองใช้แอนติบอดีชนิด anti-CD₄ monoclonal (anti-CD₄ mAb) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ในผู้ป่วย SLE ที่ต้องการรักษาอย่างอื่น⁽⁵⁶⁾ พบว่าจำนวน CD₄ เซลล์ลดลงอาการของโรคดีขึ้นในช่วงแรก หลังจากให้ยาไป 4 สัปดาห์พบอาการของโรคกลับเป็นใหม่เชื่อว่าแอนติบอดีชนิด anti-CD₄ mAb ออกฤทธิ์ โดยกดการสร้างแอนติบอดีชนิด anti-DNA แต่การให้ยานี้เพียงชนิดเดียวอาจไม่เพียงพอ ควรให้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น prednisolone ด้วย

Intravenous gamma globulin

ได้หลักการมาจากการรักษาใน idiopathic thrombocytopenic purpura Sugisaki ได้ลองนำ intravenous immunoglobulin (IVIG) มาใช้เป็นรายแรกในผู้ป่วยกลุ่มอาการเนโฟรสิสพบว่า ทำให้อาการดีขึ้น ต่อมา Chin-Yuan Lin⁽⁵⁷⁾ ได้ลองใช้ในผู้ป่วยโรคไตลูปัส WHO ชั้นที่ IV 5 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น พบว่าโปรตีนในปัสสาวะลดลง, ครีเอตินินลดลง, ระดับ complement ในเลือดเพิ่มขึ้น การตรวจเนื้อไตหลังการให้ IVIG พบว่า IgG ที่เนื้อไตลดลง เชื่อว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIG เกิดจาก IVIG สลายและย่อย IgG ที่สะสมอยู่บน glomeruli, ลดการทำงานของ macrophage และ B lymphocyte ทำให้ยับยั้งการสร้างแอนติบอดีจาก B lymphocyte ประการสุดท้ายคือ ป้องกันการจับของแอนติบอดีต่อแอนติเจน ผลข้างเคียงจากการให้ยานี้มีน้อย เช่น ไข้, ลม, ความ

ต้นตำ, ผื่นลมพิษ ผลเสียระยะยาวเท่าที่ติดตามดูในขณะนี้ยังไม่พบ จึงอาจนำมาใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องต่อยาวนานอื่นแล้ว

Angiotensin-converting enzyme inhibitors⁽¹⁶⁾

นำมาใช้ในการรักษาโดยหวังผลลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ มีรายงานหลายฉบับพบว่า captopril สามารถลดระดับโปรตีนในปัสสาวะได้ดี โดยไม่ขึ้นกับฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยา กลไกอาจเป็นผลของยาที่ขยายหลอดเลือดที่ postglomerular ดังนั้นจึงเป็นการรักษาตามอาการเท่านั้น

ยารักษามาลาเรีย⁽¹⁶⁾

ได้มีการนำ hydroxychloroquine และ chloroquine มาใช้รักษา discoid lupus แต่ผลต่อโรคไตลูปัสยังไม่แน่ชัด

T cell modulation⁽¹⁶⁾

Levamisole เป็นยาที่กระตุ้นการทำงานของ T lymphocyte มีผู้ลองนำมาใช้ใน SLE แต่ผลยังไม่แน่ชัด และเนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงมาก จึงไม่ได้มีการศึกษาต่ออีก

Androgens⁽¹⁶⁾

เนื่องจาก SLE พบได้บ่อยในเพศหญิง จึงเชื่อว่าฮอร์โมนเพศอาจมีบทบาทสำคัญ ได้มีการนำเอา androgen คือ 19-nortestosterone และ cyprosterone acetate มาลองใช้แต่ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ รวมทั้งการให้ฮอร์โมนเพศชายในผู้ป่วย SLE ซึ่งมักเป็นหญิง ก็มีผลข้างเคียงมากจึงไม่นิยมใช้

สรุป

โรคไตลูปัสเป็นโรคที่พบได้บ่อย ความรุนแรงของโรคมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีอาการรุนแรงจนมีอันตรายถึงชีวิตได้ เช่น ไตวาย การดูแลรักษาที่ถูกต้องจะช่วยลดความรุนแรงของโรคทำให้โรคสงบและป้องกันภาวะไตวายเรื้อรัง หรือช่วยชลอภาวะไตวายเรื้อรังและ

ลดอัตราการตายได้ ปัจจุบันยารักษาโรคไตลูปัสชนิดรุนแรงที่นิยมใช้ มีอยู่ 2 กลุ่มหลัก คือ สเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้คือ cyclophosphamide ซึ่งมีทั้งชนิดรับประทานและเข้าหลอดเลือดดำ ปัจจุบันมีการนำ cyclophosphamide ขนาดสูงให้เข้าหลอดเลือดดำเป็นครั้งคราว (pulse) มาใช้อย่างแพร่หลาย รายงานการศึกษาส่วนใหญ่ได้ผลค่อนข้างดี วิธีการบริหารยาแต่ละกลุ่มในการศึกษาต่างๆ ยังคงมีความแตกต่างกันบ้าง สำหรับการรักษาด้วยวิธีอื่นยังคงต้องการการศึกษาต่อ เนื่องจากยังไม่สามารถสรุปผลได้แน่นอน

อ้างอิง

1. Balow JE, Austin HA 3d, Tsokos GC, Antonovych TT, Steinberg AD, Klippel JH. Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1987 Jan; 106(1):79-94
2. วิจิตร บุญพรคนาวิก. Pathology of lupus nephritis Light, Immunofluorescence and Electron microscopies. ใน: (มงคล วัฒนสุข) หนังสือ Systemic lupus erythematosus; คณะแพทยศาสตร์ รามาธิบดี, 2532: (เต็มเลขหน้า)
3. Dhillon VB, Snaith ML, Isenberg DA. Lupus nephritis : a review. *Postgrad Med J* 1989 May; 65(763):336-43
4. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 1986 Nov; 30(15):769-87
5. Kater L, Derksen RH, Hene RJ. Treatment of systemic lupus erythematosus: which options do we have for therapy regimens? *Rheumatol Int* 1991; 11(3):137-40
6. Kashgarian M. Lupus nephritis : lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994 Mar; 45(3): 928-38

7. Pollak VE, Kant KS, Hariharan S. Diffuse and focal proliferative lupus nephritis: treatment approaches and results. *Nephron* 1991; 59(2): 177-93
8. Grishman E, Churg J. Focal segmental lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1982 Jan ; 17(1): 5-13
9. Austin HA 3d, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych YY, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984 Apr; 25(4):689-95
10. Schwartz MM, Kawala K, Roberts JL, Humes C, Lewis EJ. Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol* 1984; 4(5):301-11
11. Pasquali S, Banfi G, Zucchelli A, Moroni G, Ponticelli C, Zucchelli P. Lupus membranous nephropathy: long term outcome. *Clin Nephrol* 1993 Apr; 39(4):175-82
12. Ponticelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990 Jul; 40(1):19-30
13. Kahn AF. The treatment of lupus in the 1990S. *Clin Exp. Rheumatol* 1990; 8:45-9
14. Bertoni E, Bergesio F, Rosati A, Emmi L, Bertoni M, Passaleva A, Salvadori M. Treatment of the acute phase of lupus nephritis with 6-methylprednisolone pulses. *Contrib Nephrol* 1992; 99:135-8
15. Sakemi T, Yamaguchi M, Fujimi S, Nagano Y, Uchida M. Effects of the methylprednisolone pulses therapy on renal function. *Am J Nephrol* 1991; 11(1):48-53
16. Cameron JS. The treatment of lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:350-6.
17. Austin HA III, Klippel JH, Balow JE, Ic Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis : controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986; 314: 614-9
18. Kinlen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. *Am J Med* 1985 Jan 21; 78(1 A):44-9
19. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of Immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984 Dec 13; 311(24):1528-33
20. Steinberg AD, Muir J, Scott DE, Gourley MF. Approach to lupus nephritis based upon randomized trials. *Contrib Nephrol* 1992; 99:46-54
21. Balow JE, Austin III HA, Mueuz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Klippel JH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N Engl J Med* 1984 Aug; 311(8):491-5

22. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arth Rheum* 1991 Aug; 34(8): 945-50
23. Valeri A, Radhakrishnan J, Estes D, D Agati V, Kopelman R, Pernis A, Flis R, Pirani C, Appel GB. Intravenous pulse cyclophosphamide treatment of severe lupus nephritis : a prospective five-year study. *Clin Nephrol* 1994 Aug; 42(2):71-8
24. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Duune R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1988 Jan 2; 318(22):1423-31
25. Baumpas DT, Austin III HA, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg Ad, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-5
26. Ponticelli C, Moroni G, Baufi G. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. *Contrib Nephrol* 1992; 99: 55-9
27. Klippel JH, Austin HA 3d, Balow JE, IeRiche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Studies of immunosuppressive drugs in the treatment of lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1987 Apr; 13(1):47-57
28. Eiser AR, Grishman E, Dreznin S. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of type IV lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1993 Sep; 40(3):155-9
29. LehmanTJA, Sherry DD, Wagner-Weiner I, McCurdy DK, Emery HM, Magillavy DB, Kovalesky A. Intermittent intravenous cyclophosphamide therapy for lupus nephritis. *Pediatr Rheumatol* 1989; 114: 1055-60
30. Gandhi R. Early and intensive treatment of lupus nephritis with pulse cyclophosphamide. *J Assoc Physic India* 1993 Feb; 41(2):101
31. Rifle G, Mousson CH, Tanter Y. Hemapheresis in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 (Suppl 5):51-5
32. Jones JV, Cumming RH, Bucknall RC. Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1976 Apr 3; 1(7962):709-11
33. Wei N, Huston DP, Lawley TJ, Steinberg AD, Klippel JH, Hall RP. Randomized trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983 Jan 1; 1(8314-15):17-22
34. Lewis E, Lachin J. Primary outcomes in the controlled trial of plasmapheresis therapy (PPT) in severe lupus nephritis. *Lupus nephritis Collaborative Study Group. Kidney Int* 1987 Jan; 31(1):208
35. Euler HH, Schroeder JO, Zeuner RA, Teske E. A randomised trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus: design of the LPSG trial. *Int J Artif Org* 1991 Oct; 14(10):639-46
36. Huston DP, White MJ, Mattioli C, Huston MM, Suki WN. A controlled trial of plasmapheresis and cyclophosphamide therapy of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1983 Apr; 26(4) Suppl : S33

37. Lewis EJ, Plasmapheresis therapy is ineffective in SLE. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *J Clin Apheresis* 1992; 7(3):153
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992 May 21; 326(21):1373-9
39. Clark WF, Dau PC, Euler HH, Guillevin L, Hasford J, Heer AH. Lupus Plasmapheresis Study Group (LPSG). Plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide versus pulse cyclophosphamide alone in severe lupus: design of the LPSG trial. *J Clin Apheresis*. 1991; 6:40-7
40. Leaker BR, Becker GJ, Dowling JP, Kincaid-Smith PS. Rapid improvement in severe lupus glomerular lesions following intensive plasma exchange associated with immunosuppression. *Clin Nephrol* 1926; 25:236-44
41. Dau PC, Callahan J, Parker R, Golbus J. Immunologic effects of plasmapheresis synchronized with pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991 Feb; 18(2):270-6
42. Vangelista A, Frasca GM, Bonomini V. Parameters for indication of plasmapheresis and the interpretation of results. *Clin Nephrol* 1986; 26(Suppl 1):564-9
43. Ernst E, Hein A, Meurer M, Ruzicka T. Blood rheology in lupus erythematosus. *Ann Rheumatic Dis* 1991 Oct; 50(10):710-2
44. Kant KS, Pollak VE, Dosekun A, Glas-Greenwalt P, Weiss MA, Glueck HI, lupus nephritis with thrombosis and abnormal fibrinolysis: effect of ancrod. *J Lab Clin Med* 1985 Jan;105(1):77-88
45. Kim S, Wadhwa NK, Kant KS, Pollak VE, Glas-Greenwalt P, Weiss MA, Hong CD. Fibrinolysis in glomerulonephritis treated with ancrod: renal functional, immunologic and histopathologic effects. *Q J Med* 1988 Nov;69(259):879-905
46. Suzuki K, Hara M, Harigai M, Ishizuka T, Hirose T, Matsuki Y, Kawaguchi Y, Kitani A, Kawagoe M, Nakamura H. Continuous removal of anti-DNA-antibody, using a new extracorporeal immunoadsorption system, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991 Dec; 34(12):1546-8
47. Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y, Kobayashi S, Hirose S, Shinoura H, Yokohari R, Kinoshita M, Aotsuka S, Yamada H, Takahashi K, Yoshinota S, Miyamoto T. Selective removal of anti-DNA and anti-cardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991 Apr; 18(4): 545-51
48. Schneider M, Berning T, Waldendorf M, Glaser J, Gerlach U. Immunoadsorbent plasma perfusion in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990 Jul; 17(7):900-7

49. Favre H, Miescher PA, Huang YP, Chate-
lanat F, Mihatsch MJ. Cyclosporin in the
treatment of lupus nephritis. *Am J Nephrol*
1989; 9(Suppl 1):57-60
50. Hussein MM, Mooij JMV, Roujouleh H.
Cyclosporin in the treatment of lupus
nephritis including two patients treated
during pregnancy. *Clin Nephrol* 1993 Sep;
40(3):160-3
51. Strober S, Farinas MC, Field EH, Solovera
JJ, Kiberd BA, Myers BD, Hoppe RT.
Lupus nephritis after total lymphoid
irradiation; persistent improvement and
reduction of steroid therapy. *Ann Intern
Med* 1987 Nov; 107(5):689-90
52. Zurier RB, Sayadoff DM, Torrey SB, Rothfield
NM. Prostaglandin E₁ treatment of NZB/
NZW mice : prolonged survival of female
mice. *Arthritis Rheum* 1977 ; 20 : 723-8
53. Lin CY, Improvement in steroid and immu-
nosuppressive drug resistant lupus nephri-
tis by intravenous prostaglandin E₁ therapy.
Nephron 1990; 55(3):258-64
54. Clark WF, Parbtani A, Naylor CD, Levinton
CM, Muirhead N, Spanner E, Huff MW,
Philbrick DJ, Holub BJ. Fish oil in lupus
nephritis: clinical findings and methodo-
logical implications. *Kidney Int* 1993 Jul;
44(1):75-86
55. Langevitz P, Klein L, Pras M, Many A. The
effect of cyclophosphamide pulses on
fertility in patients with lupus nephritis.
Am J Reproductive Immune 1992 Oct-
Dec; 28(3-4):157-8
56. Hiepe F, Volk HD, Apostoloff E, von Baehr
R, Emmrich F. Treatment of severe
systemic lupus erythematosus with anti-
CD₄ monoclonal antibody. *Lancet* 1991
Dec 14; 338(8781): 1529-30
57. Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of
histological and immunological change in
steroid and immunosuppressive drug-re-
sistant lupus nephritis by high-dose
intravenous gamma globulin. *Nephron*
1989; 53(4):303-10