

8-1-1998

Efficacy of prednisolone versus immunosuppressive agent cyclophosphamide in treatment of lupus nephritis

N. Futrakul

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

Futrakul, N. and Napathorn, S. (1998) "Efficacy of prednisolone versus immunosuppressive agent cyclophosphamide in treatment of lupus nephritis," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 42: Iss. 8, Article 4.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol42/iss8/4>

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.

ประสิทธิภาพของยา prednisolone เปรียบเทียบยาต้านภูมิคุ้มกัน (cyclophosphamide) ในการรักษาโรคไตอักเสบเรื้อรัง

นริสา ฟุตระกูล*
โสภณ นภาพร*

Futrakul N, Napathorn S. Topic review: efficacy of prednisolone versus immunosuppressive agent (cyclophosphamide) in treatment of lupus nephritis. Chula Med J 1998 Aug ;42(8): 627-44

A progressive understanding in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in conjunction with the continuous improvement in the therapeutic approaches has been generally anticipated. In accordance, three plausible defects underlie the pathogenesis of SLE namely (1) an impaired apoptosis (2) an imbalanced immunocirculatory circuit with predominant Th-1 cell activity and (3) Reticuloendothelial System dysfunction and immunologic injury to the nephronal structure.

Multiple therapeutic approaches simply reflects the complexity and severity of the disease processes. Nevertheless, it has been a general consensus that prednisolone per se either orally or intravenously is both effective in treating a mild form of lupus nephritis. Pulse-methylprednisolone is recommended in cases with recent onset and clinically severe. In moderate severity, prednisolone combined with cyclophosphamide are preferable to prednisolone alone with respect to the clinical outcome namely the number of death, the development of end-stage renal disease and the adverse effect of drug. It is concluded that there has been a progressive improvement in treating lupus nephritis under the present therapeutic regimes in majority of cases. However, a number of patients under severe category are still refractory to such immunosuppressive regime and thus poses a major concern. This indicates that a non-immunologic mechanism may be crucial in the pathogenesis of renal disease progression.

Key words: Prednisolone, Immunosuppressant, Lupus nephritis, Non-immunologic mechanism.

Reprint request : Futrakul N, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 15,1998.

โรคไตอักเสบลูปัส (lupus nephritis) เป็นโรคที่พบได้บ่อย มีการดำเนินโรคในลักษณะเรื้อรังและเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย (end stage renal disease) ^(1,3) ปัญหาที่เป็นสาระสำคัญของโรคไตอักเสบลูปัสคือ การขาดความเป็นเอกภาพในวิธีการรักษา อย่างเห็นได้ชัด พบว่ามีวิธีการรักษาหลายหลาก อาทิ การรักษาด้วยยา prednisolone อย่างเดียว การรักษาด้วยยา prednisolone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันต้านทานทั้งหลาย เช่น cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporine ตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัวรวมกัน นอกจากนี้วิธีการบริหารยาก็มีหลายวิธีแตกต่างกัน อาทิ การให้ยาทางปากทุกวัน, แบบวันเว้นวัน, วันละครั้งเดียวหรือหลายครั้ง, การฉีดยาเข้าเส้น, ขนาดของยาที่แตกต่างกันหลายขนาด ยิ่งไปกว่านี้ยังพบว่ามีการใช้ยาคุณสมบัติอื่นมากมาย เช่น antimalarial drug, T cell modulator (levamisole), androgen, prostaglandins, dietary fat, defibrinogenating agent (ancrod), intravenous gammaglobulin, plasmapheresis, immunoadsorbent, monoclonal antibodies ฯลฯ ปัจจัยเหตุที่ทำให้เกิดความหลากหลายในวิธีการรักษา เกิดจากความไม่สามารถหาข้อยุติเพื่อสรุปเปรียบเทียบว่าวิธีการรักษาใดได้ประโยชน์ดีกว่าหรือดีที่สุด เนื่องจากอุปสรรคหลายประการที่เป็นข้อบกพร่องของการวิจัยนั้นๆคือ (1) การขาด controlled trial (การศึกษาเปรียบเทียบ) ที่ดี (2) ปริมาณ sample size ที่น้อยเกินไป (3) วิธีวิเคราะห์การประเมินผล (clinical outcome assessment) ที่ขาดความเป็นเอกภาพและความชัดเจน เช่น บางงานวิจัยยึดวิธีวัดอัตรา mortality rate หรือจำนวนผู้ป่วย endstage renal disease เป็นตัววัดซึ่งขาดความเด่นชัดในการประเมินวัดผลการรักษาเนื่องจากขาดข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตขึ้นหรือเลวลงอย่างไร วิธีอื่นอาจใช้วัดการเปลี่ยนแปลงของค่า serum creatinine ก่อนและหลังการรักษา ซึ่งช่วยเปรียบเทียบบอกการทำงานของไตว่าดีขึ้นหรือเลวลงหลังการรักษา แต่ว่าอาจขาดรายละเอียดข้อมูลอื่นที่จำเป็นในการเปรียบเทียบกับงานวิจัยของผู้อื่นที่ยึดหลักการที่แตกต่างกัน (4) ระยะเวลาการติดตามการประเมินผลไม่นานพอ เนื่องจากผลการรักษาเปรียบเทียบ การใช้ยาร่วมรักษาหลายอย่าง ต้องใช้เวลานานมากหลายปีขึ้นไป จนถึง 10 ปีหรือกว่าจึงจะได้ข้อสรุปที่ชัดเจน (5) การมีตัวแปรอื่นมาเป็น

อุปสรรคต่อการประเมินผลการรักษาโรคไตอักเสบลูปัส อาทิ environmental factor ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะความรุนแรงของโรคของแต่ละคน อาชีพการงาน ความเคร่งเครียดทางจิตใจ ภาวะการอักเสบติดเชื้อ ภาวะมลพิษที่แตกต่างกันในแต่ละคน นอกจากนี้ยังมี genetic factor เป็นตัวกำกับด้วย เช่น ชาวเอเชียที่อาศัยในสหรัฐ หรืออังกฤษ พบว่ามีความรุนแรงของโรคไตอักเสบลูปัส มากกว่าคนผิวขาว ชาว Puertorican, Spanish, Latin American, ชาว Venezuela มีความรุนแรงของโรคมากกว่าคนผิวขาว ชาวบราซิลมีความรุนแรงของโรคมากกว่าชาวสวีเดน และคนผิวดำมีความรุนแรงของโรคมากกว่าคนผิวขาว⁽³⁻¹⁰⁾ และ (6) อุปสรรคที่สำคัญสุดในการวิจัยคือ การขาดความเป็นเอกภาพในกลไกการเกิดโรคลูปัส และกลไกการทำลายเนื้อไตของโรคไตอักเสบ

การรักษาโรคไตอักเสบลูปัส มีแนวคิดที่อิงจากปัจจัยพื้นฐานหลัก 3 ประการคือ (1) กลไกการเกิดโรคไตอักเสบลูปัส (2) ความรุนแรงของโรคไตอักเสบที่ประเมินจากลักษณะพยาธิสภาพของเนื้อไตหรือจากความรุนแรงทางคลินิกและ (3) คุณสมบัติของยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกลไกการเกิดโรคไตอักเสบ และวิธีการบริหารยาเพื่อให้เกิดผลดีต่อการรักษาและหลีกเลี่ยงภาวะฤทธิ์แทรกซ้อนให้มากที่สุด

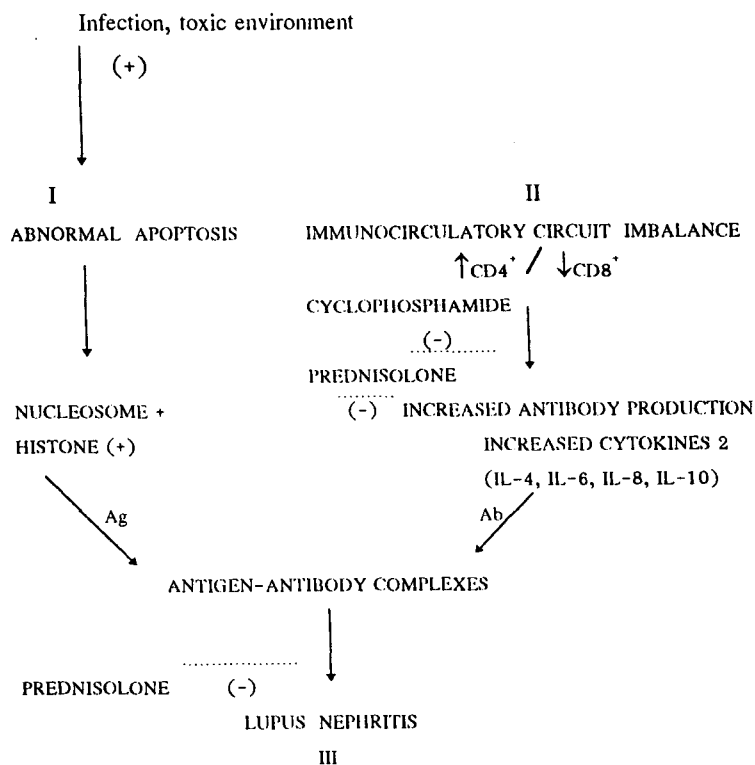
I. กลไกการเกิดโรคไตอักเสบลูปัส^(1,11-15)

Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีการสร้าง autoantibody ต่อสาร antigen ที่สะสมค้างอยู่ในกระแสเลือด แต่เดิมเชื่อว่าเป็น DNA ซึ่งในปัจจุบันความคิดดังกล่าวได้เปลี่ยนไป เนื่องจาก DNA โดยตัวเองไม่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นร่างกายให้สร้าง antibody ปัจจุบันเชื่อว่า antigen สำคัญน่าจะเป็น nucleosome และ histone ที่ร่างกายของผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดให้หมดสิ้น เนื่องจากความบกพร่องในกระบวนการ apoptosis สาร antigen และ antibody ดังกล่าวจะรวมตัวกันเป็น immune complex ซึ่งอาจเป็นลักษณะ circulating immune complex หรือเป็น antibody ต่อ antigen ที่อยู่ที่เนื้อเยื่อ (antigen in situ) autoantibody ที่ถูกสร้างขึ้นมีหลายหลากชนิด อาทิ antinuclear antibody, antibasement membrane หรือ matrix

antibody, antilaminin antibody, anti-cell surface antigen เช่น antiendothelial cell antibody พบว่า autoantibody ใน SLE ยังสามารถเกิด cross-react กับ polynucleotides อื่นได้ด้วย Immune complex จะเหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรังต่อเนื้อเยื่ออวัยวะต่างๆทั่วร่างกาย (target organs) ได้ ซึ่งโรคไตอักเสบรูปีตจะเป็นเนื้อหาสำคัญที่จะกล่าวถึงในบทความนี้

โรคไตอักเสบรูปีตยังไม่ทราบกลไกการเกิดอย่างแท้จริง แต่น่าจะเกิดจากปัจจัยเหตุหลัก 3 ประการ ดังนี้ (1) ความผิดปกติในกระบวนการทำลายเซลล์ของตัวเองที่เรียกว่า apoptosis ซึ่งทำงานผิดปกติ ทำให้ nucleosome และ histone จาก nucleus ไม่ถูกย่อยสลายไปอย่างสิ้นเชิง คงค้างอยู่ในกระแสเลือด ความผิดปกติดังกล่าวเป็นผลสืบเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ค่อนข้างซับซ้อน ปริมาณสาร nucleosome และ histone ในกระแสเลือดจะเพิ่มมากขึ้นจากปัจจัยเหตุหลายอย่างจากสิ่งแวดล้อม อาทิ แสง ultraviolet สารมลพิษ ตัวเชื้อโรค (2) ผู้ป่วยรูปีตมีความผิดปกติในระบบสมดุลควบคุมภูมิคุ้มกันของร่างกาย

(imbalanced immunocirculatory circuit) ที่มีลักษณะเด่นทาง CD4⁺ หรือ B helper cell ซึ่งสัมพันธ์กับกลุ่ม cytokine ชนิด 2 เช่น IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ที่มีบทบาทช่วยกระตุ้นการสร้าง antibody เพิ่มขึ้นเกินดุล อันเป็นผลจาก T suppressor หรือ CD8⁺ ที่หย่อนสมรรถภาพ เพราะฉะนั้นเมื่อมีสาร nucleosome และ histone (ประจุไฟฟ้าบวก) ที่มีคุณสมบัติเป็น antigen จำนวนมากในกระแสเลือดที่ผิดปกติ จะกระตุ้นการสร้าง antibody ต่อสารดังกล่าวในปริมาณที่มากเกินไป สสาร nucleosome, histone (ประจุไฟฟ้าบวก) อาจรวมกับ antibody เกิดเป็น immune complex ขึ้น ซึ่งจะค้างอยู่ใน circulation เนื่องจากการทำหน้าที่ของ RE system clearance พร่อง (3) immune complex ดังกล่าวจะถูกกรองติดผนังหลอดเลือดฝอยไต โดยตัว histone ที่มีประจุไฟฟ้าบวกจะจับกับสารประจุไฟฟ้าลบที่ผนังหลอดเลือด อาทิ heparan sulfate ต่อมาเกิดการกระตุ้นของระบบ complements, เกร็ดเลือด, เม็ดเลือดขาว และกระบวนการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือด และท้ายสุดเกิดการอักเสบของไตขึ้น (lupus nephritis) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดงปัจจัยเหตุหลัก 3 ประการในการเกิดภาวะไตอักเสบรูปีต เส้นประและเครื่องหมายลบแสดงถึงการออกฤทธิ์ขัดขวาง

2. ความรุนแรงของโรคไตอักเสบลูปัส แบ่งตาม
 ก. ลักษณะทางพยาธิสภาพ โดยอิง WHO Classification⁽²⁾ ซึ่งจำแนกออกเป็น 5 class ดังแสดงในตารางที่ 1. ความรุนแรงที่อิงหลักการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต สามารถประเมินเป็นค่าคะแนนดัชนีความรุนแรงได้ โดยอาศัยการประเมินจาก Renal pathology scoring system วัลจาก activity index และ chronicity index ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1. The World Health Organization Classification of Lupus Nephritis.

Class I :	Normal or minimal change disease (a) Nil (by all techniques) (b) Normal by light microscopy but deposits by electron or immunofluorescence microscopy
Class II :	Mesangial glomerulonephritis (a) Mesangial widening and/or mild hypercellularity (b) Moderate hypercellularity
Class III :	Focal proliferative glomerulonephritis (a) Active necrotizing lesions (b) Active and sclerosing lesions (c) Sclerosing lesions
Class IV :	Diffuse proliferative glomerulonephritis (a) Without segmental lesions (b) With active necrotizing lesions (c) With active and sclerosing lesions (d) With sclerosing lesions
Class V :	Membranous glomerulonephritis (a) Pure membranous glomerulonephritis (b) Associated with lesions of category II (a or b) (c) Associated with lesions of category III (a-c) (d) Associated with lesions of category IV (a-d)

ตารางที่ 2. Renal pathology scoring system.⁽¹⁶⁾

*Activity Index	Chronicity Index
Glomerular abnormalities	
1. Cellular proliferation	1. glomerulosclerosis
2. Fibrinoid necrosis, karyorrhexis	2. Fibrous crescents
3. Cellular crescents	
4. Hyaline thrombi, wire loops	
5. Leukocyte infiltration	
Tubulointerstitial abnormalities	
1. Mononuclear-cell infiltrate	1. Interstitial fibrosis
	2. Tubular atrophy

*Each variable is scored 0-3⁺. Fibrinoid necrosis and cellular crescents are weighed by a factor of 2. Maximum score of activity index is 24, and that of chronicity index is 12.

ความรุนแรงที่อิงหลักการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต สามารถประเมินเป็นค่าคะแนนดัชนีความรุนแรงได้โดยอาศัยหลักดังแสดงในตารางที่ 2.

ข. ลักษณะความรุนแรงทางคลินิก

โดยอาศัยความผิดปกติในการแสดงทางคลินิก อาทิ ความดันโลหิตสูง ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ, ภาวะซีด (ต้องแยกจาก extrarenal cause อาทิ autoimmune hemolytic anemia, blood loss) ระยะเวลาการแสดงอาการของโรคจนถึงจุดที่ทำการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต แต่โดยทั่วไปมักอิงความผิดปกติในการทำงานของไตเป็นหลัก เช่น ความผิดปกติในการทำงานของไตส่วนโกลเมอรูลัส อาทิ ระดับ creatinine clearance, glomerular filtration rate, ระดับของค่า serum creatinine หรือความผิดปกติในการทำงานส่วนเซลล์ท่อไต (tubular dysfunction) ที่สะท้อนถึงความผิดปกติของโครงสร้างหรือพยาธิสภาพของไตส่วนนั้น หรือความผิดปกติในปริมาณเลือดหล่อเลี้ยงไต ซึ่งจะสะท้อนถึงความผิดปกติของพยาธิสภาพของหลอดเลือดนั้น

โดยอิงหลักความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไต และความผิดปกติบางอย่างที่เป็นการตรวจการทำงานของไต และการแสดงทางคลินิกเข้าด้วยกัน สามารถนำมาเป็นข้อมูลชี้แนะประเมินดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยงของการเกิด ความรุนแรงของโรคได้ (prognostic risk factor)

ดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยง (Prognostic risk factor)⁽⁶⁾

Esdaile⁽¹⁶⁾ และคณะ ได้ทำการวิเคราะห์วิจัยหาค่าดัชนีความเสี่ยงเพื่อพยากรณ์ความรุนแรงของโรคไตอักเสบในผู้ป่วยจำนวน 87 รายที่ได้รับการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต ระหว่างปี ค.ศ. 1967-1983 ในจำนวนผู้ป่วย 87 รายนี้ 10 ราย (11%) มีความดันโลหิตสูง, ผู้ป่วย 66 ราย (67%) มีระดับ serum creatinine ปกติ 48 ราย (55%) มี hematuria ภาวะซีด พบ 76% ภาวะ hypoalbuminemia พบ 68 ราย (78%) การตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อไตพบ diffuse proliferative glomerulonephritis (class IV) 59 ราย (68%), 5 ราย (6%) มี focal proliferative nephritis (class III), 13 ราย (15%) มี mesangial nephritis (class II) และ 9 ราย (11%) มี membranous nephritis (class V) ผู้ป่วย 46 ราย (53%) มี low activity index (index \leq 5) ผู้ป่วย 57 ราย

(66%) มี tubulointerstitial index ผิดปกติ การศึกษาได้พิจารณาถึงค่าดัชนีต่างๆ อาทิ ระยะเวลาของโรคก่อนการทำการตรวจชิ้นเนื้อ อาการแสดงความรุนแรงของ SLE โดยทั่วไปภาวะ Vasculitis ความดันโลหิตสูง ระดับ serum creatinine, ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง, ระดับ C , activity และ chronicity index, index ของ tubulointerstitial disease

ภาวะความดันโลหิตสูงขณะได้รับการตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อเป็นดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยงที่มีความสำคัญซึ่งบ่งการตายจากโรค SLE ระยะเวลาของโรคนานกว่า 5 เดือนก่อนการตรวจชิ้นเนื้อ ก็เป็นดัชนีซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการตาย ความผิดปกติในระดับ serum creatinine ($>$ 1.4 มก./100 ซซ.) เป็นดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยงที่สำคัญต่ออัตราการตายจากโรคไตอักเสบ และจากสาเหตุการตาย non-renal SLE ปริมาณไข่ขาวในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่มากกว่า 3 ก/วัน สัมพันธ์กับการทำงานของไตพร่อง (renal insufficiency) และภาวะไตวาย (renal failure) และการตายจากโรคไตอักเสบ ระดับ serum complement ที่ต่ำมากในเลือด (\leq 60 มก./100 ซซ.) สัมพันธ์กับภาวะการทำงานของไตพร่อง, การตายจาก non-renal SLE และการตายจากสาเหตุรวม (total SLE death) การตรวจพยาธิสภาพของเนื้อไต พบว่า พยาธิสภาพ WHO class IV สัมพันธ์กับการภาวะการทำงานของไตพร่อง แต่ไม่สัมพันธ์กับอัตราการตายจากสาเหตุ non-renal Activity index สัมพันธ์กับการเกิดภาวะการทำงานของไตพร่องและภาวะไตวาย Chronicity index สัมพันธ์กับภาวะการทำงานของไตพร่องและอัตราการตายจากโรคไตอักเสบ ผลรวมของทั้ง activity และ chronicity index เป็นดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยงได้ดีกว่าการพิจารณาเดี่ยวๆ Parichatikanond⁽³⁸⁾ สังเกตว่า chronicity index เท่านั้น (ไม่ใช่ activity index หรือ combined indices) สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวาย ดัชนีของ tubular interstitium (tubulointerstitial fibrosis และ tubular atrophy) เป็นดัชนีซึ่งดีที่สุดที่สัมพันธ์กับภาวะการทำงานของไตพร่อง, อัตราตายจากสาเหตุโรคไต และอัตราการตายจากสาเหตุรวมทั้งหลาย แนวความคิดเห็นดังกล่าว ได้รับการสนับสนุนจากผู้วิจัยอื่นทั่วไป^(19,38-41) การศึกษาเพื่อหาดัชนีพยากรณ์ความเสี่ยงได้กระทำอย่างกว้างขวางดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดง Prognostic risk factors.

Author	Patient number	Increased SCr	Hypertension	Activity	Chronicity
Austin ⁽¹⁸⁾	65	+	-	+	+
Esdaile ⁽¹⁶⁾	87	+	+	+	only TIF
Massardo ⁽⁹⁾	218	+	-	+	-
Shayakul ⁽¹⁹⁾	569	+	+	+	+
โสภณ ⁽¹⁷⁾	93	+	+	-	-

3. ยาที่ใช้ในการรักษาโดยมีประสิทธิภาพลดรอบคลุมกลไกการเกิดภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน

การรักษาโดยหลักการแล้วสามารถกระทำได้ดังนี้
(1) ควบคุมปริมาณ antigen ซึ่งสามารถกระทำได้โดยควบคุมปัจจัยเหตุที่กระตุ้นให้มีการขับสาร antigen ออกมาในกระแสเลือด อาทิ ควบคุมภาวะการอักเสบติดเชื้อ, สารพิษจากสิ่งแวดล้อม ความเครียด การพักผ่อนที่พอ ควรดื่มน้ำมากๆ การใช้ยาลดไข้ (2) ควบคุมการสร้าง antibody หรือปรับลดสภาวะที่มี cytokine ชนิด 2 มากเกิน

ปกติลง โดยการให้ยาที่มีคุณสมบัติครอบคลุมกลไกดังกล่าว เช่น สารกคภูมิต้านทานต่างๆ อาทิ cyclophosphamide, azathioprine ฯลฯ และ (3) ควบคุมการอักเสบที่ผนังหลอดเลือดของไต หรือในเนื้อไต รายละเอียดคุณสมบัติของยาในตารางที่ 4,5 ตามลำดับ

เภสัชวิทยาของ prednisolone มีคุณสมบัติลดการอักเสบของไตที่ target organ ดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 4.

ตารางที่ 4. Pharmacology ของ prednisolone ที่มีสาระต่อการอักเสบของไต. ^(5,20-25)

	ประโยชน์	ฤทธิ์ข้างเคียง
1. Prednisolone มี plasma half-life ประมาณ 60 นาที สามารถกระตุ้นสร้าง lipocortin ทำหน้าที่เป็น antiphospholipase A ₂ ช่วย stabilize phospholipid membrane	✓	
2. มีฤทธิ์เป็น antioxidant	✓	
3. ลด vascular permeability โดยลดการสร้าง kinin, และ serotonin	✓	
4. ลดการหลั่ง lysosomal enzyme จาก inflammatory cells	✓	
5. ลดจำนวน lymphocyte, eosinophil และ macrophage	✓	
6. ลดการสร้าง adhesion molecule	✓	
7. กระตุ้น programmed cell death ใน mononuclear cell	✓	
8. neutralize nitric oxide เสริมฤทธิ์ vasoconstrictor		✓
9. กระตุ้น cytokine ชนิด 2 ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น B cell ในระยะยาวหรือใช้ dose ขนาดสูง โดยขัดขวาง transcription ของ IL-2 และ IFNY genes		✓

Cyclophosphamide ^(4, 6, 26)

Cyclophosphamide เป็นยาที่รู้จักกันดี และใช้กันอย่างกว้างขวางได้เริ่มใช้รักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสรายแรกในผู้ป่วยหญิงที่ต่อต้านการใช้ยา prednisolone ขนาดสูง ⁽⁴²⁾ ต่อมาได้มีการใช้แพร่หลายมากขึ้น ในการรักษาโรคไตอักเสบลูปัสเพื่อทดแทนที่การรักษาด้วย prednisolone ไม่ได้ผล เช่น ในพวกไตอักเสบลูปัสชนิดรุนแรง (class III, IV, V) จุดประสงค์หลักคือ การนำยา cyclophosphamide

ร่วมกับ prednisolone ขนาดมาตรฐาน หรือขนาดสูง มาใช้รักษาโรคไตอักเสบลูปัส และพบว่าสามารถป้องกันภาวะไตวาย และเพิ่มสมรรถภาพการทำงานของไตให้ดีขึ้นได้ เพราะฉะนั้นความรู้ทางเภสัชวิทยา, pharmacokinetics ของยา cyclophosphamide จึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการเรียนรู้ถึงฤทธิ์ของยาต่อการรักษา ภาวะไตอักเสบและได้สรุปสาระของคุณสมบัติดังกล่าวในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. แสดง Cyclophosphamide : Pharmacokinetics, Administration, and Basic Immunology.

1. Cyclophosphamide มี plasma half-life 2-10 ชั่วโมง
2. Pharmacokinetics ของยา cyclophosphamide โดยทานทางปากและฉีดเข้าเส้นเหมือนกัน
3. Cyclophosphamide ถูกเปลี่ยนในร่างกายโดยส่วนใหญ่ที่ตับ, ปอดและไต ส่วนน้อย 20% ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลง
4. Chloroacetaldehyde เป็น metabolite ที่เชื่อว่าออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน
5. Cyclophosphamide จะ crosslink กับ DNA แล้วขัดขวางการแบ่งตัวของ DNA Phosphoramidate mustard เป็น alkylating metabolite ตัวสำคัญแต่ไม่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน
6. Acrolein เป็น aldehyde metabolite ที่เป็นพิษต่อเยื่อเมือกและปัสสาวะ
7. Cyclophosphamide ลดจำนวน B cell ในขนาดต่ำ ลดจำนวน CD8T เซลล์ ในขนาดยาที่สูงขึ้น และ CD4T เซลล์ในขนาดยาสูง
8. Cyclophosphamide ไม่มีผลต่อ stem-cell จึงไม่ทำให้เกิด bone marrow aplasia ชนิดถาวร
9. Cyclophosphamide มีฤทธิ์ระดมในช่องว่างไขกระดูก ทำให้เกิดเป็นพิษได้ในรายที่ได้รับขนาดสูงรายเดือน
10. การให้ยา cyclophosphamide ทางปากหรือฉีดเข้าเส้นครั้งเดียวในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ จะมีฤทธิ์กดเม็ดเลือดขาว (leukopenia) ใต้นาน 7 - 14 วัน แต่จะกลับฟื้นตัวประมาณวันที่ 21-25 มักไม่ทำให้เกิด thrombocytopenia หรือทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง
11. การให้ allopurinol ร่วมกับ cyclophosphamide จะเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิด leukopenia
12. ขนาดของยา cyclophosphamide ควรลดในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไต พร่องขนาดปานกลางถึงรุนแรง 30-60% ของยา cyclophosphamide จะถูกขับออกทาง hemodialysis
13. Cyclophosphamide สามารถให้ออกซิเจนอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen radicals)

การบริหารยาในการรักษาภาวะไตอักเสบลูปัสและการเปรียบเทียบประสิทธิภาพ

โดยจำแนกเป็นกลุ่มดังนี้

ก. ประสิทธิภาพของ prednisolone (PO) prednisone ขนาด 1 มก./กก./วันเปรียบเทียบกับ placebo

ข. ประสิทธิภาพของ prednisolone ทางปาก (PO) เปรียบเทียบกับ pulse methylprednisolone (PP) ขนาด 0.5-1 ก./วัน x 3 แล้วตามด้วย เดือนละครั้ง x 12

ค. ประสิทธิภาพของ prednisolone ทางปาก (PO) เปรียบเทียบกับ cyclophosphamide (2 มก./กก./วัน) ทางปาก (CTXO) หรือ prednisolone ทางปาก เปรียบเทียบกับ pulse cyclophosphamide (CTXP) ขนาด 0.5-1 ก./ม² x 6 แล้วตามด้วยทุก 3 ค. x 6

ง. ประสิทธิภาพของ pulse methylprednisolone (PP) เปรียบเทียบกับ pulse cyclophosphamide (CTXP)

จ. การนำเสนอแนวคิดวิธีการรักษาในอนาคต
เป้าหมายของการประเมินผลการรักษา (Clinical outcome assessment)

เป้าหมายที่นิยมใช้วัดประเมินการตอบสนองต่อการรักษา มักมุ่งเน้นที่อัตราการตาย (mortality rate), อัตรารอด (survival rate), end stage renal disease หรือความคิดปกติในการทำงานของไต เช่น ค่าอัตราเพิ่มของระดับ serum creatinine, creatinine clearance มีส่วนน้อยมากที่ระบุถึงรายละเอียดของการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต เช่น creatinine clearance, renal plasma flow, urinary sediment

ก. ประสิทธิภาพของ prednisolone เปรียบเทียบกับ placebo

การวิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสด้วย prednisolone เปรียบเทียบกับ placebo คงเป็นเพียงผลงานวิจัยในอดีตที่ไม่เป็นที่นิยมปฏิบัติในปัจจุบัน ผลการสำรวจในปัจจุบันถึงแนวทางรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสพบว่าวิธีดังกล่าวข้างต้นได้ถูกยกเลิกโดยปริยาย^(2,27) เนื่องจากข้อมูลที่ผ่านมานับสนับสนุนแนวคิดที่สนับสนุนการรักษาด้วยยา เพราะอัตราการรอดชีวิตจากการรักษาด้วยยาสูงกว่าอย่างเด่นชัด⁽²⁸⁾

ข. ประสิทธิภาพของ prednisolone ทางปาก เปรียบเทียบกับ pulse prednisolone

โสภณ นภาธร⁽¹⁷⁾ ได้รายงานผลการรักษาโดยทบทวนจากเวชระเบียนย้อนหลังระหว่างปี พ.ศ.2519 ถึง พ.ศ.2531 จากโรงพยาบาลรามาริบัติ จำนวน ผู้ป่วย 93 ราย ที่มีภาวะการอักเสบของไต จำแนกตาม WHO classification ดังนี้ Class I 4 ราย, Class II 23 ราย, Class III 10 ราย, Class IV 46 ราย, Class V 10 ราย โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ (ก) prednisolone ขนาด 1-2 มก./กก./วัน และ (ข) ให้ pulse methylprednisolone ขนาด 1 กรัม เข้าเส้นเลือดต่อกัน 3 วัน แล้วตามด้วย prednisolone ขนาดมาตรฐานทางปากต่อไป ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่รักษาด้วยยา prednisolone ทางปาก 76 ราย มีผู้รอดชีวิต 61 ราย (80.3%) เสียชีวิต 15 ราย (19.7%) ส่วนผู้ป่วยที่รักษาด้วย pulse methylprednisolone จำนวน 17 ราย มีผู้รอดชีวิต 10 ราย (58.8%) และเสียชีวิต 7 ราย (41.2%) การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการรักษาคงสรุปให้ชัดเจนไม่ได้ เนื่องจากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่ขาดความคล้ายคลึงกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วย pulse methylprednisolone มักเป็นผู้ที่มีภาวะไตอักเสบรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา prednisolone ทางปาก เมื่อวิเคราะห์โดยพิจารณาภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมดทั้ง 2 กลุ่มแล้ว ดูเหมือนว่า การรักษาด้วย prednisolone ทางปากดีกว่าการให้ยาแบบ pulse methylprednisolone แต่เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยไตอักเสบลูปัส เฉพาะกลุ่มที่มีภาวะรุนแรง เช่น พวก Class IV จะพบว่า การรักษาด้วยยา prednisolone ทางปากกับวิธี pulse methylprednisolone ต่างมี survival rate ที่ไม่แตกต่างกันคือ 41.2 ± 35 เดือน กับ 40.4 ± 41 เดือน ตามลำดับ ทั้งๆที่พวกผู้ป่วยในกลุ่มที่รักษาด้วย pulse methylprednisolone มีอาการทางคลินิกที่รุนแรงกว่า ทำให้น่าจะสรุปเป็นข้อสังเกตว่า การรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสกลุ่มที่มีความรุนแรง หรือดัชนีความเสี่ยง (risk factor) สูงด้วยยา pulse methylprednisolone น่าจะให้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยา prednisolone ขนาดมาตรฐานทางปาก ผลการวิเคราะห์งานวิจัยของ Cathcart⁽²⁹⁾ และคณะ, Kimberly⁽³⁰⁾ และ Ofuji⁽³¹⁾ และคณะ พบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่มีภาวะการทำงานของไตพร่องไม่นานหรือเฉียบพลันด้วย pulse methylprednisolone มีผลดีกว่าการรักษาด้วยยา prednisolone ขนาดมาตรฐานทางปาก โดยพบว่าการทำงานไตดีขึ้นภายหลังการรักษา

คำอธิบายต่อปรากฏการณ์ดังกล่าว น่าจะเป็นเพราะคุณสมบัติพิเศษของฤทธิ์ของ pulse methylprednisolone ที่ใช้ในขนาดสูง สามารถลดการอักเสบลงได้ เช่น ป้องกันมิให้ เม็ดเลือดขาวเกาะกลุ่ม^(32,33) ลด cytokine IL-2 receptor บน T cell⁽³⁴⁾ และก่การทำงานของ natural killer cell ได้นานกว่าฤทธิ์ที่เกิดจากการใช้ยา prednisolone ขนาดมาตรฐาน นอกจากนี้ pulse methylprednisolone ขนาดสูงยังมีฤทธิ์กระตุ้นการทำหน้าที่จับกิน (phagocytosis) ของเซลล์ monocyte โดยผ่านทาง Fc receptor activity⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตาม การรักษาก็ควรคำนึงถึงฤทธิ์ข้างเคียงของการใช้ยา pulse methylprednisolone ขนาดสูง ในระยะยาวที่อาจเกิดเป็นโทษต่อผู้ป่วยได้ อาทิ ภาวะความดันโลหิตสูง กลุ่มอาการ steroid withdrawal เช่นอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ, anaphylactic reaction, อาการชัก และภาวะอักเสบติดเชื้อ โดยสรุป การรักษาด้วยยา prednisolone ขนาดมาตรฐานทางปากและวิธี pulse methylprednisolone ต่างก็มีประสิทธิภาพในการรักษาทั้งคู่ โดยทั่วไปนิยมใช้ยา prednisolone ขนาดมาตรฐานรักษาโรคไตอักเสบลูปัสที่ไม่ค่อยรุนแรงคือพวก class II, III หรือมี low activity index (≤ 5) ข้อแทรก

ซ้อนจากฤทธิ์ข้างเคียงมีพอประมาณแต่ราคาถูก ส่วน pulse methylprednisolone นำใช้ในกรณีผู้ป่วยไตอักเสบรุนแรง มีภาวะการทำงานของไตพร้อมอย่างรวดเร็วหรือเฉียบพลัน ค่าใช้จ่ายวิธีนี้ค่อนข้างแพง

ค. ประสิทธิภาพยา prednisolone เปรียบเทียบกับ cyclophosphamide

Donadio⁽²⁸⁾ และคณะได้ศึกษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสที่มีความรุนแรงปานกลางจำนวน 50 ราย แบ่งวิธีการรักษาเป็น 2 กลุ่ม (ก) prednisolone ขนาด 60 มก./วัน x 1-3 เดือน แล้วลดขนาดลงเหลือ 20 มก./วัน (ข) prednisolone ขนาดใกล้เคียงกัน + cyclophosphamide ขนาด 2 มก./กก./วัน ติดตามผลการรักษาเมื่อครบ 6 เดือน ผลการรักษาเปรียบเทียบพบว่าประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสที่มีความรุนแรงปานกลางด้วย prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วย prednisolone อย่างเดียว โดยพิจารณาถึงสมรรถภาพการทำงานของไตและอัตราเกิดภาวะไตวายขั้นสุดท้ายหลังการรักษา ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. แสดงผลการประเมินการรักษาด้วยยา prednisolone เปรียบเทียบ cyclophosphamide.

Function Outcome	Prednisolone		Cyclophosphamide + Prednisolone	
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา
1. Ccr ml/min/1.73m ²	58	80	57.6	84.4
2. Proteinuria g/24hr.	5.2	2.2	4.9	2.9
3. Flare-up rate	10 pts		3 pts	
4. Renal Function				
Improved	9		9	
Stable	7		9	
Worsened	4		3	
End stage RD	6		4	

ในทำนองเดียวกัน Bansal และ Beto⁽⁷⁾ ในปีค.ศ. 1997 ได้รายงานการศึกษาชนิด meta-analysis of clinical trials โดยรวบรวมการรักษาโรคไตอักเสบรูมาตแบบ prospective study จำนวน 19 รายงาน จากการศึกษาในช่วง ค.ศ. 1970-1995 มีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 440 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น systemic lupus erythematosus โดย ARA criteria ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกหรือการตรวจชิ้นเนื้อเป็นโรคไตอักเสบรูมาต ได้นำ crude risk data ของผู้ป่วยทั้งหมดมารวบรวมเข้าด้วยกันและอาศัยการคำนวณแบบ random effect model ของ Der Simonian และ Laird เพื่อหา adjusted pool risk ของแต่ละกลุ่ม จากนั้นจึงพิจารณาผลการรักษาของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ซึ่งใช้วิธีเลือกวิธีการรักษาแบบสุ่ม (randomized) หรือเรียงตามลำดับ (consecutive enrollment) ประกอบด้วยการให้ prednisolone ทางปากอย่างเดียว 105 ราย, การให้ prednisolone ทางปากร่วมกับ azathioprine ทางปาก 99 ราย, การให้ prednisolone ทางปากร่วมกับ cyclophosphamide ทางปาก 128 ราย, การให้ prednisolone ทางปากร่วมกับ cyclophosphamide และ azathioprine 30 ราย จุดประสงค์ของการวิเคราะห์มี 2 ประการคือ (1) การให้ immunosuppressive agent ร่วมกับ prednisolone ทางปาก มีประสิทธิภาพมากกว่า prednisolone ทางปากอย่างเดียวหรือไม่? (2) หากข้อ (1) เป็นความจริง

มีขาดควมคุ้มกันตัวใดที่คิดว่าดีกว่าตัวอื่นหรือไม่ การประเมินผลประสิทธิผลของยาหรือวิธีการรักษาในแต่ละรายงานใช้ดัชนีสองชนิดคือ การเกิด end stage renal disease (ESRD) และอัตราการเสียชีวิตทั้งหมด (total mortality) ESRD หมายถึงภาวะที่ต้องเริ่มการรักษาแบบการรักษาทดแทนการทำงานของไต (renal replacement therapy) ผลการประเมินพบว่าการรักษาด้วย pulse cyclophosphamide กับ prednisolone ทางปากได้ผลดีกว่า prednisolone ทางปากอย่างเดียว (ความแตกต่างเป็นอัตราเปรียบเทียบ 19.9% และ 16.2% ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ) การใช้ยา cyclophosphamide ร่วมกับ prednisolone ทางปากสามารถลดอัตราตายได้ดีกว่าการรักษาด้วย prednisolone อย่างเดียว 13.2% การใช้ยา azathioprine ร่วมกับ cyclophosphamide และ prednisolone ทางปากสามารถลดอัตรา end stage renal disease ได้ดีกว่าการใช้ prednisolone ทางปากอย่างเดียวอยู่ 16.9% ส่วนการใช้ cyclophosphamide กินหรือฉีดเข้าเส้นแบบ pulse พบว่าได้ผลตอบสนองที่ไม่แตกต่างกัน

วิธีการบริหารยาโดยใช้ cyclophosphamide ร่วมกับ prednisolone เป็นที่ยอมรับในประสิทธิภาพอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7. แสดงถึงประสิทธิภาพการรักษาด้วย prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide.

Author	Period	Pt No	Therapy	Clinical outcome criteria				
				Survival		ESRD	Doubled Scr	Favorable
				5 yr	10 yr			
Steinberg ⁽¹¹⁾	1969-81	111	PO,PP,CTXO CTXP,Aza	-	-	+	-	P O+CTX
Bansal ⁽⁷⁾	1970-95	440	PO,PP,CTXP	-	-	+	+	P+CTXP
(19 trials)								
Donadio ⁽²⁸⁾	1971	50	P+CTX	-	-	-	+	P+CTX
ชาญ ⁽⁴⁴⁾	1972-74	9	PO,CTXO	-	-	+	+	P+CTX
พิศิษฐ์ ⁽⁴³⁾	1976-78	163	PO,PP,CTX	-	-	+	+	P+CTX
โสภณ ⁽¹⁷⁾	1976-88	93	PO, PP	-	80 m	-	-	PO,PP
Boumpas ⁽³⁷⁾	1981-86	65	PP,CTXP	-	-	+	+	P+CTX

ตารางที่ 7. (ต่อ)

Author	Period	Pt No	Therapy	Clinical outcome criteria				
				Survival		ESRD	Doubled Scr	Favorable
				5 yr	10 yr			
Shayakul ⁽¹⁹⁾	1984-91	569	PO,PP,CTXP	76.5	76.5 m	+	-	P+CTX CTXP (ClassIV)
Gourley ⁽³⁶⁾	1986-90	82	PP,CTXP, combined	-	-	+	+	PP,CTXP
Doria ⁽²⁷⁾	1996	135	P,P+CTX lupus centers	-	-	-	-	P+CTX

*หมายเหตุ PO = oral prednisolone, PP = pulse methylprednisolone, CTXP = oral cyclophosphamide, CTXP = pulse cyclophosphamide, Aza = Azathioprine, Scr = serum creatinine

ง. ประสิทธิภาพของ pulse methylprednisolone เปรียบเทียบกับ (1) pulse cyclophosphamide (2) combined pulse methyl prednisolone + pulse cyclophosphamide

Gourley⁽³⁶⁾ และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยไตอักเสบเรื้อรังจำนวน 82 ราย เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษา ระหว่าง (1) pulse methylprednisolone (27 ราย) (2) pulse cyclophosphamide (27 ราย) และ (3) combined pulse methyl prednisolone + pulse cyclophosphamide (28 ราย) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีดัชนีเสี่ยงของ ความรุนแรงของโรคที่ใกล้เคียงกัน โดยประเมินจากระดับ serum creatinine ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ renal activity index score และ chronicity index score ผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง 3 วิธีดังกล่าว พบว่า Combined therapy ให้ผลตอบสนองดีที่สุด รองลงมาคือ cyclophosphamide และ prednisolone ให้ผลตอบสนองต่ำสุด ผลการตอบสนองวัดโดยคู่อัตรา renal remission, non-responder, อัตราเกิดการเพิ่มระดับ creatinine ในซีรัมเป็น 2 เท่าจากเดิม, อัตราเกิดภาวะไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย (end-stage renal disease) และอัตราการเกิดการอักเสบของโรคไตกลับ นอกจากนี้ยังประเมินอัตราเกิดผลกระทบแทรกซ้อนจากฤทธิ์ข้างเคียงของยา ดังแสดงใน

ตารางที่ 8.

Shayakul⁽¹⁹⁾ และคณะ ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังชนิดรุนแรง Class III, IV เปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่าง (1) pulse methylprednisolone 1 ก. x 3 วัน ตามด้วย prednisolone ทานขนาดต่ำและ cyclophosphamide ทางปาก ในผู้ป่วย 16 ราย และ (2) pulse cyclophosphamide ขนาด 0.5-1 ก./m² surface area ทุก 12 สัปดาห์ x 1 ปี ในผู้ป่วย 18 ราย โดยร่วมกับ prednisolone ทานขนาดต่ำ ผลการตอบสนองพบว่า 5-yr survival ในผู้ป่วยรักษาด้วย pulse cyclophosphamide ดีกว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วย pulse methylprednisolone โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 45 ± 9 เดือน และ 30 ± 8 เดือน ตามลำดับ

โดยทั่วไปวิธีการรักษาโดย pulse methylprednisolone หรือ pulse cyclophosphamide หรือ combined ทั้ง 2 อย่าง เข้าด้วยกัน เป็นที่ยอมรับและปฏิบัติกันทั่วไปสำหรับรักษาผู้ป่วยไตอักเสบเรื้อรังชนิดรุนแรง⁽³⁾

Boumpas⁽³⁷⁾ และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตอักเสบเรื้อรังจำนวน 65 คน ซึ่งมีความผิดปกติระดับ serum creatinine 64% และภาวะ nephrosis 62% ระหว่างปี 1981-1986 โดยเปรียบเทียบประเมินประสิทธิภาพการรักษาด้วย

ตารางที่ 8. ตารางแสดงประสิทธิภาพเปรียบเทียบการรักษาวิธี pulse methylprednisolone และ combined therapy (Gourley)⁽³⁶⁾.

	Pulse methylprednisolone	Pulse cyclophosphamide	Combined
1. Patients number	27	27	28
2. Patient characteristics			
at study entry			
a. Serum Cr,mmol/L	100±12	106±9	100±8
b. Protein level in urine g/L	4.5±0.9	3.7±0.6	3.7±0.5
c. Renal activity index score	8.3±0.8	9.8±0.6	8.2±0.7
d. Chronic index score	2.7±0.5	3.2±0.2	2.8±0.4
3. Primary study outcome			
a. Renal remission (normal sediment proteinuria < 1g/D)	7/24	13/21	17/20
b. Duration of remission	shorter	greater	greater
c. Nonresponder	17	8	3
d. Doubling serum Cr	4	1	0
4. Secondary study outcome			
a. End-stage renal disease	3	1	0
b. Reactivation of renal disease	4/11	1/7	0
5. Adverse Events			
a. Amenorrhea	7.4	41	43
b. Cervical dysplasia	0	11	7.1
c. Avascular necrosis	22	11	18
d. Herpes zoster	3.7	15	21
e. Infections	7.4	26	32

pulse methylprednisolone ขนาด 1 ก./ม²/ว. x 3 ว., 1/ค. x 6 25 ราย, pulse cyclophosphamide ระยะสั้น (ขนาด 0.5-1 ก./ม²/ค. x 6 ในผู้ป่วย 20 ราย และ pulse cyclophosphamide ระยะยาว โดยขยายเวลาการรักษาต่อด้วยการฉีด ¼ ของขนาดยาเดิม/ค. x 24 ครั้ง ในผู้ป่วย 20 ราย ผลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในแต่ละวิธี แสดงไว้ใน ตารางที่ 9

อนุสนธิจากแนวความคิดการรักษาจากกลุ่มนักวิจัยต่างๆ พอสรุปเป็นสาระสำคัญดังนี้คือ การรักษาด้วยยา prednisolone อย่างเดียว มีประโยชน์สำหรับการรักษาผู้ป่วย ไตอักเสบลูโปสชนิดที่มีความรุนแรงไม่มาก เช่น พวก class I, II หรือ III บางราย หรือมี activity index ต่ำ (< 5) การใช้ ยา prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide เป็นวิธีการยอมรับทั่วไปสำหรับรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูโปสชนิดรุนแรง

ตารางที่ 9.

Renal outcome	Methyl prednisolone	Short - course Cyclophosphamide	Long-course Cyclophosphamide
Stable renal function	13(52%)	13(65%)	17(85%)
Double serum creatinine	12(48%)	7(35%)	3(15%)
End-stage renal disease	6(24%)	5(25%)	2(10%)

(class III, IV, V) วิธีการดังกล่าวเหมาะสมและดีกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งใด ๆ ผลการรักษาด้วยยาร่วมทั้งสองอย่างดังกล่าวมีประสิทธิภาพดีกว่าในแง่ที่มีอัตราการรอดสูงกว่าหรืออัตราตายน้อยกว่า และผลการทำงานของไตภายหลังการรักษาดีกว่าวิธีรักษาด้วยยาตัวเดียว นอกจากนี้ภาวะฤทธิ์ข้างเคียงแทรกซ้อนจากยา prednisolone ก็พบได้น้อยกว่าเมื่อใช้ยาร่วม 2 ตัวไม่พบว่ายากดภูมิคุ้มกันต่างชนิดมีประสิทธิภาพแตกต่างกันในการรักษา lupus nephritis นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ pulse cyclophosphamide เข้าหลอดเลือดไม่มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ cyclophosphamide ทางปาก การให้ pulse cyclophosphamide เข้าหลอดเลือดมีประสิทธิภาพมากกว่า pulse methylprednisolone เข้าหลอดเลือด เพราะฉะนั้น การรักษาโดยใช้ยา prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide จึงเป็นวิธีการที่ทั่วไปยอมรับในการรักษา (1) ผู้ป่วยโรคไตอักเสบลูปัสชนิดรุนแรง (2) พวกที่ต้องใช้ยา prednisolone ขนาดสูง และเกิดฤทธิ์ข้างเคียงจากยา และ (3) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา prednisolone อย่างเดียวในขนาดสูง

การรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัสได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง จากไม่มีการใช้ยา, ยา prednisolone, prednisolone + cyclophosphamide ไปจนถึง pulse methylprednisolone และ pulse cyclophosphamide รวมถึงการใช้ยาอื่น ๆ นอกเหนือจากวัตถุประสงค์ในการท่วัจยนี้ การพัฒนาการรักษาดังกล่าวคงมีเหตุผลจำเป็นคือผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร หรือมีผลแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยตัวยานั้น เมื่อพิจารณาถึงองค์ข้อมูลในกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคไตอักเสบลูปัสแล้ว ทำให้เข้าใจถึงปัญหาที่เกิดขึ้นต่อเนื่องจนเป็นสาเหตุให้เกิดการพัฒนาการรักษามาจนถึงปัจจุบัน และเชื่อว่าจะมีการพัฒนาต่อไปอย่างไม่หยุด

ยั้ง ผลการรักษาด้วยยาตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัวพร้อมกันย่อมขึ้นอยู่กับปัจจัยเหตุ 3 อย่าง ในการเกิดการอักเสบของไตขึ้น คือ antigenic factor, antibody และความรุนแรงของไตที่อักเสบ ผลการรักษาจะมีมากน้อยแค่ไหนขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยาดังกล่าวต่อปัจจัยทั้ง 3 ดังกล่าวแล้ว เมื่อพิจารณาถึงยา prednisolone จะเห็นว่าคุณสมบัติของยา prednisolone ทำหน้าที่ออกฤทธิ์ลดการอักเสบของไตบางส่วน ลดการหลั่ง cytokine บางตัว การตอบสนองต่อยา prednisolone จึงดีในกลุ่มที่มีการอักเสบของไตน้อย เช่นพวก WHO Class I, II หรือ III บางราย แต่ในรายที่มีการอักเสบของไตมาก ยา prednisolone ไม่สามารถครอบคลุมด้านภาวะอักเสบนั้นได้ ในเชิงปฏิบัติจำเป็นต้องเพิ่มยา prednisolone จนถึงจุดที่ฤทธิ์ข้างเคียงของยาทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นเกิดการคือยา ข้อสังเกตที่ต้องเน้นจุดนี้คือ ยา prednisolone เมื่อใช้เวลานานและเพิ่มขนาดจะมีฤทธิ์กระตุ้น cytokine ชนิด 2 ซึ่งมีผลทำให้ภาวะสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันที่มี CD4⁺ มาก/CD8⁺ น้อย มีความผิดปกติรุนแรงขึ้น ทำให้มีการหลั่ง cytokine ชนิด 2 มากขึ้น ทำให้การสร้าง antibody มากขึ้น เกิดการอักเสบของไตเพิ่มขึ้น การคือยา prednisolone ทำให้ต้องเพิ่มการใช้ยา cyclophosphamide เข้าไป เนื่องจากยา cyclophosphamide ออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์ของยา prednisolone ในการลดภาวะการอักเสบของไตจากโรคลูปัสคือ การลดปริมาณการสร้าง antibody ทำให้ปริมาณ antigen-antibody complex ลดลง มีผลทำให้การกระตุ้นการอักเสบที่เนื้อไตลดลง เหตุผลดังกล่าวสามารถนำมาอธิบายได้ว่า ประสิทธิภาพของการใช้ยาร่วมกันระหว่าง prednisolone กับ cyclophosphamide ในการรักษาผู้ป่วยไตอักเสบลูปัส มีผลตอบสนองดีกว่าการใช้ยาเดี่ยว ๆ เนื่องจาก synergistic action ของยา 2 ตัว ร่วมเข้าด้วยกันแล้ว

ยังพบว่าปริมาณการใช้ยาแต่ละตัวก็สามารถลดน้อยลง มีผลให้ฤทธิ์ข้างเคียงแทรกซ้อนจากยาแต่ละตัวลดลงด้วย ผลการนำเสนอข้อมูลงานวิจัยของนักวิจัยกลุ่มต่างๆ ในตารางที่ 7 ก็เป็นข้อยืนยันแนวความคิดดังกล่าว Doria⁽²⁷⁾ และ Bansal⁽⁷⁾ ได้รวบรวมข้อมูลจากศูนย์การรักษา 135 แห่ง และ 19 แห่งตามลำดับ พบว่าการรักษาด้วยยา prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในปัจจุบัน ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวทำให้ อัตราตายจากโรคลูปีลดลง อย่างไรก็ดีการบริหาร การรักษาโดยวิธีดังกล่าวแม้ว่าจะเป็นผลดีขึ้น survival rate เพิ่มขึ้น และอายุยาวนานขึ้น และระยะเวลาที่ภาวะไตอักเสบ ยาวนานขึ้น แต่การรักษาด้วยวิธีปัจจุบันก็ยังมีข้อจำกัด คือ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงต่อยาที่รักษาและมีการดำเนิน โรคเข้าสู่ภาวะไตวาย ข้อจำกัดอันเป็นอุปสรรคต่อการวิจัย ผลการรักษาพอประมวลเป็นข้อๆ ดังนี้

1. ปัญหาการรักษาโรคไตอักเสบลูปีสชนิดรุนแรง อาจจำเป็นต้องใช้ยา 2 อย่างหรือมากกว่าเพื่อเพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษาให้สูงขึ้น การใช้ยาหลายอย่าง ทำให้การวัดผลการตอบสนองต่อยาต้องใช้เวลานานมากกว่าจะสรุปเป็นผลชัดเจน

2. จำนวนผู้ป่วย เพื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบ ณ เวลาหนึ่ง มีไม่มากพอ

3. ขาดความเป็นเอกภาพในวิธีการประเมินผล ตอบสนองต่อการรักษา อะไร คือ gold standard ที่ใช้ในการ วิเคราะห์ clinical outcome อาทิ ผลการเปลี่ยนแปลงใน การทำงานของไต, อัตรารอด สภาวะปลอดโรค, ตลอดจน การคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนจากฤทธิ์ข้างเคียงของยา, cost benefit evaluation ฯลฯ

ข้อจำกัดดังกล่าวเป็นเนื้อหาสาระสำคัญของการ วางแผนรักษาโรคไตอักเสบ ลูปีสและป้องกันภาวะไตเสื่อม ในอนาคต

แนวคิดการวางแผนรักษาโรคไตอักเสบลูปีสในอนาคต

ประกอบด้วย 3 หัวข้อหลัก

1. การป้องกันการเกิดโรคไตอักเสบลูปีส
2. การรักษาโรคไตอักเสบลูปีส
3. การป้องกันการทำลายไตและการดำเนิน โรคสู่ ภาวะไตวายเรื้อรัง

1. การป้องกันการเกิดโรคไตอักเสบลูปีส

การป้องกันการเกิดโรคไตอักเสบลูปีส น่าจะ สามารถกระทำได้บางส่วนแม้ไม่ทั้งหมด โดยพิจารณาจาก ภูมิปัจจัยเหตุที่เป็นตัวหลักในการเกิดภาวะอักเสบของไต เราสามารถลดภาวะการกระตุ้นระดับ antigen ในร่างกายได้ โดยจำกัดภาวะการอักเสบติดเชื้อ, ภาวะมลพิษจากสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ, แสงแดด, สารเคมี, ยา, ภาวะเครียดและ สภาวะการทำงานที่ไม่เหมาะสม ซึ่งจะทำให้การปล่อยสาร antigen ลดลงได้ นอกจากนี้การปรับภาวะสมดุลของ immunocirculatory circuit สามารถกระทำได้ในระดับหนึ่ง เช่น การควบคุมภาวะการอักเสบติดเชื้อจะช่วยลดการ กระตุ้นสร้าง antibody หรือการใช้ยา prednisolone ในขนาด เหมาะสมไม่ให้เกิดการกระตุ้น cytokine ชนิด 2 มากเกินไป อันจะเป็นเหตุทำให้สภาวะสมดุลของ immunocirculatory circuit ที่เสถียรเพิ่มขึ้น การใช้วิธีการรักษาอื่นที่มีราคาแพง เกินวิสัยในขณะที่ผลประโยชน์จากการทำที่ยังไม่ชัดเจน อาทิ การใช้ intravenous gammaglobulin, plasmapheresis immunoadsorbent หรือ monoclonal antibodies อยู่นอก เหนือสาระที่จะกล่าวถึง

2. การรักษาโรคไตอักเสบลูปีส

แม้วิธีการรักษาด้วยยา prednisolone ร่วมกับ cyclophosphamide จะเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบัน แต่ ก็มีประเด็นปัญหาที่ว่า จะบริหารยาอย่างไรจึงจะได้ ประสิทธิภาพที่สุด โดยมีฤทธิ์ข้างเคียงแทรกซ้อนน้อยที่สุด และขนาดของยาที่เหมาะสมสำหรับแต่ละคนซึ่งไม่จำเป็น ว่าจะต้องเหมือนกัน นอกจากนี้การรักษาที่ดีคือการรักษาแต่ เน้น ๆ ซึ่ง สามารถกระทำได้ดีขึ้น โดยประยุกต์ความรู้ที่ ได้รับจากคำค้นพยากรณ์ความเสี่ยงมาร่วมใช้ พร้อมกับ การตรวจความผิดปกติของไต อาทิ การทำงานส่วนต่างๆ ของไตอาจช่วยให้การวิเคราะห์ความรุนแรงของโรคไต อักเสบได้รวดเร็วและแม่นยำขึ้น

3. การป้องกันการทำลายไต

การอักเสบของไตแม้จะมีสาเหตุเริ่มต้นที่ความผิด ปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจนเกิดเป็น immune complex และจับเกาะที่ผนังหลอดเลือดของไตจนเกิดการ อักเสบขึ้น การอักเสบที่เกิดขึ้นที่ผนังหลอดเลือดของไตจะ กระทบต่อสมดุลการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันหลอดเลือดฝอย

ไต ทำให้ระบบการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดผิดปกติ เกิดการทำลายเกร็ดเลือด การแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือด ทำให้เกิดกลไกการอักเสบใหม่ที่มีผลกระทบต่อการทำงานของหลอดเลือดส่วนต่างๆของไต เกิดภาวะขาดเลือดอย่างต่อเนื่อง ภาวะเลือดหล่อเลี้ยงไตพร่องพบร่วมกับโรคไตอักเสบรูมาตชนิดรุนแรง และเชื่อว่าน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งร่วมกับกลไกความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันในการทำลายไต และการดำเนินโรคสู่ภาวะไตวายเรื้อรังขั้นสุดท้าย และการตายจากโรคไตอักเสบรูมาต⁽⁴⁵⁾ การสามารถวินิจฉัยดัชนีชี้บ่งความผิดปกติดังกล่าวได้แต่เนิ่นๆ เช่น การตรวจหาระดับ thrombomodulin, von-Willebrand factor, lupus anticoagulant, antiphospholipid antibody จะช่วยในการตัดสินใจนำการรักษาที่เหมาะสมมาปฏิบัติ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ เพราะฉะนั้นการแก้ไขปัญหาคความผิดปกติในระบบกลไกการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดด้วยการใช้ยาลดความต้านทานที่ผนังหลอดเลือดหล่อเลี้ยงไต (vasodilators) และยาป้องกันการแข็งตัวของเลือดและการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด น่าจะเป็นปัจจัยเสริมในการป้องกันการทำลายไตของผู้ป่วยโรคไตอักเสบรูมาตได้ การทดลองใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดได้มีผู้นำมาใช้ในผู้ป่วยไตอักเสบชนิดรุนแรงและเมื่อการรักษาด้วยวิธีปกติไม่ได้ผลแล้ว ทำให้ผลการรักษาไม่แน่นอน⁽⁴⁹⁻⁵⁸⁾ การพิจารณาผนวกวิธีการรักษาต่าง ๆ (combined treatment) ที่เป็นประโยชน์อาจนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิผลยิ่งขึ้นและลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆลง

อ้างอิง

1. Balow JE, Austin HA. 3d. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988 Apr;14 (1): 117-33
2. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 Feb; 20(1): 213-42
3. Balestrieri G, Doria A, Galeazzi M, Meroni PL, Migliorini P, Neri R, Tavoni A, Tineani A, Vitali C. Conference summary. III European

conference on systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996 Nov-Dec; 14 Suppl 16: S3-S16

4. Lieberman JD, Schatten S. Treatment. Disease-modifying therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 1988 Apr; 14(1): 223-43
5. Kimberly RP. Treatment. Corticosteroids and anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 1988 Apr; 14(1): 203-21
6. Fox DA, McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus rythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 Feb; 20(1): 265-99
7. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis : a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997 Feb; 29(2): 193-9
8. คงศักดิ์ อุไรวงศ์, อวยชัย จงสิทธิมหากุล, สมชาย เอี่ยมอ่อง. Treatment of lupus nephritis. *วารสาร สมาคมโรคไต* 1997; 3: 137-54
9. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994 Aug; 24(1): 1-11
10. Krirg AM, Steinberg AD. Retroviruses and autoimmunity. *J Autoimmunity* 1990 Apr; 3(2): 137-66
11. Steinberg AD, Klinman DM. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1998 Apr; 14(1): 25-42
12. สมชาย เอี่ยมอ่อง. Update in pathogenesis of lupus nephritis. *วารสารสมาคมโรคไต* 1997; 3: 37-46
13. Tax WJM, Kramers C, van Bruggen MCJ, Berden JHM. Apoptosis nucleosomes, and nephritis in systemic lupus erythematosus. *Rev Kidney Int* 1995; 44: 666-73
14. Clark WF, Lewis ML, Cameron JS, Parsons

- V. Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Sci Mol Med* 1975 Sep; 49(3): 247-52
15. Futrakul P, Poshyachinda M, Mitrakul C. Triple therapy in children with lupus nephritis. *J Med Assoc Thai* 1978; 61 Suppl 1: 50-7
16. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med* 1989 Sep; 72(269): 779-833
17. โสภณ พานิชพันธ์. อาการแสดงทางคลินิกและการรักษาไตอักเสบจากโรคภูมิแพ้. ใน: ประสิทธิ์ พุตระกูล, นริสา พุตระกูล, (บรรณาธิการ) โรคไตคลินิก เล่ม 2 กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2537: 99-112
18. Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994 Feb; 45(2): 544-50
19. Shayaku IC, Ong-aj-yeoth L, Chirawong P, Nimmanit S, Parichatikanond P, Laohapand T, Vasevattakul S, Vareesangthip K. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis* 1995 Aug; 26(2): 300-7
20. Meltzer EO. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroid. *Allergy* 1997; 52 Suppl: 33-40
21. Pitzalis C, Pipitone N, Bajocchi G, Hall M, Goulding N, Lee A, Kingsley G, Lanchburg J, Pannayi G. Corticosteroids inhibit lymphocyte binding to endothelium and intercellular adhesion: an additional mechanism for their anti-inflammatory and immunosuppressive effect. *J Immunol* 1997 May 15; 158(10): 5007-10
22. Scudeletti M, Musselli C, Lanza L, Peirano L, Puppo F, Indiverri F. The immunologic activity of corticosteroids. *Recenti Prog Med* 1996 Oct; 87(10): 508-15
23. Brinkmann V, Kristofic C. Regulation by corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4+ effector T cells generated from CD45 RO- and CD45 RO+ subsets. *J Immunol* 1995 Oct; 155(7): 3322-8
24. Smith SE, Tetley TD, Datta AK, Smith T, Guz A, Flower RJ. Lipocortin-1 distribution in bronchoalveolar lavage from healthy human lung: effect of prednisolone. *J Applied Physiol* 1995 Jul; 79(1): 121-8
25. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Clerici M. Glucocorticoids and TH-1, Th-2 type cytokines in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, atopic dermatitis and AIDS. *Clin Exp Rheumatol* 1997 May-Jun; 15(3): 315-23
26. Venkatesan N, Chandrakasan G. Modulation of cyclophosphamide induced early lung injury by curcumin-, an anti-inflammatory antioxidant. *Molecular Cell Biochem* 1995 Jan; 142(1): 79-87
27. Doria A, Vitali C, Tincani A, Baaalestrieri G, Galeazzi M, Meroni PL, Migliorin P, Neri R, Tavoni A. International survey on the management of patients with SLE. III. The results of a questionnaire regarding

- renal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 1996 Nov-Dec; 14 Suppl 16: S31-S38
28. Donadio JV Jr, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisolone and combined prednisolone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978 Nov 23; 299 (21): 1151-5
29. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1976 Jan 24; 1(7952): 163-6
30. Kimberly RP. Pulse methylprednisolone in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982 Apr; 8(1): 261-78
31. Ofuji T, Kurata N, Kinash M. Pulse therapy for lupus nephritis. In: Fukase M, ed. *Systemic lupus erythematosus*. Baltimore: University Press, 1980 : 361
32. Hammerschmidt DE, White JG, Craddock PR, Jacob HS. Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states. *J Clin Invest* 1979 Apr; 63(4):798-803
33. Perez HD, Kimberly RP, Kaplan HB, Edelson H, Inmn RD, Goldstein IM. Effect of high-dose methylprednisolone infusion on polymorphonuclear leukocyte function in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981 May; 24(5): 641-7
34. Randazzo B, Hirschberg T, Hirschberg H. Inhibition of the antigen activated T cell response by methylprednisolone is caused by inhibition of interleukin-2 (IL-2) production. *Int J Immunopharmacol* 1984 ; 6(5): 419-23
35. Pedersen BK, Beyer JM, Rasmussen A, Klarlund K, Pedersen BN, Helin P. Methylprednisolone pulse therapy induced fall in natural killer cell activity in rheumatoid arthritis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1984 Oct; 92(5): 319-23
36. Gourley MF, Austin HA 3d, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH. Methylprednisolone and cyclophosphamides, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 Oct; 125(7): 549-57
37. Boumpas DT, Austin HA 3d, Vaughn EM, Klippel SH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992 Sep 26; 340(8822) : 741-5
38. Parichatikanond P, Francis ND, Malasit P, Laohapand T, Nimannit S, Singchoovong L, Nilwarangkul S, Chirawong P. Lupus nephritis: clinicopathological study of 162 cases in Thailand. *J Clin pathol* 1986 Feb; 39(2): 160-6
39. Rush PJ, Baumal R, Shore A, Balfe JW, Schreiber M. Correlation of renal histopathology with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney Int* 1986 May; 29(5): 1066-71
40. Austin HA 3d, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984 Apr; 25(4): 689-95
41. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits,

- interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron* 1986; 44(4) : 309-19
42. Hill RD, Scott GW. Cytotoxic drugs for systemic lupus. *Br Med J* 1964 Feb 8; 1(5379) : 370-19
43. พิศิษฐ์ จีรวงศ์, สุมาลี นิมมานนิตย์, สุพัฒน์ วาณิชยการ, ลีนา ลิ่งชวงค์, สง่า นิลวรางกูร. ลูปีสของไต. การวิเคราะห์การรักษาในผู้ป่วย 163 ราย. *สารศิริราช* 1981 มี.ค; 33(3): 145-56
44. ชาญ โพนกุล, วิศิษฐ์ สติปรีชา, ชัญญู เพ็ญชาติ. การรักษา lupus nephritis ด้วย cyclophosphamide และ prednisolone. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร* 2519 ม.ค; 20(1): 1-7
45. Pollak VE. Glomerular thrombosis predicts progression of glomerulonephritis: can we prevent progression? *Am J Kidney Dis* 1995 Sep; 26(3): 535-40
46. Cucurull E, Gharavi AE. Thrombomodulin: a new frontier in lupus research?. *Clin Exp Rheumatol* 1997 Jan-Feb; 15(1): 1-4
47. Schinco P, Borchiellini A, Tampori G, Montaruli B, Garis G, Bazzan M, Pannocchia A, Modena V. Lupus anticoagulant and thrombosis: role of von Willebrand factor multimeric forms. *Clin Exp Rheumatol* 1997 Jan-Feb; 15(1): 5-10
48. Mackworth-Young CG, Andreotti F, Harmer I, Loizou S, Pottinger BE, Pearson JD. Endothelium-derived haemostatic factors and the antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* 1995 Mar; 34(3): 201-6
49. พิศิษฐ์ จีรวงศ์, สุพัฒน์ วาณิชยการ, สุมาลี นิมมานนิตย์, ลีนา ลิ่งชวงค์, สง่า นิลวรางกูร. การใช้ยากันเลือด กลายเป็นลิ่มและขาดภูมิคุ้มกันรักษาโรคไต อักเสบและลูปีสของไตชนิดที่เป็นรุนแรง. *สารศิริราช* 2522 มี.ค; 31(3): 347-61
50. อุษณา ลูวีระ, สุรวุฒิ ปรีชานนท์, วิญญู มิตรานันท์, พิศิษฐ์ จีรวงศ์, อัมพร บุญยรัตพันธุ์. Symposium on SLE with a special reference to lupus nephritis. *วิทยาศาสตร์นารีรักษ์* 2526 ม.ค.-ก.พ; 36: 37-61