

บทที่ 5



สรุป อภิปราย และข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังของผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึงอายุ 15 ปี ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) และได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine ในช่วงระหว่างตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 20 คน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายและมากกว่าเพศหญิง 1.85 เท่า สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา^{1,2}

แนวโน้มจำนวนผู้ป่วยรายปีที่ทำการศึกษามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตั้งแต่ปีพ.ศ. 2550 ถึงปี พ.ศ. 2552 ทั้งนี้อาจเนื่องจากการรักษาและติดตามผู้ป่วยเด็กโรค nephrotic syndrome ได้ทั่วถึงและต่อเนื่องมากขึ้น ทำให้สามารถวินิจฉัยโรค SRNS ได้รวดเร็วขึ้น และได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine เพิ่มมากขึ้น อาจเนื่องจากในปัจจุบันมีการแนะนำให้เลือกใช้ยา cyclosporine เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยภาวะ SRNS เพราะว่า มีประสิทธิภาพในการลด proteinuria มากกว่ายาอื่น รวมทั้ง cyclophosphamide ที่ในอดีตเคยเลือกใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา SRNS ตัวอย่างเช่น การศึกษาโดย Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled multicentre trial ที่เยอรมันตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2544 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2547 พบว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม SRNS ที่มีผลพยาธิวิทยาเป็นแบบ MCNS FSGS MesPGN ด้วย Cyclosporine ได้ผลดีกว่าการรักษาด้วย cyclophosphamide คือพบ complete remission (CR) หรือ partial remission (PR) เท่ากับ 9 คนจาก 15 คน คิดเป็นร้อยละ 60.0 และ 3 คนจาก 17 คน คิดเป็นร้อยละ 17.65 ตามลำดับ³ โดยแนะนำให้ใช้ยา cyclosporine รักษาผู้ป่วย SRNS คู่กับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน คือยา prednisolone จากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในครั้งนี้พบว่า การให้ยา cyclosporine สามารถทำให้ผู้ป่วย SRNS ส่วนใหญ่มี remission ได้ คิดเป็นร้อยละ 60.0 สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา ตัวอย่างเช่น Gargah Tahar และ Lakhous M Rachid ที่ทำการศึกษาในคนไข้เด็กตูนิเซีย (Tunisian) พบว่ามีผู้ป่วย SRNS ทั้งหมด 30 คน และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclosporine ควบคู่กับยา prednisolone แบบ CR (proteinuria น้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ร้อยละ 50.0 แบบ PR (proteinuria 10 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) ร้อยละ 30.0 และไม่ตอบสนองร้อยละ 20.0 แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยา cyclosporine เป็นยาเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรค SRNS¹³ หลังจากนั้นได้เริ่มมีการเสนอให้ใช้เพิ่มยาสเตียรอยด์แบบฉีด คือ methylprednisolone ฉีด

ทางเส้นเลือดดำควบคู่กับยา cyclosporine และยา prednisolone เพื่อช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น ตัวอย่างเช่น การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังของ Yuko Hamasaki โดยรักษาผู้ป่วย SRNS อายุระหว่าง 1 ปีถึงอายุ 18 ปี ด้วยยา methylprednisolone ฉีดทางเส้นเลือดดำเพิ่มควบคู่กับยา cyclosporine และยา prednisolone พบว่ามี remission ในผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาแบบ MCNS และ MesPGN ร้อยละ 82.1 และแบบ FSGS ร้อยละ 85.7⁷ โดยสรุปจากการศึกษาทั้งหมดสอดคล้องกับการศึกษานี้ว่ายา cyclosporine ช่วยให้ผู้ป่วยเด็กโรค SRNS มี remission เพิ่มมากขึ้น

ขนาดของยา cyclosporine และระยะเวลาที่ตอบสนองผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ในการศึกษานี้แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยขนาดยา cyclosporine เริ่มต้นประมาณ 3.0 ถึง 5.7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และมีการปรับขนาดยาและตรวจวัดระดับยา cyclosporine ให้ได้ระดับยาประมาณ 100 ถึง 150 นาโนกรัมต่อมิลลิตร ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยขนาดยาที่แนะนำไว้คือควรได้ระดับยา cyclosporine 100 ถึง 150 นาโนกรัมต่อมิลลิตร ในช่วงสามเดือนแรกของการรักษาด้วยยา cyclosporine หลังจากนั้นให้ได้ระดับยา cyclosporine 60 ถึง 100 นาโนกรัมต่อมิลลิตร ผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ส่วนใหญ่ที่ตอบสนองต่อยา cyclosporine มักจะเห็นผลในสามเดือนแรกของการรักษา แต่ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาต่อยา cyclosporine ใช้เวลามากกว่าสามเดือน (ดังในแผนภูมิ 1) สอดคล้องกับการศึกษาของ Gargah Tahar และ Lakhoua M Rachid ซึ่งใช้เวลานาน 4 เดือน¹³ ดังนั้นแล้ว การคาดเดาระยะเวลาที่ว่าผู้ป่วยเด็กโรค SRNS จะตอบสนองต่อยา cyclosporine นั้นทำได้ยาก แต่โดยส่วนมากถ้าเกิน 6 เดือนมักไม่ตอบสนองต่อยา cyclosporine ในการศึกษานี้ระยะเวลาที่นานที่สุดที่ผู้ป่วยเด็กโรค SRNS เข้าสู่ remission หลังรักษาด้วยยา cyclosporine คือ 23 เดือน

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต (histopathology) ของผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ในการศึกษาพบว่า ลักษณะแบบ diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis (MesPGN) พบมากที่สุด (ร้อยละ 30) รองลงมาคือ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (ร้อยละ 25) ต่างกับการศึกษาที่เคยมีมา ซึ่งจะพบลักษณะแบบ FSGS มากที่สุดในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS⁶ อาจเนื่องมาจากการศึกษาทำการการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยเด็กโรค SRNS เฉพาะที่ได้รับ การรักษาด้วยยา cyclosporine เท่านั้น

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อผลการรักษาของยา cyclosporine ในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS โดยปัจจัยด้านคลินิกที่ทำการศึกษาได้แก่ เพศ อายุที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรค nephrotic syndrome อายุที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรค SRNS และอายุที่เริ่มรับการรักษาด้วยยา cyclosporine พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาหลายการศึกษา ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Gargah Tahar และ Lakhoua M Rachid พบว่ามีผู้ป่วยเพศชายทั้งหมด 19 คน เพศ

หญิง 11 คน และอายุเฉลี่ยที่เริ่มรักษาด้วยยา cyclosporine คือ 8 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclosporine¹³ และหากพิจารณาผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต (histopathology) นั้นก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การรักษาผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ด้วยยา cyclosporine ให้ผลการรักษาใกล้เคียงกันในทุกแบบของพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไต ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Yuko Hamasaki และคณะ พบว่ามี remission ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยแบบ MCNS และ MesPGN ร้อยละ 82.1 และแบบ FSGS ร้อยละ 85.7 แต่โดยส่วนมาก complete remission มักพบในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS แบบ MCNS และ partial remission ในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS แบบ FSGS⁵ แต่การศึกษาค้างนี้พบว่า remission มากสุดในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS แบบ MesPGN แต่อาจเนื่องมาจากการศึกษาค้างนี้พบว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตที่พบมากที่สุดในการศึกษาผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ที่รักษาด้วยยา cyclosporine คือแบบ MesPGN แต่อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีผลต่อการรักษาของยา cyclosporine ต่อพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของยา cyclosporine คือ พิษต่อไต ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดของยา cyclosporine ดังนั้นควรมีการตรวจเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อติดตามผลทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine แม้ผล creatinine clearance จะปกติ ในการศึกษาที่ผ่านมาของ Habib R. และ Niaudet P. เสนอให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine แล้วประมาณ 2 ปี⁽¹⁶⁾ และการศึกษาของ Yuko Hamasaki พบว่าการตรวจชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine 12 ถึง 24 เดือนในคนไข้ 26 คนที่ค่า creatinine clearance คงปกติแต่มี 1 คนที่ยา cyclosporine มีผลต่อลักษณะชิ้นเนื้อไต โดยในการศึกษาค้างนี้ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตจากค่า creatinine clearance (คำนวณโดย Schwartz equation) หลังการรักษาด้วยยา cyclosporine มากกว่า 90 มิลลิกรัมต่อนาที่ต่อ 1.73 ตารางเมตรทุกราย แต่ไม่ได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อไตหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine ในการศึกษาครั้งนี้ ผลข้างเคียงของยา cyclosporine ที่สำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ ผลด้านความสวยงาม (cosmetics) โดยที่พบมากที่สุดคือ เหงือกโตผิดปกติ (gum hypertrophy) (ร้อยละ 88.89) สอดคล้องกับการศึกษาของ Gargah Tahar และ Lakhoua M Rachid ที่ไม่พบความแตกต่างของ creatinine clearance ก่อนและหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine และผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือ เหงือกโตผิดปกติ (gum hypertrophy) เช่นเดียวกัน¹³

การกลับเป็นซ้ำของโรค nephrotic syndrome หลังจากรักษาด้วยยา cyclosporine ในขณะที่ทำการลดขนาดยา หรือหลังจากหยุดยาแล้วนั้น สามารถเกิดขึ้นได้บ่อย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำของโรค nephrotic syndrome สูงถึงร้อยละ 58.33 โดยที่ผ่านมาได้มีการพยายามศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลา remission ในการรักษาด้วยยา cyclosporine ซึ่งการศึกษามาก่อนมา¹⁵ พบว่า

ผลการตอบสนองต่อยาสตีรอยด์ตั้งแต่เริ่มเป็นโรค nephrotic syndrome คือ ถ้าเป็นการตอบสนองต่อยาสตีรอยด์แบบพึ่งพา (steroid dependent nephrotic syndrome) จะให้ผลการรักษาดีกว่าแบบ SRNS ลักษณะพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อไตคือแบบ MCNS ให้ผลการรักษาดีกว่าแบบ FSGS และการใช้ขนาดยาสตีรอยด์ต่ำๆให้นานขึ้น (low dose prednisolone alternate day) ทำให้สามารถยืดระยะเวลา remission ได้ แต่ในการศึกษานี้ยังคงทำการรักษาถึงแม้ปัจจัยเบื้องต้นที่ผลต่อการตอบสนองของผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ที่รักษาด้วยยา cyclosporine เท่านั้น ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในปัจจัยต่างๆดังที่กล่าวมาแล้ว รวมถึงลักษณะของพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อไต โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อไตแบบ MCNS ทั้ง 3 คนไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclosporine อาจเนื่องมาจากการตรวจผลชั้นเนื้อไตไว้นานก่อนที่จะเริ่มรักษาด้วยยา cyclosporine ดังนั้นอาจมีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อไต รวมทั้งจำนวนประชากรที่ทำการรักษาในวิจัยนี้มีจำนวนน้อยด้วย

ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กโรค SRNS ที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclosporine ควบคู่กับยา prednisolone ควรให้ระดับยา cyclosporine ในเลือดประมาณ 100 ถึง 150 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร นานอย่างน้อย 7 เดือนและลดขนาดยา prednisolone อย่างช้าๆโดยให้แบบวันเว้นวันนานขึ้น เพื่อลดโอกาสการเกิดเป็นซ้ำ และมีการตรวจชั้นเนื้อไต (renal biopsy) ซ้ำหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine เป็นระยะเวลา 1 ถึง 2 ปี แม้ว่าค่า creatinine clearance ยังปกติ หากผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยา cyclosporine ได้หรือมีผลเสียต่อการทำงานของไต ควรพิจารณานำยาตัวอื่นมาใช้แทนยา cyclosporine เช่นยา Tacrolimus หรือยา Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นต้น

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

โดยสรุปแล้วพบว่า ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS) ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มีจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากการเข้าถึงการสาธารณสุขได้ดีกว่าในอดีต และลักษณะของผู้ป่วยเป็นเด็กชายมากกว่าเด็กหญิง และการดำเนินโรคของผู้ป่วยเด็ก SRNS ได้เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้น จากการนำยา cyclosporine มาใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาร่วมกับยา prednisolone แทนการใช้ยา cyclophosphamide ผู้ป่วยเด็ก SRNS มี remission เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 โดยเริ่มขนาดยา cyclosporine 3.0 ถึง 5.7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และปรับให้ได้ระดับยา cyclosporine ในเลือด 100 ถึง 150 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาอย่างน้อย 7 เดือนเพื่อให้ผู้ป่วยเด็ก SRNS มี remission ได้ โดยปัจจัยต่างๆเช่น เพศ, อายุที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรค nephrotic syndrome อายุที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรค SRNS และอายุที่เริ่มรับการรักษาด้วยยา cyclosporine ไม่สามารถทำนายการตอบสนองต่อยา cyclosporine ได้ ซึ่งผลข้างเคียงของยา

cyclosporine ที่ พบมากที่สุด คือ ภาวะ gum hypertrophy ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ พิษต่อไต ไม่พบความแตกต่างของค่า creatinine clearance ทั้งก่อนและหลังใช้ยา แต่ไม่ได้มีการตรวจชิ้นเนื้อไตซ้ำหลังการรักษาด้วยยา cyclosporine

จากผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ทำให้ทราบถึงทำให้ทราบถึงข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วยเด็ก SRNS โดยการศึกษาที่ผ่านมาส่วนมากทำในต่างประเทศ อาจมีผลของเชื้อชาติ พันธุกรรม ทำให้ข้อมูลบางส่วนเป็นไปในทางเดียวกันกับวิจัยที่ผ่านมา และมีข้อมูลบางส่วนที่แตกต่างออกไป ซึ่งเป็นจุดที่น่าจะมีความรู้เพิ่มเติมว่าข้อมูลที่แตกต่างกัน มีปัจจัยมาจากอะไร ตลอดจนปัจจัยด้านคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา cyclosporine ที่จากการศึกษาอาจไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาจเป็นข้อมูลเพื่อการทำวิจัยต่อยอดในเรื่องนี้ต่อไป ซึ่งน่าจะทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์อย่างมาก

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยใช้ข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ของผู้ป่วย ทำให้ขาดความครบถ้วนของข้อมูลบางส่วนและเกิดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลได้ เช่น ระยะเวลาในการรักษา ความร่วมมือในการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ ผลการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อวิเคราะห์ข้อมูลในบางส่วน ร่วมกับกลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนน้อยไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ทางสถิติได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นการศึกษานี้อาจใช้เป็นพื้นฐานในการเก็บข้อมูลเพื่อทำการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (prospective study) ของผู้ป่วยเด็ก nephrotic syndrome SDNS และ SRNS ทำให้สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อการวิเคราะห์ข้อมูลในอนาคตต่อไป